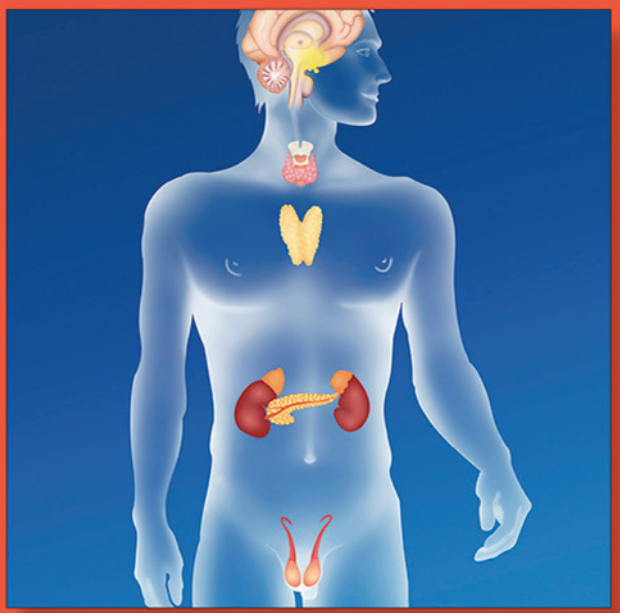
Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

Collège des enseignants d'Endocrinologie
CEEDMM

Les référentiels des Collèges

Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques



3e édition

Coordination
Pr J. Young

Réussir les
Epreuves Classantes Nationales

Conforme aux ECNi

- Tous les items de la discipline
- Dossiers progressifs corrigés
- Recommandations accessibles par flashcodes

ELSEVIER

Elsevier Masson

This page intentionally left blank

Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques

Chez le même éditeur

Dans la même collection

Anatomie pathologique, par le Collège français des pathologistes (CoPath), 2013.

Cardiologie, par le Collège national des enseignants de cardiologie – Société Française de Cardiologie (CNEC-SFC), 2e édition, 2014.

Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, par le Collège hospitalo-universitaire français de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie. 3e édition, 2014.

Dermatologie, par le Collège des enseignants en dermatologie de France (CEDEF). 6e édition, 2014.

Gériatrie, par le Collège national des enseignants de gériatrie (CNEG). 3e édition, 2014.

Gynécologie – Obstétrique, par le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français). 3e édition, 2015.

Hématologie, par la Société Française d'Hématologie. 2e édition, 2014.

Hépato-gastro-entérologie, par la Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie (CDU-HGE). 3e édition, 2015.

Imagerie médicale - Radiologie et médecine nucléaire, par le Collège des enseignants de radiologie de France (CERF) et le Collège national des enseignants de biophysique et de médecine nucléaire (CNEBMN), 2015.

Immunopathologie, par le Collège des enseignants d'immunologie, 2015.

Médecine physique et réadaptation, par le Collège français des enseignants universitaires de médecine physique et de réadaptation. 5e édition, 2015.

Neurologie, par le Collège français des enseignants en neurologie (CEN). 4e édition, 2015.

Nutrition, par le Collège des enseignants de nutrition. 2e édition, 2015.

Ophtalmologie, par le Collège des ophtalmologistes universitaires de France (COUF), 2e édition, 2013.

ORL, par le Collège français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. 3e édition, 2014.

Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, par l'Association française des enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL). 3e édition, 2013.

Pédiatrie, par A. Bourrillon, G. Benoist, le Collège national des professeurs de pédiatrie. 6e édition, 2014.

Réanimation et urgences, par le Collège national des enseignants de réanimation (CNER). 5e édition, 2015.

Rhumatologie, par le COFER (Collège français des enseignants en rhumatologie). 5e édition, 2015.

Santé publique, par le Collège universitaire des enseignants de santé publique (CUESP). 2e édition, 2015.

Urologie, par le Collège français des urologues (CFU). 3e édition, 2015.

Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques

Sous l'égide du CEEDMM

Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

Coordonné par :

Jacques Young

Professeur des universités-praticien hospitalier, service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, hôpitaux universitaires Paris Sud, site de Bicêtre, université Paris Sud

3e édition

Elsevier Masson



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.
Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.
Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
ISBN : 978-2-294-72368-1
e-ISBN : 978-2-294-73412-0

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux CEDEX
www.elsevier-masson.fr

Les auteurs

Coordination de l'ouvrage

Pr J.Young PU-PH, service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, Hôpitaux Universitaires Paris Sud site de Bicêtre, université Paris Sud.

Comité éditorial

Pr N. Chabbert-Buffet, Paris
Pr S. Christin-Maitre, Paris
Pr B. Gatta-Cherifi, Bordeaux
Pr S. Hadjadj, Poitiers
Pr Y. Reznik, Caen
Pr J. Young, Paris-Bicêtre

Auteurs

Dr L. Amar, Paris
Pr A. Bachelot, Paris
Dr E. Baudin, Paris-Villejuif
Pr J. Bertherat, Paris
Pr H. Bihan, Bobigny-Paris
Pr F. Borson-Chazot, Lyon
Dr C. Bouvattier, Paris
Pr E. Brucker, Paris
Pr P. Caron, Toulouse
Pr F. Castinetti, Marseille
Pr N. Chabbert-Buffet, Paris
Pr O. Chabre, Grenoble
Pr Ph. Chanson, Paris-Bicêtre
Pr S. Christin-Maitre, Paris
Pr E. Cosson, Bondy
Pr B. Delemer, Reims
Pr R. Desailloud, Amiens
Dr S. Eskenazi, Paris
Dr E. Feigerlova, Poitiers
Dr G. de Filippo, Paris-Bicêtre
Pr B. Gatta-Cherifi, Bordeaux
Pr J.-F. Gautier, Paris
Pr N. Germain, Saint-Étienne
Pr L. Groussin, Paris
Dr L. Guignat, Paris
Pr S. Hadjadj, Poitiers
Pr A. Hartemann, Paris
Dr C. Hurel, Caen
Pr N. Jeandidier, Strasbourg
Dr P. Kamenicky, Paris-Bicêtre
Pr V. Kerlan, Brest
Pr M. Klein, Nancy
Dr E. Kuhn, Paris-Bicêtre
Pr E. Larger, Paris
Pr H. Lefebvre, Rouen
Pr A. Linglart, Paris-Bicêtre
Pr R. Marechaud, Poitiers
Pr Ph. Moulin, Lyon
Pr G. Raverot, Lyon
Pr Y. Reznik, Caen
Pr P. Rodien, Angers
Pr V. Rohmer, Angers
Pr R. Roussel, Paris
Dr S. Salenave, Paris-Bicêtre
Pr A. Tabarin, Bordeaux
Dr F. Trémollière, Toulouse
Pr A. Vambergue, Lille
Pr M.-Ch. Vantyghem, Lille
Dr D. Vezzosi, Toulouse
Pr B. Vialettes, Marseille
Pr J.-L. Wemeau, Lille
Pr G. Weryha, Nancy
Pr J. Young, Paris-Bicêtre

Remerciements

Le comité éditorial remercie les membres du Collège des enseignants de nutrition d'avoir donné leur accord pour la reproduction du chapitre « Item 253 – Aptitude au sport chez l'adulte et l'enfant. Nutrition du sportif » issu de l'ouvrage *Nutrition* de la même collection.

Comité éditorial de l'édition précédente

Dr E. Baudin Paris-Villejuif
Pr F. Borson-Chazot, Lyon
Pr E. Bruckert, Paris
Pr P. Caron, Toulouse
Pr P. Chanson, Paris-Bicêtre
Pr S. Christin-Maître, Paris
Pr B. Conte-Devolx, Marseille
Pr P. Fénichel, Nice
Pr J.-F. Gautier, Paris
Pr L. Groussin, Paris
Pr N. Jeandidier, Strasbourg
Pr J.-M. Kuhn, Rouen
Pr E. Larger, Paris
Pr H. Lefebvre, Rouen
Pr R. Maréchaud, Poitiers
Pr M. Pugeat, Lyon
Pr P. Rodien, Angers
Pr V. Rohmer, Angers
Pr R. Roussel, Paris
Pr A. Tabarin, Bordeaux
Pr P. Touraine, Paris
Pr V. Kerlan, Brest
Pr B. Vialettes, Marseille
Pr J.-L. Wemeau, Lille
Pr J. Young, Paris-Bicêtre

Auteurs ayant participé aux éditions précédentes

Dr L. Amar, Paris
Dr A. Bachelot, Paris
Pr B. Bauduceau, Paris
Dr E. Baudin, Paris-Villejuif
Pr J. Bertherat, Paris
Dr A. Bennet, Toulouse
Pr F. Borson-Chazot, Lyon
Pr P. Bouchard, Paris
Dr C. Bouvattier, Paris
Pr J. Bringer, Montpellier
Pr T. Brue, Marseille
Pr E. Bruckert, Paris
Pr J.-C. Carel, Paris
Pr P. Caron, Toulouse
Dr F. Castinetti, Marseille
Dr L. Cazabat, Paris-Bicêtre
Dr N. Chabbert-Buffet, Paris
Pr O. Chabre, Grenoble
Pr P. Chanson, Paris-Bicêtre
Pr S. Christin-Maitre, Paris
Pr B. Conte-Devolx, Marseille
Dr C. Courtillot, Paris
Pr R. Desailloud, Amiens
Pr B. Delemer, Reims
Pr F. Duron, Paris
Pr D. Dewailly, Lille
Pr P. Fénichel, Nice
Pr J.-F. Gautier, Paris
Pr L. Groussin, Paris
Dr. L. Guignat, Paris
Pr. A. Hartemann,Paris
Pr N. Jeandidier, Strasbourg
Pr V. Kerlan, Brest
Dr P. Kamenicky
Pr J.-M. Kuhn, Rouen
Pr E. Larger, Paris
Pr P. Lecomte, Tours
Pr H. Lefebvre, Rouen
Pr L. Leenhardt, Paris
Dr A. Linglart, Paris
Pr R. Maréchaud, Poitiers
Pr P. Moulin, Lyon
Pr P. Niccoli-Sire, Marseille
Pr J. Orgiazzi, Lyon
Pr A. Penfornis,Evry
Pr P.-F. Plouin,Paris
Pr M. Pugeat,Lyon
Pr M.-L. Raffin-Sanson,Paris
Dr G. Raverot, Lyon
Pr Y. Reznik, Caen
Pr C. Ribot, Toulouse
Dr. L. Rocher, Paris, Bicêtre
Pr P. Rodien, Angers
Pr V. Rohmer, Angers

Pr R. Roussel, Paris
Dr S. Salenave, Paris-Bicêtre
Pr A. Tabarin, Bordeaux
Dr D. Taieb, Marseille
Pr I. Tauveron, Clermont-Ferrand
Pr. P. Touraine, Paris
Pr P. Thieblot, Clermont-Ferrand
Pr M.-P. Tissier, Limoges
Pr B. Vialettes, Marseille
Dr M.-C. Vantyghem, Lille
Dr D. Vezzozi, Toulouse
Pr J.-L. Wemeau, Lille
Pr J. Young, Paris-Bicêtre

This page intentionally left blank

Avant-propos

C'est avec un immense plaisir que nous mettons à disposition des étudiants en médecine préparant l'examen classant national (ECN) la troisième édition de l'abrégé du Collège des Enseignants en Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques (CEEDMM).

Cette troisième édition a été rendue nécessaire par les modifications importantes qui ont été introduites dans le programme de l'ECN.

Toute œuvre est perfectible et celle-ci n'est pas une exception. Plus de temps aurait certainement permis d'améliorer tel ou tel chapitre, ou d'apporter une iconographie encore plus irréprochable. Mais nous souhaitions répondre à la demande des étudiants et des enseignants, et mettre cet outil de référence à leur disposition dans les plus brefs délais.

Nous rappelons que cet ouvrage est le résultat du travail collectif des membres du CEEDMM ce qui fait qu'il s'agit d'un « étalon-or » de notre discipline. Il est naturellement considéré par tous les enseignants en Endocrinologie et Diabétologie de France comme la référence « officieuse » pour élaborer des questions pour l'ECN ainsi que dans l'établissement des grilles de correction.

Que tous les enseignants de notre spécialité ainsi que les collègues des spécialités sœurs ayant contribué à cet ouvrage soient ici remerciés.

Pr. Jacques Young
Membre du bureau du CEEDMM,
coordinateur de l'ouvrage.
Juillet 2016

This page intentionally left blank

Table des matières

Les auteurs V
Avant-propos IX
Abréviations XVII

I Connaissances

1 Item 35 – UE 2 Contraception 3
I. Description et mode d'action des différentes classes de contraception hormonale 3
II. Aspects pratiques de la prescription du traitement contraceptif 6
III. Contre-indications des contraceptifs oraux 7
IV. Indications et sélection des utilisatrices 7
V. Efficacité des différents moyens contraceptifs hormonaux 8
VI. Tolérance des contraceptifs oraux 10
VII. Surveillance de la contraception 12
VIII. Contraception hormonale chez les femmes à risque 13
IX. Contraception d'urgence 16

2 Item 37 – UE 2 Stérilité du couple : conduite de la première consultation 19
I. Généralités, définitions, prévalences 19
II. Interrogatoire 19
III. Examen clinique 21
IV. Examens complémentaires orientés 23
V. Étiologie de l'infertilité du couple 28
VI. Conclusion 32

3 Item 40 – UE 2 Aménorrhée 35
I. Conduite diagnostique 35
II. Causes des aménorrhées 40
III. Conclusion 51

4 Item 47 – UE 2 Puberté normale et pathologique 53
I. Puberté normale 53
II. Retards pubertaires 56
III. Pubertés précoces 61

5 Item 48 – UE 2 Pathologie génito-scrotale chez le garçon et chez l'homme : cryptorchidie 69
I. Cryptorchidie chez l'enfant 69
II. Cryptorchidie à l'âge adulte 71

6 Item 51 – UE 2 Retard de croissance staturo-pondérale 73
I. Les grandes phases de la croissance 73
II. Évaluation clinique de la croissance 74
III. Principales causes de retard statural 77
IV. Exploration d'un retard statural 81
V. Quand faut-il parler de petite taille « idiopathique » ? 82

7 Item 78 – UE 3 Dopage 83
I. Conduite dopante et objectifs du dopage 83
II. Substances hormonales utilisées 84
III. Le concept de passeport biologique 88
IV. La lutte contre le dopage en France 89

8 Item 120 – UE 5 Ménopause et andropause 93
Ménopause 93
I. Définition et diagnostic 93
II. Conséquences de la ménopause 94
III. Traitement hormonal de la ménopause, bénéfices et risques 96

IV. Moyens thérapeutiques . . . 98
V. Contre-indications et indications du traitement hormonal de la ménopause . . . 100
VI. Surveillance et durée du traitement . . . 102
VII. Alternatives thérapeutiques au traitement hormonal . . . 103
VIII. Conclusion . . . 103
Andropause . . . 105
I. Symptômes conduisant à une consultation médicale . . . 106
II. Affirmer l'hypogonadisme . . . 107
III. Différencier un hypogonadisme hypogonadotrope d'une insuffisance testiculaire primitive . . . 109
IV. Diagnostic étiologique . . . 109
V. Hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis à l'âge adulte . . . 110

9 Item 122 – UE 5 Trouble de l'érection . . . 113
I. Physiologie . . . 113
II. Définition . . . 114
III. Conduite diagnostique devant un trouble de l'érection . . . 114
IV. Étiologie . . . 117
V. Aspects endocriniens des troubles de l'érection . . . 117
VI. Prise en charge thérapeutique d'un trouble de l'érection . . . 123

10 Item 124 – UE 5 Ostéopathies fragilisantes . . . 127
I. Définition . . . 127
II. Classification . . . 127
III. Étiologie . . . 129
IV. Hyperthyroïdies et traitements par hormones thyroïdiennes . . . 134
V. Hypercortisolisme et corticothérapie . . . 135
VI. Hyperparathyroïdie primitive . . . 138
VII. Caractéristiques des ostéoporoses chez l'homme . . . 141

11 Item 207 – UE 7 Sarcoïdose . . . 143
I. Tableau endocrinien . . . 143
II. Tableau radiologique . . . 144
III. Diagnostic différentiel . . . 144
IV. Diagnostiquer une sarcoïdose hypothalamo-hypophysaire chez un patient suivi pour une sarcoïdose . . . 144
V. Diagnostiquer une sarcoïdose hypothalamo-hypophysaire chez un patient sans notion préalable de sarcoïdose . . . 145
VI. Principes du traitement . . . 147

12 Item 215 – UE 7 Pathologie du fer chez l'adulte et l'enfant : hémochromatose . . . 149
I. Définition . . . 149
II. Physiopathologie . . . 149
III. Manifestations cliniques . . . 152
IV. Diagnostic de l'hémochromatose . . . 155
V. Stades de l'hémochromatose primitive . . . 158
VI. Prise en charge thérapeutique . . . 158

13 Items 219, 220 – UE 8 Facteurs de risque cardiovasculaire, prévention. Dyslipidémies . . . 163
I. Définitions . . . 163
II. Facteurs de risque à prendre en compte . . . 165
III. Tabac . . . 168
IV. Hyperlipidémies . . . 169
V. Hypertension artérielle et risque cardiovasculaire . . . 178
VI. Diabète et risque cardiovasculaire . . . 179
VII. Prise en charge du risque cardiovasculaire . . . 179

14 Item 221 – UE 8 Hypertension artérielle de l'adulte : causes endocriniennes . . . 193
I. Hypertension et bilan minimal . . . 193
II. Politique de dépistage d'une HTA secondaire . . . 193

III. Hyperminéralocorticismes primaires . . . 196
IV. HTA endocrines iatrogènes . . . 200
V. Phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels . . . 201
VI. Syndrome de Cushing . . . 204
VII. Causes rares d'HTA endocrine . . . 208

15 Item 238 – UE 8 Hypoglycémie . . . 211
I. Définition . . . 211
II. Physiopathologie . . . 212
III. Symptômes et signes . . . 212
IV. Causes . . . 213

16 Item 239 – UE 8 Goitre, nodules thyroïdiens et cancers thyroïdiens . . . 219
Goitre . . . 219
I. Prérequis . . . 219
II. Définition . . . 220
III. Évaluation . . . 220
IV. Goitre simple . . . 221
V. Autres pathologies thyroïdiennes responsables de goitre . . . 225
Nodule thyroïdien . . . 227
I. Définition . . . 227
II. Épidémiologie . . . 227
III. Évaluation . . . 228
IV. Stratégies thérapeutiques . . . 232
V. Situations particulières . . . 233
Cancers thyroïdiens . . . 235
I. Mode de découverte . . . 235
II. Anatomie pathologique . . . 236
III. Facteurs pronostiques des cancers de la thyroïde . . . 236
IV. Prise en charge thérapeutique . . . 237

17 Item 240 – UE 8 Hyperthyroïdie . . . 247
I. Définition . . . 247
II. Syndrome de thyrotoxicose . . . 247
III. Étiologie des hyperthyroïdies . . . 250
IV. Formes cliniques des thyrotoxicoses selon le terrain . . . 257
V. Traitement des thyrotoxicoses . . . 258

18 Item 241 – UE 8 Hypothyroïdie . . . 265
I. Généralités et définition de l'hypothyroïdie . . . 265
II. Séméiologie de l'hypothyroïdie . . . 266
III. Étiologie des hypothyroïdies . . . 270
IV. Traitement . . . 274

19 Item 242 – UE 8 Adénome hypophysaire . . . 279
I. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un syndrome tumoral . . . 279
II. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un syndrome d'hypersécrétion . . . 282
III. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un tableau d'insuffisance antéhypophysaire . . . 291

20 Item 243 – UE 8 Insuffisance surrénale chez l'adulte et l'enfant . . . 297
I. Insuffisance surrénale lente . . . 297
II. Insuffisance surrénale aiguë . . . 309
III. Arrêt d'une corticothérapie . . . 312

21 Item 244 – UE 8 Gynécomastie . . . 315
I. Définition . . . 315
II. Physiopathologie . . . 315
III. Démarche diagnostique . . . 316
IV. Traitement . . . 321

22 Item 245 – UE 8 Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications . . . 323
Définition et diagnostic . . . 323
Diabète de type 1 . . . 325
I. Épidémiologie . . . 325
II. Physiopathologie . . . 326
III. Signes cliniques . . . 329
IV. Évolution . . . 331
V. Prise en charge thérapeutique . . . 333
VI. Cas particuliers . . . 341
Diabète de type 2 . . . 343
I. Épidémiologie . . . 343
II. Physiopathologie . . . 343
III. Signes cliniques et dépistage . . . 345
IV. Évolution . . . 348
V. Traitement . . . 348
Complications dégénératives et métaboliques du diabète . . . 359
I. Physiopathologie des complications vasculaires . . . 359
II. Rétinopathie diabétique . . . 361
III. Néphropathie diabétique . . . 369
IV. Neuropathie diabétique . . . 377
V. Macroangiopathie . . . 384
VI. Pied diabétique . . . 389
VII. Autres complications . . . 395
VIII. Complications métaboliques du diabète . . . 400

23 Item 249 – UE 8 Amaigrissement : causes endocrines . . . 407
I. Interrogatoire général . . . 407
II. Enquête alimentaire . . . 408
III. Examen clinique . . . 408
IV. Examens complémentaires . . . 409
V. Étiologie endocrinienne . . . 409

24 Item 251 – UE 8 Obésité de l'enfant et de l'adulte . . . 413
Obésité de l'adulte . . . 413
I. Définitions . . . 413
II. Épidémiologie . . . 414
III. Étiologie et histoire naturelle . . . 415
IV. Complications de l'obésité . . . 416
V. Abord clinique du patient obèse . . . 416
VI. Traitements . . . 418
Obésité de l'enfant et de l'adolescent . . . 423
I. Définition du surpoids et de l'obésité en pédiatrie . . . 423
II. Épidémiologie . . . 424
III. Étiologie et histoire naturelle . . . 424
IV. Complications de l'obésité . . . 426
V. Approche clinique . . . 428
VI. Traitement . . . 429

25 Item 252 – UE 8 Nutrition et grossesse : diabète gestationnel . . . 431
I. Rappels physiologiques . . . 431
II. Prise en charge du diabète connu avant la grossesse, ou diabète prégestationnel . . . 432
III. Prise en charge du diabète révélé par la grossesse, ou diabète gestationnel . . . 439

26 Item 253 – UE 8 Aptitude au sport chez l'adulte et l'enfant. Besoins nutritionnels chez le sportif . . . 445
I. Examen médical d'aptitude au sport . . . 445
II. Bénéfices et inconvénients de la pratique sportive chez l'adulte . . . 447
III. Bénéfices et inconvénients de la pratique sportive chez l'enfant . . . 448
IV. Besoins nutritionnels du sportif (enfant et adulte) . . . 450

27 Item 265 – UE 8 Désordres hydroélectrolytiques : hypocalcémie, dyskaliémie, hyponatrémie . . . 455
Hypocalcémie . . . 455
I. Diagnostic clinique . . . 455
II. Causes de l'hypocalcémie . . . 457
III. Traitement de l'hypocalcémie . . . 459
Hyperkaliémie, hypokaliémie : causes endocrines . . . 459
I. Hyperkaliémie . . . 459
II. Hypokaliémie . . . 461
Hyponatrémie d'origine endocrinienne - SIADH . . . 464
I. Définition . . . 464
II. Physiopathologie de l'hormone antidiurétique, ou vasopressine . . . 465
III. Diagnostic positif du SIADH . . . 465
IV. Diagnostic différentiel d'une hyponatrémie . . . 466
V. Diagnostic étiologique d'un SIADH . . . 467
VI. Traitement de l'hyponatrémie . . . 468

28 Item 266 – UE 8 Hypercalcémie . . . 471
I. Rappels physiologiques . . . 471
II. Définition biologique . . . 472
III. Clinique . . . 473
IV. Diagnostic étiologique . . . 474
V. Traitement . . . 481

29 Item 303 – UE 9 Tumeurs de l'ovaire : tumeurs hormono-sécrétantes . . . 485
I. Tumeurs ovariennes sécrétant des œstrogènes . . . 485
II. Tumeurs ovariennes sécrétant des androgènes . . . 486
III. Tumeurs germinales sécrétantes . . . 488

30 Item 305 – UE 9 Tumeurs du pancréas endocrine . . . 489
I. Définitions . . . 489
II. Grades histopronostiques . . . 489
III. Présentation clinique . . . 489
IV. Imagerie conventionnelle et fonctionnelle . . . 490

31 Item 310 – UE 9 Tumeurs du testicule : aspects endocriniens . . . 493
I. Tumeurs stromales . . . 493
II. Tumeurs germinales . . . 495
III. Inclusions surrénaliennes . . . 495
IV. Prise en charge des tumeurs testiculaires . . . 495

II Entraînement

Cas cliniques . . . 499
Énoncés et questions . . . 499
Réponses . . . 555

Index . . . 579

This page intentionally left blank

Abréviations

AA	Acide aminé
AC	Anovulation chronique
ACE	Antigène carcinoembryonnaire
ACTH	Hormone adrénocorticotrope
ADH	*Antidiuretic Hormone*
ADN	Acide désoxyribonucléique
AET	Apports énergétiques totaux
AFD	Association française des diabétiques
AFLD	Agence française de lutte contre le dopage
Afssaps	Agence nationale de sécurité sanitaire et des produits de santé, actuellement HAS (Haute Autorité de Santé)
AG	Acides gras
AGL	Acides gras libres
AH	Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIT	Accident ischémique transitoire
AJD	Aide aux jeunes diabétiques
AMA	Agence mondiale antidopage
AMH	Hormone antimüllérienne
AMIR	Anomalies microvasculaires intrarétiniennes
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Assistance médicale à la procréation
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANC	Apports nutritionnels conseillés
AOMI	Artériopathie des membres inférieurs
AP	Aménorrhée primaire
APECED	*Autoimmune Polyendocrinopathy Ectodermal Dystrophy*
Apo	Apolipoprotéine
APS	Syndrome polyendocrinien auto-immun
ARAII	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
AS	Aménorrhée secondaire
ASG	Autosurveillance glycémique
ASP	Abdomen sans préparation
ATS	Antithyroïdiens de synthèse
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVP	Accident de la voie publique
AVTE	Accident veineux thromboembolique
AZF	*Azoospermia Factor*
BK	Bacille de Koch
BMI	*Body Mass Index* (IMC)
BMU	*Bone Multicellular Unit*
CaSR	*Calcium Sensor*
CBG	*Corticosteroid Binding Globulin*
CFA	Compte des follicules antraux
CFTR	*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*
CLU	Cortisol libre urinaire
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV	Cytomégalovirus
cp.	Comprimé
CPK	Créatine phosphokinase
CRH	*Corticotropin Releasing Hormone*
CRP	*C Reactive Protein*
DAG	Diacylglycérol
DALA	Déficit androgénique lié à l'âge
DET	Dépense énergétique totale
DG	diabète gestationnel
DEXA	*Dual Energy X-ray Absorptiometry*
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DHT	Dihydrotestostérone
DID	Diabète insulinodépendant
DIDMOAD	Diabète insipide, diabète sucré, atrophie optique, surdité
DIU	Dispositif intra-utérin
DMO	Densité minérale osseuse
DMT1	*Divalent Metal Transporter 1*
DOC	Désoxycorticostérone
DPP-4	*Dipeptidyl Peptidase 4*
DS	Déviation standard
DT2	diabète de type 2
DXA	*Dual energy X-ray Absorptiometry*
DXM	Dexaméthasone
EAL	Exploration d'une anomalie lipidique
ECBU	Examen cytobactériologique des urines
ECG	Électrocardiogramme
EMAS	*European Male Aging Study*
EMG	Électromyogramme
ETP	Éducation thérapeutique du patient
FA	Fibrillation auriculaire
FC	Fréquence cardiaque
FDG	Déoxyglucose marqué au fluor
F-DOPA	F-dihydroxyphénylalanine
FGFR1	*Fibroblast Growth Factor Receptor 1*
FISH	*Fluorescence in situ hybridization*
FIV	Fécondation *in vitro*
FLU	Cortisol libre urinaire
FMR	*Fragile X Mental Retardation*
FMT	Fréquence maximale théorique
FSH	*Follicle Stimulating Hormone*
GAD	Décarboxylase de l'acide glutamique
GAJ	glycémie à jeun
GAPDH	Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase
GH	Hormone de croissance
GHRH	*Growth Hormone Releasing Hormone*
Gj	Glycémie à jeun
GLP-1	*Glucagon-Like Peptide 1*
GMP	Guanosine monophosphate
GMPc	GMP cyclique
GNAS	Sous-unité activatrice des protéines G
GnRH	Hormone libératrice de la gonadotrophine (aussi dénommée LHRH)

Gpp Glycémie postprandiale
GPR54 *G protein-coupled receptor 54*
HAIRAN *HyperAndrogenism, InsulinoResistance, Acanthosis Nigricans*
HAP Hyperaldostéronisme primaire
HAS Haute Autorité de Santé
HbA1c Hémoglobine glyquée
hCG Hormone gonadotrophine chorionique humaine
HDL *High-Density Lipoprotein*
HDLc HDL-cholestérol
HERS *Heart Estrogen Replacement Study*
HGPO Hyperglycémie par voie orale
HHA Hypogonadisme hypogonadotrophique acquis à l'âge adulte
HHM *Humoral Hypercalcemia of Malignancy*
HLA Human Leucocytes Antigens
HLP Hormone lactogène placentaire
HMG *Human Menopausal Gonadotropin*
HU Hauteur utérine
HVG Hypertrophie ventriculaire gauche
IA2 *Islet Antigen Number 2*
IAC Insémination intra-utérine avec sperme du conjoint
ICA Anticorps anti-îlots
ICSI Insémination intracytoplasmique du spermatozoïde
IDEFICS *Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health EFfects In Children and infants*
IDL *Intermediate-Density Lipoproteins*
IEC Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IgA Immunoglobuline A
IGF *Insulin-like Growth Factor*
IGFBP3 *Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3*
IM Intramusculaire
IMC Indice de masse corporelle (BMI)
INSL3 *Insulin-Like 3 (Leydig Cell)*
IOTF *International Obesity Task Force*
IPS Indice de pression systolique
IR Indice de résistance
IRC Insuffisance rénale chronique
IRM Imagerie par résonance magnétique
IRMA Immunoradiométrique
ITL Index de testostérone libre
IV Intraveineuse
IVG Interruption volontaire de grossesse
LADA *Latent Autoimmune Diabetes in Adult*
LCS liquide cérébrospinal
LDL *Low-Density Lipoprotein*
LDLc LDL-cholestérol
LH Hormone lutéinisante
LHRH *Luteinising Hormone Releasing Hormone*, gonadolibérine (GnRH)
L-T4 Lévothyroxine
MAP Menace d'accouchement prématuré
MAPA Mesure automatisée de la pression artérielle
MET *Metabolic Equivalent of Task*

MIBG	Méta-iodobenzyl-guanidine
MIBI	Méthoxy-isobutyl-isonitrile
MN	Métanéphrines
MODY	*Maturity Onset Diabetes of the Young*
MPP	Mal perforant plantaire
NASH	*Non Alcoholic Steatosis Hepatitis*
NCEP	*National Cholesterol Education Program*
NEM	Néoplasie endocrinienne multiple
NF1	Neurofibromatose de type 1
NFS	Numération-formule sanguine
NIS	Symporteur sodium-iodure
NPH	*Neutral Protamine Hagedorn*
NPT	Nombre de personnes à traiter
OAT	Oligo-asthéno-térato-spermie
OCT	Tomographie en cohérence optique
OMPK	Ovaires polymicrokystiques
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OPGR	Ostéoprotégérine
PA	Pression artérielle
PAD	Pression artérielle diastolique
PADAM	Déficit androgénique partiel de l'homme âgé
PAN	Péri-artérite noueuse
PAS	Pression artérielle systolique
PBR	Ponction-biopsie rénale
PH	Phéochromocytome
PKC	Protéine kinase C
PPAR	*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*
PPR	Panphotocoagulation rétinienne
PRL	Prolactine
PSA	Antigène spécifique de la prostate
PTH	Parathormone
PTHrp	*PTH-related peptide*
PTU	Propylthio-uracile
QS	Quantité suffisante
RA	Risque absolu
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières
RAR	Rapport aldostérone/rénine
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RD	Rétinopathie diabétique
RDNP	Rétinopathie diabétique non proliférante
RDP	Rétinopathie diabétique proliférante
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RMO	Recommandation médicale opposable
ROS	Espèces oxygénées réactives
RR	Risque relatif
RTSH	Récepteur de la TSH
SA	Semaines d'aménorrhée
SAP	Seringue électrique auto-pousseuse
SDH	Succinate déshydrogénase
SDHEA	Sulfate de déhydroépiandrostérone

SERM Modulateurs spécifiques du récepteur des œstrogènes
SFBMN Société française de biophysique et médecine nucléaire
SHBG *Sex-Hormone Binding Globulin*
SHOX *Short Stature Homeobox Gene*
SOPK Syndrome des ovaires polykystiques
SOPMK Syndrome des ovaires polymicrokystiques
SPECT Gamma caméra
SPECT/CT Couplage scintigraphie et scanner
T *Testostérone*
T3 *Triiodothyronine*
T4 *Tétraiodothyronine*
T4L T4 libre
TDM Tomodensitométrie
TE Troubles de l'érection
TeBG *Testosterone-Estradiol Binding Globulin*
TEDP Tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques
TEP Tomographie par émission de positons
TEP-TDM Caméras TEP couplées à un scanner
TESE *TEsticular Sperm Extraction*
TG Triglycérides
Tg Thyroglobuline
TGF *Transforming Growth Factor*
TH Traitement hormonal
THM Traitement hormonal de la ménopause
THS Traitement hormonal substitutif
TI-RADS *Thyroid Imaging Reporting and Data System*
TNE Tumeurs neuroendocrines
TPO Thyroperoxydases
TRH *Thyrotropin Releasing Hormone*
TSH *Thyroid Stimulating Hormone*, ou thyréostimuline
TT Testostérone totale
UH Unités hounsfield
UI Unités internationales
UIV Urographie intraveineuse
UPR *Unfolded Protein Response*
VCN Vitesse de conduction nerveuse
VHB Virus de l'hépatite B
VHL Von Hippel-Lindau
VIH Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL *Very Low-Density Lipoprotein*
VNTR *Variable Number Tandem Repeat*
VO_2 Consommation d'oxygène
VS Vitesse de sédimentation
WADA *World AntiDoping Agency*
WHI *Women Health Initiative*

This page intentionally left blank

I

Connaissances

This page intentionally left blank

CHAPITRE
1

Item 35 – UE 2
Contraception

I. Description et mode d'action des différentes classes de contraception hormonale
II. Aspects pratiques de la prescription du traitement contraceptif
III. Contre-indications des contraceptifs oraux
IV. Indications et sélection des utilisatrices
V. Efficacité des différents moyens contraceptifs hormonaux
VI. Tolérance des contraceptifs oraux
VII. Surveillance de la contraception
VIII. Contraception hormonale chez les femmes à risque
IX. Contraception d'urgence

Objectifs pédagogiques

- Prescrire et expliquer une contraception (voir item 326[1]).

I. Description et mode d'action des différentes classes de contraception hormonale

A. Œstroprogestatifs

1. Composition des œstroprogestatifs

Les œstroprogestatifs contiennent :

- un œstrogène synthétique, l'éthinyl-œstradiol, dont le dosage varie de 15 à 50 µg (15 à 40 µg pour les pilules minidosées et 50 µg pour les pilules normodosées), ou un œstrogène naturel (œstradiol 1,5 mg ou valérate d'œstradiol à dose variable dans une association quadriphasique) ;
- un progestatif dérivé de la 19-nortestostérone, dont il existe trois générations :
  - première génération : noréthistérone et lynestrénol ;
  - deuxième génération : lévonorgestrel et norgestrel ;
  - troisième génération : desogestrel, gestodène et norgestimate ;
- autres progestatifs utilisés dans les pilules combinées : drospirénone, acétate de chlormadinone, acétate de nomegestrol (en association avec l'œstradiol), dienogest (en association avec le valérate d'œstradiol) et acétate de cyprotérone.

Les progestatifs de première génération ont été obtenus à partir de la molécule de testostérone à laquelle on a fait subir deux modifications et dont le résultat est l'acquisition d'un fort pouvoir progestatif, d'une très forte diminution de l'activité androgénique et d'une résistance à la dégradation hépatique. Cependant, des effets secondaires persistent, notamment des inconvénients métaboliques et un effet androgénique non nul.

1. Item 326 – UE 10 – Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions : (…) contraceptifs.

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Les progestatifs de deuxième génération sont des gonanes. Ils présentent beaucoup moins d'effets secondaires métaboliques ou androgéniques, d'autant plus que leur biodisponibilité de 100 % permet de réduire les doses de façon très importante.

Les progestatifs de troisième génération ont une très forte affinité pour le récepteur de la progestérone et une plus faible affinité pour le récepteur des androgènes. Ils ont une activité antigonadotrope majeure, ayant permis de réduire encore la dose d'éthinyl-œstradiol. De plus, ils ont un effet androgénique moindre.

Toutes les pilules œstroprogestatives actuelles sont des pilules combinées associant dans chaque comprimé un œstrogène (éthinyl-œstradiol, œstradiol ou valérate d'œstradiol) et un progestatif (cf. *supra*), à dose constante ou à dose variable, d'où le terme de pilule monophasique (un seul dosage), biphasique ou triphasique (figure 1.1).

Les autres voies d'administration des œstroprogestatifs sont la voie transdermique (patch, figure 1.2) et vaginale (anneau, figure 1.3), avec un dosage faible d'éthinyl-œstradiol (respectivement 20 et 30 µg) associé à un progestatif de troisième génération.

2. Mode d'action

L'effet principal des œstroprogestatifs est d'inhiber l'ovulation, mais le progestatif joue aussi un rôle important vis-à-vis de la glaire cervicale et de l'endomètre (figure 1.4).

B. Progestatifs seuls

1. Microprogestatifs

Ils contiennent un progestatif de première, deuxième ou troisième génération faiblement dosé et administré *per os* en continu. Ils agissent principalement au niveau utérin (glaire cervicale et endomètre). Cependant, certains microprogestatifs, notamment ceux de troisième génération, ont également une activité antigonadotrope plus ou moins complète qui peut participer à l'action contraceptive.

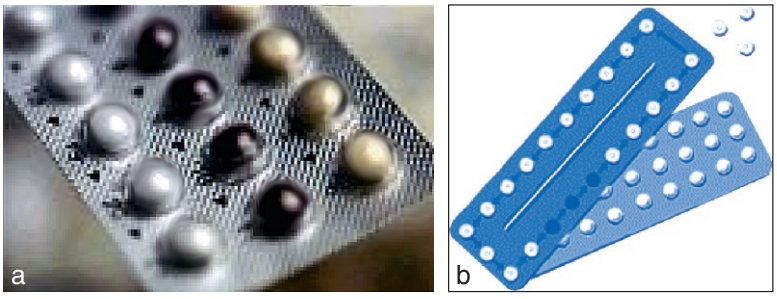


Fig. 1.1. Plaquettes de pilules.

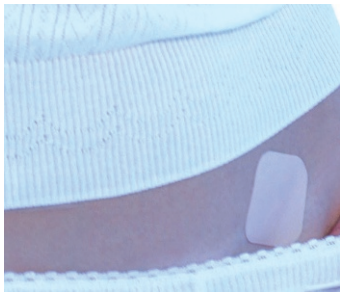


Fig. 1.2. Patch œstroprogestatif Evra® (laboratoire Janssen Cilag).

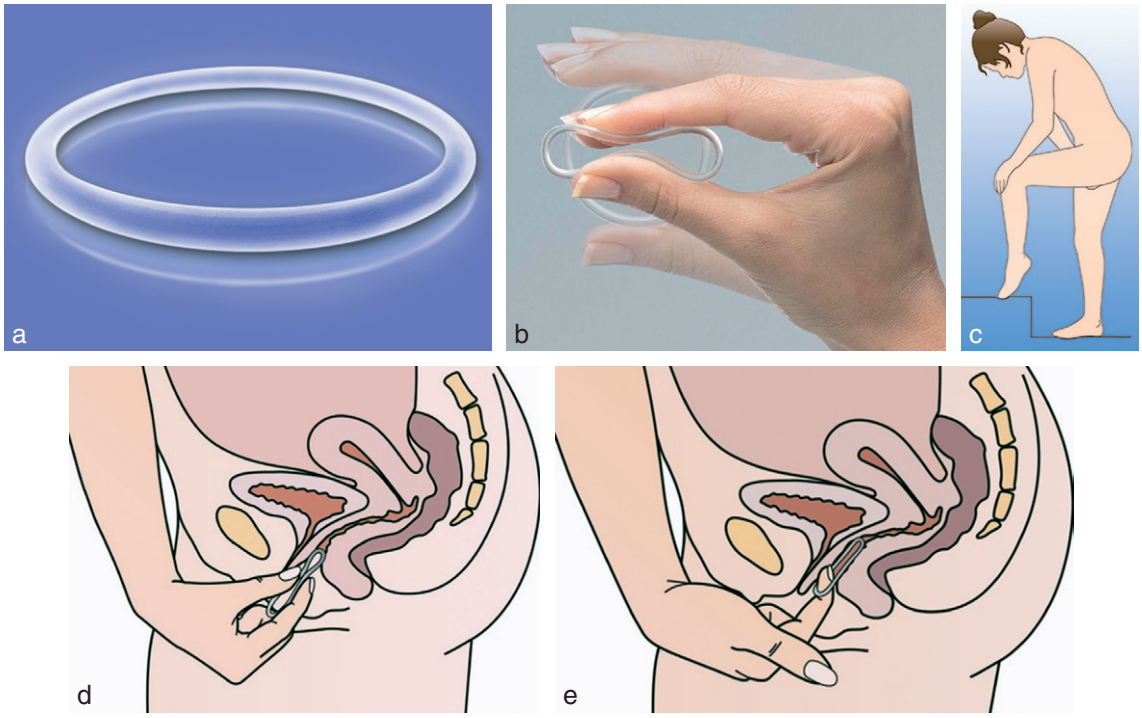


Fig. 1.3. Anneau vaginal Nuvaring® (laboratoire Organon).

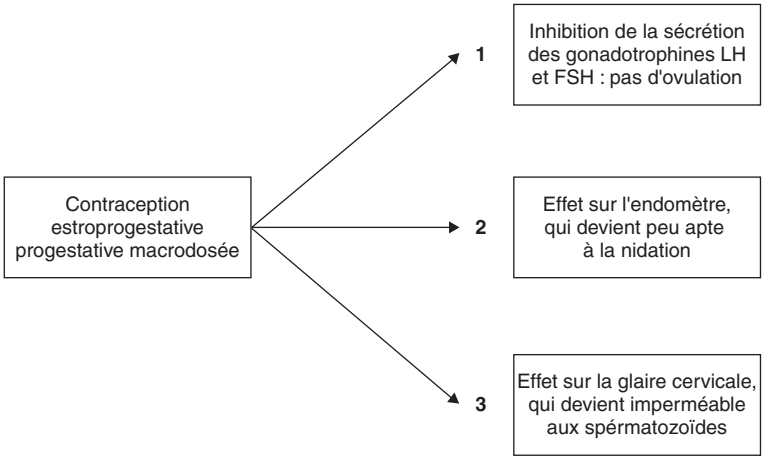


Fig. 1.4. Mécanismes d'action des contraceptifs oraux.
Les microprogestatifs agissent surtout sur « 2 » et « 3 ».

2. Macroprogestatifs

Les progestatifs sont habituellement utilisés dans le traitement de l'insuffisance lutéale ou des pathologies endométriales ou mammaires bénignes. Certains d'entre eux ont un fort pouvoir antigonadotrope et sont donc utilisables en contraception. Les médicaments dérivés de la 17-hydroxyprogestérone et de la 19-norprogestérone sont actuellement utilisés dans cette indication. Les dérivés de la 19-nortestostérone ne sont pas utilisés en contraception orale, en dehors des pathologies spécifiques pour lesquelles ils sont prescrits. Les progestatifs utilisés à titre contraceptif sont donnés lorsque les œstroprogestatifs sont contre-indiqués. Bien qu'ils n'aient pas l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, ils sont couramment utilisés chez les femmes à risque métabolique ou vasculaire.

Ils sont administrés 20 ou 21 jours sur 28, selon les habitudes des prescripteurs. Ils agissent en inhibant l'ovulation, d'une part, et au niveau utérin, d'autre part.

3. Autres modes d'administration

Les injections de progestatif retard ou la mise en place d'implants, permettant une administration continue de progestatif, sont une autre solution contraceptive particulièrement adaptée en cas d'oublis répétés. En France, le Nexplanon®, qui est commercialisé comme implant valable pour 3 ans, délivre de l'étonogestrel.

Enfin, il existe également un dispositif intra-utérin qui délivre un progestatif de deuxième génération (lévonorgestrel), le stérilet Mirena®. Celui-ci existe également dans un format adapté aux nullipares (Jaydess®).

II. Aspects pratiques de la prescription du traitement contraceptif

A. Œstroprogestatifs

La première plaquette est commencée le premier jour des règles. Les plaquettes suivantes sont reprises après 7 jours d'arrêt entre chaque cycle d'utilisation de 21 jours. Certaines pilules sont conditionnées pour une prise en continu : soit 21 cp. de pilule plus 7 cp. placebo, soit, dans le cas de certaines pilules minidosées, 24 cp. de pilule plus 4 cp. de placebo, ou 26 cp. actifs et 2 cp. placebo pour la pilule au valérate d'œstradiol.

La prise doit être régulière, sans oubli, au même moment de la journée.

En cas d'oubli, il faut prendre le comprimé oublié le plus vite possible et reprendre ensuite le comprimé suivant à l'heure habituelle. S'il reste moins de 7 cp. sur la plaquette, enchaîner directement avec la plaquette suivante. Si en revanche il reste plus de 7 cp., respecter la semaine habituelle d'arrêt entre les deux plaquettes.

Avec les pilules œstroprogestatives actuelles, faiblement dosées, aucun problème ne se pose lorsque l'oubli a duré moins de 12 heures. Au-delà, par prudence, une contraception mécanique est souhaitable pendant au moins 7 jours.

En ce qui concerne les autres voies d'administration, le patch œstroprogestatif se prescrit à raison d'un patch par semaine, 3 semaines sur 4. Enfin, l'anneau vaginal est inséré par la patiente elle-même et laissé en place pendant 3 semaines. Un nouvel anneau sera réinséré après une semaine d'interruption.

B. Microprogestatifs

Ils sont administrés *en continu* et doivent impérativement être pris *toujours à la même heure*. Le retard dans la prise ne doit pas dépasser 3 heures, à l'exception d'un microprogestatif de troisième génération, Cérazette®, pour lequel une durée de 12 heures est admise. Au-delà, une contraception mécanique est indispensable pendant au moins une semaine.

C. Macroprogestatifs

Ils se prennent 20 ou 21 jours par mois avec 8 ou 7 jours d'interruption respectivement (qu'il y ait ou non des règles pendant cette interruption). *Le premier comprimé est donné le 5^{e} jour du cycle*. La règle en cas d'oubli est la même que pour les œstroprogestatifs.

III. Contre-indications des contraceptifs oraux

A. Contre-indications aux œstroprogestatifs

1. Absolues

Les contre-indications absolues sont les suivantes :

- accidents ou antécédents thromboemboliques artériels ou veineux ;
- prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses veineuses ou artérielles ;
- lupus évolutif, connectivites, porphyries ;
- affections vasculaires, cardiaques, cérébrales ou oculaires ;
- valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes ;
- hypertension artérielle non contrôlée ;
- diabète compliqué de micro- ou de macroangiopathie ;
- tumeur maligne connue ou suspectée du sein, de l'utérus ou autre tumeur hormono-dépendante ;
- affections hépatiques sévères ou récentes ;
- hémorragies génitales non diagnostiquées ;
- tumeurs hypophysaires (contre-indication « officielle », à discuter au cas par cas) ; le microadénome à prolactine n'est pas une réelle contre-indication.

2. Relatives

Les contre-indications relatives sont les suivantes :

- tabagisme, âge > 35 ans ;
- diabète non compliqué, dyslipidémie ;
- obésité ;
- otosclérose ;
- tumeurs bénignes du sein ou de l'utérus ;
- insuffisance rénale ;
- cholestase récurrente ou prurit récidivant lors d'une grossesse antérieure ;
- hyperprolactinémie sans diagnostic étiologique préalable, allaitement ;
- inducteurs enzymatiques (il s'agit ici plus d'une perte d'efficacité, cf. *infra*) ;
- drépanocytose, maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).

B. Contre-indications aux macroprogestatifs et microprogestatifs

Micro- et macroprogestatifs ont peu de contre-indications absolues. Celles-ci sont principalement représentées par les cancers du sein ou de l'endomètre, l'insuffisance hépatique et les accidents thromboemboliques veineux récents. Le méningiome constitue également une contre-indication, par principe de précaution.

IV. Indications et sélection des utilisatrices

En l'absence de contre-indication absolue aux œstroprogestatifs (cf. *supra*), de lésion gynécologique et/ou de troubles des règles qui nécessitent une exploration diagnostique préalable, si le choix de la patiente est une contraception hormonale, il est recommandé d'utiliser une pilule

œstroprogestative dite minidosée (< 50 µg d'éthinyl-œstradiol) avec un progestatif de deuxième génération à faible dose (150 µg de lévonorgestrel) (RMO : ANSM, 2013). On choisira en premier lieu une pilule monophasique et remboursée par la Sécurité sociale (par exemple : Minidril®dosée a 30 µg d'éthinyl-œstradiol, plaquettes de 21 cp. actifs ; Optidril® dosée a 30 µg d'éthinyl-œstradiol, plaquettes de 21 cp. actifs et 7 cp. placebo ; Lovavulo® dosée a 20 µg d'éthinyl-œstradiol plaquettes de 21 cp. actifs ; Optilova® dosée a 20 µg d'éthinyl-œstradiol, plaquettes de 21 cp. actifs et 7 cp. placebo ; tableau 1.1).

NB : Le dispositif intra-utérin est l'alternative de première intention, y compris chez les femmes nullipares (utilisation de dispositifs adaptés, format « *short* »).

Le bilan préthérapeutique clinique et biologique fait l'objet de recommandation médicale opposable (RMO). Le choix de la contraception chez une femme à risque vasculaire doit être plus précisément discuté (cf. « Pour en savoir plus »).

Après l'âge de 35 ans, compte tenu du risque plus important de certaines pathologies (notamment thromboembolique et mammaire), le type de contraception doit être réévalué en fonction du terrain de chaque femme.

V. Efficacité des différents moyens contraceptifs hormonaux

A. Indice de Pearl

L'efficacité d'une méthode contraceptive est évaluée par l'indice de Pearl : $N \times 1\,200/NE$, où N est le nombre de grossesses accidentelles, et NE le nombre total de mois d'exposition. Ainsi,

Tableau 1.1. Contraceptifs oraux de première, deuxième et troisième générations commercialisés en France au 1er mars 2013

Génération de progestatifs	Dénomination commune (DC)	Phases	Dosage	Spécialités	Posologie
1re	Noréthistérone (NET)	Triphasique	NET 500 puis 750 µg puis 1 000 µg, EE 35 µg	Triella®	21 cp. (+ 7 j d'arrêt)
2e	Lévonorgestrel (LNG)	Monophasique	LNG 150 µg, EE 30 µg	Minidril®, Ludéal®, Zikiale®	21 cp. (+ 7 j d'arrêt)
				Optidril®	21 cp. actifs + 7 placebos
			LNG 100 µg, EE 20 µg	Leeloo®, Lovavulo®	21 cp. (+ 7 j d'arrêt)
				Optilova®	21 cp. actifs + 7 placebos
		Biphasique	LNG 150 puis 200 µg, EE 30 puis 40 µg	Adépal®, Pacilia®	21 cp. (7 + 14) + 7 j d'arrêt
		Triphasique	LNG 50 puis 75 puis 125 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Trinordiol®, Amarance®, Daily®, Evanecia®, Perléane®	21 cp. (6 + 5 + 10) + 7 j d'arrêt
	Norgestrel	Monophasique	Norgestrel 500 µg, EE 50 µg	Stédiril®	21 cp. (+ 7 j d'arrêt)

3e	Désogestrel (DSG)	Monophasique	DSG 150 µg, EE 20 µg	Mercilon®, Désobel® 150/20, Biogaran 150/20®	21 cp. (+ 7 j d'arrêt)
			DSG 150 µg, EE 30 µg	Varnoline®, Désobel® 150/30, Biogaran 150/30	21 cp. (+ 7 j d'arrêt)
				Varnoline continu®	21 cp. actifs + 7 placebos
	Gestodène (GSD)	Monophasique	GSD 60 µg, EE 15 µg	Mélodia®, Minesse®, Sylviane®, Edenelle® 60/15, Biogaran, Téva	24 cp. actifs + 4 placebos
			GSD 75 µg, EE 20 µg	Harmonet®, Méliane®, Carlin® 75/20, Efezial® 75/20, Félixita® 75/20Actavis, Arrow, Biogaran, EG, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Téva, Zentiva, Zydus	21 cp. (+ 7 j d'arrêt)
			GSD 75 µg, EE 30 µg	Minulet®, Monéva®, Carlin 75/30®, Efezial 75/30®, Félixita 75/30®Actavis, Arrow, Biogaran, EG, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Téva, Zentiva, Zydus	21 cp. (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	GSD 50 puis 70 puis 100 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Phaéva®, Tri-Minulet®	21 cp. (6 + 5 + 10)+ 7 j d'arrêt
	Norgestimate (NGM)	Monophasique	NGM 250 µg, EE 35 µg	Cilest®, Effiprev®	21 cp. (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	NGM 180 µg puis 215 µg puis 250 µg, EE 35 µg	Tricilest®, Triafemi®	21 cp. (7 + 7 + 7) + 7 j d'arrêt

EE : éthinyl-œstradiol ; j : jour ; cp. : comprimé.

un indice de Pearl à 0,1 % indique la survenue d'une grossesse parmi 1 000 femmes pendant un an (12 000 cycles).

Il n'y a pas de différence notable d'efficacité contraceptive entre les différents œstroprogestatifs. Les valeurs élevées observées pour certaines pilules incluent en réalité les oublis de prise de pilule : les échecs de la méthode sont alors attribuables non pas au contraceptif lui-même mais à sa mauvaise utilisation (oubli accidentel, par exemple). Le taux d'interruption de la prise est en effet de 10 % en moyenne, selon une enquête, sans différence significative entre les différents types de pilule. On estime que l'indice de Pearl sous œstroprogestatif correctement utilisé est de l'ordre de 0 à 0,07 %, ce qui représente le plus faible taux d'échec de toutes les méthodes contraceptives réversibles.

Les microprogestatifs ont un indice de Pearl compris entre 1 et 2. On ne connaît pas l'indice de Pearl des progestatifs macrodosés car on ne dispose pas d'étude à grande échelle des macroprogestatifs dans cette indication.

À titre comparatif, la ligature des trompes assure un indice de Pearl de 0,13, le dispositif intra-utérin (DIU) ou stérilet de 1,5, le diaphragme de 1,9, les préservatifs de 3,6, la méthode du retrait de 6,7, l'utilisation de spermicides de 12 et la méthode des températures de 15,5.

B. Interactions médicamenteuses

Certains médicaments inducteurs enzymatiques (rifampicine, médicaments anticomitiaux, barbituriques, antiviraux : ritonavir, etc.) réduisent l'efficacité des contraceptifs oraux œstro-progestatifs, en particulier faiblement dosés, et des microprogestatifs en accélérant leur dégradation et en diminuant leur pouvoir contraceptif.

Certaines plantes vendues en tisanes par exemple, comme le millepertuis, sont également des inducteurs enzymatiques.

C. Cas particulier de l'adolescente

Malgré des campagnes d'information (y compris chez les jeunes femmes qui ont des consultations régulières avec un gynécologue ou avec un médecin généraliste), on note une sous-utilisation ou une mauvaise utilisation de la contraception orale chez les adolescentes, ce qui explique la survenue de grossesses non désirées dans cette population. Un travail de prévention sur ce sujet, avec en particulier une information sur la contraception d'urgence (cf. *infra*), est indispensable afin de réduire le nombre d'interruptions volontaires de grossesse. Le stérilet n'est plus une contre-indication chez la nullipare, tant que l'indication est correctement posée et la surveillance régulière. Enfin, il faut toujours penser à la prévention des infections sexuellement transmissibles, en insistant systématiquement sur l'intérêt du préservatif, qui reste le seul mode de prévention.

Rappelons que depuis la loi de 1975, toute adolescente mineure peut obtenir une consultation anonyme et gratuite de contraception ainsi que la délivrance gratuite de la pilule dans un centre de planification familiale. La loi du 4 juillet 2001 autorise tous les médecins à prescrire une contraception hormonale à une mineure sans le consentement des titulaires de l'autorité parentale (art. L. 5134). L'examen gynécologique ne sera réalisé que si la jeune fille le souhaite.

VI. Tolérance des contraceptifs oraux

A. Œstroprogestatifs

1. Effets secondaires mineurs

Dans la plupart des cas, la pilule œstroprogestative est bien tolérée. Cependant, compte tenu de la grande variabilité du métabolisme, en fonction de chaque individu certains effets secondaires, tels que des nausées, des vomissements, des jambes lourdes, des mastodynies, une acné, un hirsutisme et des migraines sont parfois observés. En revanche, on ne retrouve pas de prise de poids significative sous pilule.

2. Tolérance métabolique

Une augmentation des triglycérides, une altération possible du métabolisme glucidique et des modifications variables du cholestérol et de ses fractions, en fonction du progestatif utilisé et de la dose d'éthinyl-œstradiol, justifient la surveillance métabolique telle qu'elle est recommandée dans les RMO.

3. Hémostase

Les œstroprogestatifs activent la coagulation mais augmentent la fibrinolyse.

Le risque de thrombose semble surtout lié à un terrain prédisposant qu'il faudra dépister (thrombophilie) par l'interrogatoire, en cherchant des antécédents personnels et familiaux

d'accident veineux thromboembolique. Au moindre doute, une consultation auprès d'un spécialiste de l'hémostase s'impose.

D'un point de vue épidémiologique, une association entre la survenue d'un accident veineux thromboembolique et la prise d'une contraception orale a été notée ; elle est peut-être supérieure lorsque le progestatif utilisé est de troisième génération (désogestrel et gestodène) ou contient d'autres progestatifs (drospirénone ou acétate de cyprotérone). Cependant, ce risque reste très faible dans l'absolu : il passe de 1 pour 10 000 par an chez les non-utilisatrices à 3,4 pour 10 000 femmes par an chez les utilisatrices de pilule œstroprogestative de deuxième génération. Il est deux fois plus élevé lorsque la pilule est de troisième génération (désogestrel ou gestodène) ou contient de la drospirénone ou de l'acétate de cyprotérone. Ce surrisque concerne également les anneaux vaginaux œstroprogestatifs et les patchs contraceptifs.

4. Tolérance vasculaire

Les contraceptifs oraux œstroprogestatifs produisent chez certaines femmes une faible augmentation de la pression artérielle, justifiant sa surveillance régulière.

Une association entre l'utilisation de la contraception orale et la survenue d'accidents vasculaires coronariens ou cérébraux a été notée, mais ce risque est faible et tient essentiellement à un tabagisme associé qui multiplie le risque par 11.

5. Risque carcinologique

Cancer de l'ovaire

Le risque de cancer de l'ovaire est diminué de 50 % chez les femmes utilisant une contraception orale par rapport aux femmes n'en utilisant pas.

Cancer de l'endomètre

Le risque diminue de 50 % avec les pilules combinées.

Cancer du sein

Certaines études semblent indiquer l'association à une très faible augmentation du risque de cancer du sein. Heureusement, il s'agit surtout de formes localisées, facilement dépistées par un examen régulier. On peut d'ailleurs se demander s'il ne s'agit pas de biais de dépistage (plus de femmes sous contraception orale ont en effet un examen gynécologique de dépistage).

Reste toutefois le problème des mastopathies bénignes qui peut faire modifier le type de contraception orale.

B. Microprogestatifs

Ils ont une mauvaise tolérance gynécologique. Le principal inconvénient est la survenue de troubles des règles : *spotting*, irrégularités menstruelles ou aménorrhée. Ils peuvent être responsables de l'apparition d'un aspect multifolliculaire des ovaires à l'échographie, pouvant faire évoquer à tort un syndrome des ovaires polykystiques, par le biais d'une inhibition gonadotrope partielle.

Un risque de grossesse extra-utérine semble également associé à l'utilisation de microprogestatifs ; il faut donc savoir y penser, ce d'autant que le diagnostic est difficile du fait des troubles des règles.

Ils n'ont en revanche pas d'effet secondaire métabolique.

C. Macroprogestatifs

Le principal inconvénient des macroprogestatifs est la survenue d'une hypoœstrogénie (qui pourrait avoir des conséquences à long terme sur la minéralisation osseuse, démontrée pour

les macroprogestatifs injectables par exemple) et d'une atrophie endométriale avec, comme conséquence, une aménorrhée fréquente et des *spottings*. Cela justifie pour certains l'association à une prescription de 17β-œstradiol (ou 17β-E2) pendant 20 jours par mois, en l'absence de contre-indication, par voie percutanée en cas de profil métabolique à risque.

VII. Surveillance de la contraception

Les patientes utilisant des contraceptifs hormonaux sont impliquées dans cette surveillance et doivent être informées (éducation thérapeutique) :

- des événements pouvant diminuer l'efficacité de leur contraception : (traitement concomitant ou autres inducteurs enzymatiques (cf. *supra*), oubli, épisode de vomissements ou de diarrhée) et de la conduite à tenir (oubli de pilule) ; on rappelle également que les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique induisant une malabsorption ne peuvent pas utiliser de contraception orale ;
- des signes évoquant une complication des œstroprogestatifs et de la nécessité de consulter rapidement et notamment : céphalée, déficit sensitivomoteur, douleur et/ou œdème d'un membre inférieur, dyspnée, douleur thoracique ; une fiche spécifique a été mise à disposition pour les utilisatrices de l'association Diane 35® et ses génériques (éthinyl-œstradiol 35 µg par jour et acétate de cyprotérone 2 mg) ;
- des circonstances pouvant augmenter le risque de survenue des complications vasculaires, notamment voyage en avion prolongé, et prévention par hydratation et mobilisation régulière, tabagisme, surpoids, alitement, etc.

Le site suivant peut être consulté pour obtenir des documents d'information à destination des patientes : http://www.choisirsacontraception.fr/moyens-de-contraception/la-pilule/.

La surveillance, qu'elle soit clinique ou paraclinique, d'une contraception œstroprogestative fait l'objet de RMO (HAS, juillet 2013). Ce n'est pas le cas des autres types de contraception, micro- et macroprogestatives, pour lesquelles la surveillance est principalement clinique avec une fréquence adaptée au cas par cas.

A. Examen clinique

L'examen clinique préthérapeutique fait l'objet d'une RMO qui impose l'examen gynécologique pelvien et la réalisation d'un frottis cervico-vaginal. Celui-ci n'est pas utile avant le 25e anniversaire en absence de symptômes et l'examen gynécologique n'est pas systématique chez les femmes très jeunes asymptomatiques.

L'examen clinique comportant au minimum et obligatoirement une mesure de la pression artérielle est ensuite répété tous les 3 mois pendant les 6 premiers mois, puis tous les 6 mois, et avant tout renouvellement.

Il s'assure de la bonne tolérance clinique de la contraception orale (examen des seins, *prise de la pression artérielle* et vérification de la stabilité du poids) par la recherche des signes d'hyper- ou hypoœstrogénie (hyperœstrogénie : tension mammaire ; hypoœstrogénie : sécheresse vaginale) ou d'hyperandrogénie (acné…).

Lorsque la tolérance est médiocre, un changement de type de pilule, mieux adapté, est indiqué.

B. Surveillance biologique

Elle fait l'objet de RMO.

1. Patiente sans antécédent

Dans les cas d'absence d'antécédent personnel ou familial métabolique, de maladie thromboembolique ou de tabagisme, et si l'examen clinique est normal, on réalisera simplement un

dosage de cholestérol total, triglycérides et glycémie à jeun, 3 à 6 mois après le début de la prise de la pilule œstroprogestative, puis tous les 5 ans si ce bilan est normal et en l'absence de fait nouveau. Le bilan biologique préthérapeutique n'est donc pas systématique.

2. Facteurs de risque

Lorsque les femmes présentent des facteurs de risque de dyslipidémie ou de diabète, on pratiquera le dosage du cholestérol total, des triglycérides et de la glycémie à jeun, avant la prescription de la contraception œstroprogestative, en faisant un contrôle 3 à 6 mois après le début, puis tous les 5 ans si ce bilan est normal et en l'absence de fait nouveau.

C. Surveillance gynécologique

Il faut rechercher des métrorragies et des *spottings*, pouvant apparaître plus particulièrement dans les premiers mois d'utilisation. Elles cèdent généralement spontanément, notamment par la régularisation de la prise de pilule si celle-ci était mal prise et il n'y a pas lieu, dans ces conditions, d'interrompre le traitement. Si les saignements persistent ou apparaissent après utilisation prolongée, la recherche d'une cause organique s'impose (notamment infection mais aussi lésion endométriale).

Le frottis cervico-utérin est réalisé à partir du 25e anniversaire et jusqu'à 64 ans. Deux frottis sont réalisés à un an d'intervalle puis tous les 3 ans en cas de normalité (RMO). Le frottis n'est donc pas systématique avant la prescription d'une contraception œstroprogestative, en fonction de l'âge. L'utilisation d'une contraception orale ne modifie pas le rythme de réalisation des frottis si aucune anomalie ne justifie leur réalisation plus précocement.

VIII. Contraception hormonale chez les femmes à risque

A. Femme diabétique

La contraception de la femme diabétique pose le problème du risque métabolique et vasculaire. Elle est cependant indispensable car les grossesses doivent être impérativement planifiées en raison du risque d'aggravation chez la mère des complications dégénératives du diabète au cours de la grossesse et du risque gravidique et fœtal lié à l'hyperglycémie (cf. item 252 au chapitre 25, « Diabète gestationnel »).

1. Contraception non hormonale

Le recours à une contraception non hormonale doit être envisagé chez une femme diabétique avec micro- ou macroangiopathie, ou après 15 ans d'évolution d'un diabète de type 1.

La contraception locale peut être suffisante chez une diabétique nullipare ayant des rapports sexuels épisodiques ou désirant une protection contre les infections sexuellement transmissibles.

Le dispositif intra-utérin est la méthode de choix chez la multipare dont le diabète est bien équilibré, sauf s'il existe des antécédents infectieux pelviens ou de grossesse extra-utérine.

2. Contraception hormonale

Le choix d'une contraception hormonale se pose le plus souvent pour une diabétique, insulinodépendante ou non, nullipare ou multipare, et ne pouvant bénéficier d'un dispositif intra-utérin.

Œstroprogestatifs

Les restrictions formelles à la contraception œstroprogestative chez la diabétique restent :

- le tabagisme, plus que pour toute autre femme, et cela quel que soit l'âge ;
- le mauvais équilibre du diabète ;
- l'hypertension artérielle associée ;
- le surpoids ;
- le diabète compliqué, *a priori*.

La crainte d'un risque vasculaire lié à l'utilisation d'œstroprogestatifs doit être prise en considération chez une femme diabétique. Classiquement, les œstroprogestatifs chez une diabétique de type 1 sont contre-indiqués après 15 ans de diabète, s'il existe une néphropathie ou une rétinopathie compliquée. La présence, en plus du diabète, de facteurs de risque tels que le tabagisme, le surpoids et/ou une dyslipidémie (en particulier une hypertriglycéridémie) fait souvent préférer, pour la femme diabétique, la contraception par des progestatifs.

Progestatifs

L'emploi des microprogestatifs peut être limité par leur mauvaise tolérance gynécologique et par l'absence de sécurité contraceptive en cas d'oubli. C'est la raison pour laquelle l'utilisation des progestatifs dérivés de la 19-norprogestérone (macroprogestatifs) constitue une méthode de contraception de plus en plus utilisée chez la femme diabétique, en particulier après 40 ans, lorsque le stérilet est contre-indiqué.

B. Cas de contraception et dyslipidémie

La pilule œstroprogestative a peu d'effet chez les patientes normolipidémiques, mais elle peut augmenter de façon très significative les lipides chez la femme dyslipidémique.

L'utilisation de la pilule doit donc être soigneusement évaluée et réservée aux patientes bien corrigées par la diététique ou les hypolipémiants, chez qui l'augmentation des lipides secondaire à la pilule est modérée et chez qui la contraception hormonale n'a pas d'alternative acceptable.

La pilule peut être prescrite jusqu'à 3 g/l de cholestérolémie totale à condition qu'il n'y ait pas d'autres facteurs de risque vasculaire (tabac) et qu'il y ait prescription suivie d'une diététique adaptée (pauvre en graisses saturées).

La pilule ne doit pas être prescrite en cas d'hypertriglycéridémie supérieure à 2 g/l, mais il peut y avoir discussion si l'anomalie est corrigée.

La contre-indication est formelle si des facteurs de risque surajoutés se cumulent (tabac, par exemple, ou âge > 35 ans).

En cas d'hyperlipidémie, il semble préférable d'utiliser les contraceptions les plus faiblement dosées en œstrogènes, ou encore les microprogestatifs ou les macroprogestatifs.

C. Risque de contraception et thrombose veineuse

1. Facteurs prédisposants

Certaines anomalies de l'hémostase, associées à un risque de thrombose veineuse, sont bien connues chez les femmes jeunes. Il s'agit soit d'anomalies génétiques (déficit en antithrombine, en protéine C ou S, résistance à la protéine C activée, mutation du facteur V Leiden, etc.), soit d'anomalies acquises tels les anticorps anticoagulants circulants de type lupique.

En dehors de ces anomalies, les antécédents personnels et l'existence d'antécédents familiaux de thrombose veineuse représentent également un facteur de risque ainsi que certaines circons-

tances favorisantes telles que l'obésité, un acte chirurgical (justifiant l'interruption des œstroprogestatifs au moins 1 mois avant) ou l'immobilisation prolongée (alitement, fracture, etc.).

2. Dépistage des femmes à risque

Un interrogatoire orienté doit permettre de sélectionner les patientes dites à risque, en fonction de leurs antécédents personnels et/ou familiaux (tableau 1.2, ANSM, février 2014).

Le type de thrombose, notamment son intensité, les récidives, l'âge de survenue (avant ou après 45 ans), la recherche d'un facteur favorisant et, enfin, l'existence de fausses couches à répétition évoquent la présence d'un anticoagulant circulant anti-cardiolipine de type lupique. Des antécédents familiaux de thrombose avant 45 ans conduisent à la recherche d'une pathologie thrombophilique prédisposante.

Les examens hématologiques suivants doivent alors être demandés chez les femmes à risque avant la mise sous pilule œstroprogestative (RMO, HAS juillet 2013) :

- temps de Quick, temps de céphaline activée, qui permettront la détection d'un anticoagulant circulant ;
- dosage de l'antithrombine, dosage de la protéine C, dosage de la protéine S, test de résistance à la protéine C activée ;
- recherche d'une mutation du facteur V (Leiden) et d'une mutation du facteur II (prothrombine).

Chez les femmes qui ont un antécédent familial documenté d'anomalie de l'hémostase, cette anomalie sera recherchée systématiquement avant la prescription de la pilule œstroprogestative.

3. Prescription

En cas d'antécédent thromboembolique ou d'anomalie de l'hémostase, l'acétate de chlormadinone (Lutéran®) peut être utilisé ou, éventuellement, l'acétate de cyprotérone (Androcur®) ou le lévonorgestrel (Microval®), après avis d'un spécialiste de l'hémostase.

Les œstrogènes sont contre-indiqués. Les œstrogènes naturels (œstradiol) par voie cutanée semblent neutres sur l'hémostase. Leur prescription devra être envisagée par un spécialiste de l'hémostase.

D. Femmes hypertendues

L'utilisation de contraceptifs oraux s'accompagne d'une élévation modérée de la pression artérielle. Moins de 5 % des utilisatrices de contraception orale présentent une hypertension artérielle sous œstroprogestatifs.

En l'absence de facteur de risque associé, en particulier de tabagisme, il est possible de prescrire un œstroprogestatif faiblement dosé en cas d'antécédent d'hypertension artérielle même gravidique. Celle-ci récidivera chez moins de 10 % des femmes.

Enfin, devant une hypertension artérielle bien contrôlée par un traitement chez une femme de moins de 35 ans et ne fumant pas, la contraception œstroprogestative peut être proposée sous couvert d'une surveillance rigoureuse.

E. Autres

Migraines avec aura et antécédents de vascularite justifient une contraception adaptée et souvent l'avis d'un spécialiste. Le tabagisme est une contre-indication classique, au-dessus de 20 cigarettes par jour. Pour chaque patiente, le bénéfice de la contraception par rapport au risque vasculaire doit être évalué en tenant compte de l'âge et du nombre de paquets-années.

Tableau 1.2. Dépistage de sujets à risque vasculaire (ANSM, février 2014)

Si vous cochez l'une des cases de cette section, ne prescrivez pas de CHC	
☐	La patiente a-t-elle des antécédents personnels ou un événement actuel de thrombose, par exemple une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, un angor ?
☐	La patiente a-t-elle un trouble personnel connu de la coagulation ?
☐	La patiente a-t-elle des antécédents de migraine avec aura ?
☐	La patiente a-t-elle un diabète avec complications vasculaires ?
☐	La patiente a-t-elle une pression artérielle très élevée, par exemple une pression systolique ≥ 160 mm Hg ou une pression diastolique ≥ 100 mm Hg ?
☐	La patiente a-t-elle une hyperlipidémie importante ?
☐	La patiente a-t-elle une intervention chirurgicale majeure ou une période d'immobilisation prolongée est-elle prévue ? Si tel est le cas, suspendre l'utilisation et conseiller une méthode de contraception non hormonale au moins pendant les 4 semaines précédant l'intervention ou l'immobilisation et les 2 semaines suivant le retour à une mobilité complète.
Si vous cochez l'une des cases de cette section, vérifiez avec la patiente la pertinence de l'utilisation d'un CHC	
☐	La patiente présente-t-elle un IMC supérieur à 30 kg/m^2 ?
☐	La patiente a-t-elle plus de 35 ans ?
☐	La patiente fume-t-elle ? Si la patiente fume et est âgée de plus de 35 ans, il est impératif de lui conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.
☐	La patiente présente-t-elle une pression artérielle élevée, par exemple une pression systolique entre 140 et 159 mm Hg ou une pression diastolique entre 90 et 99 mm Hg ?
☐	La patiente a-t-elle un parent proche ayant présenté un événement thromboembolique à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ?
☐	La patiente ou quelqu'un de sa famille proche présente-t-il une lipidémie élevée ?
☐	La patiente a-t-elle des migraines ?
☐	La patiente présente-t-elle un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie ?
☐	La patiente est-elle diabétique ?
☐	La patiente a-t-elle accouché au cours des semaines précédentes ?
☐	La patiente est-elle sur le point de faire un long voyage aérien (plus de 4 heures) ou effectue-t-elle des trajets quotidiens de plus de 4 heures ?
☐	La patiente présente-t-elle toute autre maladie susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique) ?
☐	La patiente utilise-t-elle tout autre médicament susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, etc.) ?
La présence de plus d'un facteur de risque peut remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'un CHC. Il faut garder en mémoire que les facteurs de risques de chaque patiente peuvent évoluer avec le temps. Il est important d'utiliser ce document à chaque consultation.	

IX. Contraception d'urgence

La contraception d'urgence (post-coïtale ou « pilule du lendemain ») est définie comme l'utilisation, après un rapport sexuel non protégé, d'un médicament (actuellement soit le lévonorgestrel soit l'ulipristal acétate) ou d'un dispositif intra-utérin pour empêcher la grossesse.

Elle peut être utilisée *dans les 72 heures* pour le lévonorgestrel ou *dans les 120 heures* pour l'ulipristal acétate ou la pose d'un dispositif intra-utérin qui suivent le rapport sexuel à risque (en absence de contraception, en cas d'oubli de contraception orale ou d'un incident de préservatif), mais son efficacité dépend de la précocité de son utilisation. Cette méthode ne doit être prescrite qu'exceptionnellement et doit obligatoirement conduire à l'instauration d'une contraception fiable et adaptée.

Il existe actuellement deux types de contraception d'urgence hormonale :

- une prise unique de lévonorgestrel 1 cp. à 1,5 mg dès que possible après le rapport sexuel non protégé et au plus tard 72 heures après, et ce à n'importe quelle période du cycle (Norlevo®, Levonorgestrel Biogaran®, Levonorgestrel Milan®) ;
- une prise unique d'ulipristal acétate 30 mg dès que possible après le rapport sexuel non protégé et au plus tard 120 heures après, et ce à n'importe quelle période du cycle (EllaOne®). Cette molécule est délivrée uniquement sur ordonnance en France et remboursée à 65 %.

Après utilisation de la contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser un moyen contraceptif local au minimum 7 jours, voire jusqu'au retour des règles suivantes.

Le lévonorgestrel a donné des résultats similaires à ceux des œstroprogestatifs autrefois prescrits (méthode Yuzpe), mais ses effets secondaires sont nettement moindres. Il n'existe aucune contre-indication au Norlevo®, qui peut être obtenu en pharmacie sans ordonnance conformément à la directive européenne du 31mars 1992. Le lévonorgestrel est délivré gratuitement sans ordonnance pour les femmes mineures en pharmacie, dans les centres de planning familial et au lycée par les pharmaciens et les infirmières scolaires.

L'ulipristal acétate a une efficacité légèrement supérieure mais surtout nettement prolongée par rapport au lévonorgestrel. En revanche, son prix est trois fois plus élevé. Il est délivré en pharmacie sur ordonnance en France et remboursé à 65 %, ou dans les centres de planning familial.

Points clés

- En dépit d'un vaste choix de contraceptifs, environ 200 000 interruptions de grossesse ont lieu en France chaque année. Il est donc nécessaire d'adapter la contraception à chaque femme et d'éduquer les utilisatrices.
- La contraception d'urgence est utile mais ne doit pas se substituer à une contraception au long cours.
- La recherche d'antécédents de phlébites et d'embolie pulmonaire et la mesure de la pression artérielle sont nécessaires avant toute prescription d'œstroprogestatifs.
- Quelle que soit la voie d'administration des œstroprogestatifs, les contre-indications sont les mêmes.
- Les progestatifs sont utilisés seuls en cas de contre-indication des œstroprogestatifs.

Pour en savoir plus

	Contraceptifs oraux œstroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1re ou 2e génération. HAS, novembre 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptis_oraux_3_g_fiche_bum.pdf
	Contraception : prescriptions et conseils aux femmes. HAS, juillet 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_maj_contraception_prescription-conseil-femmes-060215.pdf

	Document d'aide à la prescription des contraceptifs hormonaux combinés. ANSM, février 2014. https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCMQFjAAahUKEwiUteOSyMnIAhVMCBoKHeacC5g&url=http %3A %2F %2Fansm.sante.fr %2Fcontent %2Fdownload %2F58859 %2F758589 %2Fversion %2F1 %2Ffile %2FDHPC_140212_COC_AidePrescription.pdf&usg=AFQjCNG9105GN0iXKBu-VdNGA_pN5gd1IA&bvm=bv.105454873,d.d2s&cad=rja
	Contraception d'urgence. Fiche Mémo. HAS, juillet 2015. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/fiche-contraception-urgence.pdf

Pour en savoir plus

Contraceptifs oraux œstroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1re ou 2e génération. HAS, novembre 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptis_oraux_3_g_fiche_bum.pdf

Contraception : prescriptions et conseils aux femmes. HAS, juillet 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_maj_contraception_prescription-conseil-femmes-060215.pdf

Document d'aide à la prescription des contraceptifs hormonaux combinés. ANSM, février 2014. https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCMQFjAAahUKEwiUteOSyMnIAhVMCBoKHeacC5g&url=http%3A%2F%2Fansm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F58859%2F758589%2Fversion%2F1%2Ffile%2FDHPC_140212_COC_AidePrescription.pdf&usg=AFQjCNG9105GN0iXKBu-VdNGA_pN5gd1IA&bvm=bv.105454873,d.d2s&cad=rja

Contraception d'urgence. Fiche Mémo. HAS, juillet 2015. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/fiche-contraception-urgence.pdf

CHAPITRE
2

Item 37 – UE 2
Stérilité du couple : conduite de la première consultation

I. Généralités, définitions, prévalences
II. Interrogatoire
III. Examen clinique
IV. Examens complémentaires orientés
V. Étiologie de l'infertilité du couple
VI. Conclusion

Objectifs pédagogiques

- Argumenter la démarche médicale et les examens complémentaires de première intention nécessaires au diagnostic et à la recherche étiologique.

I. Généralités, définitions, prévalences

On considère un couple comme infertile en l'absence de grossesse après un an de rapports sexuels non protégés.

Dans la population générale, 70 % des grossesses souhaitées sont obtenues après 6 mois et 90 % après un an. En France, un couple sur sept (14 %) consulte pour désir d'enfants. Le terme de stérilité ne peut être employé que si la situation d'infertilité est définitive (ménopause, castration bilatérale, etc.).

La fertilité d'un couple dépend de la fécondité de l'un et de l'autre partenaire : l'évaluation en parallèle des deux membres du couple est obligatoire (++++).

La fécondabilité de la femme par cycle est au mieux de 25 % par cycle d'exposition.

Dans un couple infertile, l'infécondité est d'origine féminine dans un tiers des cas, masculine dans un tiers des cas ; elle est partagée dans le dernier tiers (+++).

Dans l'ensemble, la responsabilité masculine, appréciée par une étude de l'OMS portant sur plus de 6 000 couples, est d'environ 50 %.

L'exploration d'un couple infertile doit donc être menée parallèlement chez les deux partenaires (figure 2.1) et il ne faut pas attendre d'avoir conclu à la normalité de l'exploration de la femme pour demander un spermogramme au partenaire. Même si la cause paraît initialement féminine, il faut demander un spermogramme d'emblée.

II. Interrogatoire

A. Pour le couple

L'interrogatoire porte sur :

- la durée de vie commune, avec/sans contraception ;
- les rapports sexuels réguliers et physiologiques, programmés en préovulatoire ou non ;

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

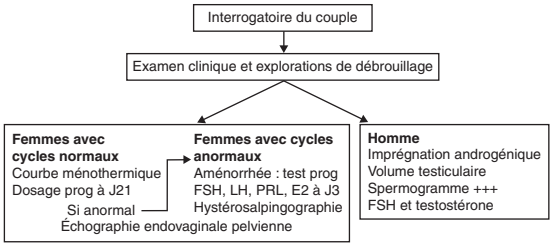


Fig. 2.1. Conduite à tenir lors de la première consultation.

- leur fréquence (réguliers ou épisodiques) ;
- la revue des traitements antérieurs ou en cours et des explorations préalablement réalisées.

B. Chez la femme

1. Âge actuel

L'âge actuel est un élément capital du pronostic (++++) : il se détériore après 35 ans. On rappelle que la fécondité maximale est observée à 28 ans et que la fertilité commence à diminuer dès 30 ans.

On interrogera sur l'âge de la puberté et des premières règles, leur caractère régulier (25 à 35 jours) ou irrégulier.

La régularité des cycles spontanés est un bon index qui témoigne de l'existence d'ovulations. Mais des cycles réguliers ne sont pas obligatoirement ovulatoires, une anovulation peut y être parfois associée. Des marqueurs fiables de la présence d'ovulations seront donc systématiquement recherchés (cf. *infra*).

2. Ancienneté de l'infertilité

L'ancienneté de l'infertilité sera recherchée ainsi que son caractère primaire ou secondaire, c'est-à-dire la notion d'une grossesse antérieure ou non, avec le même ou un autre partenaire. Une infertilité ancienne a souvent un caractère péjoratif mais dépend aussi du degré d'expertise des équipes médicales ayant préalablement pris en charge le couple.

La recherche d'avortements spontanés : interruption de grossesses préalablement documentées par un dosage d'hCG (gonadotrophine chorionique humaine) ou une échographie.

On recherchera des IVG anciennes (+++).

3. Notions d'infections et/ou curetages (+++)

On recherche des infections génitales (salpingites) ou une tuberculose, en particulier urogénitale, et des curetages utérins (*post-partum*, *post-abortum*).

4. Antécédents chirurgicaux et infectieux

Antécédents chirurgicaux sur le col utérin (pour cancer *in situ* ou dysplasie), le petit bassin et l'abdomen.

Antécédents infectieux, tels que les infections sexuellement transmissibles.

5. Douleurs pelviennes

Au moment des règles ou lors des rapports (évocatrices d'endométriose ou de séquelles infectieuses).

6. Conditions de vie

Stress, alimentation sélective, régime restrictif, activité sportive intense (compétition, jogging) (cf. aussi aménorrhée hypothalamique fonctionnelle dans l'item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée »).

Addictions (tabac, alcool, cannabis, etc.).

7. Agressions iatrogènes ovariennes et pelviennes

Radiothérapie pelvienne (+++) ou hypothalamo-hypophysaire.

Chimiothérapie gonadotoxiques (+++).

C. Chez l'homme

1. Troubles de la libido et de l'érection

Entraînant des rapports sexuels peu fréquents.

2. Antécédents de pathologie testiculaire

Antécédents de cryptorchidie (+++) (cf. item 48 au chapitre 5), de traumatisme testiculaire.

3. Antécédents chirurgicaux pelvien et scrotal

Des antécédents de hernie inguinale bilatérale opérée doivent faire évoquer une lésion chirurgicale des canaux déférents. Des antécédents de chirurgie du col vésical ou, surtout, un antécédent de paraplégie ou un diabète ancien avec neuropathie peuvent entraîner une éjaculation rétrograde dans la vessie.

4. Antécédents médicaux

Recherche d'antécédents médicaux, tels que les infections sexuellement transmissibles, la tuberculose, les sinusites et bronchites à répétition, la notion d'orchite ourlienne (+++) (surtout en présence d'une hypotrophie testiculaire).

4. Recherche d'exposition aux toxiques et aux causes iatrogènes

Il s'agit de la prise de toxiques ou une éventuelle exposition professionnelle (solvants organiques, pesticides), les addictions (alcool, tabac ++, cannabis, héroïne, sport de compétition — dopage à la testostérone et/ou aux anabolisants +++, cf. aussi item 78 au chapitre 7 « Dopage »).

Les traitements passés (chimiothérapie, radiothérapie abdominopelvienne ou hypophysaire) (+++) ou en cours seront détaillés.

III. Examen clinique

A. Chez la femme

L'examen clinique évalue l'âge (+++) et recherche les éléments suivants :

- taille et poids, IMC : recherche d'obésité ou maigreur (cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée ») ;
- tour de taille/tour de hanches (T/H) pour rechercher le caractère androïde d'une obésité, en faveur d'un SOPK ;

- pilosité excessive ;
- pression artérielle (PA) ;
- aspect de la peau (acanthosis nigricans, cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée ») ;
- galactorrhée provoquée (++) évoquant une hyperprolactinémie (cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée » et item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire »).

Sont également évalués à l'examen gynécologique :

- la trophicité vaginale (dyspareunie témoignant d'une carence en œstradiol) ;
- la présence et la qualité de la glaire cervicale (en période préovulatoire, s'il y a des cycles) ;
- l'état apparent du col utérin ;
- la présence de gros fibromyomes utérins.

En présence de cycles apparemment réguliers, l'examen précise le caractère mono- ou biphasique de la courbe de température, qui est un témoin indirect de l'absence ou de la présence d'une ovulation, et précise également la date du nadir et la durée de la phase lutéale (12 à 14 jours physiologiquement) (figure 2.2). L'existence d'une courbe de température clairement biphasique est un bon témoin de l'existence d'ovulations mais la valeur diagnostique d'une courbe monophasique (« plate ») est plus médiocre à cause des erreurs des patientes. Dans ce cas, la mesure de progestérone vers le 22e ou 23e jour du cycle est essentielle.

En cas d'anovulation manifeste (aménorrhée ou oligo-/spanioménorrhée), il faut rechercher :

- en priorité des signes d'hyperprolactinémie (galactorrhée, cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée ») ;
- des signes d'hyperandrogénie (acné, séborrhée et/ou hirsutisme), qui font évoquer un syndrome des ovaires polymicrokystiques (cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée ») ;
- des troubles du comportement alimentaire si l'IMC est < 21 ;
- des bouffées de chaleur (insuffisance ovarienne).

B. Chez l'homme

Les éléments suivants sont recherchés :

- taille et poids pour calculer l'IMC ;
- pilosité du visage et pubienne ;
- hypoandrisme ;
- cicatrices de gestes chirurgicaux (plis inguinaux, scrotum, cryptorchidie) ;
- une varicocèle ;
- une gynécomastie ;
- un aspect gynoïde, eunuchoïde ;
- autres signes : hypospadias, infection du méat.

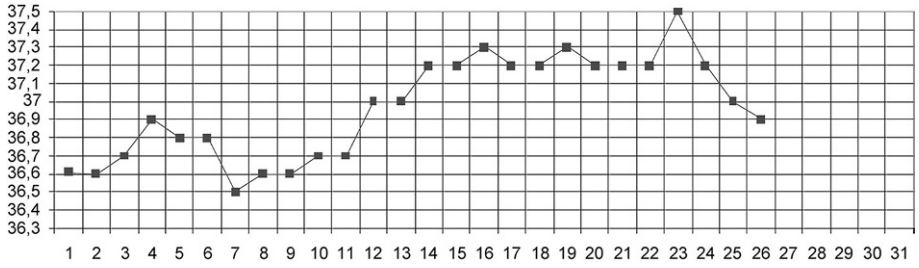


Fig. 2.2. Courbe ménothermique.
Courbe de température normale : ovulation à J11 et phase lutéale de 13 à 14 jours.



Fig. 2.3. Orchidomètre de Prader.
Il permet la mesure clinique du volume testiculaire.

Un examen général sera aussi effectué avec mesure de la pression artérielle.

Le volume testiculaire (+++) (80 % du volume des testicules sont constitués par les tubes séminifères) est un élément capital du bilan initial.

Il est apprécié au mieux à l'aide d'un orchidomètre de Prader (figure 2.3) ou, à défaut, mesuré en cm avec un mètre ruban.

On précise la fermeté, l'asymétrie et la sensibilité.

La palpation du cordon spermatique (en pratique réalisée correctement par les médecins urologues ou andrologues) permet de rechercher les déférents (impression de corde tendue) et, en position latérale des testicules, les épididymes entre pouce et index, avec parfois perception d'un kyste. Vu sa difficulté pratique, cet examen sera complété par une échographie scrotale et des organes génitaux internes, quand on suspecte une azoospermie par obstacle.

Si antécédent infectieux récent, effectuer un toucher rectal pour rechercher une prostatite subaiguë.

En cas d'azoospermie, l'examen clinique doit être toujours complété par une échographie testiculaire et des voies génitales profondes (en milieu spécialisé compétent ++) (figures 2.4 et 2.5).

IV. Examens complémentaires orientés

A. Exploration hormonale et morphologique de première intention chez la femme

1. Exploration hormonale (+++)

En cas d'aménorrhée ou d'irrégularités menstruelles, on cherche d'abord à préciser leur mécanisme (cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée »).

Les dosages indispensables dans un premier temps sont ceux de l'œstradiol (E2), de LH, de FSH et de prolactine plasmatiques.

Si les cycles sont réguliers, on cherche à préciser leur caractère ovulatoire par un dosage de progestérone plasmatique, à J22-J23 du cycle (22-23 jours après le début des règles) (+++).

2. Échographie ovarienne (+++)

C'est un examen non invasif qui prend progressivement une place prépondérante dans l'évaluation d'une femme infertile. Réalisée par voie endovaginale, l'échographie précise la taille et l'aspect des ovaires et permet d'évaluer le compte des follicules antraux (CFA) — avec les échographies modernes, facteur pronostique : CFA < 5/ovaire, moins bon ; si CFA > 5/ovaire

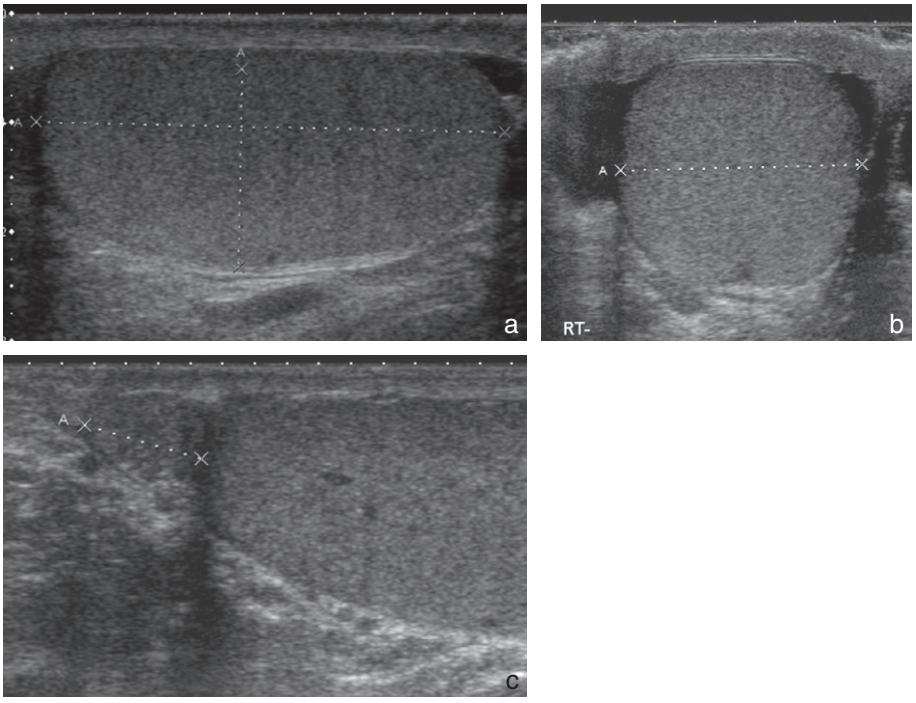


Fig. 2.4. Échographie de testicule normal.
a. et **b.** Aspect échographique d'un testicule adulte normal (coupes longitudinale et transversale, respectivement). **c.** Image échographique de la tête d'un épididyme normal.

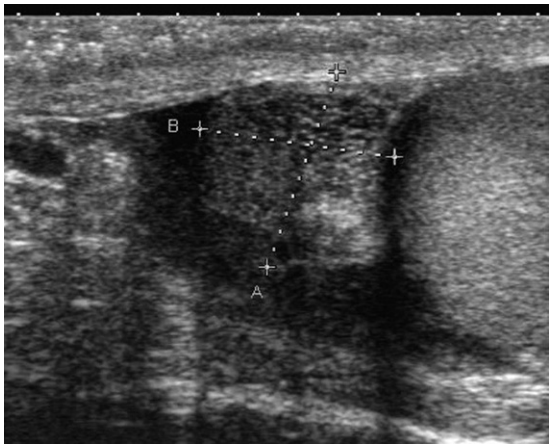


Fig. 2.5. Azoospermie obstructive.
Dilatation avec aspect kystique de la tête épididymaire dans le cadre d'une azoospermie obstructive.

et < à 19/ovaire plutôt bon pronostic ; si CFA > 19/ ovaire, en faveur d'un syndrome des ovaires polymicrokystiques avec un aspect en couronne et parfois une hypertrophie du stroma ovarien (figure 2.6). L'échographie permet aussi de mesurer l'épaisseur de la muqueuse utérine et de montrer la présence d'éventuels polypes ou fibromes.

3. Hystérographie (+++)

L'hystérographie précise l'intégrité et la perméabilité de l'utérus et des trompes. Elle doit être obligatoirement effectuée en dehors de toute infection génitale évolutive (risque d'endométrite ou de salpingite) et après avoir écarté une grossesse.

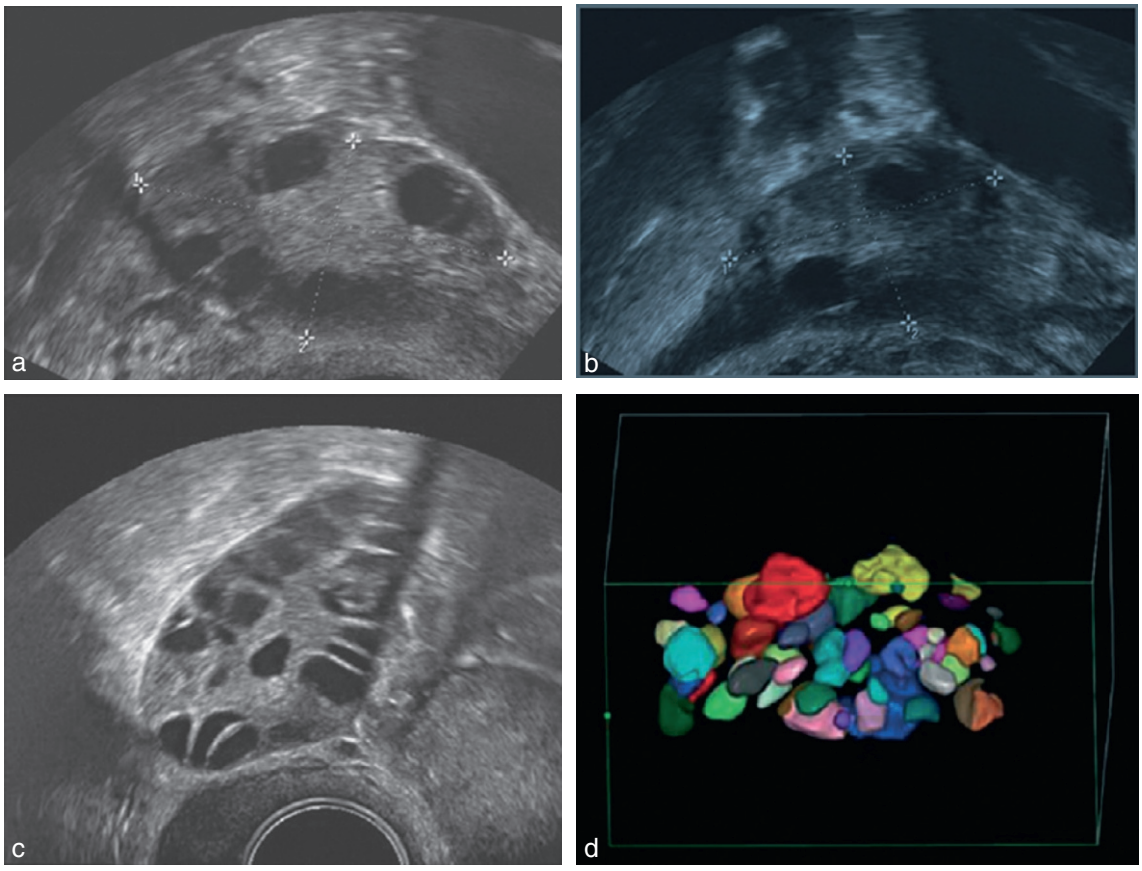


Fig. 2.6. Aspects échographiques des ovaires normaux et pathologiques.
a. Ovaire droit normal chez une femme de 25 ans explorée dans le cadre d'une infertilité masculine. Noter la taille normale (5 cm^2, volume 6 ml) avec quelques follicules antraux dont le comptage en trois dimensions a montré un chiffre normal de dix follicules par ovaire. **b.** Aspect échographique d'un ovaire chez une femme de 34 ans atteinte d'insuffisance ovarienne primitive. Noter la petite taille (3 cm^2, volume 4 ml) avec un nombre réduit de follicules antraux (moins de quatre follicules par ovaire). **c.** Aspect en échographie bidimensionnelle de l'ovaire droit chez une femme de 21 ans avec un syndrome des ovaires polykystiques. Noter une surface de 8 cm^2 nettement augmentée (normale < 6 cm^2) et de nombreux follicules antraux de moins de 10 mm. **d.** Comptage folliculaire précis réalisé par l'échographie tridimensionnelle montrant un CFA > 19/ovaire.

Elle est réalisée en phase folliculaire moyenne vers le 8e–10e jour du cycle. Elle permet d'apprécier la cavité utérine, l'état et la perméabilité des trompes ainsi que le passage plus ou moins facile du produit de contraste dans la cavité péritonéale (figure 2.7).

B. Exploration de première intention chez l'homme

1. Spermogramme (+++) et spermocytogramme

C'est l'examen fondamental chez l'homme.

Le sperme doit être émis au laboratoire, par masturbation, après 3 jours d'abstinence (informer le patient +++).

Les trois paramètres essentiels sont :

- la concentration (+++) ;
- la mobilité ;
- la morphologie des spermatozoïdes.

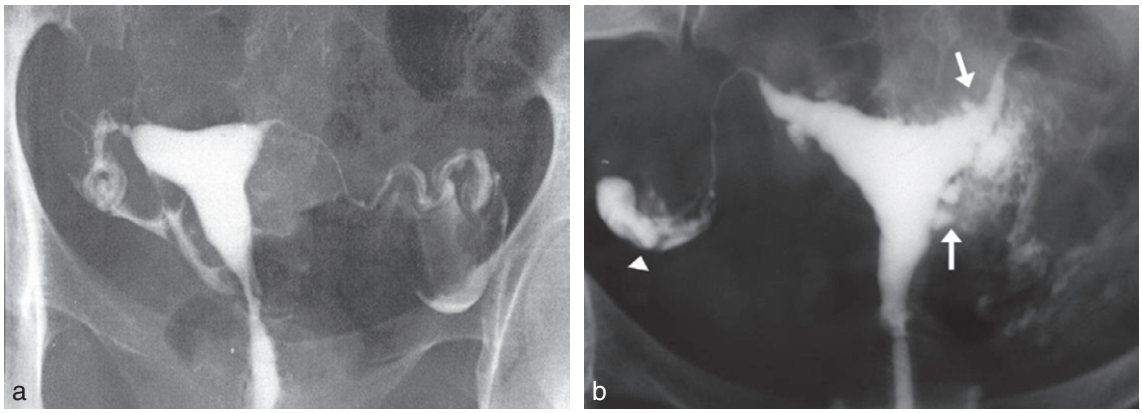


Fig. 2.7. Hystérographie.
a. Hystérographie normale. **b.** Hydrosalpynx droit et adénomyose (spicules des bords et du fond utérin : flèches).

Tableau 2.1. Valeurs normales du spermogramme selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (modifiées en 2010).
Normes établies pour une abstinence sexuelle de 2 à 7 jours.

Paramètre	Valeur normale	Définition de l'anomalie
Volume	1,5 à 6 ml	< 1,5 ml : hypospermie > 6 ml : hyperspermie
pH	7,2–8	
Concentration	> 15 millions/ml > 39 millions/éjaculat	0 : azoospermie < 15 millions : oligospermie > 200 millions : polyspermie
Mobilité	> 30 % de mobilité progressive (*a* + *b*)	< 30 % : Asthénospermie
Morphologie	OMS 1999 : > 30 % de formes typiques (selon la classification David)	Tératospermie
	OMS 2010 : > 4 % de formes typiques (selon la classification Kurger)	
Vitalité	> 58 % de formes vivantes	< 58 : nécrospermie
Agglutinats	Absence	
Leucocytes	< 1 million/ml	> 1 million : leucospermie

Les principales caractéristiques du sperme normal ainsi que les principales anomalies retrouvées chez les hommes infertiles sont indiquées dans le tableau 2.1 (critères de l'OMS 2010).

Le spermogramme tient la première place dans le bilan d'une infertilité masculine. Mais cet examen doit être interprété de façon critique surtout si les anomalies sont modérées. En effet, l'extrême variabilité des paramètres, à la fois inter- et intra-individuelle, rend difficile l'établissement de critères précis de normalité. Les conditions de recueil doivent être soigneusement contrôlées.

On parle d'oligospermie lorsque la numération est inférieure à 20 millions/ml. Mais plusieurs études prospectives indiquent que la fécondité ne chute significativement qu'en dessous de 5 millions/ml. De plus, il a été montré que la fécondance est davantage corrélée à la mobilité et au pourcentage des atypies cellulaires. Il faut savoir rechercher des agglutinats et noter l'existence d'une leucospermie (infection), d'un volume séminal < 2 ml (pouvant témoigner d'une anomalie des vésicules séminales, d'une infection, par exemple).

Une affection même bénigne et de courte durée, telle qu'un épisode grippal, est susceptible de retentir sur les caractéristiques du sperme émis 2 à 3 mois plus tard, en raison de la durée de 74 jours du cycle de la spermatogenèse.

Enfin, il est parfaitement établi que, même dans des conditions strictement physiologiques, les caractéristiques du sperme sont soumises à d'importantes fluctuations.

Lorsqu'il apparaît pathologique, le spermogramme doit être recontrôlé 3 mois plus tard.

Les marqueurs des glandes annexes (épididyme, vésicules séminales, prostate) sont parfois mesurés par certaines équipes dans le liquide séminal. En fait, l'intérêt de cet examen biochimique est de plus en plus discuté devant l'absence de critères diagnostiques clairs et validés. De plus, l'étude morphologie des glandes annexes par l'échographie (voie rectale) apporte des renseignements plus fiables. Pour information, les marqueurs mesurés et leur origine sont : les phosphatases acides (prostate), la carnitine (épididyme), le fructose (vésicules séminales) — une baisse du taux de ces marqueurs serait, d'après certains auteurs, liée à l'atteinte des glandes correspondantes (non validé au plan international).

2. Exploration hormonale (+++)

À réaliser systématiquement en cas d'oligo- ou azoospermie. Chez l'homme, l'exploration hormonale simple permet de diagnostiquer un déficit gonadotrope ou une insuffisance testiculaire primitive par les dosages de testostérone, de LH, de FSH (et, en deuxième intention, éventuellement d'inhibine B). En deuxième intention (obésité, alcoolisme, cirrhose éthylique), on peut réaliser un dosage de SHBG (*Sex Hormone-Binding Globulin*) plasmatiques. La prolactine doit être mesurée en cas de troubles de la libido avec dysfonction sexuelle ou bien de gynécomastie (cf. item 244 au chapitre 21) non expliquée.

C. Test post-coïtal (test de Hühner)

Bien qu'encore réalisé par certaines équipes en France, son intérêt est discuté. Les progrès de l'efficacité de la procréation médicale assistée (FIV et ICSI) expliquent probablement la perte de vitesse de cet examen.

Il est réalisé près de 2 heures après un rapport sexuel. Il explore l'interaction entre mucus cervical et spermatozoïdes, déposés lors du rapport, dans la glaire de qualité optimale en préovulatoire.

Il est fait pour dépister une pathologie de la glaire cervicale, préciser les caractéristiques de mobilité de spermatozoïdes *in vivo* et rechercher une incompatibilité immunologique entre le sperme et le mucus cervical.

Il est réalisé après une abstinence de 3 à 4 jours, puis est lu en phase préovulatoire, 4 à 8 heures après un rapport sexuel. Il est en général fait en deuxième intention lorsque l'évaluation initiale n'a pas montré d'anomalie évidente.

1. Réalisation du test

Ce test nécessite :

- la surveillance de la courbe associée à une échographie ovarienne de maturation folliculaire préovulatoire (taille du follicule dominant de 18 à 20 mm, endomètre d'épaisseur de 7 à 10 mm) ;
- une glaire abondante et filante ;
- un dosage d'œstradiol plasmatique entre 150 et 300 ng/l.

Il comporte l'examen de la glaire cervicale, appréciée avec une pince dont on étend les branches pour coter la filance (> 10 cm en situation normale et en période d'ovulation), l'abondance, la transparence et la cristallisation en feuille de fougère au microscope ainsi que l'évaluation de la mobilité des spermatozoïdes : progressive, mobilité sur place ou immobilité.

2. Résultats

Pour avoir des résultats normaux, 5 à 10 spermatozoïdes à mobilité progressive par champ doivent être observés au grossissement 400.

Si le test post-coïtal est négatif (absence de spermatozoïdes dans la glaire), on cherche une lésion traumatique (traitement laser, conisation) ou infectieuse du col utérin.

Si les spermatozoïdes sont immobiles et le mucus de qualité correcte, on recherche des anticorps anti-spermatozoïdes dans le sérum de la femme (laboratoire spécialisé) ou chez l'homme.

En cas de test négatif, on pratique des inséminations intra-utérines, si la qualité du sperme le permet ou bien une FIV.

V. Étiologie de l'infertilité du couple

A. Chez la femme

1. Anovulations (+++) et dysovulations

L'anovulation est une cause très fréquente d'infertilité féminine (près de 20 % des cas d'infécondité du couple). Son diagnostic est le plus souvent évident devant l'existence d'une aménorrhée ou d'irrégularités menstruelles (cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée »), mais des cycles réguliers n'éliminent pas une anovulation. La courbe ménothermique ou un dosage de progestérone en seconde partie de cycle doit être systématique.

Les ovulations de mauvaise qualité (dysovulations) peuvent parfois refléter une infertilité ; elles sont caractérisées par une phase lutéale courte et/ou défectueuse, avec une sécrétion insuffisante de progestérone.

Pour les anovulations, par fréquence décroissante, il peut s'agir (cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée ») :

- d'un syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPK), associant anovulation chronique avec hyperandrogénie avec élévation de la testostérone, parfois élévation du rapport LH/FSH, insulinorésistance ; à l'échographie ovarienne : gros ovaires > 10 ml, multifolliculaires (> 19 follicules (entre 2-9 mm) par ovaire avec les échographes actuels ;
- d'une hyperprolactinémie ;
- d'une insuffisance ovarienne primitive : FSH élevée, œstradiol bas ; AMH (hormone antimüllérienne, dosage non remboursé par l'assurance maladie) basse ou indétectable et du nombre de follicules antraux à l'échographie ovarienne (cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée ») ;
- d'un déficit gonadotrope (FSH et LH basses), dont il faudra déterminer l'étiologie (cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée ») ;
- d'une cause psycho-nutritionnelle (stress, activité physique intense, restriction alimentaire et pondérale) (cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée »).

Plus rarement, c'est une cause endocrinienne qui sera retrouvée : dysthyroïdie (surtout hypothyroïdie) ou hyperandrogénie surrénalienne par bloc en 21-hydroxylase.

L'existence d'une insuffisance ovarienne primitive amène à proposer un don d'ovocytes.

2. Obstacles mécaniques

Anomalies du col utérin et insuffisance de glaire cervicale

Elles sont la conséquence de sténoses cervicales apparues après conisation, curetage ou diathermocoagulation de l'endocol. Ces lésions peuvent être responsables d'une pathologie de la glaire cervicale et constituent l'indication de choix aux inséminations intra-utérines avec sperme du conjoint (IAC).

En dehors de ces cas, les causes responsables d'une absence de glaire sont difficiles à identifier (pathologie infectieuse ? auto-immune ?).

Obstacle et anomalies utérines

Ce sont les malformations utérines avec cloisonnement ou des synéchies infectieuses ou secondaires à des manœuvres endo-utérines du *post-partum* ou après une interruption de grossesse.

Elles sont visualisées par l'hystérosalpingographie et, de plus en plus, par l'échographie avec produit de contraste.

En deuxième intention, la visualisation de la cavité utérine par hystéroscopie permet le diagnostic et parfois le traitement (synéchie de petite taille).

Dans d'autres cas, il peut s'agir de polypes muqueux, de fibromes sous-muqueux ou d'une hyperplasie endométriale ; toutes ces anomalies peuvent être dépistées par une échographie utérine faite par un radiologue ou un médecin de la reproduction expert.

Le rôle de ces anomalies dans l'infertilité doit être regardé de façon critique car, en dehors d'un volumineux fibrome sous-muqueux, elles ne sont pas toujours en rapport avec l'infertilité.

L'existence d'un endomètre fin < 5 mm peut être en rapport avec une hypoœstrogénie mais, en cas d'œstradiol normal, elle doit faire rechercher des anomalies endométriales spécifiques comme des lésions séquellaires infectieuses, après curetage ou bien un utérus irradié lors d'un traitement de cancer de l'enfant avec séquelles importantes de la vascularisation ; on peut dans ces cas, étudier par Doppler couleur les résistances vasculaires des artères utérines.

Obstacle tubaire (+++)

Il s'agit d'une cause majeure d'infertilité féminine (+++).

Le plus souvent l'obstacle tubaire est secondaire à une salpingite (parfois passée inaperçue, *Chlamydia* +++), un traumatisme chirurgical ou une endométriose.

Le diagnostic repose sur l'hystérosalpingographie qui montre l'obstacle, son caractère uni- ou bilatéral, ou l'existence de diverticules évocateurs d'endométriose.

La cœlioscopie, comprenant une épreuve de perméabilité au bleu, permet de faire au mieux l'inventaire des lésions, donc de mieux préciser le pronostic et de réaliser en outre des gestes thérapeutiques. Elle est également réalisée en cas d'infertilité inexpliquée, permettant parfois de mettre en évidence des foyers d'endométriose.

L'obstacle tubaire est une indication féminine majeure de fécondation *in vitro* (FIV).

3. Endométriose

Cause fréquente d'infertilité ?

Une endométriose modérée, asymptomatique n'est que rarement la cause de l'infertilité.

Des lésions endométriosiques sont retrouvées chez 50 % des femmes consultant pour « infertilité idiopathique ».

Cœlioscopie non systématique

Le diagnostic est parfois évoqué devant l'existence de douleurs pelviennes, soit menstruelles soit coïtales (dyspareunie profonde), ou après réalisation d'une hystérographie qui montre des images plus ou moins typiques — diverticules du segment interstitiel des trompes (images en « boule de gui »), images d'angulation ou de rétention ampullaire.

L'hystérosalpingographie peut cependant être normale, ce qui justifie la réalisation d'une cœlioscopie chez une femme présentant une infécondité inexpliquée lorsqu'il y a des signes d'appel. Cette dernière montrera des foyers d'endométriose (grains bleutés) plus ou moins nombreux, uni- ou bilatéraux, souvent localisés au niveau de l'isthme, mais toutes les localisations sont possibles, y compris dans le péritoine ou les ovaires. La cœlioscopie permet de préciser le stade de l'endométriose, d'en découvrir les sites lésionnels et de la traiter. L'endométriose ovarienne (endométriome) est responsable de kystes ovariens visibles en échographie. Une chirurgie peut être proposée si leur taille est > 5 cm (discuté). L'endométriose extragénitale, qui est responsable de douleurs

digestives, urinaires, est bien évaluée par IRM. Des traitements médicaux de l'endométriose sont possibles en complément de la chirurgie, par analogues du GnRH (hormone libératrice de la gonadotrophine), mais compliquent le traitement de l'infertilité.

B. Chez l'homme

1. Azoospermies

Trois éléments guident la réflexion : le volume testiculaire, les signes d'hypogonadisme et les taux de FSH.

Il ne faut pas oublier les antécédents de cryptorchidie (+++) (cf. item 48 au chapitre 5).

Azoospermies sécrétoires dites aussi non obstructives

Elles sont définies par l'absence de production de spermatozoïdes par les testicules.

Diagnostic

L'azoospermie est presque toujours non obstructive lorsque le volume testiculaire est petit (< 10 ml) et la concentration plasmatique de FSH élevée (et d'inhibine B abaissée, si cette hormone est dosée).

Chez ces patients, le caryotype (+++), obligatoire en première intention, permet souvent le diagnostic de syndrome de Klinefelter (formule caryotypique 47,XXY) qui s'associe quasi constamment avec un volume testiculaire < 2 ml, voire < 1 ml.

Cependant, des patients porteurs d'authentiques azoospermies sécrétoires peuvent présenter un volume testiculaire et des concentrations plasmatiques de FSH et d'inhibine B proches de la normale.

Étiologie

L'analyse moléculaire du bras long du chromosome Y permet de mettre en évidence des microdélétions des régions AZF (*Azoospermia Factor*) chez 18 à 38 % de ces patients.

Une échographie testiculaire (figure 2.8) permet d'éliminer un cancer testiculaire, plus fréquent dans ces cas. Une exploration chirurgicale avec biopsie testiculaire (TESE = extraction de spermatozoïdes testiculaires) permet parfois de réaliser une ICSI.

Les déficits gonadotropes sont aussi une cause d'azoospermie non obstructive mais, chez ces patients, c'est le tableau d'hypogonadisme qui domine et le diagnostic est confirmé par les dosages hormonaux qui montrent la baisse concomitante de la testostérone et des gonadotrophines hypophysaires, FSH et LH. Dans la grande majorité des cas, ces patients consultent ou

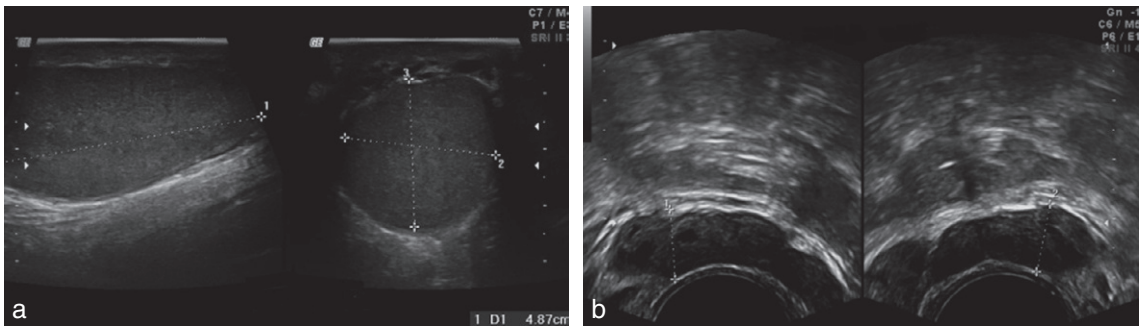


Fig. 2.8. Échographies testiculaires et des organes génitaux internes.
a. Échographie testiculaire normale. **b.** Échographie des voies spermatiques : présence de deux vésicules séminales normales.

ont un passé de développement pubertaire absent, incomplet ou tardif. Les hypogonadismes hypogonadotropes consultent dans la grande majorité des cas pour des troubles de la libido avec dysfonction sexuelle et très rarement pour une infertilité. Il s'agit d'une cause rare (< 5 %) mais curable par un traitement médical simple (gonadotrophines exogènes).

Azoospermies excrétoires, obstructives ou par obstacle

Elles sont la conséquence d'une obstruction des voies excrétrices.

Diagnostic

Ce diagnostic est toujours évoqué lorsque le volume gonadique et la concentration plasmatique de FSH et d'inhibine B sont normaux et le volume séminal abaissé (éjaculat).

Un examen clinique soigneux de l'appareil excréteur (épididymes, déférents, vésicules séminales et prostate), permet parfois de les dépister mais leur recherche fait toujours appel à une échographie scrotale et des organes génitaux internes réalisée par un expert par voie endorectale. Comme nous l'avons vu plus haut, les dosages des paramètres biochimiques du liquide séminal, réalisés par certaines équipes, pourraient aider à préciser le niveau de l'obstruction (discuté).

Principales causes

Parmi les causes congénitales, il faut insister sur les agénésies bilatérales des canaux déférents (+++). Le diagnostic repose sur la non-perception de canaux déférents à la palpation, associée à une distension de la tête et une atrophie du corps de l'épididyme, confirmées à l'échographie.

Cette affection est le plus souvent secondaire à une anomalie biallélique du gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), qui est aussi responsable de la mucoviscidose. Dans sa forme sévère, le diagnostic est évident devant des anomalies de la fonction pancréatique exocrine, des infections bronchopulmonaires sévères et une agénésie congénitale des déférents, responsable d'azoospermie.

Il existe cependant des formes génitales isolées où le diagnostic, fortement suspecté par l'agénésie des différentes échographies, ne pourra être fait que par l'analyse moléculaire du gène *CFTR*, conduisant à un conseil génétique (+++) et à une exploration de la conjointe en raison de la forte fréquence des mutations hétérozygotes dans la population générale non malade.

Les obstacles épididymaires acquis, dont l'origine infectieuse n'est le plus souvent que présumée (gonocoque, tuberculose, *Chlamydiae*), représentent l'étiologie principale des azoospermies excrétoires. Chez ces patients, le déférent est souvent palpable, parfois gros ou présentant des nodules. L'échographie, si elle est réalisée par un radiologue spécialiste des voies génitales masculines, confirmera le diagnostic.

Exploration chirurgicale testiculaire (dite TESE, pour *TEsticular Sperm Extraction*) et des voies excrétrices

Elle est réalisée en deuxième ligne après confirmation de l'azoospermie par plusieurs spermogrammes (avec centrifugation) et suite au bilan d'orientation (excrétoire/sécrétoire) et au bilan génétique (caryotype, recherche de microdélétion du chromosome Y en cas d'azoospermie sécrétoire avec FSH élevée, et recherche de mutations du gène *CFTR* en cas d'azoospermie à FSH et volume testiculaire normaux).

L'exploration aura pour but de vérifier l'intégrité des voies excrétrices, de prélever des spermatozoïdes dans l'épididyme en vue d'une ICSI (+++) et/ou de réaliser des biopsies testiculaires en vue d'une analyse histologique diagnostique.

La biopsie avec lecture histologique en extemporanée et après coloration permettra de préciser le niveau d'un blocage éventuel de la maturation ou d'une disparition plus ou moins complète de la lignée germinale (azoospermie sécrétoire). En cas de détection de foyers de spermatogenèse un prélèvement sera fait pour une utilisation immédiate (FIV dite synchrone qui nécessite une stimulation concomitante de la conjointe) ou le plus souvent pour une congélation en vue d'une utilisation ultérieure pour une ICSI.

La reperméabilisation déférentielle, après vasectomie intentionnelle — utilisée rarement dans un but contraceptif en France —, est possible dans certains cas, mais s'accompagne souvent d'une infertilité secondaire. Elle est le plus souvent traitée par une ponction épididymaire ou TESE suivie d'une ICSI. La vasectomie ne peut donc être considérée comme un acte chirurgical réversible : il est préférable de conseiller préalablement à ces patients une cryopréservation du sperme.

2. Oligo-asthéno-térato-spermies (OAT)

Les oligo-asthéno-térato-spermies représentent une des causes les plus fréquentes d'infécondité masculine.

Diagnostic

Il repose sur la réalisation de plusieurs spermogrammes montrant une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes, associée à une fréquence élevée de formes anormales.

Les OAT constituent un simple symptôme dont les causes sont très variées, mais souvent génétiques.

L'enquête étiologique chez ces patients est similaire à celle utilisée chez les sujets atteints d'azoospermie. Chez près de 10 % des patients atteints d'OAT extrême ($< 5 \cdot 10^6$ spermatozoïdes/ml), un caryotype doit être demandé et des microdélétions du bras long du chromosome Y recherchées si le caryotype est normal.

Traitement

Le plus souvent, ce sera le recours à une technique d'assistance médicale à la procréation : IAC (inséminations de la femme avec le sperme du conjoint réalisées en intra-utérin), FIV (fécondation *in vitro*), ICSI (injection intracytoplasmique du spermatozoïde), en particulier lors d'un problème immunologique ou d'une mobilité très basse ou absente. L'âge de la femme joue un rôle essentiel dans le choix thérapeutique.

À titre indicatif, on considère que les IAC sont réalisables seulement si $N > 10^6$ (N étant le nombre de spermatozoïdes mobiles) sont récupérés après les techniques de lavage et de concentration (*swim up*, gradient de Percoll) ; une FIV si $N > 500\,000$; une ICSI si $N < 500\,000$.

Il a été proposé de ne pas effectuer de prise en charge par assistances médicales à la procréation en cas d'infertilité chez les femmes âgées de plus de 43 ans et les hommes de plus de 59 ans.

Parfois, le traitement des OAT peut faire appel en première intention à un traitement antibiotique (après spermoculture) et anti-inflammatoire, lorsqu'il y a des signes évidents d'infection clinique ou biologique et des polynucléaires nombreux lors du spermocytogramme ($> 10^6$/ml), ainsi qu'une biochimie séminale très perturbée (abaissement des marqueurs) ou un ECBU positif sur des germes (recherche spécifique de *Chlamydiae*) ou une spermoculture positive spécifique sur un germe. Mais cela reste rare.

VI. Conclusion

L'infertilité est un motif fréquent de consultation puisqu'il concerne un couple sur six environ. Les causes sont multiples et touchent autant la femme que l'homme. Elles doivent être recherchées par une exploration minutieuse, en parallèle toujours chez les deux membres du couple. L'exploration est orientée toujours lors de la première consultation dont le rôle est fondamental. Elle doit permettre d'évaluer en première ligne : la sexualité du couple, l'âge de la femme, l'état tubaire et utérin, la présence et la qualité de l'ovulation chez la partenaire féminine, et, chez l'homme, la qualité du sperme et l'absence d'hypogonadisme. La détermination des

facteurs étiologiques orientera toujours la prise en charge. Celle-ci peut aller de l'abstention thérapeutique (exploration normale, infertilité récente et femme jeune) aux techniques les plus sophistiquées d'aide médicale à la procréation. En cas d'anomalie du caryotype ou génétique, un conseil génétique est impératif.

Points clés

- On considère un couple comme infertile en l'absence de grossesse après un an de rapports sexuels non protégés.
- La fertilité d'un couple dépend de la fécondité de l'un et l'autre partenaires. L'exploration d'un couple infertile doit donc être menée parallèlement chez les deux partenaires.
- Chez la femme, l'âge est un élément capital du pronostic, qui se détériore après 35 ans.
- Chez la femme, on recherchera avant tout une anomalie cervicale, utérine ou des trompes et une anovulation. La prise en charge thérapeutique doit être précédée et orientée par l'enquête étiologique.
- Chez l'homme, après avoir vérifié le volume testiculaire et la sécrétion normale de testostérone, l'examen clé est le spermogramme.

This page intentionally left blank

CHAPITRE

3

Item 40 – UE 2 Aménorrhée[2]

I. Conduite diagnostique
II. Causes des aménorrhées
III. Conclusion

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

Les aménorrhées constituent un des principaux motifs de consultation en endocrinologie, en gynécologie et en médecine générale.

Elles sont arbitrairement définies par l'absence de cycle menstruel chez la fille après l'âge de 16 ans avec ou sans développement pubertaire (aménorrhée primaire) ou par son interruption chez une femme préalablement réglée (aménorrhée secondaire). La distinction classique entre aménorrhées primaire et secondaire est artificielle puisque leurs étiologies sont en partie communes. Elle souligne simplement que les premières relèvent surtout de causes chromosomiques et génétiques, les secondes de causes acquises (figure 3.1).

L'absence de règles est physiologique pendant la grossesse, la lactation et la ménopause.

En dehors de ces périodes, l'existence de cycles menstruels réguliers témoigne du bon fonctionnement global de l'axe gonadotrope, des ovaires et de l'intégrité utérine. Toute interruption du cycle menstruel au-delà d'un mois, même 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-hypophyso-ovarien (figure 3.1) ou d'une anomalie anatomique du tractus utérin.

Un traitement œstroprogestatif sans exploration préalable est donc toujours illégitime (+++).

C'est après la recherche d'une cause que sera proposé un traitement étiologique ou, à défaut, une substitution de l'insuffisance hormonale.

L'aménorrhée peut être précédée d'irrégularités menstruelles (oligo-/spanioménorrhée) dont la valeur sémiologique est similaire et l'enquête étiologique identique.

L'exploration d'une aménorrhée conduit nécessairement à la découverte de pathologies qui sont détaillées ailleurs. Seuls les principaux aspects diagnostiques sont évoqués ici.

I. Conduite diagnostique

A. Aménorrhée primaire

1. Interrogatoire

Devant une aménorrhée primaire, la probabilité d'une cause génétique ou chromosomique est importante (figure 3.1). Il convient donc de rechercher l'existence, dans la famille, d'autres individus atteints de retard pubertaire ou d'aménorrhée, d'hypogonadisme ou d'infertilité.

2. Avertissement CEEDMM : le contenu de chapitre couvre également une partie de l'item 34 « Anomalies du cycle menstruel ».

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

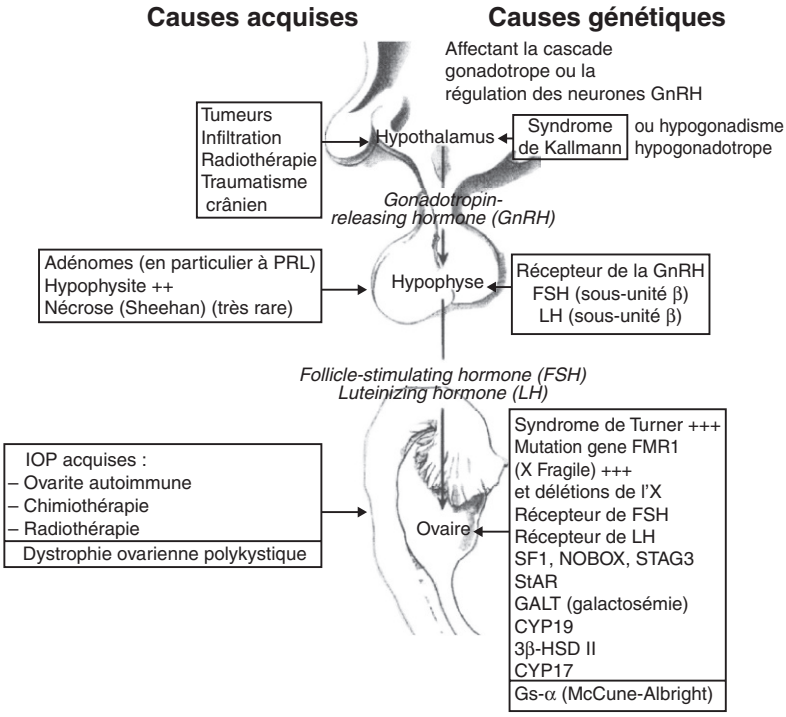


Fig. 3.1. Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.
Les principales causes des aménorrhées affectant cet axe sont indiquées. À droite : causes génétiques. À gauche : lésions acquises.
IOP, insuffisances ovariennes primitives.

L'interrogatoire permet aussi de rechercher une carence nutritionnelle liée ou non à une maladie chronique (+++) (cf. item 249 au chapitre 23 « Amaigrissement »).

2. Examen clinique général et gynécologique, explorations de première ligne

Il précisera le développement pubertaire complètement absent ou quasi « normal » avec un développement mammaire qui est fonction de la sécrétion ovarienne d'œstradiol, elle-même déterminée par la profondeur de l'atteinte ovarienne.

En cas d'absence de développement pubertaire, qui s'accompagne toujours d'un taux d'œstradiol très bas voire indétectable, le dosage plasmatique des gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH) permettra de distinguer un déficit gonadotrope d'une insuffisance ovarienne primitive (prématurée) (figure 3.2).

En cas de gonadotrophines basses, après avoir éliminé une tumeur hypothalamo-hypophysaire et une dénutrition, on recherchera une anosmie et d'autres signes évoquant le syndrome de Kallmann (cf. encadré).

En cas de gonadotrophines hautes, la petite taille et le syndrome malformatif (inconstant) feront évoquer un syndrome de Turner. La formule hormonale avec gonadotrophines élevées chez une adolescente avec aménorrhée primaire doit systématiquement conduire à la réalisation d'un caryotype qui dans le cas du Turner sera 45,X0.

L'examen gynécologique a pour but de visualiser le degré de pilosité pubienne, d'évaluer la perméabilité et la trophicité du vagin et du col.

Il sera complété par une échographie pelvienne de bonne qualité (c'est-à-dire réalisée par un radiologue expérimenté dans l'examen pelvien des adolescentes) ou une IRM pelvienne qui précisera la présence, la taille et la position des gonades et l'existence (avec la taille, pré- ou post-pubère) ou non d'un utérus.

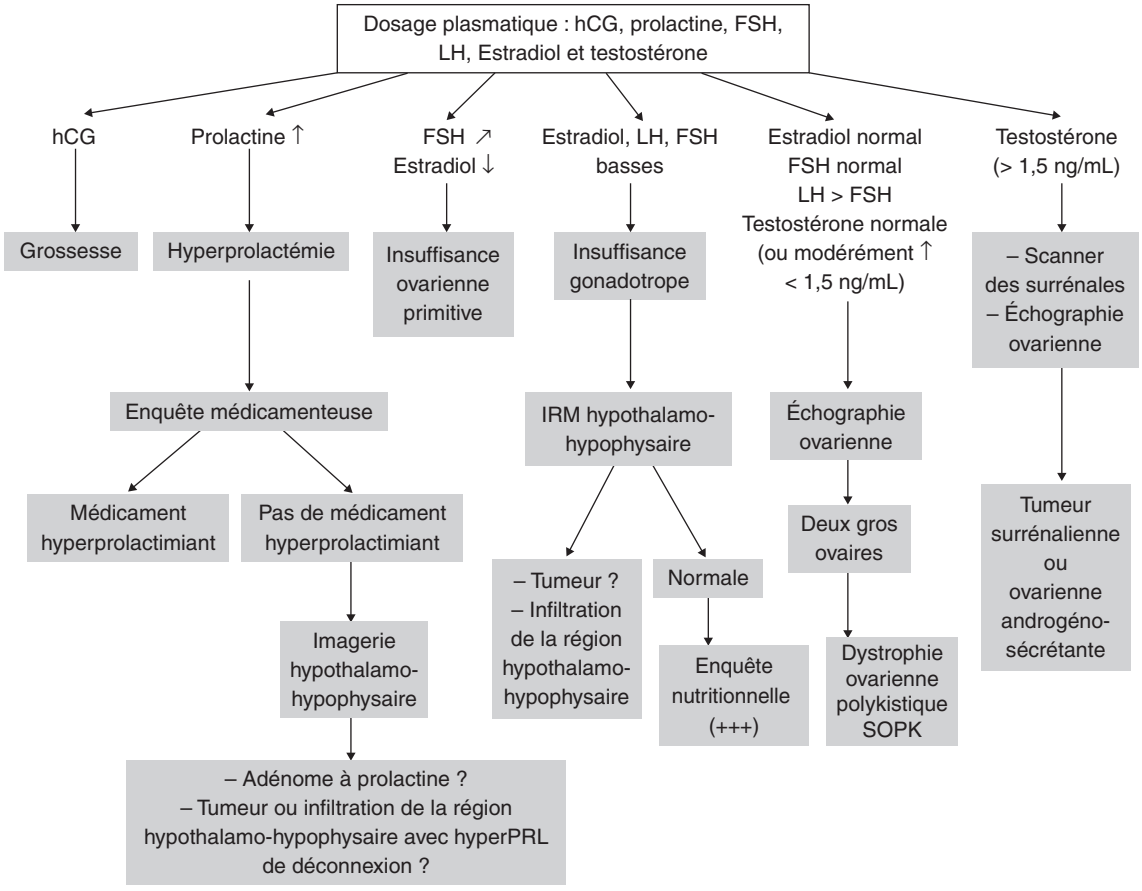


Fig. 3.2. Évaluation hormonale d'une aménorrhée secondaire.

L'absence d'utérus, souvent associée à un vagin borgne, doit faire rechercher une anomalie anatomique telle que le syndrome de Rokitanski mais aussi du tissu testiculaire dans les canaux inguinaux, dont la présence évoque des troubles de l'hormonosynthèse ou bien de la réceptivité aux androgènes (syndrome d'insensibilité aux androgènes par mutation du récepteur, connu sous le sigle dérivant de l'anglais AIS). Dans ce dernier cas, le caryotype révèle une formule 46,XY.

Le diagnostic de CAIS (*Complete Androgen Insensitivity Syndrome*) est renforcé, outre par le caryotype, par le dosage de l'hormone antimüllérienne (AMH) et de testostérone qui sont élevés.

L'existence d'une ambiguïté des organes génitaux externes fera rechercher une dysgénésie gonadique, une hyperplasie congénitale des surrénales (associée dans ce cas à d'autres signes d'hyperandrogénie) ou une anomalie de la biosynthèse ou de la sensibilité aux androgènes.

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 similaire à celle d'une aménorrhée secondaire.

Causes génétiques d'hypogonadismes hypogonadotrophiques

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux et le syndrome de Kallmann sont une cause importante d'aménorrhée primaire avec gonadotrophines basses. Ces maladies se révèlent dans moins de 30 % des cas par une absence complète de développement pubertaire. Un certain développement pubertaire est observé chez la majorité des adolescentes mais l'aménorrhée primaire est quasi constante.

S'il s'agit d'un syndrome de Kallmann, s'associe à l'hypogonadisme hypogonadotrophique une absence ou une diminution de la perception des odeurs (anosmie/hyposmie). Dans les syndromes de Kallmann, l'aménorrhée primaire résulte d'une anomalie de la migration des neurones à GnRH de la placode olfactive vers le noyau arqué pendant la vie embryonnaire, qui ne sont pas en position anatomique permettant une stimulation des gonadotrophines hypophysaires LH et FSH. À l'IRM, les bulbes olfactifs sont absents ou hypoplasiques. L'existence d'un hypogonadisme hypogonadotrophique congénital ou d'un syndrome de Kallmann chez une femme consultant pour aménorrhée primaire impose une enquête et un conseil génétique rigoureux car les formes autosomiques dominantes pouvant être transmises à la descendance sont fréquentes.

Une cause maintenant classique bien que rare d'aménorrhée par déficit gonadotrope d'origine hypophysaire est constituée par les mutations du récepteur du GnRH. Chez ces femmes, l'aménorrhée primaire ou primo-secondaire s'accompagne souvent d'un certain développement pubertaire qui, parfois, peut être quasi complet et s'accompagner même d'une oligo-/spanioménorrhée. Sur le plan hormonal, en fonction de l'atteinte gonadotrope, l'œstradiol et les gonadotrophines peuvent être effondrés ou atteindre des valeurs proches de celles d'une phase folliculaire.

Plus 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 exagérée de LH a été rapporté. Des ovulations chez cette patiente ont été induites par l'utilisation de FSH exogène, ce qui a permis d'obtenir une grossesse. Le séquençage du gène de la sous-unité β de la FSH a mis en évidence une délétion de deux nucléotides induisant un déplacement du cadre de lecture, l'apparition d'un codon stop et d'une protéine tronquée incapable de se lier à la sous-unité α. D'autres cas d'aménorrhée primaire par mutation du gène de la sous-unité β de la FSH ont depuis été décrits chez des patientes avec aménorrhée primaire associée à une FSH indétectable et une LH élevée.

Des mutations de LH ont aussi été observées. Elles réalisent parfois un tableau de LH « invisible » en IRMA (*Immunoradiometric Assay*) mais détectable en RIA (*Radioimmunoassay*). Dans ce cas, les LH mutées sont biologiquement actives et dépourvues de conséquence pathologique. Il s'agit donc d'un simple polymorphisme. Plus récemment a été observée une forme familiale de déficit isolé en LH chez une femme présentant une aménorrhée primaire.

B. Aménorrhée secondaire

Les aménorrhées secondaires sont le plus souvent le résultat d'une pathologie acquise après la puberté (figure 3.1).

Cependant, une anomalie génétique est toujours possible, surtout si l'aménorrhée a été précédée d'irrégularités menstruelles depuis la puberté, parfois malencontreusement masquées par un traitement œstroprogestatif administré « pour régulariser les règles ».

La mise en route d'un traitement œstroprogestatif, sans enquête étiologique préalable, chez une adolescente ou une femme consultant pour aménorrhée est une faute médicale car elle amène à méconnaître des diagnostics parfois graves (++++).

1. Interrogatoire

L'interrogatoire recherchera des causes évidentes comme une grossesse (adolescentes +++). On interrogera sur l'existence d'un rapport sexuel potentiellement fécondant.

On précisera :

- certaines prises médicamenteuses (antidopaminergiques élevant la prolactine, comme par exemple des antinauséeux, des neuroleptiques ; macroprogestatifs, entraînant une aménorrhée par atrophie de l'endomètre ; corticothérapie) ou des traitements agressifs pour la commande hypothalamo-hypophysaire ou pour les ovaires (radiothérapie, chimiothérapie) ;
- une maladie endocrinienne ou chronique (par exemple, maladie cœliaque) pouvant retentir sur l'axe gonadotrope, le fonctionnement ovarien ou l'état nutritionnel ;

- l'histoire gynécologique et obstétricale, qui sera utile pour dater l'ancienneté de l'aménorrhée ;
- l'existence de bouffées de chaleur, inconstante, qui fera suspecter une insuffisance ovarienne.

En cas de douleurs pelviennes cycliques, on s'orientera vers une cause utérine, d'autant plus qu'il existe une notion de traumatisme endo-utérin (curetage, IVG).

2. 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) (IMC, ou BMI, *Body Mas Index*, des Anglo-Saxons) est nécessaire pour dépister une carence nutritionnelle relative (+++) (cf. item 249 au chapitre 23 « Amaigrissement »).

Les signes d'hyperandrogénie (séborrhée, acné, hirsutisme) peuvent accompagner une aménorrhée. Ils orientent vers certaines causes, en particulier le syndrome des ovaires polykystiques ou un déficit en 21-hydroxylase et, plus rarement, un syndrome de Cushing (cf. *infra*).

Une galactorrhée doit être recherchée mais, en pratique, ce signe clinique est d'une sensibilité et d'une spécificité insuffisante : même en son absence un dosage de prolactine sera réalisé.

L'examen gynécologique est important pour apprécier l'état des muqueuses et visualiser le col et la glaire. L'absence de cette dernière en cas d'aménorrhée signe la carence œstrogénique. Sa présence 2 semaines après un saignement menstruel signe l'absence de progestérone et donc une anovulation.

Les signes de carence œstrogénique sont présents lorsque l'atteinte gonadotrope ou ovarienne est profonde. L'aménorrhée s'accompagne alors d'une sécheresse de la muqueuse vaginale, responsable d'une dyspareunie.

En l'absence de signe d'appel orientant vers une cause particulière, une enquête nutritionnelle est obligatoire, surtout si l'IMC est inférieur à 22.

Le test aux progestatifs est classique mais n'a pas beaucoup d'intérêt diagnostique ; il a simplement comme but d'apprécier la sécrétion ovarienne d'œstradiol d'une femme en aménorrhée, qui est variable dans de nombreuses étiologies. Il consiste en l'administration d'un progestatif pendant 10 jours. Ce test, qui rend compte de l'imprégnation par les œstrogènes de l'endomètre, est dit positif si surviennent des règles dans les 5 jours suivant l'arrêt du progestatif. Il est au contraire négatif lorsque la carence œstrogénique est sévère, et cela indépendamment de sa cause. Répétons-le, le test aux progestatifs n'a donc pas de valeur fiable d'orientation du diagnostic étiologique.

3. Dosages hormonaux de première intention (++++)

Les premiers examens complémentaires auront pour but :

- d'écarter une grossesse méconnue : hCG ;
- puis de rechercher les causes les plus fréquentes (figure 3.2) :
  - une hyperprolactinémie :
    - taux de prolactine élevé ;
    - œstradiol (E2) bas ;
    - LH basse ;
    - FSH basse ou « normale » ;
  - un syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPK) :
    - E2 comme dans un début de phase folliculaire (exemple : E2 entre 30 et 70 pg/ml = valeurs seulement indicatives) :
    - LH normale ou augmentée ;
    - FSH un peu basse ou normale ;

- testostérone totale normale ou un peu augmentée.

– un déficit gonadotrope normoprolactinémique :
  - E2 bas, concentrations de LH et de FSH basses ou non élevées (c'est-à-dire « dans les normes » mais non cycliques, inadaptées) :

– une insuffisance ovarienne :
  - E2 bas ;
  - concentrations élevées de LH et surtout de FSH (FSH >> LH).

Ces pathologies reconnaissables par leur profil hormonal représentent la grande majorité des causes d'aménorrhée secondaire (figure 3.2) (+++).

II. Causes des aménorrhées

A. Aménorrhées avec carence œstrogénique secondaire à un déficit gonadotrope d'origine organique ou fonctionnelle

(Œstradiol bas, gonadotrophines « normales » ou basses.)

Synonymes : hypogonadisme hypogonadotrophique, dénommé aussi hypogonadisme central.

1. Aménorrhées d'origine hypothalamique avec prolactine normale

La cause la plus fréquente d'aménorrhée hypothalamique sont les aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles secondaires a une restriction calorique associée ou non à une activité physique intense (+++).

Elles sont définies comme l'incapacité de l'hypothalamus à libérer la GnRH avec une pulsatilité de fréquence et d'amplitude compatibles avec la physiologie de la reproduction.

Cette définition est confirmée par la réponse à l'administration pulsatile de GnRH exogène qui en pratique rétablit les ovulations et la fertilité.

Le diagnostic d'aménorrhée hypothalamique est souvent évoqué après avoir écarté un SOPK, ce qui est aisé dans les formes typiques de SOPK avec surpoids mais plus difficile chez les patientes minces ou maigres où le profil hormonal du SOPK peut être « masqué ».

S'il est réalisé, le test aux progestatifs est souvent (mais pas toujours) négatif car la carence œstrogénique des aménorrhées hypothalamiques est souvent profonde.

Comme dans les autres hypogonadismes hypogonadotropes chez la femme, dans les aménorrhées hypothalamiques les concentrations plasmatiques d'œstradiol sont basses. Celles de LH et FSH sont parfois « normales », comparables à celles d'un début de phase folliculaire, mais une baisse préférentielle de la LH très évocatrice d'aménorrhée hypothalamique ; une baisse franche des deux gonadotrophines peut aussi s'observer (figure 3.3).

Le test à la GnRH est de valeur diagnostique médiocre et tend à être abandonné :

- il peut être négatif (absence d'élévation de LH et de FSH après administration intraveineuse de 100 µg de GnRH) ou positif ;
- il montre parfois une réponse préférentielle de FSH : cela évoque alors une atteinte hypothalamique avec ralentissement de la fréquence de GnRH.

Les concentrations des androgènes (androstènedione et testostérone) — si elles étaient réalisées (non nécessaire au diagnostic) — seraient normales ou basses par absence de production ovarienne d'androstènedione non stimulée par la LH qui est basse.

Une IRM de la région hypothalamo-hypophysaire est utile pour écarter une éventuelle tumeur ou infiltration.

Devant leur lourdeur pratique, les études de pulsatilité de la LH ne sont plus réalisées en dehors d'un contexte de recherche clinique. Si elles étaient réalisées, elles pourraient montrer :

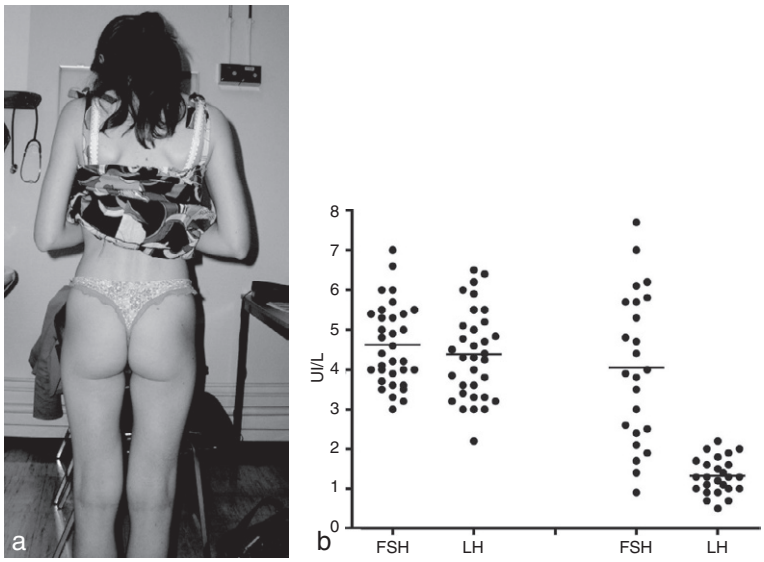


Fig. 3.3. Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle.

a. Aspect d'une patiente avec un IMC de 20. **b.** Taux sériques des gonadotrophines FSH et LH chez des femmes avec aménorrhée hypothalamique fonctionnelle comparativement à des femmes normales cyclées évaluées entre le 3e et le 6e jour du cycle.

- une absence totale de pulsatilité, qui témoigne d'une atteinte sévère ;
- parfois, une diminution de la fréquence des « pulses » (c'est le cas des aménorrhées hypothalamiques d'origine nutritionnelle) et/ou de l'amplitude.

Atteintes organiques de l'hypothalamus

Elles dominent les préoccupations diagnostiques. Chez une patiente présentant une aménorrhée hypothalamique, même en l'absence de stigmates cliniques ou biologiques d'atteinte des autres fonctions antéhypophysaires ou posthypophysaires, un processus tumoral ou infiltratif de la région hypothalamo-hypophysaire doit être recherché par IRM.

La radiothérapie encéphalique ou de la base du crâne entraîne également une atteinte hypothalamique.

Dans ces étiologies, l'insuffisance gonadotrope peut être associée à une hyperprolactinémie dite de déconnexion et/ou une insuffisance antéhypophysaire ; cette dernière sera recherchée systématiquement.

Les tumeurs en cause sont essentiellement les macroadénomes hypophysaires et les craniopharyngiomes (+++).

L'IRM permet d'en faire le diagnostic et d'en évaluer l'extension, en particulier vers les voies optiques et les sinus caverneux, élément majeur des discussions thérapeutiques. L'IRM avec injection de gadolinium permet aussi de faire le diagnostic des processus infiltratifs hypothalamo-hypophysaires, souvent invisibles ou peu visibles au scanner, tels que la sarcoïdose (cf. item 207 au chapitre 11), les infundibulo-hypophysites et l'histiocytose.

Aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles (+++)

Elles sont de loin la cause la plus fréquente d'aménorrhée hypothalamique (+++).

L'exploration des femmes suspectées d'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle doit être rigoureuse en faisant appel à une diététicienne ou un nutritionniste expérimenté(e). Cette exploration doit comprendre une pesée et des mensurations objectives — ne pas se contenter du poids déclaré.

Les aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles s'expliquent par les connexions étroites entre le système nerveux central et l'hypothalamus et se traduisent par une perturbation de l'activité pulsatile des neurones à GnRH.

De nombreux travaux suggèrent, sans preuve définitive, que cette atteinte gonadotrope serait liée à la sécrétion excessive de certains neuromédiateurs ayant sur la sécrétion de GnRH un rôle modulateur négatif (endorphines, opiacés endogènes).

En fait, la physiopathologie de la grande majorité des aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles reste imprécise. Bien que très souvent classées comme psychogènes, elles semblent très souvent en rapport avec un apport calorique insuffisant et/ou une activité physique excessive et associées à des perturbations des paramètres reflétant l'état nutritionnel (cf. item 249 au chapitre 23 « Amaigrissement ») et des troubles du comportement alimentaire (cf. item 66).

Dans les cas extrêmes, des pertes de poids importantes (< 66 % du poids idéal ou IMC < 16) sont associées à un déficit gonadotrope profond (cf. item 249 au chapitre 23 « Amaigrissement »). C'est le cas de l'anorexie mentale. Ces patientes ont, à l'échographie, des ovaires de taille normale ou réduite avec quelques follicules antraux.

Le tableau le plus fréquent d'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle plus difficile à diagnostiquer est observé chez des femmes jeunes apparemment normales (avec un IMC proche de 20, figure 3.3) consultant pour un arrêt des règles mais dont les apports nutritionnels, en particulier en lipides, sont insuffisants par rapport à leur dépense énergétique. Ces patientes ont une diminution significative de leur masse grasse qui s'accompagne logiquement d'une baisse de la leptine circulante — hormone sécrétée normalement par le tissu adipeux — qui joue un rôle essentiel sur l'activité des neurones à GnRH et donc aussi indirectement sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires. Cette baisse participe probablement à la genèse du déficit gonadotrope fonctionnel. Une preuve très forte de l'implication de la leptine dans la physiopathologie des aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles a été apportée par le rétablissement de l'activation gonadotrope et hypophysaire chez des patientes traitées par la leptine recombinante exogène.

Enfin, des travaux suggèrent la possible implication d'une baisse du peptide hypothalamique kisspeptine (et de son récepteur KISS1R) induite par la carence nutritionnelle dans la genèse de la mise au repos de la sécrétion de GnRH chez ces patientes.

2. Aménorrhée hypothalamo-hypophysaire secondaire à une hyperprolactinémie (+++)

Cette cause est également traitée dans le chapitre consacré aux adénomes hypophysaires (cf. item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire »).

Sur le plan diagnostique, il faut simplement insister sur le fait qu'elles sont responsables de près de 20 % des arrêts de règles par déficit gonadotrope, Il s'agit donc une cause majeure d'aménorrhée, qu'elle soit accompagnée de galactorrhée ou non.

En l'absence de prise de médicaments hyperprolactinémiants, les hyperprolactinémies résultent le plus souvent de l'existence de tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire, adénomes à prolactine surtout (figure 3.4), mais pas obligatoirement.

Sur le plan symptomatique, l'hyperprolactinémie peut débuter par des irrégularités menstruelles puis se compléter par une aménorrhée qui traduit alors simplement une atteinte gonadotrope plus profonde.

Bien que les causes d'hyperprolactinémies se situent fréquemment à l'étage hypophysaire, l'effet antigonadotrope de la prolactine s'exerce de façon prédominante, sinon exclusive, au niveau hypothalamique par diminution de la sécrétion hypothalamique de GnRH, elle-même liée à un déficit hypothalamique de la sécrétion de la neurohormone kisspeptine.

En effet, il a été clairement démontré que l'hyperprolactinémie diminue la fréquence des pulses de LH suite à la diminution de la sécrétion hypothalamique de GnRH. La preuve a été apportée depuis longtemps par l'administration pulsatile de GnRH exogène capable de rétablir une pulsatilité de LH et une fonction ovarienne normales alors même que l'hyperprolactinémie persiste.

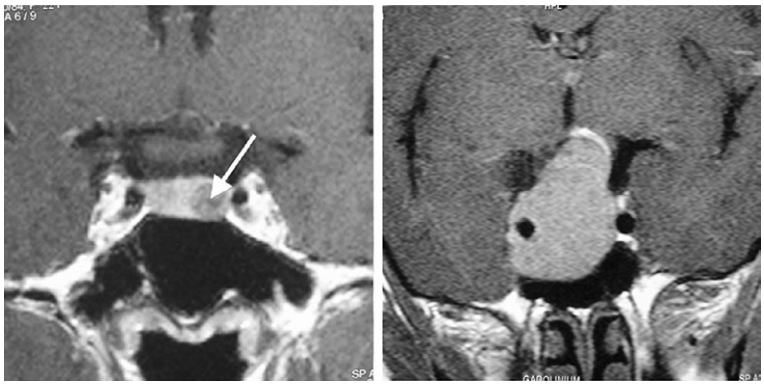


Fig. 3.4. Microadénome et macroadénome à prolactine révélés par une aménorrhée secondaire.

Pour conclure sur cette cause majeure d'aménorrhée, il faut rappeler que l'établissement du diagnostic positif d'hyperprolactinémie suppose de mesurer la prolactine avec un dosage de bonne qualité reconnaissant le moins possible les macroagrégats de cette hormone (nommés *Big-Prolactine* ou *Big-Big-Prolactine*), qui sont une source très fréquente de fausses hyperprolactinémies et donc d'erreurs diagnostiques.

Enfin, il faut répéter qu'hyperprolactinémie n'est pas synonyme d'adénome à prolactine (+++).

Tout traitement par des médicaments dopaminergiques sans imagerie hypophysaire préalable (IRM) doit être considéré comme une faute médicale.

3. Aménorrhées liées à d'autres endocrinopathies

L'hypercortisolisme, ou syndrome de Cushing, est une cause importante d'aménorrhée indépendamment de son étiologie. L'aménorrhée résulte essentiellement du déficit gonadotrope induit par les glucocorticoïdes.

Dans les corticothérapies au long cours, l'atteinte osseuse liée à l'excès de glucocorticoïdes est aggravée par la carence œstrogénique (cf. item 124 au chapitre 10 « Ostéoporose »).

Les troubles des règles sont plus rares au cours des dysthyroïdies, sauf lorsqu'elles sont sévères. En l'absence d'une atteinte gonadotrope ou ovarienne associée (par exemple, d'origine auto-immune), ils régressent avec le traitement de la dysthyroïdie.

Les déficits en 21-hydroxylase sont une cause classique d'aménorrhée. Dans les formes classiques, le diagnostic étiologique, déjà porté à la naissance ou pendant l'enfance, ne pose pas de problème. L'aménorrhée est ici liée au déficit gonadotrope et à l'atrophie endométriale induits par les progestatifs sécrétés en excès par la surrénale pathologique.

4. Aménorrhées par déficits gonadotropes d'origine hypophysaire

Ces déficits d'origine hypophysaire sont beaucoup plus rares que les atteintes hypothalamiques.

Sur le plan étiologique, le très rare 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. Les déficits gonadotrope et lactotrope en sont la cause chez ces patientes qui présentent, en majorité, une insuffisance antéhypophysaire globale.

En fait, une grande majorité des aménorrhées par déficit gonadotrope du *post-partum* est due à une atteinte auto-immune de l'hypophyse. 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.

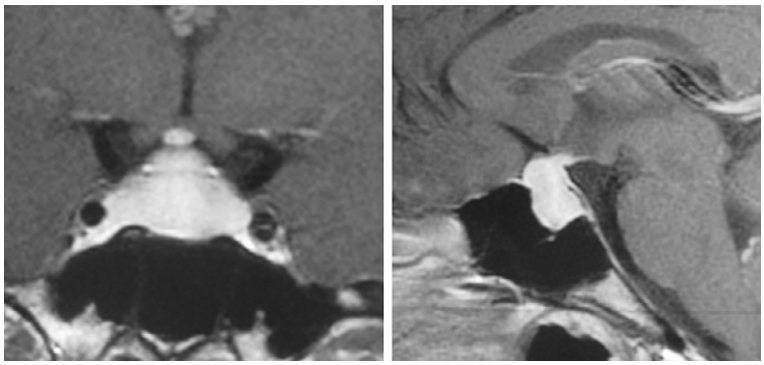


Fig. 3.5. Aspect en IRM d'une hypophysite lymphocytaire révélée par une aménorrhée du *post-partum*.

L'IRM hypophysaire permet de suspecter le diagnostic en montrant une grosse hypophyse en hypersignal spontané, parfois d'allure pseudotumorale (figure 3.5), ou, inversement, une selle turcique vide. De même, l'existence d'une insuffisance antéhypophysaire dissociée est en faveur de ce diagnostic.

B. Aménorrhées par anovulation chronique non hypothalamiques

Dans l'immense majorité des cas, il s'agit d'un syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPK) (++++).

Ces anovulations se caractérisent par l'absence de pic cyclique de LH et de sécrétion de progestérone. La sécrétion d'œstradiol persiste mais elle est alors non cyclique, contrairement à une femme normale.

La clinique est dominée par les anomalies du cycle menstruel : aménorrhée, spanioménorrhée, ces troubles peuvent alterner chez une même patiente.

Ces troubles du cycle menstruel découlent directement de l'absence de transformation cyclique de l'endomètre hyperplasique en endomètre sécrétoire, apte à la nidation.

1. Anovulations chroniques avec signes d'hyperandrogénie : syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (+++)

Par sa fréquence (± 5 % des femmes en âge de procréer), cette maladie constitue une cause majeure d'anovulation (cf. item 37 au chapitre 2 « Infertilité du couple »).

Sur le plan clinique, l'histoire est caractéristique si elle associe, depuis la puberté, des irrégularités menstruelles suivies d'aménorrhée avec acné et hirsutisme (figure 3.6) ; surpoids dans près de 50 % des cas, pas de surpoids dans près de 50 % des cas. Rarement, acanthosis nigricans, qui témoigne d'une résistance à l'insuline — ce signe clinique est péjoratif au plan du pronostic métabolique (risque de diabète gestationnel et de diabète de type 2 : cf. item 245 au chapitre 22 et item 252 au chapitre 25).

D'après les critères de Rotterdam établis en 2002, sont en faveur d'un SOPK les éléments suivants (+++) :

- deux des éléments sur les trois ci-dessus sont suffisants pour établir le diagnostic (+++) :
  - 1. hyperandrogénie clinique : séborrhée, acné (cf. encadré, item 109), hirsutisme, ou hyperandrogénie biologique (testostérone circulante élevée) ;
  - 2. oligo-/anovulation ;

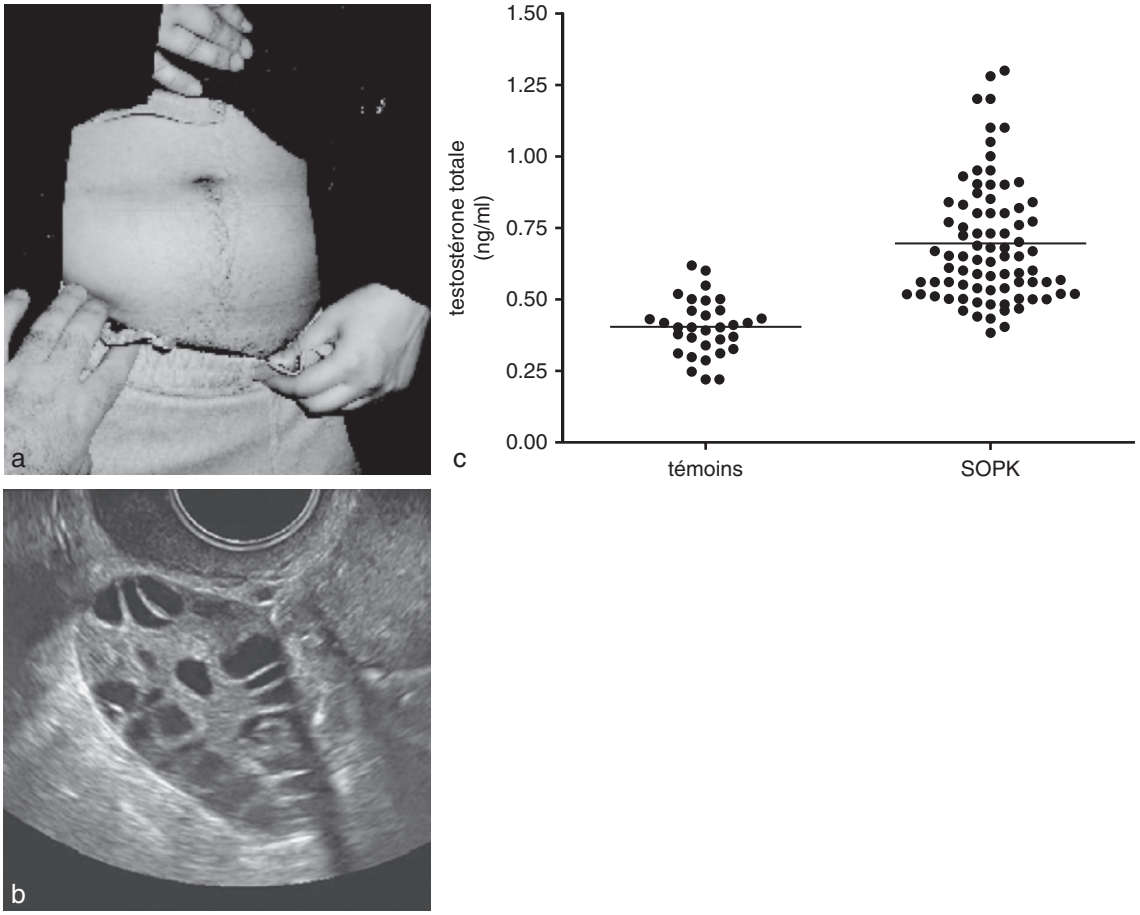


Fig. 3.6. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).
a. Hirsutisme. **b.** Hypertrophie ovarienne multikystique. **c.** Concentration de testostérone totale chez des patientes avec SOPK comparativement à des femmes normales cyclées prélevées en début de cycle.

  - 3. hypertrophie ovarienne à l'échographie (volume supérieur à 10 ml), multifolliculaires (classiquement, d'après le consensus de Rotterdam, le seuil en faveur du SOPK était de plus de 12 follicules par ovaire ; ce seuil a été ramené à 19 avec l'utilisation d'échographies modernes) ;
- exclusion (+++) d'autres causes plus rares d'hyperandrogénie : bloc en 21-hydroxylase modéré dit « non classique » ou « à révélation tardive », tumeur de l'ovaire sécrétant des androgènes (cf. *infra*), syndrome de Cushing ;
- exclusion des anovulations secondaires à une hyperprolactinémie : le dosage de prolactine doit être systématique avant d'envisager un diagnostic de SOPK, mais attention aux fausses hyperprolactinémies par macroprolactines (agrégats ou *Big* ou *Big-Big*) circulantes.

Insistons sur les formes atténuées de SOPK qui sont fréquentes et peuvent se limiter à une anovulation chronique sans hyperandrogénie clinique ni biologique, avec ou sans élévation excessive de LH et de testostérone sérique. Dans ces cas, le diagnostic, plus difficile, repose surtout sur l'aspect hypertrophié et multifolliculaire des ovaires en échographie.

En effet, en dehors des SOPK, une atteinte partielle de l'axe gonadotrope qui laisse persister une sécrétion acyclique d'œstradiol peut être responsable d'un tableau voisin : anovulation chronique avec taux d'œstradiol variable, sans hyperandrogénie. Dans ces cas, l'absence d'augmentation de la taille des ovaires à l'échographie oriente le diagnostic vers l'origine gonadotrope de l'anovulation.

Le diagnostic peut aussi être aidé, dans ces cas difficiles, par l'administration pulsatile de GnRH : dans le cas des formes dissociées de SOPK, on observe sous pompe à GnRH une

augmentation excessive de la taille des ovaires avec un développement multifolliculaire mais sans ovulation ; à l'inverse, en cas d'atteinte hypothalamique, le développement sera monofolliculaire et sera très souvent suivi d'une ovulation.

Une autre difficulté diagnostique vient de la fréquence de la macroprolactinémie, qui peut faire porter à tort le diagnostic d'hyperprolactinémie chez une patiente en aménorrhée en réalité atteinte d'un SOPK. Dans ces cas, les agents dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline) sont bien entendu inefficaces, ce qui devrait conduire à remettre en cause le diagnostic erroné.

Item 109 UE 4

Dermatoses faciales

Acné

L'acné désigne des lésions folliculaires qui surviennent à l'adolescence et qui sont liées à la fois à l'hyperséborrhée et à des anomalies de la kératinisation de l'épithélium du canal du follicule pilo-sébacé induisant la formation du comédon. Les manifestations cliniques sont l'hyperséborrhée, les comédons ouverts et fermés, et des lésions inflammatoires, situées sur le visage, le dos, les épaules et la face antérieure du thorax.

L'acné est une pathologie cutanée mais peut aussi être le témoin d'une hypersécrétion d'androgènes dans le cadre de maladies endocriniennes comme le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), qu'il faut savoir évoquer. Chez une patiente présentant une acné, on doit donc s'attacher à rechercher d'autres signes d'hyperandrogénie (hirsutisme, alopécie, cheveux gras) et à bien faire préciser la régularité des cycles menstruels (+++) (figure 3.7).

Devant l'association d'une acné à des troubles du cycle menstruel (spanioménorrhée, aménorrhée) ou à un hirsutisme, ou devant une acné d'apparition précoce et sévère, un bilan endocrinologique doit être proposé. Celui-ci doit comporter : le dosage dans le plasma de la testostérone totale, l'œstradiol, la FSH et la LH, la prolactine ainsi que la réalisation d'une échographie pelvienne.

Ce bilan aboutit le plus souvent à un diagnostic de SOPK, mais se doit d'éliminer celui d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase (bloc en 21-hydroxylase « tardif » ou non classique), qui est une maladie génétique.

Prise en charge de l'acné (SFD, label HAS, juin 2015). http://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/label-recommandations-acne-post-college-54ac60356d-1b9584a71ccaac92cf3724.pdf .

Aménorrhées d'origine tumorale ovarienne ou par résistance à l'insuline

Toute hyperandrogénie sévère peut être responsable d'une aménorrhée.

Lorsque l'origine est tumorale, il existe souvent en plus de l'hirsutisme des signes de virilisation importants, d'apparition récente : hypertrophie clitoridienne et des masses musculaires, alopécie androgénétique et changement du timbre de la voix qui devient plus grave.

Si la concentration plasmatique de testostérone dépasse 1,5 ng/ml (normes chez les femmes jeunes à titre indicatif : 0,2–0,6 ng/ml), il faut réaliser impérativement une imagerie ovarienne ou surrénale pour détecter une tumeur sécrétant des androgènes.

Si ces images sont normales, on recherchera une hyperthécose ; en effet, devant une testostérone supérieure à 1 ng/ml et l'absence d'imagerie de qualité montrant clairement une tumeur virilisante des ovaires ou de la surrénale, le diagnostic différentiel entre tumeur ovarienne occulte et « hyperthécose » se pose. En faveur de l'hyperthécose sont :

- l'obésité morbide androïde ;
- l'acanthosis nigricans (dans le cadre d'un syndrome HAIRAN, *HyperAndrogenism*, *InsulinoResistance*, *Acanthosis Nigricans*) ;
- des stigmates en faveur d'une insulino-résistance (insulinémie à jeun élevée) voire l'hyperglycémie.

Classiquement, le diagnostic entre hyperthécose/HAIRAN et tumeur ovarienne occulte reposait sur un cathétérisme simultané des veines ovariennes et périphériques. En cas de taux de testostérone élevés dans les deux veines ovariennes, le diagnostic d'hyperthécose/HAIRAN était retenu, alors qu'une sécrétion unilatérale plaidait en faveur d'une tumeur ovarienne.

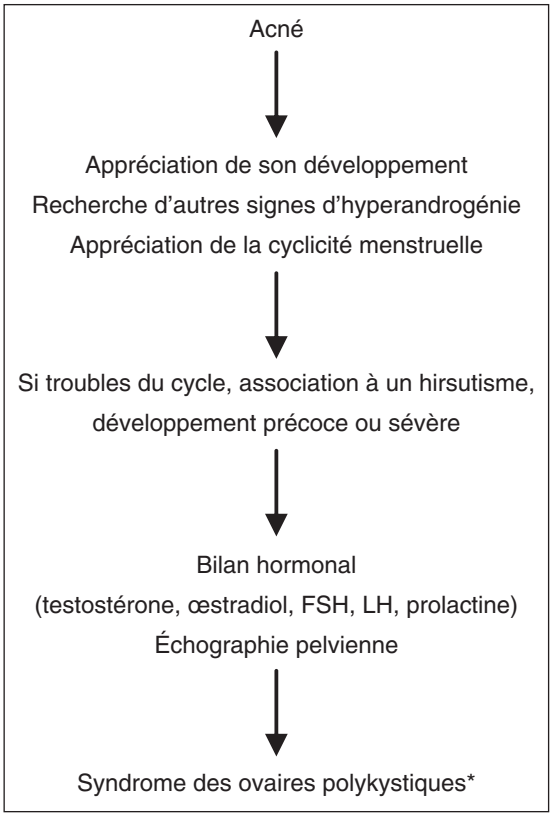


Fig. 3.7. Conduite à tenir devant une acné.
(*Voir dans le texte principal l'élimination des autres diagnostics.)

En pratique, cette technique invasive tend à être abandonnée du fait de son manque de fiabilité (erreur de positionnement des cathéters fréquents) et de l'amélioration remarquable des techniques d'imagerie ovarienne (échographie, scanner et IRM) qui permettent le plus souvent de détecter même des petites tumeurs.

Aménorrhées par pathologie de la surrénale

Le syndrome de Cushing, quelle que soit sa cause, est une étiologie classique d'aménorrhée, assez souvent associée à une hyperandrogénie. Ce diagnostic doit être évoqué devant des signes d'hypercortisolisme (prise de poids, classique obésité facio-tronculaire, vergetures pourpres, amyotrophie, etc.).

Le diagnostic peut être fait par la mesure du cortisol libre urinaire (urines de 24 heures) et le freinage minute (cf. item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire »).

Les hyperandrogénies surrénaliennes d'origine tumorale responsables d'aménorrhée s'accompagnent très souvent d'une virilisation d'évolution rapide. Elles sont aussi souvent associées à un hypercortisolisme. Mais elles peuvent être consécutives à une sécrétion directe isolée de testostérone par la tumeur ou bien à une sécrétion pathologique majeure de Δ4-androstènedione ou de DHEA/SDHEA, ces précurseurs androgéniques de la surrénale pouvant à leur tour être convertis en testostérone. Une fois évoqué, le diagnostic de tumeur de la surrénale sera facilement confirmé par un scanner des surrénales car ces tumeurs sont dans la majorité des cas volumineuses.

Finalement, un déficit enzymatique de la surrénale en 21-hydroxylase modéré peut se dévoiler par une aménorrhée ou une oligo-/spanioménorrhée accompagnée comme le SOPK, de signes d'hyperandrogénie. Dans les formes sévères, dites classiques, de déficit en 21-hydroxylase, l'aménorrhée peut être aussi secondaire à une atrophie endométriale voire un déficit

gonadotrope induits par la sécrétion surrénale permanente de progestérone ; mais, dans ces cas, le diagnostic a été posé pendant l'enfance et la cause de l'aménorrhée est « évidente ». Les formes à révélation tardive de déficits en 21-hydroxylase sont plus difficiles à diagnostiquer car elles peuvent mimer un SOPK. Ce diagnostic sera envisagé d'autant plus que le taux basal prélevé le matin (à distance d'un traitement par les corticoïdes) de 17-hydroxyprogestérone dans le sérum est supérieur à 2 ng/ml. Il sera souvent nécessaire pour confirmer ce diagnostic de faire une stimulation par l'ACTH (test au Synacthène® ordinaire), qui montrera une élévation supérieure à 10 ng/ml de la 17-hydroxyprogestérone qui affirmera le diagnostic. Le diagnostic sera confirmé au plan génétique par le séquençage du gène codant la 21-hydroxylase (*CYP21A2*), ce qui est essentiel pour le conseil génétique de cette maladie.

C. Insuffisances ovariennes primitives

Les insuffisances ovariennes primitives (IOP) regroupent différentes affections ovariennes ayant comme dénominateur commun une atteinte de la folliculogenèse. La signature biologique constante est l'élévation de la FSH (figure 3.8). Si l'épuisement du capital folliculaire se complète avant l'âge de la puberté, la présentation clinique sera celle d'une absence complète de développement mammaire avec une aménorrhée primaire. Lorsque la disparition des follicules ovariens a lieu pendant ou après la puberté, on observera un développement variable des seins avec une aménorrhée primaire, primo-secondaire ou secondaire, avec ou sans bouffées de chaleur, dyspareunie (cf. item 56), et le test aux progestatifs sera positif ou négatif en fonction de la sécrétion résiduelle d'œstradiol. Les dosages hormonaux mettent en évidence une élévation des concentrations des gonadotrophines, surtout de FSH (figure 3.8), avec des taux plasmatiques d'œstradiol souvent bas mais pouvant fluctuer voire s'élever avant l'épuisement complet du capital folliculaire.

Devant toute insuffisance ovarienne primitive ne pouvant être expliquée par une atteinte chirurgicale, une chimiothérapie ou une radiothérapie, il est nécessaire de rechercher en premier lieu

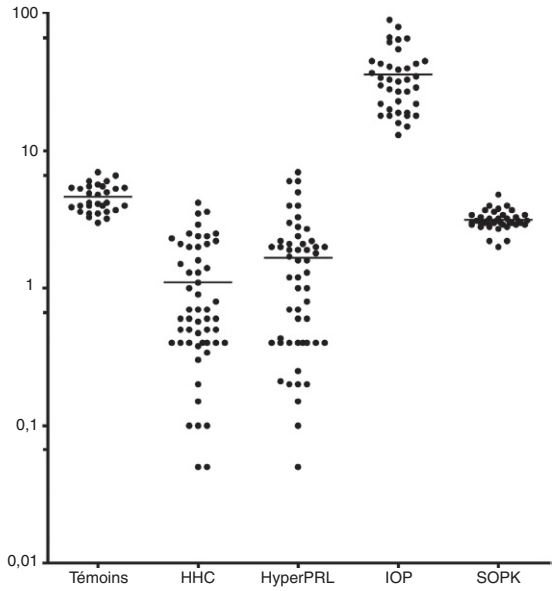


Fig. 3.8. Concentrations sériques de FSH chez des femmes ayant consulté pour aménorrhée, comparativement à celles de femmes normales cyclées, évaluées entre le 3e et le 6e jour du cycle (témoins).

Noter l'échelle logarithmique des ordonnées.

HHC, hypogonadisme hypogonadotrophique congénital ; HyperPRL, hyperprolactinémie ; IOP, insuffisance ovarienne prématurée ; SOPK, syndrome des ovaires polykystiques.

une anomalie du caryotype (syndrome de Turner et autres anomalies caryotypiques associées à une IOP), une anomalie du gène *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation*), responsable du syndrome de l'X fragile (voir l'encadré ci-dessous), et une atteinte auto-immune.

Item 43 – UE 2

Problèmes posés par les maladies génétiques, à propos (…) d'une maladie d'instabilité : le syndrome de l'X fragile

Insuffisance ovarienne prématurée (IOP), pré-mutation du gène *FMR1* et risque de retard mental lié au syndrome de l'X fragile

Une cause fréquente et mal connue d'insuffisance ovarienne primitive (IOP) est la pré-mutation X fragile. Le diagnostic de cette cause d'IOP est essentiel étant donné les risques potentiels pour la descendance, en particulier de sexe masculin. Il permettra de proposer un conseil génétique à la famille de la patiente ainsi diagnostiquée. Il rend aussi le diagnostic anténatal nécessaire en cas de grossesse spontanée, qui reste possible chez une femme pré-mutée très jeune ou en cas d'IOP occulte ou fluctuante — c'est-à-dire avec une réserve ovarienne non complètement épuisée, ce qui rend possible des ovulations intermittentes.

Rappel

Le syndrome de l'X fragile est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire. Sa prévalence est estimée à un cas pour 3 500 chez les hommes et un cas pour 8 000 chez les femmes. Il se transmet selon une hérédité liée au chromosome X, impliquant qu'il n'y a pas de transmission père-fils, mais des mères (conductrices, pré-symptomatiques ou avec IOP) vers les fils. Cette pathologie a un mode de transmission particulier car le nombre de sujets atteints augmente au fil des générations. Les femmes conductrices n'ont pas le même risque d'avoir un enfant atteint selon leur position dans la généalogie.

L'X fragile est lié à une anomalie du gène *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1*) situé sur le bras long du chromosome X en Xq27.3 au niveau du locus FRAXA. Le gène *FMR1* code la protéine FMRP qui est assez ubiquitaire mais dont le rôle est encore mal défini. Le premier exon du gène *FMR1* contient une répétition de triplets CGG. Un sujet normal a de 3 à 50 triplets CGG (l'allèle le plus fréquent contient 30 répétitions) ; dans ce cas, leur transmission est stable d'une génération à l'autre. Les anomalies génétiques responsables de la pathologie correspondent le plus souvent à une expansion instable de ces triplets CGG (maladie dite d'instabilité). En fonction du nombre de répétitions et de leur état de méthylation, on parle de pré-mutation (51 à 199 triplets CGG) ou de mutation complète (200 à plus de 1 000 triplets CGG) ; la mutation complète s'associe à une hyperméthylation des triplets CGG et a pour conséquence l'absence de transcription du gène *FMR1* — la méthylation est un phénomène qui diminue la transcription des gènes ; elle a lieu physiologiquement chez la femme qui possède deux chromosomes X : un des deux chromosomes X est inactivé au hasard par méthylation. La méthylation des CGG du locus FRAXA chez les femmes pré-mutées peut avoir lieu au hasard sur le gène normal ou le gène pré-muté.

Une particularité de l'X fragile réside en son mode de transmission avec augmentation de taille de la répétition du triplet CGG à la génération suivante si la transmission est maternelle et absence de modification de taille des triplets si la transmission est paternelle. Le risque de passage de la pré-mutation à la mutation complète lors de la transmission est corrélé à la taille de la pré-mutation maternelle.

Des cas plus rares de délétion et de mutation ponctuelle de *FMR1* ont été décrits.

Relation entre insuffisance ovarienne prématurée (IOP) et X fragile

Il existe une relation entre la survenue d'une IOP et la présence de la pré-mutation X fragile. La prévalence de la pré-mutation est de 0,8 à 7,5 % chez les femmes présentant une IOP sporadique et de 13 % chez celles ayant une forme familiale (+++) ; analysé autrement, ce qui est important quand on dépiste une femme asymptomatique : 13 à 26 % des femmes porteuses de la pré-mutation X fragile présentent une IOP — ces variations de prévalence selon les études sont liées, à l'âge des femmes étudiées, aux critères de définition de l'IOP et de la pré-mutation.

En revanche, il n'y a pas de surrisque de survenue d'une IOP chez les femmes porteuses de mutation complète : celles-ci ont le même risque que la population générale, c'est-à-dire 1 %.

Diagnostic d'une pré-mutation chez une femme avec IOP

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* a publié des recommandations préconisant la recherche de pré-mutation de *FMR1* chez toute femme avec IOP de moins de 40 ans. Cette recommandation découle de la fréquence très importante des pré-mutations de *FMR1* chez les femmes avec IOP. Répétons-le, il s'agit de loin de la cause génétique la plus fréquente d'IOP (hors anomalies du caryotype).

La recherche de pré-mutation est un diagnostic génétique. Il nécessite donc le recueil écrit du consentement éclairé du patient et se fait dans le cadre d'une consultation spécialisée (endocrinologie, gynécologie-obstétrique, génétique). Hors contexte familial évocateur évident, elle est effectuée après la réalisation d'un caryotype qui est un des examens de première ligne devant une IOP.

Le diagnostic moléculaire fait appel à l'amplification par PCR suivie de séquençage de la région comprenant les triplets CGG du gène *FMR1*. Cette technique est rapide, facile d'utilisation et permet de déterminer avec précision la longueur de la séquence des triplets CGG si celle-ci est inférieure à 200, ce qui est particulièrement utile pour la recherche de pré-mutations avec un nombre de triplets proche de la limite de la normale. Au-delà de 200 triplets le rendement de l'amplification par PCR est trop faible : la PCR-séquençage ne permet donc que de diagnostiquer la pré-mutation mais ne permet pas de diagnostiquer les mutations complètes ni de déterminer le statut de méthylation. Un résultat positif par cette technique devra toujours être confirmé par une analyse de l'ADN par *Southern blot*. En effet, le *Southern blot* est la méthode de référence indispensable au diagnostic de mutation complète. La digestion de l'ADN des patients par des enzymes sensibles à la méthylation (par exemple, l'enzyme Eag1) permet de déterminer la taille de la répétition des triplets CGG ainsi que leur statut de méthylation. Cette technique permet ainsi le diagnostic positif des patients présentant une mutation complète.

Conseil génétique chez la patiente et sa famille

Chez la patiente avec IOP pour laquelle une pré-mutation de *FMR1* a été mise en évidence, il faudra expliquer les conséquences pour elle (risque d'avoir un garçon avec retard mental) et pour sa famille. Il faudra donc proposer un dépistage familial dont le but est de dépister les sujets porteurs asymptomatiques de pré-mutation et de mutations, de calculer chez eux le risque de transmission de la pré-mutation ou de la mutation. Il faut aussi prévenir les femmes asymptomatiques avec pré-mutation ainsi détectées du risque d'IOP et de retard mental chez les enfants en cas de grossesse spontanée.

Femme avec IOP et pré-mutation de FMR1 : prise en charge de l'infertilité

(Cf. aussi item 37 au chapitre 2.)

La discussion avec la femme est variable en fonction du degré de l'attente ovarienne :

- en cas d'IOP constituée avec une FSH en permanence élevée, des ovaires de petite taille, taux sérique d'AMH (hormone antimüllérienne) indétectable et absence de follicule antral à l'échographie ovarienne : dans ce cas, il faut discuter le don d'ovocytes ou l'adoption vu la probabilité très faible de grossesse spontanée et des avantages pour elle de ces procédures ;
- la discussion est plus difficile en cas d'IOP occulte ou fluctuante : la probabilité de grossesse spontanée est faible mais non nulle ; là, il faut insister sur le risque de retard mental chez un garçon à naître mais aussi sur les possibilités du diagnostic prénatal ; il faut expliquer les avantages dans ce contexte génétique du don d'ovocytes.

D. Aménorrhées par anomalie utérine

Les anomalies congénitales du tractus génital pouvant être responsables d'une aménorrhée primaire ne sont pas exceptionnelles. Les signes d'accompagnement seront fonction du siège et du degré de la malformation (figure 3.9). Une imperforation hyménéale ou une malformation vaginale seront suspectées chez une jeune fille ayant un développement pubertaire normal et des douleurs pelviennes cycliques. Elles seront confirmées par l'examen gynécologique complété par l'imagerie voire une endoscopie des organes génitaux. Une agénésie de l'utérus (figure 3.9) sera évoquée devant un tableau similaire sans douleurs.

Le principal problème diagnostique en l'absence d'ambiguïté sexuelle est de faire la différence entre une agénésie müllérienne isolée (avec caryotype 46,XX) et des anomalies sévères de la biosynthèse ou de la réceptivité aux androgènes (avec caryotype 46,XY). On pourra trancher grâce à la mesure de la testostérone plasmatique (concentrations masculines adultes en cas d'insensibilité aux androgènes) et de ses précurseurs (par exemple, androstènedione en cas de déficit en 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase) qui, anormaux, feront pratiquer un caryotype qui montrera une formule 46,XY et déclencher les analyses moléculaires adaptées.

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 en France, il peut s'agir d'une tuberculose utérine.

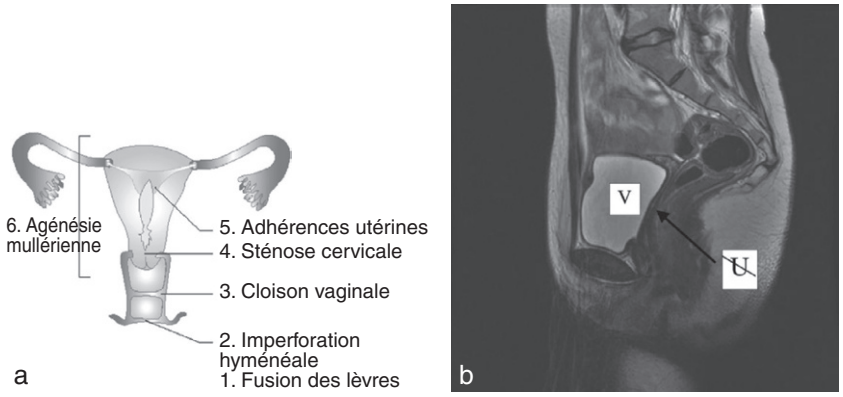


Fig. 3.9. Aménorrhées par anomalie utérine.
a. Principales causes utérines d'aménorrhée. **b.** Agénésie utérine (visualisée en IRM) révélée par une aménorrhée primaire.
V, vessie pleine ; U, absence d'utérus.

III. Conclusion

Ainsi les aménorrhées, très fréquentes, obligent à passer en revue les grands chapitres de l'endocrinologie, de la reproduction et de la gynécologie. Leur diagnostic étiologique peut paraître complexe car la liste de leurs causes est longue. Sur le plan pratique, seul un nombre restreint d'entre elles sont très fréquentes, donc à ne pas méconnaître avant de débuter tout traitement œstroprogestatif.

Points clés

- L'aménorrhée : **un symptôme que tout médecin doit connaître**.
- Chez toute femme normale, après la puberté, avant la ménopause et en dehors de la grossesse, les règles doivent être régulières. C'est-à-dire qu'elles doivent survenir tous les 28 jours en moyenne (un écart de 1 à 3 jours par rapport à cette moyenne n'est pas forcément anormal). Cette régularité indique que l'utérus, les ovaires, l'hypophyse et l'hypothalamus de la femme fonctionnent normalement et sont donc indemnes d'une maladie.
- On appelle aménorrhée une interruption des règles (aménorrhée secondaire) chez une femme préalablement réglée, ou la non-survenue de règles chez une adolescente (aménorrhée primaire).
- En dehors de la grossesse, de la lactation et de la ménopause, l'aménorrhée est toujours pathologique. Elle doit faire consulter un spécialiste du domaine après en avoir discuté avec le médecin traitant.
- Aucune pilule « pour régulariser les règles » ne doit être prescrite avant d'avoir trouvé la cause de l'aménorrhée. Il s'agit là d'une erreur, malheureusement fréquente, qui peut avoir des conséquences sérieuses pour la santé. En effet, la pilule œstroprogestative ne fait que provoquer des règles artificielles qui vont rassurer à tort les adolescentes et les femmes. De ce fait, la maladie sous-jacente qui a provoqué l'interruption des règles va continuer à évoluer sans traitement, ce qui peut, répétons-le, avoir des conséquences sérieuses pour la santé.
- L'interruption des règles sous pilule œstroprogestative (contraceptif oral) ou progestative n'est pas un signe de maladie mais est simplement liée à ce type de médicament. Il suffit de discuter avec le médecin qui l'a prescrit pour voir si l'on peut changer (ou non) de « pilule ».
- Les aménorrhées ou oligo-/spanioménorrhées (des règles qui « sautent », par exemple une femme qui a des règles tous les 3 mois) sont donc le témoin de l'existence d'une maladie de l'utérus, des ovaires ou de glandes qui sont situées à la base du cerveau (hypothalamus et hypophyse) (figure 3.1).

- Dans la recherche d'une cause d'aménorrhée, certains dosages hormonaux sont essentiels comme les mesures de l'œstradiol et des hormones hypophysaires LH, FSH et prolactine. On écarte aussi systématiquement une grossesse dont la femme et surtout l'adolescente ne serait pas consciente (dosage d'hCG dans le sang ou test urinaire de grossesse).
- Les anomalies les plus fréquentes à l'origine d'une aménorrhée ou d'une oligoménorrhée d'origine hypothalamo-hypophysaire sont des tumeurs bénignes ou d'autres lésions de l'hypophyse.
- C'est la raison pour laquelle on est amené, lorsque la LH et FSH sont abaissées, à faire une image de l'hypophyse par IRM. Les adénomes hypophysaires sécrètent souvent une hormone qui s'appelle la prolactine qui, lorsqu'elle est à des taux excessifs dans le sang, peut entraîner un écoulement mammaire (galactorrhée), non expliqué par l'allaitement, qui s'associe à l'interruption des règles.
- Une autre cause fréquente d'aménorrhée hypothalamique, surtout chez l'adolescente, est la maigreur excessive, qui se mesure par l'indice de masse corporelle (IMC) : Poids (en kg)/Taille^2 (en m^2) ; chez ces femmes, l'IMC est inférieur à 21. Cette situation est le plus souvent liée à une restriction alimentaire inappropriée (surtout en matières grasses), fréquemment associée à une activité physique excessive.
- Au niveau ovarien, la plus fréquente des maladies responsables d'oligo- ou aménorrhée est le syndrome des ovaires polykystiques. C'est une maladie très fréquente qui touche 5 à 10 % des femmes. Cette affection chronique commence souvent à l'âge de la puberté par l'association très typique que sont l'espacement ou l'interruption des règles avec assez souvent des signes évoquant une sécrétion ovarienne excessive d'hormones masculines par l'ovaire (testostérone) : acné, séborrhée (peau et cheveux gras) voire hirsutisme (pilosité excessive du visage, « moustache », favoris, des seins, du pubis vers l'ombilic, etc.). Ces femmes ont des difficultés à avoir des enfants sans traitements médicaux. Le diagnostic de cette maladie ovarienne fréquente se fait par l'« histoire des règles », jamais régulières (en dehors des phases de la vie sous pilule, avec « règles régulières » artificielles), l'examen, les dosages hormonaux et l'échographie ovarienne.
- Un autre diagnostic de maladie de l'ovaire à poser devant une interruption des règles est l'insuffisance ovarienne prématurée, dont le diagnostic hormonal est en général très facile (élévation de l'hormone FSH dans le sang) mais qui expose à une infertilité sévère très difficile à traiter.
- Enfin, citons les causes utérines plus rares qui peuvent être la conséquence de lésions de l'utérus infectieuses et surtout traumatiques (IVG ou manœuvres chirurgicales après un accouchement difficile).
- Quand une adolescente n'a pas de développement pubertaire (pas d'apparition des seins), elle ne peut pas avoir de règles. Parfois, un développement partiel ou complet de la puberté (seins et pilosité) est possible mais sans apparition des règles après 14 ans. On parle là d'aménorrhée primaire, qu'il faut toujours explorer médicalement. En effet, dans ces situations, les causes génétiques ou chromosomiques sont fréquentes, avec parfois des histoires similaires dans la famille.

CHAPITRE

4

Item 47 – UE 2 Puberté normale et pathologique

I. Puberté normale
II. Retards pubertaires
III. Pubertés précoces

Objectifs pédagogiques

- Expliquer les étapes du développement pubertaire normal, physique et psychologique.
- Dépister une avance ou un retard pubertaire.

I. Puberté normale

La puberté désigne l'ensemble des phénomènes physiques et psychiques qui définissent le passage de l'enfance à l'âge adulte, aboutissant à l'acquisition de la taille définitive et de la fonction de reproduction. Cette période, qui dure environ 4 ans, se caractérise par une accélération de la vitesse de croissance, contemporaine de l'apparition des caractères sexuels secondaires. Les différents stades du développement pubertaire sont cotés de 1 (stade prépubère) à 5 (stade adulte), selon la classification de Tanner.

Le développement pubertaire est contrôlé par des facteurs neuroendocriniens et endocriniens. Le déclenchement de la puberté est caractérisé par la réactivation de la fonction gonadotrope, après une période de quiescence qui débute au 4e–6e mois postnatal et dure toute l'enfance.

A. Développement des caractères sexuels

1. Développement pubertaire normal chez la fille

Ce développement est représenté dans la figure 4.1.

La première manifestation de la puberté est le développement des seins, à partir de 10,5-11 ans. Ce développement est considéré comme physiologique entre 8 et 13 ans (tableau 4.1). La pilosité pubienne débute le plus souvent quelques mois après (tableau 4.2). Elle peut parfois précéder le développement mammaire. La vulve se modifie. Les règles apparaissent autour de 13 ans, 2 ans à 2 ans et demi après l'apparition des premiers signes pubertaires. Leur survenue est physiologique entre 10 et 15 ans. Chez certaines jeunes filles, les règles peuvent apparaître en début de puberté. Les cycles deviennent ovulatoires 18 à 24 mois après les premières règles.

2. Développement pubertaire normal chez le garçon

Ce développement est représenté dans la figure 4.2.

Le premier signe de puberté est l'augmentation de volume testiculaire vers l'âge de 11,5 ans. Elle est physiologique entre 9,5 ans et 14 ans. Le volume testiculaire, déterminé par l'orchidomètre

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

• S2 11,5 ± 1,1 ans • S3 12,1 ± 1,1 ans • S4 13,1 ± 1,1 ans • S5 15,3 ± 1,7 ans • Ménarche 13,5 ± 1,1 ans	• P2 11,6 ± 1,2 ans • P3 12,3 ± 1,1 ans • P4 12,9 ± 1,1 ans • P5 14,4 ± 1,2 ans

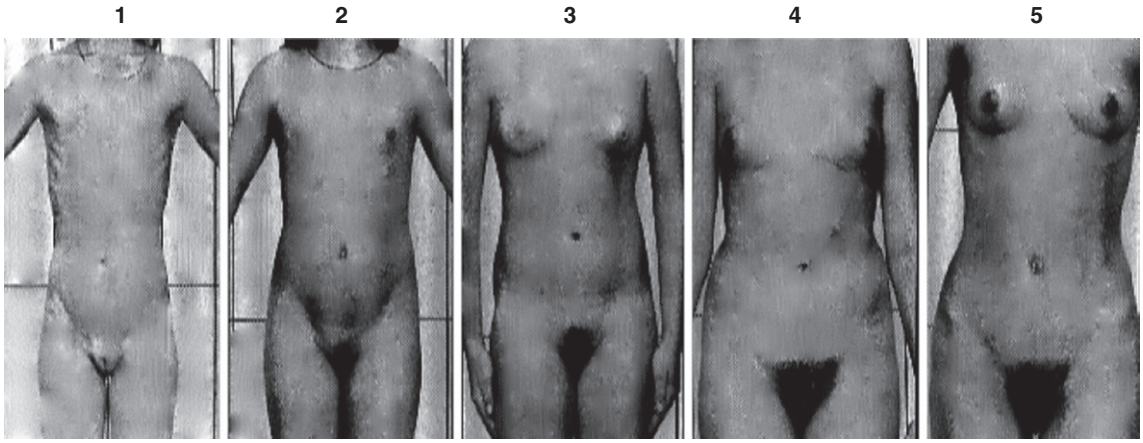


Fig. 4.1. Développement des caractères sexuels chez la fille.
S, seins ; P, pilosité pubienne.

Tableau 4.1. Développement mammaire selon Tanner

S1	Absence de développement mammaire
S2	Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole
S3	La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole
S4	Développement maximal du sein (apparition d'un sillon sous-mammaire) Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande
S5	Aspect adulte Disparition de la saillie de l'aréole

Tableau 4.2. Pilosité pubienne (garçon et fille) selon Tanner

P1	Absence de pilosité
P2	Quelques poils longs sur le pubis
P3	Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse
P4	Pilosité pubienne fournie
P5	La pilosité s'étend à la racine de la cuisse et s'allonge vers l'ombilic chez le garçon

de Prader (cf. figure 2.3 au chapitre 2) devient > 4 ml ou, si on mesure la plus grande longueur, celle-ci atteint ou dépasse 2,5 cm (tableau 4.3). La pilosité pubienne apparaît en moyenne 6 mois après le début du développement testiculaire ; l'augmentation de la taille de la verge débute vers l'âge de 12,5 ans (tableau 4.3). La pilosité faciale est encore plus tardive, de même que la pilosité corporelle, inconstante et variable, et la modification de la voix. Chez 30 à 65 % des garçons, une gynécomastie bilatérale apparaît en milieu de puberté, qui régressera en quelques mois dans la quasi-totalité des cas.

• G2 11,6 ± 1,1 ans • G3 12,9 ± 1,1 ans • G4 13,8 ± 1,0 ans • G5 14,9 ± 1,1 ans	• P2 13,4 ± 1,1 ans • P3 13,9 ± 1,0 ans • P4 14,4 ± 1,1 ans • P5 15,2 ± 1,1 ans

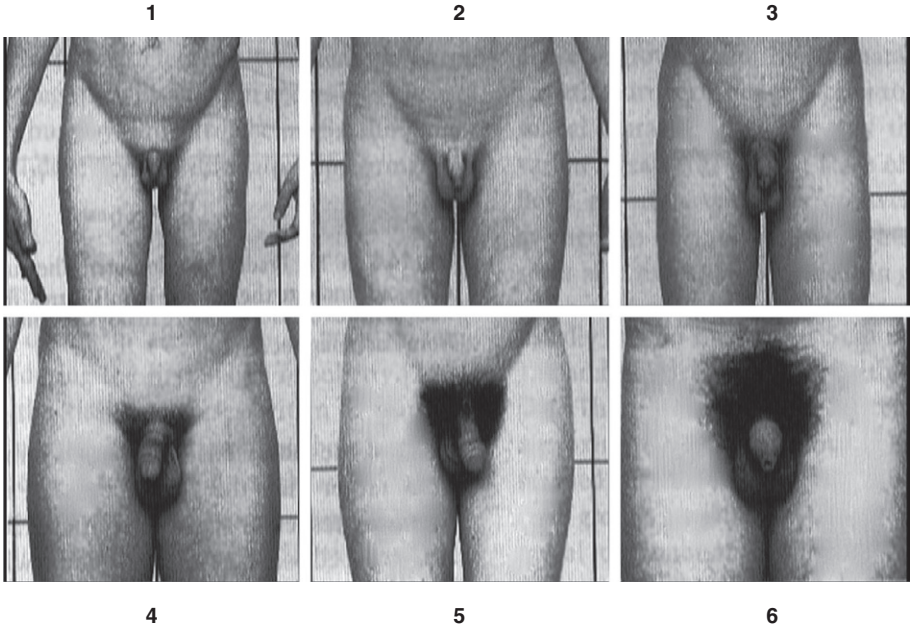


Fig. 4.2. Développement des caractères sexuels chez le garçon.
G, développement des organes génitaux externes ; P, pilosité pubienne.

Tableau 4.3. Développement des organes génitaux externes du garçon selon Tanner

G1	Testicules et verge infantiles
G2	Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 ml
G3	Augmentation du volume testiculaire de 6 à 12 ml et de la taille de la verge
G4	Augmentation du volume testiculaire de 12 à 16 ml et de la taille de la verge
G5	Morphologie adulte

B. Accélération de la croissance pubertaire

Nous renvoyons le lecteur à l'item 51 au chapitre 6 « Retard de croissance staturo-pondérale ».

1. Chez la fille

L'accélération de la croissance pubertaire est synchrone des premiers signes pubertaires (figure 4.3a). La vitesse de croissance passe de 5 cm par an avant la puberté à 8 cm par an (6 à 11 cm) vers l'âge de 12 ans. La taille au début de la croissance pubertaire est en moyenne de 140 cm. La croissance pubertaire totale moyenne est de 23 à 25 cm. La taille finale est atteinte autour de 16 ans et se situe en France à 163 cm en moyenne.

2. Chez le garçon

L'accélération de la croissance pubertaire est retardée d'environ un an par rapport aux premiers signes pubertaires. La vitesse de croissance passe de 5 cm par an avant la puberté à

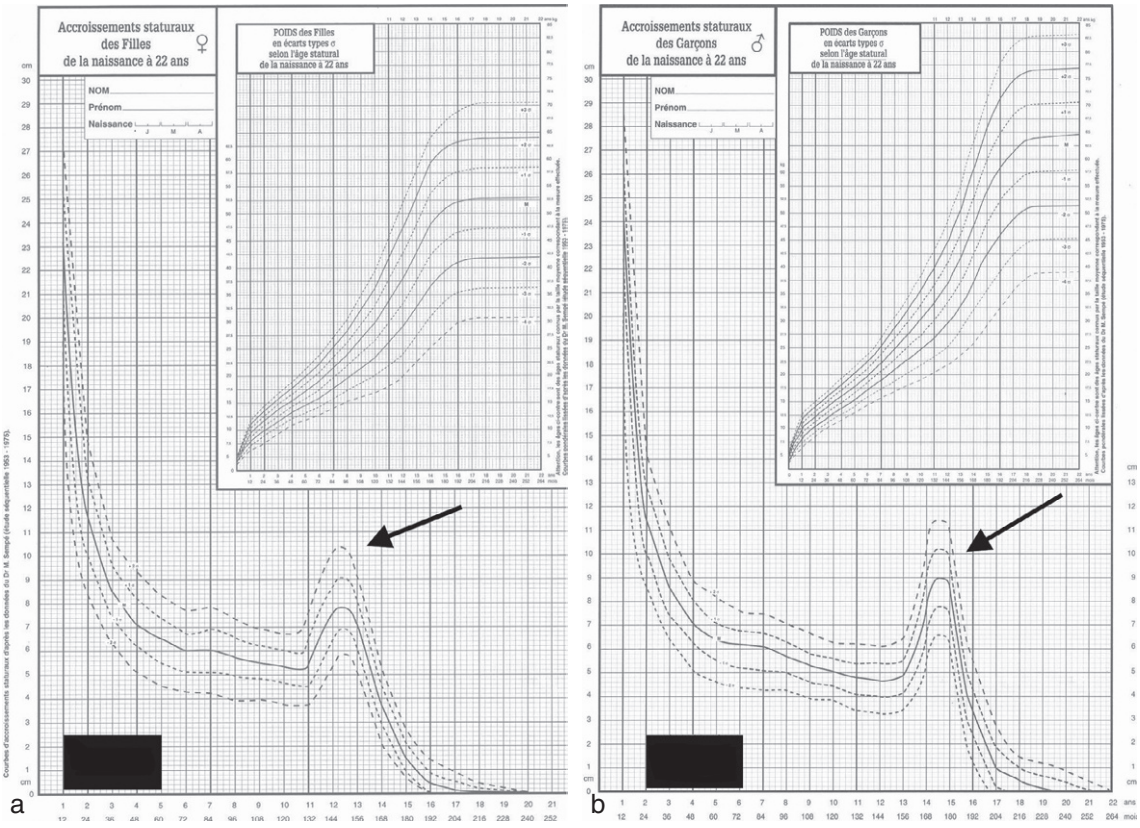


Fig. 4.3. Courbes de croissance.
Noter l'accélération de la vitesse à la puberté (flèches).
a. Courbe de croissance chez la fille. **b.** Courbe de croissance chez le garçon.

10 cm par an (7 à 12 cm) vers l'âge de 14 ans (figure 4.3b). La taille au début de la croissance pubertaire est en moyenne de 150 cm. La croissance pubertaire totale moyenne est de 25 à 28 cm. La taille finale est atteinte autour de 18 ans et se situe en France à 175 cm en moyenne.

II. Retards pubertaires

Le retard pubertaire est défini chez le garçon par l'absence d'augmentation de volume testiculaire (< 4 ml ou longueur < 25 mm) au-delà de 14 ans et, chez la fille, par l'absence de développement des seins à 13 ans ou l'absence de règles (aménorrhée primaire) à 15 ans.

Dans les deux sexes, l'arrêt de la progression de la puberté pendant plus de 2 ans doit faire évoquer une pathologie pubertaire.

A. Première étape diagnostique

Une fois le diagnostic de retard pubertaire posé, quelle est son origine ?

1. Origine centrale, ou hypothalamo-hypophysaire

L'hypogonadisme hypogonadotrope peut être :

- congénital : il ne s'accompagne pas en général de cassure de la croissance (figure 4.4a) ; un micropénis (verge < 25 mm) et une cryptorchidie peuvent s'observer chez le garçon, témoignant de la sévérité et de la précocité du déficit en gonadotrophines (figure 4.4b) ;

- acquis : lié à une tumeur hypophysaire (figure 4.5), qui doit être éliminée de principe, surtout si le retard pubertaire s'accompagne d'une cassure de la croissance ;
- « fonctionnel » : dans le cadre d'une maladie générale ou de troubles du comportement alimentaire ;
- isolé ou faisant partie d'un déficit hypophysaire plus global.

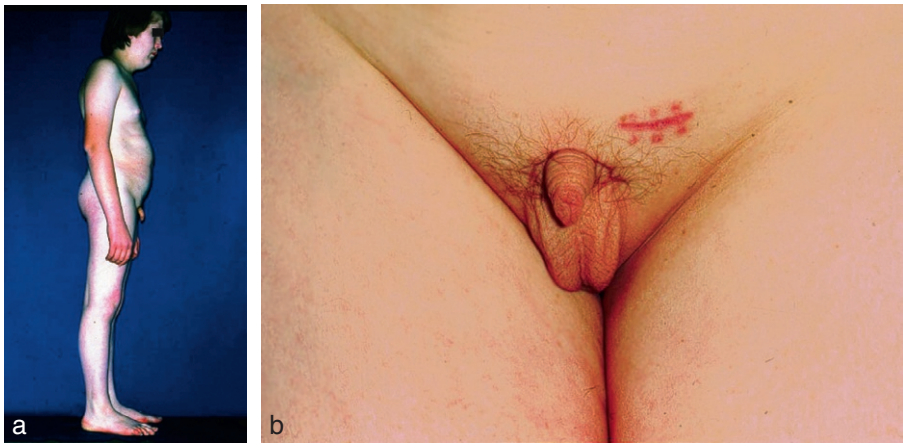


Fig. 4.4. Patient avec hypogonadisme hypogonadotrophique congénital.
a. Aspect eunuchoïde. **b.** Micropénis et cicatrice de cryptorchidie chez un patient avec hypogonadisme hypogonadotrophique congénital profond.

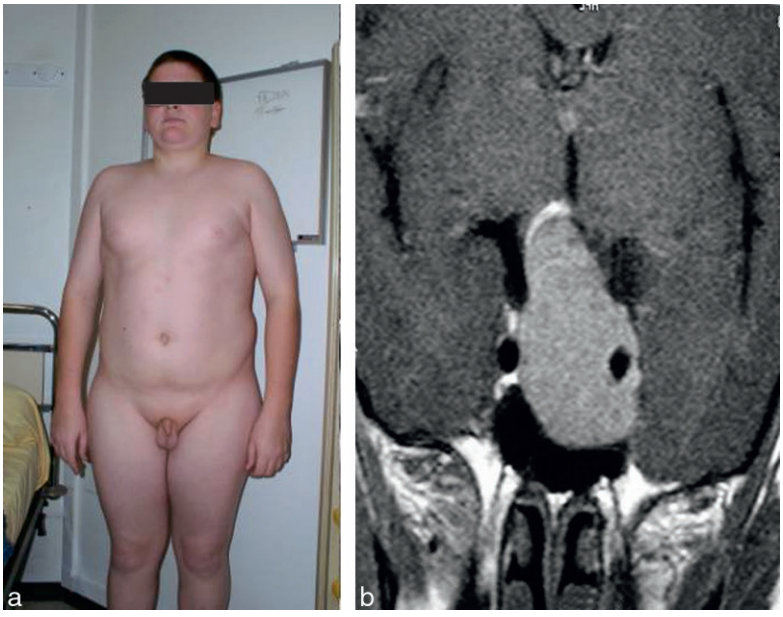


Fig. 4.5. Arrêt pubertaire chez un adolescent de 16 ans avec un hypogonadisme hypogonadotrophique secondaire à un macroadénome à prolactine.
L'exploration hormonale a montré les valeurs suivantes : testostéronémie = 0,2 ng/ml (normales pour l'âge : 3 à 8 ng/ml) ; LH = 0,5 UI/l ; FSH = 0,3 UI/l (normales pour l'âge 3 à 7) ; PRL = 2 400 ng/ml (normale < 20). Volume testiculaire = 15 ml.

2. Origine périphérique, gonadique

L'hypogonadisme hypergonadotrope est le plus souvent en rapport avec :

- un syndrome de Turner (45,X) chez la fille (figure 4.6) ;
- un syndrome de Klinefelter (47,XXY) chez le garçon ; celui-ci ne s'accompagne en général pas d'un retard pubertaire mais d'une puberté plus ou moins achevée, voire apparemment normale mais sans augmentation du volume testiculaire.

3. Retard pubertaire simple

Il s'agit de cas extrêmes du développement pubertaire normal. Ce type de retard correspond aux 2,5 % des sujets qui déclencheront leur puberté après 14 ans chez le garçon ou après 13 ans chez la fille. C'est un diagnostic d'élimination. Le retard pubertaire simple amène deux fois plus de garçons que de filles à consulter. Le retard pubertaire simple pose un problème diagnostique difficile avec certains hypogonadismes hypogonadotrophiques partiels ou isolés.

B. Étape clinique

La taille et l'âge de la puberté chez les parents (surtout faciles à repérer chez les femmes par l'âge des premières règles) et la fratrie, l'historique de la grossesse et de l'accouchement doivent être demandés. L'analyse de la courbe de croissance staturo-pondérale est indispensable. Les antécédents pathologiques et les traitements reçus (corticothérapie, chimiothérapie, radiothérapie, etc.) sont soigneusement notés. Sont recherchés à l'interrogatoire des troubles digestifs, une polyuro-polydipsie, des céphalées et une anomalie du champ visuel.

L'examen clinique doit rechercher les signes évoquant une pathologie acquise (syndrome de Cushing), une dysmorphie. L'examen des organes génitaux externes, des seins et de la pilosité pubienne permettra de quantifier soit l'absence totale soit un début passé inaperçu soit encore l'arrêt de la puberté. Le volume et la position des deux testicules sont précisés (en place, ectopiques, ou non palpables de façon uni- ou bilatérale, cryptorchidie). Enfin, la présence d'une anosmie (incapacité à sentir les odeurs) permet d'évoquer, sur la seule clinique, le diagnostic rare d'hypogonadisme hypogonadotrope par syndrome de Kallmann de Morsier (figure 4.4a).



Fig. 4.6. Implantation basse des cheveux et cou palmé chez une adolescente avec un syndrome de Turner.

C. Âge osseux

La détermination de l'âge osseux est un repère quantifiable de la maturation du squelette par les stéroïdes sexuels. Il est lu à l'aide d'un atlas radiologique (Greulich et Pyle) à partir d'une radiographie du poignet et de la main gauches. Le début de la puberté correspond habituellement à un âge osseux de 13 ans chez le garçon et de 11 ans chez la fille. Cet âge osseux correspond grossièrement à l'apparition du sésamoïde du pouce (figure 4.7).

D. Examens biologiques

En première intention, les dosages plasmatiques des stéroïdes sexuels, couplés à ceux de la FSH et de la LH de base et éventuellement sous GnRH, sont l'étape initiale essentielle du diagnostic étiologique :

- des valeurs élevées de FSH et LH témoignent de l'origine primitivement gonadique du retard pubertaire (hypogonadisme hypergonadotrope) ;
- des valeurs « normales » ou basses sont en faveur d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire (hypogonadisme hypogonadotrope).

Chez le garçon, le dosage de la testostérone affirme l'hypogonadisme et peut permettre de préciser la profondeur du déficit. Une testostérone > 0,5 ng/ml ou 0,75 nmol/l signe le début pubertaire. Les dosages de l'œstradiol chez la fille sont en rapport avec le degré de retard pubertaire, à condition que le dosage utilisé soit suffisamment sensible ; sinon, une échographie pelvienne sera réalisée : une hauteur utérine > 35 mm signe le début de la puberté (figure 4.8).



Fig. 4.7. Âge osseux à 13 ans chez un garçon.
La flèche indique le sésamoïde du pouce.

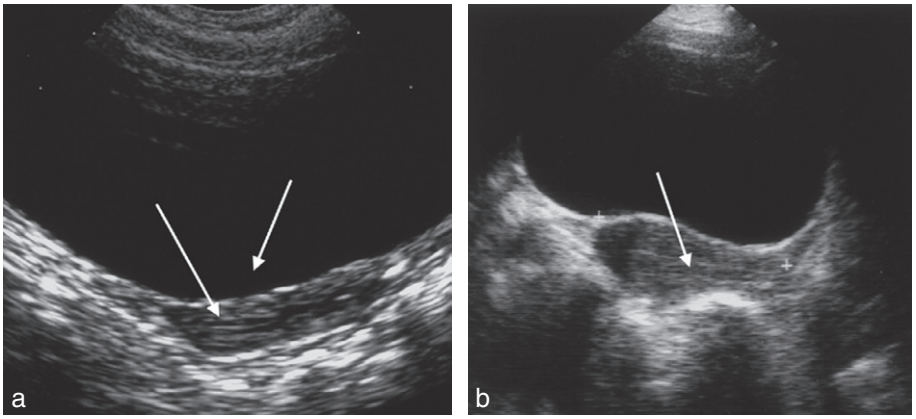


Fig. 4.8. Utérus prépubère et pubère.
a. La flèche du haut indique la vessie ; la flèche du bas indique l'utérus, de longueur < 35 mm. **b.** La flèche indique un utérus de longueur > 35 mm et une ligne de vacuité.

E. Imagerie

Elle est indispensable devant tout déficit gonadotrope afin d'éliminer une pathologie organique hypophysaire ou hypothalamique (craniopharyngiome, adénome hypophysaire, etc.). C'est l'IRM qui est l'examen le plus performant (figure 4.5b).

F. Caryotype

Il est réalisé dans le cadre d'un hypogonadisme hypergonadotrope (FSH élevée), en l'absence d'antécédents pouvant expliquer une pathologie gonadique, qu'il existe ou non une dysmorphie évocatrice des syndromes de Turner ou de Klinefelter.

Rappelons que toute fille, même sans dysmorphie, dont la taille est < – 2 DS, présentant un retard pubertaire ou des gonadotrophines élevées doit avoir un caryotype (+++).

G. Étiologie

Les principales causes de retards pubertaires sont représentées dans le tableau 4.4.

Il est en général facile de faire le diagnostic de retard pubertaire lié à une pathologie gonadique. La connaissance d'antécédents chirurgicaux ou de pathologies ayant atteint les gonades (par exemple, ectopie testiculaire bilatérale ou chimiothérapie pour cancer) oriente le diagnostic, ainsi qu'une dysmorphie typique (mais inconstante, comme dans le syndrome de Turner). Quoi qu'il en soit, le déficit gonadique primitif sera prouvé par la découverte de valeurs élevées de FSH et de LH.

Il est également facile de rattacher le retard pubertaire à une pathologie générale ; il s'agit alors d'un hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel et réversible avec la correction de la pathologie. C'est le cas des hypercorticismes (syndrome de Cushing ou corticothérapie), des malabsorptions digestives (maladie cœliaque +++) et autres malnutritions (en particulier l'anorexie mentale chez la fille, qui représente la cause principale dans ce groupe étiologique).

Le seul problème diagnostique est celui de retard pubertaire simple, qui représente 60 à 80 % des étiologies chez le garçon et qu'il est difficile de distinguer des autres hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux ou acquis. Il reste un diagnostic d'exclusion et qui ne se confirmera que lorsque la puberté se déclenchera spontanément. En faveur de ce diagnostic, on notera les

Tableau 4.4. Étiologie des retards pubertaires

Hypogonadismes hypogonadotropes	*Congénitaux* : – Déficits gonadotropes isolés (familiaux ou sporadiques) et syndrome de Kallmann (avec anosmie) – Panhypopituitarismes (autres déficits hypophysaires associés) – Syndromes polymalformatifs *Acquis* : – Tumeurs supra-sellaires ou hypophysaires (craniopharyngiome) – Post-radiothérapie encéphalique
Hypogonadismes hypogonadotropes fonctionnels	– Maladies chroniques digestives, cardiaques, respiratoires – Activité sportive intense (anorexie mentale, athlétisme, danse) – Maladies endocriniennes (hypercorticisme) *Congénitaux* : – Dysgénésies gonadiques : syndrome de Turner, dysgénésies gonadiques pures (46,XX ou 46,XY), syndrome de Klinefelter – Autres atteintes gonadiques primitives : pseudohypoparathyroïdie, galactosémie, mutations des récepteurs des gonadotrophines, polyendocrinopathies auto-immunes *Acquis* : – Castration, traumatisme gonadique – Post-infectieux (oreillons) – Chimiothérapie, radiothérapie
Retard pubertaire simple	

signes suivants : un infléchissement de la croissance vers 10 ans, la notion de retards pubertaires spontanément réversibles dans la famille. Devant l'absence de critères de certitude et la gravité des autres pathologies suspectées, il est légitime d'exercer une surveillance clinique attentive et de faire une IRM cérébrale à tout adolescent porteur d'un déficit gonadotrope.

H. Principes du traitement

On traitera la cause chaque fois que c'est possible. Ainsi, en cas de maladie chronique, le développement pubertaire reprendra un cours normal avec le traitement étiologique de la maladie. Le traitement d'une tumeur hypophysaire est réalisé en première intention, avant la substitution hormonale visant à corriger le retard pubertaire.

Dans les autres cas, le but est d'abord d'assurer un développement pubertaire complet et une activité sexuelle normale. Un traitement substitutif à doses progressivement croissantes par les stéroïdes sexuels (testostérone chez le garçon, œstrogènes puis œstroprogestatifs chez la fille) est habituellement prescrit. Il doit être entrepris dès l'âge normal du début de la puberté. Le traitement par les gonadotrophines (injections sous-cutanées pluri-hebdomadaires de LH, ou hCG, et de FSH recombinantes, ou pompe à GnRH) est parfois discuté, et prescrit plus tard pour le traitement spécifique de l'infertilité, dans les hypogonadismes hypogonadotropes complets.

III. Pubertés précoces

On appelle puberté précoce l'apparition de signes de puberté avant l'âge de 8 ans chez la fille et avant l'âge de 9,5 ans chez le garçon. On distingue deux grands groupes de pubertés précoces :

- les pubertés précoces centrales dont l'origine est hypothalamo-hypophysaire ;
- les pubertés précoces périphériques dues à une sécrétion de stéroïdes sexuels (par une gonade autonome), indépendante de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

A. Pubertés précoces centrales

Ce sont les pubertés dues au déclenchement prématuré, lésionnel ou non, de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elles sont huit fois plus fréquentes chez les filles que chez les garçons. Chez les filles, les pubertés précoces centrales sont idiopathiques (sans cause retrouvée) dans 80 à 95 % des cas, alors que chez le garçon une tumeur est retrouvée près d'une fois sur deux (+++).

1. Tableau clinique

Le tableau clinique est constitué par un développement pubertaire prématuré mais harmonieux.

Chez le garçon, on observe une augmentation bilatérale du volume testiculaire (volume > 4 ml ou longueur testiculaire > 2,5 cm), une pilosité pubienne et un développement de la verge.

Chez la fille, on observe un développement mammaire (figure 4.9), une pilosité pubienne et, rarement, des règles.

La courbe de croissance est reconstituée : il existe une accélération de la vitesse de croissance avec souvent une avance staturale au moment du diagnostic, qui va de pair avec une avance de l'âge osseux. Les conséquences psychologiques de l'apparition précoce des signes pubertaires ne sont pas toujours négligeables pour les enfants dans leurs relations avec l'entourage familial et scolaire.

On notera les tailles familiales, l'âge de la puberté des parents et de la fratrie. On recherchera à l'interrogatoire des signes digestifs, des troubles visuels, un syndrome polyuro-polydipsique. L'existence de crises de rires immotivés (crises gélastiques) signe la présence d'un hamartome hypothalamique. L'examen clinique notera d'éventuelles taches cutanées (évoquant une neurofibromatose de type 1 ou un syndrome de McCune-Albright).

2. Explorations biologiques

Elles mettent en évidence l'activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

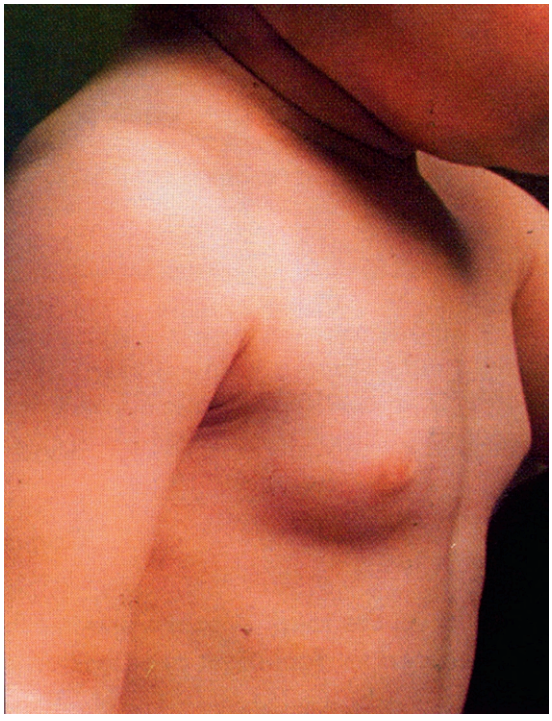


Fig. 4.9. Prémature thélarche.

Le dosage plasmatique des stéroïdes sexuels, œstradiol chez la fille et testostérone chez le garçon, retrouve des valeurs supérieures aux valeurs de l'enfant impubère (testostérone > 0,5 ng/ml) corrélées au développement des caractères sexuels, comme dans une puberté normale. Toutefois, chez la fille, notamment en début de puberté, on peut observer une grande variation des taux d'œstradiol. Ainsi, un taux indétectable d'œstradiol n'élimine pas toujours une puberté précoce centrale — surtout si le dosage utilisé n'est pas sensible.

Les gonadotrophines plasmatiques sont appréciées à l'état basal et au cours d'une épreuve de stimulation par la GnRH (ancienne LHRH, *Luteinising Hormone Releasing Hormone*). On recherchera une réponse de la LH supérieure à la réponse de la FSH, signant ainsi l'activation de la fonction gonadotrope, et/ou un pic de LH > 5 UI/l. En début de puberté précoce, ce profil typique peut manquer, n'éliminant pas pour autant le diagnostic.

3. Âge osseux et imagerie

La maturation osseuse (âge osseux) est appréciée par une radiographie de la main gauche. L'accélération de la maturation osseuse est la conséquence de la sécrétion des stéroïdes sexuels. Elle signe le risque de la survenue d'une puberté précoce, la soudure prématurée des cartilages de croissance entraînant une petite taille définitive.

L'imprégnation œstrogénique est appréciée chez la fille par l'échographie pelvienne, qui permet d'une part de dépister les signes échographiques de début de puberté (utérus > 35 mm), d'autre part d'apprécier l'importance de l'imprégnation œstrogénique et d'éliminer, enfin, une tumeur ou un kyste ovarien, qui signerait l'origine périphérique de la puberté précoce.

L'exploration échographique montre, comme dans une puberté physiologique, une augmentation progressive de la longueur du corps utérin (> 35 mm), l'apparition d'une ligne de vacuité utérine et une augmentation du volume ovarien.

Une IRM (ou, à défaut, un scanner) de la région hypothalamo-hypophysaire est indispensable et à réaliser d'autant plus vite que l'enfant est jeune et qu'il s'agit d'un garçon.

4. Étiologie des pubertés précoces centrales

Les causes de puberté précoce centrale sont indiquées dans le tableau 4.5.

5. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge repose sur la prescription d'analogues du GnRH. Leur prescription n'est systématique que devant une puberté précoce évolutive risquant d'entraîner une petite taille adulte. L'évolutivité d'une puberté précoce s'apprécie sur un faisceau d'arguments :

- des manifestations pubertaires d'évolution rapide et/ou à début très précoce ;
- une avance de la maturation osseuse de plus de 2 ans ;
- un pronostic de taille inférieure à 150 cm chez la fille, 165 cm chez le garçon.

Le traitement est poursuivi jusqu'à l'âge normal de la puberté.

Bien sûr, le traitement d'une éventuelle tumeur cérébrale sera réalisé en priorité.

Tableau 4.5. Étiologie des pubertés précoces centrales

Pubertés précoces centrales tumorales	Gliome du chiasma, hamartome hypothalamique, astrocytome
Pubertés précoces non tumorales	Affections neurologiques non tumorales : hydrocéphalie congénitale, kyste arachnoïdien, irradiation cérébrale Maladies générales : maladie de Recklinghausen (neurofibromatose de type 1), sclérose tubéreuse de Bourneville
Pubertés précoces centrales idiopathiques sporadiques ou familiales	

B. Pubertés précoces périphériques

La sécrétion précoce de stéroïdes sexuels est d'origine gonadique. Ces pubertés précoces sont donc indépendantes des gonadotrophines.

1. Signes cliniques

On note un développement des seins chez les filles, parfois intermittent, avec parfois des métrorragies. Chez les garçons, l'augmentation du volume testiculaire est parfois asymétrique. Il existe dans les deux sexes une accélération de la vitesse de croissance et une avance de la maturation osseuse.

2. Examens biologiques et morphologiques

Les stéroïdes sexuels sont élevés, contrastant avec des taux plasmatiques de LH et FSH bas ou indétectables et non stimulables par le GnRH. Chez la fille, l'exploration est complétée par une échographie pelvienne pour apprécier l'imprégnation œstrogénique utérine et rechercher une tumeur ou un kyste ovarien. L'âge osseux apprécie le degré d'avance de la maturation osseuse.

3. Étiologie

Tumeurs ovariennes

Les tumeurs de la granulosa sont rares chez l'enfant. Leur diagnostic est évoqué par l'échographie et confirmé par l'histologie, après exérèse.

Kystes folliculaires

Ils sont toujours bénins. Ils peuvent régresser spontanément. Ces kystes, s'ils sont volumineux, peuvent se compliquer aussi de torsion.

Syndrome de McCune-Albright

Ce syndrome constitue une entité particulière qui regroupe : une puberté précoce d'origine ovarienne, des taches cutanées « café au lait » (figure 4.10) et une dysplasie fibreuse des os (figure 4.11). Les signes pubertaires se résument souvent à des poussées mammaires régressives et des métrorragies. Le tableau n'est pas toujours complet, ce qui rend le diagnostic parfois difficile.

L'œstradiol est souvent très élevé, les gonadotrophines sont basses et l'échographie retrouve un utérus stimulé et des kystes ovariens. Cette maladie est due à une activation constitutive de la sous-unité α de la protéine G, voie de transduction du signal commune aux récepteurs à sept domaines transmembranaires. La distribution en mosaïque au hasard et la variabilité d'expression interindividuelle rendent compte de l'hétérogénéité clinique et de la prédominance féminine.

Prises médicamenteuses

Avant toute démarche complémentaire devant des manifestations pubertaires précoces chez une fille, on s'assurera de l'absence de prise de médicaments contenant des œstrogènes, tels que la « pilule » maternelle, ou de crèmes cutanées contenant des œstrogènes.

Testotoxicose et adénomes leydigiens de l'enfant

Ils sont très rares. La testotoxicose est une maladie génétique en rapport avec des mutations (germinales) activatrices du récepteur de la LH. La cellule de Leydig est activée alors que la LH est effondrée, ce qui produit une sécrétion autonome de testostérone responsable de la virilisation précoce. Pour les adénomes leydigiens, le diagnostic est habituellement fait cliniquement



Fig. 4.10. **Taches cutanées « café au lait » et développement mammaire chez une petite fille atteinte d'une pseudo-puberté précoce secondaire à un syndrome de McCune-Albright.**

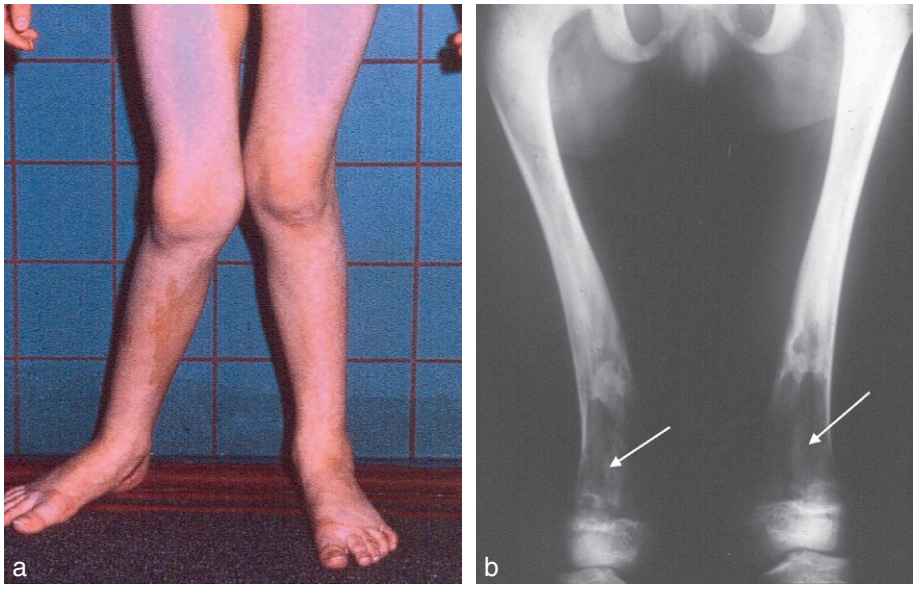


Fig. 4.11. **Dysplasie fibreuse fémorale dans le cadre d'un syndrome de McCune-Albright.**
a. Aspect clinique (déformation liée à la dysplasie fibreuse fémorale et taches « café au lait » typiques). **b.** Aspect radiologique.

devant une augmentation unilatérale d'un testicule. Ils se développent à partir des cellules de Leydig et sont bénins. La plupart de ces tumeurs sécrètent des androgènes. Ils sont liés à une mutation somatique activatrice du récepteur de la LH. Leur traitement est chirurgical.

Tumeurs à hCG

Elles ne concernent quasi exclusivement que les garçons. L'hCG mime l'action de la LH et stimule la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig du testicule.

Les tumeurs sont rencontrées au niveau du système nerveux central : germinome, tératome, chorio-épithéliome, au niveau du foie (hépatoblastome) ou du médiastin (tératome).

Les arbres décisionnels devant une puberté précoce chez la fille et chez le garçon sont résumés dans la figure 4.12.

C. Avances pubertaires dissociées

L'apparition précoce et isolée d'un développement des seins avant 2 ans, celle de métrorragies ou d'une pilosité pubienne sont des situations particulières qui doivent être différenciées de la survenue d'une puberté précoce.

1. Développement isolé des seins, « prématuré thélarche »

Il s'observe chez beaucoup de petites filles, entre 3 mois et 2 ans (figure 4.9). La mère signale souvent à la naissance un développement mammaire, transitoire ou non. Le développement des seins est isolé, parfois unilatéral. Il n'y a pas de pilosité pubienne ni d'accélération de la vitesse de croissance.

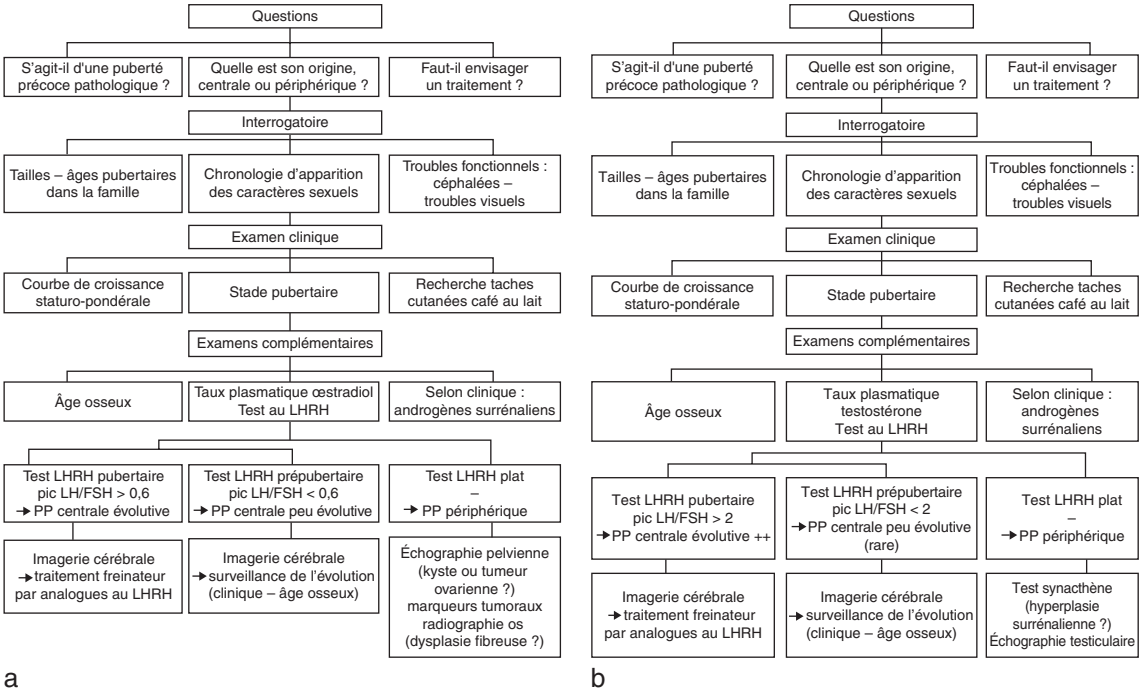


Fig. 4.12. Arbres décisionnels face à une puberté précoce.

a. Arbre décisionnel pour une fille présentant des signes cliniques de puberté précoce. **b.** Arbre décisionnel pour un garçon présentant des signes cliniques de puberté précoce.

Aucun bilan biologique n'est nécessaire : l'échographie pelvienne montre un utérus impubère. Les ovaires, de taille normale pour l'âge, présentent assez souvent des follicules, ce qui est normal à cet âge. Aucun traitement n'est nécessaire. Le développement mammaire disparaît le plus souvent.

2. Métrorragies isolées

Elles se définissent comme un saignement d'origine utérine, simulant des petites règles, sans aucun autre signe de développement pubertaire. L'examen de la vulve recherche une vulvite ou une vulvovaginite, un prolapsus urétral, un corps étranger. L'absence de développement des seins élimine un kyste ovarien ou un syndrome de McCune-Albright. L'échographie pelvienne retrouve un utérus < 30 mm et peut mettre en évidence un corps étranger intravaginal ou, exceptionnellement, une tumeur utérovaginale.

3. Pilosité pubienne isolée

Son apparition rapide, accompagnée d'acné, d'une accélération de la croissance, d'une hypertrophie clitoridienne chez la fille et d'une augmentation de volume de la verge chez le garçon doit faire éliminer une tumeur de la surrénale. Le plus souvent, il s'agit de tumeurs sécrétant des androgènes, mais parfois aussi du cortisol ou des œstrogènes. Les dosages hormonaux et une imagerie surrénalienne urgente permettent un diagnostic rapide.

Plus fréquemment, une pilosité pubienne dans l'enfance doit faire rechercher une forme classique (virilisante pure, accompagnée en général chez les filles d'une hypertrophie clitoridienne) ou plus souvent non classique d'hyperplasie congénitale des surrénales. Il s'agit dans la majorité des cas d'un bloc de la 21-hydroxylase. Le diagnostic repose sur une augmentation de la 17-hydroxyprogestérone de base et après stimulation par l'ACTH.

La prématurée pubarche ou adrénarche est un diagnostic d'élimination. Elle survient vers 6 à 7 ans. Elle concerne les deux sexes. Il existe parfois une avance staturale. L'échographie pelvienne chez la fille montre des organes génitaux internes impubères. Les dosages hormonaux retrouvent une augmentation des androgènes surrénaliens (SDHEA et Δ4-androstènedione) circulants. Ces patients font une puberté normale. Aucun traitement n'est à envisager. Certains auteurs pensent que cette situation pourrait être un signe annonciateur d'un syndrome des ovaires polykystiques (cf. item 40, chapitre 3).

Points clés

- Les premières manifestations de la puberté sont le développement des seins chez la fille et l'augmentation du volume testiculaire chez le garçon.
- L'accélération de la croissance staturale est un signe crucial de cette période.
- Le retard pubertaire est défini chez le garçon par l'absence d'augmentation de volume testiculaire au-delà de 14 ans et, chez la fille, par l'absence de développement des seins à 13 ans ou l'absence de règles (aménorrhée primaire) à 15 ans.
- Devant un retard pubertaire, la première étape diagnostique consiste à déterminer son origine, hypothalamo-hypophysaire ou gonadique.
- Devant un retard pubertaire d'origine hypothalamo-hypophysaire (LH et FSH non élevées), il faut réaliser une IRM de cette région pour écarter ou affirmer un processus infiltratif ou tumoral, rechercher un déficit nutritionnel ou une origine génétique.
- Devant une origine gonadique (LH et FSH élevées), un caryotype est systématique.
- On appelle puberté précoce l'apparition de signes de puberté avant l'âge de 8 ans chez la fille et avant l'âge de 9,5 ans chez le garçon.

- Le dosage des stéroïdes sexuels et des gonadotrophines est une étape essentielle du diagnostic positif et topographique.
- Le dosage des gonadotrophines permet de distinguer les pubertés précoces d'origine hypothalamo-hypophysaire et gonadique.
- Les pubertés précoces centrales (ou vraies), dont l'origine est hypothalamo-hypophysaire, justifient la réalisation d'une IRM de cette région à la recherche d'une lésion, particulièrement fréquente chez le garçon.
- Les pubertés précoces périphériques sont dues à une sécrétion de stéroïdes sexuels, indépendantes de l'axe hypothalamo-hypophysaire, d'origine gonadique ou surrénalienne.

CHAPITRE
5

Item 48 – UE 2 Pathologie génito-scrotale chez le garçon et chez l'homme : cryptorchidie

I. Cryptorchidie chez l'enfant
II. Cryptorchidie à l'âge adulte

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer (...) une cryptorchidie.

I. Cryptorchidie chez l'enfant

A. Définition

La cryptorchidie désigne la localisation anormale et inaboutie du testicule, censé migrer dans les bourses en fin de grossesse. Les chirurgiens parlent maintenant de testicules non descendus. Le testicule peut être non palpable, sus-scrotal, à la racine de la bourse ou parfois dans une position anormale pré-pubienne, prisonnier d'adhérences qui l'empêchent de descendre. L'association avec une hernie n'est pas rare. On appelle testicule « ascenseur » un testicule très mobile, palpé de façon intermittente entre la bourse et la région inguinale.

B. Prévalence

La cryptorchidie est très fréquente et touche chaque année 3 % des nouveau-nés, 1 % des garçons d'un an et 20 % des prématurés.

Dans 20 % des cas, la cryptorchidie est bilatérale.

Dans deux tiers des cas, la descente testiculaire se fait spontanément dans la première année de vie.

L'origine de ce défaut de migration du testicule reste le plus souvent inconnue. La migration testiculaire comprend deux phases : une phase intra-abdominale, qui serait dépendante de l'hormone INSL3, et une phase scrotale testostérone-dépendante.

C. Clinique

L'examen clinique doit être complet, à la recherche d'éléments associés à la cryptorchidie :

- micropénis (verge < 2 cm à terme) ;
- hypospadias ;

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

- autres anomalies : ligne médiane, cardiaques, rénales.

Des antécédents familiaux seront recherchés.

D. Explorations

Une exploration hormonale/endocrinienne est essentielle, que la cryptorchidie soit uni- ou bilatérale, pour rechercher une étiologie et évaluer le retentissement testiculaire.

Toute cryptorchidie, *a fortiori* associée à un hypospade ou un micropénis, doit avoir une exploration endocrinienne.

Devant toute cryptorchidie bilatérale, un dosage de 17-hydroxyprogestérone doit être prescrit, pour éliminer une forme sévère d'hyperplasie congénitale des surrénales chez une fille virilisée, sans attendre le dépistage du bloc enzymatique à 21-hydroxylase.

La recherche du locus *SRY* par FISH est une technique rapide pour détecter la présence de matériel Y.

L'exploration hormonale comprend :

- la testostérone et l'INSL3, pour évaluer le fonctionnement des cellules de Leydig du testicule ;
- les dosages de l'AMH et de l'inhibine B sériques, qui reflètent la fonction sertolienne ;
- les gonadotrophines FSH et LH, mesurées pendant la période postnatale immédiate (mini-puberté) jusqu'à 4–6 mois de vie chez le nourrisson.

La glycémie, le cortisol, l'IGF-1, la T4L et la TSH seront dosés au moindre de doute de défaut de fonction hypophysaire.

La testostérone et les gonadotrophines sont ininterprétables dans l'enfance, après l'âge de 6 mois jusqu'à la puberté, même en l'absence de testicule fonctionnel. En cas de doute sur l'existence de tissu fonctionnel testiculaire, chez le nourrisson et l'enfant, le dosage de l'AMH évite maintenant la prescription d'un test hCG.

L'échographie n'a qu'une indication : vérifier l'absence de dérivés mülleriens dans les cryptorchidies bilatérales (syndrome de persistance des dérivés mülleriens par mutation de l'AMH ou de son récepteur). Elle est moins indiquée à visée de localisation d'un testicule non palpable.

E. Diagnostic étiologique

Devant une cryptorchidie, le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital doit être évoqué : il est isolé ou associé à d'autres déficits antéhypophysaires dans un hypopituitarisme congénital. Dans cette dernière situation, il existe souvent un micropénis, un ictère prolongé et des hypoglycémies qui sont une urgence diagnostique et thérapeutique chez le nouveau-né. Les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux isolés sont classiquement séparés selon l'existence ou non d'une anosmie (syndrome de Kallmann) (cf. item 47 au chapitre 4).

L'anorchidie est rare, sa physiopathologie est mal comprise — défauts de gène de maintien du testicule ? torsion anténatale ? L'AMH est nulle, confirmant l'absence de tissu testiculaire. L'exploration chirurgicale n'est, le plus souvent, pas utile.

Quand la cryptorchidie s'associe à un hypospade, les anomalies du développement sexuel doivent être recherchées : dysgénésies testiculaires (défaut précoce du développement du testicule avec, le plus souvent, des dérivés mülleriens à l'échographie pelvienne). Il existe une cryptorchidie et un hypospade dans les dysgénésies gonadiques asymétriques 45,X/46,XY et les insensibilités partielles aux androgènes.

La cryptorchidie est une anomalie de développement très souvent retrouvée dans les syndromes polymalformatifs.

F. Suivi pédiatrique

Même si le bilan étiologique initial est négatif, il est impératif de surveiller attentivement l'âge de l'apparition de la puberté chez tous les enfants cryptorchides opérés et de réévaluer la fonction testiculaire et gonadotrope à ce moment, en ayant à l'esprit l'éventualité d'un hypogonadisme hypogonadotrope partiel ou d'une insuffisance testiculaire (voir ITEM 37 - UE 2).

G. Traitement chirurgical

L'abaissement chirurgical avec orchidopexie est à réaliser dès l'âge de 2 ans. Il est indispensable car la position intra-abdominale du testicule perturbe la spermatogenèse et augmente le risque de cancer. Il existe un risque de nécrose ischémique par traction du pédicule vasculaire lors de l'abaissement chirurgical de la gonade. Un abaissement chirurgical en deux temps diminue ce risque. La première consultation avec un chirurgien pédiatrique doit idéalement avoir lieu dans les six premiers mois de vie.

II. Cryptorchidie à l'âge adulte

A. Risques

- Hypogonadisme.
- Infertilité.
- Cancer du testicule.

B. Circonstances de découverte

- Examen systématique scrotal ou des orifices inguinaux.
- Exploration pour une infertilité.
- Hypogonadisme.

C. Examen clinique

- Scrotal :
  - caractère uni- ou bilatéral ;
  - volume testiculaire (orchidomètre) ;
  - absence de masse suspecte (tumeur testiculaire).
- Général :
  - gynécomastie (cf. item 244 au chapitre 21) ;
  - signes d'hypogonadisme.

D. Examens complémentaires

- Exploration hormonale à la recherche d'un hypogonadisme :
  - FSH, LH, testostérone totale ;
  - dosage d'hCG si tumeur testiculaire à la palpation ou à l'échographie.

- Échographie scrotale :
  - localisation de ou des testicules ectopique(s) ;
  - volumes testiculaires ;
  - présence de calcifications (figure 5.1) ;
  - présence d'images évoquant une tumeur (figure 5.2).
- Spermogramme : il recherche une azoospermie ou une oligospermie.

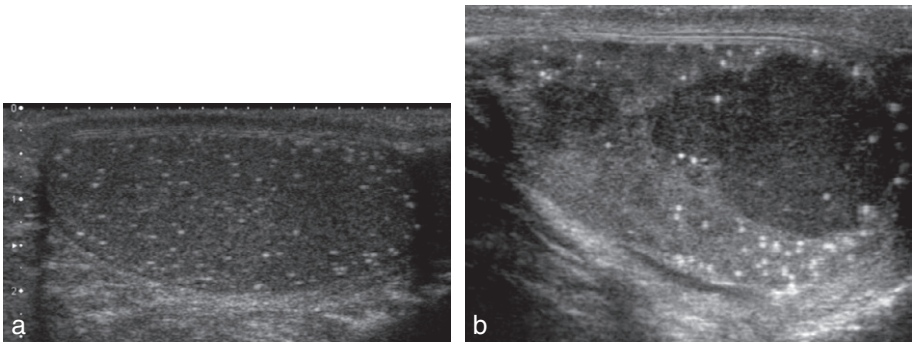


Fig. 5.1. Microlithiases testiculaires.
a. et **b.** Aspects échographiques de microlithiases testiculaires. Leur nombre supérieur à cinq doit inciter à la vigilance compte tenu de leur association fréquente à des lésions testiculaires malignes (b).

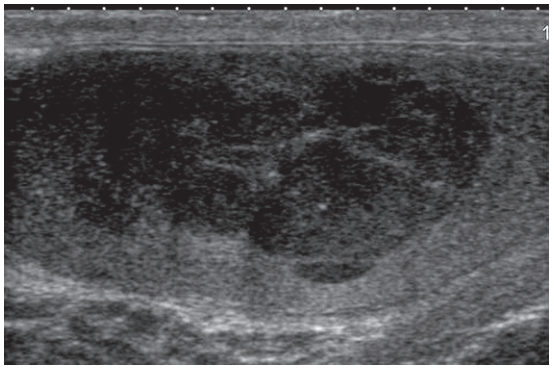


Fig. 5.2. Tumeur testiculaire.
Aspect échographique d'une tumeur séminomateuse du testicule.

Points clés

- Toute cryptorchidie bilatérale nécessite une exploration endocrinienne précoce, et doit faire de principe éliminer une hyperplasie congénitale des surrénales.
- Toute cryptorchidie unilatérale nécessite une exploration endocrinienne s'il existe un micropénis, un hypospade ou un scrotum bifide.
- La chirurgie est indiquée avant 12–18 mois.
- Les patients opérés de cryptorchidie doivent être revus à la puberté afin d'évaluer un éventuel hypogonadisme.
- Toute cryptorchidie peut être associée à une infertilité, un hypogonadisme, un risque secondaire de cancer testiculaire à l'âge adulte.

CHAPITRE
6

Item 51 – UE 2
Retard de croissance staturo-pondérale

I. Les grandes phases de la croissance
II. Évaluation clinique de la croissance
III. Principales causes de retard statural
IV. Exploration d'un retard statural
V. Quand faut-il parler de petite taille « idiopathique » ?

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer un retard de croissance staturo-pondérale.

Le retard statural de l'enfant est, à l'instar de la fièvre ou du syndrome inflammatoire pour l'interniste, la porte d'entrée dans une myriade de pathologies de l'enfant et de l'adolescent. Si, le plus souvent, on conclut à un non-diagnostic de petite taille idiopathique, la priorité pour le médecin est de ne pas méconnaître des pathologies sévères qui nécessitent une prise en charge parfois urgente. La juste mesure dans la conduite des explorations reste difficile à trouver, en l'absence de données éprouvées (*evidence-based*) sur les performances diagnostiques des différentes investigations.

I. Les grandes phases de la croissance

On a l'habitude de séparer la croissance staturale en quatre phases : fœtale, nourrisson (0 à 3 ans), enfance (3 à 10–12 ans), puberté. Ces phases ne sont évidemment ni indépendantes ni clairement séparées ; cependant, elles dépendent de facteurs de croissance spécifiques. Chaque phase de croissance a ses causes spécifiques de ralentissement statural, bien qu'il y ait des exceptions possibles. D'une façon générale, les facteurs contrôlant la croissance sont endocriniens, génétiques, nutritionnels et squelettiques. Schématiquement, la physiologie de la croissance implique les facteurs suivants.

A. La croissance fœtale

Cette étape est rapide (50 cm et 3 500 g en 9 mois) et sous la dépendance des apports nutritionnels par le placenta, de l'insuline et de l'IGF-2 (*Insulin-like Growth Factor 2*).

B. La croissance précoce (0–3 ans)

Également rapide (24 cm la première année, 12 cm la seconde), elle décroît rapidement. Elle est sous la dépendance essentielle de la nutrition (insuline, IGF) et des hormones thyroïdiennes.

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Après 1 an, le poids de naissance est multiplié par 3, après 4 ans, la taille de naissance est multipliée par 2 et le périmètre crânien mesure en moyenne 50 cm.

C. La croissance linéaire prépubertaire

La croissance prépubertaire est plus lente et décroît progressivement jusqu'à la puberté (7 cm par an à 4 ans et 5 cm par an à l'approche de la puberté). Elle est sous la dépendance importante de la génétique — la croissance correspond aux tailles parentales —, de l'axe GH/IGF-1 (hormone de croissance/*Insulin-like Growth Factor 1*) et des hormones thyroïdiennes.

D. La croissance pubertaire

La croissance pubertaire est largement dépendante des stéroïdes sexuels mais nécessite l'ensemble des facteurs nécessaires à la croissance de l'enfance, en particulier l'hormone de croissance et les facteurs nutritionnels, pour se dérouler normalement. Les garçons grandiront d'environ 25 cm pendant cette phase et les filles de 20 cm. La taille finale moyenne en France des hommes est de 174,5 cm et des femmes de 163,3 cm — selon les courbes de Sempé réalisées en 1975.

II. Évaluation clinique de la croissance

La première phase de l'évaluation d'un retard statural est la reconstitution de la croissance staturo-pondérale reportée sur une courbe adaptée à la population et, si possible, mise à jour. En France, les courbes « actualisées » sont celles de Sempé et datent de la fin des années 1970. Par définition, une petite taille désigne un enfant dont la taille est inférieure à – 2 DS, ce qui concerne statistiquement 2,5 % des enfants. La définition du retard statural est plus large que celle de la petite taille. Elle englobe en effet les petites tailles (taille < – 2 DS), tous les ralentissements de la croissance et les croissances significativement inférieures aux tailles parentales (cf. *infra*). La sévérité du retard statural est un critère à considérer et, par exemple, une taille inférieure à – 3 DS concerne statistiquement un enfant sur 1 000 et constitue un motif d'exploration.

A. Taille cible, ou taille parentale moyenne

La taille cible décrit le potentiel statural génétique de l'individu, du fait de la forte héritabilité de la taille (> 80 % de la variance). Plusieurs formules sont disponibles pour la calculer. La plus populaire est la formule de Tanner : $(P + M)/2 \pm 6{,}5$, selon qu'il s'agit d'une fille (– 6,5) ou d'un garçon (+ 6,5), avec *P* la taille du père en cm et *M* la taille de la mère en cm. Cette formule est fausse pour la population française où la différence entre hommes et femmes est de 12 cm et non de 13 et tend à surestimer la taille cible des garçons et à sous-estimer celle des filles. Nous préférons le calcul de la taille moyenne des parents en DS, facilement calculée graphiquement sur les courbes de croissance.

Quelle que soit la méthode employée, il est important de comprendre la signification de la taille cible, qui est une mesure statistique du potentiel de croissance d'un individu. Les études de populations indiquent que la taille adulte de 95 % des enfants se situe à ± 1,5 DS de leur taille cible, ce qui signifie qu'une taille adulte à – 2 DS est « normale » pour un enfant dont la taille cible est à – 0,5 DS. Bien que non totalement validé, on peut faire le même raisonnement dans l'enfance et considérer comme anormale une croissance inférieure à – 1,5 DS au-dessous de la taille cible.

Enfin, il ne faut pas oublier que le calcul de la taille cible ne peut pas être fait lorsque la différence de taille entre les deux parents est importante ou lorsque l'un des deux parents est soit très grand soit très petit.

B. Courbe de croissance

L'allure de la courbe de croissance est importante et les données du carnet de santé permettent en général de retracer le parcours de croissance staturo-pondérale depuis l'enfance. Schématiquement, il faut distinguer les courbes d'allure régulière et les courbes qui marquent un infléchissement ou une cassure (figure 6.1). Entre ces deux extrêmes, il y a peu de données permettant de définir scientifiquement les seuils d'anomalie de la variation de la taille en DS. Ce seuil dépend de l'intervalle de temps considéré (plus l'intervalle est grand, plus une variation importante peut être considérée comme physiologique) et de l'âge de l'enfant (plus grande variabilité chez les enfants plus jeunes).

La vitesse de croissance varie avec l'âge et décrit la classique courbe à deux bosses. La vitesse de croissance diminue physiologiquement avec l'âge jusqu'à la puberté. À noter qu'une croissance régulière sur la courbe – 2 DS correspond à une vitesse de croissance modérément diminuée (– 1 DS) et qu'une vitesse de croissance inférieure à – 2 DS est considérée comme pathologique. Dans tous les cas, une vitesse de croissance inférieure à 3,5 cm par an doit être considérée comme abaissée.

Les caractéristiques à la naissance doivent être notées : durée de la grossesse, développement *in utero*, notion de retard de croissance intra-utérin, poids et taille de naissance, à exprimer en DS pour l'âge gestationnel.

C. Courbe de poids

L'analyse de la courbe de poids est importante et permet de déterminer l'existence d'un excès ou d'un déficit pondéral, en comparant la taille et le poids en DS et en calculant le poids théorique pour la taille (poids moyen correspondant à l'« âge statural »). De façon simple, un poids insuffisant pour la taille ou un ralentissement pondéral précédant celui de la taille orientent vers une cause nutritionnelle ou digestive, ou vers une pathologie chronique pédiatrique ; le raisonnement deviendra celui de la médecine interne pédiatrique. L'excès pondéral s'accompagne en principe d'une accélération de la croissance. *L'association d'une prise de poids, d'une obésité avec un ralentissement de la croissance doit attirer immédiatement l'œil et faire suspecter trois diagnostics principaux : un hypercorticisme, une tumeur de type craniopharyngiome touchant l'hypothalamus et les centres de contrôle de l'appétit ou, en dernier, un hypopituitarisme*.

D. Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire doit analyser les antécédents — taille des parents et des apparentés au premier degré, âge des premières règles de la mère, période néonatale (hypoglycémie, ictère, cryptorchidie pouvant évoquer un panhypopitutitarisme), antécédents médicaux et chirurgicaux, prise médicamenteuse ou de thérapeutiques ayant pu impacter la croissance ou la puberté (corticoïdes, chimiothérapie, Ritaline®) — et les étapes du développement neurocognitif. Le contexte social doit être abordé ainsi que le mode de vie (nombre d'heures de sport par semaine, régime alimentaire). L'analyse auxologique doit être complétée par un examen clinique complet, dont nous ne détaillerons pas les éléments mais qui doit rechercher des signes associés aux différentes causes possibles de retard statural.

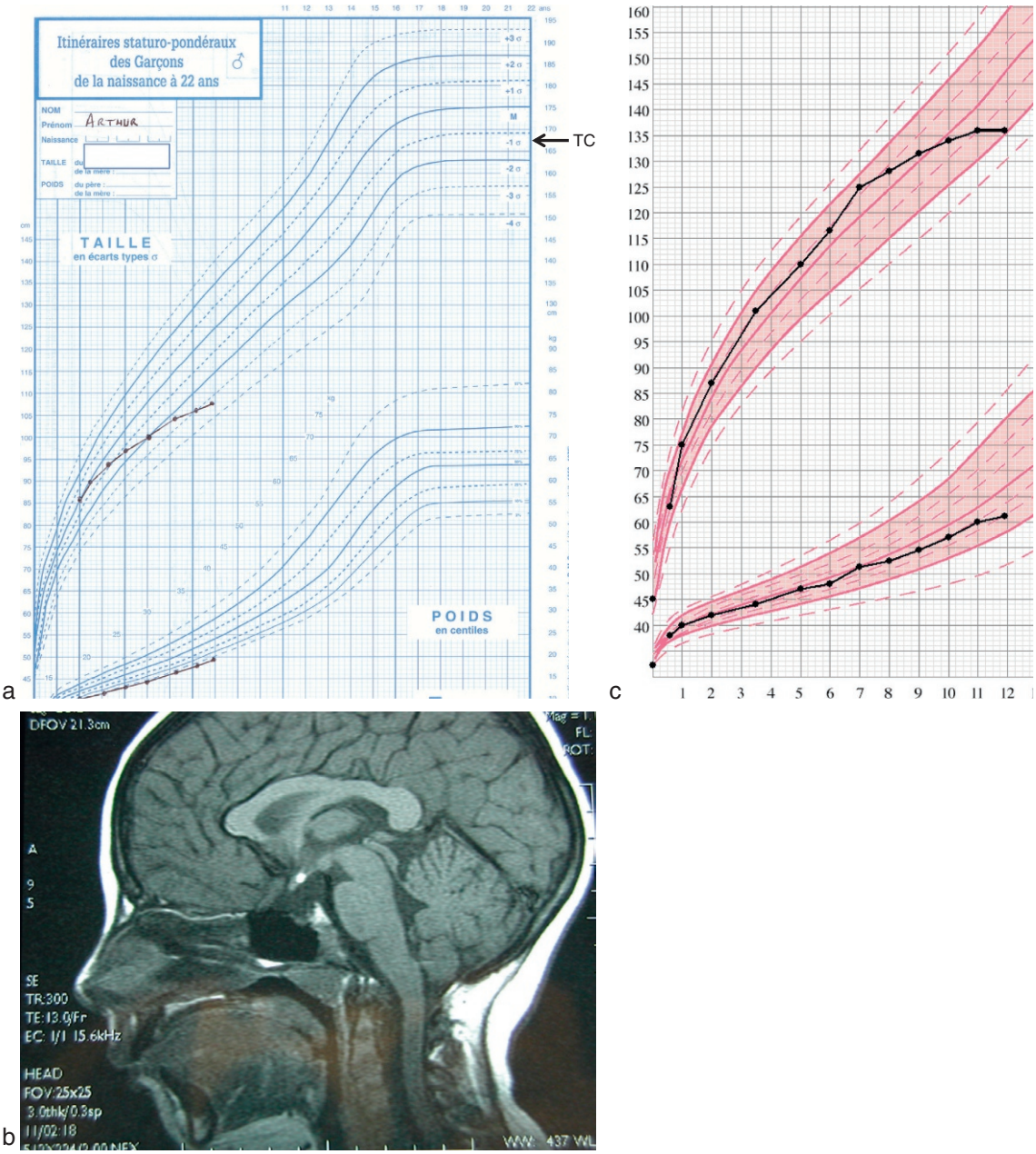


Fig. 6.1. Courbes de retards de croissance.

a. Ralentissement sévère de la croissance entre 2 ans et demi et 3 ans. **b.** IRM hypophysaire montrant une hypophyse très hypoplasique et, surtout, une posthypophyse ectopique affirmant le diagnostic de panhypopituitarisme congénital. **c.** Ralentissement puis cassure de la courbe de croissance, en rapport avec une thyroïdite de Hashimoto : TSH = 350 µUI/ml (N < 5) ; T4L = 3 pmol/l (N = 12–20) ; anticorps anti-TPO = 1 650 UI/l (N < 60).

Les éléments à ne pas oublier nous paraissent être :

- l'analyse du morphotype (hypopituitarisme, syndrome dysmorphique, aspect des mains, etc.) ;
- l'analyse du développement pubertaire, à coter selon la classification de Tanner ;
- l'examen de tous les systèmes ;
- l'analyse du contexte psychoaffectif et du retentissement psychologique de la petite taille, toujours difficile en l'absence d'outil standardisé.

La mesure de la taille assise peut être utile pour quantifier le développement segmentaire.

Il faudra compléter l'analyse auxologique par l'établissement d'un arbre généalogique étendu, comportant les poids et tailles ainsi que des informations sur l'âge du développement pubertaire (premières règles chez les femmes, notion de retard pubertaire chez les hommes).

La détermination de l'âge osseux fait traditionnellement partie de la consultation pour retard statural. Elle est en pratique peu déterminante dans la démarche diagnostique et n'apporte que des informations pronostiques approximatives. Il faut connaître la variabilité normale de l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique (extrêmes de l'ordre de 18 mois) et la grande variabilité de la mesure (âge osseux à lire par le pédiatre endocrinologue). Un retard osseux majeur peut être le marqueur d'une cause organique de retard statural (grande dénutrition, déficit endocrinien) mais s'observe aussi chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel où il est faussement rassurant. L'âge osseux peut permettre de calculer un pronostic de taille adulte, particulièrement imprécis avant des âges osseux de l'ordre de 10–11 ans chez la fille et 12–13 ans chez le garçon grâce aux tables de Bayley-Pineau. Même à ce stade, si les performances moyennes sont satisfaisantes dans le cadre d'essais cliniques, l'erreur de prédiction individuelle (intervalle de confiance à 95 % de l'ordre de 6 cm) est importante.

III. Principales causes de retard statural

Il n'est pas possible dans le cadre de ce chapitre de décrire la symptomatologie associée à chacune de ces causes, mais on appréciera la diversité des causes et le spectre large des explorations à envisager. Il faut reconnaître que le retard statural peut être la porte d'entrée dans un grand nombre de maladies graves de l'enfant et que la priorité diagnostique est de ne pas méconnaître un craniopharyngiome, une mucoviscidose, une maladie cœliaque ou une maladie mitochondriale, par exemple.

La première démarche est de regarder le poids et la courbe pondérale de l'enfant. Lorsque le poids est inférieur au poids idéal pour la taille — en général le ralentissement pondéral a précédé le ralentissement statural —, il faut orienter la recherche étiologique vers une pathologie pédiatrique chronique, en premier lieu digestive (tableau 6.1). Les plus fréquentes sont : la maladie cœliaque et la maladie de Crohn. Toute autre pathologie ou thérapeutique au long cours peut entraîner ce tableau et sort du champ de description de ce chapitre.

Tableau 6.1. Principales pathologies chroniques révélées par un retard staturo-pondéral

Diagnostic évoqué	Caractéristiques	Moyens diagnostiques
Maladie cœliaque	Début de la perte pondérale à l'introduction du gluten avant 1 an Parfois aucun signe clinique	Dosage des IgA totales IgA anti-transglutaminase Fibroscopie digestive avec biopsie de la muqueuse
Maladie de Crohn		VS, échographie de la dernière anse grêle
Mucoviscidose	Signes digestifs et respiratoires	Test de la sueur
Anorexie mentale	Perte de poids ou absence de prise de poids Impubérisme ou arrêt du développement pubertaire	Courbe de poids
Insuffisance rénale chronique, tubulopathie		Créatinine, ionogramme, exploration fonctionnelle rénale
Anémie chronique (thalassémie)		NFS
Rachitisme hypophosphatémique		Bilan phosphocalcique
Pathologies mitochondriales		Dosages lactate/pyruvate, analyse génétique, biopsie musculaire, fond d'œil
Nanisme psychosocial	Contexte social traumatisant	Extraire l'enfant de son milieu

Lorsque le poids est supérieur ou égal au poids idéal pour la taille, il faut s'acharner à identifier une cause au retard statural. Le tableau 6.2 énumère les principales causes de retard de croissance statural (sans retard pondéral) et leurs caractéristiques principales. On les divisera en causes endocriniennes (déficit en hormone de croissance, en hormones thyroïdiennes, en hormones sexuelles ou excès de cortisol), causes constitutionnelles comprenant toutes les anomalies cytogénétiques et génétiques (en premier lieu le syndrome de Turner), les maladies osseuses constitutionnelles (en premier lieu l'hypochondroplasie et la dyschondrostéose), le retard de croissance secondaire au retard de croissance intra-utérin et, enfin, lorsqu'aucune cause n'est identifiée, la petite taille idiopathique.

Tableau 6.2. Principales causes de retard statural de l'enfant

Causes	Diagnostic	Moyen diagnostique	Caractéristiques
Endocriniennes	Déficit en hormone de croissance : 1. Congénital, secondaire à une malformation de l'hypophyse (= panhypopituitarisme) ou déficit isolé en hormone de croissance 2. Acquis, secondaire à une tumeur de l'hypophyse de type craniopharyngiome 3. Résistance à la GH (exceptionnel)	IRM hypophysaire Ou scanner hypophysaire (recherche les calcifications et l'œdème cérébral en situation d'urgence pour une suspicion de craniopharyngiome) IGF-1 Tests pharmacologiques de stimulation de l'hormone de croissance	Déficit congénital : le ralentissement de la croissance se fait typiquement dès que la croissance dépend de façon importante de l'hormone de croissance (vers 2–3 ans), puis s'aggrave progressivement Déficit acquis : il s'agit en général d'un ralentissement brutal, à n'importe quel âge accompagné parfois d'un syndrome tumoral et/ou d'un diabète insipide
	Hypothyroïdie secondaire à une thyroïdite d'Hashimoto	T4L, TSH, anticorps anti-TPO	Arrêt complet de la croissance
	Hypercorticisme (iatrogène ++)	Cortisol libre urinaire Cortisol à 23 h ACTH	Ralentissement de la vitesse de croissance et prise de poids Les signes d'hypercorticisme sont parfois discrets
	Déficit en hormones sexuelles : 1. Retard pubertaire simple 2. Déficit gonadotrope	Testostérone LHRH IRM	Concerne surtout les garçons Ralentissement de la croissance qui peut débuter 2 à 3 ans avant la puberté chez un garçon qui n'a pas commencé sa puberté à 14 ans Aucun test ne permet de formellement distinguer un retard simple d'un déficit gonadotrope
Constitutionnelles (cytogénétiques)	Syndrome de Turner	Caryotype ou calcul du nombre de chromosomes X en FISH	Fille Petite taille de naissance Syndrome dysmorphique Cardiopathie conotruncale Ralentissement progressif de la croissance (figure 6.3) Impubérisme
Constitutionnelles (génétiques)	Syndrome de Noonan	Gène *PTPN11*	Petite taille de naissance Syndrome dysmorphique Cardiopathie conotruncale

Maladies osseuses constitutionnelles (génétiques)		Bilan radiologique	Les manifestations osseuses sont au premier plan
	Pseudohypoparathyroïdie	Gène *GNAS*, bilan phosphocalcique et thyroïdien	Obésité, retard mental, ossifications sous-cutanées
	Achondroplasie et hypochondroplasie	Gène *FGFR3*	
	Dyschondrostéose	Gène *SHOX*	
Constitutionnelles (génétiques et cytogénétiques)	Beaucoup de syndromes (comme la trisomie 21) se manifestent par un retard statural Celui-ci n'est jamais eu premier plan et n'amène pas au diagnostic		Contexte syndromique ou plurimalformatif
Autre	RCIU	Taille de naissance	Absence de rattrapage à l'âge de 2 ans
Diagnostic d'élimination	Petite taille idiopathique	Toutes les investigations sont non contributives, y compris le bilan radiologique	

Points à connaître

Plusieurs points sont à connaître en complément du tableau 6.2.

Premièrement, un des points les plus litigieux concerne la stratégie diagnostique d'évaluation du déficit en hormone de croissance et les indications des tests de stimulation de l'hormone de croissance. Dans la majorité des cas, le dosage d'IGF-1 plasmatique permet de détecter les déficits sévères en hormone de croissance. La stratégie traditionnelle consiste à diagnostiquer le déficit en hormone de croissance sur la base des tests dynamiques de stimulation et de compléter par une IRM chez les patients ayant un déficit. Le tableau 6.3 résume les indications retenues pour les explorations hypophysaires par la conférence de consensus sur le diagnostic du déficit en hormone de croissance de l'enfant. Cependant, les très mauvaises fiabilité et reproductibilité des tests ont conduit certains à abandonner les tests de stimulation au profit des seuls dosages d'IGF-1 et IGFBP3 (*Insulin-like Growth Factor Binding Protein* 3) en association avec l'imagerie de la région hypophysaire. Bien que nous continuions à utiliser les tests de stimulation de l'hormone de croissance, il nous semble qu'au moindre doute sur la courbe de croissance (ralentissement net de la vitesse de croissance, retard statural sévère, *a fortiori* céphalées), il faut réaliser une IRM cérébrale qui permet de détecter les tumeurs et les anomalies structurelles de l'hypophyse.

Deuxièmement, il faut pouvoir classer les causes de retard statural par étiologie mais également en fonction de la sévérité et de la gravité des symptômes. Un ralentissement sévère ou complet (« cassure de la courbe ») de la croissance doit faire réaliser un bilan en urgence (avec une imagerie hypophysaire) et évoquer en premier lieu un craniopharyngiome et une thyroïdite de Hashimoto.

Troisièmement, la physiologie de la croissance varie avec l'âge et les causes de retard de croissance aussi. Il faut donc savoir adapter son raisonnement clinique en fonction de l'âge de l'enfant. Les ralentissements de la croissance avant l'âge de 3-4 ans sont essentiellement causés par des pathologies pédiatriques digestives (maladie cœliaque, mucoviscidose, corticothérapie, etc.) ; le bilan doit être orienté vers la recherche de ces causes. Lorsque le retard de croissance s'installe après 3 ans et avant la puberté, les causes endocriniennes (déficit en hormone de croissance congénital) constitutionnelles sont au premier plan. Lorsque le retard de croissance se manifeste à l'âge de la puberté, il faut évoquer en premier lieu un déficit en hormone sexuelle par retard simple de la puberté ou une pathologie osseuse constitutionnelle qui se caractérise par l'absence de pic de croissance pubertaire.

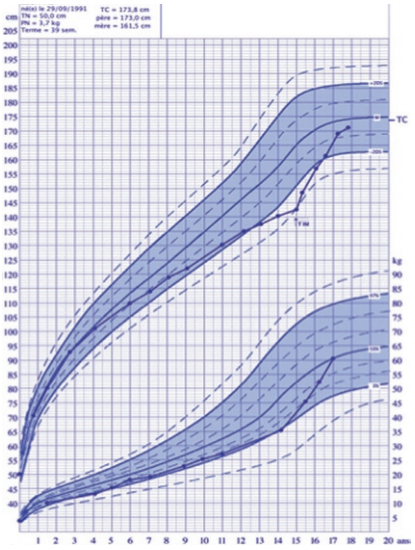


Fig. 6.2. Retard simple de la croissance (dénommé aussi retard pubertaire simple).
Retard simple de la croissance et de la puberté chez un individu dont la croissance prépubère était à la moyenne ; noter la croissance régulière sur la moyenne dans la petite enfance, avec un infléchissement progressif à partir de l'âge de 5-6 ans et, surtout, l'absence d'accélération pubertaire ; l'âge osseux est très retardé lors du diagnostic ; la taille adulte correspond exactement aux tailles parentales.

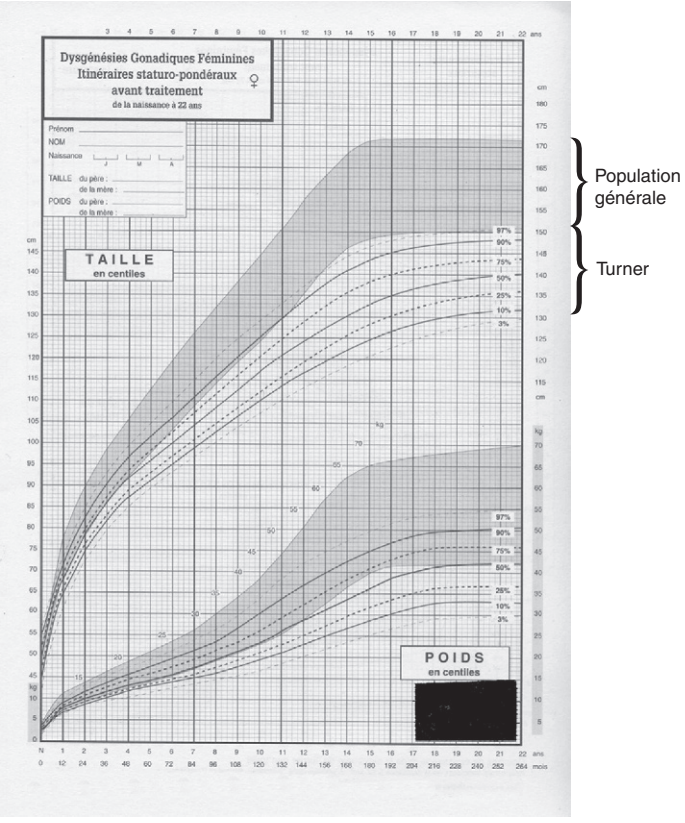


Fig. 6.3. Courbes standards et dans le syndrome de Turner (en centiles).
Courbes superposées avec la courbe de la population générale (en grisé entre la moyenne et – 2 DS) ; on note que la moyenne du syndrome de Turner correspond à – 2 DS de la population générale jusqu'à 4 ans ; vers 13 ans, 97 % des patientes ayant un syndrome de Turner sont en dessous de – 2 DS de la population générale.

Quatrièmement, il est important de bien différencier un retard pubertaire simple (cf. item 47 au chapitre 4) qui entraîne un déficit statural juste avant la puberté (et qui est « physiologique ») d'un vrai retard de croissance. Le retard pubertaire simple est une cause fréquente de retard statural aux âges pubertaires chez les garçons. Typiquement, on observe un ralentissement progressif de la croissance, qui peut s'infléchir dès la préadolescence, parfois même avant, vers l'âge de 8 à 9 ans (figure 6.2). Les antécédents familiaux sont souvent évocateurs (retards pubertaires) et l'examen montre l'absence de signe de puberté (G2) après l'âge de 14 ans. L'âge osseux est nettement retardé, d'où un pronostic statural relativement favorable. Les dosages d'IGF-1 sont souvent abaissés car très dépendants de la maturation pubertaire, et les tests de stimulation de l'hormone de croissance (en réalité peu utiles) sont fréquemment dans la zone déficitaire. Si une exploration somatotrope est envisagée, il est recommandé de la réaliser après sensibilisation par les stéroïdes sexuels. Les dosages de gonadotrophines sont utiles pour éliminer un déficit gonadique et il faut parfois discuter un déficit gonadotrope. Ce diagnostic reste un diagnostic d'exclusion et bon nombre de causes de retard statural (tableau 6.3) peuvent se présenter comme un retard « simple ».

Tableau 6.3. Indications des explorations antéhypophysaires à la recherche d'un déficit en hormone de croissance basé sur la conférence de consensus

Critère	Commentaire
Taille < – 3 DS	La sévérité du retard statural justifie à elle seule les explorations
Taille < – 1,5 DS en dessous de la taille moyenne des parents en DS	95 % des enfants ont une taille à 1,5 DS autour de la taille parentale moyenne
Taille < – 2 DS et vitesse de croissance mesurée sur un an < – 1 DS ou perte de 0,5 DS (ou plus) en 1 an après l'âge de 2 ans	Ce critère définit une petite taille avec ralentissement modéré de la vitesse de croissance
En l'absence de retard statural (taille > – 2 DS), vitesse de croissance < – 2 DS mesurée sur 1 an *ou* < – 1,5 DS mesurée sur 2 ans	Ce critère peut s'observer dans le déficit hypophysaire du nourrisson ou en cas de déficit organique (tumeur)
Signe évocateur d'une lésion intracrânienne ou d'un déficit endocrinien multiple	IRM cérébrale et/ou hypophysaire à faire

IV. Exploration d'un retard statural

Comme mentionné ci-dessus, le bilan sera orienté en fonction de trois critères :

- le degré d'urgence (sévérité du ralentissement) ;
- le poids de l'enfant par rapport à sa taille ;
- l'âge de l'enfant au moment des investigations.

Les explorations qui nous paraissent importantes sont :

- le caryotype sanguin : chez toute fille dont la taille est < – 2 DS ou < – 1,5 DS en dessous de la taille parentale moyenne ou qui présente un ralentissement de la vitesse de croissance (VC < – 2 DS) ;
- un bilan standard minimal : NFS, VS, fonction hépatique, fonction rénale ;
- IgA anti-transglutaminase et IgA totales ;
- IGF-1, T4L, TSH ;
- le bilan radiologique osseux, à la recherche d'une maladie osseuse constitutionnelle. Ce bilan comprend habituellement des clichés de rachis lombaire face et profil, bassin de face, genou de face et main plus avant-bras de face et la radiographie d'âge osseux.

Le reste du bilan (explorations digestives, test de la sueur, stimulation pharmacologique de l'hormone de croissance, imagerie hypophysaire, génétique ciblée, bilan phosphocalcique) dépend des orientations cliniques.

Tableau 6.4. Quand peut-on parler de petite taille idiopathique ?

Petite taille chez un enfant en bonne santé générale
Exclusion des autres causes de petite taille, en particulier génétiques, syndromiques, organiques et psychosociales
Âge osseux dans la zone de normalité pour l'âge (± 2 DS)
Absence de déficit en hormone de croissance
Absence de retard pubertaire

V. Quand faut-il parler de petite taille « idiopathique » ?

Le « diagnostic » le plus fréquent, quand on explore une petite taille, reste celui de petite taille idiopathique. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, fondé en principe sur l'absence de cause identifiée de petite taille. Ce diagnostic est particulièrement important aux États-Unis, où la petite taille « idiopathique » est une indication reconnue du traitement par l'hormone de croissance. Le tableau 6.4 résume les principaux critères qui permettent de conclure à une petite taille idiopathique.

Points clés

- L'exploration d'une petite taille reste un exercice difficile qui ne saurait en aucun cas se limiter à la réalisation de tests de stimulation de l'hormone de croissance.
- Elle doit être réalisée par un pédiatre familier avec le spectre de pathologies qui peuvent se cacher derrière ce motif de consultation fréquent.

CHAPITRE
7

Item 78 – UE 3
Dopage

I. Conduite dopante et objectifs du dopage
II. Substances hormonales utilisées
III. Le concept de passeport biologique
IV. La lutte contre le dopage en France

Objectifs pédagogiques

- Connaître les principales substances utilisées à des fins de dopage dans la pratique du sport.
- Connaître les circonstances du dépistage, la prise en charge médicale de l'utilisateur et les principes de la lutte contre le dopage dans le sport.

Le dopage est très répandu chez les sportifs aussi bien de haut niveau, professionnels, qu'amateurs et chez les adolescents participant à des compétitions locales ou régionales. Les techniques sont variables mais font fréquemment appel à des substances non hormonales (érythropoïétine…) ou très souvent hormonales de nature soit peptidique ou stéroïdienne. Les substances dopantes sont inscrites sur une liste établie chaque année par l'Agence mondiale antidopage (AMA, ou WADA, *World AntiDoping Agency*).

Étant donné la grande diffusion du dopage, avec tous les effets secondaires et les morbidités qui en découlent, il est essentiel que tout médecin connaisse les principales molécules utilisées et soit averti de leur impact médical. Nous ne traiterons ici que des principales substances ayant un effet hormonal qui sont utilisées à des fins de dopage.

I. Conduite dopante et objectifs du dopage

Conduite dopante et objectifs du dopage sont bien définis par les instances officielles du sport comme l'Institut national de la pratique sportive (INPES).

> « On parle de conduite dopante lorsqu'une substance (médicament, stupéfiant, hormone, etc.) est utilisée dans le but de surmonter un obstacle, que celui-ci soit réel ou supposé, à des fins de performance. La recherche de performance constitue donc le motif principal du dopage.
> Le consommateur de substances dopantes ou l'utilisateur de procédés dopants cherche à augmenter ses performances physiques ou intellectuelles ou, à l'inverse, éviter que ses performances diminuent.
> Il va donc tenter d'agir sur les éléments qu'il perçoit comme pouvant favoriser sa performance — une masse musculaire développée, une endurance élevée, une forte confiance en soi, de la combativité, une plus grande concentration et une plus grande vigilance intellectuelle… — ou lutter contre les éléments pouvant s'y opposer : la fatigue, l'anxiété, le stress, etc. »
>
> (*Source : INPES, http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1131.pdf*)

L'incitation à prendre des substances dopantes est en général le fait de proches : camarades, « amis » de l'entraîneur, etc.

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mais il faut savoir qu'au final, lors d'un contrôle antidopage, *le sportif est seul responsable* de ce que l'on retrouve dans ses urines et seul pour en assumer les effets sur sa santé.

Situations à risque à connaître par les médecins et conseils à donner pour les éviter, exemple de conseil de prévention :

- Question : « *On me dit qu'il s'agit de "vitamines" : suis-je certain que c'est le cas ?* »
- Réponse : « *Il vaut mieux s'abstenir de prendre un produit si* :
  - *on ne connaît pas la personne qui le propose ;*
  - *on n'a aucun moyen de vérifier de façon fiable sa nature (par exemple, pas d'emballage, pas d'étiquette) ;*
  - *le nom du produit est écrit dans une langue étrangère ou inconnue ;*
  - *la personne se montre très insistante pour inciter à la prise*. »

II. Substances hormonales utilisées

A. Androgènes, anabolisants et substances visant à augmenter la testostérone circulante

- Les stéroïdes anabolisants et la testostérone sont utilisés pour augmenter la masse musculaire et la puissance.
- Ils ont également des effets sur la confiance en soi et la combativité.
- Ils peuvent être responsables de :
  - polyglobulie, associée à un risque thrombotique ;
  - ruptures musculo-tendineuses ;
  - troubles de la personnalité (« rage » des stéroïdes) ;
  - maladies du foie pouvant aller jusqu'à l'apparition de tumeurs (surtout voie orale) ;
  - troubles de la libido et impuissance avec addiction aux androgènes, atrophie gonadique, infertilité chez les hommes (voir chapitre sur la stérilité, Item 37 - UE 2) ;
  - risque d'adénome ou de cancer de la prostate en cas d'utilisation chronique.
- Chez les garçons d'âge prépubère, ils peuvent être responsables d'un tableau de « puberté précoce » (cf. item 47 au chapitre 4 « Puberté normale et pathologique ») avec accélération puis blocage de la croissance (maturation osseuse puis soudure des cartilages de conjugaison) chez les plus jeunes et développement précoce des caractères sexuels masculins (pilosité, raucité de la voix).
- Chez les femmes :
  - masculinisation/virilisation (hypertrophie musculaire, golfes frontaux, involution mammaire) ;
  - hirsutisme ;
  - acné ;
  - aménorrhée/oligoménorrhée ;
  - infertilité par anovulation ;
  - hypertrophie clitoridienne ;
  - libido exacerbée.

1. Testostérone

La testostérone est interdite chez les sportifs depuis 1984. Les voies d'administration de testostérone sont multiples (percutanée : patchs, gels de testostérone ; orale : ester de testostérone ; injectables IM ou SC : ester de testostérone) (figure 7.1).

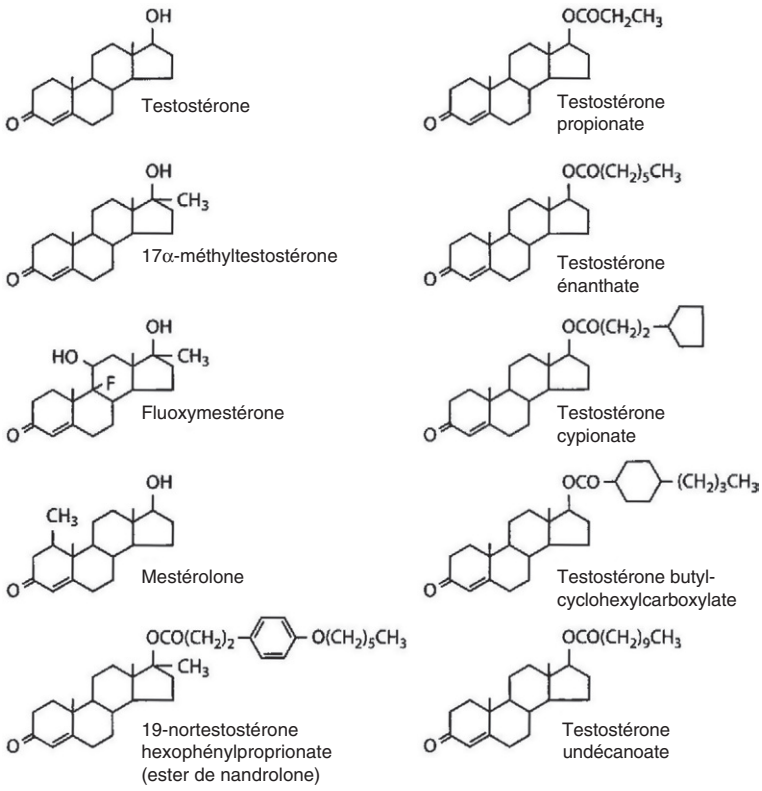


Fig. 7.1. Androgènes utilisés pour le dopage.
À gauche, testostérone et dérivés de synthèse, anabolisants. À droite, différents esters de testostérone utilisés par voie injectable.

La testostérone peut être détectée en tant que telle ou, plus souvent, par une mise en évidence de ses nombreux métabolites : analyse métabolomique des urines par techniques de chromatographie couplées à la spectrométrie de masse (parfois en tandem) qui sont très sensibles et ont une spécificité quasi absolue (figure 7.2).

2. Dihydrotestostérone

La dihydrotestostérone (DHT) est un métabolite actif puissant de la testostérone suite à une 5α-réduction. Il est utilisé en endocrinologie pour le traitement des gynécomasties sous forme de gel (prescription : médicament d'exception).

3. Anabolisants

« Les stéroïdes anabolisants sont les substances interdites les plus utilisées dans le dopage sportif, dans toutes les disciplines. Leur utilisation est interdite aussi bien pendant qu'avant une compétition. Ils constituent une classe d'hormones similaires à la testostérone, qui est l'hormone sexuelle naturelle de l'homme. Ils agissent sur la synthèse des protéines dans les cellules, entraînant une augmentation de tissus cellulaires, en particulier dans les muscles. Ainsi, des molécules interdites telles que le stanazolol, le danazol, la nandrolone (19 nor-T), la noréthandrolone ou l'anadrol (liste non exhaustive, [cf. aussi figure 7.1]) augmentent efficacement la performance musculaire ; elles stimulent particulièrement l'agressivité et aident à la récupération. » (J.-L. Veuthey, 2011).

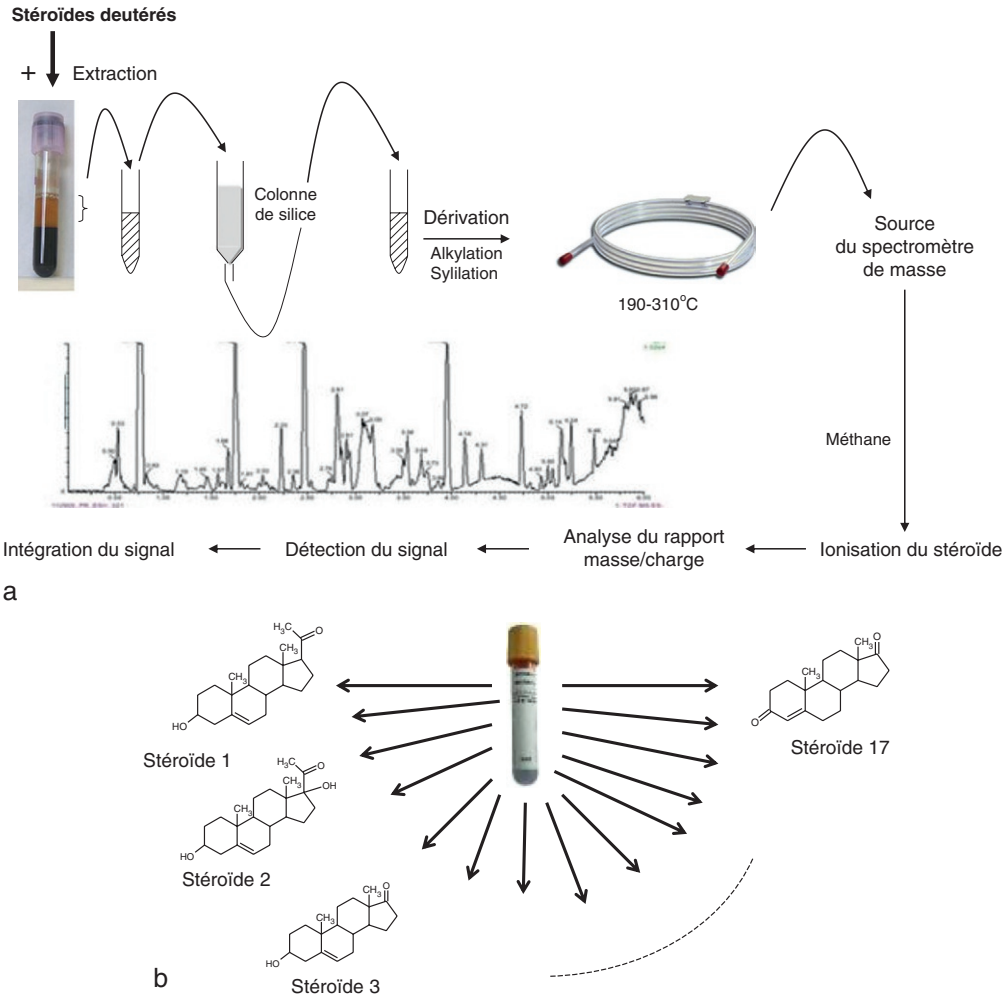


Fig. 7.2. Chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse (GC-MS).
a. Principe. **b.** Intérêts : faible volume de prélèvement ; quantification et identification simultanées de nombreux stéroïdes à partir d'un seul prélèvement. **c.** Exemple d'appareil.

Effets secondaires :

- troubles du comportement vus plus haut ;
- rétention hydrosodée ;
- HTA ;
- risque de cardiomyopathie hypertrophique, d'infarctus du myocarde ;
- hépatite, tumeurs du foie.

Comme substance assimilée, citons le clanbutérol : il s'agit d'un β-agoniste d'utilisation vétérinaire qui a un effet lipolytique (perte de graisses).

4. Gonadotrophine chorionique humaine (hCG) ou non

L'utilisation de la gonadotrophine chorionique a comme objectif de stimuler les cellules de Leydig testiculaires et d'augmenter la production endogène de testostérone. Elle vise à atténuer le rapport épitestostérone/testostérone qui augmente après dopage à la testostérone exogène. Elle peut être responsable de gynécomastie (cf. item 244 au chapitre 21 « Gynécomastie »). Elle peut s'administrer par voie IM ou SC. Elle peut être détectée dans le sang et les urines.

5. Anti-œstrogènes et inhibiteurs de l'aromatase

Citons le clomifène et le nolvadex. Ils visent à inhiber le rétrocontrôle de l'œstradiol sur les gonadotrophines hypophysaires donc à augmenter leurs concentrations dans le but de stimuler la production testiculaire de stéroïdes. Ils sont interdits chez les sportifs de sexe masculin.

B. Hormone de croissance et IGF-1

L'hormone de croissance (GH, *Growth Hormone*) est une hormone peptidique de 191 acides aminés sécrétée par l'hypophyse (figure 7.3). Chez les enfants, elle est essentielle pour assurer une croissance normale (cf. item 51 au chapitre 6 « Retard de croissance staturo-pondérale »).

Théoriquement, la GH augmente la masse musculaire. À doses supraphysiologiques, elle peut aussi modifier l'architecture du squelette (élargissement des pieds et des mains, notamment) et être responsable d'autres signes d'acromégalie (cf. item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire »).

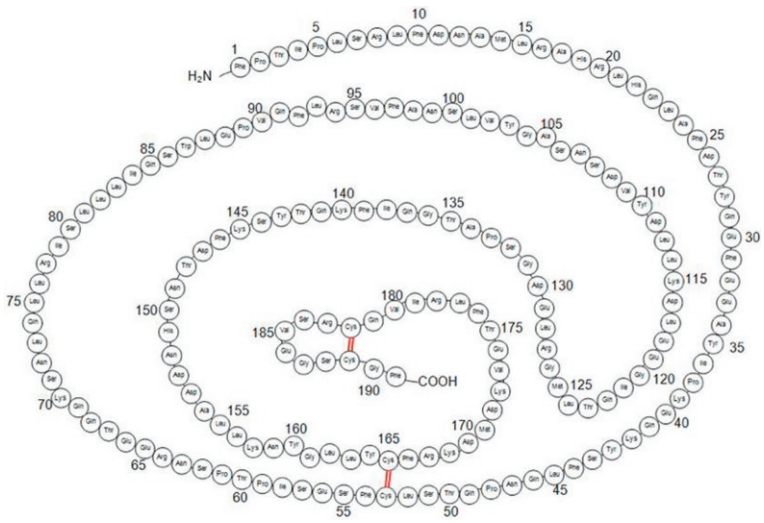


Fig. 7.3. Structure de l'hormone de croissance (191 acides aminés).

Le dopage à la GH est, comme les stéroïdes, diffusé actuellement dans le sport de haut niveau. La GH est sur la liste des produits interdits de l'AMA. Elle a été introduite dans les milieux sportifs, en particulier chez les athlètes de haut niveau, puis interdite après que sa forme recombinante, fabriquée à grande échelle, a été commercialisée après les années 1990.

Pourtant de nombreux travaux indiquent que, même avec des doses supraphysiologiques, la GH recombinante n'a pas d'effet significatif sur le volume de d'activité physique d'un sportif. Ceci n'empêche pas son utilisation.

Le haut degré d'identité entre les formes endogène et recombinante de l'hormone de croissance (figure 7.3) fait que la détection de son abus est très difficile. De plus, du fait de la sécrétion très pulsatile et d'une variabilité interindividuelle très importante de la GH endogène, les simples mesures de sa concentration sérique ponctuelle chez le sportif ne sont pas utilisables comme telles dans le dépistage du dopage. Un dosage de la GH dans les urines a aussi été utilisé pour détecter un dopage. Actuellement, pour la détection du dopage à la GH, deux approches différentes sont proposées :

- la première est fondée sur la combinaison de plusieurs paramètres spécifiques de la cascade biologique affectée par des applications de GH ; cette approche est appelée l'approche indirecte ;
- la seconde, appelée de manière simplificatrice l'approche directe, consiste à mesurer les différentes formes circulantes de l'hormone par un test immunologique dit « permissif » ou « pituitaire » et comparer leur quantité globale à celle correspondant à l'hormone de croissance recombinante (r-hGH) correspondant à la molécule de 22 kDa.

Dans l'espèce humaine, l'IGF-1 (*Insulin-Like Growth Factor 1*) est une hormone protéique produite physiologiquement par le foie sous l'effet de la GH. Bien que moins répandu que celui à la GH, des cas de dopage à l'IGF-1 ont été suspectés depuis 2010. L'objectif est de mimer certains effets anaboliques de la GH.

C. Glucocorticoïdes et ACTH

Les corticoïdes sont utilisés comme antalgiques et psychostimulants afin de diminuer les douleurs et la fatigue. Ils agissent aussi sur la combativité. Leur usage répété est responsable d'HTA et, à fortes doses, d'œdème (rétention hydro-sodée) et de rupture ligamenteuse ou tendineuse.

Un arrêt brutal — pour éviter un contrôle positif lors d'une compétition — peut induire une insuffisance surrénalienne aiguë pouvant mettre en jeu le pronostic vital (+++) (cf. item 243 au chapitre 20 « Insuffisance surrénale »).

Les sportifs peuvent utiliser des glucocorticoïdes de synthèse (médicaments utilisés contre l'inflammation, etc., cf. item 326), de l'hydrocortisone (précurseur naturel du cortisol) ou l'hormone hypophysaire ACTH (Synacthène® retard), qui peut stimuler la production de cortisol endogène par la corticosurrénale. Toutes ces médications, utilisées à doses supraphysiologiques et au long cours, peuvent induire une insuffisance surrénale secondaire ou insuffisance corticotrope (cf. item 243 au chapitre 20 « Insuffisance surrénale ») avec les risques que cela comporte.

III. Le concept de passeport biologique

Cf. « Profil biologique du sportif » sur le site de l'AFLD, https://acteurs-scientifiques.afld.fr/profil-biologique-du-sportif/.

« Le concept de "Passeport biologique" a initialement été proposé par l'Agence mondiale antidopage (AMA) en 2002. L'approche du contrôle du dopage fondée sur la détection de marqueurs d'une substance ou de ses métabolites demeure efficace et perdurera. Cependant, cette approche atteint ses limites lorsqu'un sportif fait usage de substances illicites de façon intermittente, à faibles doses ou utilise des molécules inconnues. Il se pourrait que ces substances ne soient pas détectées, en dépit de la robustesse des programmes de contrôle du dopage hors compétition. La nature des substances interdites, plus particulièrement les substances endogènes, et les méthodes de plus de plus sophistiquées de prise de substances auxquelles les sportifs ont recours soulignent le besoin de concevoir une nouvelle approche méthodologique.
Le concept de "passeport" repose sur la connaissance des effets principaux ou secondaires des médicaments dans un cadre médical. Un suivi régulier des données de contrôle du dopage facilite la détection indirecte de substances et de méthodes dopantes sur une base longitudinale.
Dans ce contexte, ce n'est pas la substance en soi qui est détectée mais ses effets. En règle générale, les effets d'un médicament sont perceptibles et détectables plus longtemps dans l'organisme que la substance elle-même, laquelle peut être excrétée rapidement.
Pour mettre en place un programme de suivi longitudinal systématique et robuste, les variables pertinentes et déterminantes d'une classe de substances (par exemple, les substances pouvant améliorer le transfert d'oxygène comme l'EPO) doivent être identifiées et vérifiées régulièrement chez le sportif. Les valeurs correspondant à ces variables constitueront le profil individuel et longitudinal du sportif. Ces profils sont la pierre angulaire du "Passeport biologique" de l'athlète dont il devient sa propre référence, contrairement à l'approche traditionnelle qui compare les variables d'un individu donné avec celles, moyennées, de la communauté sportive en général. En effet, chaque personne est unique, avec un métabolisme particulier, et ses caractéristiques biologiques peuvent, sans qu'il y ait eu dopage, s'éloigner de la norme définie statistiquement.
Les variables hématologiques seront évaluées afin de confirmer une éventuelle manipulation sanguine ou l'amélioration de la performance aérobique. Les marqueurs de stéroïdes dans l'urine pourront être utilisés pour détecter l'usage de stéroïdes anabolisants.
Le mode de collecte des données, leur traitement tant biologique que mathématique ou bio-informatique, leur contrôle, etc., sont prévus de manière très précise et standardisée, comme l'est le contrôle antidopage, afin de parer à toute possibilité de dérive. »

Adapté d'un texte du Pr J.-L. Veuthey, « La traque aux molécules dopantes » (2011), qui se fonde sur le Code mondial antidopage (Lignes directrices opérationnelles pour le Passeport Biologique de l'Athlète et liste des exigences, janvier 2010).

IV. La lutte contre le dopage en France

La lutte contre le dopage dans le sport repose en France sur la loi du 3 juillet 2008, codifiée dans le Code du sport.

- Est passible de sanctions disciplinaires tout sportif :
  - qui utilise une substance/méthode interdite figurant sur la liste du Code mondial antidopage ;
  - qui refuse de se soumettre à un contrôle antidopage.
- Est passible de sanctions pénales :
  - tout sportif qui détient et utilise, sans raison médicale justifiée, une substance/méthode interdite (sanctions prévues : 1 an de prison et 3 750 € d'amende) ;
  - toute personne (sportif, membre de l'entourage sportif, tiers) qui prescrit, administre, applique, cède, offre, produit, fabrique, importe, exporte, transporte, détient ou acquiert une substance/méthode interdite aux fins d'usage par un sportif sans raison médicale justifiée (sanctions prévues : 5 ans de prison et 75 000 € d'amende) ;
  - toute personne qui s'oppose à la réalisation des contrôles (sanctions prévues : 6 mois de prison et 7 500 € d'amende) ;
  - toute personne qui falsifie, détruit, dégrade un élément relatif au contrôle antidopage.

(Code du sport.)

La lutte contre le dopage en France est coordonnée par l'Agence française de lutte contre le dopage (AFLD). Son statut et ses missions sont les suivants (extraits de son site internet) :

- l'Agence française de lutte contre le dopage (AFLD) est une autorité publique indépendante créée en 2006 ;
- elle est chargée de définir et de mettre en œuvre les actions de lutte contre le dopage sur le territoire national, à l'égard des sportifs comme à l'égard des animaux participant à des compétitions sportives (contrôles, analyses, suivi des sanctions notamment) ;

- en 2013, elle a ainsi diligenté plus de 11 000 contrôles antidopage (analyses urinaires ou prélèvements sanguins) ; 600 contrôles ont également été réalisés sur des animaux ;
- l'AFLD peut aussi se substituer aux fédérations sportives chargées de sanctionner les sportifs qui seraient en infraction par rapport aux règles antidopage ;
- elle peut par exemple réformer des sanctions qu'elle juge trop lourdes ou au contraire rallonger la suspension d'un sportif prononcée par sa propre fédération ou se prononcer pour une fédération qui n'aurait pas sanctionné du tout un sportif contrôlé positif ;
- par ailleurs, l'Agence est chargée d'instruire les demandes d'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT) avec le concours d'experts médicaux. Cette procédure permet à des sportifs devant prendre un traitement de fond pour une maladie chronique (asthme par exemple) ou un traitement d'urgence, de ne pas être poursuivi pour violations des règles antidopage en cas de contrôle. Cette procédure est très stricte et non systématique ;
- enfin, l'AFLD est impliqué tant dans la prévention que dans le domaine de la recherche, notamment dans le domaine des méthodes de détection des substances et procédés interdits conformément aux exigences de l'Agence mondiale antidopage.

Points clés

- Le dopage est très répandu chez les sportifs, professionnels ou amateurs de toutes les disciplines.
- Les hormones sont parmi les substances les plus utilisées, tout particulièrement la testostérone et les stéroïdes anabolisants.
- Toutes ces hormones sont utilisées en excès chez les sportifs. Elles sont responsables d'effets néfastes pour la santé qui aboutissent à une mortalité précoce.

Pour en savoir plus

	Code du sport. https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006071318
	Veuthey J-L. La traque aux molécules dopantes. In : La chimie et le sport. Dinh-Audouin M.T., Jacquesy A.R., Olivier D., Rigny P. (dir.). Les Ulys : EDP Sciences ; 2011. http://www.mediachimie.org/sites/default/files/chimie_sport__157.pdf
	Duclos M. Le dopage par stéroïdes anabolisants… pour les endocrinologues. In : Mises au point cliniques d'endocrinologie. Journées d'Endocrinologie Clinique Guéritée, novembre 2013, p. 121–36. http://www.sfendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/Gueritee/Guer2013/2013md.pdf
	Agence française de lutte contre le dopage (informations sur la réglementation, les sanctions, les autorisations d'usage à des fins thérapeutiques). www.afld.fr
	Saugy et al. Dopage à l'hormone de croissance dans le sport. RFL, Revue Francophone des Laboratoires, 2008 ; 38 : 47–53. http://www.em-consulte.com/en/article/152105

	Ministère de la Ville, de la Jeunesse et des Sports. Prévention. Dopage. http://www.sports.gouv.fr/prevention/dopage/
	Agence mondiale antidopage (AMA, WADA). Informations sur le code mondial antidopage, la liste des substances et procédés interdits, la recherche, les outils éducatifs. www.wada-ama.org/fr

Pour en savoir plus

Code du sport. https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006071318

Veuthey J-L. La traque aux molécules dopantes. In : La chimie et le sportDinh-Audouin MT, Jacquesy AR, Olivier D, Rigny P, (dir.). Les Ulys : EDP Sciences; 2011. http : //www.mediachimie.org/sites/default/files/chimie_sport__157.pdf

Duclos M. Le dopage par stéroïdes anabolisants… pour les endocrinologues. In : Mises au point cliniques d'endocrinologie. Journées d'Endocrinologie Clinique Guéritée. novembre 2013. p. 121–36. http : //www.sfendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/Gueritee/Guer2013/2013md.pdf

Agence française de lutte contre le dopage (informations sur la réglementation, les sanctions, les autorisations d'usage à des fins thérapeutiques). www.afld.fr

Saugy, et al. Dopage à l'hormone de croissance dans le sport. RFL, Revue Francophone des Laboratoires 2008; 38 : 47–53. http : //www.em-consulte.com/en/article/152105

Ministère de la Ville, de la Jeunesse et des Sports. Prévention. Dopage. http://www.sports.gouv.fr/prevention/dopage/

Agence mondiale antidopage (AMA, WADA). Informations sur le code mondial antidopage, la liste des substances et procédés interdits, la recherche, les outils éducatifs. www.wada-ama.org/fr

This page intentionally left blank

CHAPITRE

8

Item 120 – UE 5
Ménopause et andropause

Ménopause

I. Définition et diagnostic
II. Conséquences de la ménopause
III. Traitement hormonal de la ménopause, bénéfices et risques
IV. Moyens thérapeutiques
V. Contre-indications et indications du traitement hormonal de la ménopause
VI. Surveillance et durée du traitement
VII. Alternatives thérapeutiques au traitement hormonal
VIII. Conclusion

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer la ménopause et ses conséquences pathologiques.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi d'une femme ménopausée (voir item 326[3]).
- Diagnostiquer une andropause pathologique.

I. Définition et diagnostic

A. Définition

La ménopause est un phénomène naturel défini par la disparition des règles (aménorrhée) depuis au moins un an, associée dans environ 50–70 % des cas à un syndrome climatérique (bouffées vasomotrices, sécheresse vaginale, douleurs articulaires…). La majorité des symptômes sont liés à une carence œstrogénique qui est secondaire à l'épuisement du capital folliculaire ovarien.

La ménopause survient en moyenne vers l'âge de 51 ans, et en moyenne un an plus tôt chez les femmes fumeuses. Elle est précédée d'une phase dite de préménopause (cf. encadré à la fin de cette section) qui est caractérisée par une irrégularité des cycles, d'abord raccourcis puis allongés, une dysovulation puis une anovulation, qui s'installe environ 5 ans avant l'interruption définitive des règles, et parfois déjà quelques bouffées de chaleur.

Cliniquement, la carence œstrogénique est associée aux bouffées de chaleur et à une sécheresse vaginale. Du fait de l'absence d'imprégnation œstrogénique, l'endomètre ne peut proliférer, ce qui conduit à l'absence d'hémorragies de privation, spontanées ou après administration de progestatifs.

3. Item 326 – UE 10 – Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions : (…) traitement de la ménopause.

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Biologiquement, la ménopause se caractérise par une diminution de l'œstradiol plasmatique, associée suite au rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire, à une élévation des gonadotrophines, en particulier de la FSH (*Follicle Stimulating Hormone*).

B. Diagnostic

Le diagnostic est surtout clinique. Il est le plus souvent évident, associant aménorrhée et bouffées de chaleur chez une femme de plus de 50 ans. *Aucune exploration biologique ne doit être réalisée pour affirmer le diagnostic, sauf en cas d'hystérectomie ou le signe clinique aménorrhée n'est pas interprétable.*

Pour faire le diagnostic sans attendre systématiquement un an d'aménorrhée, surtout si la femme est symptomatique, et avant de mettre en place un traitement hormonal, il est fréquent de proposer un traitement par *progestatif, administré seul, sans œstrogène, 10 jours par mois pendant 3 mois consécutifs* ; l'absence de saignement à l'arrêt du progestatif signe dans ce contexte l'hypoœstrogénie et donc la ménopause.

Chez la femme hystérectomisée, forcément aménorrhéique, il est possible de doser simultanément l'œstradiolémie qui, dans la littérature, est décrite comme inférieure à 20 pg/ml, et la FSH, qui est supérieure à 40 mUI/ml. Dans la réalité, les taux de FSH de ménopause confirmée sont le plus souvent supérieurs à 80 mUI/ml.

Avant l'âge de 45 ans, le dosage de FSH chez une femme en aménorrhée est systématique pour ne pas méconnaître une autre étiologie de l'aménorrhée. *La survenue de l'aménorrhée avec un taux de FSH élevé avant l'âge de 40 ans est pathologique et rentre dans le cadre d'une insuffisance ovarienne prématurée* (IOP), nécessitant des explorations spécialisées (cf. item 40 au chapitre 3). Le terme de ménopause précoce doit être remplacé par celui d'IOP.

II. Conséquences de la ménopause

Les conséquences de la ménopause sont résumées dans le tableau 8.1.

A. À court terme

La carence œstrogénique explique le *syndrome climatérique*, qui associe :

- des manifestations vasomotrices, souvent au premier plan, telles que bouffées de chaleur, crises sudorales, en particulier nocturnes et parfois très gênantes, entraînant ou majorant des troubles du sommeil ;
- des troubles du sommeil et de l'humeur, qui sont inconstants, à type d'irritabilité, d'anxiété, d'insomnie et parfois à l'origine d'une authentique dépression ;
- une atrophie de la muqueuse vulvovaginale et une diminution des sécrétions vaginales qui peuvent entraîner une dyspareunie (rapports sexuels douloureux) ;
- des altérations de l'état cutané, avec en particulier un amincissement et une perte de l'élasticité de la peau par raréfaction des fibres élastiques et du collagène.

Tableau 8.1. Conséquences de l'hypoœstrogénie de la ménopause

À court terme	À long terme
Bouffées de chaleur Asthénie, dépression Sécheresse cutanéomuqueuse Troubles fonctionnels urinaires Douleurs ostéoarticulaires	Augmentation du risque cardiovasculaire Déminéralisation osseuse, risque de fractures

La durée de ces symptômes (en particulier des bouffées de chaleur), après le début de la ménopause, est très variable d'une femme à l'autre mais, le plus souvent, les bouffées de chaleur s'atténuent spontanément après quelques années d'évolution. Parmi les femmes ménopausées, 20 % des femmes ne souffrent jamais de bouffées de chaleur et 20 % les trouvent supportables.

B. À moyen terme

La ménopause s'accompagne de douleurs ostéoarticulaires fréquentes (environ 40 %), qui sont liées à la diminution des œstrogènes.

Au niveau du squelette, le déficit œstrogénique aboutit à une accélération rapide de la perte osseuse, qui peut atteindre 4 % par an après la ménopause.

Le degré d'*ostéopénie*, voire d'*ostéoporose*, constaté après la ménopause, dépend de facteurs de risque associés :

- antécédent d'insuffisance ovarienne prématurée spontanée ou iatrogène ;
- antécédents de fractures non traumatiques à l'âge adulte chez la femme ou chez un parent au premier degré ;
- masse adipeuse faible, antécédent d'anorexie ;
- prise de certains médicaments (glucocorticoïdes de synthèse) ;
- consommation de tabac et d'alcool ;
- déficit en calcium et en vitamine D ;
- certaines affections potentiellement inductrices d'ostéoporose (hypogonadisme quelle que soit l'étiologie, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie).

La perte osseuse au cours de la ménopause se surajoute à la perte physiologique de la masse osseuse liée au vieillissement, le tout pouvant entraîner des fractures à l'occasion de traumatismes mineurs. Ainsi, vers l'âge de 80 ans, une femme sur trois est victime de fractures liées à l'ostéoporose. L'ostéoporose post-ménopausique, liée à la carence œstrogénique, touche surtout l'os trabéculaire, spongieux (vertèbres et poignets), alors que l'ostéoporose sénile atteint surtout l'os cortical (os longs).

L'*ostéodensitométrie* est l'examen de référence pour évaluer le risque fracturaire. Elle est recommandée chez les femmes à risque d'ostéoporose. Elle est maintenant prise en charge par la Sécurité sociale uniquement dans le contexte de femmes à risque (cf. item 124 au chapitre 10 « Ostéoporose »).

C. À long terme

1. Risque cardiovasculaire et ménopause

L'incidence des accidents cardiovasculaires, infarctus ou accident vasculaire cérébral, augmente chez les femmes après la ménopause, lorsque la « protection » cardiovasculaire des femmes tend à s'annuler. Ce risque chez la femme ménopausée rejoint celui observé chez l'homme. Cette protection cardiovasculaire chez la femme semble liée aux œstrogènes plutôt qu'à un effet de l'âge, puisque l'ovariectomie chez une femme jeune est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire.

2. Ménopause et système nerveux central

Certains troubles liés au climatère, tels que la baisse de la libido, les troubles de l'humeur, l'irritabilité, le syndrome dépressif, semblent en rapport avec une hypoœstrogénie au niveau du système nerveux central. Cependant, il n'existe pas actuellement de preuves formelles liant carence œstrogénique et troubles cognitifs ou prévalence de maladie d'Alzheimer.

III. Traitement hormonal de la ménopause, bénéfices et risques

Le traitement hormonal de la ménopause (THM), longtemps dénommé traitement hormonal substitutif (THS), consiste à administrer des œstrogènes chez une femme ménopausée dans le but de contrebalancer les effets de la carence œstrogénique.

Un traitement progestatif est associé à l'œstrogénothérapie pour contrecarrer l'effet prolifératif des œstrogènes au niveau endométrial et éviter la survenue d'un cancer de l'endomètre. *L'association d'un progestatif avec les œstrogènes est impérative chez les femmes non hystérectomisées*.

A. Bénéfices du traitement hormonal de la ménopause

Les bénéfices du THM sont résumés dans le tableau 8.2.

1. Bénéfices à court terme

Les effets du THM sur les bouffées de chaleur, l'atrophie de la muqueuse vaginale et la sexualité sont bien démontrés. À plus long terme, l'effet bénéfique des œstrogènes sur le tractus urogénital pourrait jouer un rôle dans la prévention de l'apparition de prolapsus et/ou d'incontinence chez la femme ménopausée.

Les effets du THM sur la qualité de vie ont été pendant longtemps un argument majeur de prescription. Les effets du traitement sur la qualité de vie sont en fait surtout nets chez les femmes qui sont très gênées par leurs bouffées de chaleur, c'est-à-dire surtout dans les 5 à 10 ans suivant la ménopause.

2. Bénéfices à long terme

Prévention de l'ostéoporose

Les œstrogènes entraînent une diminution de la résorption osseuse et de nombreuses études épidémiologiques ainsi que des essais cliniques ont montré une diminution significative de la perte osseuse chez les femmes ménopausées traitées par les œstrogènes :

- augmentation de 2 à 5 % de la densité minérale osseuse dans les premières années de traitement ;
- diminution de l'incidence des fractures ostéoporotiques (diminution de 40 % des fractures du rachis, du poignet et du col fémoral après 5 ans de traitement dans les dernières études prospectives randomisées *versus* placebo).

Cependant, cet effet protecteur au niveau de l'os ne dure que pendant l'utilisation du THM : dans les années qui suivent son interruption, une dégradation rapide de la masse osseuse se produit.

Tableau 8.2. Bénéfices du traitement de la ménopause

Dans l'immédiat	À moyen terme	À long terme
Suppression des bouffées de chaleur Sensation de confort physique et psychique Amélioration de la vie sexuelle Récupération du dynamisme	Protection contre l'atrophie cutanéo-muqueuse	Protection contre l'ostéoporose Effet cardiovasculaire et neurologique ?

Prévention cardiovasculaire

Un objectif longtemps revendiqué du THM était la prévention des événements cardiovasculaires. Cet objectif paraissait logique pour de nombreuses raisons :

- les études épidémiologiques d'observation avaient montré un bénéfice cardiovasculaire du TH aussi bien en prévention primaire qu'en prévention secondaire (risque relatif : RR = 0,5 à 0,6) ;
- de nombreuses études expérimentales chez l'animal et chez l'humain démontrent que les œstrogènes ont un effet bénéfique sur le métabolisme lipidique (augmentation du HDL-cholestérol, ou HDLc), sur la prévention de la plaque d'athérome sur l'endothélium vasculaire et qu'ils favorisent la vasodilatation des artères.

Cependant, une étude prospective randomisée, contrôlée et contre placebo, dénommée étude HERS (*Heart Estrogen Replacement Study*), n'a pas confirmé le bénéfice cardiovasculaire en prévention secondaire. Un antécédent cardiovasculaire de type infarctus ou accident vasculaire cérébral représente à l'heure actuelle une contre-indication à un traitement par œstrogènes. Une autre étude prospective randomisée, contrôlée et contre placebo, dénommée WHI (*Women Health Initiative*), menée à large échelle aux États-Unis en prévention primaire suggère l'absence de bénéfice à introduire un traitement de ménopause après 60 ans. Il semble exister un avantage cardiovasculaire en prévention primaire chez les femmes récemment ménopausées.

Prévention des troubles cognitifs

Un autre objectif longtemps revendiqué du THM est la prévention des troubles cognitifs, en particulier de la démence. Cependant, les résultats de plusieurs études prospectives randomisées, contrôlées contre placebo, n'ont pas confirmé cet effet bénéfique du THM sur la fonction cognitive chez les femmes de plus de 65 ans. Au contraire, il semble même que l'incidence des démences soit légèrement supérieure chez les femmes traitées par THM.

Prévention du cancer du côlon

Certaines études, y compris les études prospectives, ont montré une réduction de 20 à 30 % de l'incidence du cancer du côlon chez les femmes sous THM par rapport aux femmes sous placebo.

Discordance entre les études prospectives et d'observation

Les études concernant les traitements de ménopause représentent un bel exemple de discordance entre les études de cohorte (*Nurses' Health Study*) et les études prospectives, randomisées contre placebo. La plus grande étude de cohorte pour le traitement de ménopause est la *Nurses' Health Study*, réalisée dans une population d'infirmières aux États-Unis.

Dans les études de cohorte ou d'observation, il existe différents biais :

- un « biais de recrutement » : ce sont déjà des femmes soucieuses de leur santé et à niveau socio-économique élevé qui consultent pour demander un traitement de ménopause ;
- un « biais de prescription » : les médecins vont prescrire chez des femmes sans facteur de risque vasculaire ;
- un « biais de compliance » : on sait que les populations compliantes sont d'une façon générale à moindres risques.

B. Risques du traitement hormonal de la ménopause

1. Cancer du sein

Son risque de survenue est corrélé à la durée du traitement et à la dose : il augmente après 5 ans de traitement ; il est d'autant plus important que les femmes sont âgées ; il est en moyenne augmenté de 20 à 30 % par le THM après 10 ans d'utilisation.

En chiffres absolus, à l'échelon individuel, le risque de cancer du sein reste minime. Ainsi, sur 10 000 femmes sans traitement de ménopause, 450 présenteront un cancer du sein entre 50 et 70 ans (ce risque augmentant avec l'âge), alors que sous THM pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires pour 10 000 femmes est de 8, chaque année. Dans l'étude d'observation anglaise, appelée *Million Women Study*, il existe une augmentation de l'incidence du cancer du sein chez les femmes sous traitement hormonal de 6 pour 1 000 après 5 ans de traitement hormonal œstroprogestatif et de 19 pour 1 000 après 10 ans de traitement. Ce risque n'est présent que chez les utilisatrices en cours de traitement. Il disparaît après l'arrêt du THM, en 2 ans. Le risque de cancer du sein est aussi important, voire légèrement supérieur, chez les femmes prenant une association d'œstrogènes et de progestatifs que chez celles prenant des œstrogènes seuls.

2. Accidents veineux thromboemboliques (AVTE)

Le risque d'AVTE (phlébite et/ou embolie pulmonaire) est multiplié par deux. En chiffres absolus, le risque reste néanmoins minime : ainsi, sur 5 années et pour 1 000 femmes non traitées par THM, 3 feront un AVTE entre 50 et 59 ans et 11 en feront un entre 60 et 69 ans ; si elles sont traitées par THM, ces chiffres passent à 7 chez les femmes de 50 à 59 ans (4 AVTE en plus) et à 20 (9 AVTE en plus) chez les femmes de 60 à 69 ans.

Une étude cas-témoins, réalisée en France, dénommée ESTHER, montre que ce risque semble limité au THM donné par voie orale : lorsque les œstrogènes sont administrés par voie transcutanée, ils ne sont pas associés à un risque supérieur d'AVTE.

3. Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Le risque pourrait être augmenté de 30 % dans certaines études. Il s'agit d'une augmentation du risque des AVC ischémiques, mais non des accidents hémorragiques, possiblement en rapport avec l'effet prothrombotique des œstrogènes oraux.

4. Lithiases biliaires

Le risque des lithiases biliaires serait augmenté de 50 % environ par le THM.

IV. Moyens thérapeutiques

A. Œstrogènes

En France, l'œstrogène utilisé est surtout l'œstrogène naturel, appelé 17β-œstradiol. L'œstrogène peut être administré par voie orale ou par voie percutanée (gel) ou par voie transdermique (patch) (tableau 8.3).

Tableau 8.3. Différents œstrogènes utilisés dans le traitement hormonal de la ménopause

Œstrogènes par voie orale	Estrofem® (2 mg), Progynova® (1–2 mg), Oromone® (1–2 mg), Provames® (1–2 mg), Physiogine® (1 mg)
Œstrogènes par voie percutanée (gel)	Œstrodose®, Œstrogel®, Estreva gel®, Delidose®
Œstrogènes par dispositif transdermique (patch)	Estraderm TTS® (50-100 µg/j), Œsclim® (25–37,5-50–75 µg/j), Climara® (50 µg/j), Estradiol G-Gam® (37,5–50–75–100 µg/j), Femsept® (50–75–100 µg/j), Estrapatch® (40–60–80 µg/j), Ménorest® (25–37,5–50 –100 µg/j), Dermestril®, Dermestril Septem® (25–50 µg), Thaïs® (25–50 –100 µg/j), Thaissept® (25–50–75 µg/j), Vivelledot® (25–37,5–50-75–100 µg/j)

Les œstrogènes conjugués équins (extraits d'urine de jument) ne sont plus utilisés en France, alors qu'il s'agit des œstrogènes les plus utilisés aux États-Unis. Ce sont les œstrogènes utilisés dans les grandes études épidémiologiques.

Les œstrogènes administrés par voie percutanée ou transdermique ont l'avantage d'éviter le premier passage hépatique. Cette voie limite l'augmentation des facteurs de la coagulation, ce qui explique peut-être l'absence de surrisque d'accidents veineux thromboemboliques, alors que la voie orale est associée à un excès de risque. Les gels sont appliqués sur les cuisses et/ou le ventre mais jamais les seins. Les patchs sont changés deux fois par semaine.

La dose quotidienne de 17β-œstradiol permettant une prévention de l'ostéoporose est de 1 à 2 mg *per os* ou de 50 à 100 µg par voie transdermique.

Le 17β-œstradiol est habituellement administré au minimum 25 jours par mois, généralement associé à un progestatif, au moins les 12 derniers jours, parfois en continu (tableau 8.4). En l'absence d'utérus (hystérectomie), le traitement œstrogénique peut être administré seul, alors qu'en présence d'utérus, l'association à un progestatif est obligatoire afin de prévenir le risque d'hyperplasie de l'endomètre et donc de cancer de l'endomètre.

L'adaptation de la dose d'œstrogène se fait sur la clinique et non sur des dosages hormonaux. Les signes de sous-dosages ou de surdosages sont mentionnés dans le tableau 8.5. Les signes de sous-dosage en œstrogène sont essentiellement la persistance des bouffées de chaleur, les signes de surdosage sont la tension mammaire.

B. Progestatifs

Leur prescription est obligatoire chez toute femme n'ayant pas été hystérectomisée et recevant une thérapeutique par les œstrogènes. Les produits utilisés sont habituellement la progestérone naturelle (ou la rétroprogestérone) et les dérivés de la 17-hydroxyprogestérone, les norprégnanes et les prégnanes (tableau 8.6). Les progestatifs dérivés de la 19-nortestostérone doivent être évités compte tenu de leur effet androgénique délétère sur les paramètres métaboliques.

Ils peuvent être administrés *per os* ou en transdermique.

Une hémorragie de privation survient lors de la période d'interruption du THM chez environ 20 % des femmes traitées. Ce saignement est fonctionnel et ne justifie donc pas d'exploration. Si les saignements surviennent pendant la période des 25 jours de traitement, ils doivent être

Tableau 8.4. Schémas de traitement

Traitement séquentiel	Traitement combiné discontinu	Traitement combiné continu (« traitement sans règles »)
Œstradiol de J1 à J25 du mois Progestérone ou progestatif de J13 à J25 du mois	Œstradiol et progestérone ou progestatif de J1 à J25 du mois	Œstradiol et progestérone avec un progestatif tous les jours sans interruption

Tableau 8.5. Comment apprécier le dosage d'œstrogènes ?

Signes de surdosage en œstrogènes	Signes de sous-dosage en œstrogènes
Tension douloureuse des seins Prise de poids Gonflement abdominal Nervosité, irritabilité	Persistance ou réapparition des bouffées de chaleur Fatigue Céphalées Frilosité Manque de tonus, état dépressif Douleurs articulaires Troubles urinaires Sécheresse vaginale

Tableau 8.6. Progestatifs

Progestérone naturelle et assimilés par voie orale	Progestatifs de synthèse	Progestatifs et œstrogènes combinés
– Utrogestan® (100–200 mg) – Progestérone Biogaran® – Progestérone Mylan® (100 mg) – Progestérone Ratiopharm® (100–200 mg) – Progestérone Sandoz® (100 mg) – Progestérone Téva® (100 mg) – Evapause® – Estima® (100-200 mg) – Duphaston® (10 mg) – Ménaelle® (100 mg)	• Dérivés de la 17-OH-progestérone : – Chlormadinone® (Mylan, Qualimed, Sandoz, Téva) – Lutéran® (2–5–10 mg) • Dérivés de la 17-méthyl-progestérone : Colprone® (5 mg) • Dérivés de la 19-norprogestérone : – Lutényl® (2–3, 75–5 mg) – Nomégestrol® (Arrow, Biogaran, EG, Mylan, Ratiopharm, Sandoz, Téva) – Surgestone® (0,125–0,250-0,500 mg) • Dérivés du type norstéroïde : – Orgamétril® (5 mg) – Primolut-Nor® (10 mg)	*Voie orale :* • 17-β-E2 et acétate de nomégestrol : Naemis® cp. • 17-β-E2 et dienogest : Climodiène® cp. enr. (2 mg/2 mg) • 17-β-E2 et gestodène : Avadène® cp. pellic. (1 mg/0,025 mg) Avadène® cp. pellic. (2 mg/0,05 mg) • 17-β-E2 et médroxyprogestérone : Divina® cp., Duova® cp. (1 mg/2,5 mg), Duova® cp. (1 mg/5 mg), Duova® cp. (2 mg/5 mg) • 17-β-E2 et acétate de noréthistérone : Kliogest® cp. pellic. Activelle® cp. pellic,Trisequens® cp. pellic, Novofemme® cp. pellic. • 17-β-E2 et dydrogestérone : Climaston® cp. pellic. (1 mg/5 mg), Climaston® cp. pellic. (1 mg/10 mg), Climaston® cp. pellic. (2 mg/10 mg) • 17-β-E2 et acétate de cyprotérone : Climène® cp. enr. • 17-β-E2 et drosperinone : Angeliq® cp. pellic. (1 mg/2 mg) *Voie percutanée :* Fem-sept-combi® 50 µg/24 heures

considérés comme possiblement organiques et déclencher des explorations (échographie pelvienne, hystéroscopie) à la recherche d'une cause comme un polype ou un cancer endométrial.

Si la patiente ne souhaite pas de saignements, il est possible de lui proposer un traitement continu œstroprogestatif. Cependant des saignements intercurrents peuvent survenir dans 40 à 70 % des cas, posant alors le problème de leur organicité possible (tableau 8.6).

V. Contre-indications et indications du traitement hormonal de la ménopause

A. Contre-indications

1. Cancer du sein et de l'endomètre

Le cancer du sein est un cancer hormonodépendant dont la prolifération est favorisée par les œstrogènes. Il contre-indique formellement l'utilisation d'une œstrogénothérapie. Par conséquent, *un cancer du sein doit être systématiquement éliminé avant toute prescription d'œstrogènes* par l'examen clinique et la réalisation d'une mammographie. Le dépistage du cancer du sein sera, par ailleurs, un élément essentiel de la surveillance du traitement substitutif. Les antécédents familiaux de cancer du sein, en particulier parmi les apparentés au premier degré (mère, sœur), peuvent constituer une contre-indication relative.

Il existe également d'autres tumeurs œstrogénodépendantes connues ou suspectées : par exemple, le cancer de l'endomètre.

2. Antécédents thromboemboliques

Artériels

Le traitement hormonal est contre-indiqué en cas d'antécédent artériel ischémique, qu'il soit coronarien ou cérébral, en cas de cardiopathie emboligène, et doit être arrêté en cas de survenue d'événement de ce type.

Veineux

Le traitement hormonal, surtout utilisé par voie orale, est formellement contre-indiqué en cas d'antécédents de phlébite, d'embolie pulmonaire ou d'accidents thromboemboliques veineux survenus sous contraception œstroprogestative ou dans le *post-partum*. La voie transdermique peut se discuter dans un centre expert.

3. Autres

Les autres contre-indications du THM sont :

- hémorragie génitale sans diagnostic établi ;
- affection hépatique aiguë ou chronique.

La présence de facteurs de risque coronarien (diabète, tabagisme, HTA) doit amener à bien évaluer le rapport bénéfice/risque avant de prescrire un THM.

B. Indications et mise en route du THM

1. Interrogatoire et examen clinique rigoureux (tableau 8.7)

L'interrogatoire :

- confirme la réalité de la ménopause (aménorrhée accompagnée de bouffées de chaleur depuis plus d'un an) et apprécie l'importance des signes de carence œstrogénique ;
- recherche les facteurs de risque cardiovasculaire (obésité, tabagisme, sédentarité, diabète, hyperlipidémie) et les antécédents thromboemboliques veineux ou artériels ;
- recherche les antécédents personnels et familiaux de cancer du sein ou de l'endomètre.

La patiente sera informée des risques à court, à moyen et à long terme pouvant être induits par le THM (+++).

L'examen clinique comprend : la prise du poids, la prise de la pression artérielle, un examen gynécologique avec un frottis cervico-vaginal et une palpation des seins.

Dans les examens complémentaires avant la mise sous THM, la mammographie est nécessaire. La réalisation d'une échographie pelvienne, non obligatoire, est utile pour visualiser l'endomètre et la présence d'éventuels myomes sous-muqueux (pouvant être à l'origine de saignements sous THM). Il est utile de faire un dosage du cholestérol et des triglycérides, ainsi qu'une glycémie veineuse à jeun.

Tableau 8.7. Bilan avant la prescription d'un traitement hormonal de la ménopause

Interrogatoire	Examen physique	Mammographie	Bilan sanguin
Antécédents personnels et familiaux : – cancer – métaboliques – vasculaires Signes de carence œstrogénique	Poids, pression artérielle Palpation des seins Examen gynécologique Frottis cervico-vaginal	Systématique	Cholestérol Triglycérides Glycémie

2. En pratique

Haute Autorité de Santé (juillet 2014)

La HAS propose un maintien des remboursements des traitements de ménopause mais recommande des doses minimales et une durée limitée. La HAS rappelle que les risques connus de ces traitements se confirment et recommande un traitement aux doses les plus ajustées et le plus court possible, réévalué au moins chaque année.

En présence de troubles fonctionnels

Lorsque des troubles fonctionnels liés à la carence œstrogénique sont gênants ou considérés comme tels, un THM peut être instauré en première intention, si la patiente le souhaite, à la dose minimale efficace et tant que durent les symptômes. Dans cette indication, le bénéfice/risque du THM reste favorable à court terme (moins de 5 ans).

En présence de risques élevés d'ostéoporose

Chez les femmes ménopausées ayant un risque élevé de fractures ostéoporotiques (cf. *supra*) et éventuellement après mesure de la densité minérale osseuse (DMO), un THM peut être administré en deuxième intention en cas d'intolérance ou de contre-indications aux autres traitements indiqués dans l'ostéoporose.

Le THM doit être instauré à la ménopause, le plus précocement possible.

En l'absence de trouble fonctionnel

Chez les femmes ne présentant ni trouble ni facteur de risque d'ostéoporose, le THM ne doit pas être prescrit de manière systématique. Il doit être décidé au cas par cas, en fonction de la situation et des souhaits de la femme, en l'informant de l'ensemble des bénéfices attendus et des risques potentiels.

VI. Surveillance et durée du traitement

A. Après quelques mois de traitement

Une nouvelle consultation est nécessaire à 3–6 mois, pour évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement, pour vérifier le bon dosage de l'œstrogénothérapie (tableau 8.5) :

- une dose insuffisante d'œstrogène se traduit par une persistance des bouffées de chaleur, éventuellement d'autres symptômes du climatère et une sécheresse vaginale ;
- le surdosage d'œstrogènes est très souvent accompagné de l'apparition de tension et de douleurs mammaires (mastodynies) ; dans ce cas, la dose d'œstrogènes doit être diminuée.

B. À moyen terme

La surveillance comprend, outre l'examen clinique tous les 6 à 12 mois, une mammographie tous les 2 ans et un frottis cervico-vaginal tous les 3 ans. L'échographie pelvienne voire l'hystéroscopie seront réalisées en cas de saignements utérins anormaux.

À l'heure actuelle, la durée maximale recommandée de traitement est de 5 ans, avec réévaluation tous les ans du rapport bénéfice/risque. L'arrêt du traitement est mieux supporté quand il est progressivement dégressif.

Qu'elle soit traitée ou non, la surveillance d'une femme ménopausée devrait être la même.

VII. Alternatives thérapeutiques au traitement hormonal

Ces alternatives sont utiles en cas de contre-indications au THM classique.

A. Modulateurs spécifiques du récepteur des œstrogènes (SERM)

Il s'agit de molécules capables de se comporter comme des anti-œstrogènes dans certains tissus cibles et comme des œstrogènes dans d'autres tissus. Un exemple est le raloxifène (Evista®) qui possède les effets bénéfiques de l'œstradiol au niveau de l'os et du système cardiovasculaire, alors qu'il se comporte comme un anti-œstrogène au niveau de l'endomètre et du sein. Parmi ses inconvénients, sous raloxifène, les bouffées de chaleur persistent, voire sont augmentées, et il existe des effets prothrombotiques (RR = 3) proche du THM. Ce produit n'est pas pris en charge par la Sécurité sociale.

B. Autres molécules

La tibolone (Livial®) est un progestatif qui a une activité triple : œstrogénique, progestative et androgénique. Il diminue les bouffées de chaleur, améliore la trophicité vaginale et la DMO. Toutefois, il a les contre-indications des œstrogènes sur le cancer du sein, les effets métaboliques délétères des nor-stéroïdes et un effet prothrombotique. Ce produit n'est pas pris en charge par la Sécurité sociale.

Lorsque les bouffées de chaleur sont très symptomatiques, en cas de contre-indication aux œstrogènes, plusieurs molécules peuvent être proposées : certains proposent des traitements par bêta-alanine (Abufène®), clonidine (Catapressan®) ou par des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine. Les dérivés de soja contenant des phyto-œstrogènes n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité.

En cas d'ostéopénie, outre une thérapeutique vitaminocalcique, un traitement par les bisphosphonates peut être proposé (cf. item 124 au chapitre 10, « Ostéoporose »).

À ne pas oublier

Chez toutes les femmes ménopausées, surtout celles ayant une contre-indication ou une non-indication aux œstrogènes, il est possible de proposer un traitement local par œstrogènes (ovules ou crèmes) afin de préserver une bonne trophicité du tractus urogénital.

Il est nécessaire :

- de réaliser le dépistage et la prise en charge des différents facteurs de risque cardiovasculaire, de façon à limiter la survenue d'événements cardiovasculaires indésirables, favorisés par la carence œstrogénique chronique ; l'arrêt du tabac doit être envisagé ;
- de promouvoir un exercice physique régulier, une alimentation riche en calcium et un régime supplémenté en vitamine D afin de limiter les autres facteurs de risque d'ostéopénie et d'ostéoporose.

VIII. Conclusion

Le THM a été préconisé très largement dans les années 1980–1990 à beaucoup de femmes ménopausées. La publication d'études prospectives randomisées *versus* placebo a permis ces vingt dernières années de confirmer l'efficacité de ce traitement sur la prévention du risque

fracturaire lié à l'ostéoporose ménopausique, mais elle a fait apparaître un surrisque vasculaire avec des œstrogènes par voie orale, surtout chez des femmes à risque vasculaire, ainsi qu'une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées.

L'efficacité du traitement sur les manifestations climatériques est supérieure à toute autre thérapeutique. Ainsi, la prescription du THM est à envisager chez toute femme symptomatique qui le souhaite, à condition qu'elle ne présente pas de contre-indication, que la nécessité du traitement soit régulièrement évaluée et que la patiente soit clairement informée des bénéfices et risques du traitement.

La préménopause

Il s'agit d'un état transitoire chez la femme de 40 à 50 ans, où s'éteint progressivement la fonction exocrine de l'ovaire, avec raréfaction des ovulations précédant leur disparition totale, tandis que persiste de façon incomplète et dissociée sa fonction endocrine. La préménopause peut elle-même être divisée en trois phases.

Première phase dite de « phase folliculaire courte »

Cette phase s'installe vers l'âge de 41 à 43 ans. Le premier signe clinique de l'installation de la préménopause est un raccourcissement de la durée des cycles. Les taux plasmatiques de FSH commencent à s'élever, alors que les taux plasmatiques d'œstradiol (E2) et de LH, le pic ovulatoire de gonadotrophines et la sécrétion de progestérone sont encore normaux. Cette période correspond à une nette réduction de la fertilité.

Seconde phase dite de « corps jaune inadéquat »

Elle est caractérisée par l'appauvrissement progressif du capital folliculaire en nombre et en qualité, et par l'inefficacité croissante de la FSH. Les cycles sont longs, les ovulations tardives, la phase lutéale raccourcie et le taux de progestérone diminué. Il existe souvent une hyperœstrogénie relative. Le déséquilibre, aux dépens de la progestérone, favorise œdème (syndrome prémenstruel) et hyperplasie. L'irrégularité des cycles peut être corrigée par l'administration séquentielle d'un progestatif à titre substitutif, du 16e au 25e jour du cycle.

Troisième phase

Elle se traduit par une anovulation. Elle est le témoin de l'épuisement folliculaire. Les concentrations plasmatiques de FSH approchent des valeurs observées après la ménopause. Les fluctuations imprévisibles du taux d'œstradiol aboutissent à des hémorragies de privation irrégulières et espacées. L'administration d'un progestatif 10 jours par mois permet de régulariser les « règles ».

Points clés

- La ménopause est un processus physiologique, survenant vers l'âge de 51 ans, défini par la disparition des règles depuis au moins un an, associé à un syndrome climatérique (bouffées de chaleur). Biologiquement, l'œstradiol est bas, les gonadotrophines (FSH ++) élevées, en rapport avec la perte du capital folliculaire.
- Le diagnostic est cependant clinique et ne nécessite pas de dosages hormonaux, sauf en cas d'antécédent d'hystérectomie.
- Les conséquences de la carence œstrogénique sont : un syndrome climatérique associant bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale, troubles du sommeil et de l'humeur ; une perte osseuse favorisant les fractures ostéoporotiques ; un risque cardiovasculaire plus important.
- Les effets du THM ont été récemment réévalués par de nombreuses études anglo-saxonnes : il améliore notablement le syndrome climatérique et donc la qualité de vie ; il diminue la résorption osseuse et prévient les fractures (mais l'effet protecteur est limité à la période d'utilisation).

- Dans les études anglo-saxonnes randomisées, réalisées chez des femmes âgées recevant des œstrogènes oraux et un progestatif de synthèse peu utilisé en France, il n'a été observé ni effet protecteur sur la survenue des événements cardiovasculaires (coronariens ou vasculaires cérébraux), tant en prévention primaire que secondaire, ni d'effet démontré sur la fonction cognitive.
- Le traitement hormonal est associé à une augmentation de 20 à 30 % de l'incidence du cancer du sein et, en cas de traitement œstrogénique oral, à un doublement du risque d'accident veineux thromboembolique.
- Le rapport bénéfice/risque du THM doit donc être discuté de façon individuelle, et si l'indication est retenue (après vérification des contre-indications), on recommande maintenant de proposer le THM pour une période limitée et de renforcer par ailleurs les conseils hygiénodiététiques (exercice, apport vitaminocalcique, arrêt du tabac).
- On utilise le 17β-œstradiol par voie percutanée ou orale, 20 jours par mois, associé à la progestérone naturelle ou à un dérivé non androgénique, 12 jours par mois, le plus souvent en discontinu.
- La réévaluation du traitement et de son indication doit être au moins annuelle et la surveillance mammaire attentive (examen clinique tous les 6 mois, mammographie tous les 2 ans).

Pour en savoir plus

Traitements hormonaux de la ménopause. HAS, juillet 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause

Andropause

I. Symptômes conduisant à une consultation médicale
II. Affirmer l'hypogonadisme
III. Différencier un hypogonadisme hypogonadotrope d'une insuffisance testiculaire primitive
IV. Diagnostic étiologique
V. Hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis à l'âge adulte

Le terme « andropause » est couramment utilisé pour désigner la baisse de la testostérone circulante à partir de l'âge de 40 ans chez l'homme. Un autre terme en vogue est celui d'« hypogonadisme » de l'homme âgé ou de déficit androgénique partiel du sujet âgé — connu sous le sigle anglais de PADAM (*Partial Androgen Deficiency in Aged Male*) ou DALA (déficit androgénique lié à l'âge) en français.

Des études transversales et longitudinales ont en fait montré que chez la majorité des hommes mûrs ou âgés, la baisse de la testostérone circulante est inconstante ou relativement modérée lorsqu'ils sont en bonne santé et non obèses. De plus, pour une tranche d'âge donnée existe une importante variabilité des valeurs des concentrations de testostérone chez les hommes normaux (figure 8.1). L'obésité et des comorbidités associées, en particulier vasculaires, peuvent entraîner une diminution de la testostérone.

Pour en savoir plus

Traitements hormonaux de la ménopause. HAS ; juillet 2014. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause.

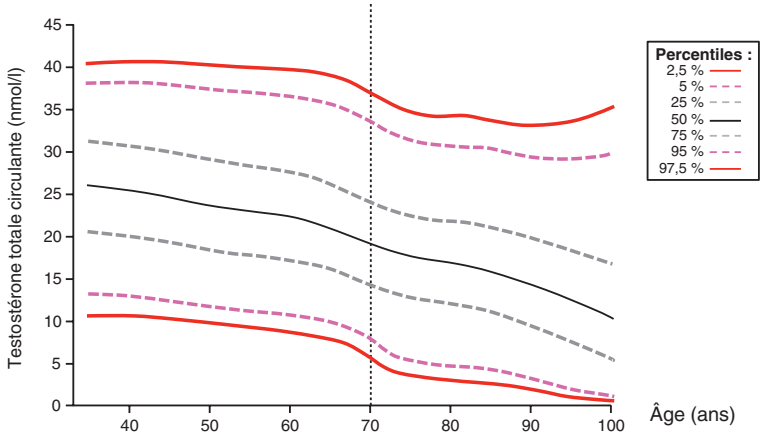


Fig. 8.1. Évolution de la concentration de testostérone totale circulante chez des hommes en fonction l'âge.
(Adapté de Handelsman, 2015.)

Le mécanisme intime de la baisse de la testostérone chez l'homme âgé n'est pas connu avec précision, mais il semble qu'il comprenne à la fois une atteinte de la commande hypophysaire et une altération directe des fonctions testiculaires intervenant dans la sécrétion de testostérone.

Une baisse cliniquement significative de la testostérone totale circulante ne semble concerner qu'une minorité d'hommes. En effet, dans une importante enquête européenne (étude EMAS, *European Male Aging Study*) ayant étudié 3 369 hommes âgés entre 40 et 79 ans, il a été montré que seul 4,1 % des hommes avaient un taux circulant inférieur à 2,3 ng/ml (<8 nmol/l). Si on prend des hommes à la fois avec une testostérone totale en dessous de cette valeur et chez qui existent trois symptômes significatifs d'hypogonadisme (troubles de l'érection avec diminution de l'érection matinale et diminution des pensées sexuelles), la prévalence n'est plus globalement que de 2,1 %. Mais la prévalence de cette entité clinico-hormonale augmente avec l'âge : elle n'est que de 0,6 % entre 50 et 59 ans, de 3,2 % entre 60 et 69 ans et 5,1 % entre 70 et 79 ans.

Comme on le voit, l'hypogonadisme de l'homme mûr ou âgé ne concerne qu'une minorité d'entre eux.

Le rôle du médecin est d'identifier les situations où la baisse de la testostérone est cliniquement significative : c'est-à-dire qu'elle altère la qualité de vie de façon spécifique et/ou révèle un hypogonadisme réel. Dans ces cas s'impose toujours une enquête étiologique et les symptômes peuvent être améliorés par une androgénothérapie (figure 8.2).

En pratique, il s'agit donc de dépister par l'interrogatoire et l'examen clinique avec à l'aide d'examens hormonaux simples les situations qui relèvent réellement d'une prise en charge médicale.

Le médecin doit tout d'abord pouvoir établir avec une probabilité élevée le diagnostic d'hypogonadisme. Il doit ensuite être capable de faire le diagnostic différentiel entre un déficit en gonadotrophines (hypogonadisme dit central) et un hypogonadisme dit périphérique où la maladie est primitivement testiculaire. L'enquête étiologique pertinente qui suit découlera de cette première classification. En fonction des pathologies retrouvées, des traitements étiologiques seront initiés.

I. Symptômes conduisant à une consultation médicale

Les symptômes révélant un hypogonadisme chez l'homme sont variables. Certains, par leur spécificité, sont évocateurs, comme la diminution de la libido (baisse du désir sexuel et des pensées érotiques) et de l'activité sexuelle (nombre de rapports sexuels).

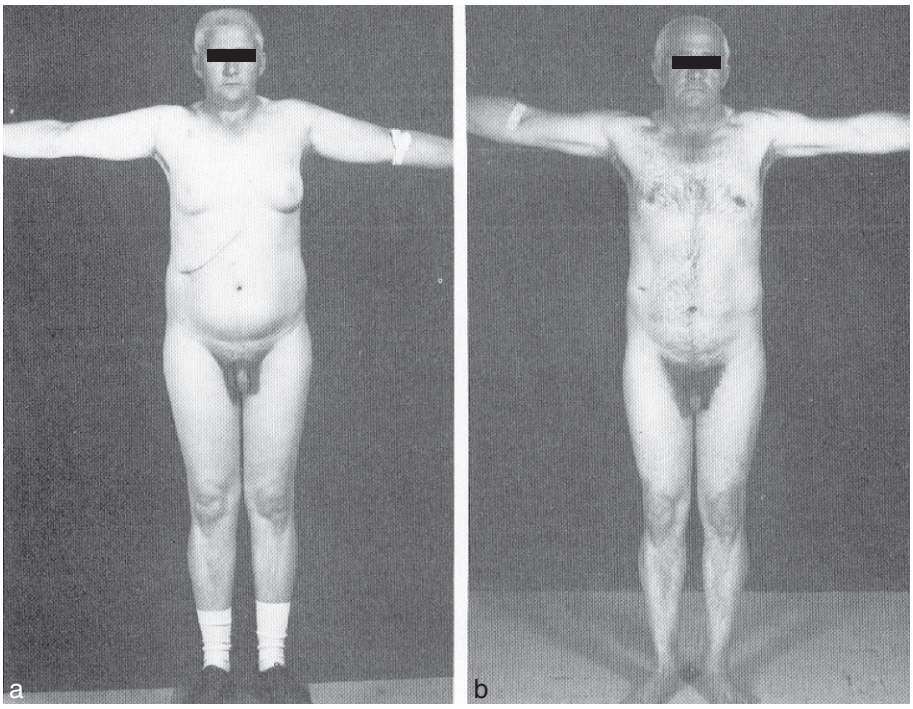


Fig. 8.2. Hypogonadisme.
a. Hypogonadisme typique chez un homme de 57 ans chez qui a été découvert un syndrome de Klinefelter devant son aspect (caryotype XXY). À l'interrogatoire le patient signalait une libido quasiment inexistante depuis des décennies. Noter l'aspect gynoïde et la gynécomastie. **b.** À droite, modification de l'aspect du patient après traitement par la testostérone.

D'autres bien qu'orientant vers la recherche d'un hypogonadisme sont moins spécifiques, comme les troubles de l'érection. Ces derniers peuvent en effet survenir très souvent chez des sujets eugonadiques (avec testostérone plasmatique normale) mais avec des comorbidités et ne sont pas améliorés de façon claire par l'androgénothérapie.

Enfin, des symptômes très peu spécifiques comme le manque d'entrain, la diminution de la force et de l'activité physiques et la dépression ont été associés à l'« andropause », mais leur valeur sémiologique est remise en cause devant leur médiocrité en termes de performances diagnostiques et le lien souvent incertain avec la baisse de la testostérone.

II. Affirmer l'hypogonadisme

Pour démontrer l'existence d'un hypogonadisme (altération de la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig), il faut mettre en évidence une baisse significative de la testostérone circulante. Les seuils diagnostiques ont été beaucoup discutés dans la littérature médicale au cours de ces trente dernières années. La première discussion concernait les populations à partir desquelles devaient être définies les valeurs de référence, certains auteurs proposant les valeurs normales de testostérone de l'homme jeune, d'autres préférant celles des hommes âgés en bonne santé sans signes d'hypogonadisme. Depuis quelques années, un accord pragmatique semble s'établir :

- le diagnostic d'hypogonadisme pourrait être raisonnablement suspecté en dessous d'une testostérone totale de **3,2 ng/ml** (11 nmol/l) ;
- pour certains experts, une valeur inférieure à **2,3 ng/ml** (8 nmol/l) serait associée de façon significative à des signes cliniques évoquant un déficit en testostérone et aurait une très bonne spécificité.

En pratique (figure 8.3), il faut retenir la notion simple que la probabilité d'un hypogonadisme réel est liée à l'importance de la baisse de la testostérone circulante. Ainsi, une testostérone totale inférieure à 2,3 ng/ml est très évocatrice d'un hypogonadisme réel. Chez les patients en dessous de ce seuil, l'enquête étiologique doit être rigoureuse car la probabilité de trouver une cause est importante. De plus, ces patients avec testostérone basse répondent souvent favorablement à l'androgénothérapie, ce qui va renforcer le lien de causalité entre les plaintes fonctionnelles et la baisse de la testostérone.

Lorsque la testostérone totale est supérieure à 3,2 ng/ml, la probabilité d'être en présence d'un hypogonadisme réel est faible. Chez ces hommes les symptômes sont souvent moins spécifiques et leur correction par l'androgénothérapie est aléatoire. La recherche de causes spécifiques d'hypogonadisme est souvent négative. Parfois, on retrouve des morbidités associées (obésité, diabète, maladies cardiovasculaires, etc.) qui peuvent contribuer aux symptômes.

Une situation délicate, plus difficile à trancher est celle des hommes consultant pour des symptômes plus ou moins spécifiques et présentant une testostérone totale comprise entre 2,3 et 3,2 ng/ml. Chez ces hommes, l'hypogonadisme est possible mais non obligatoire. C'est dans ces situations que l'on procède, *en deuxième intention*, au calcul de l'index de testostérone libre (ITL) de façon à préciser la fraction de la testostérone qui serait active. Pour calculer l'ITL, il faut au préalable avoir dosé par des immunodosages de qualité suffisante la testostérone totale et sa protéine porteuse SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*, dénommée jadis TeBG). En pratique, la testostérone totale sera au mieux mesurée par un dosage radio-immunologique (RIA) ou par des techniques faisant appel à la spectrométrie de masse, et on utilisera des immunodosages de type IRMA pour la SHBG.

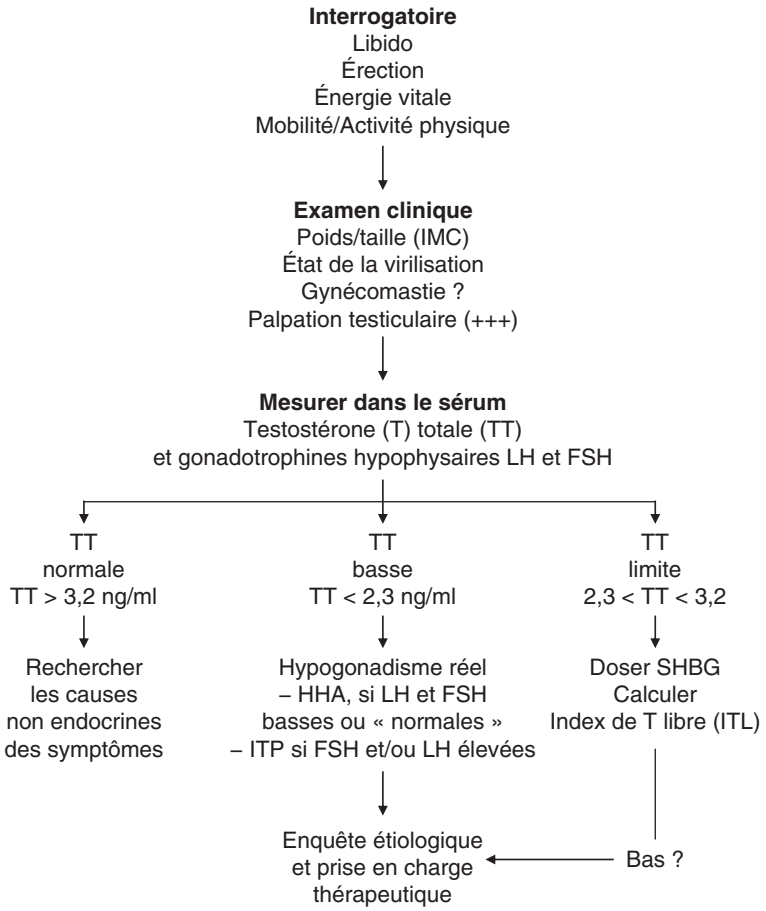


Fig. 8.3. Conduite à tenir devant un homme se plaignant de signes d'hypogonadisme.
HHA : hypogonadisme hypogonadotrophique acquis ; ITP : insuffisance testiculaire primitive.

Le calcul de l'ITL fait appel à la formule proposée par Alex Vermeulen :Testostérone totale [nmol/l] × 100/SHBG [nmol/l].

Dans ces situations intermédiaires où le diagnostic d'hypogonadisme est incertain, certains auteurs complètent l'exploration hormonale en faisant appel à des mesures de la testostérone « biodisponible », ou non liée à la SHBG. Cette technique manuelle nécessite une précipitation de la SHBG du sérum par le sulfate d'ammonium, suivie d'un dosage de la testostérone sur le surnageant obtenu après centrifugation. La précision et la fiabilité de ce type de dosage ont été peu étudiées ; ils sont de plus limités par la disponibilité restreinte à quelques laboratoires et par l'absence de valeurs de référence réellement établies par les laboratoires qui la pratiquent. Enfin, certains médecins mesurent la « testostérone libre » à l'aide d'un analogue radioactif de ce stéroïde. Ce dosage présente au moins deux écueils : l'absence de vraies valeurs de référence établies par les laboratoires la pratiquant et une tendance importante à sous-estimer les valeurs réelles de testostérone libre établies par la méthode de référence dite de dialyse à l'équilibre. Le dosage commercial de « testostérone libre » est donc à déconseiller car il induit des diagnostics et des traitements souvent inappropriés.

III. Différencier un hypogonadisme hypogonadotrope d'une insuffisance testiculaire primitive

Une fois que le diagnostic positif d'hypogonadisme réel est établi, la deuxième étape est d'en déterminer le cadre étiologique, c'est-à-dire de préciser s'il s'agit d'une atteinte testiculaire primitive ou d'un déficit hypophysaire en gonadotrophines.

Différencier une atteinte de l'axe gonadotrope, c'est-à-dire un hypogonadisme *hypo*gonadotrope (hypogonadisme central), d'une atteinte primitivement testiculaire appelée aussi hypogonadisme *hyper*gonadotrope (insuffisance testiculaire primitive) fait appel à la mesure dans le sérum des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH :

- en présence d'une baisse de la testostérone totale, lorsque la concentration de ces deux hormones hypophysaires est élevée, il s'agit d'une insuffisance testiculaire primitive (le plus souvent avec une FSH > LH) ;
- si la testostérone totale est basse et si LH et/ou FSH sont dans les valeurs normales (inappropriées) ou basses, on est en face d'un hypogonadisme hypogonadotrope.

Dans cette dernière éventualité il est obligatoire d'évaluer l'ensemble des fonctions antéhypophysaires pour ne pas méconnaître une insuffisance hypophysaire et tout particulièrement une insuffisance surrénale par déficit en ACTH qui pourrait exposer le patient à une décompensation aiguë (cf. item 243 au chapitre 20 « Insuffisance surrénale »). Une autre priorité est de dépister une hyperprolactinémie (cf. item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire »). Dans ce contexte, une imagerie par IRM de la région hypothalamo-hypophysaire doit être réalisée pour dépister un processus expansif de la région hypothalamo-hypophysaire (+++).

IV. Diagnostic étiologique

Devant un profil hormonal d'insuffisance testiculaire primitive, il faudra à l'aide de l'interrogatoire et de l'examen clinique rechercher des arguments en faveur des étiologies indiquées dans le tableau 8.8. Des antécédents de traumatisme de la région scrotale seront recherchés ainsi que des traitements gonadotoxiques (chimiothérapie ± radiothérapie) ou des infections. La palpation du volume testiculaire sera systématique à la recherche d'une hypotrophie. Lorsque le volume testiculaire est très diminué (<4 ml), il est utile de demander un caryotype pour dépister une maladie chromosomique ayant pu passer inaperçue (figure 8.2).

Tableau 8.8. Étiologie des insuffisances testiculaires primitives pouvant être découvertes à l'âge adulte

Causes lésionelles	Toxiques et traumatiques (les plus fréquentes) : – chimiothérapie anticancéreuse +++ (chez l'enfant ou l'adulte) – radiations ionisantes +++ (chez l'enfant ou l'adulte) – alcoolisme chronique +++ – insecticides, dibromochloropropane – traumatisme testiculaire bilatéral Castration chirurgicale bilatérale Torsion testiculaire bilatérale Orchites ourliennes Autres : gonococcie, sarcoïdose, polyendocrinopathies auto-immunes
Malformations/dysgénésies	Cryptorchidie bilatérale
Causes chromosomiques	Syndrome de Klinefelter +++ (caryotype 47,XXY dans plus de 90 % des cas) Anomalies des gonosomes plus rares (XYY, XXYY, etc.) Hommes XX avec translocation d'une portion du chromosome Y contenant la séquence de détermination testiculaire *SRY* Anomalies des autosomes (délétions, translocations)
Insuffisance testiculaire liée à la sénescence	Avec déficit de l'axe hypothalamo-hypophysaire, appelé aussi déficit androgénique partiel des hommes âgés, appelé « Andropause »
Causes génétiques	Exceptionnellement révélées à l'âge adulte

V. Hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis à l'âge adulte

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis à l'âge adulte (HHA) sont plus souvent et plus efficacement diagnostiqués actuellement grâce à la meilleure connaissance de la présentation de cette pathologie associée à l'amélioration de la qualité des dosages hormonaux et de l'imagerie de la région hypophysaire.

Les causes les plus fréquentes sont les adénomes hypophysaires (cf. item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire »), en particulier les prolactinomes, ainsi que d'autres processus tumoraux de la région comme les craniopharyngiomes, les méningiomes, etc.

Cependant, il ne faut pas oublier que d'autres étiologies peuvent être en cause comme les processus infiltratifs ou les surcharges, tels que respectivement les hypophysites ou l'hémochromatose. À côté des classiques lésions chirurgicales et radiothérapiques de la région sellaire, une origine post-traumatique est de plus en plus recherchée (AVP avec traumatisme crânien). Certains traitements médicamenteux peuvent aussi provoquer des HHA : citons les corticoïdes, les analogues de la GnRH utilisés dans le traitement du cancer de la prostate ou les stéroïdes anabolisants utilisés en automédication, dans le cadre du dopage (cf. item 78 au chapitre 7 « Dopage ») ou pour améliorer les « performances sexuelles ».

Les causes les plus importantes d'HHA sont résumées dans le tableau 8.9.

Les manifestations cliniques de l'HHA dépendent de la profondeur et de la durée du déficit gonadotrope. Un des meilleurs signes cliniques est la perte de la libido, qui est malheureusement souvent négligée par le malade ou son médecin.

Cette baisse de la libido s'accompagne parfois ou est confondue avec des troubles de l'érection, mais une dysfonction érectile avec une libido conservée est plus rarement en rapport avec un déficit en testostérone.

L'examen clinique peut être sans particularité quand l'HHA est récent.

La diminution de la pilosité et du volume testiculaire tout comme la diminution des masses musculaires n'interviennent que lorsque le déficit en gonadotrophines hypophysaires est ancien et profond, comme par exemple dans certains cas d'adénomes hypophysaires. L'exploration

Tableau 8.9. Étiologie des hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis

Tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire	Craniopharyngiome Adénomes hypophysaires de tout type Dysgerminomes, gliomes Métastase hypophysaire (avec diabète insipide)
Processus infiltratifs hypothalamo-hypophysaires	Hémochromatose (surtout par mutation de *HFE*, à révélation tardive) Sarcoïdose Hypophysite lymphocytaire ou infundibulite Histiocytose
Causes iatrogéniques et traumatiques	Chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire Radiothérapie hypophysaire ou encéphalique Traumatisme crânien (prévalence peut-être sous-estimée)
Causes fonctionnelles	Hyperprolactinémie Carence nutritionnelle (anorexie mentale, maladies chroniques, activité physique excessive avec malnutrition relative) Hypercortisolisme (Cushing), quelle qu'en soit l'étiologie Tumeurs testiculaires ou surrénaliennes sécrétant des œstrogènes (gynécomastie associée) Médicamenteuses : androgènes ou anabolisants (dopage), œstroprogestatifs agonistes de la GnRH (pour traitement de cancer de la prostate), corticoïdes à forte dose

hormonale montre habituellement une baisse importante de la testostérone totale sérique associée à une baisse des gonadotrophines, mais ces dernières peuvent demeurer dans l'intervalle des valeurs de référence pour l'âge.

La mesure de l'inhibine B, non nécessaire au diagnostic et faite dans le cadre de la recherche clinique, est le plus souvent normale, mais elle décroît lorsque le déficit en gonadotrophines est profond et prolongé.

La baisse importante de la testostérone circulante chez les hommes atteints d'HHA explique l'efficacité fréquente de l'androgénothérapie sur l'ensemble des symptômes liés à l'hypogonadisme.

Points clés

- Chez la majorité des hommes mûrs ou âgés, la baisse de la testostérone est inconstante ou modérée lorsqu'ils sont en bonne santé et non obèses.
- L'obésité et les comorbidités sont un facteur fréquent de baisse de la testostérone.
- La majorité des symptômes associés à l'« andropause » sont non spécifiques et peu influencés par l'administration de testostérone.
- Les signes plus spécifiques d'hypogonadisme sont les troubles de l'érection avec diminution de l'érection matinale et diminution des pensées sexuelles.
- La mise en évidence d'une baisse de la testostérone totale circulante impose la recherche d'une cause avant toute androgénothérapie.

Pour en savoir plus

Basaria S, et al. Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med 2010 ; 363 : 109–22.

Handelsman DJ, et al. Age-specific population centiles for androgen status in men. Eur J Endocrinol 2015 ; 173 : 809–17.

Huhtaniemi IT. Andropause – Lessons from the European Male Ageing Study. Ann Endocrinol (Paris) 2014 ; 75 : 128–31.

Rastrelli G, et al. EMAS Study Group. Development of and recovery from secondary hypogonadism in aging men : prospective results from the EMAS. J Clin Endocrinol Metab 2015 ; 100 : 3172–82.

Snyder PJ, et al. Effects of testosterone treatment in older men. Testosterone Trials Investigators. N Engl J Med 2016 ; 374 : 611–24.

Wu FC, et al. EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med 2010 ; 363 : 123–35.

This page intentionally left blank

CHAPITRE
9

Item 122 – UE 5
Trouble de l'érection

I. Physiologie
II. Définition
III. Conduite diagnostique devant un trouble de l'érection
IV. Étiologie
V. Aspects endocriniens des troubles de l'érection
VI. Prise en charge thérapeutique d'un trouble de l'érection

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques, justifier les examens complémentaires pertinents.
- Citer les moyens thérapeutiques (voir item 326[4]).

I. Physiologie

L'érection est un processus neuro-tissulo-vasculaire qui survient lors d'un stimulus sensoriel érotique parvenant à l'hypothalamus ou de manière réflexe. Il induit une inhibition du tonus sympathique et une libération d'oxyde nitrique (NO) à partir des terminaisons nerveuses et de l'endothélium érectile. Le NO active la guanylate cyclase qui induit la synthèse de GMPc, second messager intracellulaire du NO. Le GMPc active lui-même une kinase qui provoque une baisse du calcium libre cellulaire et la myorelaxation à l'origine de son action proérectile. Cette relaxation des muscles lisses permet le remplissage des sinusoïdes caverneux et le développement de l'érection. L'inhibition du drainage veineux est un phénomène passif lié à la compression des plexus veineux par les sinusoïdes caverneux dilatés et qui contribue au maintien de l'érection. La fin de l'érection résulte de la dégradation du GMPc par les phosphodiestérases de type 5. À l'état basal, le tonus sympathique α-adrénergique et la synthèse endothéliale d'endothéline induisent la myocontraction des muscles lisses caverneux qui maintient la flaccidité du pénis. Ainsi, le processus complexe de l'érection nécessite une dilatation artérielle et une relaxation des muscles lisses, qui sont sous contrôle hormonal (cf. *infra*).

En résumé, l'érection nécessite :

- un réseau vasculaire fonctionnel (le trouble de l'érection est un marqueur vasculaire clinique) ;
- un appareil musculaire lisse fonctionnel ;
- une réduction suffisante du retour veineux ;
- un signal nerveux fonctionnel ;
- un environnement hormonal adéquat ;
- un psychisme adéquat.

4. Item 326 – UE 10 – Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions : (…) traitement des dysfonctions sexuelles.

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

II. Définition

Le trouble de l'érection, ou dysfonction érectile, est défini comme une incapacité persistante à obtenir ou à maintenir une érection permettant un rapport sexuel satisfaisant.

Il résulte souvent de facteurs multiples et intriqués.

L'âge est un facteur de risque majeur, dont l'influence s'explique par :

- des déficits neurosensoriels d'installation progressive ;
- une baisse progressive, physiologique, du taux de testostérone ;
- l'apparition de comorbidités associées : maladies cardiovasculaires, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémies et prise médicamenteuse. (usage d'antihypertenseurs notamment).

L'insuffisance rénale, la dialyse rénale, les troubles mictionnels, la chirurgie ou les traumatismes pelviens, la consommation d'alcool et de tabac, les états anxiodépressifs sont aussi des facteurs de risque de trouble de l'érection, qui peut être alors le seul indicateur d'une comorbidité.

III. Conduite diagnostique devant un trouble de l'érection

La conduite diagnostique est schématisée dans la figure 9.1.

Ses objectifs sont :

- de préciser l'importance du trouble et son retentissement sur la qualité de vie dans tous ses paramètres (psychoaffectif, conjugal et socioprofessionnel) ;
- de rechercher des éléments anamnestiques, cliniques et médicamenteux en faveur de l'étiologie de la dysfonction érectile ;
- d'identifier ou de dépister des facteurs de risque d'un trouble de l'érection par l'interrogatoire et les examens paracliniques ou biologiques.

A. Bilan initial

Ces investigations sont résumées par le « bilan initial » (figure 9.1). La synthèse de ces éléments permettra d'établir le profil du patient ainsi que la stratégie thérapeutique envisagée.

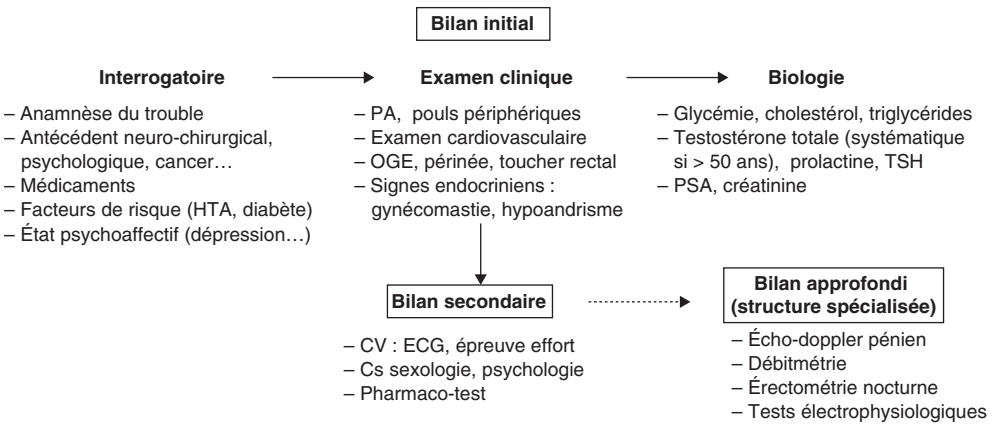


Fig. 9.1. Conduite diagnostique devant un dysfonctionnement érectile.
OGE, organes génitaux externes ; Cs, consultation ; CV, bilan cardiovasculaire.

1. Critères diagnostiques et pronostiques d'un trouble de l'érection

Diagnostic positif : le trouble de l'érection est d'abord un diagnostic d'interrogatoire, qui permet de confirmer la plainte du patient sur le manque de rigidité de son érection.

Il importe d'emblée de distinguer le trouble de l'érection d'autres troubles sexuels :

- perte du désir sexuel (en posant au patient la question de son intérêt pour la sexualité) ;
- troubles de l'éjaculation (trop rapide, retardée voire absente ?) ;
- douleurs lors des rapports (pendant l'érection, l'éjaculation ?) ;
- anomalies morphologiques ressenties par le patient (dysmorphophobie) ou réelles (petite verge, déformation, asymétrie des corps caverneux ou maladie de La Peyronie, à vérifier lors de l'examen clinique).

2. Caractérisation du trouble érectile

Le trouble de l'érection confirmé, d'autres critères diagnostiques et pronostiques sont alors recherchés :

- le caractère primaire (existant depuis le début de la vie sexuelle) ou secondaire, acquis, du trouble érectile ;
- le caractère brutal (qui impose de rechercher une circonstance déclenchante), qui est en faveur d'une cause psychologique prédominante, ou progressif, qui oriente davantage vers une cause organique ;
- le caractère permanent ou situationnel (selon le lieu, la partenaire) ;
- la persistance d'érections nocturnes et/ou matinales spontanées en dehors de toute stimulation sexuelle, qui est en faveur d'une intégrité neuro-tissulo-vasculaire : l'interrogatoire recherchera un trouble psychogène à l'origine de la dysfonction ;
- la sévérité du trouble érectile, qui s'apprécie :
  - par le délai entre l'apparition du trouble et la consultation (la difficulté de la prise en charge semble corrélée à la longueur de ce délai) ;
  - par l'existence ou non d'une capacité érectile résiduelle (avec une rigidité suffisante pour la pénétration) ;
  - par la capacité d'érections provoquées (masturbation).

3. Recherche des pathologies et facteurs pouvant favoriser ou aggraver un trouble érectile

La recommandation actuelle est la recherche systématique d'antécédents et/ou de symptômes qui évoquent autant une pathologie organique que psychologique : des difficultés psychologiques peuvent à elles seules déclencher ou aggraver un trouble érectile et bénéficier de traitements spécifiques.

En ce qui concerne un trouble érectile primaire, l'interrogatoire recherchera : un trouble psychogène personnel (anxiété, croyances erronées, antécédent de violences sexuelles), l'existence de complexes identitaires (identité de genre), un trouble relationnel (conjugopathie, timidité envers la partenaire, anxiété de performance), un conflit socioprofessionnel — chacun de ces facteurs pouvant constituer un facteur déclenchant — ou encore une anomalie génitale réelle (malformative) ou supposée (syndrome du « petit pénis », dysmorphophobie).

En ce qui concerne un trouble érectile secondaire, en dehors des facteurs précités qui peuvent exister et aggraver le trouble de l'érection, l'interrogatoire recherchera en priorité :

- des antécédents abdomino-pelviens (chirurgie, irradiation, traumatisme) ;
- un diabète (l'état de son équilibration et l'existence de complications, neuropathie des membres inférieurs, rétinopathie) ;
- tous les facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, syndrome métabolique, surcharge pondérale, dylipidémie, tabagisme, sédentarité) ;

- une pathologie cardiovasculaire (angor, insuffisance cardiaque), le trouble érectile pouvant être un signe avant-coureur d'une coronaropathie ignorée ;
- des maladies neurologiques (maladie de Parkinson, sclérose en plaques), des séquelles de traumatisme médullaire ;
- l'existence de troubles mictionnels, en rapport le plus souvent avec une hypertrophie bénigne de la prostate ;
- une endocrinopathie, liée de façon plus rare à un trouble de l'érection (hypo- ou hyperthyroïdie, maladie d'Addison) ;
- des troubles du sommeil (apnées du sommeil, insomnie), pouvant altérer la fonction érectile ;
- la liste des traitements, dont certains ont des effets secondaires néfastes sur la sexualité (même si le niveau de preuves pour la responsabilité d'un traitement incriminé est souvent faible) ;
- des signes évocateurs de déficit androgénique, notamment une perte ou une diminution du désir sexuel, de la qualité et du nombre des érections spontanées matinales et nocturnes — les autres signes (fatigabilité, troubles de l'humeur) étant moins spécifiques et se retrouvant dans bon nombre de maladies chroniques ;
- un syndrome dépressif (simplement, en posant la question au patient de savoir si, au cours du dernier mois, il s'est senti abattu, déprimé et s'il a ressenti une baisse de plaisir dans sa vie quotidienne, on peut se faire une idée de l'existence d'une dépression chez ce patient qui répond positivement aux deux questions) ;
- l'existence de troubles addictifs : toxicomanie, alcool, addiction sexuelle ;
- et, enfin, tous les éléments du contexte psychoaffectif et relationnel entourant le patient et qui précèdent l'apparition du trouble de l'érection.

4. Examen clinique

Il est recommandé chez tous les patients consultant pour un trouble de l'érection.

L'examen urogénital apprécie les caractères sexuels secondaires (recherche d'une gynécomastie, d'un hypoandrisme, de petits testicules) et recherche d'éventuelles anomalies du pénis, en particulier l'existence de plaques péniennes traduisant une maladie de La Peyronie. Un toucher rectal après 50 ans sera systématiquement pratiqué.

L'examen cardiovasculaire recherchera en particulier des signes vasculaires (HTA, pouls, souffle artériel), notamment la disparition des pouls orientant vers une cause vasculaire.

L'examen neurologique recherche des signes de neuropathie (sensibilité du périnée et des membres inférieurs). Outre les signes évoqués plus haut, d'autres signes endocriniens sont explorés (anomalie du champ visuel).

5. Bilan biologique

Le bilan recommandé dans le cadre du bilan initial est essentiellement biologique :

- glycémie à jeun avec Hb glycosylée ;
- bilan lipidique s'il n'a pas été effectué dans les 12 mois précédents ;
- NFS, ionogramme, créatinémie ;
- bilan hépatique s'il n'a pas été effectué dans les 5 ans précédents ;
- recherche d'un déficit androgénique en cas de facteurs de risque (diabète, sida, corticothérapie, chirurgie testiculaire) ou en cas de signes cliniques évocateurs (baisse du désir sexuel, des érections nocturnes et matinales), avec un dosage initial de la testostéronémie totale.

Les explorations biologiques rechercheront également une endocrinopathie (hypogonadisme, hyperprolactinémie, dysthyroïdie) avec un dosage de la prolactine et des hormones thyroïdiennes pouvant induire un trouble de l'érection, et étudieront les facteurs de risque cardiovasculaire classiques (figure 9.1).

B. Bilan secondaire

Le « bilan secondaire » apportera des précisions sur les possibilités thérapeutiques en fonction du contexte psychique et somatique (figure 9.1).

Une consultation sexologique et/ou psychologique sera envisagée, au niveau individuel mais aussi au niveau conjugal.

Une épreuve pharmacologique sera réalisée par une injection intracaverneuse de 5 à 20 µg de prostaglandine E1 (alprostadil) ou par une prise orale d'inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (IPDE5). Il teste la réactivité des tissus érectiles à un puissant agent érectogène et apporte des éléments tant diagnostiques (un test négatif est en faveur de lésions vasculaires ou tissulaires sévères) que pronostiques (test négatif de mauvais pronostic) et étiologiques (test positif en faveur d'une origine neurologique et/ou psychogène). Mais il existe des faux négatifs (stress) et des faux positifs (causes endocriniennes et neurologiques).

C. Bilan approfondi

Dans certains cas, d'autres examens complémentaires seront demandés par le médecin spécialiste des troubles de l'érection dans le cadre du « bilan approfondi », toujours dans l'optique de préciser le mécanisme ou l'étiologie d'un trouble érectile avec une perspective d'impact thérapeutique orienté par son résultat (figure 9.1). L'érectométrie nocturne distinguera les causes psychogènes et organiques de dysfonctionnement érectile (un test positif exclut une lésion vasculo-nerveuse significative) ; en pratique, cet examen est quasiment abandonné car il n'est d'aucune valeur sans EEG simultané qui confirme des phases de sommeil normales. Un Doppler pénien explorera la composante vasculaire artérielle, avant puis après injection intracaverneuse qui, après avoir provoqué une érection, permettra de détecter une éventuelle fuite veineuse. Les tests électrophysiologiques préciseront le caractère neurogène du trouble et son niveau lésionnel.

IV. Étiologie

Les causes sont résumées dans le tableau 9.1.

Les plus fréquentes sont les causes neurologiques par lésion traumatique des cordons médullaires, les lésions neurologiques dégénératives ou la chirurgie pelvienne (en particulier prostatique). Les lésions vasculaires sont également fréquentes, conséquence de l'athérosclérose et/ou des antihypertenseurs. Enfin, le diabète constitue une cause fréquente de dysfonctionnement érectile, par un mécanisme mixte neurogène et vasculaire (cf. *infra*). Les causes endocriniennes représentent, selon les séries publiées, de 4 à 29 % des causes de trouble de l'érection, ce qui justifie leur dépistage systématique (cf. *infra*). La mise en évidence d'une étiologie n'est pas obligatoire pour mettre en œuvre une stratégie thérapeutique symptomatique (cf. *infra*).

V. Aspects endocriniens des troubles de l'érection

A. Androgènes et trouble de l'érection

1. Androgènes, libido et fonction érectile

Les androgènes circulants exercent une influence importante sur la libido et l'intérêt sexuel, comme l'indiquent les observations faites chez des hommes hypogonadiques qui ont des troubles de la libido, réversibles sous traitement androgénique substitutif. Les relations entre la fonction érectile et les androgènes circulants sont moins claires. La testostérone circulante joue un rôle par ses actions centrales bien démontrées chez le rongeur : l'aire préoptique de l'hypothalamus antérieur concentre les androgènes circulants qui modulent le tonus α_2-adrénergique

Tableau 9.1. Étiologie des dysfonctions érectiles

Causes vasculaires	Cardiopathie ischémique, artérite des membres inférieurs Facteurs de risque : HTA (+++), dyslipidémie, tabac, obésité, sédentarité
Causes endocriniennes	Diabète Hypogonadisme Hyperprolactinémie Hyper- ou hypothyroïdie Hypercorticisme
Causes génito-pelviennes	Hyperplasie bénigne de prostate Fibrose des corps caverneux (maladie de La Peyronie) Chirurgie pelvienne (prostatectomie +++) Irradiation pelvienne Fuite veineuse
Causes traumatiques	Traumatisme crânien, médullaire (+++) Traumatisme pénien Fracture du bassin
Causes neuropsychiatriques	Affections dégénératives, inflammatoires, tumeurs du système nerveux central, ischémie cérébrale, atteinte des cordons de la moelle Neuropathie autonome Anxiété, dépression, psychose…
Maladies chroniques	Insuffisance rénale, cardiaque Cancer
Causes iatrogènes	Antihypertenseurs +++ (bêta-, diurétiques thiazidiques, spironolactone, méthyldopa, clonidine) Hypolipidémiants (fibrates) Psychotropes (benzodiazépines, antipsychotiques, inhibiteurs de la recapture de sérotonine) Opiacés, héroïne, cocaïne, alcool Hormones (antiandrogènes, stéroïdes anabolisants, kétoconazole) Cimétidine
Facteurs de risque non médicaux	Âge (+++) Environnement (stress) Facteurs socio-économiques
Causes psychogènes	

central. Les androgènes exercent aussi une action périphérique sur les motoneurones de la moelle et sur le ganglion pelvien, composé de fibres sympathiques et parasympathiques. Les androgènes modulent la synthèse neuronale de NO et de GMPc impliqués dans la réponse érectile. Cependant, les androgènes ne semblent pas indispensables dans le processus de l'érection. Les hommes hypogonadiques privés d'androgènes sont pourtant capables de développer une érection après un stimulus érotique visuel, ce qui indique que la testostérone agit plus sur la libido et le comportement érotique que sur l'érection elle-même. L'andropause s'accompagne d'une incidence accrue de troubles de l'érection et d'une réduction des concentrations plasmatiques de testostérone, mais ces deux phénomènes semblent se développer de manière indépendante.

D'un point de vue physiologique, les érections spontanées (nocturnes ou au réveil) mesurées par érectométrie sont clairement androgénodépendantes, alors que les érections induites par une stimulation sexuelle visuelle ou auditive sont seulement partiellement androgénodépendantes. En effet, une réponse érectile parfaitement normale peut être observée après sevrage androgénique prolongé d'un hypogonadique traité, mais la qualité des érections est cependant optimisée chez ces sujets par un traitement androgénique bien conduit.

Le seuil du taux de testostérone plasmatique, au-dessus duquel une libido normale est maintenue, est mal connu et probablement différent d'un sujet à l'autre. Il semble se situer autour de 3,5 ng/ml, alors que celui permettant des érections spontanées nocturnes serait plus bas, autour de 1,5 à 2 ng/ml. L'obtention thérapeutique de taux plasmatiques de testostérone supérieurs à 4,5 ng/ml ne semble pas apporter d'amélioration sensible de l'activité sexuelle.

2. Hypogonadisme

Le diagnostic d'hypogonadisme acquis chez l'homme adulte est souvent difficile et repose sur l'évaluation clinique : outre les troubles de la sexualité, on recherchera une asthénie, une gynécomastie, une dépilation, une perte de la force musculaire, une adiposité androïde. Les formes débutantes sont pauci-symptomatiques, voire asymptomatiques. Le dosage de la testostérone plasmatique totale est l'examen de référence pour la recherche d'un hypogonadisme. Ce dosage est essentiel devant un trouble de l'érection isolé et sans signes d'hypoandrisme car il permettra parfois le diagnostic de déficit androgénique, même si cette circonstance de révélation n'est pas la plus fréquente. L'obtention d'un chiffre situé à la limite inférieure de la normale ou légèrement au-dessous amènera à répéter la mesure de testostérone totale à quelques semaines d'intervalle et à compléter éventuellement par la mesure de la testostérone biodisponible (testostérone libre + liée à l'albumine) ou du rapport testostérone totale/SHBG, et de la prolactine (cf. *infra*). En cas de déficit androgénique avéré, le dosage des gonadotrophines LH et FSH précisera son origine primitive ou secondaire (basse ou haute). Le traitement androgénique corrigera les troubles de l'érection avec une efficacité optimale après 6 à 12 mois de traitement. Les modalités de l'androgénothérapie sont décrites dans le chapitre 8, item 120 « Ménopause et andropause ».

B. Prolactine et dysfonctionnement érectile

L'hyperprolactinémie chez l'homme peut induire un trouble de l'érection par le biais de l'hypogonadisme hypogonadotrope qu'elle induit. Outre les troubles érectiles et de la libido, une galactorrhée peut révéler l'hyperprolactinémie — en fait très rare chez l'homme.

La découverte d'une hyperprolactinémie non médicamenteuse chez un homme souffrant d'un trouble de l'érection doit faire systématiquement :

- rechercher une tumeur hypophysaire par IRM ;
- étudier le champ visuel en cas de tumeur envahissant la région supra-sellaire (hémianopsie bitemporale) (cf. item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire ») ;
- évaluer les autres fonctions antéhypophysaires (dosages de T4L, cortisol, IGF-1, testostérone) pour apprécier le retentissement fonctionnel de la tumeur.

L'élévation de la prolactine s'accompagne souvent d'un abaissement du taux plasmatique de testostérone et de LH, traduction biologique de l'hypogonadisme hypogonadotrope secondaire à l'hyperprolactinémie. Le mécanisme des troubles érectiles est principalement l'hypogonadisme, mais une action de la prolactine sur le système nerveux central et sur les corps caverneux péniens serait également impliquée.

Les troubles de l'érection sont généralement corrigés par l'utilisation des agonistes dopaminergiques, qui normalisent la prolactine et la testostérone plasmatiques, excepté pour les macroadénomes hypophysaires au cours desquels persiste parfois un déficit androgénique par lésion des cellules gonadotropes (cf. item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire »).

C. Diabète et dysfonctionnement érectile

1. Épidémiologie

Le diabète sucré est la première cause organique de dysfonctionnement érectile. Les troubles de la sexualité sont fréquents chez l'homme diabétique, de 20 à 67 % selon les études et le type de diabète (type 1 ou type 2) : la prévalence du trouble de l'érection serait plus élevée dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1. Les troubles de l'érection sont trois à quatre fois plus fréquents et sous-tendus par des atteintes trois fois plus sévères chez le diabétique par comparaison à une population non diabétique de même âge.

Les facteurs augmentant leur prévalence sont :

- un diabète mal équilibré ;
- la présence de complications dégénératives, en particulier la rétinopathie (prévalence multipliée par 6,5) ;
- l'âge (prévalence de 6 % dans la troisième décennie, jusqu'à 52 % dans la sixième décennie chez le diabétique de type 1) ;
- l'ancienneté du diabète (prévalence de 50 % après 10 ans de diabète).

D'autres facteurs non spécifiques comme l'hypercholestérolémie, les affections cardiaques, l'hyperviscosité, l'HTA, la prise d'antihypertenseurs, de tabac ou d'alcool augmentent leur prévalence. L'existence d'une neuropathie autonome est fortement associée aux troubles de l'érection. Ceux-ci ont des conséquences délétères prouvées sur la qualité de vie du diabétique et sur sa relation de couple. Ils augmentent la prévalence des états dépressifs, souvent sous-évalués chez le diabétique.

2. Physiopathologie et étiologie

La physiopathologie des troubles de l'érection du diabète est complexe : la neuropathie autonome des corps caverneux et la microangiopathie induisent toutes deux un défaut de relaxation musculaire lisse médiée par le NO et liée à la dysfonction endothéliale. La macroangiopathie induit une ischémie chronique des organes érectiles qui peut se compliquer d'une dégénérescence fibreuse. Le trouble de l'érection est souvent multifactoriel chez le patient diabétique ; parmi ces facteurs figurent l'âge et les comorbidités. Ils ont une action aggravante synergique (et pas simplement additive).

Le diabétique est à haut risque de trouble de l'érection :

- en fonction de son âge et de la durée du diabète ;
- parce qu'il cumule les facteurs de risque cardiovasculaire classiques qui sont tous des facteurs de risque de troubles de l'érection ;
- parce qu'il est atteint d'une maladie chronique.

Les facteurs psychogènes, conséquence de la maladie chronique, et les facteurs environnementaux (familiaux, conjugaux, professionnels, etc.) sont souvent étroitement intriqués, voire prédominants, et il faudra se garder du schéma simpliste et par trop répandu « diabète = impuissance », souvent considéré par le patient ou par son médecin comme une fatalité de cette maladie chronique.

L'hypogonadisme est plus fréquent chez le diabétique que dans la population générale, avec une prévalence de 10 à 20 % selon les études, 40 % des hypogonadiques étant d'ailleurs asymptomatiques malgré une testostérone plasmatique abaissée. Cette prévalence est multipliée par 2 après 50 ans (*versus* avant 50 ans). La prévalence élevée de l'hypogonadisme justifie la mesure systématique de la testostérone plasmatique chez tout patient diabétique souffrant d'un trouble de l'érection.

3. Clinique

Le trouble de l'érection peut être le premier symptôme révélateur d'un diabète méconnu. Tout trouble de l'érection après 40 ans justifie le dépistage d'un diabète par mesure de la glycémie

à jeun. L'enquête clinique recherchera particulièrement, chez un diabétique souffrant d'un trouble de l'érection, un trouble endocrinien, plus fréquent dans ce contexte, une maladie vasculaire, une neuropathie, un médicament iatrogène, un état dépressif.

Un trouble de l'érection doit être considéré comme un marqueur de risque vasculaire (reflet direct ou indirect d'un dysfonctionnement endothélial) et doit, après 40 ans, être considéré comme un symptôme cardiovasculaire (jusqu'à preuve du contraire). Un trouble de l'érection est aujourd'hui considéré comme un facteur de risque d'ischémie myocardique silencieuse à lui seul et sa présence justifie un dépistage par un test d'effort.

4. Thérapeutiques

La prise en charge des troubles de l'érection du diabétique est difficile et implique dans tous les cas l'optimisation de l'équilibre glycémique. Ces mesures ne sont cependant pas suffisantes pour restaurer une fonction érectile satisfaisante. Les traitements pharmacologiques tels que les inhibiteurs des phosphodiestérases de type 5 sont largement utilisés chez le diabétique. Leur efficacité est moindre chez le diabétique que chez le non-diabétique, avec un taux de satisfaction d'environ 56 à 69 % chez le diabétique (contre 10 à 25 % avec le placebo), ce qui implique souvent un recours secondaire aux injections intracaverneuses.

Les traitements injectables de deuxième intention sont d'ailleurs le plus souvent utilisés par les patients diabétiques, notamment du fait de leur remboursement comme « médicaments d'exception » chez le seul patient diabétique.

La prévention des troubles de l'érection doit être réalisée par une information non alarmiste du patient diabétique et du couple sur les effets possibles du diabète sur la sexualité et les traitements possibles. Les recommandations de l'HAS (2007) précisent la nécessité d'un dépistage annuel des signes de neuropathie autonome, dont le trouble de l'érection fait partie, chez le patient diabétique.

Item 56 – UE 2

Sexualité normale et ses troubles

Troubles sexuels de la femme

Troubles de l'excitation

Selon le DSM-V, il s'agit « d'un trouble de l'intérêt et de l'excitation sexuels de la femme ». On peut distinguer :

- les troubles subjectifs de l'excitation : absence ou diminution de plaisir alors que la lubrification et la vasodilatation locale sont normales ;
- les troubles objectifs de l'excitation : absence de réponse sexuelle locale (ni lubrification, ni vasodilatation) à une stimulation sexuelle (alors que la réponse subjective est adaptée) ;
- la combinaison des deux troubles.

Principales causes

- Causes vasculaires (par diminution du flux sanguin artériel ilio-hypogastrique) : athérosclérose, chirurgie pelvienne, radiothérapie pelvienne, curiethérapie.
- Causes neurologiques : chirurgie ou radiothérapie pelviennes et curiethérapie par exemple, mais toute autre atteinte du système nerveux central ou périphérique.
- Causes endocriniennes : les œstrogènes sont les principaux acteurs hormonaux de l'excitation ; une diminution des œstrogènes est physiologique au cours de la ménopause ; en contexte pathologique, les causes sont :
  - les hypogonadismes hypogonadotropes, en particulier l'hyperprolactinémie (iatrogénique, déconnexion, prolactinome) ou tout processus hypothalamo-hypophysaire entraînant une destruction des cellules gonadotropes (adénome sécrétant ou non, craniopharyngiomes, pathologies infiltratives, etc.), hypogonadisme hypogonadotrope d'origine génétique (syndrome de Kallmann de Morsier), mais aussi radiothérapie encéphalique, traumatisme crânien ;
  - l'hypogonadisme hypergonadotrope (insuffisance ovarienne prématurée avant l'âge de 40 ans) : iatrogénie (radiothérapie pelvienne, chimiothérapie), cause chromosomique (syndrome de Turner), causes génétiques (prémutation X fragile et autres causes génétiques rares), maladies auto-immunes ; idiopathique dans 75% des cas.

▶

- Causes musculo-ligamentaires : les muscles du plancher pelvien participent à la réponse génitale par leurs contractions ; ils peuvent être atteints en cas de traumatismes obstétricaux, de prolapsus génito-urinaires ou dans les suites de leur traitement.
- Causes infectieuses : les infections urinaires, mycoses et autres infections vaginales sont pourvoyeuses de troubles de l'excitation *via* les douleurs et le stress qu'elles peuvent entraîner.
- Cancers et pathologies chroniques : tous les cancers peuvent provoquer un trouble de l'excitation par l'anxiété qu'ils entraînent, mais également à cause des traitements, de la dégradation de l'image de soi et l'altération possible du fonctionnement du couple ; de même, toute pathologie chronique ayant un retentissement fonctionnel au quotidien peut altérer la qualité de la réponse sexuelle.
- Iatrogénie : chimiothérapie, antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine), contraception œstroprogestative.
- Facteurs psychologiques et relationnels.

Prise en charge

- Rechercher d'autres troubles (du désir, de l'orgasme) devant leur association fréquente.
- Impliquer le partenaire dans l'évaluation du trouble.
- Examen gynécologique : recherche d'un facteur favorisant (infection vaginale, trouble du tonus périnéal et prolapsus, cicatrices d'épisiotomie douloureuses, atrophie vaginale).
- Examens biologiques orientés par la clinique et les éventuelles comorbidités : bilan métabolique (glycémie à jeun, bilan lipidique), dosages hormonaux : FSH, LH, œstradiol, prolactine.
- Traitements : sexo-/psychothérapie, informations anatomiques, traitement étiologique (si un facteur favorisant est retenu).

Troubles de l'orgasme

L'orgasme est défini par « une sensation de plaisir intense provoquant un état de conscience modifié, accompagné de contractions de la musculature striée vaginale qui amène à une sensation de bien-être ». On parle de trouble de l'orgasme lorsque malgré une excitation sexuelle importante, il n'y a pas d'orgasme ou un orgasme diminué ou retardé et lorsque ce trouble entraîne une souffrance marquée. Cela peut s'étendre à toutes formes de stimulation (anorgasmie totale) ou se restreindre à certaines formes de stimulation.

Ces troubles concernent 25 % de la population féminine. Ils sont le plus souvent transitoires et circonstanciels.

Plusieurs facteurs peuvent intervenir dans la genèse d'un trouble de l'orgasme :

- les facteurs psycho-émotionnels et psycho-affectifs : antécédents d'abus sexuels, manque d'informations sur la sexualité, troubles de l'humeur.
- les facteurs organiques : au cours de certaines maladies chroniques, il existe une élévation du seuil de déclenchement de l'orgasme (pathologies douloureuses, cancer, intervention chirurgicale, burn-out).
- le rôle du partenaire : la capacité à l'orgasme est liée à la qualité de relation avec le partenaire ; le rôle du partenaire dans le déclenchement d'un trouble de l'orgasme doit donc également être recherché.

Prise en charge

- Information visant à dédramatiser le trouble.
- Apprentissage de l'orgasme par l'apprentissage du corps.
- Prise en charge psycho-sexuelle.
- Aucune aide pharmacologique n'a de valeur dans les troubles de l'orgasme.

Dyspareunies

Il s'agit de douleurs lors des rapports sexuels. On distingue :

- les dyspareunies superficielles : douleurs vulvo-vaginales d'intromission ; elles peuvent être dues à une infection (herpès), une fissure vaginale ou anale, une carence œstrogénique avec atrophie des muqueuses, une cicatrice douloureuse (post-épisiotomie, par exemple), un lichen, une malformation vaginale dans de rares cas ;
- les dyspareunies profondes : douleurs pelviennes liées à la présence de la verge ; elles peuvent être dues à une infection (mycose), à une carence œstrogénique avec atrophie des muqueuses, à l'existence d'une bride hyménéale ;
- les dyspareunies balistiques ou de choc : elles peuvent être dues à une endométriose, une rétroversion utérine, une lésion cervicale ou de l'ovaire, un prolapsus, des séquelles de salpingite.

Prise en charge

- Traitement d'un facteur favorisant s'il y en a (traitement d'une infection, traitement hormonal, résection d'une bride, prise en charge d'une endométriose, etc.).
- Prise en charge psychologique.

Vaginisme

Impossibilité à la pénétration vaginale primaire ou secondaire à une anomalie organique. Contraction périnéale intense accentuée par la peur d'avoir mal. Cause psychogène le plus souvent.

Prise en charge

Psychologique (après avoir éliminé une anomalie organique).

VI. Prise en charge thérapeutique d'un trouble de l'érection

Le traitement étiologique d'un trouble de l'érection n'est possible que dans un nombre réduit de cas. Il s'agit essentiellement :

- des troubles psychogènes purs (psychothérapie individuelle ou de couple, psychotropes) ;
- d'une étiologie chirurgicalement curable (pathologie artérielle traumatique) ;
- d'une cause endocrinienne.

Le plus souvent, le trouble de l'érection résulte de facteurs de risque multiples et associés, justifiant leur prise en charge spécifique (modification d'un traitement antihypertenseur, optimisation glycémique, arrêt du tabac, prise en charge psycho-sexologique, etc.).

Nous aborderons ici la prise en charge d'un trouble endocrinien à l'origine d'un trouble de l'érection et les traitements pharmacologiques.

A. Prise en charge d'un trouble endocrinien

Un hypogonadisme sera substitué par des androgènes administrés par voie orale ou, mieux, par voie intramusculaire ou transdermique. Précisons que seuls les patients atteints d'un hypogonadisme biologiquement prouvé relèveront sans équivoque d'une substitution androgénique. Il s'agit de patients souffrant d'une baisse de la libido associée au trouble de l'érection et d'une testostéronémie basse (testostérone totale < 3 ng/ml).

En revanche, le niveau de preuve de l'efficacité d'un traitement androgénique pour un trouble de l'érection isolé sans hypogonadisme avéré (testostérone libre isolément abaissée et/ou testostérone normale ou discrètement abaissée) reste faible. Le traitement androgénique est contre-indiqué en cas de nodule prostatique palpable, de PSA > 3 ng/ml ou de signes compressifs urologiques, et sa mise en place nécessitera une surveillance clinique régulière du volume prostatique et des PSA. Une surveillance du bilan hépatique et de l'hématocrite devra aussi être réalisée. Les modalités du traitement androgénique sont détaillées dans l'item 120 au chapitre 8 « Ménopause et andropause ».

L'hypogonadisme secondaire à une hyperprolactinémie sera corrigé le plus souvent grâce au traitement par agoniste dopaminergique (bromocriptine, quinagolide, cabergoline).

B. Traitements pharmacologiques d'un trouble de l'érection

La prise en charge thérapeutique d'un trouble de l'érection nécessite toujours celle des facteurs de risque du trouble de l'érection (HTA, diabète, dépression, etc.) qui doit précéder ou accompagner l'utilisation d'un traitement pharmacologique du trouble de l'érection. L'obtention chez un diabétique d'une HbA1c < 7 % fait partie des cibles thérapeutiques prioritaires, mais aucune étude n'a démontré que l'obtention d'un tel objectif glycémique réduisait la prévalence des troubles de l'érection chez le diabétique. La prise en charge psycho-sexologique est un adjuvant thérapeutique important, même si aucune étude clinique n'a démontré une réduction de la prévalence des troubles de l'érection avec sa mise en œuvre.

Le traitement pharmacologique de première intention sera le traitement oral par les inhibiteurs des phosphodiestérases de type 5 (IPDE5). Ces molécules bloquent la dégradation enzymatique du GMPc dans les corps caverneux et induisent une relaxation des fibres musculaires lisses et une vasodilatation pénienne. Elles ont prouvé leur efficacité dans l'amélioration des troubles de l'érection chez le non-diabétique comme chez le diabétique à condition d'une nécessaire stimulation sexuelle préalable. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 9.2. Les études cliniques n'ont pas montré d'aggravation d'une coronaropathie par les IPDE5, mais *l'usage d'un dérivé nitré par un patient porteur d'un trouble de l'érection contre-indique*

Tableau 9.2. Traitements spécifiques d'un trouble de l'érection

Traitement	Molécules ou dispositif	Place	Voie d'administration	Efficacité	Effets adverses	Remarques
Inhibiteurs des phosphodiestérases de type 5	Sildenafil (Viagra®) Tadalafil (Cialis®) Vardenafil (Levitra®)	1re intention	Orale	60–70 %	Céphalées, flushs, dyspepsie, myalgies	Contre-indication : association aux dérivés nitrés (hypotension artérielle majeure !)
Drogues vasoactives	Alprostadil (Caverject®, Edex®) Prostaglandines E1	2e intention	Intra-caverneuse Intra-uréthrale	80–90 % 50–60 %	Douleur pénienne, priapisme	Contre-indication si hypocoagulabilité
Agoniste dopaminergique	Apomorphine (Uprima®)	1re intention	Sublinguale	40–50 %	Nausées, somnolence	Pas de contre-indication
Antagoniste α_2-adrénergique	Yohimbine	1re intention		40 % = placebo	HTA	Faible efficacité
Érecteur à dépression (vacuum)	Pompe à vide mécanique avec anneau pénien	2e intention	Locale	70 %	Traumatisme pénien	Peu coûteux
Prothèse pénienne	Rigide ou expansible	3e intention	Locale	70–90 %	Infection	

formellement les IPDE5 (risque d'hypotension artérielle majeure). En cas d'intolérance ou de contre-indication aux IPDE5, d'autres molécules orales pourront être utilisées, telles que l'apomorphine ou la yohimbine (tableau 9.2), mais celles-ci sont très peu efficaces. L'ensemble de ces traitements pharmacologiques oraux connaît malheureusement un taux d'abandon important, notamment en raison de leur non-remboursement par les caisses d'assurance maladie.

Le dispositif *vacuum* est une alternative intéressante en seconde intention, peu coûteuse et efficace, mais sa diffusion se heurte aux résistances psychologiques du patient ou de sa partenaire.

Les drogues vasoactives, administrées par voie intracaverneuse, seront utilisées en seconde intention après échec des traitements oraux. Elles fournissent un taux de succès élevé mais s'accompagnent d'effets indésirables parfois handicapants (tableau 9.2) et d'un taux d'abandon pouvant atteindre 68 % dans les 3 mois après leur introduction. Elles sont remboursées par les caisses dans certaines circonstances précises (neuropathie diabétique, séquelles de chirurgie ou de radiothérapie pelvienne, paraplégie ou tétraplégie, traumatisme du bassin avec troubles urinaires, sclérose en plaques).

Les prothèses péniennes posées chirurgicalement constituent une solution de dernière intention lorsque toutes les autres thérapeutiques ont échoué. Il s'agit de prothèses soit rigides, soit expansibles. Elles apportent l'indice de satisfaction le plus élevé parmi les traitements du trouble de l'érection et une solution définitive au trouble de l'érection. Elles peuvent engendrer des complications aiguës ou chroniques, de type infectieux ou par défaillance mécanique. Le diabète ne constitue pas une contre-indication à leur mise en place si l'équilibre glycémique est satisfaisant, mais le risque de complication infectieuse est plus élevé pour un diabétique que pour un non-diabétique. L'indication d'une prothèse pénienne ne peut être posée que par un chirurgien spécialisé dans la prise en charge des troubles de l'érection.

Points clés

- Les troubles de l'érection s'associent souvent à des facteurs de risque multiples et intriqués, tels que l'âge, les comorbidités (affections cardiovasculaires, diabète, HTA, dyslipidémies), les états anxiodépressifs, le tabac et l'alcool.
- L'anamnèse du trouble de l'érection, l'interrogatoire précisant l'histoire médicale, sexuelle psychologique et relationnelle du patient ainsi qu'un examen clinique soigneux permettront d'évaluer la sévérité du trouble de l'érection et d'orienter la thérapeutique en fonction d'une cause psychogène, vasculaire, neurologique ou endocrinienne du trouble de l'érection.
- Le bilan initial évaluera les paramètres métaboliques et hormonaux, le bilan secondaire la composante psycho-sexologique individuelle et de couple, le risque cardiovasculaire et les capacités érectiles par une injection intracaverneuse.
- Le diabète et l'hypogonadisme constituent les principales causes endocriniennes d'un trouble de l'érection et doivent être recherchés systématiquement après 50 ans.
- Le traitement pharmacologique de première ligne utilise les inhibiteurs des phosphodiestérases de type 5 par voie orale et, en cas d'échec, les drogues vasoactives par voie intracaverneuse.

Pour en savoir plus

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples). HAS, mai 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_598275/fr/diagnostic-des-neuropathies-peripheriques-recommandations

Pour en savoir plus

Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples). HAS. mai 2007. http : //www.has-sante.fr/portail/jcms/c_598275/fr/diagnostic-des-neuropathies-peripheriques-recommandations.

This page intentionally left blank

CHAPITRE
10

Item 124 – UE 5
Ostéopathies fragilisantes[5]

I. Définition
II. Classification
III. Étiologie
IV. Hyperthyroïdies et traitements par hormones thyroïdiennes
V. Hypercortisolisme et corticothérapie
VI. Hyperparathyroïdie primitive
VII. Caractéristiques des ostéoporoses chez l'homme

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une ostéoporose, évaluer le risque fracturaire.
- Argumenter l'attitude thérapeutique devant une ostéoporose et planifier le suivi du patient.
- (Diagnostiquer une ostéomalacie et connaître les principes du traitement d'une ostéomalacie carentielle.)

I. Définition

L'ostéoporose est définie comme une fragilité excessive du squelette, liée à une diminution du contenu minéral osseux et à des altérations de la microarchitecture osseuse qui augmentent le risque de fracture.

La relation établie entre la baisse de la densité minérale osseuse (DMO) et l'augmentation du risque de fracture a conduit, en 1994, à une définition « densitométrique » de l'ostéoporose, sur la base d'un *T-score* inférieur à – 2,5 écarts types de la valeur moyenne de l'adulte jeune. Il faut remarquer que cette définition n'est valable que pour les femmes et pour une mesure de densité osseuse réalisée par absorptiométrie biphotonique à rayons X, ou DXA (*Dual energy X-ray Absorptiometry*), sur les sites osseux axiaux (vertèbres, extrémité supérieure du fémur, col du fémur) (figure 10.1).

II. Classification

L'ostéoporose est une pathologie à prépondérance féminine, mais n'épargne pas les hommes, chez lesquels elle représente un problème relativement commun. Les ostéoporoses sont divisées en deux catégories.

A. Ostéoporose primitive, ou commune

Elle a été classiquement subdivisée chez la femme en ostéoporose post-ménopausique (type I) et en ostéoporose sénile (type II). Actuellement, cette subdivision tend à disparaître compte tenu du rôle de la carence œstrogénique même dans l'ostéoporose dite sénile de la femme âgée.

5. Avertissement CEEDMM : sont seulement traitées dans ce chapitre les ostéopathies secondaires à des causes endocriniennes.

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés



Fig. 10.1. **Deux modèles de densitomètres.**

B. Ostéoporoses secondaires

Elles peuvent relever d'étiologies multiples (tableau 10.1). Les principales endocrinopathies entraînant un risque accru d'ostéoporose sont d'abord celles qui exposent à une diminution de la production des stéroïdes sexuels. Tout état d'hypogonadisme, quel que soit son mécanisme, représente donc un facteur de risque d'ostéoporose. Cependant, de nombreuses autres hormones sont impliquées dans la régulation du remodelage osseux ou, de façon plus globale, dans l'homéostasie du calcium. Des anomalies de leur production peuvent favoriser le développement d'une ostéoporose. C'est le cas des hyperthyroïdies, de l'hypercortisolisme, de l'hyperparathyroïdie, qui constituent les causes endocriniennes les plus fréquentes des ostéoporoses secondaires. Des données récentes objectivent une augmentation du risque fracturaire chez les patients atteints d'un diabète de type 1, de même que chez ceux porteurs d'un diabète de type 2.

Les nouveaux moyens d'évaluation de l'atteinte osseuse (DXA, marqueurs biologiques du remodelage osseux) et le développement des nouveaux traitements anti-ostéoporotiques ont contribué à améliorer le diagnostic précoce et la prise en charge des conséquences osseuses des maladies endocriniennes.

Tableau 10.1. **Ostéoporoses secondaires**

Pathologies endocrines	Hypogonadisme Syndrome de Cushing Hyperthyroïdie Hyperparathyroïdie Diabète de type 1 et de type 2
Pathologies digestives	Malabsorption Entérocolopathie inflammatoire chronique Cirrhose biliaire I Chirurgie bariatrique
Pathologies générales	Arthrite rhumatoïde Polyarthrite ankylosante Lupus érythémateux disséminé Myélome multiple Mastocytose Insuffisance rénale, hémodialyse chronique

Causes génétiques	Ostéogenèse imparfaite Mutations du récepteur aux œstrogènes* Mutations du gène de l'aromatase* Homocystinurie
Causes médicamenteuses	Corticothérapie Hormones thyroïdiennes (doses freinatrices) Agonistes du GnRH Inhibiteurs de l'aromatase Thiazolidinediones Anticonvulsivants Anticalcineurines (ciclosporine A, tacrolimus) Chimiothérapie Héparines non fractionnées Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine Inhibiteurs de la pompe à protons Antirétroviraux
Autres causes	Alcoolisme, tabagisme Hypercalciurie Immobilisation VIH

*Chez l'homme.

III. Étiologie

A. États d'hypogonadisme (hors ménopause)

La carence œstrogénique provoque une augmentation de l'ostéoclastogenèse et l'activation des ostéoclastes, qui augmentent la résorption osseuse et donc la perte osseuse. La gravité de l'atteinte osseuse dépend de l'intensité et de la durée de l'hypogonadisme. Elle est d'autant plus marquée que l'hypogonadisme survient précocement, au cours de la période pubertaire, période d'acquisition du capital osseux. De plus, la présence d'autres facteurs de déminéralisation, tels que les carences nutritionnelles, contribue à aggraver l'atteinte osseuse de certains hypogonadismes.

1. Anorexie mentale

Physiopathologie de l'atteinte osseuse

Il s'agit d'une ostéoporose à bas niveau de remodelage. Les marqueurs biochimiques de la formation osseuse (isoenzyme des phosphatases alcalines, ostéocalcine) sont le plus souvent diminués. Les marqueurs de la résorption (CTx, NTx) sont normaux, parfois élevés (figure 10.2).

L'origine de l'ostéoporose est multifactorielle même si toutes les études s'accordent à penser que la carence œstrogénique reste le principal facteur de perte osseuse. L'aménorrhée hypothalamique (LH et FSH basses mais réactivables lors du test au GnRH exogène) est réversible, parfois variable dans le temps et très corrélée avec les variations de poids, en particulier de la masse grasse du tronc.

À côté de la carence œstrogénique, les troubles nutritionnels à l'origine d'une diminution de l'IGF-1, d'une diminution de la sécrétion de leptine (diminution de la masse grasse), de carences calciques et d'une hypoprotidémie, jouent un rôle aggravant. Un hypercortisolisme est également souvent retrouvé (cortisolurie en moyenne multipliée par 2), malgré l'absence d'apparence cushingoïde en l'absence de substrat graisseux disponible. La peau est fine, l'amyotrophie proximale marquée. Cet hypercortisolisme est également d'origine hypothalamique (tests au CRH et au RU486 positifs) et réversible. Il existe une corrélation inverse entre une densité minérale basse et une cortisolurie augmentée.

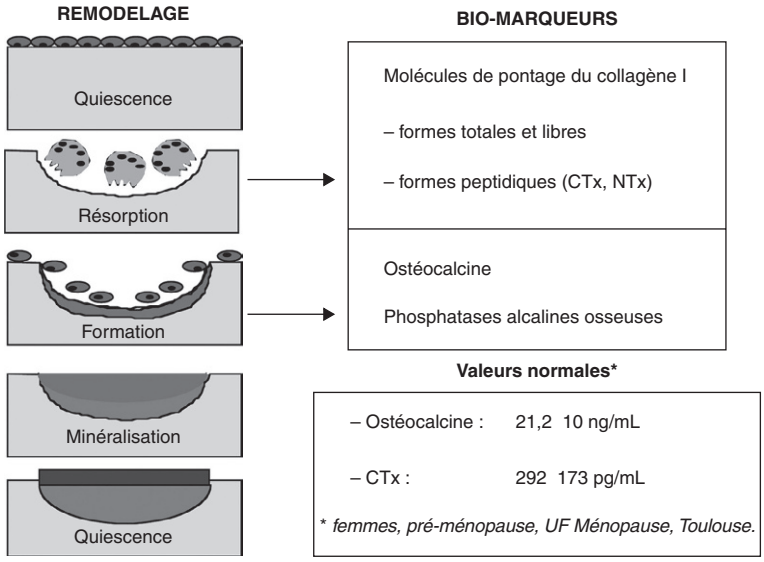


Fig. 10.2. Biomarqueurs osseux.

Masse osseuse et risque fracturaire

L'ostéoporose est fréquente dans l'anorexie mentale. Une ostéopénie (*T-score* compris entre – 1 et – 2,5) est retrouvée dans 50 à 95 % des cas et une ostéoporose (*T-score* < – 2,5) dans 25 à 40 % des cas selon les séries (figure 10.3). Le risque de fracture est globalement multiplié par 7, avec des fractures du col du fémur même chez de très jeunes femmes. L'atteinte osseuse est d'autant plus importante qu'elle survient chez un sujet jeune. De même, l'importance du déficit nutritionnel et la persistance d'un faible poids corporel sont des critères de gravité.

Prévention et traitement

Le traitement doit reposer tout d'abord sur la prise en charge multidisciplinaire de l'anorexie mentale proprement dite par différents spécialistes : psychiatre, endocrinologue, nutritionniste. La substitution œstrogénique doit être la règle, le plus rapidement possible et lorsque le diagnostic est établi. En pratique, cette œstrogénisation repose le plus souvent sur l'utilisation d'une pilule œstroprogestative, le traitement hormonal de la ménopause étant plus difficilement accepté par les jeunes filles. L'observance est également souvent problématique. Cette œstrogénisation n'a cependant qu'un effet limité sur la DMO mais permet de limiter la perte osseuse. Le gain pondéral n'est associé à une amélioration de la DMO que s'il permet un retour des cycles menstruels spontanés. En cas de persistance de l'aménorrhée, la prise en charge nutritionnelle, de même que l'apport calcique n'ont que peu d'impact sur le niveau de la DMO.

Des essais thérapeutiques récents avec des bisphosphonates (risédronate, alendronate) ont permis de montrer des gains significatifs de l'ordre de 4 à 5 % au terme de 9 à 12 mois de traitement. L'utilisation de ces molécules qui sont de puissant anti-ostéoclastiques apparaît néanmoins peu logique dans cette situation clinique caractérisée par un hypo-remodelage osseux. Elle soulève également la question de leur utilisation chez des jeunes femmes en âge de procréer, compte tenu de leur impact potentiel sur la minéralisation fœtale en cas de grossesse.

L'utilisation d'agents ostéoformateurs, en particulier du tériparatide, pourrait représenter une perspective plus intéressante : les premiers travaux montrent une augmentation significative de la masse osseuse.

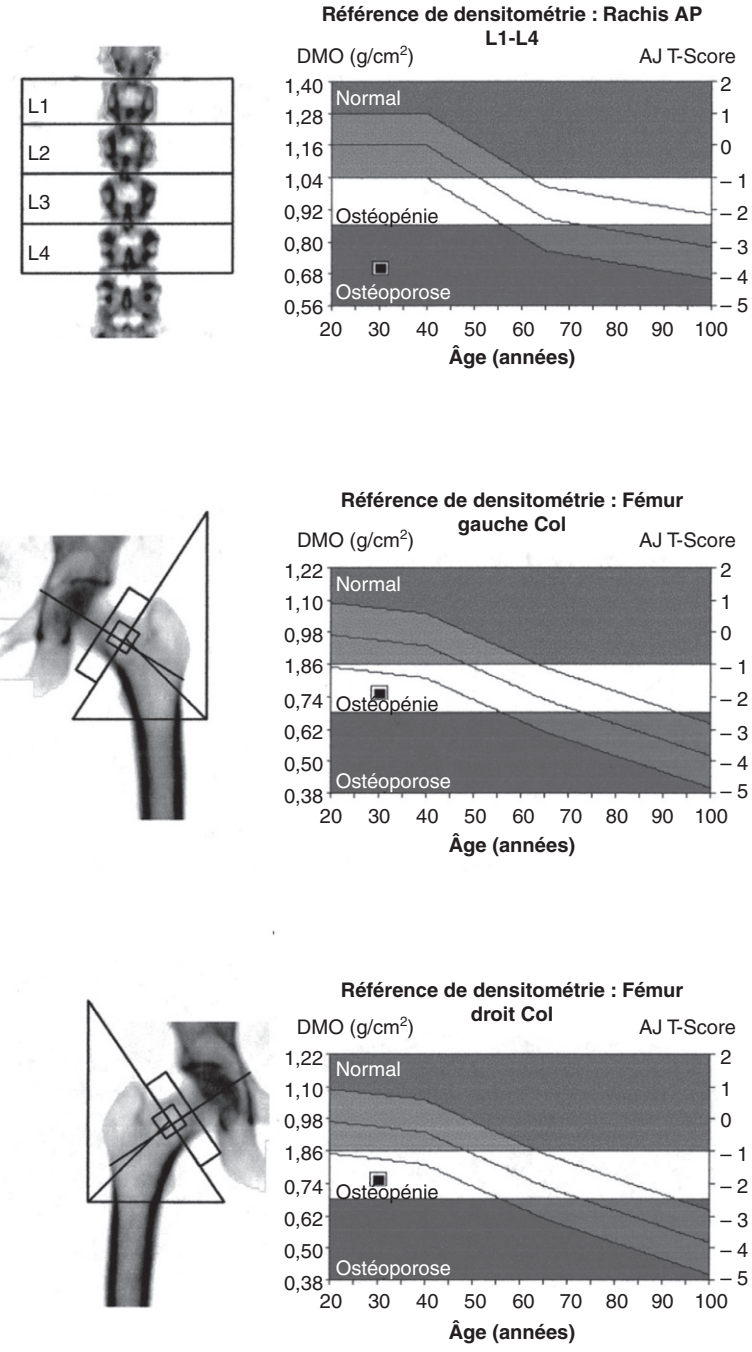


Fig. 10.3. Densitométrie chez une patiente atteinte d'une anorexie mentale restrictive avec aménorrhée primaire.

Déminéralisation osseuse prédominant au rachis (*T-score* au niveau L1-L4 : – 3,9).

2. Activité physique intensive

Physiopathologie de l'atteinte osseuse

Les femmes sportives soumises à une activité physique trop intense peuvent développer une hypoœstrogénie d'origine hypothalamique (cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée »). Les facteurs retrouvés dans l'anorexie mentale (hyperactivité, conduites alimentaires restrictives) sont souvent présents.

Les facteurs conditionnant l'atteinte osseuse sont :

- le type et l'importance de l'activité sportive : marathon, danse classique (jusqu'à 60 % d'aménorrhée), demi-fond, triathlon, gymnastique, cyclisme (alors que la natation et les sports collectifs sont moins en cause) ;
- l'importance et la fréquence des troubles du cycle menstruel ;
- des apports alimentaires réduits ou insuffisants.

Masse osseuse et risque fracturaire

L'atteinte osseuse est de répartition inégale du fait de l'intrication des facteurs endocriniens et mécaniques sur le remodelage osseux. Les contraintes mécaniques stimulent l'ostéoformation sur des sites porteurs ; à l'inverse, l'hypoœstrogénie est responsable d'une résorption osseuse généralisée, bien qu'à prédominance rachidienne. Il existe également une plus grande fréquence des fractures de fatigue, qui sont favorisées par la diminution de la DMO. L'ostéoporose est parfois sévère et multifracturaire, conduisant à l'arrêt des activités sportives. Elle apparaît réversible avec le retour à la reprise spontanée des cycles menstruels, souvent lors de la réduction de l'activité physique.

Prévention et traitement

Il est nécessaire d'informer l'athlète de l'impact potentiel des troubles du cycle sur le squelette. Si une aménorrhée s'installe et si la diminution de l'activité physique n'est pas possible, la mise en route d'un traitement par les œstroprogestatifs représente une solution de choix. L'athlète doit également être sensibilisé vis-à-vis des déséquilibres nutritionnels et de l'importance de lutter contre les carences d'apport.

3. Pathologies hypophysaires

Toute lésion hypophysaire (tumorale, infiltrante, iatrogène, traumatique, etc.) provoquant une atteinte (réversible ou irréversible) de la fonction gonadotrope peut avoir des conséquences osseuses. Les *hyperprolactinémies*, d'origine tumorale (micro- et macroprolactinomes) ou fonctionnelle, représentent les causes les plus fréquentes d'aménorrhée hypophysaire.

Physiopathologie de l'atteinte osseuse

La perte osseuse est liée à l'hyperactivité ostéoclastique secondaire à la carence œstrogénique et sera variable en fonction de l'intensité et de la durée de l'hypoœstrogénie. En dehors de leur impact sur l'axe gonadotrope, les atteintes hypophysaires, en particulier les tumeurs hypophysaires autres que les prolactinomes (adénomes gonadotropes, à hormone de croissance, adénomes non sécrétants, etc.), n'ont pas d'impact propre sur le remodelage osseux, à l'exception des adénomes corticotropes dont l'impact osseux est secondaire à l'hypercortisolisme : maladie de Cushing (cf. « Adénome hypophysaire », item 242 au chapitre 19).

Masse osseuse et risque fracturaire

Sur le plan clinique, l'installation d'une aménorrhée doit conduire à évaluer l'impact osseux, qui concerne surtout l'os trabéculaire (rachis thoracolombaire). La perte osseuse est souvent rapide, de l'ordre de 5 à 8 % par an, d'autant que l'hypogonadisme survient chez une femme jeune. Les possibilités de récupération osseuse sont très variables en fonction des capacités de récupération de l'axe gonadotrope (reprise spontanée des cycles menstruels), de l'étiologie de l'atteinte hypophysaire, de la durée de l'aménorrhée, de l'âge et du statut osseux antérieur.

Prévention et traitement

La prévention de la perte osseuse est fonction de la réversibilité prévisible de la pathologie hypophysaire (correction de l'hyperprolactinémie, notamment), de la durée antérieure de l'aménorrhée, de l'âge et du statut osseux sous-jacent. Chez les femmes non ménopausées,

l'œstrogénothérapie sera privilégiée en première intention et sous réserve des contre-indications classiques. En cas de contre-indication au traitement hormonal, un autre traitement (SERM, bisphosphonates) sera discuté en fonction de l'importance du risque fracturaire.

4. Hypogonadismes iatrogènes

Tous les traitements diminuant la production des œstrogènes (ou des androgènes chez l'homme) constituent des facteurs potentiels d'augmentation du risque fracturaire. C'est le cas des agonistes du GnRH, utilisés dans le cadre de pathologies utérines (endométriose, fibromes) ou prostatiques, et des inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein. Une mesure de la DMO peut être préconisée avant ces traitements, la perte osseuse pouvant être rapide, pour permettre une prévention adaptée en fonction du niveau de risque.

À l'arrêt du traitement par les agonistes du GnRH, on observe une réversibilité de la perte osseuse d'autant plus complète qu'il s'agit de femmes jeunes et présentant initialement une DMO normale. La récupération apparaît de moins bonne qualité chez les femmes plus âgées, proche de la ménopause et/ou après plusieurs séquences de traitement, surtout si celles-ci sont rapprochées. Différents schémas thérapeutiques de « prévention » des conséquences de la carence œstrogénique ont été proposés (« *add-back therapy* ») : les bisphosphonates sont privilégiés pour la prévention de l'ostéoporose induite par les anti-aromatases et/ou les agonistes du GnRH en cas de cancer du sein ou de la prostate chez l'homme ; le denosumab, qui est un anticorps monoclonal humain anti-RANKL, a également démontré son efficacité pour diminuer la perte osseuse induite par ce type de traitement adjuvant chez la femme comme chez l'homme.

5. Dysgénésies gonadiques

Le syndrome de Turner est la dysgénésie gonadique féminine la plus fréquente, sa prévalence étant de l'ordre d'un cas pour 2 500 filles à la naissance (cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée »).

Masse osseuse et risque fracturaire

Une diminution de la DMO est fréquente dans le syndrome de Turner, bien qu'elle puisse être liée en partie à la petite taille des pièces osseuses. Chez l'enfant en période prépubertaire, la densité minérale osseuse mesurée par DXA apparaît normale lorsque la valeur est corrigée pour la taille staturale. Il existerait néanmoins une diminution de plus de 1,5 écart type de la densité osseuse mesurée par scanner dans 15 à 20 % des cas, sans qu'il soit possible de déterminer s'il s'agit d'un trait phénotypique du syndrome de Turner ou du retentissement de l'hypoœstrogénie prépubertaire. Au cours de l'adolescence, le déficit osseux apparaît s'accentuer du fait de l'hypogonadisme avec une augmentation du remodelage osseux, secondaire à la carence œstrogénique. Chez l'adulte non traité, l'insuffisance ovarienne accentue la perte osseuse et il existe une augmentation du risque de fracture.

Prévention et traitement

Le traitement est avant tout fondé sur la correction de l'hypogonadisme ; l'œstrogénisation est proposée dès que le diagnostic est posé, actuellement le plus souvent en association avec un traitement à l'hormone de croissance de manière à améliorer le pronostic statural. À l'âge adulte, la poursuite d'un traitement œstroprogestatif permet la prévention de la perte osseuse. La DMO vertébrale chez ces patientes bien traitées n'apparaît pas significativement différente de celle des sujets contrôles après ajustement pour la taille staturale. Des études par scanner périphérique ont montré la persistance d'un déficit cortical qui pourrait représenter un trait phénotypique du Turner. Il soulève néanmoins la question de l'impact de l'âge d'initiation du traitement œstrogénique, tout comme de ses modalités optimales. Quelques données suggèrent en effet que l'utilisation des œstrogènes par voie transdermique permettrait une meilleure acquisition osseuse que les œstrogènes par voie orale.

IV. Hyperthyroïdies et traitements par hormones thyroïdiennes

L'hyperthyroïdie constitue une cause classique d'ostéoporose secondaire. De nos jours, la précocité du diagnostic et l'efficacité des traitements font que la phase d'hyperthyroïdie est souvent transitoire et les signes osseux exceptionnellement révélateurs ou au premier plan. L'hyperthyroïdie reste une des causes fréquentes d'ostéoporose secondaire, surtout chez le sujet âgé ou la femme ménopausée. Elle est souvent paucisymptomatique, ce qui justifie le dosage systématique de la TSH dans la recherche étiologique d'une ostéoporose secondaire.

Les traitements par les hormones thyroïdiennes font partie des traitements hormonaux les plus communément administrés chez la femme. Le risque osseux de ces traitements paraît cependant faible.

A. Physiopathologie de l'atteinte osseuse

Les hormones thyroïdiennes augmentent le remodelage osseux (figure 10.4). Cet effet résulte d'une augmentation du recrutement des unités élémentaires de remodelage (*Bone Multicellular Unit*, BMU) et de leur fréquence d'activation. Il existe une balance négative entre résorption et formation osseuse qui prédomine sur l'os cortical, où on note une augmentation du diamètre des canaux de résorption, conduisant à une accentuation de la porosité corticale et à une réduction de l'épaisseur corticale. Au niveau de l'os trabéculaire, cette hyper-résorption osseuse entraîne une diminution de l'épaisseur trabéculaire et une augmentation du risque de perforations trabéculaires.

Sur le plan cellulaire, l'effet osseux des hormones thyroïdiennes peut découler d'une action directe sur les ostéoclastes ou d'une augmentation de la production ostéoblastique de différents facteurs de croissance et/ou cytokines, qui réguleront en retour la fonction ostéoclastique. Les mécanismes de la prépondérance corticale de l'atteinte osseuse de l'hyperthyroïdie sont encore mal expliqués. Elle pourrait être liée à l'augmentation, plus importante dans l'os cortical (fémur) que trabéculaire, de certains marqueurs géniques des ostéoclastes (phosphatase acide tartrate-résistante) et des ostéoblastes (ostéocalcine, ostéopontine, phosphatase alcaline). Des travaux récents suggèrent de plus que la TSH pourrait agir comme un élément de régulation négative du remodelage osseux.

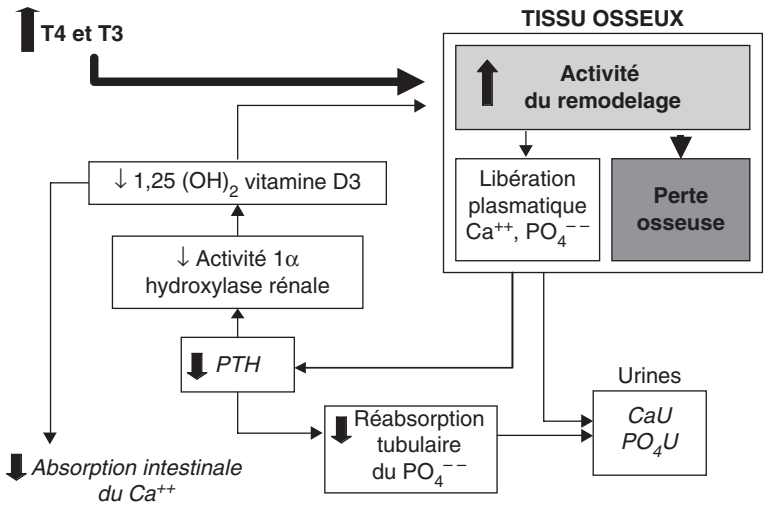


Fig. 10.4. Effets des hormones thyroïdiennes sur le tissu osseux et le métabolisme phosphocalcique (Ca^{++}).

CaU, calciurie ; PO_4U, phosphaturie.

B. Masse osseuse et risque fracturaire

Une diminution de la DMO de 10 à 20 % par rapport à des sujets de même âge et de même sexe a été rapportée dans beaucoup d'études chez les sujets hyperthyroïdiens. Cependant, la prévalence des fractures attribuables à l'hyperthyroïdie reste mal appréciée. Certaines études notent que les femmes ayant des antécédents d'hyperthyroïdie auraient tendance à présenter des fractures ostéoporotiques à un âge plus jeune, d'autres que le risque relatif de fracture de l'extrémité supérieure du fémur serait pratiquement doublé. En fait, ces études ont intéressé des patientes à une époque où le diagnostic et le traitement étaient plus tardifs qu'aujourd'hui, et il est vraisemblable qu'actuellement très peu d'hyperthyroïdies évoluent assez longtemps pour entraîner une atteinte osseuse significative. Le traitement médical ou chirurgical s'associe à une correction rapide de l'hyper-remodelage osseux et à une récupération progressive du contenu minéral osseux.

L'administration de doses élevées d'hormones thyroïdiennes, telle qu'est est réalisée dans le traitement du cancer thyroïdien différencié hormonodépendant, est susceptible d'augmenter le risque d'ostéoporose. Cependant, les dosages ultrasensibles de la TSH permettent de déterminer avec plus de facilité qu'au préalable la dose minimale d'hormones thyroïdiennes permettant de mettre au repos l'axe thyréotrope tout en n'induisant pas d'hyperthyroïdie infraclinique trop marquée.

Les études les plus récentes utilisant des méthodes de mesure plus fiables, telle la DXA, n'ont pas authentifié de diminution significative de la densité osseuse vertébrale chez les patients recevant un traitement à visée suppressive ; cependant, une atteinte fémorale modérée avec une diminution de 5 à 10 % de la densité osseuse a été parfois rapportée. La signification clinique d'une telle diminution en termes de risque fracturaire apparaît cependant négligeable, tout au moins chez les sujets ne présentant pas de facteurs de risque additionnels. La posologie des hormones thyroïdiennes doit être adaptée au pronostic du cancer thyroïdien de manière à limiter le retentissement osseux chez les patients en rémission et à faible risque de récidive, chez qui la TSH peut être ramenée dans la moitié inférieure de la normale.

Par ailleurs, aucune étude ne documente une augmentation de l'incidence fracturaire chez les patients hypothyroïdiens traités par hormones thyroïdiennes.

C. Prévention et traitement

Même si la correction rapide de l'hyperthyroïdie limite dans la plupart des cas (notamment chez le sujet jeune) l'impact osseux des hormones thyroïdiennes, la réalisation d'un examen densitométrique permettant de documenter cette atteinte osseuse doit être préconisée. La mise en route d'un traitement de prévention de la perte osseuse n'apparaît pas nécessaire dans la majorité des cas, sauf chez les sujets âgés chez lesquels la mise en route d'un traitement de prévention, notamment par un bisphosphonate (alendronate, risédronate), doit être alors plus particulièrement recommandée.

La surveillance densitométrique des patients recevant un traitement suppressif de la fonction thyroïdienne est également justifiée, d'autant qu'il s'agit de traitements définitifs et/ou s'adressant à des femmes ménopausées ou à des patients âgés déjà déminéralisés. La mise en route d'un traitement de prévention doit là également être envisagée chez les patients les plus à risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur. La présence d'une élévation importante des biomarqueurs osseux, témoignant d'un haut niveau de remodelage, peut aider à la décision thérapeutique.

V. Hypercortisolisme et corticothérapie

L'ostéoporose vertébrale est une des complications classiques d'un excès de corticoïdes, surtout chez la femme. Elle est souvent silencieuse, avant l'apparition de tassements vertébraux « en salve », et doit faire l'objet d'une prévention systématique.

A. Physiopathologie de l'atteinte osseuse

Les effets osseux des glucocorticoïdes sont complexes, résultant d'effets directs sur le tissu osseux et d'effets indirects sur l'homéostasie calcique et la production des stéroïdes sexuels (figure 10.5). Au niveau du tissu osseux, les corticoïdes diminuent la fonction et le nombre des ostéoblastes en diminuant l'ostéoblastogenèse et en favorisant leur apoptose et celle des ostéocytes, qui ont un rôle important dans la qualité de l'os. Ils favorisent par ailleurs l'activité ostéoclastique et donc la résorption osseuse par différents mécanismes, tels qu'une augmentation de la production du RANKL (facteur de l'ostéoclastogenèse) et une diminution de l'ostéoprotégérine (OPGR), inhibiteur de l'ostéoclastogenèse. La réduction de l'absorption intestinale du calcium et l'augmentation des pertes urinaires de calcium induites par l'excès de glucocorticoïdes favorisent par ailleurs un hyperparathyroïdisme secondaire, dont les conséquences osseuses sont encore amplifiées par l'augmentation de la sensibilité des cellules osseuses à la PTH. Enfin, un taux excessif de glucocorticoïdes favorise un hypogonadisme et peut, dans certaines causes, diminuer également la production des androgènes surrénaliens.

L'ostéoporose induite par l'hypercorticisme est essentiellement une ostéoporose à bas niveau de remodelage (diminution de l'ostéocalcine et autres marqueurs de l'ostéoformation), mais avec tendance à l'hyperrésorption. De plus, au plan histomorphométrique, la diminution du volume osseux s'accompagne d'altérations de la microarchitecture trabéculaire (amincissement des travées), qui contribuent à augmenter la fragilité osseuse sur les sites osseux riches en os trabéculaire.

B. Masse osseuse et risque fracturaire

La diminution de la masse osseuse intéresse surtout les sites trabéculaires, métaboliquement les plus actifs (corps vertébraux, côtes, radius), et apparaît de façon rapide, dans la première année de l'exposition aux corticoïdes. L'intensité de la perte osseuse reste difficile à prévoir au plan individuel. Par ailleurs, la phase prépubertaire (période cruciale pour l'acquisition d'un capital minéral osseux optimal) et l'hypogonadisme sont autant de conditions qui vont aggraver l'atteinte osseuse.

Les fractures vertébrales sont fréquentes chez les sujets exposés à un excès de glucocorticoïdes et sont présentes chez 20 % à près de 80 % des sujets atteints d'un syndrome de Cushing lié à un adénome corticotrope ou à un adénome surrénalien (figures 10.6 et 10.7). Plusieurs études cas-témoins ont permis d'objectiver une augmentation du risque de fractures, surtout

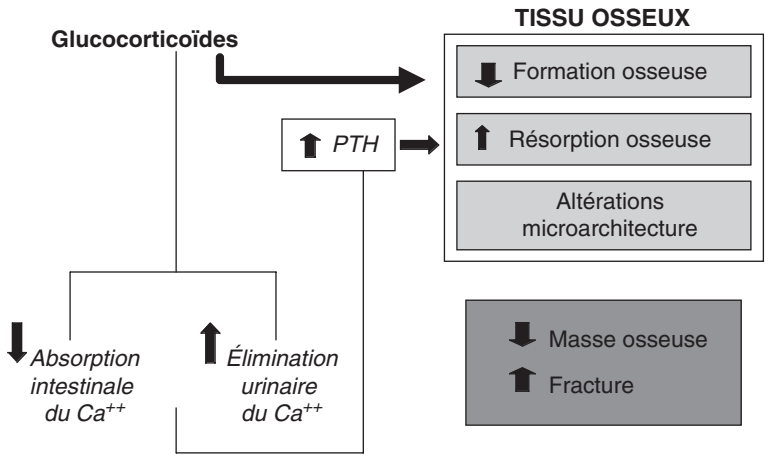


Fig. 10.5. Effets des glucocorticoïdes sur le tissu osseux et le métabolisme phosphocalcique (Ca^{++}).

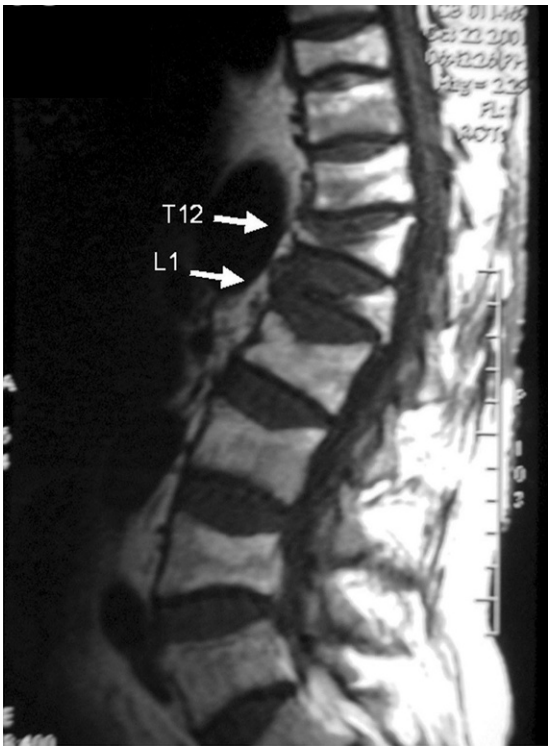


Fig. 10.6. IRM du rachis thoracolombaire chez un patient atteint d'une maladie de Cushing.
Tassements vertébraux étagés de T12 à L5, avec notamment deux tassements cunéiformes majeurs de T12 et L1.

vertébrales mais aussi non vertébrales, chez les sujets ayant reçu une corticothérapie à partir de dose supérieure à 7,5 mg de prednisolone par jour. L'augmentation du risque fracturaire est liée à la diminution du contenu minéral osseux et aux altérations de la microarchitecture osseuse. La réversibilité de l'atteinte osseuse, après correction de l'hypercortisolisme ou arrêt de la corticothérapie, reste encore un sujet débattu en l'absence de données longitudinales suffisantes. Cependant, plusieurs données résultant soit d'observations individuelles soit de l'étude de petits groupes de patients témoignent d'une amélioration de la densité osseuse après traitement du syndrome de Cushing, mais certains patients conservent une masse osseuse diminuée, notamment les adolescents et les patients les plus âgés.

C. Prévention et traitement

Chez les sujets devant débuter une corticothérapie, la prévention de l'ostéoporose justifie, avant le traitement, une évaluation précise du statut osseux (mesure de la DMO vertébrale et fémorale par DXA) et une recherche de tous les facteurs de risque (statut nutritionnel et vitaminocalcique, activité physique, tabagisme, hypogonadisme, etc.) pouvant être corrigés. La dose de corticoïdes sera la plus faible possible, en donnant la préférence, chaque fois que possible, aux voies non orales et aux molécules à durée de vie courte.

Il faut proposer systématiquement une supplémentation vitaminocalcique. Les doses de calcium prescrites dépendent des apports alimentaires et, dans le syndrome de Cushing, de la calciurie, souvent élevée.

Les bisphosphonates tout comme le tériparatide ont une AMM pour le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. Un traitement de l'ostéoporose est préconisé en cas de corticothérapie de plus de 3 mois avec des doses d'équivalent prednisone supérieure à 7,5 mg par jour si *T-score* $\leq$ – 1,5 sur au moins 1 site.

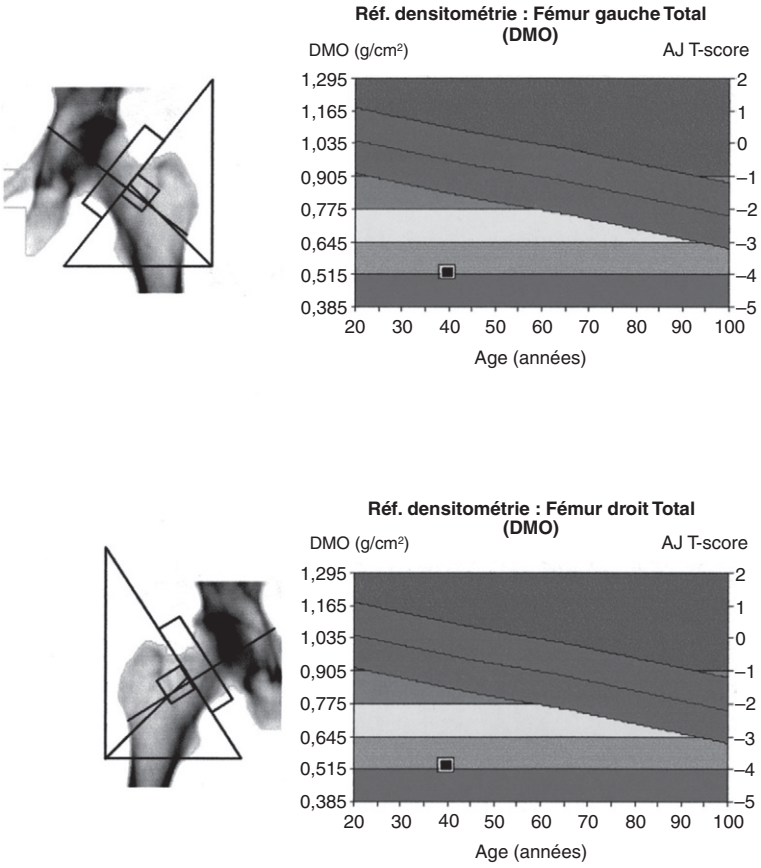


Fig. 10.7. Densitométrie fémorale chez un patient atteint d'une maladie de Cushing compliquée d'une ostéoporose fracturaire.

VI. Hyperparathyroïdie primitive

(Cf. aussi « Hypercalcémie », item 266 au chapitre 27.)

L'hyperparathyroïdie primitive est une endocrinopathie fréquente, notamment chez la femme ménopausée où sa prévalence est vingt fois supérieure (21 pour 1 000) à celle observée dans la population générale (1 pour 1 000). L'incidence de l'ostéoporose est élevée, même en cas d'hyperparathyroïdie primitive asymptomatique, et serait présente, en fonction du site osseux mesuré, chez 12 à 52 % des patients. Elle doit donc être recherchée systématiquement par une mesure de la DMO par DXA, car sa présence conditionne la conduite thérapeutique à tenir, notamment l'indication chirurgicale, comme le soulignent les différentes recommandations des conférences de consensus tenues aux États-Unis et en France.

A. Physiopathologie de l'atteinte osseuse

La production continue de PTH, comme celle qui existe dans l'hyperparathyroïdie primitive, stimule l'ostéoclastogenèse et donc la résorption osseuse, en augmentant d'une part la différenciation des ostéoclastes à partir de leurs précurseurs hématopoïétiques et, d'autre part, l'activité des ostéoclastes matures. Cet effet est indirect et passe par l'ostéoblaste, qui joue un rôle pivot tant dans les actions cataboliques que dans les actions anaboliques de la PTH sur l'os. Globalement, une sécrétion élevée et continue de PTH augmente le remodelage osseux au bénéfice de la résorption osseuse, de façon prépondérante au niveau de l'os cortical, avec augmentation de la porosité et amincissement du cortex. L'os trabéculaire est en principe conservé.

B. Masse osseuse et risque fracturaire

L'hyperparathyroïdie primitive est caractérisée par une diminution de la DMO, prédominante sur l'os cortical (tiers proximal du radius, fémur) et peu ou pas marquée au niveau trabéculaire (vertèbres) (figure 10.8). On retrouve cependant souvent une diminution de la DMO tant au niveau de l'extrémité supérieure du fémur que des vertèbres dans la mesure où l'hyperparathyroïdie primitive est fréquente chez la femme ménopausée avec les effets de la carence œstrogénique qui se surajoute à ceux de la PTH.

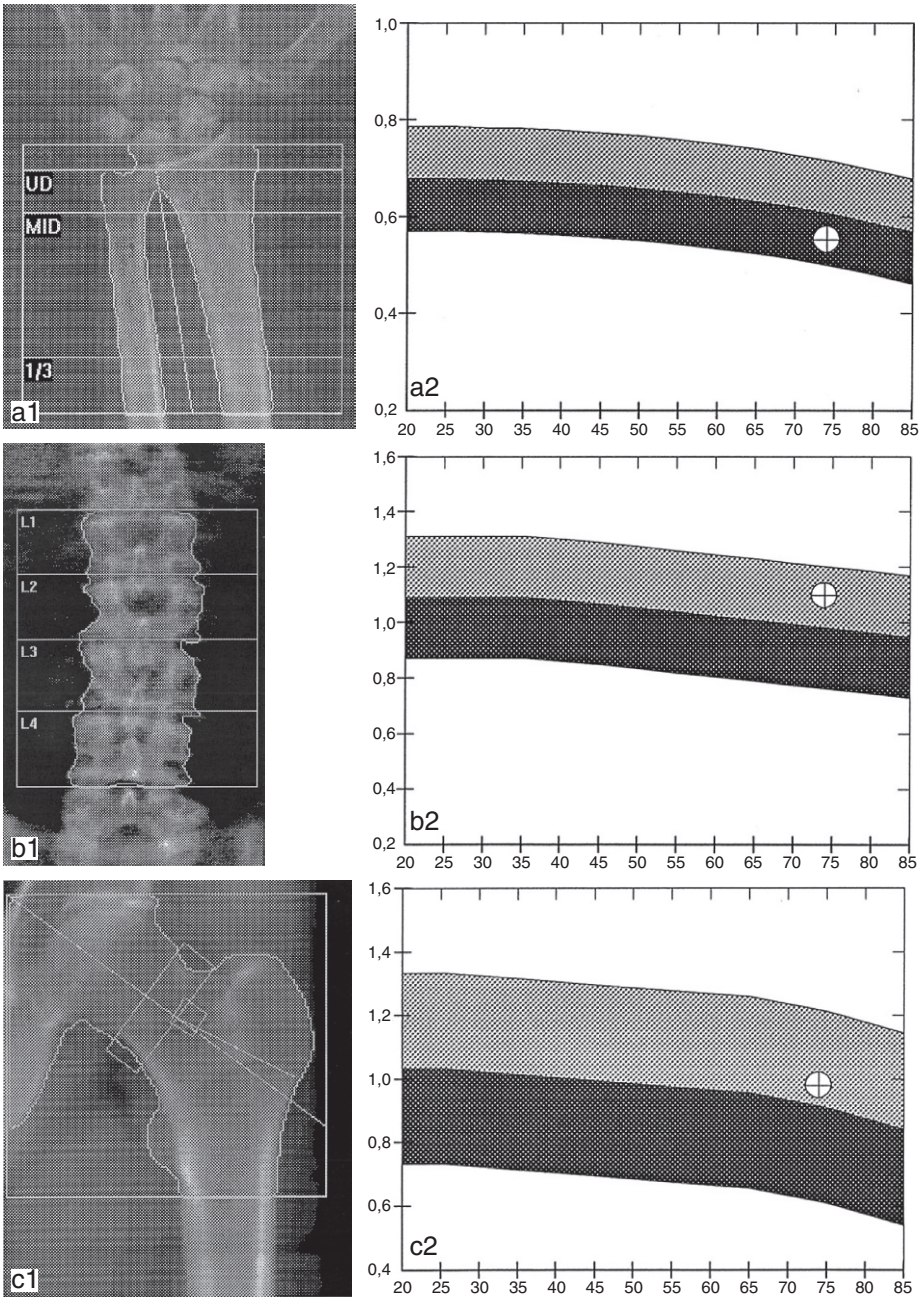


Fig. 10.8. Densitométrie chez un patient atteint d'une hyperparathyroïdie primaire.
a. Ostéoporose radiale (*T-score* au tiers proximal du radius : – 2,6). **b.** Masse osseuse normale au rachis (*T-score* : + 0,1). **c.** Masse osseuse normale au fémur total (*T-score* : – 0,7).

La diminution de la masse osseuse reste souvent limitée, de l'ordre de 10 % par rapport aux valeurs normales pour l'âge, avec une évolution au plan individuel qui reste difficile à prédire. La survenue de la ménopause va aggraver la perte osseuse et doit conduire à réévaluer la densité osseuse et le niveau du remodelage osseux. L'évolution de la masse osseuse après parathyroïdectomie est le plus souvent favorable, en particulier dans la première année qui suit la parathyroïdectomie. Une récupération partielle de la masse osseuse peut être observée, dont l'importance est fonction du type d'os (plus importante au niveau vertébral que périphérique), de la gravité de l'hyperparathyroïdie (taux de PTH et des phosphatases alcalines) et du niveau d'atteinte initiale.

L'augmentation du risque fracturaire chez les patients ayant une hyperparathyroïdie primitive reste un sujet débattu en l'absence de données concluantes. Les fractures intéressent le plus souvent les vertèbres et l'extrémité inférieure du radius, les métacarpes, mais rarement le col du fémur, ce qui pourrait sembler paradoxal du fait de la prépondérance de l'atteinte corticale de la PTH. En fait, il est possible que les effets de la PTH sur la géométrie de l'os (augmentation du diamètre osseux et donc de la résistance mécanique) expliquent une partie des résultats observés. Dans les études retrouvant un risque fracturaire accru, on note que l'augmentation du risque apparaît surtout dans les années précédant l'acte chirurgical, c'est-à-dire souvent après plusieurs années (plus de 10 ans) d'évolution de la pathologie. De même, cette augmentation du risque s'estomperait rapidement après la parathyroïdectomie (tableau 10.2), le risque redevenant comparable à celui lié à l'âge dans un délai de 2 à 10 ans.

C. Prévention et traitement

L'atteinte osseuse constitue un des éléments essentiels de décision de la conduite à tenir lorsque l'hyperparathyroïdie primitive est asymptomatique. La densité osseuse doit être mesurée par DXA sur plusieurs sites osseux (col du fémur, vertèbres, radius distal) : la constatation d'un *T-score* inférieur à – 2,5 est considérée comme une indication au traitement chirurgical. Il n'existe pas actuellement de consensus sur l'utilisation des marqueurs biologiques du remodelage osseux dans l'aide à la décision thérapeutique.

Lorsque le traitement chirurgical n'est pas possible (pour différentes raisons), l'utilisation d'un agent anti-ostéoclastique (œstrogènes, raloxifène, bisphosphonates) ou de calcimimétique (cinacalcet) pourra être discutée en fonction de la situation clinique, si le risque de fracture est avéré ou s'il existe déjà des fractures. En cas de non-indication du traitement chirurgical, une simple surveillance de l'état osseux et une réévaluation périodique (1 ou 2 ans) du risque fracturaire sont conseillées.

Tableau 10.2. Bilan biologique chez un patient avec DMO basse ± fractures

Base	Options
Formule et numération sanguine	E2, FSH, PRL, testostérone, LH
VS et CRP	Cortisolémie après 1 mg de dexaméthasone à 23 h,
Électrophorèse des protéines	cortisolurie des 24 heures
Calcium, phosphate, albumine, créatinine	ASAT, ALAT, γ-GT
Calciurie des 24 heures et créatininurie, natriurèse	Phosphatases alcalines totales et osseuses
PTH	Anticorps antitransglutaminase
TSH	Tryptase sérique
25-OH-vitamine D	Glycémie à jeun
	Sérologie VIH
	Recherche d'anomalie du gène *COL1A*

VII. Caractéristiques des ostéoporoses chez l'homme

A. Au niveau de la définition

Il n'existe pas de valeur de *T-score* reconnue pour définir l'ostéoporose. Des données transversales suggèrent que des valeurs absolues de la DMO seraient associées au même niveau de risque fracturaire dans les deux sexes. Par assimilation, la définition de l'ostéoporose chez l'homme correspond à un *T-score* inférieur ou égal à – 2,5.

B. Au niveau épidémiologique

Parmi les fractures de l'extrémité supérieure du fémur, 25 à 30 % surviennent chez l'homme, et la prévalence des fractures vertébrales découvertes radiologiquement est similaire dans les deux sexes, affectant 10 à 12 % des individus. En revanche, la fracture du radius distal (type Pouteau-Colles) est beaucoup plus rare chez l'homme que chez la femme.

C. Au niveau étiologique

Les ostéoporoses secondaires sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme (30 à 70 % des cas). Les causes principales sont :

- l'hypercorticisme ;
- l'hypogonadisme congénital ou acquis ainsi que iatrogène avec, en particulier, le traitement du cancer de la prostate par castration chimique (analogue de la GnRH) ou chirurgicale ;
- l'alcoolisme ;
- l'hypercalciurie idiopathique ;
- parmi les causes génétiques exceptionnelles, les anomalies du récepteur aux œstrogènes et du gène de l'aromatase.

D. Au niveau thérapeutique

Les bisphosphonates et le tériparatide disposent d'une AMM dans le traitement de l'ostéoporose masculine.

Points clés

- Les pathologies endocriniennes représentent l'étiologie principale des ostéoporoses secondaires de la femme.
- Toutes les situations entraînant un hypogonadisme prolongé exposent à un risque accru d'ostéoporose.
- La carence œstrogénique provoque une augmentation du remodelage osseux au bénéfice de la résorption osseuse.
- Un traitement par hormones thyroïdiennes à doses suppressives de la sécrétion de la TSH augmente la perte osseuse corticale et accroît le risque d'ostéoporose fémorale.
- Une évaluation du risque fracturaire (DEXA et marqueurs du remodelage osseux) est nécessaire chez les femmes ménopausées traitées à doses suppressives par hormones thyroïdiennes après thyroïdectomie pour cancer thyroïdien.
- Les traitements par hormones thyroïdiennes à doses substitutives n'augmentent pas le risque d'ostéoporose.

- L'atteinte osseuse de l'hypercortisolisme est précoce et prédomine sur l'os trabéculaire (tassements vertébraux).
- L'évaluation du risque fracturaire (DXA + marqueurs du remodelage osseux) est nécessaire chez tout sujet atteint de syndrome de Cushing ou d'hypercorticisme.
- Dans une hyperparathyroïdie primitive asymptomatique, l'existence d'une ostéoporose (*T-score* < – 2,5) fait partie des critères de l'indication chirurgicale.
- L'ostéoporose doit être recherchée systématiquement chez l'homme, au même titre que chez la femme, en cas d'hypogonadisme ou d'hypercortisolisme.

Pour en savoir plus



Bon usage du médicament. Les médicaments de l'ostéoporose. HAS, juin 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs_osteoporose_v2.pdf

Pour en savoir plus

Bon usage du médicament. Les médicaments de l'ostéoporose. HAS. juin 2014. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs_osteoporose_v2.pdf.

CHAPITRE

11

Item 207 – UE 7 Sarcoïdose[6]

I. Tableau endocrinien
II. Tableau radiologique
III. Diagnostic différentiel
IV. Diagnostiquer une sarcoïdose hypothalamo-hypophysaire chez un patient suivi pour une sarcoïdose
V. Diagnostiquer une sarcoïdose hypothalamo-hypophysaire chez un patient sans notion préalable de sarcoïdose
VI. Principes du traitement

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une sarcoïdose [hypothalamo-hypophysaire].
- Décrire les principes du traitement et de la prise en charge au long cours.

L'atteinte hypothalamo-hypophysaire de la sarcoïdose est une atteinte exceptionnelle dont le diagnostic est souvent tardif. Cette atteinte est due à une infiltration de la région hypothalamo-hypophysaire par des granulomes sarcoïdiens (granulome épithélioïde et gigantocellulaire sans nécrose caséeuse).

Cette infiltration peut provoquer des déficits hormonaux, dont deux principaux, le diabète insipide et l'insuffisance gonadotrope, dont la prise en charge pourra améliorer l'état de santé du patient.

I. Tableau endocrinien

Les deux atteintes les plus fréquentes sont le diabète insipide central et l'insuffisance gonadotrope.

L'atteinte de l'hypophyse antérieure se caractérise par un ou plusieurs déficits hypophysaires, jusqu'au panhypopituitarisme avec une hyperprolactinémie souvent associée (infiltration de la tige par les granulomes à l'origine de la perte du tonus inhibiteur de la dopamine).

Le déficit de la posthypophyse s'exprime par un diabète insipide central qui est secondaire à l'infiltration granulomateuse au niveau de l'infundibulum (lieu de production de l'hormone antidiurétique, ADH). Un syndrome polyuro-polydipsique (> 50 ml d'urine/kg par jour) est présent, avec hypo-osmolarité urinaire (< 300 mosm/kg). En cas de polyurie modérée et donc de doute, le diagnostic est fait par un test de restriction hydrique en milieu spécialisé.

6. Avertissement CEEDMM : seul le diagnostoc de sarcoïdose hypothalamo-hypophysaire est abordé dans ce chapitre.

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

II. Tableau radiologique

L'IRM cérébrale avec des coupes **centrées** sur la région hypothalamo-hypophysaire est l'examen de référence pour le diagnostic.

Technique

T1, T2, avec injection de gadolinium (hyperfixation au niveau des lésions actives, c'est-à-dire toujours inflammatoires).

Description

Il existe une infiltration du plancher du troisième ventricule, de l'infundibulum et/ou une tige hypophysaire épaissie, voire une hypophyse augmentée de volume de façon homogène. L'aspect de l'hypophyse évoque une hypophysite et, rarement, un adénome hypophysaire. Les lésions actives prennent le contraste lors de l'injection de gadolinium. Cette atteinte hypothalamo-hypophysaire peut s'associer à une atteinte des méninges et du parenchyme cérébral.

III. Diagnostic différentiel

- Tuberculose.
- Histiocytose.
- Lymphome.
- Autres tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaires.

IV. Diagnostiquer une sarcoïdose hypothalamo-hypophysaire chez un patient suivi pour une sarcoïdose

A. Épidémiologie

Une atteinte neurologique centrale est présente chez 5 à 10 % des patients suivis pour une sarcoïdose ; l'atteinte hypothalamo-hypophysaire en fait partie mais est exceptionnelle. Les patients avec atteinte hypothalamo-hypophysaire présentent le plus souvent de nombreuses autres atteintes d'organes, soit une sarcoïdose multiviscérale (atteinte pulmonaire, neurologique, ophtalmique et/ou ORL).

B. Circonstances de diagnostic

- Découverte fortuite d'une lésion typique infiltrant la région hypothalamo-hypophysaire sur une IRM cérébrale (figure 11.1).
- Découverte de déficits endocriniens lors d'un interrogatoire détaillé ; les signes endocriniens sont souvent mis au second plan (soif, troubles de la libido, asthénie, troubles des phanères) dans le contexte de la maladie chronique.

C. Examens complémentaires

Affirmer le diagnostic de diabète insipide central et/ou de déficits antéhypophysaires (cf. item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire »).

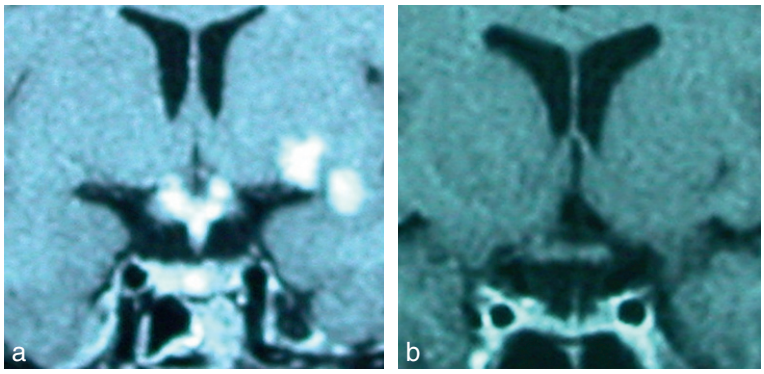


Fig. 11.1. Coupes coronales centrées sur la région hypothalamo-hypophysaire, avec injection de gadolinium.

a. Plusieurs lésions infiltrantes, au niveau du V3, de la tige, du centre de l'hypophyse associées à des lésions parenchymateuses. **b.** Disparition de toutes les lésions après 5 ans de traitement.

En cas de découverte radiologique, même en l'absence de symptômes spécifiques, un bilan hormonal est conseillé : natrémie, testostérone totale et libre (homme), œstradiol (femme), FSH et LH, T4L et TSH, prolactine, éventuellement GH et IGF-1. L'exploration de l'axe corticotrope comportera la mesure du cortisol et ACTH à 8 h, puis un test au Synacthène®. Si le patient est sous corticothérapie au long cours, rien ne permet de différencier un déficit corticotrope secondaire à la corticothérapie d'une atteinte hypothalamo-hypophysaire de la sarcoïdose.

La présence de déficits endocriniens avec une imagerie en faveur d'une infiltration hypothalamo-hypophysaire suffit à retenir le diagnostic d'atteinte hypothalamo-hypophysaire chez un patient présentant une sarcoïdose. Il n'est pas nécessaire de proposer une biopsie hypophysaire.

V. Diagnostiquer une sarcoïdose hypothalamo-hypophysaire chez un patient sans notion préalable de sarcoïdose

A. Épidémiologie

La probabilité qu'une lésion hypothalamo-hypophysaire soit due à cette pathologie est rare. Parmi les lésions atteignant la région hypothalamo-hypophysaire se retrouveront dans l'ordre de fréquence : les adénomes hypophysaires (90 % des cas), les tumeurs extra-hypophysaires envahissant la région (méningiome), d'autres tumeurs (craniopharyngiome), puis les pathologies inflammatoires infiltratives.

B. Circonstances de diagnostic et explorations

Il s'agit cette fois d'un patient consultant en endocrinologie ou médecine interne pour exploration d'une lésion hypophysaire ou de la région hypothalamo-hypophysaire (cf. item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire »). Le plus souvent, les caractéristiques radiologiques permettent d'éliminer un adénome hypophysaire et orienteront vers un processus infiltrant (figures 11.2 à 11.4). Les explorations ultérieures vont :



Fig. 11.2. **Coupe coronale T1, avec injection de gadolinium, montrant un élargissement isolé de la tige pituitaire.**



Fig. 11.3. **Infiltration diffuse de l'infundibulum et l'hypophyse chez un homme de 77 ans avec diabète insipide et panhypopituitarisme à l'origine de la découverte de la sarcoïdose.**
(Source : Miyoshi T. Endocrine Journal 2007 ; 54 : 425–430.)



Fig. 11.4. Tableau systémique chez une femme de 33 ans associant fièvre, arthralgies, dysarthrie, dysphagie, aménorrhée et syndrome polyuropolydipsique faisant découvrir une sarcoïdose multiviscérale avec infiltration hypothalamo-hypophysaire importante.
(Source : Tabuena R.P. Internal Medicine 2004 ; 43 : 960–966.)

- faire le bilan endocrinien des déficits ;
- collecter les arguments en faveur de la sarcoïdose (cf. item général 207 : atteinte pulmonaire évocatrice, élévation de l'ACE, absence d'argument pour une tuberculose, preuve histologique de granulome non caséeux) et éliminer les diagnostics différentiels.

Dans des cas exceptionnels (atteinte isolée de l'hypophyse, sans autres lésions biopsiables, bilan général négatif), une biopsie de la région hypothalamo-hypophysaire pourra être discutée.

VI. Principes du traitement

En parallèle du traitement général de la sarcoïdose si nécessaire, les déficits hormonaux devront être supplémentés. Même en cas de corticothérapie précoce et de disparition des lésions sur l'imagerie, les déficits persistent et justifient un suivi endocrinologique.

Points clés

- La sarcoïdose hypothalamo-hypophysaire (HH) est un diagnostic qui doit toujours être évoqué devant un diabète insipide.
- L'examen clé est l'IRM de la région hypothalamo-hypophysaire.
- La sarcoïdose HH peut être responsable d'une insuffisance ante-hypophysaire dissociée ou d'un panhypopituitarisme.
- Le diagnostic de certitude est anatomopathologique à partir d'une biopsie de la lésion hypophysaire ou d'une autre localisation systémique.
- Devant une Sarcoïdose HH un bilan d'extension est impératif pour déceler d'autres localisations systémiques.

CHAPITRE
12

Item 215 – UE 7 Pathologie du fer chez l'adulte et l'enfant : hémochromatose

I. Définition
II. Physiopathologie
III. Manifestations cliniques
IV. Diagnostic de l'hémochromatose
V. Stades de l'hémochromatose primitive
VI. Prise en charge thérapeutique

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer (une carence ou) une surcharge en fer.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

I. Définition

L'hémochromatose primitive ou héréditaire est une maladie génétique conduisant à une surcharge en fer. Il s'agit de la maladie génétique la plus fréquente dans la population blanche. Sa prévalence est de 3 à 5 pour 1 000 personnes, mais la pénétrance de la mutation principale, touchant le gène *HFE* (C282Y), est faible et variable.

Non traitée, elle s'accompagne fréquemment d'une atteinte endocrinienne, notamment d'un diabète, liée à la cytotoxicité du fer stocké en excès. La morbidité de la mutation n'est pas réellement évaluée au plan épidémiologique, mais les formes sévères peuvent conduire à une cirrhose et à une augmentation de la mortalité.

L'hémochromatose primitive doit être distinguée des nombreuses autres causes de surcharge en fer (tableau 12.1).

II. Physiopathologie

A. Rappel sur le métabolisme du fer

Du fait de sa capacité à échanger des électrons en situation aérobie, le fer est indispensable au fonctionnement cellulaire, notamment à la synthèse de l'ADN, à la respiration cellulaire et au transport de l'oxygène. L'excès de fer conduit, cependant, à des dommages tissulaires en catalysant la conversion du peroxyde d'hydrogène en radicaux libres susceptibles d'attaquer les membranes cellulaires, les protéines et l'ADN.

Le stock normal de fer est de 35–45 mg/kg chez l'homme, un peu inférieur chez la femme avant la ménopause (environ 35 mg/kg). La majorité du fer est incorporé dans l'hémoglobine

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 12.1. Les différentes causes de surcharge en fer

Hémochromatoses génétiques ou primitives*	Mutations de *HFE* (> 95 %) Mutations d'autres gènes (plus rares)
Surcharges en fer secondaires	Transfusionnelles : – thalassémie – anémie sidéroblastique Surcharge alimentaire Maladie hépatique chronique : – hépatite B ou C – hépatopathie alcoolique – porphyrie cutanée tardive – stéatose hépatique
Causes diverses	Hémosidérose africaine (alimentaire) Acéruléoplasminémie Atransferrinémie congénitale

*Cf. *infra*, tableau 12.2.

(60 %), tandis que 10 à 15 % sont retrouvés dans la myoglobine musculaire et les cytochromes (10 %). Le fer circulant, lié à la transferrine, ne représente qu'une faible proportion (1 %). Le foie (1 000 mg) et les macrophages du tissu réticulo-endothélial constituent les principaux sites de stockage du fer.

1. Dans les conditions physiologiques

De 1 à 2 mg de fer sont éliminés chaque jour par la transpiration et la desquamation des cellules cutanées et intestinales ou, chez la femme, pendant les règles (figure 12.1a). Cette perte est compensée par l'apport alimentaire. L'absorption intestinale du fer s'effectue au niveau du duodénum. Le fer alimentaire, réduit à l'état ferreux, est capté au pôle apical de l'entérocyte puis internalisé grâce au DMT1 (*Divalent Metal Transporter 1*). Il peut alors être stocké dans l'entérocyte sous forme de ferritine ou être relargué dans la circulation au pôle basolatéral grâce à la ferroportine. Dans le sang, le fer circule lié à la transferrine. Le complexe est capté par les cellules utilisatrices, en particulier l'hépatocyte, grâce aux récepteurs de la transferrine (TRF1 et TRF2) et s'accumule dans les cellules sous forme de ferritine. Les macrophages récupèrent le fer ferrique des érythrocytes vieillissants et le refixent sur la transferrine pour une distribution aux tissus.

Il n'y a pas de régulation de l'élimination du fer : c'est donc son absorption intestinale qui conditionne le stockage du fer dans l'organisme et explique qu'une dysrégulation de l'absorption puisse conduire à une surcharge en fer.

L'expression des transporteurs (DMT1 et ferroportine) dépend des stocks de fer intracellulaire.

L'hepcidine, peptide de 25 acides aminés synthétisé par le foie, est l'hormone de régulation de l'absorption du fer. Elle agit sur la ferroportine pour inhiber le transport du fer, entraînant une diminution de son absorption et une augmentation de sa rétention dans les macrophages et les cellules de Kupffer. La synthèse de l'hepcidine diminue lorsque les besoins en fer augmentent.

2. Dans l'hémochromatose primitive

L'expression des transporteurs DMT1 et ferroportine est augmentée de manière inappropriée, ce qui conduit à une absorption de fer supérieure aux pertes journalières et à son accumulation progressive dans l'organisme (figure 12.1b).

L'hepcidine est effondrée, d'où une majoration du transport en fer ; le mécanisme par lequel les protéines impliquées dans la survenue d'une hémochromatose régulent l'expression de l'hepcidine est mal connu. Le rôle important de l'hepcidine est souligné par le fait que, chez les souris transgéniques présentant une hémochromatose, une surexpression de l'hepcidine prévient la survenue de la surcharge en fer.

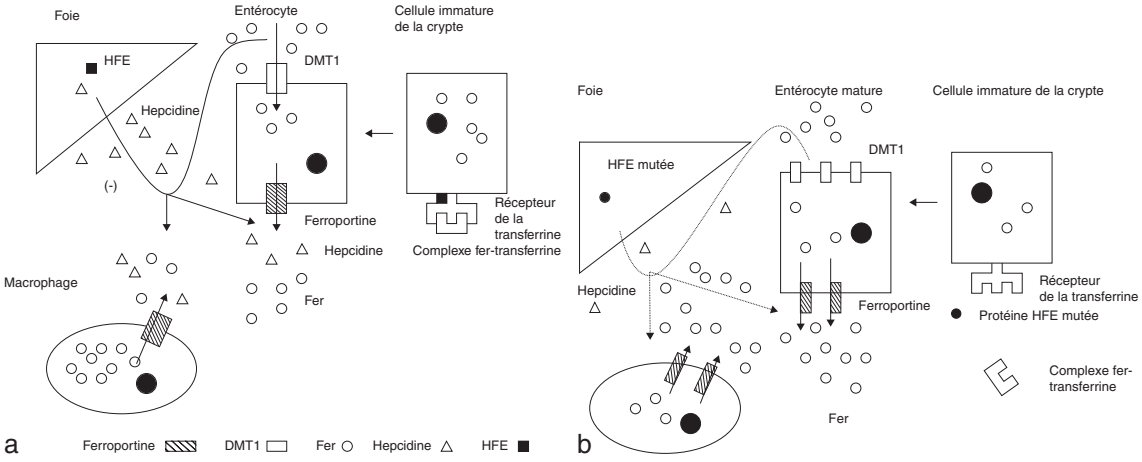


Fig. 12.1. Métabolisme du fer chez l'adulte.

a. Dans les conditions normales, l'appréciation des besoins en fer de l'organisme par les cellules immatures de la crypte dépend de la concentration intracellulaire du fer capté par l'intermédiaire du récepteur de la transferrine qui interagit avec la protéine HFE. Les cellules immatures de la crypte, programmées par cette information, se transforment en entérocytes matures. L'activité des transporteurs DMT1 et ferroportine basolatérale permet d'absorber une quantité de fer équivalente aux pertes journalières. L'hepcidine réduit l'absorption du fer par les entérocytes et les macrophages ; sa concentration augmente quand le fer sérique est trop élevé. **b.** Les mécanismes conduisant à la surcharge en fer au cours de l'hémochromatose primitive ne sont pas totalement élucidés. L'une des hypothèses est que le produit du gène muté *HFE* ne peut interagir correctement avec le récepteur de la transferrine, ce qui limiterait la captation du fer circulant lié à la ferritine par les cellules immatures de la crypte, conduisant à une déplétion relative de leur contenu en fer. De ce fait, les entérocytes matures exprimeraient les transporteurs DMT1 et ferroportine de manière inappropriée pour compenser le déficit présumé en fer, et cela conduirait à une absorption exagérée du fer. De nombreux travaux suggèrent le rôle central de l'hepcidine dans la genèse de la surcharge ferrique. Régulée par la protéine HFE, elle est effondrée au cours de l'hémochromatose, d'où une libération inadaptée du fer par les entérocytes et les macrophages.

En cas d'inflammation, la synthèse de l'hepcidine est augmentée. De ce fait, dans les anémies inflammatoires, il existe une diminution de l'absorption du fer et une rétention élevée dans le système macrophagique.

B. Aspects génétiques

On sait depuis 1996 que la forme classique de l'hémochromatose primitive, représentant plus de 95 % des cas, est liée au gène *HFE* (tableau 12.2). Il code une protéine du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, HLA3. Deux mutations ponctuelles, C282Y et H63D, ont été identifiées.

La mutation C282Y (Cys 282 Tyr : remplacement, en position 282, d'une cystéine par une tyrosine) est la plus fortement associée à l'hémochromatose. *En France, 90 % des patients porteurs d'une hémochromatose sont homozygotes pour la mutation C282Y* (hémochromatose de type 1). La transmission s'effectue sur un mode autosomique récessif mais la pénétrance est incomplète et l'expressivité variable. L'hétérozygotie simplex C282Y n'a pas d'expression clinique.

La seconde mutation H63D du gène *HFE* (His 63 Asp : remplacement, en position 63, d'une histidine par un acide aspartique) n'est impliquée qu'en cas d'association à la précédente chez des patients hétérozygotes composites C282Y/H63D.

D'autres mutations touchant d'autres gènes ont également été identifiées ; elles sont exceptionnelles (tableau 12.2).

Tableau 12.2. Surcharges génétiques en fer

Type	Anomalie génétique	Transmission	Clinique
I	*HFE* – C282Y/C282Y (90 à 92 %) – H63D/H63D (1 à 2 %) – C282Y/H63D (5 %) – autres mutations de *HFE*	Récessive	Hémochromatose héréditaire classique (> 95 % des cas) Faible pénétrance Expression inconstante et tardive
II	Hémojuvéline	Récessive	Hémochromatose juvénile de type IIA Sujet jeune < 30 ans Pénétrance (++) Atteinte cardiaque et hypogonadisme
	Hepcidine		Hémochromatose juvénile de type IIB Pénétrance (++) Phénotype très sévère
III	Récepteur de la transferrine de type 2 (TFR2)	Récessive	Exceptionnelle Manifestations identiques à celles de l'hémochromatose classique
IV	Ferroportine 1	Dominante	Ferritine élevée contrastant avec la normalité du CS-Tf* Dominante macrophagique de la sidérose Tolérance médiocre des saignées
V	H-Ferritine	Dominante	Une famille japonaise
VI	L-Ferritine	Dominante	Ferritine élevée « Syndrome hyperferritinémie-cataracte héréditaire »

CS-Tf, coefficient de saturation de la transferrine.

III. Manifestations cliniques

Le fer s'accumule progressivement dans le foie, le cœur et les tissus endocrines. Les premiers symptômes sont observés entre 40 et 50 ans chez l'homme. Chez la femme, l'accumulation du fer est retardée par les menstruations et la maladie ne devient généralement patente qu'après la ménopause. Les facteurs de variabilité de l'expression de la maladie sont, outre le sexe, les facteurs génétiques, qui conditionnent le degré de surcharge en fer, et les facteurs d'environnement (rôle aggravant d'une hépatopathie préexistante ou d'un alcoolisme chronique associé). La pénétrance clinique de l'homozygotie C282Y étant très faible, un pourcentage élevé de patients n'aura aucune expression phénotypique de la maladie. En pratique, il est impossible de prédire quels sujets homozygotes pour la mutation C282Y évolueront vers une hémochromatose symptomatique.

Dans sa forme historique, symptomatique, le tableau clinique de l'hémochromatose associe une mélanodermie diffuse (figure 12.2), un diabète sucré, une hépatomégalie (ou « cirrhose bronzée » avec diabète), une cardiomyopathie, des arthralgies et d'autres endocrinopathies (tableau 12.3).

À l'heure actuelle, le diagnostic est le plus souvent effectué à un stade plus précoce voire à un stade présymptomatique ; l'enjeu est alors de prévenir la survenue des complications. En effet, en l'absence de cirrhose ou de diabète, la maladie n'entraîne pas de réduction significative de l'espérance de vie. La fréquence respective des signes et symptômes présents au moment du diagnostic clinique est donnée dans le tableau 12.3. L'association d'une asthénie inexpliquée,



Fig. 12.2. **Hémochromatose associée à une mélanodermie.**

Tableau 12.3. **Fréquence des signes et symptômes lors du diagnostic d'une hémochromatose symptomatique**

Anomalies fonctionnelles hépatiques	75 %
Asthénie, adynamie	74 %
Mélanodermie	70 %
Diabète	48 %
Impuissance	45 % (hommes)
Arthralgies	44 %
Anomalies ECG	31 %

d'arthralgies et d'une élévation des aminotransférases ALAT est considérée comme évocatrice — c'est la règle des trois « A ».

A. Atteinte hépatique

Une élévation des enzymes hépatiques, prédominant sur les ALAT, et/ou une hépatomégalie sont observées chez 95 % des patients symptomatiques. Les transaminases sont habituellement à deux fois la limite supérieure de la normale. L'évolution vers une cirrhose et ses complications explique 90 % des décès dus à l'hémochromatose. Les patients cirrhotiques, porteurs d'une hémochromatose, ont un risque de carcinome hépatocellulaire de 5 % par an.

B. Atteinte cardiaque

L'hémochromatose s'accompagne d'un risque de cardiopathie dilatée, de troubles du rythme, à type notamment de fibrillation auriculaire. La sévérité de l'atteinte myocardique n'est pas corrélée à celle des autres organes. L'atteinte cardiaque peut être responsable d'une mort subite.

C. Atteinte endocrinienne

1. Diabète (+++)

L'hémochromatose peut être responsable d'un diabète, retrouvé chez 25 % des patients dans une étude prospective récente. Le risque de diabète est d'autant plus important que le

patient a déjà une atteinte hépatique. La présence d'un diabète témoigne d'une surcharge ferrique importante, et ces patients sont plus exposés au risque de cirrhose que les patients non diabétiques. Le mécanisme principal est une accumulation pancréatique du fer, conduisant à des phénomènes oxydatifs et favorisant la survenue d'une apoptose des cellules β des îlots de Langerhans, les cellules α responsables de la sécrétion de glucagon restant normales, comme la sécrétion exocrine. Il s'agit donc essentiellement d'un *diabète lié à une insulinopénie* ; mais la surcharge en fer pourrait également être responsable d'une *insulinorésistance*. Il s'agit parfois d'un diabète instable difficile à traiter, devenant rapidement insulinorequérant et susceptible de complications micro- et macroangiopathiques. Une fois déclaré, le diabète évolue en effet pour son propre compte ; il n'y a pas de régression avec la déplétion martiale.

2. Hypogonadisme (+++)

C'est la cause la plus fréquente d'endocrinopathie au cours de l'hémochromatose, en dehors du diabète. L'hypogonadisme peut se révéler par une impuissance chez l'homme, une aménorrhée chez la femme, une perte de la libido ou une ostéoporose. Il s'agit d'une *insuffisance gonadotrope* liée à une accumulation de fer dans l'hypophyse. Une atteinte gonadique primitive est exceptionnelle. Les saignées ne permettent pas d'obtenir une récupération.

3. Autres atteintes endocriniennes

La survenue d'une insuffisance thyroïdienne périphérique serait plus fréquente au cours de l'hémochromatose que dans la population générale du fait de la coexistence d'une accumulation thyroïdienne du fer, responsable d'une fibrose, et d'une atteinte auto-immunitaire. En pratique, elle est exceptionnelle chez les patients avec mutation *HFE*.

D. Atteinte articulaire

L'arthropathie est fréquente, survenant chez un tiers à deux tiers des patients. L'atteinte la plus caractéristique est une arthrite chronique touchant les deuxième et troisième métacarpophalangiennes, responsable d'une « poignée de main douloureuse ». Les interphalangiennes proximales, les poignets, les genoux, les chevilles, les épaules et les hanches peuvent aussi être affectés. Le mécanisme en est mal connu.

L'hémochromatose est une cause importante de chrondocalcinose (+++).

E. Atteinte cutanée

La mélanodermie (figure 12.2) survient tardivement au cours de l'évolution, conduisant à une coloration grisâtre ou brune des téguments, parfois limitée aux zones découvertes (visage, cou, dos des mains, avant-bras, partie inférieure des jambes) et aux parties génitales. Elle est souvent visible sur la muqueuse buccale.

Il peut s'y associer une atrophie cutanée, une perte des cheveux et des ongles cassants.

F. Autres signes

Les autres signes non spécifiques peuvent être la fatigue, la dépression, des douleurs abdominales, une perte de poids.

IV. Diagnostic de l'hémochromatose

La découverte du gène *HFE* a profondément modifié la stratégie diagnostique. Il faut cependant se rappeler que la mutation C282Y à l'état homozygote n'est pas suffisante pour produire la maladie.

On doit différencier deux situations :

- la suspicion d'hémochromatose devant des manifestations cliniques ou paracliniques ;
- le dépistage familial chez un patient asymptomatique, apparenté au 1er degré à un sujet génétiquement atteint.

A. Suspicion d'hémochromatose

Le diagnostic est souvent évoqué devant :

- des manifestations cliniques peu spécifiques : asthénie, perte de poids, douleurs articulaires, douleurs abdominales, diminution de la libido, myocardiopathie atypique ;
- des manifestations biologiques : élévation des marqueurs sériques du fer, élévation des transaminases, hyperglycémie ou diabète « de type 2 » ;
- des anomalies morphologiques : hépatomégalie, ostéoporose.

La stratégie diagnostique est schématisée sur la figure 12.3.

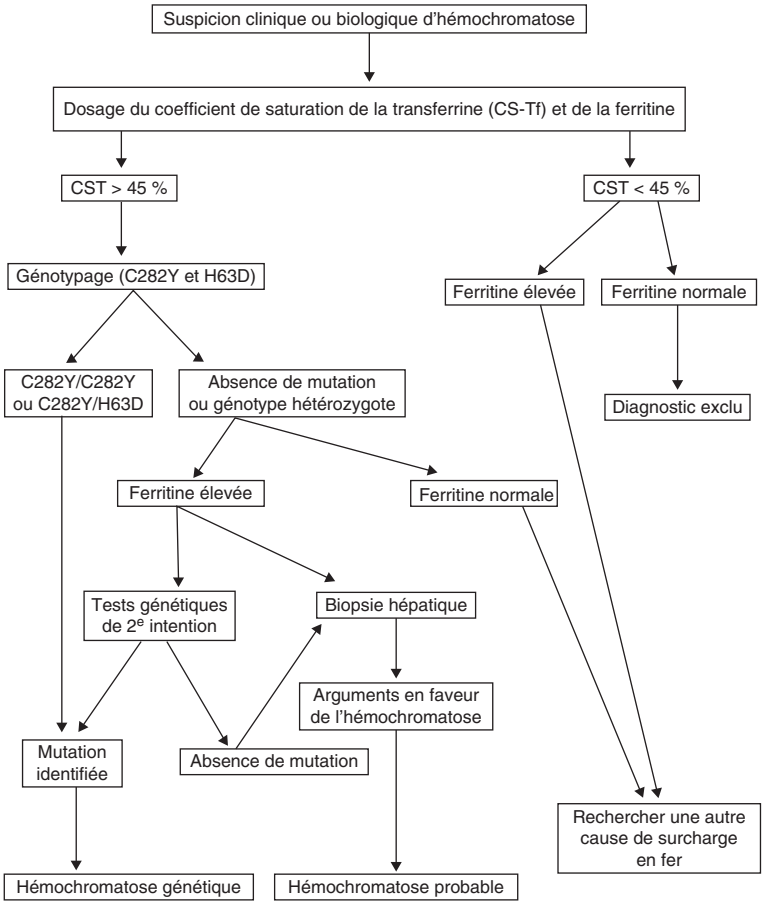


Fig. 12.3. Diagnostic d'une hémochromatose génétique : arbre décisionnel.

1. Première étape

La première étape consiste à affirmer biochimiquement l'anomalie du métabolisme du fer. Il faut mesurer le coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf), qui constitue le marqueur le plus sensible et spécifique de la maladie (+++). Pour un seuil fixé à 45 %, sa sensibilité pour dépister une hémochromatose primitive est de 81 % chez l'homme et de 48 % chez la femme, et sa spécificité est de 94 % et 97 %, respectivement.

Le dosage de la concentration plasmatique de la ferritine permet d'estimer les réserves en fer de l'organisme. Une valeur supérieure à 300 µg/l chez l'homme et à 200 µg/l chez la femme est en faveur d'une surcharge en fer, mais de fausses augmentations sont observées au cours des pathologies inflammatoires. Par ailleurs, au cours de l'hémochromatose, la ferritinémie n'augmente que tardivement lorsque survient la surcharge hépatique en fer. Son dosage permet d'apprécier le stade évolutif de la maladie (+++). Le risque de cirrhose serait nul tant que la ferritinémie est inférieure à 1 000 µg/l et que les transaminases sont normales.

CS-Tf supérieur à 45 %

À cette condition, la suspicion d'hémochromatose primitive est forte. L'élévation de la ferritinémie renforce cette présomption mais sa normalité n'élimine pas le diagnostic (+++).

CS-Tf inférieur à 45 %

À cette condition, l'hémochromatose primitive peut être éliminée. La constatation fréquente d'une ferritinémie élevée associée à un CS-Tf bas doit faire évoquer une autre cause de surcharge en fer (tableau 12.1), en particulier :

- l'hépatosidérose dysmétabolique, ou NASH (*Non Alcoholic Steatosis Hepatitis*), observée au cours des syndromes d'insulinorésistance, associant une élévation des ALAT, des γ-GT et de la ferritinémie à un foie stéatosique à l'échographie : il s'agit d'une cause fréquente de surcharge en fer, susceptible d'évolution vers la fibrose hépatique, qui tire bénéfice de la prise en charge de l'insulinorésistance et éventuellement d'une déplétion martiale ;
- l'acéruléoplasminémie héréditaire, qui peut s'accompagner d'un diabète et d'une surcharge hépatique en fer, avec des signes neurologiques (syndrome extrapyramidal, ataxie, démence) n'existant pas dans l'hémochromatose : il s'agit d'une affection rare liée à un déficit de l'activité céruloplasmine ferroxidase (la céruloplasminémie est indétectable) ;
- la surcharge hépatique en fer par mutation du gène de la ferroportine 1 : il s'agit d'une maladie exceptionnelle, décrite récemment, de transmission dominante avec surcharge en fer macrophagique ; la réponse au traitement par déplétion martiale est faible ou nulle (tableau 12.2).

2. Deuxième étape

La deuxième étape consiste à rechercher une mutation C282Y ou H63D du gène *HFE*, par analyse génétique, après consentement écrit du patient.

Patient homozygote C282Y ou hétérozygote composite

Si le patient est homozygote C282Y +/+ ou hétérozygote composite C282Y/H63D, le diagnostic d'hémochromatose est acquis (HFE1). La ferritinémie permet d'estimer la surcharge ferrique et d'orienter la prise en charge (tableau 12.4).

Lorsque la ferritinémie est élevée, il existe un risque de retentissement viscéral et métabolique :

- il est indispensable de pratiquer des examens complémentaires : glycémie à jeun, dosage des transaminases, échographie abdominale, ECG et, en fonction du contexte clinique, radiographies articulaires, échographie cardiaque, bilan hormonal avec dosage de testostérone chez l'homme, ostéodensitométrie osseuse s'il existe des cofacteurs d'ostéoporose ;

Tableau 12.4. Bilan complémentaire à pratiquer après confirmation du diagnostic d'hémochromatose, d'après les recommandations de l'HAS (2005)

Évaluation initiale	**Interrogatoire Examen clinique Bilan martial : CS-Tf et ferritine**		
Résultats du bilan martial	CS-Tf < 45 % Ferritine N (stade 0)*	CS-Tf > 45 % Ferritine N (stade 1)*	CS-Tf > 45 % Ferritine élevée (stades 2 à 4)*
Bilan à pratiquer	Pas d'examens complémentaires	Rechercher une atteinte : – pancréatique (glycémie à jeun) – hépatique (transaminases, échographie) – cardiaque (échographie pour les stades 3–4) – gonadique (dosage de testostérone chez l'homme) – osseuse (ostéodensitométrie si cofacteurs d'ostéoporose)	
		Orienter vers un spécialiste en fonction de la clinique et des résultats du bilan (en particulier si ferritinémie > 1 000 µg/l)	

*Cf. *infra*, tableau 12.6.

- en fonction des résultats, il sera nécessaire de confier le patient à un spécialiste. Le recours au spécialiste est systématique si la ferritine est supérieure à 1 000 µg/l, pour discuter la réalisation d'examens complémentaires (mesure de la surcharge hépatique en fer par IRM quantitative). La ponction-biopsie hépatique n'est pratiquée qu'en cas de suspicion de fibrose et pour rechercher des signes de gravité (cirrhose, cancer hépatocellulaire).

Patient hétérozygote simplex ou absence de mutation

Si la recherche de mutation est négative ou si le patient est hétérozygote simplex pour C282Y ou H63D, il faut être très critique vis-à-vis du diagnostic d'hémochromatose.

Il faut se souvenir qu'une élévation du CS-Tf n'est pas totalement spécifique de l'hémochromatose (tableau 12.5). Il faut donc toujours confronter les données clinicobiologiques.

Si le contexte est très évocateur et qu'il existe une élévation persistante de la ferritinémie, on évoquera une autre forme d'hémochromatose héréditaire (hémochromatose juvénile, mutation du gène du récepteur de la transferrine, tableau 12.2), à rechercher par des tests génétiques de seconde intention. En pareil cas, on proposera le plus souvent une ponction-biopsie hépatique qui pourra donner des arguments en faveur d'une probable hémochromatose héréditaire (index de surcharge ferrique, distribution hépatocytaire du fer).

Place de la biopsie hépatique

La biopsie hépatique, autrefois couramment utilisée pour le diagnostic, n'est donc utilisée actuellement que :

- soit à visée diagnostique, en cas d'anomalie ferrique avec enquête génétique négative ;
- soit à visée pronostique, en cas de suspicion d'atteinte hépatique sévère.

B. Dépistage familial

Le dépistage est proposé de manière systématique chez les apparentés du premier degré. Compte tenu du caractère généralement tardif des manifestations cliniques, il est réalisé chez

Tableau 12.5. Causes d'élévation du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf)

Hémochromatoses génétiques ou primitives
Supplémentations martiales excessives
Anémies hémolytiques
Dysérythropoïèses
Cytolyses majeures (hépatite C)
Insuffisances hépatocellulaires
Surcharges en fer secondaires

le jeune adulte. Un bilan martial perturbé conduit d'emblée à la réalisation d'un test génétique pour confirmer le diagnostic.

La normalité du bilan martial n'exclut pas le diagnostic. On peut proposer :

- une surveillance régulière du bilan martial ;
- un dépistage génétique qui, dans le cadre de la loi sur le dépistage des apparentés sains des patients porteurs de maladie génétique, sera réalisé avec l'aide du patient, chargé d'informer les apparentés et après accord de ces derniers, par un généticien ou un spécialiste œuvrant dans le cadre d'un réseau spécialisé. Le dépistage permettra d'interrompre toute surveillance chez les sujets indemnes de la mutation et leurs descendants. Chez les sujets atteints, le diagnostic sera ainsi posé à un stade totalement asymptomatique et conduira à la réalisation d'un bilan martial tous les 3 ans, en se souvenant que tous les sujets porteurs de la mutation ne présenteront pas la maladie (tableau 12.4).

V. Stades de l'hémochromatose primitive

On identifie cinq stades (+++) (tableau 12.6) :

- les stades 0 à 2 correspondent aux phases présymptomatiques de la maladie ;
- les stades 3 et 4 sont des stades symptomatiques avec retentissement métabolique ou viscéral.

VI. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge, conditionnée par le stade de la maladie (tableau 12.6), a fait l'objet de recommandations de la HAS (tableau 12.7). Le but du traitement est à la fois d'éliminer l'excès de fer (traitement d'induction ou d'attaque) et d'éviter la reconstitution des stocks de fer (traitement d'entretien).

Tableau 12.6. Différents stades de l'hémochromatose primitive

Stade 0	Hémochromatose asymptomatique Absence de toute expression phénotypique (CS-Tf < 45 % et ferritinémie normale)
Stade 1	Augmentation du CS-Tf (> 45 %) sans élévation de la ferritinémie
Stade 2	Augmentation du CS-Tf > 45 % et du taux de ferritinémie *sans* expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique
Stade 3	Augmentation du CS-Tf > 45 % et du taux de ferritinémie *avec* expression clinique pouvant compromettre la qualité de vie (asthénie, impuissance, arthropathie, diabète, hépatopathie non cirrhotique, troubles du rythme cardiaque, mélanodermie)
Stade 4	Augmentation du CS-Tf > 45 % et du taux de ferritinémie *avec* expression clinique pouvant *compromettre le pronostic vital* (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, diabète requérant de l'insuline, insuffisance cardiaque)

Tableau 12.7. Prise en charge thérapeutique de l'hémochromatose, d'après les recommandations de l'HAS (2005)

<table>
<tr><th>Stade 0</th><th>Stade 1</th><th>Stade 2</th><th colspan="2">Stades 3 et 4</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Traitement</td><td rowspan="2">Pas de traitement</td><td colspan="3">Traitement déplétif par saignée (sans dépasser 550 ml) :
– phase d'induction hebdomadaire : objectif ferritine < 50 µg/l
– phase d'entretien par saignée tous les 2 à 4 mois pour maintenir une ferritinémie < 50 µg/l</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Traitement des complications en fonction de la clinique</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Suivi</td><td rowspan="2">Tous les 3 ans :
– interrogatoire
– examen clinique
– ferritinémie et CS-Tf</td><td rowspan="2">Chaque année :
– interrogatoire
– examen clinique
– ferritinémie et CS-Tf</td><td colspan="2">En phase d'induction : contrôle mensuel de la ferritinémie jusqu'au seuil de 300 µg/l chez l'homme et 200 µg/l chez la femme
En dessous : contrôle toutes les 2 saignées
En phase d'entretien : contrôle de la ferritine toutes les 2 saignées, contrôle de l'hémoglobinémie 1 semaine avant la saignée</td></tr>
<tr><td></td><td>Suivi des complications en fonction de la clinique (dépistage CHC*, bilan de diabète, etc.)</td></tr>
</table>

CHC, carcinome hépatocellulaire.

A. Moyens thérapeutiques

1. Saignées

Les saignées constituent le traitement de référence. Elles ont démontré leur efficacité sur la survie des patients et la régression d'un certain nombre de complications liées à la surcharge martiale (tableau 12.8). De plus, elles permettent d'éviter l'installation de complications irréversibles, si l'observance est satisfaisante.

Les contre-indications permanentes à la réalisation des saignées sont l'anémie sidéroblastique, la thalassémie majeure et les cardiopathies sévères non liées à l'hémochromatose.

Les contre-indications temporaires sont :

- l'hypotension (PAS < 100 mm Hg) ;
- une concentration d'hémoglobine < 11 g/dl ;
- la grossesse ;
- une artériopathie sévère des membres inférieurs ;
- une fréquence cardiaque < 50/min ou > 100/min.

Dans ces situations ou lorsque le réseau veineux insuffisant ne permet pas la réalisation des saignées, on pourra avoir recours à l'érythraphérèse ou au traitement chélateur.

2. Érythraphérèse

L'érythraphérèse permet, à l'aide d'un séparateur de cellules, de soustraire en une seule fois un volume plus important d'hématies que les saignées. Il s'agit d'une alternative séduisante, mais la technique est coûteuse et plus difficile à mettre en œuvre techniquement. De ce fait, les saignées restent à l'heure actuelle le traitement de première intention.

Tableau 12.8. Bénéfices attendus des saignées

Asthénie	Amélioration importante
Mélanodermie	Disparition
Perturbations du bilan hépatique	Normalisation
Hépatomégalie	Résolution habituelle
Hépatalgies	Disparition sauf pathologie hépatobiliaire
Cirrhose	Irréversible
Cardiomyopathie	Amélioration partielle, non certaine
Arthralgies	Amélioration partielle
Hypogonadisme	Peu réversible
Diabète	En général irréversible

3. Traitement par chélation du fer

Le traitement par chélation du fer constitue une alternative de seconde intention dans les cas de contre-indication permanente ou temporaire ou de non-faisabilité des saignées. La déféroxamine (Desféral®) dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'hémochromatose primitive. Compte tenu de son coût, de ses effets indésirables potentiels (réactions érythémateuses au point d'injection, manifestations allergiques locales ou générales), du mode d'administration (voie parentérale), elle est réservée aux formes non curables par saignées.

4. Autres

L'approche thérapeutique doit également comporter :

- des conseils diététiques visant à supprimer les boissons alcoolisées, notamment tant que la désaturation n'est pas obtenue, et à éviter l'apport en vitamine C qui favorise l'absorption du fer ; en revanche, un régime pauvre en fer n'est pas indiqué ;
- le traitement symptomatique des complications viscérales et métaboliques, lorsqu'elles sont présentes. Leur prise en charge n'est pas différente de celle des mêmes pathologies survenant chez des patients ne présentant pas d'hémochromatose.

En cours de diabète, le traitement repose sur la lutte contre l'insulinorésistance, essentiellement par la metformine et rapidement, après une utilisation temporaire de sulfamides, sur un traitement insulinique. *La surveillance sur le taux de l'hémoglobine glyquée est faussée du fait des saignées* (+++).

B. Stratégie thérapeutique

La relation entre intensité de la surcharge martiale, risque de survenue des complications (notamment diabète, cirrhose) et surrisque de mortalité est bien démontrée. De ce fait, il est recommandé d'entreprendre les saignées dès que la ferritinémie est supérieure à 300 µg/l chez l'homme et 200 µg/l chez la femme, c'est-à-dire pour les stades 2, 3 et 4 (tableaux 12.4 et 12.6). Les stades 3 et 4 imposent aussi la prévention et le traitement éventuel des atteintes viscérales et métaboliques.

Les stades 0 et 1 ne requièrent aucun traitement.

1. Traitement d'induction

Au cours du traitement d'induction, le rythme des saignées est hebdomadaire ; il peut être adapté au niveau de la ferritinémie et à la tolérance du patient. Le traitement d'induction doit être poursuivi jusqu'à ce que la ferritinémie soit < 50 µg/l. Le volume de sang prélevé varie avec le poids du sujet et ne doit pas dépasser 550 ml. La surveillance régulière vise surtout à contrôler l'évolution de la réduction de la surcharge martiale et à éviter la survenue d'une anémie. Les saignées sont effectuées dans un environnement sécurisant, en présence d'un médecin, chez un patient bien informé.

2. Traitement d'entretien

Lorsque la ferritinémie est inférieure à 50 µg/l, on passe au traitement d'entretien, dont l'objectif est de maintenir la ferritine au même taux, en espaçant les saignées tous les 2 à 4 mois en fonction des patients.

C. Résultats

La déplétion martiale entraîne une amélioration de l'état général, en 3 à 6 mois, avec atténuation de la mélanodermie, régression de l'hépatomégalie en l'absence de cirrhose et amélioration de l'état myocardique, mais elle entraîne peu de changement de l'état articulaire (tableau 12.8).

En cas de cirrhose évoluée, une transplantation hépatique peut être envisagée, mais le résultat de la transplantation est moins bon dans cette indication, du fait notamment des complications cardiaques.

Le diabète ne disparaît pas avec la déplétion martiale, qui facilite cependant son équilibration.

On observe une mauvaise réponse de l'insuffisance gonadique, qui doit être compensée par un traitement hormonal substitutif en l'absence de contre-indication.

D. Suivi

Il nécessite une prise en charge coordonnée, le plus souvent multidisciplinaire. Le médecin traitant est l'interlocuteur privilégié des spécialistes impliqués. Son rôle est particulièrement important pour la surveillance et le dépistage des complications. Il s'agit d'une maladie prise en charge à 100 % dans le cadre d'une ALD. La surveillance repose sur des bilans ferriques réguliers dans les stades 0 et 1, des contrôles de la ferritinémie et de l'hémoglobine dans les stades 2 à 4 (tableau 12.6). Lorsqu'il existe des complications viscérales ou métaboliques, une surveillance étroite est nécessaire. Cela est tout particulièrement vrai pour le diabète dont le suivi n'est pas différent d'un diabète d'autre cause mais dont l'équilibre est souvent difficile à obtenir.

Points clés

- La physiopathologie de l'hémochromatose a été éclaircie par la découverte de l'hepcidine, nouveau régulateur du métabolisme du fer. Néanmoins, de nombreuses inconnues persistent encore.
- La suspicion diagnostique existe dès que le coefficient de saturation de la transferrine est > 45 %.
- La forme génétique la plus fréquente est due à la mutation homozygote C282Y du gène *HFE*.
- La recherche de complications est systématique dès que la ferritine est élevée.
- Le traitement par saignées dès que la ferritine est élevée a pour but d'éviter les complications.
- Les principales complications sont le diabète, la cirrhose et le cancer du foie, l'hypogonadisme, les atteintes articulaires.
- Le dépistage génétique a radicalement modifié la stratégie diagnostique.

Pour en savoir plus

	Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène *HFE* (hémochromatose de type 1). HAS, juillet 2005. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synth_350se_hfe-1_finale.pdf

Pour en savoir plus

Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1). HAS. juillet 2005. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synth_350se_hfe-1_finale.pdf.

CHAPITRE
13

Items 219, 220 – UE 8 Facteurs de risque cardiovasculaire, prévention. Dyslipidémies

I. Définitions
II. Facteurs de risque à prendre en compte
III. Tabac
IV. Hyperlipidémies
V. Hypertension artérielle et risque cardiovasculaire
VI. Diabète et risque cardiovasculaire
VII. Prise en charge du risque cardiovasculaire

Objectifs pédagogiques

Item 219

- Expliquer les facteurs de risque cardiovasculaire, leur impact pathologique et la notion de stratification du risque (coronarien par exemple).
- Expliquer les modalités de la prévention primaire et secondaire des facteurs de risque cardiovasculaire et les stratégies individuelles et collectives.

Items 220

- Diagnostiquer les principales dyslipidémies primitives et secondaires.
- Connaître les recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies (voir item 326[7]).

I. Définitions

A. Facteurs de risque

1. Notion de facteur de risque

Il s'agit d'une situation associée à une majoration du risque de survenue de complications cardiovasculaires ischémiques. Il peut s'agir :

- d'un état physiologique (vieillissement, ménopause) ;
- d'un état pathologique (HTA, diabète, obésité abdominale) ;
- d'une habitude de vie (tabagisme, sédentarité).

En toute rigueur, lorsqu'il n'existe aucune relation de causalité directe, il s'agit en fait d'un « marqueur de risque », témoin d'un processus (par exemple, l'élévation de la microalbuminurie,

7. Item 326 – UE 10 – Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions : (…) antihypertenseurs, hypolipémiants.

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

l'élévation de la CRP). S'il existe un lien de causalité directe entre l'agent et la maladie, il s'agit d'un authentique « facteur de risque ».

Pour que le facteur de risque soit cliniquement pertinent, il doit satisfaire plusieurs conditions :

- intensité de la relation : gradient de risque élevé pour chaque écart type de variation du facteur ;
- relation dose-effet : le risque de développer la maladie augmente proportionnellement selon le niveau d'exposition au facteur de risque ;
- indépendance : l'association entre le facteur de risque et la maladie persiste quel que soit le niveau des autres facteurs de risque (la relation persiste en analyse multivariée) ;
- concordance : association établie par plusieurs études épidémiologiques convergentes ;
- séquence temporelle : l'exposition au facteur de risque précède la maladie ;
- cohérence physiopathologique : caractère plausible de l'association sur des données expérimentales ;
- réversibilité : la correction du facteur de risque lors d'études contrôlées permet de prévenir la maladie ou d'en réduire l'incidence ; cette démonstration essentielle établit formellement la preuve de la causalité.

2. Risque absolu (RA)

Le risque absolu est la probabilité de présenter la maladie dans un laps de temps donné. Ce risque est exprimé en taux de complications ischémiques au cours d'une période généralement extrapolée à 10 ans.

Le gain en risque absolu (différence des risques absolus) permet de calculer le NPT : $(RAx - RAy)^{-1}$, où *RAx* représente le RA d'un individu *x* et *RAy* celui d'un individu *y*. Autrement dit, le NPT donne le « nombre de personnes à traiter » pendant une durée déterminée pour espérer éviter un événement.

3. Risque relatif (RR)

Le risque relatif est le rapport du risque d'un individu exposé *versus* le risque d'un individu de référence non exposé au facteur de risque cardiovasculaire.

Par exemple, RR = 3 indique que l'individu exposé au facteur de risque a une probabilité triplée de présenter la complication ischémique par rapport à un individu qui n'est pas exposé au facteur de risque.

Autre exemple, RR = 0,5 indique que l'individu exposé à un facteur protecteur a une probabilité réduite de moitié de présenter la complication ischémique par rapport à l'individu qui n'est pas exposé à ce facteur.

Lorsqu'on compare des interventions de prévention lors d'études différentes, ce sont les risques relatifs qui doivent être considérés.

Lorsque, à l'échelon individuel, on souhaite estimer le bénéfice potentiel d'une intervention pour un individu, c'est le gain en risque absolu qui doit être intégré.

B. Prévention primaire et secondaire

1. Prévention primaire

Elle consiste à éviter la survenue ultérieure d'un accident cardiovasculaire en corrigeant les facteurs de risque identifiés chez des patients indemnes de tout événement cardiovasculaire.

2. Prévention secondaire

Elle consiste à éviter la survenue d'un accident cardiovasculaire chez des patients ayant déjà présenté un accident cardiovasculaire en corrigeant les facteurs de risque identifiés et en agissant sur la maladie cardiovasculaire constituée.

La notion de prévention secondaire et primaire est complétée par le classement des patients en fonction du risque cardiovasculaire (cf. infra)

Les patients en prévention secondaire sont par définition à haut risque cardiovasculaire ou à très haut risque dans les nouvelles recommandations européennes. Il existe des situations où les patients sont à haut risque mais en prévention primaire ; c'est le cas par exemple des patients qui ont une sténose de la carotide supérieure à 50 % ou un cumul de facteur de risque exceptionnel.

3. Prévention tertiaire

On parle de prévention tertiaire quand il s'agit de traiter des séquelles de l'accident (rééducation par l'activité physique, par exemple).

II. Facteurs de risque à prendre en compte

Les facteurs de risque cardiovasculaire modifiables et non modifiables sont représentés dans la figure 13.1 (Afssaps, 2005).

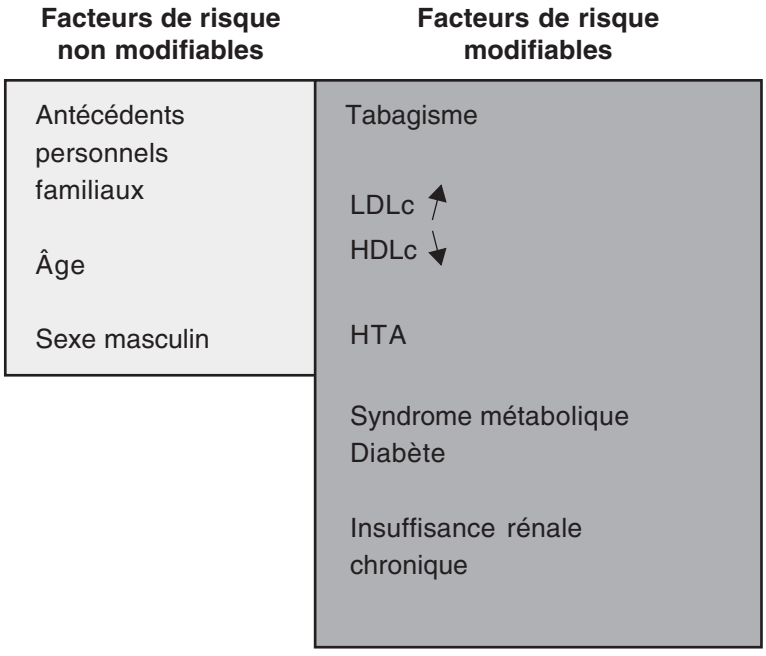


Fig. 13.1. Présentation synthétique des principaux facteurs de risque cardiovasculaire.

A. Facteurs de risque non modifiables

Ils doivent être pris en considération car ils déterminent puissamment le niveau de risque absolu et donc l'amplitude du bénéfice absolu après une intervention :

- homme âgé de 50 ans ou plus ;
- femme âgée de 60 ans ou plus ou ménopausée ;
- antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce :
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père/frère ;
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère/sœur.

B. Facteurs de risque modifiables

Leur identification participe à l'estimation du risque et ce sont eux qui constituent la cible des actions de prévention :

- tabagisme en cours (dès 1 cigarette par jour ou sevré depuis moins de 3 ans) ;
- hypercholestérolémie avec LDL-cholestérol (LDLc) élevé ;
- HDL-cholestérol (HDLc) inférieur à 0,40 g/l (1 mmol/l), quel que soit le sexe ;
- hypertension artérielle (cf. item 221 au chapitre 14 « Hypertension artérielle de l'adulte ») ;
- diabète traité ou non (cf. item 245 au chapitre 22 « Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte ») et syndrome métabolique (cf. *infra*) ;
- insuffisance rénale chronique (cf. item 261).

À l'inverse, le HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/l (1,5 mmol/l) constitue un facteur de protection : soustraire alors « un risque » à la somme des facteurs de risque cardiovasculaire.

C. Autres facteurs de risque

Plus de deux cents facteurs de risque ont été identifiés, mais tous ne répondent pas aux conditions évoquées plus haut, comme par exemple la sédentarité, l'hyper-homocystéinémie, le profil psychologique ou la calvitie précoce !

D. Exemples d'études épidémiologiques

Études transversales réalisées dans sept pays : Monica, Interheart.

Études longitudinales : étude de Framingham, MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*), Procam (*Prospective Cardiovascular Münster*), étude prospective de la Police parisienne.

E. Méthodes d'estimation du risque vasculaire individuel

1. Concept

L'estimation du risque vasculaire du sujet consiste à recenser l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire — ils ont un caractère multiplicatif — et à déduire ainsi la probabilité de survenue d'une complication ischémique. Les facteurs de risque ont un effet synergique sur le niveau de risque. Une simple addition du nombre de facteurs de risque présents chez l'individu (tableau 13.1) apparaît suffisamment adaptée à la pratique quotidienne.

L'estimation du risque peut être quantitative, exprimée en probabilité de présenter une complication en 10 ans, en employant des *équations multifactorielles*. Le principe de ces équations est

Tableau 13.1. Stratification des niveaux de risque cardiovasculaire (traitement de l'HTA)

	PAS/PAD (mm Hg)		
	140–159/90–99	**160–179/100–109**	**≥ 180/110**
0 facteur de risque associé	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
1 ou 2 facteur(s) de risque associés	Risque moyen	Risque moyen	Risque élevé
≥ 3 facteurs de risque associés et/ou AOC et/ou diabète	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé
Maladie cardiovasculaire/ rénale	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé

PA, pression artérielle ; AOC, atteinte des organes cibles.

d'éliminer les facteurs redondants. De nombreuses équations sont utilisables. L'équation la plus connue est celle tirée de l'étude de Framingham (États-Unis), pour laquelle des modèles récents ont été proposés. Cette équation a tendance à surestimer le risque dans les pays à bas risque.

L'équation européenne issue du projet SCORE concerne les pays à faible incidence de complications cardiovasculaires, mais elle n'estime que la mortalité cardiovasculaire (figure 13.2). La mortalité représente 30 % de la globalité des événements ischémiques. Il a été montré que peu de facteurs de risque permettent de reclasser les patients à haut risque au-delà de ces équations. Par exemple, le fait de rajouter un marqueur d'épaisseur artérielle apporte peu de renseignements par rapport au calcul de Framingham.

2. Estimation du risque en pratique

Interrogatoire

L'interrogatoire consiste à :

- recueillir des antécédents familiaux cardiovasculaires ;
- rechercher des antécédents personnels ischémiques ou des signes fonctionnels évocateurs tels qu'angor, AOMI (artériopathie des membres inférieurs), AIT (accident ischémique transitoire) ;
- recueillir des facteurs de risque cardiovasculaire.

Examen

L'examen consiste à :

- rechercher un athérome asymptomatique : pouls périphérique, souffles vasculaires ;
- rechercher un athérome infraclinique :
  - ECG basal : recherche de troubles de repolarisation, de séquelles de nécrose, d'HVG (hypertrophie ventriculaire gauche) électrique ;
  - échographie de la carotide : la mesure de l'épaisseur intima-média de la carotide et la recherche systématique de plaques ne sont pas recommandées en pratique courante dans la stratification du risque.

3. Estimation du risque absolu

Elle repose sur l'utilisation d'équations ou de tables ou la simple sommation des facteurs de risque cardiovasculaire :

- un risque d'événement voisin de 10 % à un horizon de 10 ans est considéré comme faible ;
- un risque supérieur à 20 % est considéré comme important (c'est le niveau de risque coronarien observé dans les suites d'un infarctus du myocarde) ;

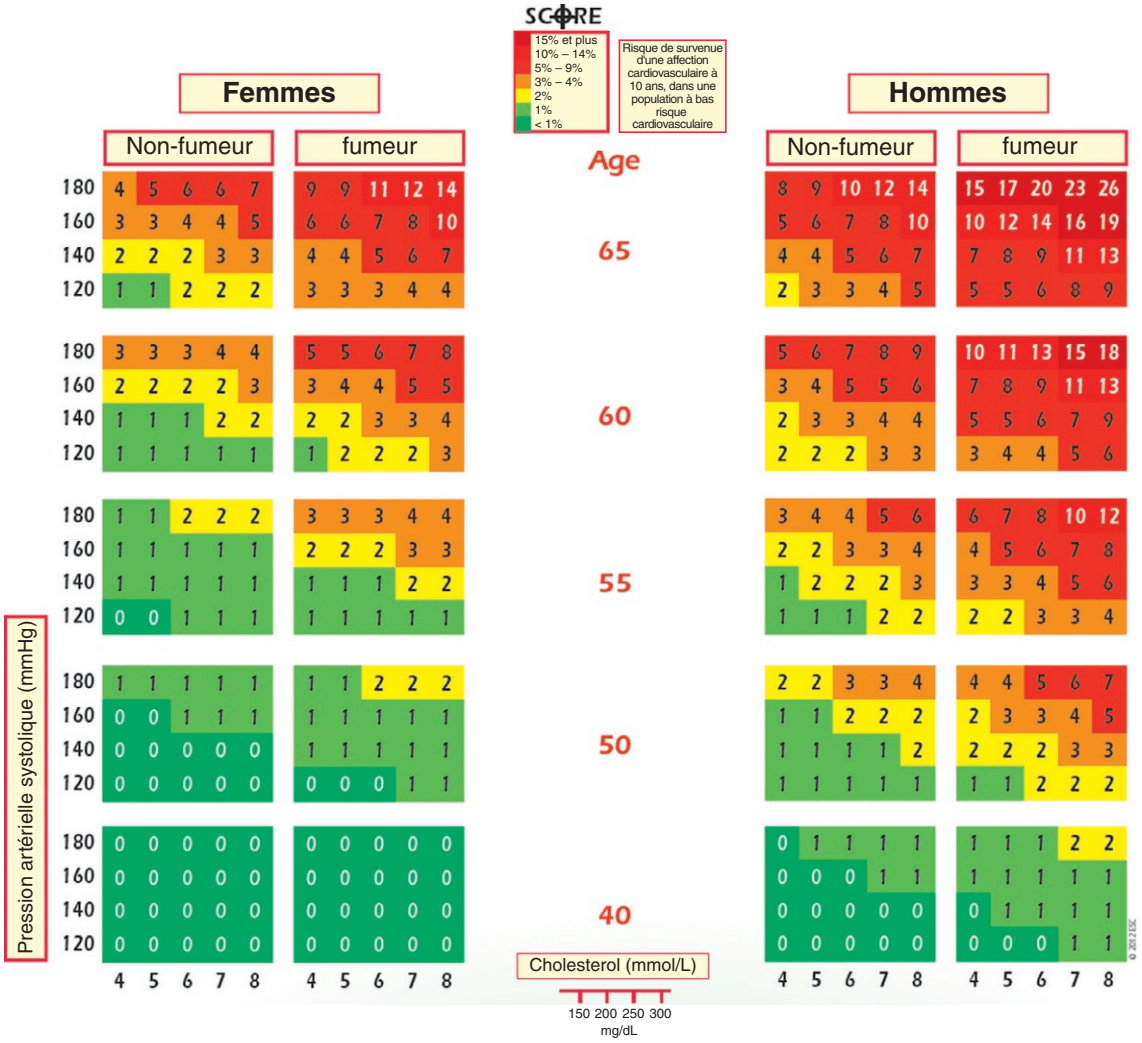


Fig. 13.2. Table SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) : risque de décès cardiovasculaire en 10 ans (table pour les régions d'Europe dite à « faible risque », dont la France).

(Source : Perk J et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J 2012 ; 33 : 1635–1701, doi : 10.1093/eurheartj/ehs092, Fig. 4. With permission of Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, www.escardio.org/guidelines. Disclaimer : Oxford University Press and the ESC are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation, for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising therefore. Elsevier Masson SAS is solely responsible for the translation published in this publication.)

- un risque entre 10 et 20 % est considéré comme intermédiaire ;
- un risque supérieur à 30 % est un risque majeur.

Lors de l'estimation du risque, il faut prendre en compte le risque coronarien et le risque d'AVC (un tiers du risque coronaire), le poids relatif de ce dernier s'accentuant avec le vieillissement.

III. Tabac

A. Prévalence du tabagisme en France

Dans la population adulte, 30 % (et 50 % des jeunes de 18 à 24 ans) fument régulièrement. Chez les femmes enceintes, 25 % continuent à fumer pendant leur grossesse.

B. Risque cardiovasculaire et tabac

Parmi les fumeurs ayant débuté à l'adolescence et poursuivant leur intoxication, 50 % mourront du fait de complications directement liées au tabagisme. La relation dose-effet (complications ischémiques) est continue et se manifeste dès la première cigarette quotidienne dans les études épidémiologiques puissantes. Même le tabagisme passif accroît le risque de complication vasculaire ischémique.

La diminution du risque ischémique après sevrage est rapide : abaissement des deux tiers du surcroît de risque à l'issue de la première année et retour quasiment au risque de base après la troisième année de sevrage. Le tabagisme agit surtout par son mécanisme prothrombotique, ce qui explique l'effet nocif précoce et le bénéfice rapide lors du sevrage.

Le tabac prédispose plus particulièrement au risque de maladie coronarienne et d'artériopathie des membres inférieurs :

- RR = 3 de maladie coronarienne chez les fumeurs (> 20 cigarettes par jour) par rapport aux non-fumeurs ;
- RR = 5 d'infarctus du myocarde et de mort subite chez les grands fumeurs inhalant la fumée ;
- RR = 2 à 7 d'AOMI selon les études et l'intensité de la consommation ;
- RR = 1,5 à 2 d'AVC.

La poursuite du tabagisme après l'apparition de la maladie aggrave fortement le pronostic : dans le cas de la maladie coronarienne avérée, le risque de décès ou la nécessité d'une intervention itérative sont multipliés par un facteur 1,5 à 2,5 en cas de tabagisme persistant.

L'association tabagisme et contraception œstroprogestative comporte une nocivité particulière par majoration du risque thromboembolique.

IV. Hyperlipidémies

A. Relations lipides-athérosclérose

La morbi-mortalité cardiovasculaire est associée à :

- une augmentation du LDL-cholestérol (LDLc) ;
- une augmentation des triglycérides (TG) ;
- une diminution du HDL-cholestérol (HDLc).

Une hypertriglycéridémie isolée est rarement observée ; elle constitue un facteur de risque cardiovasculaire moins puissant que l'augmentation du LDLc.

L'augmentation du HDLc est un marqueur de risque indépendant puissant, en revanche des données récentes suggèrent que ce ne serait pas un facteur de risque indépendant. Le dosage du HDLc demeure utile en prédiction cardiovasculaire mais, en revanche, normaliser sa concentration ne constitue plus une cible.

B. Diagnostic positif

1. Symptômes évocateurs

Hypercholestérolémies

Parfois, des dépôts lipidiques banals sont observés :

- arc cornéen (valeur sémiologique avant 60 ans) ;
- xanthélasma (valeur sémiologique avant 60 ans) (figure 13.3).



Fig. 13.3. Xanthelasma.



Fig. 13.4. Xanthomes tendineux, extenseurs des doigts.

Plus rarement, des xanthomes sont retrouvés :

- xanthomes tendineux :
  - extenseurs des doigts (figure 13.4) ;
  - tendons d'Achille (figure 13.5) ;
- xanthomes plans cutanés, xanthomes tubéreux (uniquement les formes homozygotes) (figure 13.6).

Hypertriglycéridémies

Exceptionnellement, un syndrome hyperchylomicronémique peut être observé : hépatomégalie stéatosique, douleurs abdominales, xanthomatose éruptive, lipémie rétinienne (figure 13.7).

2. Complications

Hypercholestérolémies

Souvent, une complication athéromateuse peut être révélatrice : insuffisance coronaire, artériopathie des membres inférieurs, AVC.



Fig. 13.5. **Xanthomes achilléens.**



Fig. 13.6. **Xanthomes tubéreux.**

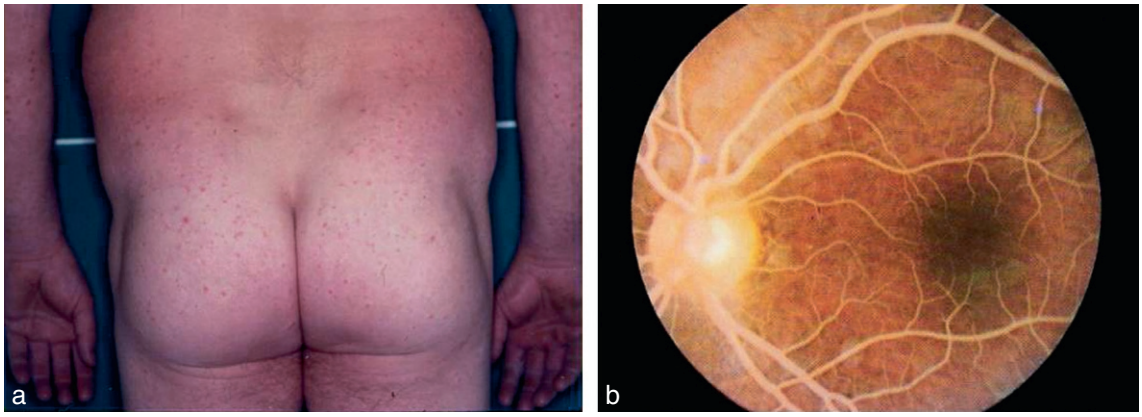


Fig. 13.7. **Syndrome hyperchylomicronémique.**
a. Xanthomatose éruptive. **b.** Lipémie rétinienne.

Hypertriglycéridémies

Rarement, une pancréatite aiguë peut être observée, surtout lors des hyperchylomicronémies. Le risque est majoré selon la triglycéridémie : on considère classiquement que le risque se manifeste pour des TG > 10 g/l. Il dépend principalement des antécédents personnels de l'intensité maximale des pics de triglycéridémie.

3. Bilan lipidique

Ce bilan est orienté dans le cadre :

- d'une enquête familiale devant une dyslipidémie chez un apparenté ;
- d'une pathologie associée ou d'une prescription induisant une dyslipidémie secondaire ;
- de la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque coexistants (estimation du risque cardiovasculaire absolu).

Ses modalités de réalisation sont les suivantes :

- il doit être effectué après 12 heures de jeûne ;
- étant prescrit devant un facteur de risque cardiovasculaire ou une complication, il se doit d'être complet pour mieux stratifier le risque et il doit être répété en cas d'anomalies pour confirmation ;
- si les anomalies lipidiques ne sont pas suffisamment importantes pour justifier un traitement, le bilan lipidique doit alors être contrôlé tous les 3 ans, sauf pour les diabétiques de type 2 chez qui il doit être vérifié annuellement ;
- comme l'âge est un facteur de risque, il est logique que le bilan lipidique soit contrôlé systématiquement vers la cinquantaine chez les hommes et la soixantaine chez les femmes.

L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) comporte :

- une mention de l'aspect du sérum (les hypertriglycéridémies comportent systématiquement un aspect trouble du sérum) ;
- le dosage du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-cholestérol (HDLc) ;
- le calcul du LDL-cholestérol (LDLc) par dosage direct ou avec la formule de Friedewald (avec Ct correspondant au cholestérol total) :
  - LDLc = Ct – HDLc – TG/5 (en g/l) [formule utilisable si TG < 4 g/l] ;
  - LDLc = Ct – HDLc – TG/2,19 (en mmol/l) [formule utilisable si TG < 5 mmol/l].

Le calcul du LDL-cholestérol est indispensable pour affirmer le caractère athérogène d'une hyperlipidémie ; il est impossible lorsque la triglycéridémie dépasse 4 g/l.

C. Diagnostic étiologique

1. Hyperlipidémies secondaires

Les hyperlipidémies secondaires (figure 13.8) s'améliorent avec un traitement à visée étiologique, sans employer d'hypolipémiants, ici inutiles voire dangereux dans certaines situations — par exemple, risque d'effet secondaire musculaire sous statine lors de l'hypothyroïdie.

Bilan minimaliste d'identification d'une dyslipidémie secondaire

Les examens sont guidés par le contexte et la clinique : TSH, glycémie, créatininémie, protéinurie, bandelette urinaire.

Hyperlipidémies secondaires à une comorbidité

Hypercholestérolémies

L'hypothyroïdie, situation fréquente, entraîne une hypercholestérolémie proportionnelle à l'intensité de l'hypothyroïdie (hypertriglycéridémie associée si obésité associée).

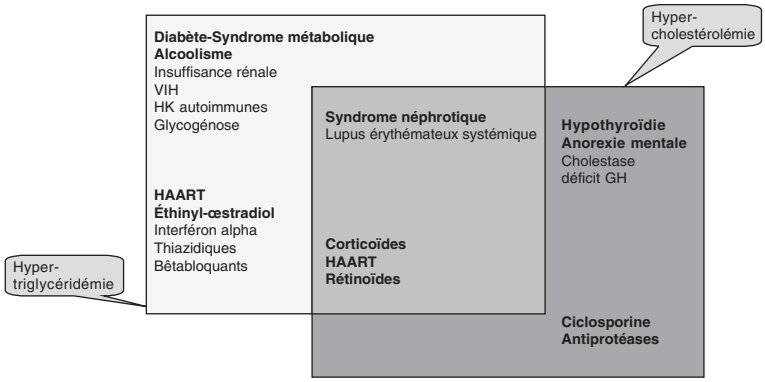


Fig. 13.8. Dyslipidémies secondaires.
HAART, *Highly Active Anti-Retroviral Therapy* (thérapie antirétrovirale) ; HKμ, hyperchylomicronémies.

Une cholestase, situation rare, peut donner des hypercholestérolémies intenses.

Certaines anorexies mentales s'accompagnent d'une hypercholestérolémie.

Hyperlipidémies mixtes

Le syndrome néphrotique est une situation rare mais qui entraîne une dyslipidémie mixte sévère liée à la baisse de pression oncotique.

La grossesse s'accompagne d'une hyperlipidémie mixte physiologique qui s'accentue surtout au troisième trimestre.

Hypertriglycéridémies prépondérantes

L'insuffisance rénale chronique (IRC) peut être en cause, essentiellement en cas d'IRC évoluée avec clairance de la créatinine < 45 ml/min.

L'alcoolisme entraîne des hypertriglycéridémies fréquentes, avec conservation paradoxale du HDLc ; les anomalies hépatiques ne doivent pas être confondues avec une stéatose métabolique.

Les obésités et diabètes avec syndrome métabolique sont une situation fréquente qui affecte 10 à 20 % de la population adulte. Ce syndrome comporte une hypertriglycéridémie avec une baisse du HDLc, observées chez des sujets associant une obésité androïde avec une intolérance au glucose et une hypertension artérielle (tableau 13.2). Il est présent lors des diabètes de type 2 dans les formes typiquement insulinorésistantes. Le potentiel athérogène du syndrome est lié à la constellation de nombreux facteurs de risque majeurs et la coexistence d'autres d'anomalies non évaluées en pratique clinique (petite taille des LDL, hypofibrinolyse, défaut de vasodilatation artérielle par dysfonction endothéliale). Ces anomalies sont aggravées par les erreurs diététiques et la sédentarité. Le syndrome métabolique majore le risque d'autres dyslipidémies indépendantes, telles qu'une hypercholestérolémie associée, ou aggrave une hypertriglycéridémie lors d'une dyslipidémie primitive.

Hyperlipidémies iatrogènes

Les principaux médicaments impliqués sont :

- la ciclosporine (hypercholestérolémie prépondérante avec interaction médicamenteuse prévisible sous statine) ;
- les corticoïdes (hyperlipidémie mixte avec HDLc conservé) ;
- les œstrogènes par voie orale (éthinyl-œstradiol à dose contraceptive ; hypertriglycéridémie avec HDLc conservé) ;
- les rétinoïdes (essentiellement sur un terrain prédisposé à une hyperlipidémie combinée familiale) ;
- l'interféron alpha ;

Tableau 13.2. Définition du syndrome métabolique (critères NCEPIII)

Facteur de risque	Niveau seuil
Obésité abdominale* – Homme – Femme	Tour de taille (+++) > 102 cm > 88 cm
Triglycérides	≥ 1,5 g/l
HDL-cholestérol – Homme – Femme	< 0,4 g/l < 0,5 g/l
Pression artérielle	≥ 130/85 mm Hg
Glycémie à jeun	≥ 1,10 g/l

*Le surpoids et l'obésité sont associés à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique. Cependant, l'obésité androïde est mieux corrélée au syndrome que l'indice de masse corporelle (IMC). La mesure du tour de taille est recommandée pour identifier le syndrome métabolique. On dit d'une personne qu'il ou elle présente un syndrome métabolique quand 3 au moins des anomalies listées sont présentes.

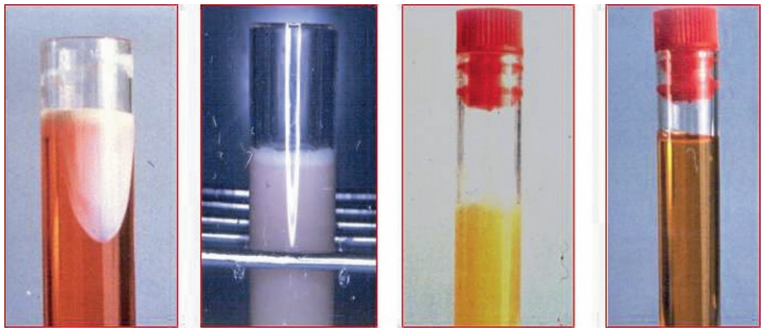


Fig. 13.9. Phénotypes des plasmas.
a. Hyperlipidémie de type I (couche crémeuse correspondant à une élévation des chylomicrons). b. hyperlipidémie de type V (anneau crémeux et sérum de couleur blanchâtre correspondant à une élévation des chylomicrons et des VLDL). c. hyperlipidémie de type IV ou II b (sérum trouble du fait de l'accumulation de VLDL). d. hyperlipidémie de type II a (sérum limpide en cas d'hypercholestérolémie pure, quelle que soit son intensité).

- certains antirétroviraux : ils peuvent générer des hypertriglycéridémies majeures chez des malades prédisposés ;
- les neuroleptiques : certains de troisième génération (hypertriglycéridémie prépondérante) ;
- les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants non sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque (hypertriglycéridémie discrète).

2. Hyperlipoprotéinémies primaires

Classification phénotypique des hyperlipoprotéinémies primitives

Pour de nombreuses dyslipidémies, un même génotype peut, selon le contexte environnemental, correspondre à plusieurs phénotypes lipidiques (figure 13.9). Le phénotype lipidique correspond donc à une situation instantanée qui ne permet pas nécessairement de préjuger du mécanisme physiopathologique sous-jacent (figure 13.10).

Les complications athéromateuses ont elles-mêmes une incidence variable selon les génotypes et les cofacteurs de risque propres à chaque malade ; d'où la nécessité d'une étape ultérieure de diagnostic évolutif pour mieux évaluer le pronostic cardiovasculaire.

Classification génotypique et caractéristiques des principales hyperlipidémies athérogènes

Elles sont répertoriées dans la figure 13.11.

Hypercholestérolémies familiales monogéniques (type IIa)

Mutations du gène du récepteur des LDL (environ 80 %)

Il existe de nombreuses mutations ponctuelles du récepteur des LDL à transmission autosomique dominante.

Forme hétérozygote

Sous cette forme, 50 % des récepteurs sont fonctionnels ; leur prévalence atteint 0,2 % dans la population générale et 3 % parmi les individus ayant un infarctus du myocarde.

Caractéristiques liées à la forme hétérozygote du gène du récepteur des LDL :

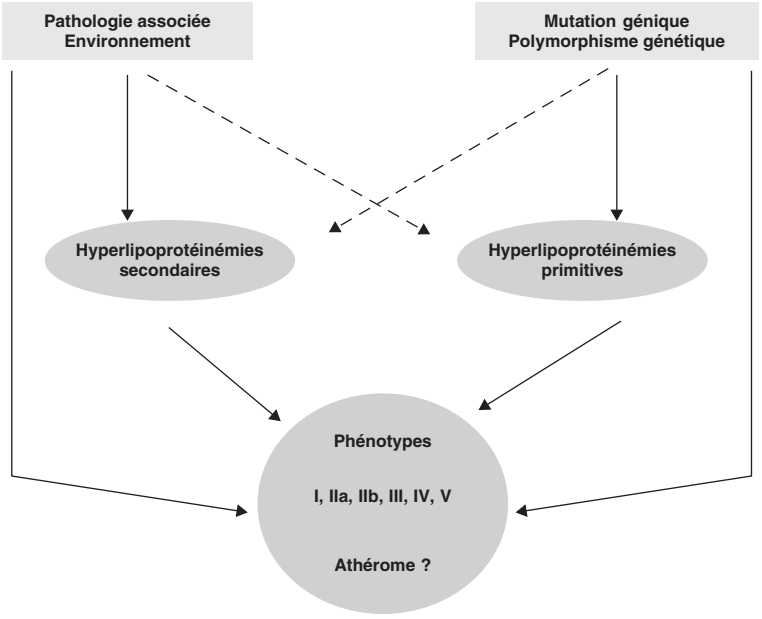


Fig. 13.10. **Présentation synthétique des hyperlipoprotéinémies.**

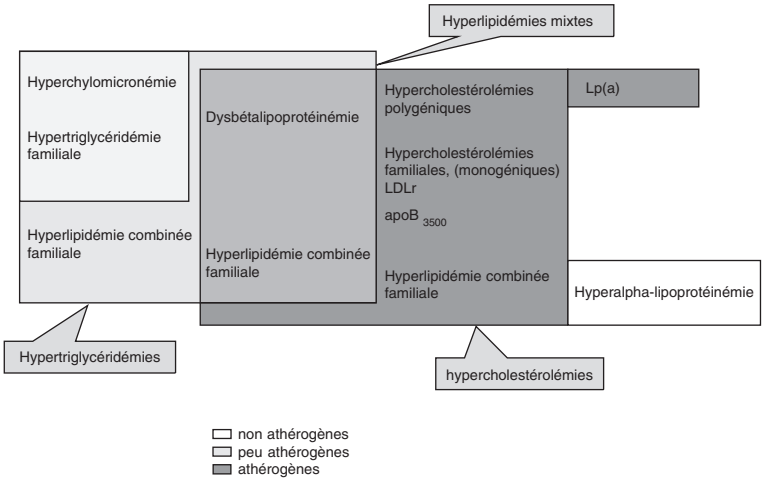


Fig. 13.11. **Hyperlipoprotéinémies primitives.**

- LDLc compris entre 2 et 4,0 g/l (phénotype IIa) ;
- xanthomes tendineux présents dans 30 % des cas seulement ;
- complications cardiovasculaires ischémiques précoces en l'absence d'hypocholestérolémiant efficace :
  - chez l'homme : vers 40–50 ans ;
  - chez la femme : vers 50–60 ans.

Forme homozygote

Cette forme est rare : sa fréquence est de l'ordre d'un cas pour 500 000 (doubles hétérozygotes, homozygotes lorsque consanguinité).

Caractéristiques inhérentes à cette forme :

- LDLc > 4 g/l (6 à 10 g/l) ;
- dépôt lipidique dès l'enfance : xanthomatose cutanéo-tendineuse (xanthomes plans, tubéreux et tendineux majeurs) ;
- complications cardiovasculaires ischémiques dès la première décennie ; en l'absence de traitement : décès vers l'âge de 20 ans ;
- fréquence (+++) des rétrécissements aortiques athéromateux supra-valvulaires.

Mutation du gène de l'apolipoprotéine B (5 à 10 %)

L'apolipoprotéine B (apoB) déficiente est une forme étiologique plus rare (10 % des hypercholestérolémies primitives). Il s'agit classiquement d'une mutation en position B3500 qui perturbe son interaction avec le récepteur LDL. Les similitudes cliniques avec la forme hétérozygote par mutation du récepteur aux LDL présentant un phénotype modéré sont fortes.

Mutation gain de fonction du gène *PCSK9* (< 5 %)

Cette protéine inhibe le recyclage du récepteur aux LDL par l'hépatocyte. Ses mutations perte de fonction induisent une hypocholestérolémie, alors que les mutations gain de fonction provoquent un tableau clinique similaire aux mutations hétérozygotes du récepteur aux LDL.

Il existe des cas exceptionnels de mutation du gène *ARP* entraînant une hypercholestérolémie transmise sur un mode récessif.

Hypercholestérolémies polygéniques

Caractéristiques de ces hypercholestérolémies :

- absence d'hérédité familiale mendélienne ;
- physiopathologie inconnue (confusion fréquente avec l'hyperlipidémie combinée familiale) ;
- fréquence élevée : majorité des hypercholestérolémies modérées (partie droite de la courbe de Gauss) ;
- facteurs favorisants ou aggravants, tels que les erreurs de régime (riche en cholestérol et en graisses saturées) ;
- complications cardiovasculaires tardives, puisque l'installation de l'hypercholestérolémie est survenue seulement vers la quarantaine.

Hyperlipidémies combinées familiales

Ce sont les dyslipidémies les plus fréquentes : 1 à 2 % de la population générale ; elles affectent 10 % des sujets présentant un infarctus avant 60 ans.

Caractéristiques de ces hyperlipidémies :

- transmission héréditaire non mendélienne oligogénique ;
- jamais de xanthomes ;
- intrication avec un syndrome métabolique ;
- révélation tardive à l'âge adulte mais d'autant plus précocement qu'il existe une obésité ;

- phénotypes lipidiques variables dans la même famille et fluctuant chez un même individu au fil du temps, type IIb principalement mais aussi type IIa ou type IV, rarement type V ;
- complications cardiovasculaires fonction de l'intensité de la dyslipidémie.

Les différents phénotypes lipidiques peuvent être rencontrés chez un même sujet au fil du temps et, simultanément, chez au moins un apparenté au premier degré.

Dysbêtalipoprotéinémie

Caractéristiques de ce type d'hyperlipidémie :

- transmission récessive pour la forme classique : phénotype E2/E2 de l'apoE (apolipoprotéine E) ;
- accumulation d'IDL (*Intermediate Density Lipoproteins*) (remnants de VLDL et de chylomicrons) de type III ;
- fréquence rare (1 pour 10 000) ;
- hyperlipidémie mixte sévère, étroitement dépendante des mesures diététiques ;
- élévation harmonieuse de la cholestérolémie et de la triglycéridémie ;
- cholestérolémie totale comprise entre 3 et 5 g/l ;
- triglycéridémie comprise entre 4 et 8 g/l ;
- invalidité de la formule de Friedwald dans cette situation (+++) ;
- dosage de l'apoB : valeurs basses ;
- xanthomes peu fréquents mais pathognomoniques, tels que les xanthomes des plis palmaires (figure 13.12) et les xanthomes tubéreux (figure 13.6) ;
- décompensation possible en type V (hyperchylomicronémie transitoire) ;
- complications cardiovasculaires dès l'âge de 50 ans avec une fréquence relative accrue des AOMI.

Hypertriglycéridémie familiale

Les caractéristiques de ce type d'hyperlipidémie sont les suivantes :

- fréquence rare ;
- transmission autosomique dominante ;
- accumulation de VLDL endogène (type IV) ;
- dépendance du surpoids ;
- pas de xanthomes ;



Fig. 13.12. Xanthomes des plis palmaires.

- risque de décompensation sur un mode de syndrome hyperchylomicronémique (type V) ;
- caractère athérogène débattu.

Hyperchylomicronémies primitives

Les formes avec hyperchylomicronémie exclusive (type I) sont exceptionnelles. Le poids de la génétique est alors majeur et les facteurs environnementaux au second plan. Plus le déclenchement est précoce, plus la probabilité de mutation des gènes régulant la lipolyse intravasculaire des triglycérides est importante.

Le plus souvent ces mutations transmises de façon récessive produisent des hypertriglycéridémies majeures correspondant à des phénotypes de type V (chylomicrons et VLDL). Ces hyperlipidémies de type V correspondent à des décompensations transitoires d'une prédisposition génétique partielle compensée se traduisant par une hypertriglycéridémie modérée le reste du temps. Elles ont un caractère athérogène inconstant et moins intense que lors des hypercholestérolémies primitives.

V. Hypertension artérielle et risque cardiovasculaire

A. Définition

Pression artérielle systolique ≥ 140 mm Hg *et/ou* pression artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg, confirmée au minimum par deux mesures lors de trois consultations successives sur une période de 3 à 6 mois.

Les techniques de mesures sont d'une part l'automesure tensionnelle et, d'autre part, la MAPA (mesure automatisée de la pression artérielle). Sa valeur pronostique apparaît supérieure à celle de la mesure effectuée au cabinet médical. Elle permet de s'affranchir de l'HTA « blouse blanche ».

Les seuils sont décalés :

- de 5 mm Hg en automesures isolées : 135/85 mm Hg ;
- de 10 mm Hg en MAPA moyennée sur 24 heures : 130/80 mm Hg.

B. Prévalence et risque cardiovasculaire

L'HTA affecte 40 % de la population adulte. Sa probabilité de survenue est d'autant plus élevée qu'il existe un syndrome métabolique sous-jacent (tableau 13.2).

Le lien entre niveau tensionnel et risque cardiovasculaire est continu : il n'y a pas de seuil individualisé en dessous duquel le risque peut être considéré comme nul. La relation pression artérielle-risque cérébral est beaucoup plus étroite que la relation pression artérielle-risque coronarien.

À niveau tensionnel égal, l'HTA est grevée d'un pronostic d'autant plus péjoratif qu'elle s'associe à :

- une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG électrique, échographique) ;
- une glomérulopathie, attestée par une élévation de la microalbuminurie avant le stade de l'IRC.

C. Bilan diagnostic étiologique et évolutif face à une HTA

(Cf. aussi item 130 au chapitre 14.)

- Un examen clinique, avec recherche de facteurs provoquant ou aggravant une HTA.
- Un bilan biologique comportant ionogramme sanguin, créatininémie avec débit de filtration glomérulaire estimé, glycémie à jeun, bilan lipidique et protéinurie — la recherche de la microalbuminurie n'est recommandée que chez le sujet diabétique.
- Un électrocardiogramme de repos.

VI. Diabète et risque cardiovasculaire

Le risque relatif de complications coronariennes ischémiques est plus élevé chez la femme RR = 3–4 que chez l'homme RR = 2–3.

Le risque relatif d'AOMI (avec des formes généralement infrapoplitées) est particulièrement élevé lors du diabète : RR × 5.

L'augmentation du risque relatif d'AVC RR × 2–3 correspond en grande partie à une fréquence accrue de lacunes (atteintes des petites artères perforantes) en lien étroit avec l'HTA.

Dans le diabète de type 1, le risque n'apparaît qu'après 15 à 20 ans d'évolution et essentiellement lorsqu'il existe une atteinte rénale concomitante avec protéinurie.

Dans le diabète de type 2, la maladie coronarienne peut précéder fréquemment l'émergence du diabète proprement dit, du fait du long passé de syndrome métabolique.

L'ancienneté du diabète favorise la survenue de manifestations coronariennes ischémiques, cliniquement silencieuses. Puisque l'insuffisance coronarienne est plus souvent silencieuse chez les sujets diabétiques (risque relatif de coronaropathie sans douleur typique deux fois plus élevé), les sujets diabétiques à très haut risque cardiovasculaire doivent être soumis à des tests de dépistage de façon systématique (+++). Ce dépistage ne doit pas être systématique car il n'a pas été établi qu'il débouchait sur un bénéfice cardiovasculaire mais réalisé seulement chez les malades ayant une forte probabilité de lésion coronaire.

L'intensité du risque demeure fonction du nombre de facteurs de risque surajoutés, de leur ancienneté et de leur intensité. Ainsi, le niveau de risque cardiovasculaire est moins prononcé s'il n'y a pas de syndrome métabolique associé. La survenue d'une néphropathie avérée avec IRC évoluée ou protéinurie correspond à un risque cardiovasculaire élevé.

Contrairement à la microangiopathie, il n'existe pas de valeur seuil de la glycémie conditionnant le risque de complications macrovasculaires. L'hyperglycémie en elle-même est un facteur de risque cardiovasculaire de complication macrovasculaire bien moins puissant que pour le risque de complication microvasculaire. Il n'est pas établi qu'un contrôle glycémique strict permette de réduire le risque cardiovasculaire des personnes diabétiques. En revanche, l'HTA majore puissamment le risque d'AVC.

VII. Prise en charge du risque cardiovasculaire

A. Principes généraux

1. Concepts

On ne traite pas un bilan lipidique ou des mesures manométriques mais une personne ayant un risque de complication ischémique.

L'efficience du traitement est donc fonction du niveau de risque absolu de chaque individu. Une maladie métabolique chronique implique un traitement chronique, d'autant plus que le risque cardiovasculaire s'accroît en vieillissant.

Un bénéfice peut être obtenu même chez un malade normocholestérolémique lors d'un traitement par statine dès lors que son niveau de risque est élevé.

La découverte d'une pathologie métabolique majorant le risque cardiovasculaire, telle que le diabète ou une dyslipidémie, justifie un dépistage familial (+++).

La mise en route d'un traitement de prévention cardiovasculaire au long cours doit comporter un temps d'information permettant une prise de conscience des enjeux, de la rentabilité du traitement et des risques éventuels.

En situation de risque intermédiaire et d'hésitation sur la mise en route d'un traitement au long cours, il peut être utile de s'appuyer alors sur une recherche d'athérome infraclinique prématuré.

Certains médicaments sont pourvoyeurs d'effets secondaires dont certains potentiellement dangereux (par exemple, un risque hémorragique sous antiagrégants) ; le ratio bénéfice/risque et le coût doivent être pris en compte et pas seulement le bénéfice potentiel.

2. Stratégie

Les mesures diététiques sont systématiques en prévention secondaire et primaire.

L'obtention d'un sevrage du tabac est une mesure majeure.

La mise en œuvre des mesures non médicamenteuses ne doit pas retarder l'initiation d'un traitement pharmacologique chez les patients dont le risque cardiovasculaire est élevé.

L'efficacité et la tolérance et l'observance des traitements doivent être surveillées. Le rapport risque/bénéfice doit être réévalué au décours de l'évolution au long cours du malade.

B. Sevrage du tabac

En dehors d'épisodes de dépression caractérisée, lors desquels le sevrage du tabac ne doit être envisagé qu'après stabilisation de l'état neuropsychique, le conseil minimal d'aide à l'arrêt du tabac s'adresse à tous les patients. Il devrait être donné par tous les médecins, quels que soient leur statut professionnel, leur spécialité et leur condition d'exercice. La dépendance à la nicotine doit être évaluée lors d'un projet de sevrage (questionnaire de dépendance de Fagerström, grille DSM-IV). En cas de score de dépendance élevé, une aide au sevrage par substituts nicotiniques est recommandée.

1. Sevrage et poids

La prise de poids, lors du sevrage du tabac, correspond au niveau du poids qu'aurait eu le malade s'il n'avait jamais fumé. La prise de poids moyenne atteint de l'ordre de 5 kg ; seulement 10 % des sujets prennent plus de 10 kg. Un encouragement psychologique valorisant l'image corporelle par l'arrêt du tabac est important. Les substituts nicotiniques sont utiles pour freiner la prise de poids.

2. Sevrage et substituts nicotiniques

La durée d'administration des substituts nicotiniques varie de 6 semaines à 6 mois.

Les substituts nicotiniques sont bien tolérés chez les patients coronariens et ne provoquent pas d'aggravation de la maladie coronarienne ou de troubles du rythme. Les substituts nicotiniques sont recommandés chez les patients coronariens fumeurs.

Le varéniclide (Champix®) et le bupropion (Zyban®) constituent une aide pharmacologique au sevrage de dernière ligne. La durée habituelle de traitement est de 8 semaines. L'efficacité est établie seulement chez des fumeurs adultes, en bon état de santé, fumant plus de 15 cigarettes par jour et motivés à l'arrêt du tabac. Ils disposent d'une AMM mais ne sont pas inscrits sur la liste des médicaments remboursables.

Leur prescription doit tenir compte des contre-indications, en particulier du risque convulsif, des troubles bipolaires et des troubles du comportement alimentaire. Leur association aux substituts nicotiniques n'a pas démontré d'efficacité supérieure par rapport à chacun des traitements utilisés seuls.

C. Activité physique

L'activité physique exerce des effets métaboliques sur :

- le développement de la masse musculaire et la réduction de la masse grasse, induisant :
  - une réduction de l'insulinorésistance ;

  - une diminution particulière de la triglycéridémie et une augmentation du HDLc ;
- le système cardiovasculaire avec :
  - une diminution de la pression artérielle au repos ;
  - un allongement du périmètre de marche pour les AOMI ;
  - un meilleur pronostic des complications coronariennes ischémiques, probablement *via* des mécanismes de préconditionnement.

Sa préconisation est systématiquement associée aux mesures diététiques car elle potentialise l'efficacité de ces dernières.

La prescription doit être adaptée à chaque individu et à ses capacités : en cas de très haut risque, il est prudent de vérifier auparavant l'épreuve d'effort.

Il faut préconiser, dans la mesure du possible, une activité régulière sous forme de trois séances hebdomadaires de 30–45 minutes, à 75 % de la VO_2 maximale (consommation d'oxygène). Si cet optimum ne peut être obtenu, une activité physique moindre est néanmoins justifiée.

Son évaluation lors d'un essai randomisé (*look AHEAD*) conduit sur une durée prolongée chez des sujets diabétiques de type 2 n'a pas montré de bénéfice sachant que le groupe intervention n'a maintenu une activité physique soutenue que pendant une année avant d'abandonner progressivement.

L'adhésion sur le long terme à ce type de recommandations est soumise à de nombreux aléas, comme pour les mesures diététiques.

D. Diététique

1. Mesures lipidiques globales

La liste des mesures préconisées est la suivante :

- avoir un apport quotidien en graisses alimentaires < 35 % de l'apport calorique total ;
- réduire les acides gras saturés (≤ 8–10 %) et maintenir les apports d'acide gras *trans* aussi bas que possible ;
- privilégier l'apport des graisses mono-insaturées (15 %) ;
- encourager la consommation d'acides gras *n*-3 à longues chaînes (poissons gras, noix, aliments enrichis en oméga-3) ;
- limiter la dose quotidienne de cholestérol (< 300 mg par jour).

Le recours à des aliments enrichis en phytostérols est l'objet de controverses. À raison de 2 g par jour (margarine, yaourt, etc.), leur consommation réduit le LDLc de 10 % environ ; au-delà de cette dose, il n'y a pas d'efficacité supplémentaire. ANSES (avis 2014) ne recommande pas leur utilisation en prévention cardiovasculaire.

2. Mesures non lipidiques

Ces mesures, qui portent également sur l'HTA, sont les suivantes :

- favoriser l'apport de fruits et légumes (riches en antioxydants et en fibres) ; la consommation régulière de noix, noisettes, amandes a montré un bénéfice cardiovasculaire lors d'un essai d'intervention randomisé ;
- modérer l'apport sodé (< 6 à 8 g par jour) ; éviter les excès de charcuterie, conserves, plats préparés, poissons fumés, fruits de mer ; ne pas resaler les plats ;
- limiter la consommation d'alcool à moins de trois équivalents verres de vin par jour et ne pas la proscrire sauf en cas de dépendance ;
- modérer les apports en sucres simples, en particulier le fructose ;

- encourager une réduction pondérale, même limitée, en réduisant l'apport calorique de 20 % en cas de surpoids ou de syndrome métabolique.

3. Mesures diététiques propres aux hypertriglycéridémies

Hypertriglycéridémies modérées

Insister sur la réduction du surpoids, avec apports caloriques équilibrés modérément hypocaloriques (– 20 %) (+++), et la majoration concomitante de l'activité physique.

Procéder à un test d'éviction de l'alcool et des sucres simples, selon la règle suivante :

- suspension de la consommation d'alcool pendant une semaine ;
- réduction des apports glucidiques :
  - < 45 % du total calorique ;
  - en particulier des sucres simples (fructose et monosaccharide particulièrement hypertriglycéridémiants).

Hypertriglycéridémie majeures (hyperchylomicronémies)

Suspendre l'intoxication alcoolique s'il y a lieu.

En cas d'obésité, préconiser un régime hypocalorique avec moins de 30 g de lipides par jour.

En cas de forme primitive, si le poids est normal, préconiser un régime isocalorique hypolipidique avec moins de 20 g de lipides par jour. Ces régimes restrictifs entraînent des contraintes majeures justifiant le recours à des diététiciennes spécialisées.

Chez les enfants, pour compléter l'apport calorique, proposer des triglycérides à chaînes moyennes (huile TCM Nutricia®).

En situation de décompensation avec une triglycéridémie à plus de 30 g/l, il s'agit d'une urgence nutritionnelle avec mise en place d'une diète hydrique transitoire jusqu'à normalisation ou stabilisation de la triglycéridémie.

E. Médicaments hypolipidémiants

Les différentes classes de ces médicaments et leurs principales caractéristiques sont présentées dans le tableau 13.3, ainsi que leurs mécanismes d'action, leur efficacité, leurs indications, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les contre-indications.

F. Principes du traitement médicamenteux des hypercholestérolémies

1. Introduction du traitement

- En prévention primaire, si le LDL-cholestérol reste élevé après 3 à 6 mois au minimum de diététique bien conduite.
- En prévention secondaire, avec prise médicamenteuse d'emblée, après une complication ischémique ou en cas de risque équivalent.

2. Objectifs lipidiques

Les objectifs thérapeutiques pour la population générale, en termes de LDL-cholestérol, dépendent du nombre de facteurs de risque présents (tableaux 13.4 et 13.5).

Tableau 13.3. **Liste des médicaments hypolipidémiants et leurs caractéristiques**

	Statines (+++)	Ézétimibe	Résines	Fibrates	Acides gras oméga-3
DCI (nom commercial)	Simvastatine (Zocor®, Lodales®) Pravastatine (Elisor®, Vasten®) Fluvastatine (Lescol®, Fractal®) Atorvastatine (Tahor®) Rosuvastatine (Crestor®)	Ézétimibe (Ezetrol®)	Colestyramine (Questran®)	Fénofibrate (Lipanthyl®) Gemfibrozil (Lipur®) Bézafibrate (Befizal®) Ciprofibrate (Lipanor®) + Génériques	Acides gras n - 3 polyinsaturés (Maxepa®, Omacor®)
Mode d'action	↓ Synthèse de cholestérol hépatocytaire ↑ Récepteurs LDL	↓ Absorption du cholestérol par entérocyte ↑ Récepteurs LDL	↓ Réabsorption des sels biliaires ↑ Expression des récepteurs LDL	Activateurs des PPARα : ↓ Production des VLDL ↑ Clairance plasmatique des TG ↑ Production des HDL	↓ Production des VLDL ↑ Clairance plasmatique des TG
Effets lipidiques	↓ LDLc (25 à 45 %) ↓ TG (5 à 20 %) ↑ HDLc (0 à 5 %)	↓ LDLc (20 %)	↓ LDLc (20 %) ↑ TG	↓ TG (20 à 40 %) ↓ LDLc (0 à 10 %) ↑ HDLc (5 à 25 %)	↓ TG (10 à 30 %)
Principaux effets secondaires	Myalgies ↑ CPK (rhabdomyolyse rare) Changer de molécule Titrer la posologie ↑ Transaminases (cas rares d'hépatite) Surrisque de diabète de type 2 (RR = 1,10)	Myalgies Troubles digestifs dyspeptiques	Digestifs : – constipation – météorisme – nausées – gastralgies Doses progressives pour limiter les effets digestifs Diminue l'absorption des vitamines liposolubles	Myalgies ↑ CPK (rhabdomyolyse rare) ↑ Transaminases (cas rares d'hépatite) Pancréatites ↑ Créatininémie ↑ Homocystéinémie Lithiases biliaires si traitement prolongé	Digestifs : – nausées – éructations
Principales contre-indications	Hypersensibilité à l'un des composants Grossesse Allaitement	Hypersensibilité à l'un des composants Grossesse Allaitement	Obstacle biliaire complet Constipation Phénylcétonurie	Grossesse Allaitement Insuffisance rénale Insuffisance hépatique	

(*Suite*)

Tableau 13.3. Suite

	Statines (+++)	Ézétimibe	Résines	Fibrates	Acides gras oméga-3
Interactions	Risque d'interactions médicamenteuses avec des molécules métabolisées par CYP3A4 (sauf avec pravastatine et rosuvastatine) Perturbation de la pharmaco-cinétique des immuno-suppresseurs (moindre avec pravastatine et rosuvastatine)	Ciclosporine	↓ Absorption intestinale de nombreux médicaments si prise simultanée À prendre 1 h 30 avant ou 3 h après tout autre médicament (+++)	Antivitamines K : ↑ leur action Nécessité de ↓ la posologie de 25 à 30 % Gemfibrozil : interférences (+++) avec la pharmacocinétique de nombreuses molécules	
Association possible	Non recommandées avec les fibrates Proposées avec : ézetimibe, colestyramine	Statines Colestyramine	Synergique avec tous les hypocholestérolémiants	Association non recommandée avec les statines, contre-indiquée pour le gemfibrozil	Synergique
Niveau de preuve cardiovasculaire*	+++ Plusieurs grands essais randomisés positifs		++ Un essai randomisé positif LRCPTT	+ Plusieurs essais positifs uniquement dans sous-groupe	+ Plusieurs essais dont les résultats sont contradictoires
Coût journalier**	0,4–1,5 €		1,10 €	0,4 €	

*Études sur lesquelles l'efficacité repose.
** Posologie standard AMM.
PPAR, *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*; AGL, acides gras libres; Lp(a), lipoprotéine (a); CPK, créatine phosphokinase; CYP3A4, cytochrome 3A4.

Tableau 13.4. Facteurs de risque à prendre en compte dans le choix thérapeutique selon les valeurs de LDLc

Facteurs de risque	
Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce	Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père, ou chez un parent du premier degré de sexe masculin Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère, ou chez un parent du premier degré de sexe féminin
Tabagisme actuel*	
Hypertension artérielle permanente traitée ou non traitée	Se reporter aux recommandations spécifiques
Diabète sucré traité ou non traité	Se reporter aux recommandations spécifiques
HDLc inférieur à 0,40 g/l (1 mmol/l) quel que soit le sexe	Exemple : une femme de 60 ans ayant un taux de HDLc égal à 0,70 g/l (1,80 mmol/l) est considérée comme sans facteur de risque
Facteur protecteur	
HDLc supérieur ou égal à 0,60 g/l (1,5 mmol/l)	Soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque

*Ou tabagisme arrêté depuis moins de 3 ans.

Tableau 13.5. Définition des patients à haut risque cardiovasculaire en prévention secondaire, ou à risque équivalent

Les patients ayant des antécédents : – de maladie coronaire avérée (angor stable et instable, revascularisation, IDM*, IDM silencieux documenté) – de maladie vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie périphérique)
Les patients ayant un diabète de type 2 (sans antécédent coronarien, ni cérébrovasculaire) avec un haut risque cardiovasculaire défini par : – une atteinte rénale (protéinurie supérieure à 300 mg par jour ou clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft < 60 ml/min) – ou 10 ans d'évolution et au moins deux des facteurs de risque cardiovasculaire suivants : 1. âge supérieur ou égal à 65 ans 2. hérédité familiale cardiovasculaire précoce (< 50 ans) 3. tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 5 ans 4. hypertension artérielle (traitée ou non) 5. HDL < 0,40 g/l (1 mmol/l) 6. microalbuminurie (> 30 mg par jour ou 20 mg/l)
Les patients ayant un risque > 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans

IDM, infarctus du myocarde.

En prévention primaire

Population générale

Les traitements sont instaurés si LDL > 1,9 g/l en situation de prévention primaire avec risque cardiovasculaire faible.

- En visant LDLc < 1,3 g/l en prévention primaire si le risque cardiovasculaire est faible à modéré.
- En visant LDLc < 1 g/l en prévention primaire si le risque cardiovasculaire est élevé.

Diabète

- Diabète sans facteurs de risque cardiovasculaire additionnels et pas de néphropathie et pas de lésion des organes cibles : LDLc < 1,3 g/l.

- Si risque cardiovasculaire élevé ou néphropathie avérée : LDLc < 1,0 g/l.

Les recommandations consistant à cibler un LDLc < 0,7 en prévention secondaire ou en prévention primaire à risque majeur reposent sur un niveau de preuve limité ; néanmoins, l'essai « *Improve it* » a montré un bénéfice mais avec une efficience limitée.

Hypercholestérolémie familiale

La situation est différente : en effet, le risque vasculaire élevé de cette pathologie et la précocité de l'hypercholestérolémie justifient un traitement plus précoce. L'objectif se situe à :

- LDLc < 1,6 g/l chez les enfants ;
- LDLc < 1,3 g/l chez les adultes traités précocement sans facteurs de risque cardiovasculaire additionnels ;
- LDLc < 1,0 g/l chez les adultes traités tardivement avec facteurs de risque cardiovasculaire additionnels.

En prévention secondaire

Un traitement par statine sera instauré d'emblée, généralement à forte dose sauf contre-indication, en visant un LDLc < 1 g/l.

Des essais cliniques ont montré un bénéfice sur la morbidité (mais pas sur la mortalité cardiovasculaire) jusqu'à 0,7 g/l. Les recommandations contemporaines suggèrent avec un niveau de preuve limité d'abaisser le LDLc à moins de 0,7 g/l ; l'intensification entre 0,8 et 0,5 g/l comporte une efficience limitée puisqu'il faut traiter plus de 200 personnes annuellement pour éviter une complication ischémique.

Choix des molécules

Hypercholestérolémie pure ou mixte

Les statines représentent le traitement de première ligne ; elles sont systématiquement privilégiées par rapport aux fibrates, y compris en cas d'hyperlipidémie mixte.

En seconde ligne, viennent, en cas d'intolérance, ézétimibe et/ou colestyramine et/ou fibrates.

Hypertriglycéridémie pure

Les seuils d'intervention thérapeutique sont les suivants :

- si TG > 2 g/l, traitement diététique ;
- si TG < 4 g/l et HDLc bas et risque cardiovasculaire cependant élevé, privilégier une statine (leur niveau de preuve est désormais supérieur à celui des fibrates) ;
- si TG > 4 g/l et HDLc bas et risque cardiovasculaire élevé, traitement médicamenteux par fibrate, complété éventuellement par acides gras oméga-3.

L'indication des fibrates se restreint aux hypertriglycéridémies exclusives avec une HDLc abaissée et un risque cardiovasculaire élevé ; cependant, le seul fibrate ayant démontré un bénéfice en prévention cardiovasculaire de façon probante est le gemfibrozil (Lipur®), qui comporte des interactions pharmacocinétiques multiples.

La colestyramine majore les hypertriglycéridémies.

Principes d'adaptation du traitement

L'habitude est d'initier les hypolipémiants à faible posologie et de l'augmenter ultérieurement en fonction de l'efficacité de la tolérance, jusqu'à l'obtention d'un taux de LDL inférieur à la valeur cible.

L'utilisation de fortes doses voire d'une association d'hypolipémiants est à envisager au cas par cas, après avis spécialisé, en veillant à la tolérance et à l'observance du traitement.

Pour certains patients en prévention secondaire coronaire, on vise une cible de LDLc < 1 g/l et une forte posologie est alors mise en place d'emblée.

Surveillance de l'efficacité du traitement hypolipidémiant

- Pratiquer un bilan lipidique 2 à 3 mois après la mise en route du traitement afin de vérifier que les objectifs lipidiques sont atteints puis annuellement.
- Informer le patient de ces objectifs.
- Si les objectifs thérapeutiques sont atteints, le bilan lipidique est réalisé une à deux fois par an.
- Si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints, modification de la thérapeutique et bilan lipidique de contrôle 2 mois plus tard, jusqu'à l'obtention des objectifs thérapeutiques.

Surveillance de la tolérance du traitement hypolipidémiant

- Tolérance clinique : douleurs musculaires en particulier.
- Tolérance biologique :
  - dosage des transaminases, avant, dans les 3 mois qui suivent l'instauration du traitement et une dernière fois après 1 an ;
  - dosage des CPK, seulement en cas de myalgies et/ou de situation à risque majoré (associations médicamenteuses, comorbidités, antécédent d'intolérance).

G. Médicaments antihypertenseurs

1. Stratégie thérapeutique

Elle dépend de l'intensité de la pression artérielle, de son retentissement et du risque cardiovasculaire global.

2. Choix des classes d'antihypertenseurs

Les cinq classes d'antihypertenseurs ayant démontré une efficacité en prévention cardiovasculaire peuvent être proposées en première intention dans la prise en charge d'un hypertendu essentiel non compliqué (figure 13.13). Ces cinq classes d'antihypertenseurs sont :

- les diurétiques ;
- les bêtabloquants ;
- les inhibiteurs calciques, notamment les dihydropyridines ;
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ;
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).

Une monoprise quotidienne doit être privilégiée pour favoriser l'observance. Il est recommandé de débuter par une monothérapie mais une association fixe à faible dose ayant l'AMM en première intention peut également être proposée (figure 13.14).

En deuxième intention (figure 13.15), une bithérapie sera instaurée dans un délai d'au moins 4 semaines en cas de réponse tensionnelle insuffisante.

Le traitement est mis en place d'emblée en situation de prévention secondaire (figure 13.16).

Il n'existe pas de démonstration probante de l'efficacité en prévention cardiovasculaire pour les molécules suivantes :

- les alphabloquants, avec un moindre effet préventif que les diurétiques thiazidiques ;
- les antihypertenseurs centraux (absence d'essai d'intervention à grande échelle).

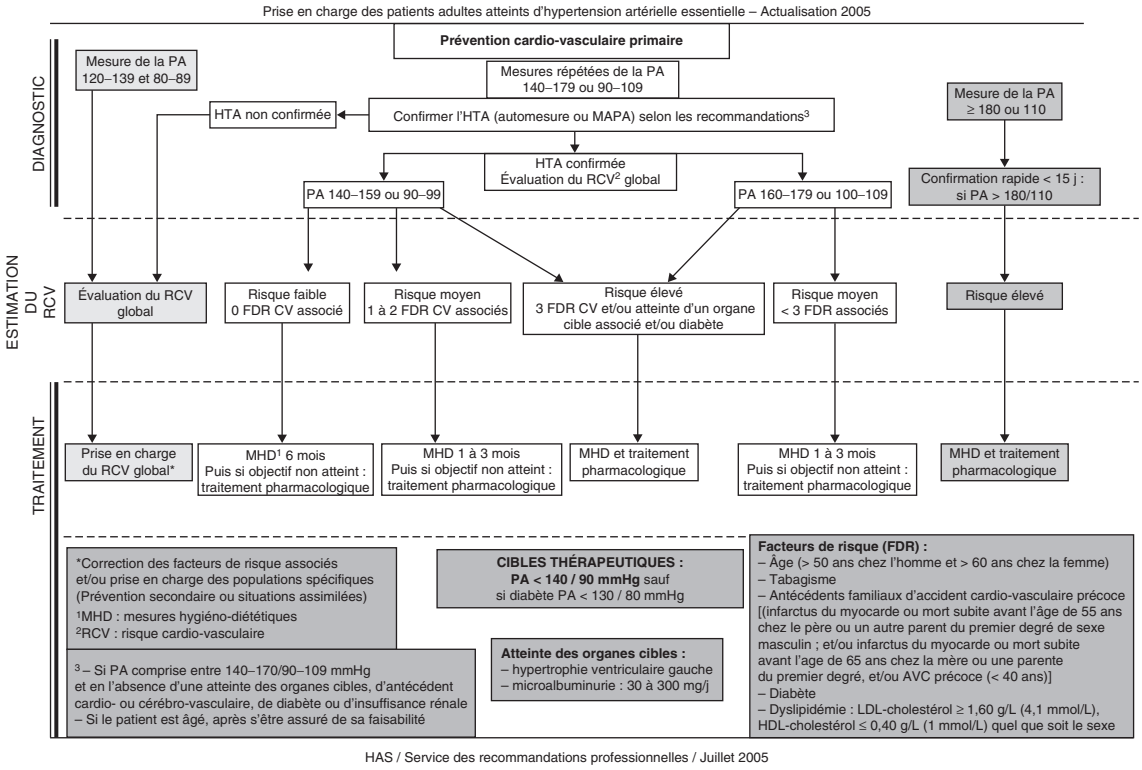


Fig. 13.13. Stratégie du traitement des HTA en prévention primaire.

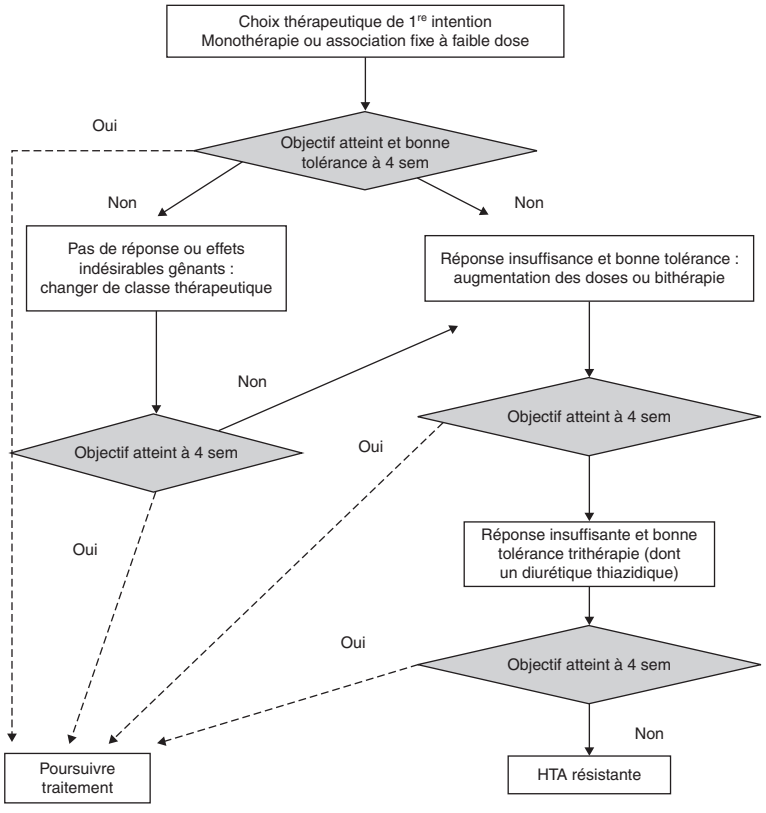


Fig. 13.14. Synergies additives lors du traitement de l'HTA.

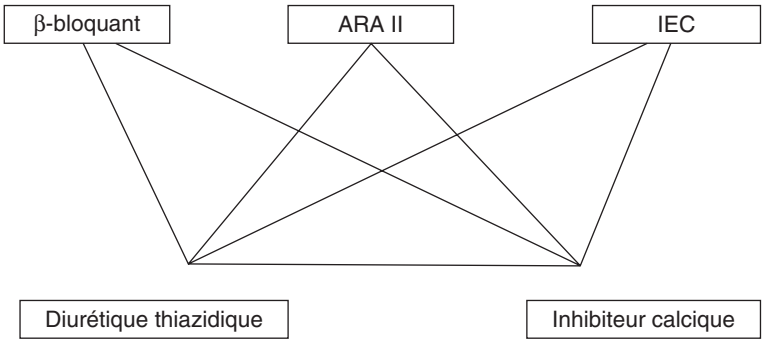


Fig. 13.15. Stratégie thérapeutique de deuxième intention.

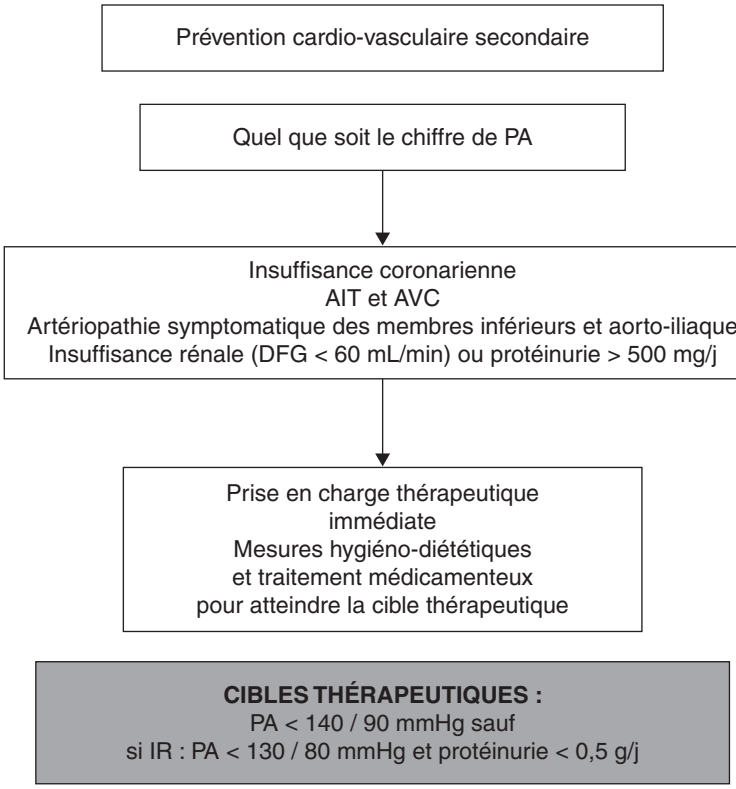


Fig. 13.16. Stratégie thérapeutique des HTA en prévention secondaire.

3. Objectifs tensionnels selon les recommandations de l'HAS et la SFHTA

Les visites au cabinet médical doivent être mensuelles, jusqu'à l'obtention de l'objectif tensionnel.

L'objectif tensionnel, y compris chez les diabétiques et les patients avec maladies rénales, est d'obtenir une pression artérielle systolique comprise entre 130 et 139 mm Hg et une pression artérielle diastolique inférieure à 90 mm Hg, confirmées par une mesure de la PA en dehors du cabinet médical.

Des objectifs plus ambitieux peuvent être proposés chez certains patients, après avis spécialisé.

Pour tout sujet âgé de plus de 80 ans : (PA systolique) TA < 150 mm Hg.

4. Suivi sous traitement antihypertenseur

- S'assurer de l'absence d'hypotension orthostatique, en particulier chez le sujet âgé, le patient insuffisant rénal ou le patient diabétique.
- Réaliser un ionogramme sanguin avec créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé 7 à 15 jours après chaque introduction ou adaptation posologique des bloqueurs du système rénine-angiotensine et/ou des diurétiques.
- Suspendre temporairement diurétiques et inhibiteurs du système rénine-angiotensine en cas de situation de déshydratation.

Stratégie de prise en charge en fonction des comorbidités

Les facteurs pris en compte sont : le vieillissement, l'HVG, l'insuffisance coronaire, l'artériopathie des membres inférieurs (cf. items spécifiques correspondants).

H. Antiagrégants plaquettaires

1. Prévention secondaire

Indication systématique, sauf contre-indications absolues.

L'association clopidogrel-aspirine doit être systématique pendant le mois suivant la mise en place d'un stent et pendant l'année suivant l'implantation d'un stent actif. Il existe un risque important d'accident thrombotique dans les 10 jours suivant la suspension de la double association. L'association aspirine-clopidogrel ne doit pas être interrompue sans concertation multidisciplinaire préalable.

L'association aspirine-clopidogrel n'a pas montré de supériorité par rapport au clopidogrel seul en prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux.

Le prasugrel et le ticagrelor ont montré une supériorité face au clopidogrel lors des syndromes coronariens aigus.

2. Prévention primaire

Chez le diabétique ou chez l'hypertendu, l'utilisation systématique des antiagrégants en prévention primaire est l'objet de controverses. Le rapport risque/bénéfice de l'aspirine à faible dose n'a pas été formellement établi dans ces situations.

Par rapport à l'aspirine, le clopidogrel comporte une moindre toxicité gastrique et un risque hémorragique similaire.

I. Prise en charge du risque cardiovasculaire lors du diabète

Cf. item 245 au chapitre 22.

Points clés

- Les principaux facteurs de risque modifiables sont le tabagisme, le LDLc élevé, l'hypertension artérielle et le diabète, auxquels on peut rajouter le HDLc bas (marqueur de risque).
- Le risque global peut être calculé par des équations de risque, comme celle de Framingham. Dans les recommandations, l'évaluation du risque se fait toutefois par le décompte des facteurs de risque.
- La relation tabac et risque cardiovasculaire est continue et existe aussi dans le tabagisme passif. Le risque est majoré en association à la contraception œstroprogestative.

- La démarche diagnostique dans l'hyperlipidémie, l'hypertension et le diabète comprend plusieurs étapes : le diagnostic positif (exploration d'une anomalie lipidique dans les dyslipidémies, valeur de l'automesure tensionnelle dans l'hypertension), le diagnostic des formes secondaires (savoir les identifier) et l'identification du risque du patient. Cette identification conditionne la thérapeutique.
- La prise en charge du risque vasculaire comprend le sevrage tabagique (les patchs à la nicotine peuvent être utilisés en prévention secondaire), les conseils d'activité physique, les mesures diététiques et le traitement adapté de chaque facteur de risque.
- Dans les hyperLDLémies, le traitement de première intention est une statine. Les cibles de LDLc ne sont pas définies avec certitude en dessous de 1 g/l de LDLc. Dans le diabète de type 2 le traitement de choix pour débuter est la metformine. Dans l'hypertension, une des cinq classes peut être utilisée en première intention sauf cas particulier (par exemple, en post-infarctus : utilisation des bêtabloquants) ; en bithérapie de l'hypertension, il faut associer un médicament du groupe bêtabloquant/ARA II/IEC avec un des médicaments du groupe diurétiques thiazidiques/inhibiteur calcique.

Pour en savoir plus

Les recommandations Afssaps/HAS de 2004 ont été invalidées. Il n'existe pas de recommandations françaises spécifiques. Il existe des divergences entre les recommandations américaines, britanniques, européennes relatives aux dyslipidémies. Le chapitre correspond à une synthèse qui reflète l'état des pratiques en France en 2014–2015.

	Société française d'hypertension artérielle, janvier 2013. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/12/Recommandation-SFHTA-2013-Prise-en-charge-HTA-de-lAdulte.pdf
	ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011 ; 217 : 3–46. https://depts.washington.edu/uwmedres/pdf/articles/European%20Lipids%20Guidelines%202011%5B5%5D.pdf
	Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guidelines [CG127], August 2011. http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/1-recommendations
	2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. Circulation 2014 ; June 24. http://circ.ahajournals.org/content/129/25_suppl_2/S1.full.pdf

Pour en savoir plus

Les recommandations AFSSAPS/HAS de 2004 ont été invalidées. Il n'existe pas de recommandations françaises spécifiques. Il existe des divergences entre les recommandations américaines, britanniques, européennes relatives aux dyslipidémies. Le chapitre correspond à une synthèse qui reflète l'état des pratiques en France en 2014–2015.

Société française d'hypertension artérielle, janvier 2013. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/12/Recommandation-SFHTA-2013-Prise-en-charge-HTA-de-lAdulte.pdf

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011 ; 217 : 3–46. https://depts.washington.edu/uwmedres/pdf/articles/European%20Lipids%20Guidelines%202011%5B5%5D.pdf

Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guidelines [CG127], August 2011. http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/1-recommendations

2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. Circulation 2014; June 24. http://circ.ahajournals.org/content/129/25_suppl_2/S1.full.pdf.

This page intentionally left blank

CHAPITRE
14

Item 221 – UE 8 Hypertension artérielle de l'adulte : causes endocriniennes

I. Hypertension et bilan minimal
II. Politique de dépistage d'une HTA secondaire
III. Hyperminéralocorticismes primaires
IV. HTA endocrines iatrogènes
V. Phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels
VI. Syndrome de Cushing
VII. Causes rares d'HTA endocrine

Objectifs pédagogiques

- Expliquer l'épidémiologie, les principales causes et l'histoire naturelle de l'hypertension artérielle de l'adulte.
- Réaliser le bilan initial d'une hypertension artérielle de l'adulte.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours.

I. Hypertension et bilan minimal

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une moyenne de pression artérielle (PA), établie à partir de mesures cliniques répétées, atteignant ou dépassant 140/90 mm Hg (systolique/diastolique). La Haute Autorité de Santé (HAS) autorise également son diagnostic sur une moyenne diurne de 135/85 mm Hg ou plus, obtenue en automesure ou en mesure ambulatoire.

Le bilan de l'HTA vise à vérifier sa permanence, condition *sine qua non* de la décision de traiter, à préciser par l'interrogatoire et l'examen la situation vasculaire (prévention primaire ou secondaire), à reconnaître une hypertrophie ventriculaire gauche ou d'autres anomalies de l'ECG, et à dépister des éléments d'orientation vers une HTA secondaire. Les examens paracliniques *minimaux* recommandés sont indiqués dans le tableau 14.1 ; il s'agit de tests recommandés par l'HAS qui doivent être réalisés avant la prescription d'un traitement antihypertenseur.

II. Politique de dépistage d'une HTA secondaire

A. Objectifs et enquêtes

Une minorité des HTA est le signe d'une maladie sous-jacente rénale, rénovasculaire ou surrénale, ou la conséquence de l'exposition à un agent presseur. La fréquence de ces HTA

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 14.1. Bilan initial de l'HTA

Tests et procédures	Commentaires
Mesure à jeun de potassium (K^+)	Si possible sans garrot pour éviter une hémolyse et ne pas méconnaître une hypokaliémie
Mesure à jeun de créatinine	Le débit de filtration glomérulaire est estimé par les formules de Cockcroft ou MDRD (*Modification of the Diet in Renal Disease*)
Mesure à jeun du glucose	
Mesure à jeun de cholestérol total, HDL-cholestérol et triglycérides	Le LDL-cholestérol est calculé à partir de ces fractions lipidiques
Recherche par bandelette réactive d'hématurie et de protéinurie	À quantifier sur 24 h si le test est positif
Électrocardiogramme (12 dérivations)	

secondaires n'est connue qu'à partir de séries hospitalières. Ces séries sont biaisées par le fait qu'on adresse spécifiquement aux services spécialisés les patients chez lesquels on soupçonne une HTA secondaire : leur proportion est donc surestimée. La proportion des HTA secondaires dans ces séries est de 5 à 20 %, dont la moitié est curable.

Le dépistage d'une HTA secondaire :

- doit être systématique pour ne pas méconnaître une cause curable ou les précautions thérapeutiques associées à une HTA secondaire ;
- doit être économe car ces HTA sont minoritaires.

Pour concilier ces impératifs, le bilan de l'HTA passe par deux étapes : l'une systématique (enquête initiale), l'autre conditionnelle (reprise d'enquête en cas de résistance au traitement).

1. Enquête initiale

L'enquête initiale, recommandée avant de traiter tout nouveau cas d'HTA, recherche les signes d'appel en faveur des principales causes d'HTA et comporte un interrogatoire, un examen et un bilan :

- l'interrogatoire porte sur les antécédents familiaux d'HTA (leur présence est plutôt en faveur d'une HTA essentielle) et l'ancienneté de l'HTA (une HTA secondaire est d'autant moins réversible qu'elle est plus ancienne) ; il recherche également des antécédents uronéphrologiques ou l'exposition à un produit presseur, et des troubles vasomoteurs paroxystiques. Il s'attache aussi à rechercher des signes orientant vers une endocrinopathie (syndrome de Cushing, phéochromocytome, acromégalie) ;
- l'examen recherche un souffle para-ombilical, un rein ou une masse abdominale palpable, des signes cutanés et musculaires ou une répartition faciotronculaire des graisses orientant vers un hypercortisolisme ou un syndrome dysmorphique évocateur d'acromégalie (cf. item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire ») ;
- un bilan biologique systématique (kaliémie, créatininémie, examen des urines par bandelette réactive, tableau 14.1) recherche une hypokaliémie ou une anomalie rénale.

S'il y a des signes d'appel suggérant une HTA secondaire, un complément d'enquête est orienté par ces signes :

- quantification de la protéinurie ou de l'hématurie éventuelle ;
- imagerie non invasive si l'on perçoit un rein ou une masse palpable, ou un souffle para-ombilical ;
- exploration hormonale en cas d'hypokaliémie, de troubles vasomoteurs paroxystiques ou d'arguments cliniques pour un syndrome de Cushing, un phéochromocytome ou une acromégalie.

2. Reprise d'enquête lors d'une résistance au traitement

Si l'HTA résiste au traitement (PA > 140/90 mm Hg malgré trois antihypertenseurs dont un diurétique), l'enquête recherche toutes les causes d'HTA, même en l'absence de signe d'appel :

- produit presseur ;
- sténose de l'artère rénale ;
- hyperaldostéronisme primaire (HAP) ;
- phéochromocytome.

Cette reprise d'enquête est plus complexe que l'enquête initiale car elle est réalisée dans un contexte thérapeutique qui peut interférer avec les explorations.

B. HTA secondaires et HTA curables

Les HTA secondaires ont une cause déterminée mais ne sont pas nécessairement curables. C'est le cas des néphropathies irréversibles, telles que les glomérulopathies, les polykystoses et autres néphropathies avec insuffisance rénale.

Les HTA potentiellement curables sont les formes d'HTA pour lesquelles existe un traitement spécifique qui peut guérir l'HTA, la guérison étant définie par une PA normale sans traitement. Une HTA potentiellement curable n'est pas nécessairement guérie par le traitement spécifique, soit du fait d'un échec de procédure, soit parce que l'HTA persiste malgré le succès de la procédure. La probabilité de guérison est liée à l'âge, avec un taux d'échec croissant quand l'âge augmente.

Dans l'ensemble et pour cent HTA, on estime qu'il y a à une dizaine d'HTA secondaires dont cinq à sept sont potentiellement curables, et dont trois ou cinq sont effectivement guéries par l'intervention étiologique.

C. Principales causes d'HTA curables

Les HTA curables sont les HTA iatrogènes, les HTA associées aux sténoses de l'artère rénale (non décrites ici) ou à des anomalies surrénales. Les autres causes curables sont exceptionnelles. Le tableau 14.2 indique les causes curables d'HTA endocrines.

La figure 14.1 indique la prévalence de l'HTA dans diverses endocrinopathies.

Tableau 14.2. Causes curables d'HTA endocrines

Type	Sous-types
Hyperminéralocorticismes primaires	Hyperaldostéronisme primaire par hyperplasie idiopathique ou adénome de Conn Hyperminéralocorticismes familiaux Tumeurs à désoxycorticostérone
HTA endocrines hormonales	Contraception œstroprogestative Corticostéroïdes Réglisse
Tumeurs sécrétant des catécholamines	Phéochromocytomes Paragangliomes
Syndromes de Cushing	ACTH-dépendant ou ACTH-indépendant
Hyperréninisme primaire	

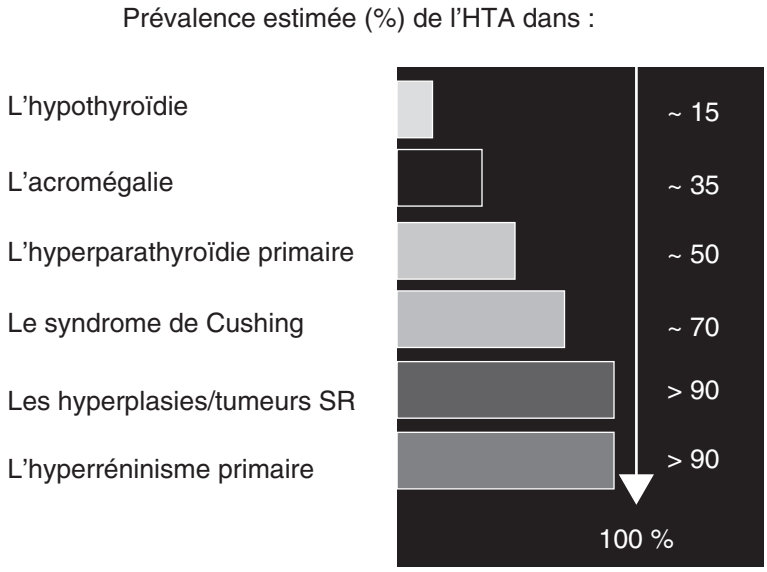


Fig. 14.1. Prévalence de l'HTA et endocrinopathies.

III. Hyperminéralocorticismes primaires

A. Pathogénie et définition

Trois stéroïdes se lient avec une forte affinité au récepteur minéralocorticoïde du tube contourné distal : l'aldostérone (APA, minéralocorticoïde physiologique), le cortisol et la désoxycorticostérone. Cette liaison induit la translocation du complexe hormone-récepteur dans le noyau. Le récepteur minéralocorticoïde ainsi activé stimule la transcription des gènes codant la Na^+/K^+-ATPase et le canal épithélial sodique amiloride-sensible, avec pour résultat une réabsorption de sodium (Na^+) et une perte de potassium (K^+). La rétention sodée induit une HTA et inhibe la sécrétion de rénine.

Les hyperminéralocorticismes primaires (HAP) doivent être suspectés devant une HTA avec hypokaliémie ou devant toute HTA résistante. L'adénome de Conn est la forme généralement curable d'HAP (voir hypokaliémie, Item 265 - UE 8). C'est une tumeur bénigne ne dépassant pas le plus souvent 20 mm de diamètre et sécrétant exclusivement de l'aldostérone.

B. Présentation, prévalence et principaux types

Le dépistage de l'HAP lors du bilan initial repose sur la mesure de la kaliémie, recommandée chez tous les hypertendus (tableau 14.1). Si la kaliémie à jeun et sans garrot est < 3,5 mmol/L, il faut écarter une cause digestive (diarrhée, vomissements) où la kaliurèse serait basse (< 40 mmol par jour), ou une hypokaliémie iatrogène (prise de réglisse, d'alcalins, de diurétiques, de laxatifs) avant de commencer l'enquête hormonale.

L'HAP n'est associé à une hypokaliémie que dans la moitié des cas, mais peut entraîner une HTA résistante. La résistance au traitement est le second motif de recherche d'un HAP.

On a rapporté récemment une augmentation de la prévalence des cas diagnostiqués d'HAP, liée à l'usage de tests plus sensibles de dépistage. Elle est associée à une réduction de la proportion d'adénomes de Conn (figure 14.2).

La prévalence des HAP dans les HTA est de 6 % environ — pour moitié il s'agit d'adénomes de Conn. Les différentes formes d'HAP sont désormais la cause la plus fréquente d'HTA secondaire, avant les HTA rénovasculaires.

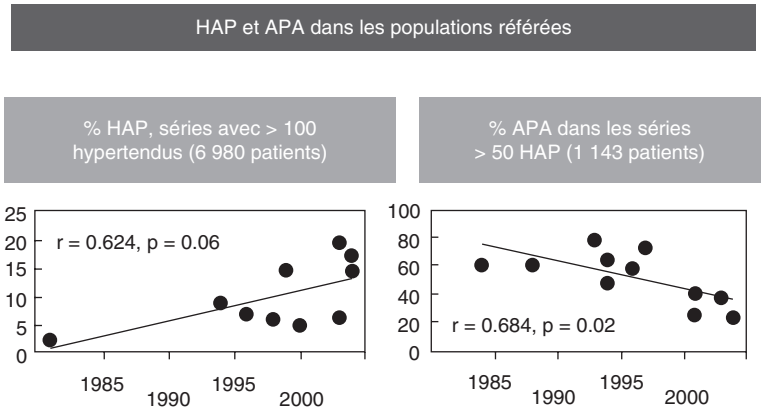


Fig. 14.2. Évolution de la fréquence des HAP et adénomes produisant de l'aldostérone.

Les autres hyperminéralocorticismes sont l'intoxication par la réglisse (cf. *infra* et tableau 14.2), des cas très rares de tumeurs sécrétant de la désoxycorticostérone, et les hyperminéralocorticismes familiaux.

C. Conditions de l'exploration

Le diagnostic d'HAP repose sur la mesure couplée de l'aldostérone et de la rénine. Or, ces hormones sont influencées par leur cycle nycthéméral, par les apports en électrolytes, la position et, le cas échéant, par les traitements antihypertenseurs en cours. Les mesures sont réalisées entre 8 h et 10 h, dans des conditions standardisées concernant : la position, les apports en sodium et les apports en potassium.

Position

Typiquement, les conditions de position sont au moins 15 minutes en position assise

Apports en sodium

On vérifie que la natriurèse se situe dans la fourchette où ont été établies les valeurs de référence de rénine et d'aldostérone (habituellement 75 à 150 mmol par jour). Il y a un échappement sodé dans l'HAP, qui empêche la présence d'œdème dans cette affection. La natriurèse reflète les apports sodés.

Apports en potassium

On vérifie que la kaliurèse n'est pas basse (< 20 mmol par jour) pour écarter une perte digestive de potassium. En cas d'hypokaliémie, on donne une substitution potassique (comprimés de chlorure de potassium) pour éviter une hyperexcitabilité cardiaque et faciliter le diagnostic. En effet, une hypokaliémie importante peut inhiber partiellement la sécrétion d'aldostérone et rendre le tableau biologique moins parlant.

Les mesures sont faites en principe sans traitement, mais l'HAP entraîne souvent une HTA sévère qui ne permet pas un sevrage thérapeutique. Il faut alors arrêter au moins pendant 6 semaines la spironolactone et pendant 15 jours les diurétiques, bêtabloquants ou antagonistes du système rénine-angiotensine, le traitement faisant appel si nécessaire aux antihypertenseurs centraux, aux alphabloquants ou aux antagonistes des canaux calciques.

D. Diagnostic positif de l'HAP

La signature biologique de l'HAP est une aldostérone plasmatique ou urinaire élevée en présence d'une rénine basse (activité rénine plasmatique ou concentration plasmatique de rénine

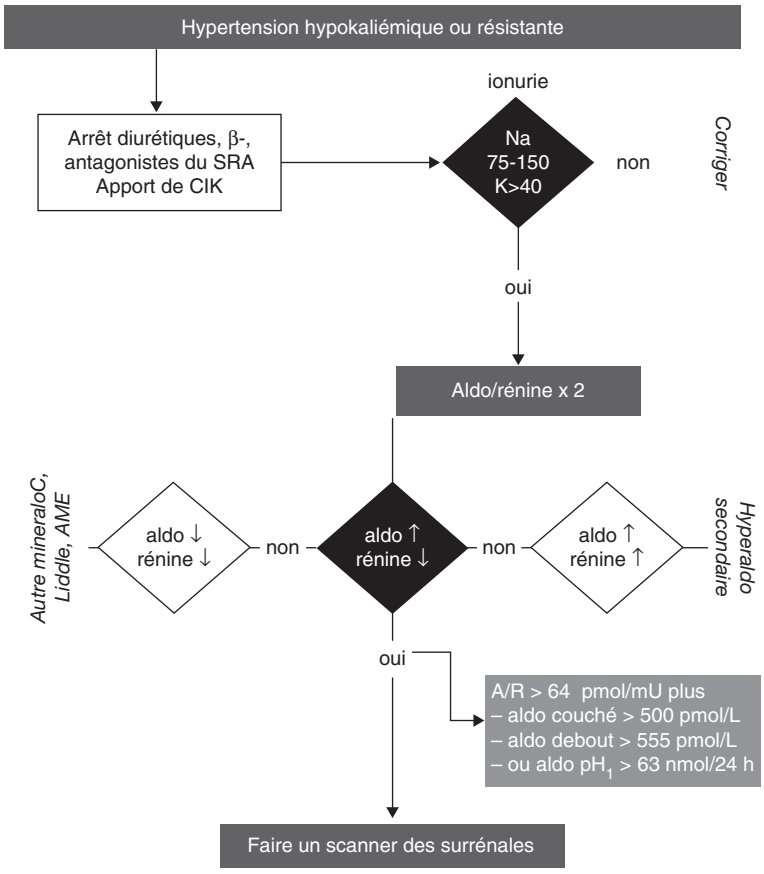


Fig. 14.3. Algorithme d'exploration des hyperminéralocorticismes primaires.
SRA, système rénine-angiotensine ; ClK, chlorure de potassium ; β– : bêtabloquants ; minéraloC, minéralocorticisme ; AME : syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes (par exemple, réglisse).

active), avec élévation du rapport aldostérone/rénine (RAR). L'usage du RAR a l'intérêt de réduire l'influence de l'heure, de la position et des apports sodés car la rénine et l'aldostérone évoluent dans le même sens sous l'influence de ces paramètres. L'usage du RAR en dépistage est à l'origine de l'augmentation de la prévalence des cas diagnostiqués d'HAP.

Les seuils diagnostiques devraient être déterminés pour chaque laboratoire du fait de la diversité des méthodes de mesure de la rénine et de l'aldostérone. L'unité d'HTA de l'hôpital européen Georges-Pompidou utilise les critères suivants (figure 14.3) :

- un RAR (aldostérone sur rénine active) > 64 pmol/mU, à deux reprises en position assise, en prenant comme valeur minimale de rénine 5 mU/l ;
- et une augmentation en valeur absolue de l'aldostérone :
  - aldostérone plasmatique > 555 pmol/L (200 pg/ml),
  - ou aldostérone urinaire hydrolysable à pH_1 > 63 nmol par jour (23 µg par jour).

On détermine au moins deux fois le RAR car la sécrétion d'aldostérone est pulsée, ce qui entraîne une variation à court terme de ce rapport.

E. Tests dynamiques

Les tests dynamiques sont fort nombreux, mal standardisés, et cherchent à démontrer l'autonomie de la sécrétion d'aldostérone. Ils sont moins souvent préconisés que par le passé.

1. Tests de stimulation

Les tests de stimulation par l'orthostatisme prolongé (4 heures de marche) ou par le furosémide intraveineux recherchent en principe un défaut de stimulation, s'il s'agit d'un adénome de Conn, alors que la stimulation serait physiologique en cas d'hyperplasie idiopathique.

2. Tests de freination

Les tests de freination par la charge en sel, par voie orale ou intraveineuse, ou par l'administration de captopril ou d'un minéralocorticoïde exogène, recherchent au contraire une freination de la sécrétion d'aldostérone dans l'hyperplasie idiopathique, absente en principe dans l'adénome de Conn.

En fait, il existe des adénomes de Conn « répondeurs » ou « non répondeurs » à la rénine — c'est-à-dire gardant ou non une dépendance au système rénine-angiotensine — et le bénéfice tensionnel de la chirurgie est similaire dans ces deux formes.

F. Imagerie

L'adénome de Conn typique est un nodule unilatéral de plus de 10 mm (ou de plus de 6 mm s'il est nettement individualisé et hypodense) hypodense. Il ne dépasse généralement pas les 20 mm. Dans l'hyperplasie idiopathique, les surrénales peuvent être épaissies et irrégulières, ou encore d'apparence normale. Le scanner (coupes jointives de 3 mm en apnée) est la meilleure imagerie ; l'imagerie de résonance magnétique, qui a une moindre résolution, est réservée aux cas d'allergie à l'iode.

G. Preuve d'une sécrétion unilatérale d'aldostérone

Beaucoup d'équipes considèrent que la pierre de touche de la décision opératoire est la mise en évidence d'une hypersécrétion unilatérale d'aldostérone. En effet, l'intervention doit retirer une hypersécrétion, et non un adénome qui pourrait être non sécrétant — les tumeurs non sécrétantes des surrénales sont fréquentes et peuvent être fortuitement associées à une hyperplasie idiopathique. La preuve d'une hypersécrétion unilatérale demande le cathétérisme simultané des veines surrénales pour mesurer l'aldostérone et le cortisol. La mesure doit être simultanée par deux cathéters car la sécrétion d'aldostérone est pulsée, variable et à très court terme. On standardise la mesure de l'aldostérone par celle du cortisol pour tenir compte d'une éventuelle dilution de l'effluent surrénal. Le diagnostic d'opérabilité repose sur une asymétrie de sécrétion avec un rapport aldostérone sur cortisol 5 fois plus élevé du côté suspect que du côté sain.

Cet examen est invasif et seulement réalisé dans les centres spécialisés. Il est fréquemment omis en présence d'un HAP avec adénome au scanner, ce qui participe au taux d'échecs de la chirurgie. Il est particulièrement utile si le scanner est douteux, si le patient est jeune (moins de 55 ans) ou si l'HTA est résistante.

H. Décision thérapeutique

Si l'adénome de Conn est confirmé, on propose au patient la chirurgie cœlioscopique en précisant qu'il s'agit d'une tumeur bénigne autorisant l'abstention chirurgicale et que l'HTA n'est pas toujours complètement réversible. La chirurgie guérit l'HTA dans un tiers des cas et en améliore le contrôle dans un autre tiers. La correction d'une éventuelle hypokaliémie, lorsque la chirurgie corrige l'HAP, est en revanche plus constante.

Les paramètres associés à un bon résultat tensionnel sont :

- l'âge (moins de 50–55 ans) ;
- la durée de l'HTA (5 ans ou moins) ;

- une bonne réponse à la spironolactone en monothérapie (mais ce test thérapeutique n'est guère applicable aux HTA sévères ou résistantes) ;
- et la mise en évidence d'une hypersécrétion latéralisée d'aldostérone.

Les autres cas d'HAP, principalement les hyperplasies idiopathiques, relèvent d'un traitement médicamenteux continu. Ce traitement a deux objectifs :

- contrôler l'hypokaliémie si elle est présente, ce qui relève de diurétiques économiseurs de potassium (spironolactone, éplérénone, amiloride) ;
- contrôler la PA, ce qui requiert souvent l'association de plusieurs antihypertenseurs.

En cas d'HTA résistante, le mécanisme est volume-dépendant et peut justifier la combinaison de diurétiques thiazidiques et économiseurs de potassium à fortes doses.

I. Hyperminéralocorticismes familiaux

Dans les cas de révélation précoce avec des antécédents familiaux d'HTA, il faut penser à la possibilité d'un hyperminéralocorticisme familial. Il peut être lié :

- à l'aldostérone :
  - dans l'HAP familial de type 1, sensible à la dexaméthasone, dont le diagnostic repose sur la recherche du gène chimérique caractéristique de cette affection ;
  - dans l'HAP familial de type 2, dont la génomique est actuellement inconnue ;
  - dans l'HAP familial de type 3 (transmission autosomique dominante, mutations germinales d'un canal potassique appelé KCNJ5) ;
- à la désoxycorticostérone, dans le cadre de blocs enzymatiques en 11β et 17α-hydroxylases ; ces blocs décrits chez l'enfant sont très rares ;
- au cortisol dans le syndrome d'excès apparent minéralocorticoïde (AME). Le cortisol est présent dans le sang à des concentrations 100 à 1 000 fois supérieures à celles de l'aldostérone. Normalement, la 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 convertit le cortisol en cortisone au voisinage du récepteur minéralocorticoïde, et la cortisone ne se lie pas au récepteur (cf. *infra*). Une mutation inactivant le gène de cette enzyme permet au cortisol de stimuler le récepteur minéralocorticoïde.

Dans ces deux derniers cas d'hyperminéralocorticisme sans HAP, la rénine et l'aldostérone sont toutes deux effondrées (figure 14.3).

IV. HTA endocrines iatrogènes

Certaines substances ont un effet presseur direct, d'autres réduisent l'efficacité des antihypertenseurs et peuvent induire une résistance au traitement. Leur recherche doit être systématique. Le diagnostic et le traitement d'une HTA iatrogène reposent sur l'arrêt de l'exposition à l'agent presseur quand il est possible. Le facteur le plus fréquemment en cause est l'alcool. Sont décrits ici les stéroïdes et les produits mimétiques ou apparentés.

A. Contraception œstroprogestative

Les œstrogènes de synthèse stimulent la synthèse hépatique d'angiotensinogène et, par ce biais, le système rénine-angiotensine. Ce mode de contraception induit une élévation de la PA, faible mais détectable, qui reste généralement dans les limites normales. La surveillance de la PA doit être systématique lors d'une contraception œstroprogestative.

Certaines patientes développent une HTA, en particulier celles qui ont un surpoids ou des antécédents familiaux d'HTA. En revanche, les antécédents de prééclampsie ou d'HTA de la grossesse ne sont pas des facteurs de développement d'une HTA sous pilule. Il est probable que l'association d'anomalies rénales augmente la susceptibilité à une HTA. Ainsi, il est pos-

sible de détecter une fibrodysplasie des artères rénales ou une hypoplasie rénale segmentaire chez les patientes développant une HTA sévère sous traitement œstroprogestatif. Le traitement hormonal substitutif qui utilise l'œstrogène naturel (17β-œstradiol) n'entraîne pas d'HTA par voie percutanée ou transdermique.

B. Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes induisent une élévation de la PA par :

- la stimulation du récepteur minéralocorticoïde ;
- la potentialisation des effets des catécholamines ;
- l'inhibition de la fonction endothéliale.

Ils peuvent provoquer une HTA à tendance hypokaliémique. La mesure de la PA fait partie du suivi systématique des patients traités par ces agents.

C. Réglisse

Certaines confiseries et le pastis sans alcool contiennent de la réglisse, dont une consommation importante peut élever la PA. Ce produit inhibe la 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 qui convertit le cortisol en cortisone. Normalement, cette enzyme protège le récepteur minéralocorticoïde, sensible au cortisol mais pas à la cortisone. En cas de consommation de réglisse, ou d'un déficit enzymatique génétique (le syndrome d'excès apparent minéralocorticoïde, cf. *supra*), le cortisol stimule le récepteur minéralocorticoïde et induit une HTA avec une hypokaliémie, une rénine et une aldostérone basses.

V. Phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels

A. Pathogénie et définition

Ces tumeurs synthétisent des catécholamines de façon plus ou moins continue. L'adrénaline et la noradrénaline sont, pour l'essentiel, converties en métanéphrines inactives au sein de la tumeur. Seule la fraction non convertie exerce un effet cardiovasculaire : elle élève la PA par la stimulation des récepteurs vasculaires β-adrénergiques et par la stimulation du système rénine-angiotensine ; elle accélère le cœur par l'effet cardiaque α-adrénergique.

Les phéochromocytomes proprement dits dérivent de la médullosurrénale ; les tumeurs sécrétantes qui dérivent d'autres ganglions sympathiques sont appelées paragangliomes fonctionnels. Il existe aussi des paragangliomes non fonctionnels qui n'élèvent pas la PA.

B. Présentation et prévalence

L'expression la plus fréquente de ces tumeurs est l'HTA, particulière par sa variabilité, la tendance à l'hypotension orthostatique et l'association d'une hyperglycémie. Le phéochromocytome est spontanément mortel du fait de poussées hypertensives, de troubles du rythme et de l'évolution de la tumeur : un cas sur dix est malin d'emblée et deux cas « bénins » sur dix récidivent dans les 10 ans.

Le dépistage s'adresse aux hypertendus qui rapportent des céphalées, des sueurs et des palpitations et à ceux dont l'HTA est paroxystique ou associée à un diabète sans surpoids. Il s'adresse également aux patients ayant un syndrome familial prédisposant au phéochromocytome :

- la neurofibromatose de type 1 (NF1) ;
- la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) ;
- la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) (mutation du gène *RET*) ;

- les syndromes phéochromocytome-paragangliomes familiaux, de connaissance récente (mutations des gènes *SDHB*, *SDHD*, *TMEM 127*) ;
- d'autres formes familiales plus rares (*MAX*, *HI2A*, *FH*, *MDH2*…).

L'une de ces quatre maladies est présente dans 40 % de l'ensemble des phéochromocytomes, et dans 15 % environ des cas de phéochromocytomes apparemment sporadiques. Enfin, la recherche d'un phéochromocytome fait partie de l'enquête étiologique des « incidentalomes » (tumeurs surrénales de découverte fortuite). C'est une cause rare d'HTA (de l'ordre de 1 sur 1 000 hypertendus).

C. Diagnostic positif

Il repose sur la mesure des métanéphrines plasmatiques ou urinaires (métabolites des catécholamines, également appelés dérivés méthoxylés) (figure 14.4). On peut utiliser le rapport métanéphrines urinaires totales sur créatinine. Les catécholamines (adrénaline, noradrénaline) sont produites de façon intermittente par le phéochromocytome, et le stress les élève de façon non spécifique, si bien que la mesure des catécholamines a une médiocre valeur diagnostique.

D. Imagerie

Elle précise le nombre, le siège et les rapports de la (ou des) tumeur(s), et détecte d'éventuelles métastases. Les phéochromocytomes de l'adulte sont uniques dans la majorité des cas et le diamètre moyen de la tumeur est de 5 cm. Ils sont donc faciles à localiser par échographie, scanner (figure 14.5c) ou IRM. Les vrais problèmes sont de méconnaître une tumeur extra-surrénale, c'est-à-dire un paragangliome ou des tumeurs multiples, et de diagnostiquer les phéochromocytomes malins sur la présence de métastases.

Dans l'ordre décroissant de fréquence, les paragangliomes sécrétants siègent dans l'organe de Zuckerkandl, la vessie, les hiles rénaux, le médiastin postérieur, le péricarde et le cou. Ces tumeurs ectopiques diffèrent des phéochromocytomes par un risque supérieur d'évolution maligne. Un paragangliome non sécrétant peut être associé à un phéochromocytome ou à un paragangliome sécrétant.

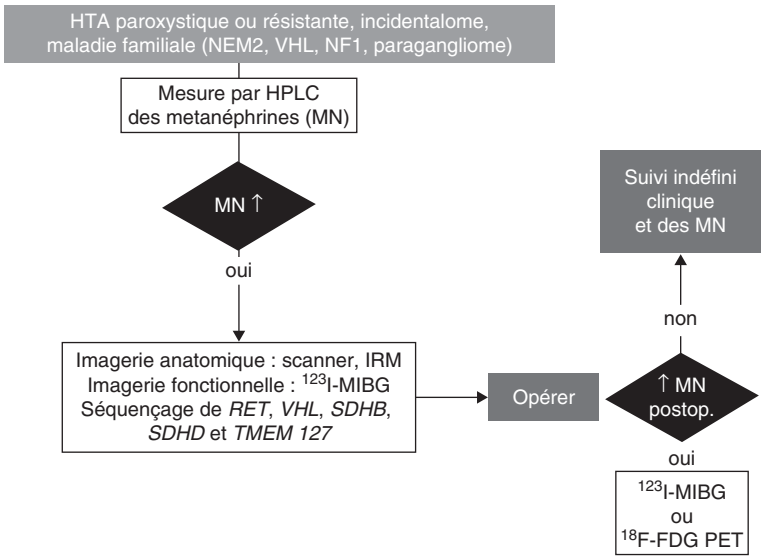


Fig. 14.4. Algorithme pour l'exploration et la surveillance des phéochromocytomes et paragangliomes.
HPLC, chromatographie liquide à haute pression ; MN, métanéphrines ; SDH, succinate déshydrogénase ; PET, tomographie par émission de positons ; postop., postopératoire.

L'imagerie anatomique est systématiquement complétée par un examen de médecine nucléaire — il existe plusieurs traceurs disponibles, le plus souvent la scintigraphie à la MIBG (figure 14.5) — pour détecter des tumeurs ectopiques ou multiples ainsi que des métastases (figure 14.4). Les paragangliomes non fonctionnels ne fixent habituellement pas ce traceur.

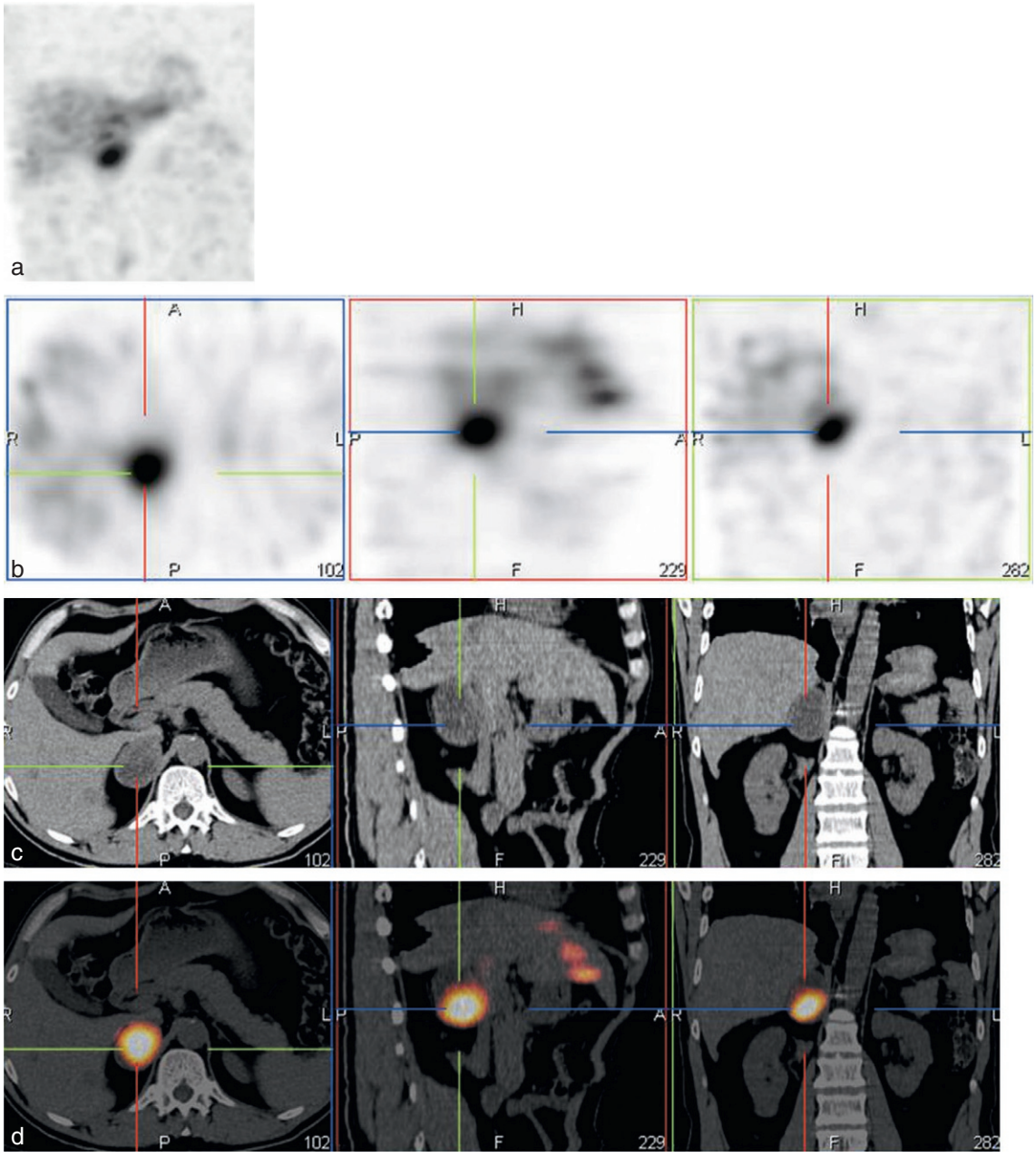


Fig. 14.5. Scintigraphie d'un phéochromocytome unilatéral droit.
a. Cliché scintigraphique abdominal de face visualisant une fixation unilatérale se projetant sur la partie inférieure de l'aire hépatique. **b.** Clichés centrés permettant de rattacher la fixation à l'aire surrénalienne. **c.** Scanner mettant en évidence une tumeur surrénalienne droite. **d.** Fusion des images SPECT/CT : la fixation au MIGB correspond bien à la masse surrénalienne.

E. Enquête génétique

Même en l'absence d'antécédent familial, il faut dépister une maladie génétique associée :

- recherche de taches « café au lait » ou de neurofibromes (NF1) ;
- examen ophtalmologique à la recherche de nodules de Lisch (NF1) ou d'hémangioblastomes (VHL).

Le diagnostic de NF1 reste fondé sur la clinique car le phénotype de cette maladie est caractéristique chez l'adulte.

On recommande désormais un dépistage des autres maladies par un test génétique :

- recherche de mutation des gènes *RET* ou *VHL* pour détecter une NEM2 ou un VHL ;
- test des gènes *SDHB*, *SDHD* et *TMEM 127* pour détecter les phéochromocytomes ou les paragangliomes familiaux.

Ce dépistage a une portée diagnostique pour le patient et sa famille, importe à la sécurité opératoire (présence possible d'hémangioblastomes cérébelleux dans le VHL), et a une valeur pronostique : les récidives sont 16 fois plus fréquentes pour les cas familiaux par rapport aux cas sporadiques.

F. Traitement et surveillance postopératoire

Le traitement chirurgical est toujours indiqué du fait du risque évolutif, même si la réversion de l'HTA est inconstante, notamment quand l'âge augmente. La chirurgie demande une bonne préparation et une équipe d'anesthésistes et de chirurgiens expérimentés.

Le risque de récidive et la nécessité d'une surveillance à long terme doivent être expliqués au patient. Cette surveillance est annuelle, clinique (symptômes, PA) et biologique (mesure de la glycémie et des métanéphrines), l'imagerie intervenant si la biologie est positive.

VI. Syndrome de Cushing

(Cf. aussi item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire ».)

Le terme de syndrome de Cushing regroupe toutes les situations conduisant à une hypersécrétion de cortisol (hypercortisolisme ou hypercorticisme) endogène. Le syndrome de Cushing est rarement révélé par une HTA, bien qu'elle y soit en majorité présente.

A. Manifestations cliniques

Le syndrome de Cushing sera donc recherché dans l'exploration d'une HTA lorsque les données cliniques apportent des arguments supplémentaires pour ce diagnostic. Les principales manifestations cliniques sont résumées sur le tableau 14.3. L'existence d'une prise de poids et d'une répartition faciotronculaire de la masse grasse, d'une érythrose faciale et de signes d'hypercatabolisme cutané, osseux ou musculaire (vergetures larges et pourpres, ostéoporose, amyotrophie, etc.) sont évocateurs. Les troubles des règles sont fréquents ainsi que l'hypogonadisme d'origine centrale. Les troubles thymiques peuvent aussi être présents. Les troubles de la tolérance glucidique et le diabète sont associés à l'hypercorticisme. L'hypokaliémie par fuite urinaire du potassium peut aussi être secondaire à l'hypersécrétion de cortisol, indépendamment d'un hyperaldostéronisme. Il est donc finalement fréquent de se trouver devant un sujet diabétique et hypertendu avec des arguments souvent peu spécifiques mais malgré tout évocateurs d'hypercorticisme (érythrose faciale, prise de poids avec tendance à une répartition faciotronculaire de la masse grasse, etc.).

Tableau 14.3. Prévalence des principaux signes de syndrome de Cushing

	Syndrome confirmé	Syndrome non confirmé	*p*
Acné	0,52	0,24	< 0,05
Ecchymoses	0,53	0,06	< 0,05
Faiblesse musculaire	0,65	0,07	< 0,05
Hirsutisme	0,50	0,29	< 0,05
Œdèmes	0,38	0,17	< 0,05
Ostéoporose	0,64	0,03	< 0,05
PA diastolique > 105 mm Hg	0,39	0,17	< 0,05
Vergetures pourpres	0,46	0,22	< 0,05
Intolérance au glucose	0,88	0,77	NS
Troubles des règles	0,72	0,51	NS

NS, non significatif.

B. Étiologie du syndrome de Cushing (figure 14.6)

L'hypercorticisme peut être d'origine primitivement surrénale (ACTH-indépendant) ou secondaire à une hypersécrétion d'ACTH (ACTH-dépendant).

La cause la plus fréquente (deux tiers) est la maladie de Cushing (= adénome corticotrope, le plus souvent < 1 cm) (cf. item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire »). La maladie de Cushing est plus fréquente chez la femme (sex-ratio de 2,8).

La sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur non hypophysaire est plus rare (7 à 15 % des cas de syndrome de Cushing). Il peut s'agir de tumeurs neuroendocrines différenciées bronchiques (carcinoïdes, parfois difficiles à localiser du fait de leur petite taille), de cancers pulmonaires à petites cellules, de tumeurs du pancréas endocrine, de tumeurs thymiques, de phéochromocytomes, de cancers médullaires de la thyroïde, etc. Les tumeurs corticosurrénales représentent 20 à 25 % des syndromes de Cushing et peuvent être bénignes (adénomes) ou malignes (corticosurrénalomes). L'adénome sécrétant surrénalien est responsable en règle générale de l'hypersécrétion d'un type unique de stéroïde :

- soit l'aldostérone (adénome de Conn entraînant l'HAP décrit plus haut) ;
- soit le cortisol (adénome donnant un syndrome de Cushing ACTH-indépendant).

Le corticosurrénalome est souvent plurisécrétant : cortisol, androgènes et minéralocorticoïdes et/ou précurseurs des stéroïdes. La présentation clinique du syndrome de Cushing pourra être influencée par l'étiologie et le type de sécrétion.

C. Diagnostic positif

Les explorations biologiques sont une étape importante du diagnostic de syndrome de Cushing. Si dans des situations d'hypercortisolisme franc, la confirmation de la suspicion diagnostique est souvent facile, il est parfois plus délicat d'affirmer l'hypercortisolisme dans des formes mineures ou débutantes. Le problème du diagnostic différentiel avec un hypercortisolisme modéré « fonctionnel », dans le cadre d'un « pseudo-syndrome de Cushing » (dépression surtout, éthylisme ou, plus rarement, anorexie, etc.), peut alors se poser.

1. Explorations de base

Elles reposent sur la mesure de la cortisolémie, de la cortisolurie et, dans certains cas, du cortisol salivaire.

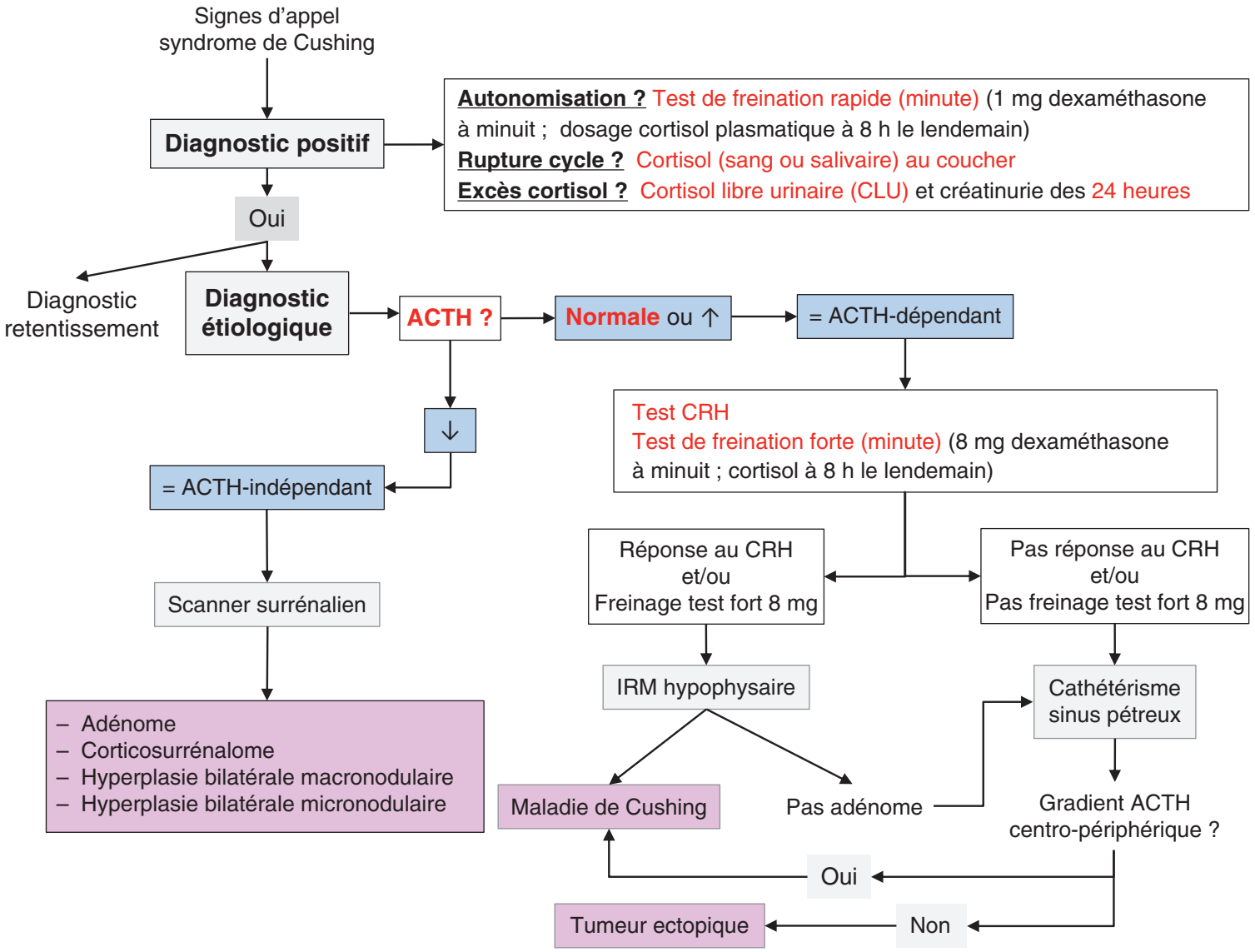


Fig. 14.6. **Algorithme pour une suspicion de syndrome de Cushing.**

Cortisolémie

La cortisolémie évalue la concentration plasmatique du cortisol total, c'est-à-dire la fraction libre et la fraction liée (principalement à la CBG, *Cortisol Binding Globulin*). Le sujet normal présente un rythme nycthéméral, la cortisolémie est maximale le matin vers 8 h et minimale entre minuit et 4 h du matin. L'hypercortisolisme est d'abord une abolition de ce rythme, éventuellement suivi d'une élévation absolue de la cortisolémie. La mesure du cortisol plasmatique est inutile le matin pour le diagnostic de syndrome de Cushing (50% de faux négatif), mais nécessaire au coucher (vers minuit), pour mettre en évidence une rupture du cycle. Le cortisol plasmatique est difficilement mesurable au coucher en ambulatoire.

Cortisol salivaire

Le cortisol salivaire a en revanche, dans cette situation, l'avantage d'être facilement réalisable à domicile et d'offrir une grande sensibilité diagnostique. Le cortisol salivaire est un indicateur du cortisol libre plasmatique et son résultat est donc indépendant des taux de CBG. Il est utile dans le cas d'une élévation des taux de CBG (par exemple sous œstroprogestatifs ou sous op'DDD), où la cortisolémie serait élevée, même en l'absence d'augmentation du cortisol libre. Cet examen n'est pas encore remboursé par la Sécurité sociale et n'est réalisé que dans certains centres.

Cortisolurie

La mesure de la cortisolurie sur 24 heures est l'intégration des taux de cortisol libre circulant. Sous réserve d'un recueil urinaire sur 24 heures correct (à bien expliquer au patient et à vérifier par la mesure simultanée de la créatininurie), la cortisolurie a une grande sensibilité (94 à 100 %) pour le diagnostic d'hypercortisolisme. Même si les études sont en faveur d'une bonne spécificité, il faut se méfier des élévations modestes de la cortisolurie qui peuvent s'observer dans le cadre du pseudo-syndrome de Cushing ou lors d'un recueil incorrect des urines. À l'inverse, le diagnostic de syndrome de Cushing est en général certain lorsque la cortisolurie sur 24 heures est régulièrement supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale.

2. Explorations dynamiques

Le principe des différents tests de freinage à la dexaméthasone est fondé sur le rétrocontrôle négatif exercé physiologiquement par le cortisol (et les corticoïdes) sur l'axe corticotrope au niveau hypothalamo-hypophysaire. La dexaméthasone n'est pas dosée après sa prise lorsque l'on mesure la cortisolémie. Deux tests de freinage sont classiquement utilisables pour le diagnostic positif d'hypercortisolisme :

- le **freinage minute** (+++), soit 1 mg de dexaméthasone à minuit et prélèvement de la cortisolémie à 8 h le matin ;
- le freinage faible (moins utilisé à l'heure actuelle), soit 2 mg de dexaméthasone par jour pendant 48 heures et recueil de la cortisolurie sur 24 heures le deuxième jour.

Le test de freinage minute a l'avantage de la simplicité et peut se réaliser en ambulatoire. Il manque cependant de spécificité et peut donner un faux positif chez les patients présentant une augmentation de la CBG (par exemple sous œstrogènes, comme la contraception orale, ou sous traitement par op'DDD) ou traités par inducteurs enzymatiques, qui augmentent le catabolisme de la dexaméthasone. Le seuil de 18 ng/ml (50 nmol/l) est utilisé pour son interprétation : un sujet sans hypercorticisme présente après freinage une cortisolémie inférieure à ce seuil.

Le test de freinage faible est plus lourd à réaliser mais a l'avantage d'être fondé sur la mesure du cortisol libre. Il aurait ainsi une plus grande spécificité, ce qui contribue classiquement à le considérer comme un test de confirmation d'un freinage minute anormal, c'est-à-dire insuffisant.

D. Diagnostic étiologique

Une fois le diagnostic d'hypercortisolisme formellement établi, la première étape du diagnostic étiologique vise à préciser son caractère ACTH-indépendant (tumeur de la surrénale) ou,

au contraire, ACTH-dépendant (maladie de Cushing ou sécrétion ectopique d'ACTH). Cette étape repose sur le dosage d'ACTH plasmatique qui, pour être fiable, doit être fait selon des conditions rigoureuses dans un laboratoire d'hormonologie. L'ACTH d'un sujet normal varie en règle générale entre 20 et 80 pg/ml. Un taux d'ACTH supérieur à 15 pg/ml est inadapté à l'excès de cortisol et affirme le caractère ACTH-dépendant du syndrome de Cushing. Un taux inférieur à 5 pg/ml par dosage IRMA (immunoradiométrique) affirme le caractère ACTH-indépendant. Un taux entre 5 et 15 pg/ml se rencontre parfois et nécessite des explorations plus spécialisées, notamment par des tests dynamiques (test à la CRH, *Corticotropin Releasing Hormone*).

1. ACTH-indépendant

L'exploration d'un syndrome de Cushing ACTH-indépendant repose sur le scanner des surrénales, permettant alors de visualiser le plus souvent une tumeur unilatérale (adénome ou cancer) ou une hyperplasie bilatérale.

2. ACTH-dépendant

Le syndrome de Cushing ACTH-dépendant nécessite de recourir à des explorations biologiques plus spécialisées : principalement un test fort à la dexaméthasone (8 mg), un test à la CRH et éventuellement un test à l'arginine-vasopressine (Minirin®). En fonction des situations, les examens d'imagerie seront centrés sur l'hypophyse (IRM) ou à la recherche d'une tumeur ectopique (TDM thoracique et/ou abdominal le plus souvent, dans un premier temps). Les cas difficiles (explorations biologiques discordantes, imagerie peu ou non significative) seront explorés par dosage d'ACTH lors d'un cathétérisme des sinus caverneux en centre spécialisé (cf. item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire »).

VII. Causes rares d'HTA endocrine

- Les **tumeurs à rénine**, entraînant un hyperréninisme primaire, sont développées à partir de l'appareil juxtaglomérulaire et sécrètent de la prorénine et de la rénine active. L'orientation est donnée par une hypokaliémie témoignant d'un hyperaldostéronisme secondaire (rénine et aldostérone élevées). Ce tableau oriente vers une ischémie rénale, mais l'artériographie ne montre pas de sténose artérielle ou d'infarctus rénal. Il est rare que l'artériographie opacifie la tumeur, qui est petite, corticale, souvent vascularisée par le cercle exorénal. Le diagnostic d'imagerie repose sur le scanner montrant une image tissulaire, hypodense, voisine de la corticale. L'HTA est réversible par la chirurgie s'il ne s'agit pas d'une sécrétion paranéoplasique.
- L'HTA est fréquente dans l'**acromégalie** et peut être améliorée par la correction de l'hypersécrétion d'hormone de croissance.
- On trouve souvent une HTA dans la dysthyroïdie et l'hyperparathyroïdie, mais le traitement de ces affections ne guérit pas l'HTA, si bien que l'association ne paraît pas causale.

Points clés

- L'évocation d'une HTA secondaire doit être systématique devant toute hypertension pour ne pas méconnaître une HTA potentiellement curable.
- L'enquête initiale (interrogatoire, examen clinique, dosage de la kaliémie) est systématiquement reprise en cas de résistance thérapeutique (PA > 140/90 mm Hg malgré trois antihypertenseurs dont un diurétique).

- On estime que pour cent HTA, cinq à vingt sont secondaires, dont trois à cinq potentiellement curables.
- Les HTA curables sont les HTA iatrogènes, les HTA associées aux sténoses de l'artère rénale et les HTA endocrines, principalement liées à des anomalies surrénaliennes.
- Les causes surrénaliennes d'HTA sont les hyperaldostéronismes primaires, les phéochromocytomes et les syndromes de Cushing.
- Le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire, suspecté devant l'association HTA et hypokaliémie ou en cas d'HTA résistante, est dépisté par le rapport aldostérone sur rénine, réalisé dans des conditions standardisées.
- La chirurgie par voie cœlioscopique est généralement proposée en cas d'adénome de Conn mais la guérison de l'HTA est inconstante. En cas d'hyperplasie, on a recours à un traitement médical, notamment par les anti-aldostérone.
- Les phéochromocytomes et les paragangliomes peuvent se manifester par une HTA paroxystique ou permanente ; 30 à 40% d'entre eux s'intègrent dans un syndrome de prédisposition génétique dont la recherche doit être systématique.
- Le diagnostic positif repose sur les dosages de métanéphrines plasmatiques ou urinaires ; le diagnostic de localisation fait appel au scanner abdominal et à un examen de médecine nucléaire.
- Le traitement est chirurgical, effectué par une équipe expérimentée.
- L'HTA est présente dans la majorité des syndromes de Cushing mais en constitue rarement le mode de révélation.
- Le syndrome de Cushing sera recherché dans l'exploration d'une HTA lorsque les données cliniques apportent des arguments pour ce diagnostic (prise de poids, répartition faciotronculaire de la masse grasse, érythrose faciale, signes d'hypercatabolisme cutané, osseux ou musculaire).

Pour en savoir plus

	Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. HAS, juillet 2005.http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hta_patient_adulte_synthese.pdf
	Société française d'hypertension artérielle, janvier 2013. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/12/Recommandation-SFHTA-2013-Prise-en-charge-HTA-de-lAdulte.pdf

Pour en savoir plus

Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. HAS, juillet 2005. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hta_patient_adulte_synthese.pdf

Société française d'hypertension artérielle, janvier 2013. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/12/Recommandation-SFHTA-2013-Prise-en-charge-HTA-de-lAdulte.pdf

This page intentionally left blank

CHAPITRE
15

Item 238 – UE 8 Hypoglycémie

I. Définition
II. Physiopathologie
III. Symptômes et signes
IV. Causes

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une hypoglycémie.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

Le diagnostic d'une hypoglycémie est généralement aisé dans le contexte du diabète traité par insuline (cf. item 245 au chapitre 22), sulfonylurées (sulfamides hypoglycémiants) ou glinides. En dehors de ce contexte, le diagnostic peut être difficile et est souvent porté par excès, en particulier chez des patients qui viennent en consultation avec la ferme conviction d'avoir des « hypoglycémies ». Cela conduit à la réalisation d'examens inutiles, coûteux et non dépourvus de risques.

La démarche diagnostique demande beaucoup de rigueur aux deux étapes : celle du *diagnostic positif* et celle du *diagnostic étiologique*. L'étape du diagnostic étiologique est dominée par la recherche d'un insulinome, cause la plus fréquente des hypoglycémies tumorales de l'adulte.

La plupart des hypoglycémies surviennent à distance des repas. Les hypoglycémies postprandiales immédiates, réactives, après chirurgie du pylore et surtout de restriction de l'estomac sont de diagnostic facile. Finalement, les hypoglycémies dites « fonctionnelles » restent un diagnostic incertain, qu'on ne devrait pas évoquer, surtout pas pour se débarrasser d'un patient anxieux et hypochondriaque.

I. Définition

Le diagnostic d'hypoglycémie repose sur la constatation simultanée de signes de neuroglucopénie et d'une glycémie basse, et sur la correction des symptômes lors de la normalisation de la glycémie : c'est la triade de Whipple.

Dans cette définition, deux points méritent l'attention :

- les symptômes et la glycémie basse doivent être simultanés ;
- les symptômes spécifiques de neuroglucopénie doivent être différenciés de ceux, peu spécifiques et inconstants, de la réaction adrénergique qui accompagne l'hypoglycémie.

Ainsi, une glycémie basse isolée ne suffit pas à porter le diagnostic : la glycémie normale d'une femme après 72 heures de jeûne peut atteindre 0,30 g/l (1,7 mmol/l). La correction des symptômes après prise d'une boisson sucrée est, dans le cas général en dehors du diabète, de bien peu de spécificité.

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Le niveau seuil de glycémie habituellement retenu pour le diagnostic d'une hypoglycémie en dehors du diabète est de 0,50 g/l (2,8 mmol/l). Chez le diabétique, la valeur retenue est de 0,60 g/l (3,3 mmol/l).

II. Physiopathologie

Plusieurs systèmes hormonaux participent au maintien de la glycémie entre 0,60 et 0,90 g/l (3,3 à 5,0 mmol/l) à jeun et 1,20 à 1,30 g/l (6,7 à 7,2 mmol/l) après les repas. Lors d'un jeûne prolongé, la glycémie baisse et le cerveau utilise d'autres substrats, essentiellement les corps cétoniques.

Les principales hormones qui ont un effet significatif sur la glycémie sont :

- l'insuline, principal facteur hypoglycémiant, dont la concentration s'élève après le repas et diminue pendant le jeûne ;
- les facteurs de croissance apparentés à l'insuline, IGF-1 et IGF-2, dont l'effet hypoglycémiant n'est significatif que pour des concentrations très fortes, pharmacologiques ou tumorales ;
- les hormones dites de contre-régulation, qui ont un effet hyperglycémiant :
  - le glucagon ;
  - l'hormone de croissance (GH) ;
  - les catécholamines ;
  - le cortisol ;
  - plus accessoirement, la somatostatine.

Une hypoglycémie peut être la conséquence :

- d'une sécrétion inappropriée d'insuline ;
- ou, plus rarement et en particulier chez l'adulte :
  - d'un défaut de sécrétion d'une des hormones dont l'effet est essentiellement hyperglycémiant, en particulier de la GH ou du cortisol ;
  - d'un déficit de néoglucogenèse (insuffisance hépatique ou rénale sévère) ;
  - d'un défaut de substrat (cachexie).

Lors de la baisse de la glycémie induite par une injection d'insuline chez des témoins, on observe que :

- le glucagon, l'adrénaline et l'hormone de croissance sont sécrétés lorsque la glycémie baisse en dessous de 0,65 g/l (3,6 mmol/l) ;
- le cortisol est sécrété lorsque la glycémie baisse en dessous de 0,60 g/l (3,3 mmol/l) ;
- les symptômes apparaissent lorsque la glycémie baisse en dessous de 0,55 g/l (3 mmol/l) et les troubles cognitifs en dessous de 0,35 g/l (2 mmol/l).

Lors de la répétition des épisodes d'hypoglycémie, en particulier chez le diabétique traité par insuline, les seuils de sécrétion des hormones de « contre-régulation » s'abaissent, les symptômes neurovégétatifs s'atténuent ou sont retardés, de sorte que les symptômes de dysfonction cérébrale sont au premier plan.

III. Symptômes et signes

A. Signes de neuroglucopénie

Ces signes sont la manifestation d'une dysfonction focale ou généralisée du système nerveux. Ils sont multiples, mais généralement similaires d'un épisode à l'autre chez un même patient.

Il peut s'agir :
- de faim brutale ;
- de troubles de concentration, de fatigue, de troubles de l'élocution, du comportement ou de symptômes psychiatriques francs ;
- de troubles moteurs, d'hyperactivité, de troubles de la coordination des mouvements, de tremblements, d'hémiparésie, de diplopie, de paralysie faciale, etc. ;
- de troubles sensitifs, de paresthésies d'un membre, de paresthésies péribuccales ;
- de troubles visuels ;
- de convulsions focales ou généralisées ;
- de confusion.

B. Coma hypoglycémique

Au maximum, le coma hypoglycémique présente souvent les caractéristiques suivantes :
- de profondeur variable, jusqu'à des comas très profonds ;
- de début brutal ;
- souvent agité, avec des sueurs profuses ;
- avec des signes d'irritation pyramidale et hypothermie.

Chez tout patient présentant des troubles de conscience de quelque profondeur que ce soit, il est de règle de mesurer immédiatement la glycémie.

À ces symptômes de neuroglucopénie s'associent souvent des signes de la réaction adrénergique (neurovégétative) à l'hypoglycémie :
- anxiété, tremblements, sensation de chaleur ;
- nausées ;
- sueurs ;
- pâleur ;
- tachycardie, palpitations.

Ces symptômes sont souvent brutaux, favorisés par le jeûne et l'exercice physique.

IV. Causes

A. Hypoglycémies chez le diabétique

Les hypoglycémies les plus fréquentes surviennent chez les diabétiques traités par de l'insuline et des hypoglycémiants oraux (insulino-sécrétagogues). Ces causes sont traitées dans l'item 245 au chapitre 22.

B. Insulinomes

L'insulinome (+++) est la première cause tumorale d'hypoglycémie. Même s'il s'agit d'une tumeur rare (moins de 5 cas par million et par an), il s'agit de la plus fréquente des tumeurs neuroendocrines fonctionnelles du pancréas (cf. item 305 au chapitre 30).

L'insulinome est souvent isolé mais peut s'inscrire, chez 5 % des patients, dans un contexte de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1), où il est alors volontiers multiple.

C'est habituellement une tumeur bénigne. Elle est maligne dans seulement 10 % des cas et la malignité ne peut être affirmée que par la présence de métastases.

C'est le plus souvent une tumeur de petite taille (90 % font moins de 2 cm et 30 % moins de 1 cm), ce qui rend parfois le diagnostic topographique préopératoire difficile.

1. Clinique

L'insulinome entraîne des épisodes d'hypoglycémie, parfois très épisodiques, chez des adultes souvent jeunes et bien portants. Les signes de neuroglucopénie sont rarement au premier plan et souvent mal rapportés par le patient. L'interrogatoire doit les rechercher. Souvent la symptomatologie est dominée par les manifestations adrénergiques. Le diagnostic est ainsi souvent retardé, même chez des patients ayant de fréquents épisodes ; certains patients reçoivent pendant plusieurs années des diagnostics neurologiques ou psychiatriques divers.

Les épisodes d'hypoglycémie surviennent plus volontiers à jeun ou à l'effort, même s'il ne s'agit pas d'un critère absolu ; la répétition des épisodes peut s'accompagner d'une prise de poids chez 30 % des patients.

2. Diagnostic

Diagnostic positif

Le diagnostic de sécrétion inappropriée d'insuline est souvent facile au cours de l'épreuve de jeûne lors d'une hypoglycémie (< 0,45 g/l), alors que la concentration d'insuline est ≥ 3 mUI/l et celle de peptide C ≥ 0,6 ng/ml. La concentration de pro-insuline est le plus souvent ≥ 5 pmol/l.

La figure 15.1 présente les paramètres biologiques et hormonaux d'une épreuve de jeûne mettant en évidence une sécrétion inappropriée d'insuline chez une patiente présentant un insulinome :

- dernier repas pris la veille au soir à 20 h ;
- les glycémies de début d'épreuve ne suffisaient pas au diagnostic, en l'absence de symptômes ;
- symptômes de neuroglucopénie avec glycémie basse après 11 heures (asthénie, diplopie), conduisant à l'arrêt immédiat de l'épreuve avec réalisation d'un prélèvement veineux et à la correction immédiate des symptômes lors du re-sucrage oral ;
- l'insulinémie est dans une fourchette normale mais inadaptée à la glycémie ;
- le peptide C à 1,8 ng/ml prouve que l'hypoglycémie n'est pas due à une injection d'insuline ;



	8 h	10 h 30	13 h 30	15 h 30	15 h 33	15 h 36
Glycémie (g/L)	0,45	0,45	0,4	0,2	0,21	0,2
Insulinémie (µU/mL) valeurs N au réveil 2-9	5	8	7	8	9	9
Peptide C (µg/L) valeurs N au réveil 1,5-5	2,4	2,6	2,4	2,6	2,7	2,7
Proinsuline (pmol/L) valeurs N au réveil 6,4-9	116	70	136	124	125	120
Corps cétoniques (urines)	–	–	–	–	–	–
Sulfamides hypoglycémiants				–	–	–

Fig. 15.1. Épreuve de jeûne typique chez une patiente présentant un insulinome.
Dernier repas pris la veille au soir à 20 h. Les glycémies basses de début d'épreuve ne suffisaient pas au diagnostic, en l'absence de symptômes. Symptômes de neuroglucopénie, avec glycémie basse à 15 h (pâleur, lenteur d'idéation), conduisant à l'arrêt immédiat de l'épreuve et à la correction immédiate des symptômes lors du resucrage oral. L'insulinémie est dans une fourchette normale mais totalement inadaptée à la glycémie : elle devrait être indosable pour une telle glycémie. Le peptide C dosable prouve que l'hypoglycémie n'est pas due à une injection d'insuline. L'absence de sulfamides hypoglycémiants dans le plasma prouve que l'hypoglycémie n'est pas la conséquence de la prise de sulfonylurée. Comme c'est souvent le cas, l'élévation de la pro-insuline est disproportionnée par rapport à celle de l'insuline.

- l'absence de sulfamides hypoglycémiants dans le plasma prouve que l'hypoglycémie n'est pas la conséquence de la prise de sulfonylurée ;
- enfin, on retrouve une élévation de la pro-insuline ;
- au terme du jeûne, les β-hydroxybutyrates sont inférieurs à 2 700 µmol/l.

Diagnostic différentiel (+++)

Deux diagnostics dominent le diagnostic différentiel : prise cachée d'insuline et de sulfonylurées. De telles prises cachées (hypoglycémies « factices ») sont souvent le fait de patients proches du milieu médical ou d'un diabétique et qui ont parfois des antécédents psychiatriques. Exceptionnellement l'administration cachée est le fait d'un tiers, dans un but criminel ou dans le cadre d'un syndrome de Münchhausen « par procuration ».

Chez les patients qui ont des prises cachées d'insuline lors de l'épreuve de jeûne, le plus souvent le tableau biologique est le suivant : hypoglycémie avec une insuline dosable voire très augmentée, alors que le peptide C et la pro-insuline sont indosables.

Chez les patients qui ont des prises cachées de sulfonylurées, le tableau biologique est le suivant : hypoglycémie avec une insuline et un peptide C dosables, similaire au tableau de l'insulinome. Il est de règle de doser les sulfonylurées en fin d'épreuve de jeûne à la moindre suspicion.

De manière exceptionnelle chez l'adulte, la sécrétion inappropriée d'insuline peut être secondaire à une nésidioblastose, hyperplasie diffuse des îlots des cellules β pancréatiques. Le tableau biologique est similaire à celui de l'insulinome mais « classiquement » les hypoglycémies surviennent après les repas plutôt qu'à jeun et l'épreuve de jeûne peut être normale, sans hypoglycémies authentifiées.

Plus rarement, on peut observer des hypoglycémies chez des patients ayant de volumineuses tumeurs responsables d'une sécrétion d'IGF-2.

Diagnostic topographique

C'est l'étape difficile du diagnostic chez des patients dont les tumeurs sont de petite taille et dans un organe profond. Il est néanmoins nécessaire avant de proposer une chirurgie, de localiser la tumeur et de pouvoir affirmer qu'elle est unique.

Deux examens dominent cette étape et doivent être combinés chez tous les patients :

- le scanner en coupe fine du pancréas, avec coupes en phase artérielle précoce (figure 15.2).
- l'écho-endoscopie, qui n'a de valeur que si elle est faite par un médecin habitué à ce diagnostic (figure 15.3).

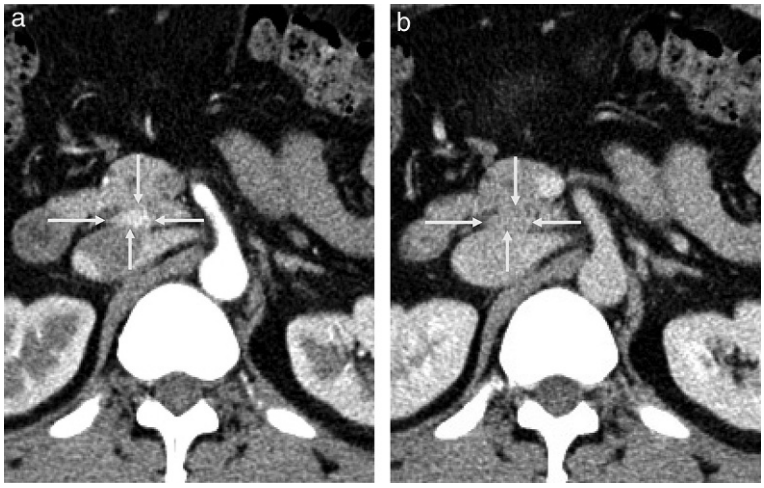


Fig. 15.2. Diagnostic topographique d'insulinome : scanner pancréatique avec produit de contraste.
a. Temps artériel. **b.** Temps portal.

L'échographie transpariétale est opérateur-dépendant. L'IRM peut aider à la localisation de l'insulinome. La scintigraphie à la somatostatine manque de sensibilité et n'a d'intérêt que si elle est positive. Récemment, la scintigraphie des récepteurs du GLP-1 a montré des résultats prometteurs dans la localisation et la détection préopératoire des insulinomes, en particulier dans le contexte d'une MEN1 — elle n'est actuellement pas disponible en France.

Les chirurgiens complètent les données de l'écho-endoscopie et du scanner en coupe fine par la palpation peropératoire du pancréas voire une échographie peropératoire.

3. Traitement

Le traitement de l'insulinome repose sur l'exérèse chirurgicale de la tumeur (figure 15.4). Le chirurgien peut faire une simple énucléation de la tumeur sous laparoscopie ; ailleurs, le patient peut bénéficier d'une pancréatectomie gauche ou d'une duodéno-pancréatectomie céphalique.

En attendant la chirurgie, certains prescrivent du diazoxide. Les réponses aux analogues de la somatostatine de première génération sont inconstantes, avec parfois des réponses paradoxales (aggravation des épisodes d'hypoglycémie).

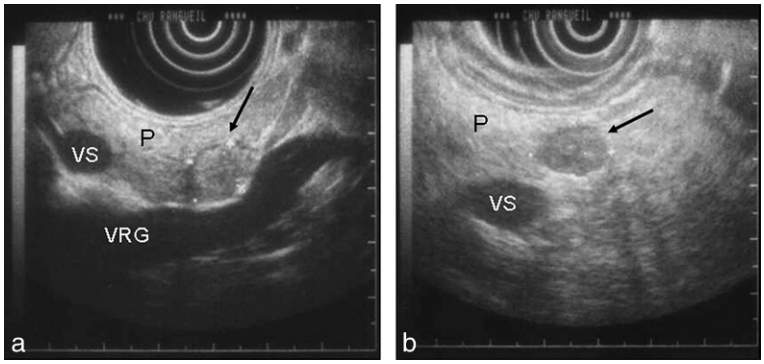


Fig. 15.3. Diagnostic topographique d'insulinome : écho-endoscopie pancréatique.
a. Isoéchogène. **b.** Hypoéchogène.

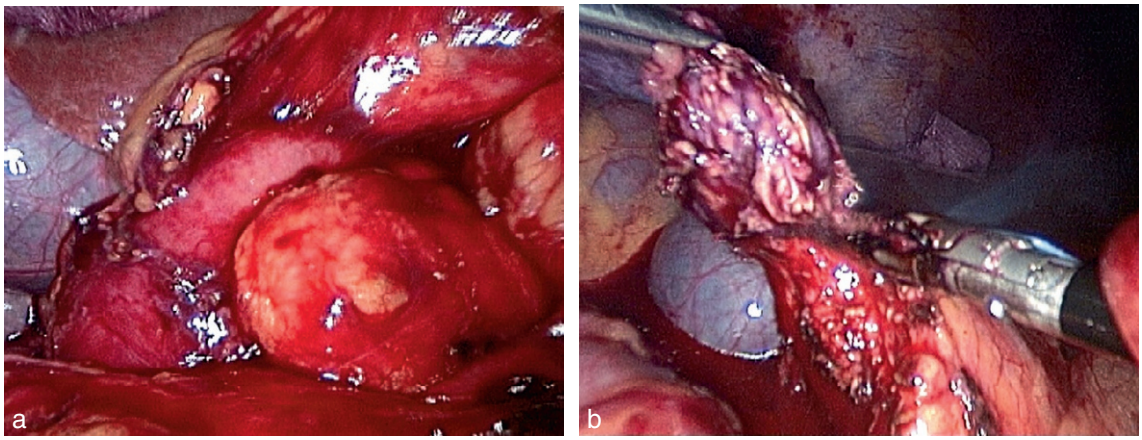


Fig. 15.4. Énucléation d'un insulinome sous cœlioscopie avec hémostase par ultracision.

Nouvelle recommandation de la Société Française d'Endocrinologie (2013)

Chez un patient ayant présenté une triade de Whipple, une glycémie ≤ 0,45 g/l (spontanément ou lors d'une épreuve de jeûne) concomitante d'une insulinémie ≥ 3 mUI/l et d'un peptide C ≥ 0,6 ng/ml confirme le **diagnostic d'hypoglycémie par sécrétion inappropriée d'insuline** (avec absence de prise de sulfamide).

Points clés

- Le diagnostic d'« hypoglycémie fonctionnelle » est souvent porté par excès chez des patients avec des signes non spécifiques sans véritable hypoglycémie biologique.
- Le diagnostic positif d'une hypoglycémie organique est difficile en raison du caractère non spécifique des symptômes.
- Le diagnostic d'hypoglycémie repose sur la constatation simultanée de signes de neuroglucopénie et d'une glycémie ≤ 0,45 g/l.
- L'étape du diagnostic étiologique est dominée par la recherche d'un insulinome qui nécessite la réalisation d'une écho-endoscopie et d'un scanner pancréatique.
- L'insulinome est la cause la plus fréquente des hypoglycémies tumorales de l'adulte.

Pour en savoir plus

Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009 ; 94 : 709–28.
http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2008-1410

Insulinome malin : caractérisation et traitement. Baudin E. et al. Recommandations de la Société française d'endocrinologie et du Groupe d'étude des tumeurs endocrines. Annales d'Endocrinologie 2013 ; 74 : 523–33.
http://www.sfendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/recommandations/2013%20malignant%20insulinoma%20recommendations%20for%20characrerisation%20and%20teatment.pdf

Pour en savoir plus

Evaluation. Evaluation management of adult hypoglycemic disorders : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009 ; 94 : 709–28. http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2008-1410.

Insulinome malin : caractérisation et traitement, Baudin E, et al. Recommandations de la Société française d'endocrinologie et du Groupe d'étude des tumeurs endocrines. *Annales d'Endocrinologie* 2013;*74* : 523–33. http://www.sfendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/recommandations/2013%20malignant%20insulinoma%20recommendations%20for%20characrerisation%20and%20teatment.pdf.

This page intentionally left blank

CHAPITRE
16

Item 239 – UE 8
Goitre, nodules thyroïdiens et cancers thyroïdiens

Goitre

I. Prérequis
II. Définition
III. Évaluation
IV. Goitres simples
V. Autres pathologies thyroïdiennes responsables de goitres

Objectifs pédagogiques

- Diagnostic des goitres, des nodules thyroïdiens et des cancers thyroïdiens.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

I. Prérequis

L'unité fonctionnelle de la thyroïde est la vésicule thyroïdienne (ou follicule thyroïdien) qui assure la production et le stockage des iodothyronines. De plus, sous la membrane basale des vésicules, se localisent les cellules C d'origine neuro-ectodermique qui synthétisent la calcitonine.

La cellule thyroïdienne est polarisée. Au pôle basal, la membrane cellulaire exprime d'une part le récepteur de la TSH, d'autre part le symporteur de l'iodure, lequel, grâce au couplage de l'iode à celui du sodium, permet le transport intracellulaire actif de l'iode, à la fois contre un gradient de concentration et contre un gradient électrochimique. Proche de la membrane apicale, au contact de la colloïde, interviennent la thyroperoxydase (TPO) et le système générateur d'H_2O_2, qui contribuent à l'organification de l'iode et à la synthèse hormonale ; au sein de la colloïde, la thyroglobuline (Tg) constitue le site de stockage des iodothyronines T4 et T3.

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes requiert un apport suffisant en iode : les besoins sont évalués à 150 µg par jour chez l'adolescent et l'adulte ; ils sont doublés chez la femme enceinte et allaitant.

La croissance de la thyroïde est sous la dépendance de la TSH et d'autres facteurs de croissance (IGF-1, insuline…). En situation de carence iodée, la sensibilité à l'action trophique de la TSH est accrue.

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

II. Définition

On désigne sous le nom de *goitre* toute hypertrophie de la thyroïde. On convient de parler de goitre :

- cliniquement lorsqu'à la palpation la surface de chacun des lobes excède celle de la dernière phalange du pouce ;
- en échographie lorsque le volume thyroïdien (évalué par la somme de chacun des lobes : hauteur × largeur × épaisseur × 0,52) excède :
  - 16 cm^3 chez l'adolescent ;
  - 18 cm^3 chez la femme adulte ;
  - 20 cm^3 chez l'homme.

Les goitres peuvent être congénitaux ou acquis, diffus ou localisés, normo-, hypo- ou hyperfonctionnels, bénins ou malins. L'évaluation d'un goitre se doit de répondre à cette quadruple interrogation.

III. Évaluation

A. Clinique

Les goitres sont remarqués par le patient ou l'entourage, ou découverts lors de la consultation. On précise l'ancienneté des signes, les antécédents familiaux de maladie thyroïdienne.

L'hypertrophie est de degré variable :

- hypertrophie simplement palpable, mobile lors de mouvements de déglutition ;
- hypertrophie visible le cou en extension ;
- hypertrophie visible à distance.

On recherche :

- une gêne fonctionnelle ;
- des signes de compression : trachéale, récurrentielle, œsophagienne, veineuse (cf. *infra*) ;
- des signes de dysfonction thyroïdienne ;
- des adénopathies palpables.

B. Biologie

La mesure de la TSH est indispensable :

- sa valeur normale conforte l'impression clinique d'euthyroïdie ;
- une valeur accrue suggère un déficit de la production thyroïdienne ;
- une valeur basse est en faveur d'une imprégnation excessive en hormones thyroïdiennes.

Autres explorations :

- en cas d'anomalie de TSH, la mesure de T4 quantifie l'importance de la dysfonction hormonale ;
- en cas d'accroissement de TSH se justifie la détection d'une auto-immunité antithyroïdienne par la mesure d'anticorps anti-TPO, et d'anti-Tg, (à réaliser seulement en cas de négativité des anti-TPO) ;
- la mesure de la thyroglobuline est sans intérêt et ne doit pas être effectuée : sa valeur s'accroît du seul fait de l'augmentation du volume thyroïdien et de l'éventuelle dysfonction.

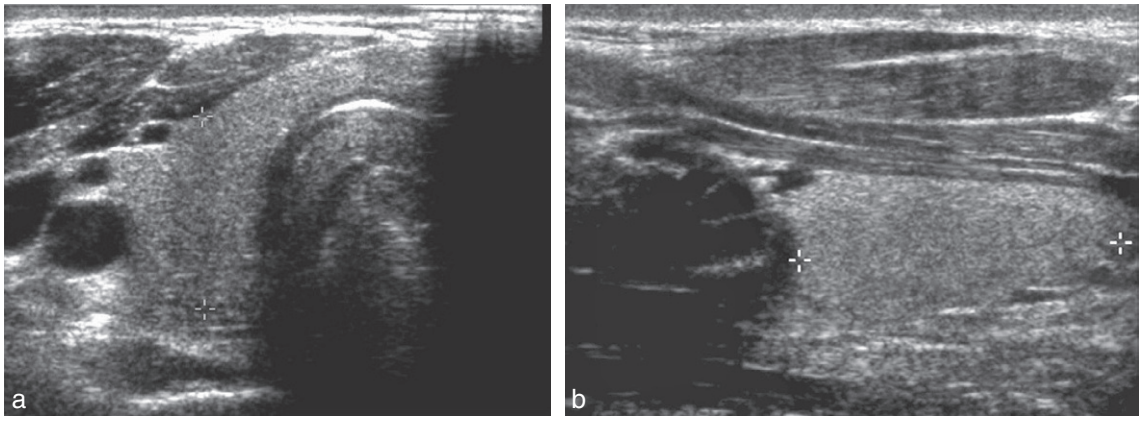


Fig. 16.1. Échographie thyroïdienne : aspect isoéchogène homogène normal.
a. Coupe transverse. **b.** Coupe longitudinale.

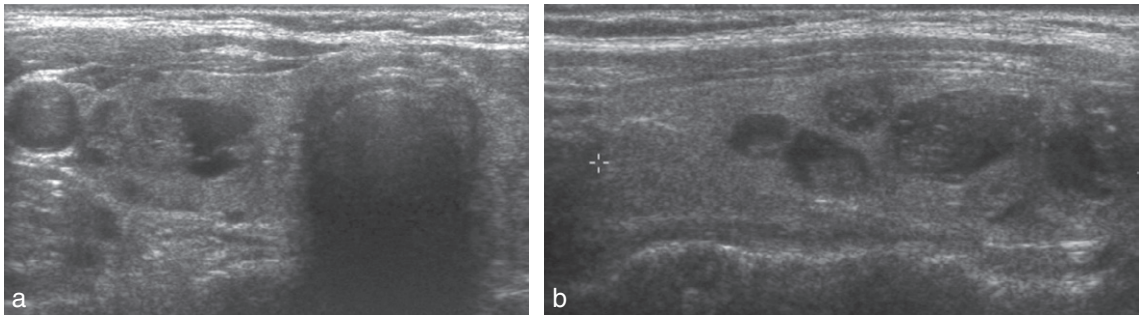


Fig. 16.2. Échographie thyroïdienne : multiples nodules hypoéchogènes hétérogènes d'un goitre multinodulaire.
a. Coupe transverse. **b.** Coupe longitudinale.

C. Échographie de la thyroïde

L'échographie de la thyroïde quantifie les dimensions de chaque des lobes et de l'isthme, ce qui permet le calcul du volume.

Elle précise l'aspect ordinairement isoéchogène du parenchyme (figure 16.1) ou détecte un aspect hypoéchogène, légèrement hypervasculaire en faveur de la thyroïdite.

Elle autorise une description précise des éventuels nodules (cf. infra) (figure 16.2).

Elle contribue à la surveillance.

IV. Goitre simple

Par définition, le goitre simple désigne les hypertrophies de la thyroïde normo-fonctionnelles (pas d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie), non inflammatoires (pas de thyroïdite), non cancéreuses.

Initialement, l'hypertrophie est diffuse et homogène. Au fil des années et des décennies, le goitre se remanie par l'apparition de nodules. C'est seulement au stade de goitre plurinodulaire qu'apparaît le risque de complications.

Les goitres sont d'une grande fréquence, affectant près de 10 % de la population adulte. Cependant le goitre est plus rare chez l'enfant (3–5 %) ; c'est pourquoi l'Europe occidentale n'est pas considérée comme une zone de goitre endémique.

A. Physiopathologie

1. Facteurs constitutionnels

Les goitres prédominent dans certaines familles, en liaison avec des mutations de nombreux gènes (*Tg*, *TPO*, *MNG1*…) comme il est habituel dans les maladies fréquentes et multifactorielles, si bien que leur détection n'a pas d'utilité pratique et n'a pas lieu d'être envisagée.

Il existe une large prédominance féminine, ce qu'explique la présence de récepteurs d'œstrogènes sur les cellules vésiculaires. La parité contribue à la goitrogenèse et au remaniement nodulaire des goitres.

2. Facteurs environnementaux

Le tabac, qui contient notamment du thiocyanate, est goitrogène, comme certains médicaments (lithium, certains tuberculostatiques, pommades à la résorcine…).

La déficience iodée, même relative, contribue partout dans le Monde à la constitution des goitres simples. Elle augmente en effet la sensibilité du parenchyme thyroïdien à l'effet trophique de la TSH, favorise aussi la production intrathyroïdienne de facteurs de croissance tissulaire (iodolactone, iodoaldéhyde). Le rôle de la carence iodée apparaît actuellement moins évident qu'antérieurement car de gros efforts ont été conduits pour optimiser l'apport iodé des populations, même dans les pays en voie de développement, sans pour autant éradiquer les goitres simples. Mais la supplémentation iodée des femmes enceintes est encore très insuffisamment assurée…

B. Histoire naturelle et évaluation

Les goitres simples se constituent fréquemment à la période de l'adolescence, s'accentuent et s'organisent progressivement en nodules au fil des années et des décennies. Les grossesses, les stress de la vie courante contribuent à leur développement.

Au stade initial, l'hypertrophie thyroïdienne est diffuse et homogène. Elle est cliniquement latente, parfois responsable d'une légère déformation cervicale. Le parenchyme est souple, régulier. On peut à ce stade vérifier la normalité du taux de la TSH — une valeur basse orienterait plutôt vers la maladie de Basedow, une valeur élevée vers la thyroïdite de Hashimoto. On peut aussi quantifier en échographie le volume thyroïdien : plus de 16 cm^3 chez l'adolescent, plus de 18 cm^3 chez la femme, plus de 20 cm^3 chez l'homme. La scintigraphie est à ce stade inutile.

Progressivement, l'hypertrophie thyroïdienne devient moins régulière, bosselée, se déforme par l'apparition de nodules dont on précisera les caractéristiques. À ce stade de goitre plurinodulaire de l'adulte, l'apparition d'une gêne cervicale, par exemple lors de la déglutition, est possible. On évaluera le taux de la TSH, les données échographiques, sans négliger la ponction pour étude cytologique des nodules cliniquement ou échographiquement suspects. En scintigraphie au technétium ou à l'iode 123, la fixation apparaît ordinairement hétérogène (figure 16.3) : zones hypocaptantes ou lacunaires, zones hyperfixantes correspondant à des nodules fonctionnels.

Il faut rechercher le caractère plongeant du goitre que conduisent à suspecter l'absence de perception du pôle inférieur des lobes lors de la déglutition, une matité et une circulation collatérale préthoraciques. En cas de doute, la radiographie de thorax de face et de profil détec-

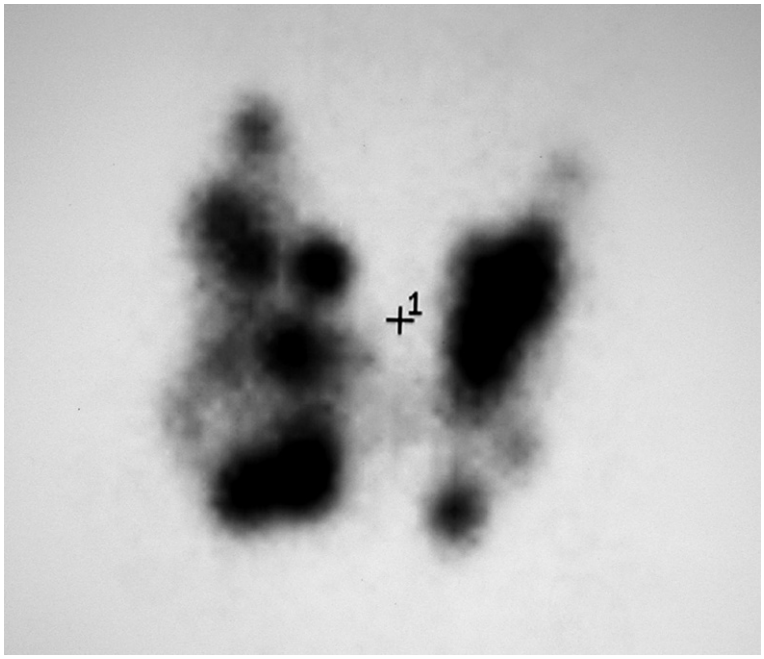


Fig. 16.3. Scintigraphie au technétium : goitre multinodulaire hétérofixant.

terait une opacité du médiastin rétromanubriale élargissant le médiastin antéro-supérieur, un refoulement ou un rétrécissement de l'axe trachéal. La tomodensitométrie (en principe sans injection de produit de contraste) ou l'exploration en résonance magnétique nucléaire sont réservées à l'évaluation préopératoire (figure 16.4).

C'est au stade de goitre plurinodulaire que peuvent survenir les complications des goitres :

- hémorragie (hématocèle) ;
- infection (strumite) ;
- hyperthyroïdie : elle est annoncée par la baisse de TSH puis responsable de signes thyréotoxiques, notamment cardiaques ;
- compression des organes de voisinage : elle se marque par des troubles de la déglutition, une gêne respiratoire, des signes de compression veineuse (turgescence jugulaire, circulation collatérale, érythrose du visage démasquée par la manœuvre de Pemberton : bras levés collés contre les oreilles durant une minute) ;
- cancérisation : les cancers sont présents dans 4 à 5 % des goitres plurinodulaires ; ils sont longtemps latents au stade de tumeur différenciée, sous formes de nodules occultes (découverts lors de l'évaluation échographique ou de l'étude histopathologique de la pièce opératoire) puis cliniquement apparents ; certaines formes apparaissent dramatiquement évolutives, compressives et métastatiques, particulièrement en cas de dédifférenciation tumorale chez le sujet âgé.

C. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge est imparfaitement codifiée.

En dépit de la latence clinique des stades initiaux, est ordinairement recommandée l'éradication médicamenteuse des petits goitres simples de l'adolescent qui font le lit des goitres multinodulaires de l'adulte. À ce stade, on peut obtenir la réduction de l'hypertrophie thyroïdienne par la prise de lévothyroxine (1 à 1,5 µg/kg par jour), prescrit jusqu'à normalisation du volume thyroïdien, ordinairement après quelques mois. On peut vérifier *sous traitement médical* que

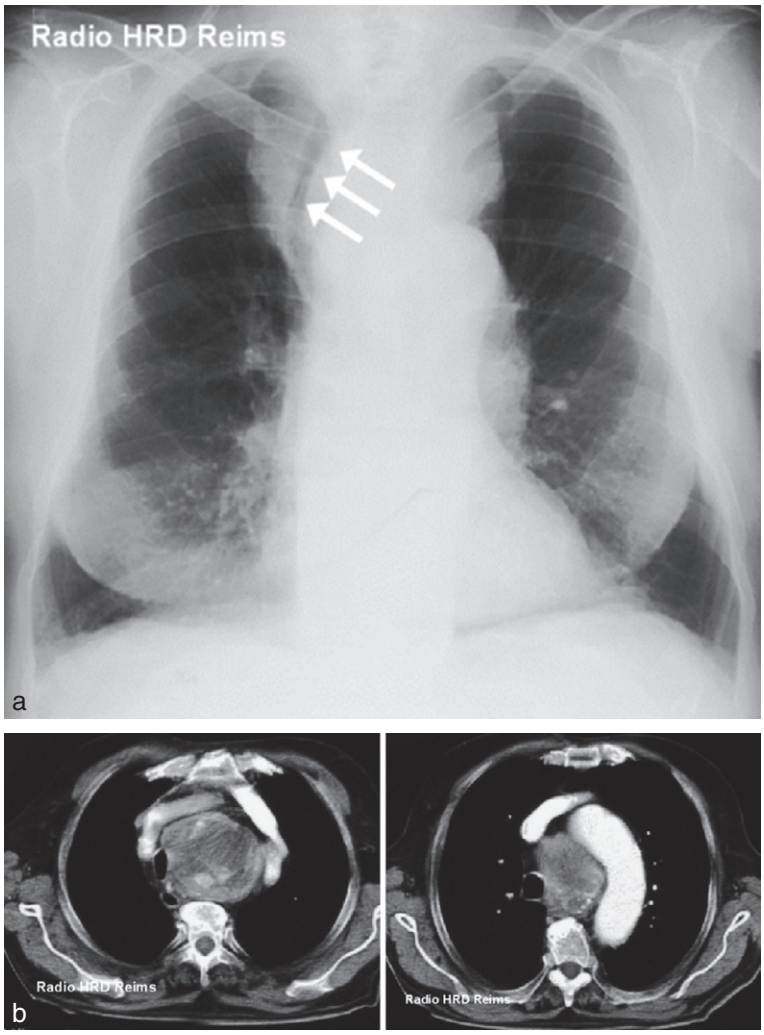


Fig. 16.4. Radiographie du thorax de face et coupes de TDM thoracique chez un patient présentant un goitre avec prolongement endothoracique.

a. La radiographie du thorax révèle une opacité élargissant celle du médiastin supérieur, une déviation de la trachée vers la droite (flèches). **b.** Les coupes de TDM thoracique caractérisent le prolongement endothoracique du goitre (G) qui dévie et comprime la trachée (T), dévie l'œsophage, dévie en avant le tronc brachiocéphalique veineux et l'artère subclavière gauche. La coupe sous-jacente indique que le goitre (flèche) parvient au contact de la crosse de l'aorte.

la TSH est réduite à une valeur proche de la limite inférieure de la normale (0,3–0,7 mU/l) et n'apparaît pas infranormale, afin d'éviter tout inconfort et risque de surdosage thérapeutique. Le traitement peut être repris en cas de nouvelle poussée évolutive et de grossesse ou maintenu au long cours dans les familles à risque si n'a pas été obtenue la normalisation du volume thyroïdien. L'apport d'iodure (100–200 µg par jour), isolément ou en association avec l'hormone thyroïdienne, a également démontré son efficacité, mais n'est pas commodément disponible en France…

Chez l'adulte ou le sujet âgé, les goitres multinodulaires qui apparaissent euthyroïdiens et non suspects de malignité peuvent simplement bénéficier de la *surveillance*. À ce stade, les thérapeutiques hormonales se révèlent en effet ordinairement peu efficaces. Elles sont parfois mal tolérées, ce qu'explique l'apparition de nodules fonctionnels, mal freinables. L'intervention chirurgicale préventive peut également se discuter, en soulignant que celle-ci ne constitue pas un geste anodin, grevé d'un risque d'atteinte récurrentielle ou parathyroïdienne estimé

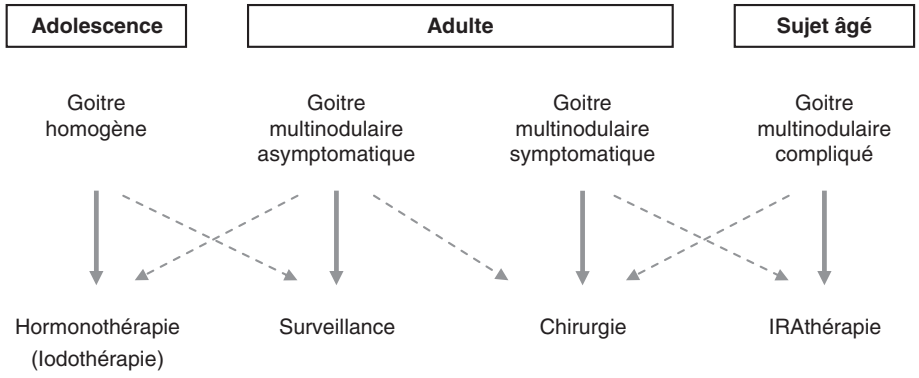


Fig. 16.5. Choix thérapeutique ou de surveillance des goitres non suspects de malignité.

à moins de 1 % dans les meilleures mains. Entre aussi en compte dans le choix des patients l'interrogation sur l'apparence future de la cicatrice.

Dès que les goitres deviennent symptomatiques, il est habituel de recommander l'*exérèse chirurgicale*, consistant en la thyroïdectomie totale : gêne à la déglutition, à la phonation, disgrâce esthétique, circulation collatérale, TSH basse. À ce stade évolutif, la balance bénéfices/risques plaide alors authentiquement en faveur de la chirurgie. Bien sûr, l'intervention est aussi indispensable en cas de formation nodulaire suspecte de malignité.

Au stade de goitre ancien, négligé, chez les sujets très âgés, lorsque l'état cardiaque ou l'état général conduisent à mettre en doute l'innocuité de la chirurgie, peut s'envisager l'administration d'une *dose thérapeutique d'iode 131*. L'IRAthérapie est susceptible d'obtenir une réduction rapide du volume du goitre (d'environ 30–40 %), l'atténuation des signes compressifs et l'éradication d'une éventuelle hyperthyroïdie. Des doses thérapeutiques complémentaires sont possibles, s'il apparaît nécessaire. L'iode 131 ne contre-indique pas le recours un jour ou l'autre à la chirurgie.

Les diverses possibilités de prise en charge thérapeutiques ou de surveillance sont à présenter au patient et à discuter au cas par cas (figure 16.5).

En définitive, l'évaluation diagnostique et les prises en charge des goitres simples diffèrent profondément en fonction du stade évolutif de la maladie. Chez tous les individus, tout particulièrement dans les familles à risque de pathologie thyroïdienne, il est recommandé d'augmenter la charge en iode : consommation des produits de la mer, utilisation d'un sel enrichi en iode, prise de compléments alimentaires supplémentés en iodure (150 µg par jour) avant la conception, tout au long de la grossesse et la période de lactation.

V. Autres pathologies thyroïdiennes responsables de goitre

A. Maladie de Basedow

Cf. item 240 au chapitre 17.

B. Thyroïdites

La thyroïdite de Hashimoto constitue la forme hypertrophique des thyroïdites chroniques. Elle est responsable d'un goitre très ferme, reproduisant exactement la morphologie de la glande au point qu'on palpe la pyramide de Lalouette. Elle expose à l'hypothyroïdie, ce qu'annonce l'accroissement de la TSH. Elle se marque biologiquement par des titres très élevés d'anticorps

anti-TPO, en échographie par un aspect de goitre diffus, globalement hypoéchogène, légèrement hypervasculaire, finement hétérogène ou remanié par des formations nodulaires ou pseudonodulaires (figures 16.6 et 16.7).

Sans parler ici des formes atrophiques, toutes les autres thyroïdites (thyroïdites silencieuses d'origine auto-immune développées notamment dans le *post-partum*, thyroïdites subaiguës de De Quervain réactionnelles à une maladie virale, thyroïdite chronique fibreuse de Riedel) déterminent un goitre (cf. item 240 au chapitre 17 « Hyperthyroïdie » et item 241 au chapitre 18 « Hypothyroïdie »).

Rarement, chez l'adulte, le goitre est la conséquence d'un trouble de l'hormonosynthèse en relation avec diverses anomalies moléculaires (transporteur de l'iode, TPO, deshalogénase, pendrine, Tg), souvent responsables d'hypothyroïdie congénitale. Le goitre s'observe aussi dans les états de sécrétion inappropriée de TSH, liés aux adénomes thyréotropes ou aux résistances aux hormones thyroïdiennes.

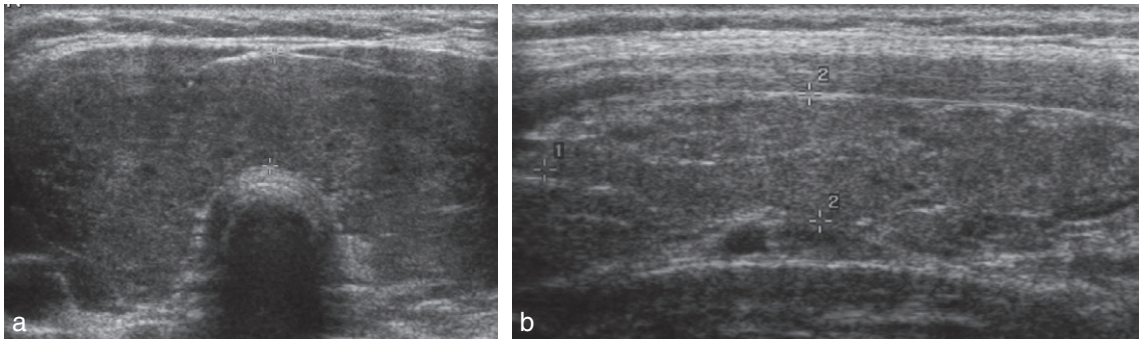


Fig. 16.6. Aspect échographique de la thyroïdite de Hashimoto.
a. Coupe transverse à gauche. **b.** Coupe longitudinale au milieu.

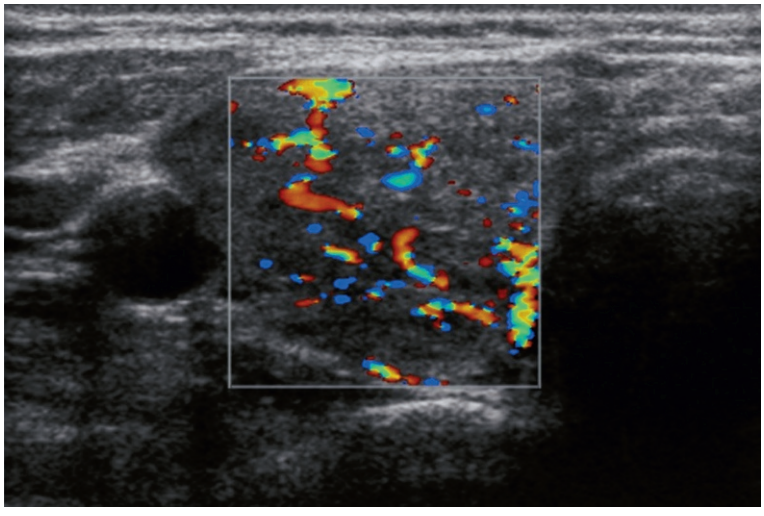


Fig. 16.7. Aspect vascularisé au Doppler couleur d'une thyroïdite de Hashimoto.

Points clés

- La correction de la déficience iodée, notamment par la consommation de sel enrichi en iode, n'a pas fait disparaître les goitres qui prédominent largement dans le sexe féminin, au sein de familles génétiquement prédisposées.
- Les goitres diffus homogènes s'organisent au fil des décennies en goitres plurinodulaires.
- Au stade plurinodulaire les goitres peuvent être responsables de complications : surtout compressions, hyperthyroïdies, cancers.
- Le dosage de la TSH est suffisant pour la détection des dysfonctions hormonales liées aux goitres. Sauf modification de la situation clinique, les goitres peuvent bénéficier de surveillances échographiques, parcimonieuses, progressivement espacées, éventuellement complétées par l'examen cytologique.
- Il est possible d'éradiquer médicalement les goitres simples de l'adolescente qui font le lit des goitres multinodulaires. Beaucoup des goitres simples de l'adulte peuvent bénéficier de la seule surveillance. La chirurgie des goitres est particulièrement indiquée pour les goitres symptomatiques, hyperfonctionnels ou morphologiquement suspects. L'iode 131 constitue une alternative thérapeutique pour les goitres compressifs, hyperfonctionnels des sujets âgés et fragiles.

Nodule thyroïdien

I. Définition
II. Épidémiologie
III. Évaluation
IV. Stratégies thérapeutiques
V. Situations particulières

I. Définition

On désigne sous le nom de *nodule* toute hypertrophie localisée de la glande thyroïde (de *nodulus*, « petit nœud »).

La majorité des nodules thyroïdiens sont bénins et constituent la première manifestation d'une dystrophie plurinodulaire dont le développement s'affirmera au fil des années et des décennies. Un certain nombre d'entre eux (de l'ordre de 5 %) correspondent à des cancers, en principe de très bon pronostic lorsqu'ils sont reconnus, pris en charge et traités à ce stade nodulaire.

II. Épidémiologie

Environ 4 % de la population adulte est porteuse d'un nodule thyroïdien palpable. En réalité, les études autopsiques et échographiques ont montré que 30 à 60 % des adultes ont des nodules occultes, cliniquement inapparents, dont la proportion s'accroît avec l'âge : leur prévalence est sensiblement égale à celle de la décennie des sujets examinés.

Les nodules sont deux à trois fois plus fréquents dans le sexe féminin. La grossesse, la déficience en iode, l'irradiation cervicale constituent des facteurs favorisants.

III. Évaluation

Dans un certain nombre de situations cliniques, le contexte oriente vers un diagnostic précis, limitant les explorations. C'est le cas pour l'hématocèle, la thyroïdite subaiguë à forme nodulaire, le nodule toxique et le nodule cancéreux symptomatique (figure 16.8).

Les autres situations, plus communes, concernent les nodules en apparence isolés. La majorité d'entre eux sont bénins, mais il importe de ne pas méconnaître un cancer. Concourent à la reconnaissance diagnostique un certain nombre d'arguments cliniques, biologiques, échographiques et cytologiques qui seront ci-dessous précisés.

Primauté cependant est donnée à la valeur de la TSH pour guider la conduite des explorations (figure 16.9) :

- un taux accru de TSH oriente vers un contexte de thyroïdite lymphocytaire, justifiant alors seulement la recherche des anticorps anti-TPO (complétée seulement en cas de négativité par celle d'anti-Tg). Dans ce contexte de thyroïdite lymphocytaire, le problème difficile est de préciser la signification du nodule : nodule « vicariant » correspondant à un parenchyme normal hypertrophique préservé par le processus de thyroïdite fixant les isotopes (Tc ou iode 123), ou nodule de thyroïdite ou nodule cancéreux s'associant à la thyroïdite (2 à 3 % des cas), dont témoigne l'évaluation par ponction à l'aiguille fine et l'examen cytologique ;

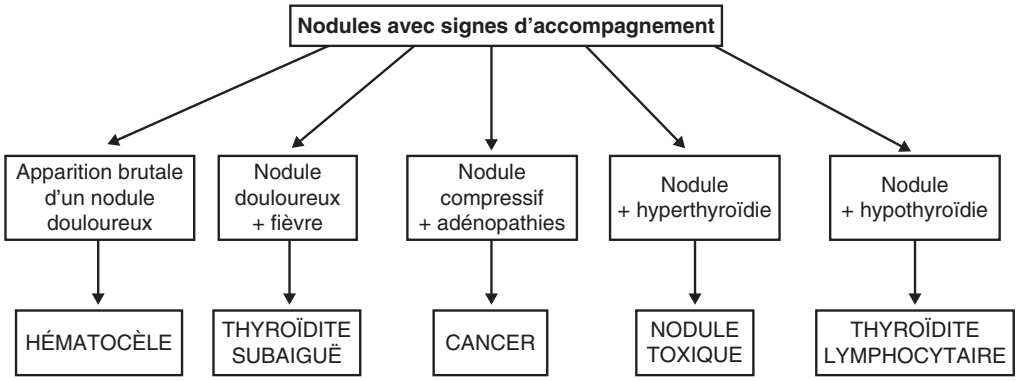


Fig. 16.8. Évaluation clinique initiale des nodules thyroïdiens.

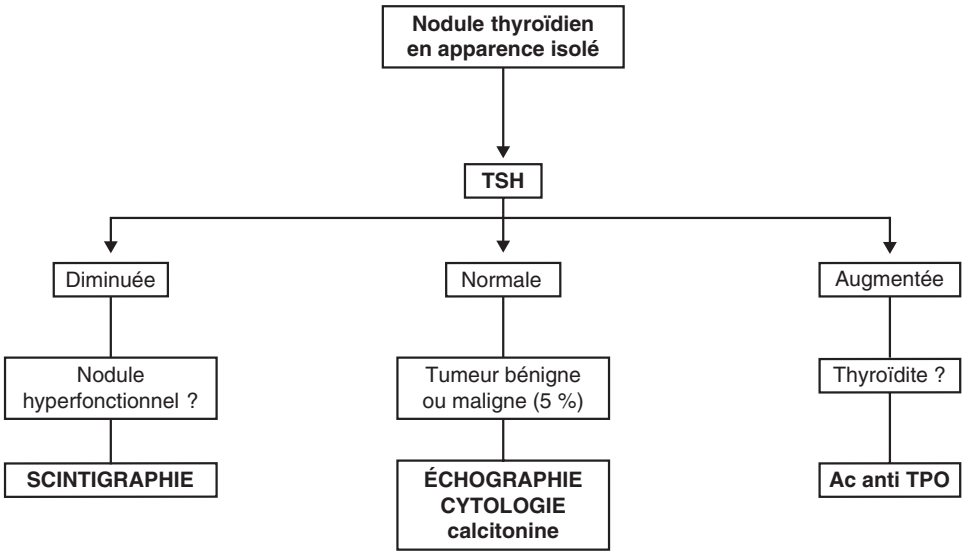


Fig. 16.9. Évaluation initiale par la TSH des nodules cliniquement isolés.

- une valeur basse de TSH est d'abord suggestive d'un nodule fonctionnel, producteur d'hormone thyroïdienne. La scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123 ou au technétium révèle une fixation élective en regard du nodule palpé, extinctive vis-à-vis du reste du parenchyme (figure 16.10). L'évaluation en échographie-Doppler couleur fournirait aussi des aspects évocateurs.

A. Clinique

Il faut prendre avec prudence les nodules survenant dans le sexe masculin, dans le jeune âge ou chez les sujets âgés, surtout après irradiation cervicale — le risque de nodule et la proportion de nodules malins sont alors deux à trois fois plus élevés. Le caractère très ferme ou dur, irrégulier, la présence de signes compressifs ou d'adénopathies sont suspects. L'évolutivité et la taille ne constituent pas isolément des arguments en faveur de la malignité. Cependant, il est prudent de se méfier particulièrement des nodules de plus de 3 ou 4 cm de diamètre, car le pronostic des cancers est alors plus réservé. De même n'est suspecte qu'une augmentation rapide de la taille du nodule : de plus de 20 % du volume ou du grand axe en un an (tableau 16.1).

B. Biologie

Le dosage seul de la TSH est à réaliser en première intention.

La mesure de la thyroglobuline n'a pas de place dans la reconnaissance du caractère bénin ou malin d'un nodule thyroïdien. Il n'aura d'utilité que pour la surveillance des cancers thyroïdiens opérés.

Le dosage de la calcitonine (CT) est recommandé, notamment avant toute intervention chirurgicale : chez un sujet porteur d'un nodule thyroïdien, un taux de CT très élevé, supérieur à 100 pg/ml, constitue un argument solide en faveur du cancer médullaire de la thyroïde, même si certaines tumeurs non thyroïdiennes (bronchiques, pulmonaires, pancréatiques, phéochromocytomes…) accroissent parfois aussi modérément ou plus fortement les taux de CT. La thyroïdectomie et le curage lymphatique par un chirurgien très spécialisé sont alors indispensables. Des accroissements modestes de CT (20–50 pg/ml) s'observent dans des cancers médullaires de la thyroïde de petites dimensions, mais aussi dans des hyperplasies des cellules C qu'on constate notamment chez les hommes, obèses et tabagiques, en cas de thyroïdite auto-immune ; une hypercalcitoninémie est possible aussi chez l'insuffisant rénal, dans les gastrites atrophiques, sous inhibiteur de la pompe à protons.

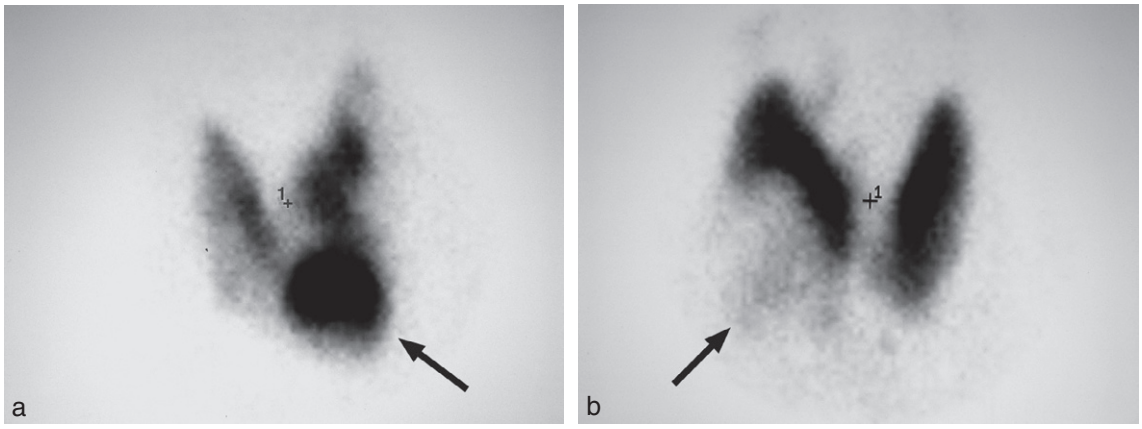


Fig. 16.10. Scintigraphie thyroïdienne requise en cas de TSH basse.
a. Nodule hyperfixant (flèche). **b.** Nodule hypofixant (flèche).

Tableau 16.1. Nodule thyroïdien : arguments pronostiques en faveur de la malignité ou de la bénignité

	Pronostic plutôt suspect	Pronostic plutôt bénin
Clinique	Homme Enfant ou sujet âgé *Antécédent d'irradiation cervicale* Taille > 3 cm Ovalaire *Dur* *Irrégulier* *Rapidement évolutif (> 20 % en un an)*	Femme Rond *Mou* Régulier
Échographie	Hypoéchogène Contours irréguliers Halo incomplet Hypervasculaire *Microcalcifications* *Adénopathies*	*Hyperéchogène* Caractère kystique Halo complet Absence de vascularisation Multiplicité des lésions
Cytologie	Abondance des cellules Anomalies cyto-nucléaires *Inclusions nucléaires*	Cellules bien différenciées
Scintigraphie(Tc ou ^{123}I)		Fixation du technétium ou de l'iode

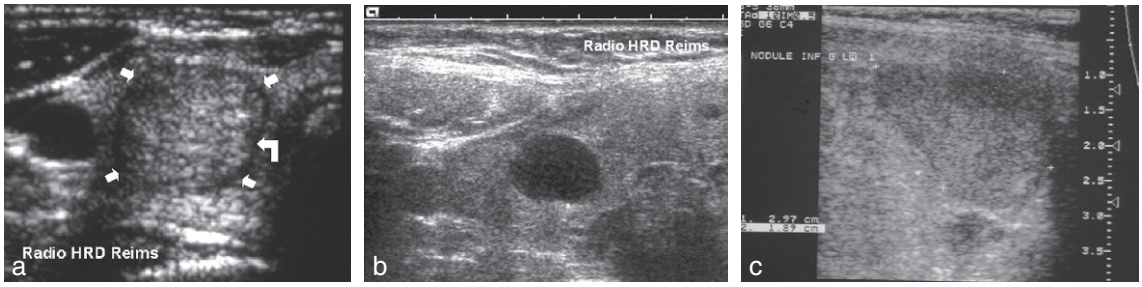


Fig. 16.11. Nodules thyroïdiens, aspect échographique.
a. Nodule isoéchogène, bien limité, entouré d'un halo clair évoquant une lésion bénigne. **b.** Nodule hypoéchogène bien limité avec cône postérieur → Kyste. **c.** Lésion suspecte hypoéchogène hétérogène avec une microcalcification dans un goitre multinodulaire ; il s'agissait d'un carcinome papillaire.

C. Échographie (+++)

L'échographie apporte des informations très précieuses sur les caractéristiques du nodule (figure 16.11) et du reste du parenchyme thyroïdien. Les nodules, notamment isolés, hypoéchogènes (figure 16.11, b et c), hypervasculaires, sans halo complet en périphérie, sont particulièrement suspects. La présence de microcalcifications est suggestive des calcosphérites, qui constituent l'une des caractéristiques des cancers papillaires. L'examen peut détecter d'éventuelles adénopathies.

La classification TI-RAD quantifie le risque pronostique échographique de malignité des nodules (tableau 16.2).

D. Cytologie (+++)

La ponction pour étude cytologique à l'aiguille fine est l'examen le plus sensible. Elle est particulièrement indispensable pour tous les nodules cliniquement suspects, à réaliser aussi

Tableau 16.2. Échographie : classification pronostique TI-RADS (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*) des nodules thyroïdiens

TI-RADS 1 : glande thyroïde normale TI-RADS 2 : nodule bénin (risque de malignité presque nul) TI-RADS 3 : nodule probablement bénin (moins de 5 % de cancers) TI-RADS 4 : nodule suspect (risque de malignité = 5–80 %). En option cette catégorie se subdivise en : – 4a faible suspicion de malignité (malignité de 5–10 %) – 4b forte suspicion de malignité (malignité de 10–80 %) TI-RADS 5 : nodule probablement malin (malignité > 80 %) [TI-RADS 6 : catégorie incluant les cytologies malignes]

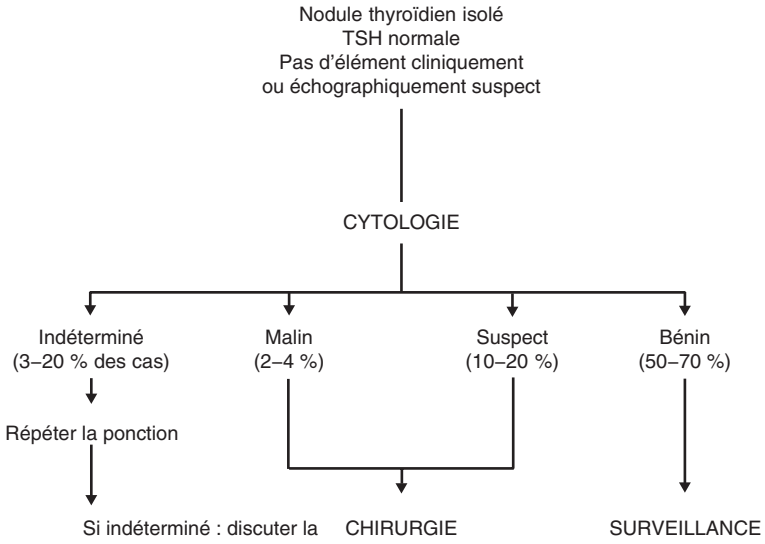


Fig. 16.12. Évaluation cytologique des nodules normofonctionnels.

pour les nodules échographiquement suspects ou indéterminés (figure 16.12). Elle reconnaît 50 à 95 % des cancers (figure 16.13), des valeurs qui sont fonction de l'expérience du ponctionneur et du cytologiste. Elle connaît de rares faux suspects (faux positifs) particulièrement observés dans les situations suivantes : thyroïdite, surcharge iodée, prise d'antithyroïdiens, nodules hyperfonctionnels, adénomes fœtaux. Elle contribue à la surveillance des nodules non opérés.

La présentation des résultats de l'examen cytologique est maintenant codifiée en fonction du référentiel de Bethesda. Chaque classe fournit une orientation pronostique (tableau 16.3).

E. Scintigraphie et nodule thyroïdien

En présence d'une TSH normale, la scintigraphie de principe est un examen désuet : 90 % des nodules sont hypofixants et seuls 5 à 10 % d'entre eux sont malins. Seule possède une signification le caractère fixant du nodule en faveur globalement de sa bonne différenciation et plutôt d'un risque évolutif un jour ou l'autre vers l'hyperthyroïdie.

On recommande la scintigraphie en cas de nodule cytologiquement à deux reprises ininterprétable (Bethesda 1) ou cytologiquement indéterminé (Bethesda 3 ou 4), de contre-indication à la ponction (traitement anticoagulant, altération des fonctions d'hémostase).

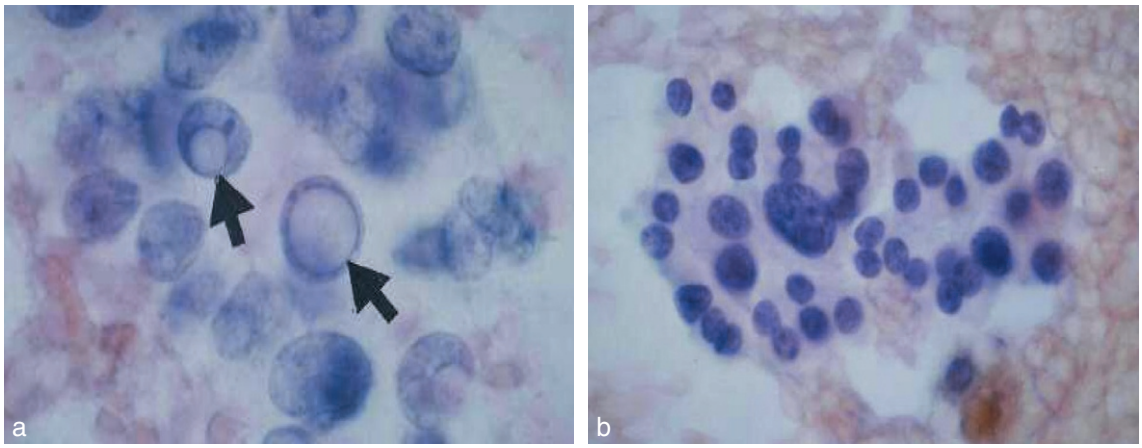


Fig. 16.13. **Carcinome papillaire : aspect cytologique.**

Tableau 16.3. **Présentation des résultats de l'examen cytologique (référentiel de Bethesda)**

1. Non satisfaisant pour le diagnostic : absence de cellules, ou insuffisance de matériel cytologique analysable
2. Bénin : moins de 3 % de cancers
3. Lésion vésiculaire de signification indéterminée : 5 à 15 % de cancers
4. Tumeur vésiculaire/tumeur oncocytaire : 15 à 30 % de cancers
5. Lésion suspecte de malignité : 60 à 75 % de cancers
6. Malin : 97 à 99 % de cancers

IV. Stratégies thérapeutiques

Elles sont imparfaitement codifiables, fonction de la multiplicité des informations recueillies par l'enquête clinique et les investigations, des habitudes des thérapeutes et du choix éclairé du patient.

A. Chirurgie

La chirurgie s'impose pour tous les nodules cliniquement, échographiquement et/ou cytologiquement suspects, ou lorsque la calcitonine est franchement accrue.

La lobectomie-isthmectomie, éventuellement élargie en thyroïdectomie totale en fonction des résultats de l'étude anatomopathologique extemporanée du nodule, constitue un procédé thérapeutique traditionnel. Elle est grevée d'un taux de récidive de 30 à 40 % en cas de nodule bénin.

Compte tenu des progrès de la chirurgie endocrinienne, les indications de la thyroïdectomie totale s'élargissent dès que le nodule apparaît suspect et qu'existe une dystrophie controlatérale.

Certains nodules, notamment bénins et disgracieux, peuvent bénéficier d'une intervention par voie axillaire, robo-assistée.

B. Surveillance

La surveillance constitue une alternative à la chirurgie pour les nodules non suspects. Elle s'effectue au plan clinique, échographique, souvent complétée par un nouvel examen cytologique de principe après 6 mois, ou ultérieurement en cas d'évolutivité morphologique. Pour éviter

une médicalisation excessive de nodules apparemment bénins, est recommandée une surveillance progressivement espacée : par exemple après 6 mois, 1 an, 2 ans, 5 ans, 10 ans. Pour les formations nodulaires correctement évaluées et initialement considérées non suspectes cliniquement, échographiquement et cytologiquement, l'évidence secondaire de malignité est possible mais rare, estimée à moins de 2 %.

C. Traitement hormonal

Le traitement hormonal frénateur par l'hormone thyroïdienne ne constitue pas un procédé diagnostique. Il a seulement pour intention de prévenir l'augmentation complémentaire de la taille du nodule et de la dystrophie périnodulaire, Il est particulièrement envisagé en cas de nodule bénin dans les familles où se constituent des goitres plurinodulaires. Il est à éviter chez les sujets de plus de 50 ans. Si, dans ces circonstances, il est utilisé, il faut maintenir un taux de la TSH proche de la limite inférieure des normes pour éviter tout surdosage thérapeutique.

D. Alcoolisation, ultrasons et laser

La destruction de nodules cytologiquement bénins par des injections répétées d'alcool absolu, par les ultrasons ou le laser fait l'objet d'études et d'évaluations.

V. Situations particulières

A. Formations kystiques

Les kystes et hématocèles purs se présentent sous forme de formations anéchogènes. Celles-ci peuvent bénéficier de la ponction évacuatrice, éventuellement de l'hormonothérapie frénatrice et de l'alcoolisation en cas de récidive.

Les formations mixtes à contenu liquide justifient éventuellement le dosage de T4 et de PTH dans le liquide de ponction (pour vérifier l'origine thyroïdienne ou parathyroïdienne des formations), surtout la ponction pour étude cytologique de la portion charnue.

B. Nodule thyroïdien et grossesse

Lorsqu'ils sont cliniquement, échographiquement ou cytologiquement suspects, les nodules peuvent être opérés au deuxième trimestre de la grossesse ou au-delà de l'accouchement ;

C. Nodule occulte

La majorité des nodules occultes et non palpables sont de petites dimensions, de moins de 1 cm de diamètre. Ils sont parfois plus volumineux (jusqu'à 2 à 3 cm), méconnus du fait de leur situation postérieure, ou lorsque la palpation cervicale est mal commode chez le sujet âgé, voûté ou obèse.

Les nodules occultes sont fortuitement découverts à l'occasion d'une évaluation au Doppler de la circulation carotidienne, d'un examen échographique des parathyroïdes, d'une exploration tomodensitométrique cervicale ou thoracique, voire actuellement d'un examen par tomographie d'émission de positons (TEP).

Le risque que ces formations nodulaires occultes correspondent à un cancer est également proche de 5 %. Cependant, la très grande majorité de ces formations malignes correspondent à des microcancers papillaires dont le pouvoir agressif est très faible.

Incitent cependant à la prudence les observations suivantes :

- la présence d'adénopathies cervicales ou une paralysie récurrentielle ;
- une hérédité de cancer médullaire de la thyroïde (30 % de formes familiales) ou papillaire (près de 5 % sont familiaux affectant plus de deux membres de la famille) ;
- certaines caractéristiques échographiques : nodules hypoéchogènes, hypervasculaires, à contours irréguliers, microcalcifications (TI-RAD 4b, 5) ;
- la découverte par une fixation lors d'un examen par TEP.

La ponction à l'aiguille fine sous contrôle échographique en vue de l'examen cytologique est ordinairement réservée aux formations nodulaires solides hypoéchogènes de plus de 8–10 mm de diamètre, les seules à risque de morbidité.

Seules de très rares situations justifient l'intervention chirurgicale, la surveillance échographique ou cytologique. La majorité des nodules occultes fortuitement découverts peuvent bénéficier de la simple surveillance clinique par la palpation occasionnelle de la loge thyroïdienne (figure 16.14).

Conclusion :

Le nodule thyroïdien ne constitue pas une urgence diagnostique.

La lobectomie-isthmectomie ne constitue pas la meilleure approche diagnostique et thérapeutique des nodules thyroïdiens.

Statistiquement, un nodule thyroïdien est *a priori* bénin et constitue la première manifestation d'un goitre plurinodulaire.

Le principe de bénignité est à remettre en cause lorsque les données cliniques ou les données échographiques ou les données cytologiques ou, enfin, les données évolutives ne sont pas suffisamment rassurantes.

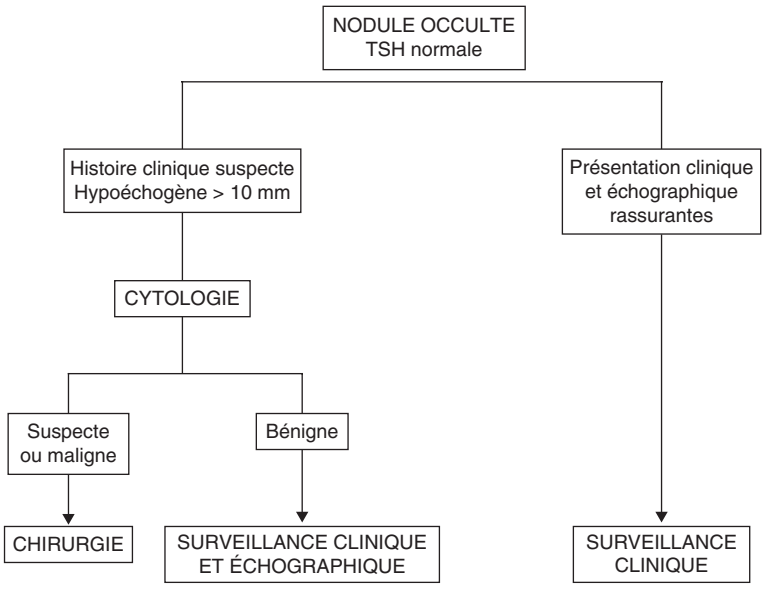


Fig. 16.14. Prise en charge des nodules thyroïdiens occultes.

Points clés

- La majorité des nodules thyroïdiens sont bénins, s'inscrivent dans le cadre de dystrophies thyroïdiennes plurinodulaires progressivement constituées.
- Cinq à 10 % des nodules thyroïdiens sont des cancers qu'il est mieux de reconnaître à un stade nodulaire dès que leur diamètre excède 7–8 mm.
- La mesure de la TSH est l'examen à réaliser en premier, impose la détection d'anticorps antithyroperoxydase si la valeur est accrue, la scintigraphie thyroïdienne si la valeur est basse.
- Le risque de malignité est évalué par les caractéristiques cliniques, échographiques (selon la classification THYRADS), et cytologiques (selon la classification de BETHESDA).
- La chirurgie est impérative si les caractéristiques cliniques, échographiques, cytologiques et évolutives sont suspectes. La mesure de la calcitonine est alors particulièrement indispensable.

Cancers thyroïdiens

I. Mode de découverte
II. Anatomie pathologique
III. Facteurs pronostiques des cancers de la thyroïde
IV. Prise en charge thérapeutique

Il s'agit d'un cancer rare mais dont l'incidence est en augmentation depuis une trentaine d'années dans tous les pays industrialisés. Il représente 1,5 % des cancers et le quatrième cancer chez la femme. Environ 8 500 nouveaux cas de cancers de la thyroïde sont actuellement diagnostiqués chaque année en France, dont 75 % survenant chez la femme.

La présentation s'est modifiée au cours des dernières années et 40 % des cancers sont maintenant diagnostiqués au stade de microcarcinome (< 10 mm), souvent de manière fortuite lors d'une intervention pour pathologie thyroïdienne bénigne. Le pronostic d'ensemble est bon, avec une survie à 10 ans supérieure à 90 %, mais 5 à 10 % d'entre eux ont une évolution défavorable et sont responsables de la mortalité spécifique de ce cancer (0,3 % de la mortalité globale par cancer).

I. Mode de découverte

Le plus souvent le diagnostic est évoqué devant un nodule thyroïdien mis en évidence par l'examen clinique ou, de plus en plus fréquemment, de découverte fortuite à l'occasion d'un examen d'imagerie (cf. *supra*, section « Nodule thyroïdien »).

Plus rarement, le cancer thyroïdien sera révélé par:

- une adénopathie cervicale ;
- des signes de compression : paralysie récurrentielle ;
- des flushes et/ou une diarrhée en lien avec cancer médullaire (calcitonine) : rare, signant une forme évoluée déjà métastatique ;
- des symptômes en lien avec une localisation métastatique pulmonaire ou osseuse (fracture pathologique) ; dans ce cas, les marqueurs sériques (thyroglobuline, calcitonine) sont généralement à des concentrations très élevées.

Il est fréquent de découvrir des microcarcinomes de façon fortuite sur pièce de thyroïdectomie pour pathologie bénigne.

II. Anatomie pathologique

On distingue schématiquement :

- les carcinomes différenciés d'origine vésiculaire (développés aux dépens des cellules folliculaires thyroïdiennes, d'origine épithéliale) : ils représentent 90 à 95 % des cas. La thyroglobuline, protéine d'origine exclusivement thyroïdienne est utilisée comme marqueur de suivi. Ce groupe comprend :
  - les carcinomes papillaires : 85 % des cas, d'excellent pronostic (95 % de survie à 10 ans), qui se caractérisent par la fréquence des atteintes ganglionnaires ; c'est la seule forme observée chez les sujets jeunes ; certains variants sont de moins bon pronostic ;
  - les carcinomes vésiculaires : 5–10 %, dont le tropisme ganglionnaire est moindre et qui peuvent avoir une dissémination hématogène ; on distingue les carcinomes vésiculaires encapsulés de très bon pronostic et les carcinomes invasifs de moins bon pronostic ;
  - les carcinomes peu différenciés : 2–5 % (insulaires, oncocytaires), de pronostic plus défavorable que les autres cancers « dits différenciés » mais meilleur que celui des carcinomes anaplasiques ;
- les carcinomes anaplasiques : ils sont devenus rares (1 %), survenant surtout chez le sujet âgé et correspondent souvent à la dédifférenciation d'un cancer papillaire négligé. Leur pronostic est très péjoratif (survie relative à 1 an de 15 %) et ils nécessitent une prise en charge en urgence. Ils sont responsables des trois quarts des décès par cancer thyroïdien ;
- les carcinomes médullaires développés aux dépens des cellules C : ils représentent 5 % des cas ; ce sont des tumeurs neuroendocrines dont le marqueur est la calcitonine, qui expriment aussi l'antigène carcinoembryonnaire (ACE). Leur pronostic dépend du stade au diagnostic. La survie à 5 ans est estimée à 80 %. Ils ont la particularité de s'intégrer, dans 25 % des cas, à des syndromes de prédisposition familiale, les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2), liées à des mutations du gène *ret* ;
- autres cancers : rares (1 %), il peut s'agir de lymphomes ou de métastases thyroïdiennes d'un autre cancer (notamment cancer du rein à cellules claires).

III. Facteurs pronostiques des cancers de la thyroïde

Le risque de rechute et de décès dépend :

- de l'étendue de la maladie : quel que soit le type de cancer, le risque augmente avec la taille de la tumeur, en cas d'effraction de la capsule thyroïdienne, de métastases ganglionnaires ou à distance ; la classification TNM est détaillée dans le tableau 16.4, à titre indicatif ;

Tableau 16.4. Classification TNM des cancers thyroïdiens

Tumeur	T1 : < 2 cm, intrathyroïdienne – T1a : < 1 cm – T1b : 1 à 2 cm
	T2 : 2 à 4 cm, intrathyroïdienne
	T3 : > 4 cm ou invasion extrathyroïdienne minime
	T4 : extension extrathyroïdienne large – T4a : tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent – T4b : envahissement prévertébral ou carotidien
Ganglion	N0 : absence d'envahissement
	N1a : envahissement du secteur VI
	N1b : envahissement latéro-cervical ou médiastinal
Métastase	M0 : absence de métastase à distance
	M1 : présence de métastase à distance

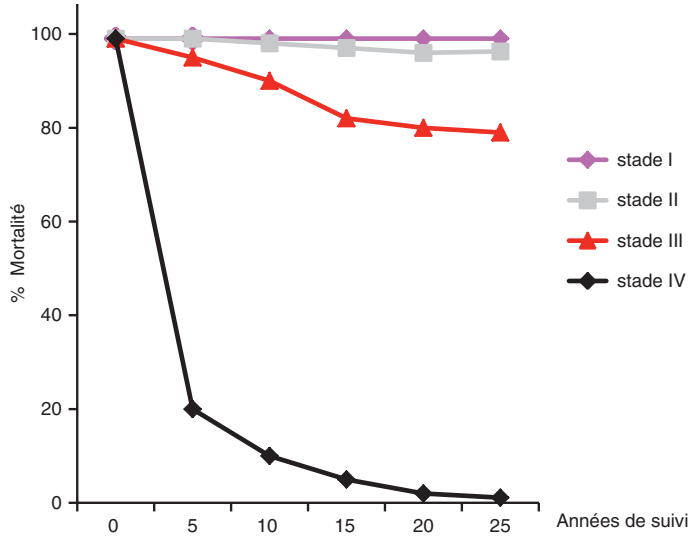


Fig. 16.15. Survie des cancers thyroïdiens en fonction du stade au diagnostic.
(D'après Loh et al., J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 3553–62.)

Tableau 16.5. Stades TNM/AJCC des cancers thyroïdiens

	< 45 ans	> 45 ans
Stade I	Tout T, Tout N, M0	T1, N0, M0
Stade II	Tout T, Tout N, M1	T2, N0, M0
Stade III	NA	T3, N0, M0 T1-3, N1a, M0
Stade IV	NA	T1-3, N1b, M0-1 T4, N0-1, M0-1

- de l'âge du patient : il s'agit d'un facteur pronostique important dans les cancers thyroïdiens de souche vésiculaire. Le taux de mortalité augmente avec l'âge. Chez l'enfant, le risque de rechute est élevé, mais la mortalité très faible (figure 16.15). De ce fait, l'âge du patient a été intégré à la classification UJCC et tous les patients de moins de 45 ans sont classés en stade 1 ou 2 en fonction de la présence ou non de métastases (tableau 16.5). Le stade est un bon indicateur du risque de mortalité (figure 16.16) ;
- du type histologique : les cancers anaplasiques sont toujours classés en stade 4, quelle que soit l'étendue de la maladie au diagnostic ;
- du caractère complet de l'exérèse chirurgicale.

IV. Prise en charge thérapeutique

A. Plan cancer : application aux cancers thyroïdiens

Selon les recommandations du Plan cancer, tout dossier de cancer doit faire l'objet d'une présentation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), dès le diagnostic de certitude établi (voir ci-dessous l'encadré consacré à l'item 6). Les RCP qu'elles soient locales, régionales, nationales ou de recours impliquent la participation de médecins d'au moins trois spécialités différentes. Les conclusions s'appuient sur des référentiels validés. Dans le cas du carcinome

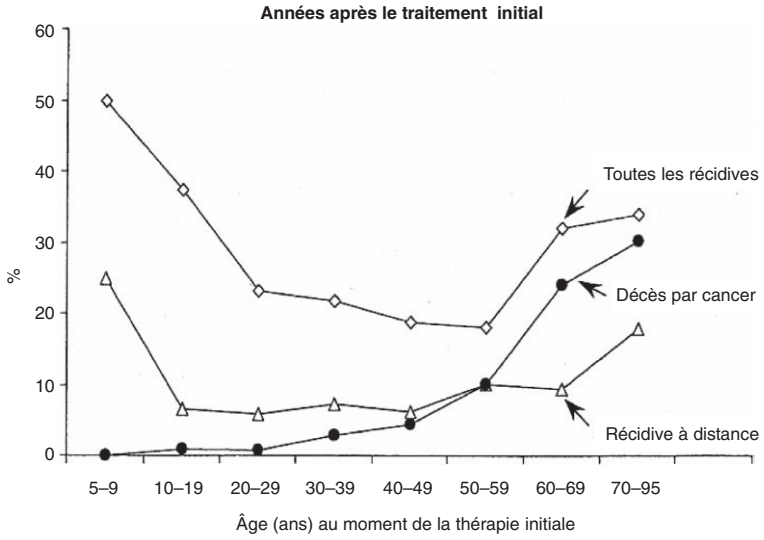


Fig. 16.16. Pronostic des cancers thyroïdiens différenciés en fonction de l'âge.
(D'après Mazzaferri et al., Endocr Relat Cancer 2002 ; 9 : 227–47.)

thyroïdien, le diagnostic de certitude n'est généralement établi que par l'analyse histologique de la pièce opératoire. La présentation en RCP intervient donc généralement après la chirurgie initiale pour guider la prise en charge thérapeutique ultérieure.

Le diagnostic du cancer est annoncé au patient lors d'une consultation « d'annonce » dont les modalités, formalisées dans le Plan cancer, incluent, notamment, la présence aux côtés du patient d'un de ses proches. À l'issue de la consultation, un entretien informel avec un membre de l'équipe médicale ou paramédicale permet de répondre aux questions et inquiétudes du patient, d'organiser, si nécessaire, des soins de support, notamment un soutien psychologique.

Un résumé du parcours de soins est remis au patient, lui donnant les dates des différentes étapes de son traitement et des explications sur le principe et les motivations de celui-ci.

Item 6 – UE 1

L'organisation de l'exercice clinique et les méthodes qui permettent de sécuriser le parcours du patient

Réunion de concertation pluridisciplinaire

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science du moment. L'objectif de la RCP est, de façon collégiale, d'optimiser la prise en charge initiale et de définir la stratégie thérapeutique optimale, incluant éventuellement les protocoles. Une analyse du bénéfice et des risques est réalisée.

En oncologie, la RCP s'impose pour la prise de décision de tous les malades et se déroule dans un établissement de santé, un groupement d'établissements de santé, un réseau de cancérologie ou dans le cadre des centres de coordination en cancérologie (3C). En cas de situation clinique faisant l'objet d'une prise en charge standard de validité incontestable, celle-ci peut être mise en route sans attendre une réunion de concertation, mais le dossier devra être ultérieurement présenté pour être entériné et cette prise en charge enregistrée et archivée.

De plus, pour être jugée valable, une RCP à visée diagnostique ou thérapeutique doit se faire en présence d'au moins trois médecins de spécialités différentes, permettant d'avoir un avis pertinent sur toutes les procédures envisagées. La présence du médecin traitant du patient est sollicitée, mais n'est pas obligatoire. Les noms des participants à la RCP ainsi que leur spécialité sont notés, tout comme le nom du médecin référent.

Elle s'organise autour du médecin coordinateur qui prépare puis présente le dossier et réalise un compte

rendu de la discussion en indiquant les référentiels utilisés puis organise le suivi. Le médecin référent du patient est ensuite chargé de l'explication des conclusions de la RCP au patient au moyen d'un plan personnalisé de soins qui décrit le traitement et le réseau de soins. En cas de décision finale contraire à la RCP, il est recommandé de la motiver par écrit dans le dossier. Le patient peut aussi être présent à la RCP dans certains cas. La RCP fait l'objet d'un compte rendu daté et tracé qui est envoyé à l'ensemble des médecins consultés par le patient, dont les médecins référent et traitant.

L'Institut national du cancer a également mis en place des réseaux nationaux « tumeurs rares », dont les trois cancers endocrines : tumeurs neuroendocrines (RENATEN, TENPATH), tumeurs de la surrénale (COMETE-cancer) et de la thyroïde (TUTHYREF), dont l'objectif est d'homogénéiser sur le territoire la prise en charge de ces cancers rares. Des centres régionaux de compétences et de références organisés en RCP régionales et nationales ont été mis en place, permettant à chaque patient l'accès à l'expertise près de son domicile.

B. Chirurgie initiale

La chirurgie est le traitement de première intention de tout cancer de la thyroïde. Elle permet de réaliser un examen anatomopathologique qui permet le diagnostic de certitude. La stratégie chirurgicale dépend du bilan d'extension préopératoire qui repose, en général, sur une échographie cervicale. Le geste consiste le plus souvent en une thyroïdectomie totale, qui a été associée à une réduction du risque de récidives locorégionales dans les cancers de bon pronostic et à une réduction de la mortalité dans les cancers à haut risque. Elle conduit à une hypothyroïdie définitive justifiant un traitement substitutif de L-T4 au long cours.

Le curage ganglionnaire (compartiment central et/ou latéral) est indispensable en cas d'adénopathies malignes avérées. L'intérêt d'un curage prophylactique systématique en l'absence d'adénopathies décelables est controversé dans les cancers différenciés. Il est systématiquement recommandé dans les carcinomes thyroïdiens médullaires et dans les cancers de l'enfant et de l'adolescent.

Lorsque le geste chirurgical n'a été qu'une lobectomie et que l'examen anatomopathologique fait le diagnostic de cancer, il est en général nécessaire de réopérer le patient pour compléter la thyroïdectomie. La réintervention n'est pas nécessaire dans les microcarcinomes d'excellent pronostic et de découverte souvent fortuite sur l'examen anatomopathologique définitif.

Des complications sont observées dans 1 à 3 % des cas, dépendant de l'étendue du geste et de l'expérience de l'équipe chirurgicale ; le patient doit en être informé avant l'intervention :

- hémorragie postopératoire avec risque d'hématome suffocant survenant dans les 48 heures suivant le geste opératoire : il s'agit d'une situation d'urgence imposant un dégrafage immédiat ;
- hypoparathyroïdie : elle ne survient qu'après thyroïdectomie totale ; elle est due à la lésion ou l'ablation des quatre parathyroïdes (siège intrathyroïdien) ; un traitement vitamino-calcique (calcium + vitamine D) est nécessaire de manière transitoire ou définitive ;
- paralysie transitoire ou définitive d'un ou des deux nerfs récurrents, responsable d'une dysphonie voire d'une dyspnée laryngée en cas d'atteinte bilatérale ; le risque d'atteinte récurrentielle est accru en cas de curage et de réintervention ; l'examen des cordes vocales est essentiel si possible avant et surtout après la chirurgie.

C. Stratégie thérapeutique dans les cancers thyroïdiens différenciés d'origine vésiculaire

Ces cancers conservent des propriétés de la cellule thyroïdienne normale : ils sont hormonodépendants vis-à-vis de la TSH et ont la particularité de fixer l'iode radioactif. Leur traitement comporte donc des spécificités.

1. Traitement adjuvant par l'iode 131, ou IRAthérapie

L'administration d'iode 131, sélectivement capté par les résidus thyroïdiens, permet leur destruction ciblée et le bilan des lésions à distance. Le traitement n'est indiqué que chez les patients ayant subi une thyroïdectomie totale. Il permet de réduire les récidives et la mortalité chez les patients à haut risque mais n'a pas d'influence démontrée sur la survie chez les patients à bas risque. Les indications ne sont donc pas systématiques mais posées en fonction du rapport bénéfices/risques. L'indication est discutée en RCP en fonction, notamment, du contexte, des données histologiques et de l'âge du sujet. L'iode 131 est généralement administré dans les 2 à 4 mois suivant la chirurgie pour compléter le traitement initial dans les formes à risque de récidive.

Modalités pratiques

La fixation de l'iode 131 nécessite une stimulation préalable par la TSH. Elle peut être réalisée par un sevrage en hormones thyroïdiennes (L-T4) pendant au moins 4 semaines ou par des injections intramusculaires de TSH recombinante humaine qui permettent d'éviter le sevrage en hormones thyroïdiennes et les conséquences pour le patient d'une hypothyroïdie profonde. Il faut, par ailleurs, éviter avant traitement toute saturation iodée susceptible de limiter la fixation de l'iode 131 (amiodarone, produits de contraste iodés, Bétadine…).

L'activité administrée est de 30 à 100 mCi (1 110 à 3 700 MBq) d'iode 131. Une hospitalisation en chambre radio-protégée est nécessaire pendant 2 à 5 jours — obligatoire dès que l'activité administrée est supérieure à 20 mCi (740 MBq).

L'administration d'iode 131 est formellement contre-indiquée en cas de grossesse ou d'allaitement. Une contraception est conseillée pendant les 6 à 12 mois suivant l'administration d'iode 131 en raison d'une majoration transitoire du risque de fausse couche.

Les consignes de radioprotection sont expliquées au patient, avec remise d'un document à la sortie du service. Les consignes principales sont d'éviter les contacts prolongés avec les femmes enceintes et les enfants de moins de 15 ans pendant les quelques jours qui suivent l'administration de l'iode131 et de renforcer les règles d'hygiène habituelles.

L'iode 131 peut être source d'effets secondaires précoces (nausées, œdèmes) ou tardifs (agueusie, sialadénites). Lorsque la masse de tissu thyroïdien résiduel est importante, une corticothérapie peut être proposée pour limiter les phénomènes inflammatoires induits par l'iode radioactif.

Une scintigraphie corporelle totale post-thérapeutique est systématiquement réalisée 2 à 8 jours après le traitement par l'iode 131. Elle permet de visualiser d'éventuels foyers tumoraux et de réaliser ainsi le bilan d'extension. Lorsque la chirurgie a été complète, on observe simplement un reliquat thyroïdien cervical (figure 16.17). La présence de fixations extra-cervicales indique l'existence de métastases ganglionnaires ou à distance (figure 16.18). Un dosage de thyroglobuline est systématiquement réalisé.

2. Traitement hormonal

Les cancers thyroïdiens de souche vésiculaire ont la particularité d'être hormono-dépendants vis-à-vis de la TSH qui agit comme un facteur de croissance sur le tissu thyroïdien. L'administration de L-T4 à dose frénatrice de la TSH a une efficacité démontrée chez les patients à haut risque de récidive ou en cas de cancer non guéri après traitement initial. Les bénéfices du traitement sont moins bien établis dans les cancers de bon pronostic. Les objectifs thérapeutiques sont posés en fonction de la balance bénéfices/risques car les traitements frénateurs prolongés peuvent avoir des conséquences cardiaques et osseuses, notamment chez les femmes ménopausées, les sujets fragiles ou âgés.

Le taux de TSH est mesuré 6 semaines à 2 mois après le début du traitement pour l'adaptation de la posologie. La mesure de T4 n'a pas d'intérêt. Le dosage de T3 doit rester normal. Une fois la posologie substitutive ou frénatrice déterminée, une surveillance annuelle ou biannuelle est suffisante.

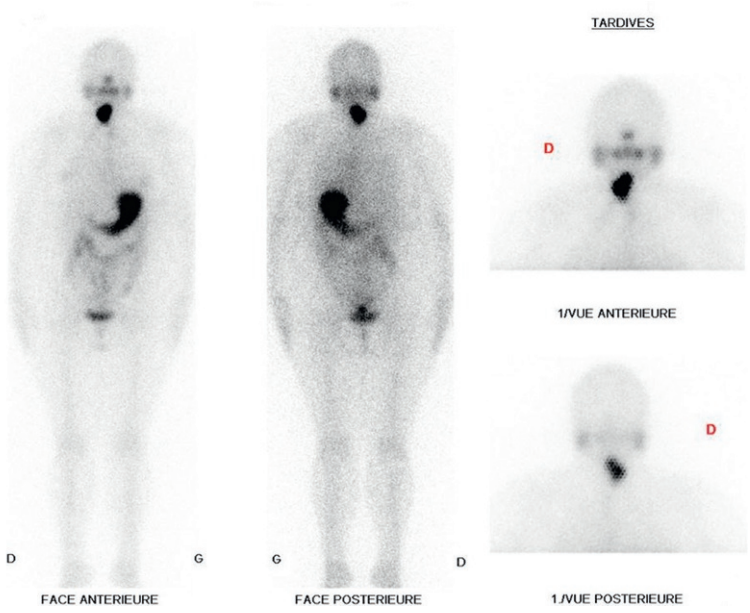


Fig. 16.17. Scintigraphie corporelle totale après administration d'iode 131, objectivant un résidu cervical exclusif correspondant à un reliquat thyroïdien banal.



Fig. 16.18. Scintigraphie corporelle totale montrant de multiples foyers de fixation correspondant à des métastases osseuses.

3. Surveillance

Les récidives surviennent dans 80 % des cas dans les 5 ans suivant le diagnostic mais peuvent être tardives, imposant un suivi prolongé. La surveillance repose essentiellement sur l'échographie cervicale couplée au dosage de thyroglobuline (Tg).

La concentration plasmatique de thyroglobuline doit être indétectable après thyroïdectomie complétée par l'administration d'une dose d'iode radioactif. Une concentration plasmatique

élevée traduit une maladie persistante ou récidivante. Au cours de l'évaluation postopératoire, la Tg est mesurée sous stimulation par TSH recombinante pour améliorer les performances. Un dosage des anticorps anti-thyroglobuline est systématiquement couplé au dosage de thyroglobuline pour éliminer un artefact (valeur faussement basse de thyroglobuline par interférence).

L'échographie cervicale après thyroïdectomie permet de rechercher et caractériser des adénopathies suspectes au niveau des chaînes ganglionnaires cervicales et de s'assurer de l'absence de récidive locale dans le lit thyroïdien.

Les indications de la scintigraphie totocorporelle à l'iode 131 sont limitées aux patients à haut risque ou présentant des anticorps anti-thyroglobuline.

L'algorithme de suivi est schématisé figure 16.19.

Les patients traités par thyroïdectomie totale et iode radioactif et sans fixation extra-cervicale sur la scintigraphie post-dose sont revus à 6–12 mois pour un examen clinique, une échographie cervicale et un dosage de Tg sérique obtenu après stimulation par rhTSH. Les patients avec une échographie cervicale normale et un taux de Tg indétectable après rhTSH sont considérés comme guéris, car les rechutes ultérieures sont très rares (1 % à 10 ans). Le traitement frénateur n'est plus nécessaire et la L-T4 est donnée à doses substitutives. Le suivi ultérieur repose sur un examen clinique et des déterminations annuelles de la TSH et de la Tg sériques sous traitement par L-T4.

Lorsque l'échographie cervicale met en évidence des ganglions suspects et persistants au cours du temps, on peut réaliser une cytoponction avec dosage de la Tg dans le produit de ponction.

Les patients dont la Tg reste dosable ou s'élève au cours du suivi doivent bénéficier d'un bilan morphologique complémentaire : tomodensitométrie cervico-thoracique, imagerie par résonance magnétique des os. La tomographie par émissions de positons au fluoro-déoxyglucose (TEP-FDG) est maintenant fréquemment réalisée. Le traceur s'accumule dans les lésions agressives ou mal différenciées qui, habituellement, ne fixent pas l'iode radioactif. L'examen permet une imagerie corps entier qui a une bonne valeur diagnostique mais aussi pronostique (figure 16.20).

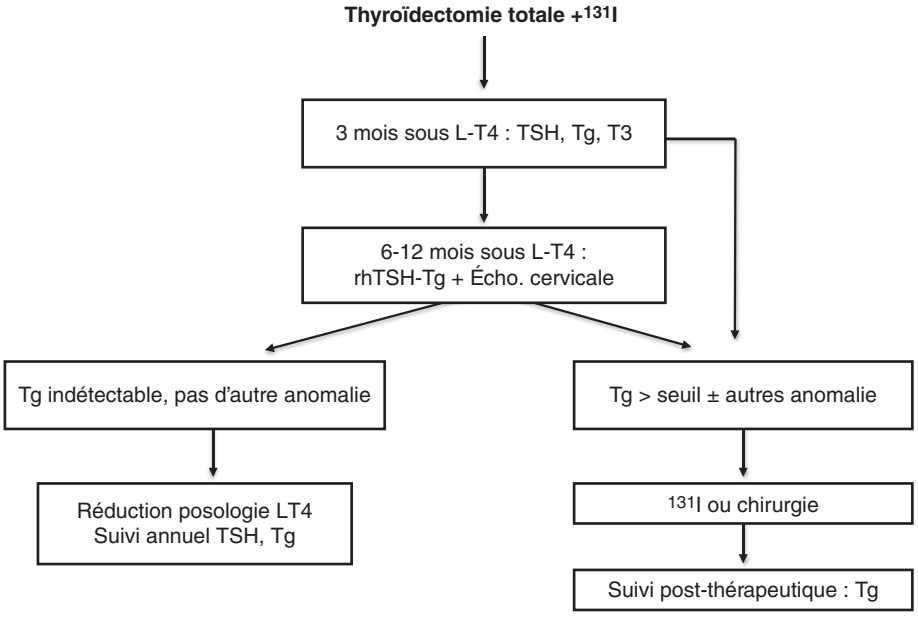


Fig. 16.19. Algorithme de suivi des cancers thyroïdiens d'origine vésiculaire (consensus 2008).



Fig. 16.20. Métastase lombo-sacrée identifiée par la TEP-FDG et confirmée par l'IRM dans un cancer thyroïdien non iodo-fixant.

4. Traitement des récidives

Récidives cervicales

Les récidives cervicales surviennent dans 10 à 20 % des cas. Elles sont localisées dans les ganglions cervicaux pour 80 % des cas. La chirurgie reste le meilleur traitement des récidives locales, complétée par l'iode radioactif quand ces récidives fixent.

Métastases à distance

Les métastases à distance (< 10 %) siègent principalement au niveau des poumons et du squelette. Elles sont présentes au diagnostic dans la moitié des cas et souvent associées à une récidive cervicale. Lorsque les métastases sont multiples, le traitement de référence reste l'iode 131. Il n'est efficace que lorsque les métastases sont fixantes. Des guérisons sont obtenues dans un tiers des cas après administrations itératives, le plus souvent, chez des sujets jeunes présentant de petites métastases pulmonaires bien différenciées (figure 16.21).

Les cancers ne fixant pas l'iode radioactif sont dénommés cancers réfractaires. La chimiothérapie est considérée comme peu efficace. La radiothérapie n'est que palliative. En cas de métastase unique ou menaçante, on fait appel en fonction de la localisation à des traitements locaux (chirurgie d'exérèse, radiofréquence, cimentoplastie, radiothérapie externe). Lorsque les métastases sont disséminées et évolutives, les patients peuvent bénéficier des progrès thérapeutiques récents que représentent les thérapeutiques moléculaires ciblés qui permettent d'obtenir des stabilisations, parfois prolongées, dans 30–50 % des cas au prix d'effets secondaires importants. Dans tous les cas, il faut maintenir un traitement de L-T4 à dose frénatrice.

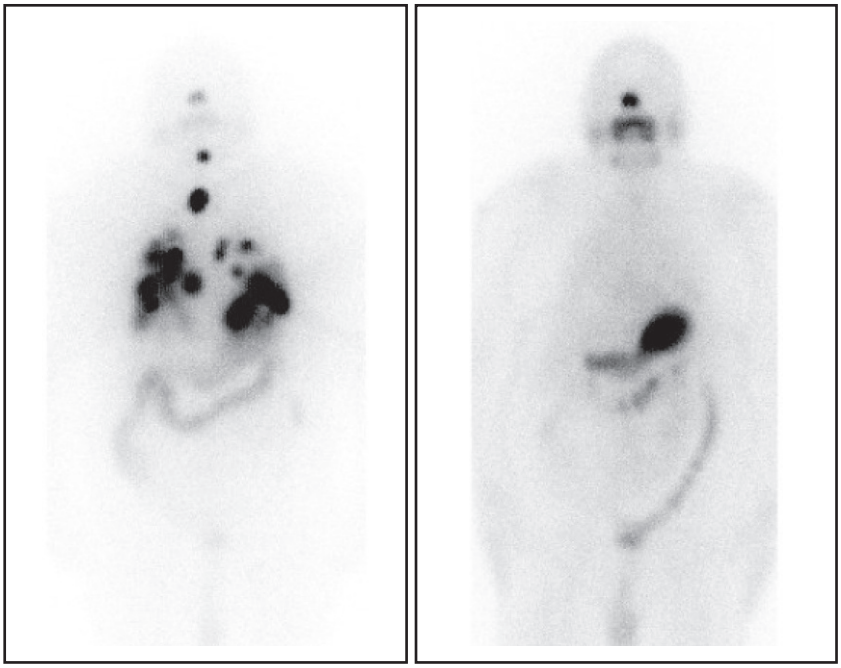


Fig. 16.21. Disparition des fixations pulmonaires après plusieurs traitements par l'iode radioactif. La rémission est confirmée par la TDM thoracique.

D. Prise en charge des cancers anaplasiques

Les cancers anaplasiques se manifestent le plus souvent par une tuméfaction cervicale rapidement progressive, dure, adhérente, chez un sujet âgé. Le cancer est le plus souvent déjà métastatique au diagnostic. La chirurgie a surtout pour but de confirmer le diagnostic histologique et de limiter le risque asphyxique. L'iode radioactif n'a aucune efficacité. Le traitement repose sur des protocoles de radio-chimiothérapie. Le pronostic reste très péjoratif. Une rémission est parfois observée dans les formes diagnostiquées précocement au stade localisé.

E. Prise en charge des cancers médullaires

Leur traitement est chirurgical et la qualité du geste initial conditionne le pronostic. La rémission n'est obtenue que dans les formes sans atteinte ganglionnaire. Un envahissement ganglionnaire est souvent présent au diagnostic, imposant un curage extensif. Ceci explique l'intérêt de réaliser systématiquement un dosage de calcitonine lors du bilan préopératoire d'un nodule thyroïdien.

Le traitement thyroxinique est prescrit à doses substitutives. L'iode radioactif est sans intérêt.

La surveillance repose sur le dosage de calcitonine, couplé au dosage d'ACE. Lorsque la calcitonine est indosable 3 mois après chirurgie, le patient est en rémission et doit être surveillé par des dosages annuels de calcitonine.

Lorsque la calcitonine reste détectable, le patient est en maladie persistante. Le bilan de localisation ne doit être pratiqué que pour des valeurs de calcitonine > 150 µg/l car il est constamment négatif pour des valeurs plus faibles. Une forme métastatique est suspectée pour des valeurs > 500 µg/l. Les métastases sont le plus souvent hépatiques, pulmonaires et osseuses. Le diagnostic de localisation repose sur le scanner (temps précoces) ou l'IRM hépatique, le scanner thoracique, l'IRM osseuse. La TEP-FDG est moins performante que dans les autres formes de cancer thyroïdien.

Tableau 16.6. Phénotype des NEM2

NEM2A (60 %)	Cancer médullaire thyroïdien	100 %
	Phéochromocytome	60 %
	Hyperparathyroïdie	5–20 %
NEM2B (5 %)	Cancer médullaire thyroïdien précoce et de mauvais pronostic	100 %
	Phéochromocytome Morphotype marfanoïde Neuromes sous-muqueux Ganglioneuromatose digestive	50 %
FMTC (35 %)	Cancer médullaire thyroïdien isolé Survenue plus tardive	100%

Dans les formes avec maladie persistante, même métastatiques, l'évolution peut être très lente. Le temps de doublement de la calcitonine constitue un très bon indicateur pronostique. Lorsqu'il est supérieur à 2 ans, la survie des patients est comparable à celle de la population générale, alors que le pronostic est très mauvais lorsqu'il est inférieur à 6 mois.

Le traitement des formes métastatiques repose sur des traitements locaux (chimio-embolisation de lésions hépatiques, radiofréquence, radiothérapie). Dans les formes avec localisations disséminées, la chimiothérapie est rarement efficace. Des stabilisations prolongées peuvent être obtenues avec les thérapeutiques ciblées, pour la plupart en cours d'évaluation.

Dans tous les cas, le diagnostic de cancer médullaire doit conduire à la réalisation d'une étude génétique à la recherche d'une mutation du gène *RET*. Ces formes sont volontiers associées à des hyperplasies des cellules C et/ou à des lésions plurifocales mais ceci n'est pas constant.

La découverte d'une mutation conduit :

- d'une part, à compléter le bilan à la recherche des autres lésions de NEM2. Quel que soit le génotype, le cancer médullaire est observé dans 100 % des cas et fait le pronostic de la maladie, mais sa précocité et son agressivité varient suivant la mutation en cause. Les autres atteintes possibles sont un phéochromocytome, une hyperparathyroïdie, très rarement un syndrome malformatif (NEM2B). Les trois formes principales sont présentées dans le tableau 16.6. Compte tenu des risques chirurgicaux en cas de phéochromocytome méconnu, il est prudent de réaliser un dosage préopératoire des dérivés méthoxylés en cas de suspicion de cancer médullaire ;
- d'autre part, à organiser une enquête familiale chez les apparentés, qui sera réalisée dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique. La découverte d'une mutation chez un apparenté peut conduire à la réalisation d'une thyroïdectomie prophylactique, à un âge dépendant du type de mutation (relation génotype-phénotype).

Points clés

- Les cancers thyroïdiens ont un bon pronostic d'ensemble.
- Il s'agit le plus souvent de cancers bien différenciés de type papillaire.
- Les cancers anaplasiques sont rares mais de très mauvais pronostic.
- Les cancers médullaires sont familiaux dans 30 % des cas pouvant s'intégrer dans une NEM2.
- La prise en charge dépend du type histologique et doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dès le diagnostic de certitude établi.

This page intentionally left blank

CHAPITRE
17

Item 240 – UE 8
Hyperthyroïdie

I. Définition
II. Syndrome de thyrotoxicose
III. Étiologie des hyperthyroïdies
IV. Formes cliniques des thyrotoxicoses selon le terrain
V. Traitement des thyrotoxicoses

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une hyperthyroïdie.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

I. Définition

L'hyperthyroïdie constitue l'ensemble des troubles liés à l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde.

Le syndrome de thyrotoxicose correspond aux conséquences de l'excès d'hormones thyroïdiennes au niveau des tissus cibles, quelle que soit sa cause (par exemple, un excès d'hormones thyroïdiennes exogènes).

La prévalence de l'hyperthyroïdie est élevée mais variable selon les pays (0,2 à 1,9 % toutes causes confondues). Le sex-ratio est d'environ 7 (femme/homme).

II. Syndrome de thyrotoxicose

A. Bases physiopathologiques

La thyroïde est sous le contrôle de l'hormone hypophysaire TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) qui stimule, par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire (TSHR), toutes les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes ainsi que la croissance de la glande.

1. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

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, en présence de H_2O_2 synthétisé par le système NADPH oxydase Duox-2.

Chacune des protéines TSHR, TPO, Tg est susceptible de se comporter comme un auto-antigène et d'être impliquée dans le développement des maladies thyroïdiennes auto-immunes.

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

La thyroïde produit majoritairement de la thyroxine (T4). La T4 est convertie en triiodothyronine (T3), qui est l'hormone active, essentiellement dans le foie et le muscle squelettique.

La demi-vie de la T4 est de 5 jours environ. La concentration de T4 n'est *à l'équilibre que 5 à 6 semaines* après chaque modification de la production ou de l'apport de T4.

2. Effets des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes ont des effets multiples par liaison de la T3 à son récepteur nucléaire (action génomique) :

- effets généraux :
  - augmentation de la production de chaleur ;
  - augmentation de la production d'énergie ;
  - augmentation de la consommation en O_2, avec élévation du métabolisme de base (augmentation de la synthèse des enzymes mitochondriales) ;
- effets tissu-spécifiques :
  - effets cardiovasculaires : vasodilatation (récepteurs musculaires lisses), augmentation de la contractilité et de la fréquence cardiaque, diminution des résistances périphériques, d'où l'augmentation du débit cardiaque ;
  - effets sur le système nerveux : effet certain sur le développement neuronal du fœtus, mécanisme mal connu chez l'adulte ;
  - augmentation du remodelage osseux au profit de l'ostéoclasie ;
  - stimulation de la lipogenèse et de la lipolyse au profit de cette dernière ;
  - stimulation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse : augmentation de la glycémie ;
  - effet hypophysaire : diminution de la transcription des gènes de la TSH (rétrocontrôle négatif hypophysaire).

B. Manifestations cliniques

Leur intensité dépend du degré de la thyrotoxicose, de sa durée et du terrain.

C'est l'association de plusieurs troubles qui fait évoquer le diagnostic ; par ordre de fréquence décroissant, on trouve les manifestations suivantes.

1. Troubles cardiovasculaires

Quasi constants, ils doivent être distingués des complications cardiaques, ou cardiothyréose. Ils se caractérisent par :

- une tachycardie régulière, sinusale, exagérée lors des efforts et des émotions, persistant au repos, avec palpitations et parfois dyspnée d'effort ;
- une augmentation de l'intensité des bruits du cœur (éréthisme), avec parfois un souffle systolique de débit ;
- un pouls vibrant, une élévation de la PA systolique.

2. Troubles neuropsychiques

Ces troubles sont caractérisés par :

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

3. Thermophobie

Elle est accompagnée d'une hypersudation, avec les mains chaudes et moites.

4. Amaigrissement

Cet amaigrissement est :

- rapide et souvent important ;
- contrastant avec un appétit conservé ou augmenté (polyphagie) ;
- rarement suivi d'une prise paradoxale de poids lorsque la polyphagie « dépasse » l'hypercatabolisme.

5. Autres signes

- Polydipsie : conséquence de l'augmentation de la production de chaleur.
- Amyotrophie : prédominant aux racines et accompagnée d'une diminution de la force musculaire (signe « du tabouret »).
- Augmentation de la fréquence des selles :
  - par accélération du transit ;
  - avec parfois une véritable diarrhée motrice.
- Rétraction de la paupière supérieure découvrant l'iris, avec asynergie oculopalpébrale (il existe une innervation sympathique de la paupière supérieure, cf. *infra*), très rare en dehors de la maladie de Basedow.
- Rarement, gynécomastie chez l'homme et troubles des règles (de tous types) chez la femme ; mais la fertilité est conservée le plus souvent.

C. Examens complémentaires

1. Confirmation de la thyrotoxicose

La TSH est effondrée, sauf dans certaines causes exceptionnelles (examen à demander en première ligne d'après l'HAS).

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 seconde intention, en fonction du résultat de la TSH et du contexte clinique (d'après l'HAS).

2. 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 modérée ;
- discrète hyperglycémie (parfois) et, surtout, aggravation d'un diabète associé.

D. Complications de la thyrotoxicose

1. Complications cardiaques (cardiothyréose)

Ces complications ont les caractéristiques suivantes :

- elles peuvent être révélatrices ;
- elles peuvent être graves ;

- elles atteignent surtout les personnes fragiles : personnes âgées, personnes avec une pathologie cardiaque associée.

Troubles du rythme cardiaque

Il s'agit principalement de troubles du rythme supraventriculaires à type de fibrillation auriculaire (FA) (risque évalué à 30 % chez les personnes âgées ayant une TSH effondrée) et, plus rarement, de flutter ou de tachysystolie.

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est :

- associée généralement à une FA ;
- classiquement à prédominance droite ;
- accompagnée d'un débit cardiaque élevé ou normal.

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 O_2 du myocarde.

2. Crise aiguë thyrotoxique

Elle est exceptionnelle, survenant surtout après thyroïdectomie en l'absence de préparation médicale.

Exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, avec fièvre, déshydratation, troubles cardiovasculaires et neuropsychiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

3. Formes musculaires

Chez la personne âgée, pouvant confiner à un état grabataire, aggravées par la dénutrition.

4. Ostéoporose

Surtout observée chez les femmes ménopausées, l'ostéoporose est due à l'action ostéoclastique des hormones thyroïdiennes et prédomine au niveau du rachis avec un risque de tassement vertébral (cf. item 124 au chapitre 10).

III. Étiologie des hyperthyroïdies

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

En Europe, les causes les plus fréquentes sont (par ordre décroissant) :

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

A. Hyperthyroïdies d'origine auto-immune

1. Maladie de Basedow (Graves' disease)

Il s'agit de la plus fréquente des causes d'hyperthyroïdie. Elle atteint dans certaines séries 1,9 % des femmes et 0,4 % des hommes (soit 1 % de la population). Elle touche surtout la femme jeune.

Les caractéristiques de cette maladie sont les suivantes :

- c'est une maladie auto-immune due à des anticorps stimulant le récepteur de la TSH ;
- elle survient sur un terrain génétiquement prédisposé ;
- elle est parfois associée à d'autres maladies auto-immunes, chez le propositus ou dans la famille ;
- elle évolue spontanément par poussées, suivies de rémissions.

Particularités cliniques

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

- un *goitre* (figure 17.1) d'importance variable, diffus, homogène, élastique, vasculaire (présence d'un souffle à l'auscultation de la thyroïde) ;
- des *manifestations oculaires* (orbitopathie ou ophtalmopathie : figure 17.2) :
  - spécifiques de la maladie, mais inconstantes cliniquement (environ 50 % des cas, surtout chez les fumeurs) ;
  - dues à une inflammation des muscles orbitaires (myosite), des tissus péri-oculaires et de la graisse rétro-orbitaire ;



Fig. 17.1. Goitre de maladie de Basedow.



Fig. 17.2. Orbitopathie basedowienne.
Asynergie oculopalpébrale (**a**), rétraction (**b**) et œdèmes (**a** et **b**) palpébraux.

- sans relation avec le degré de thyrotoxicose, mais liées à la présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH ;
- qui peuvent précéder, accompagner ou suivre la thyrotoxicose ;
- qui peuvent aussi être associées à une thyroïdite de Hashimoto sans hyperthyroïdie (cf. *infra*).

Les manifestations ophtalmologiques sont :

- la rétraction palpébrale et l'asynergie palpébrale ;
- des signes inflammatoires : hyperhémie conjonctivale avec larmoiement, picotements, photophobie ;
- une exophtalmie (protrusion du globe oculaire, bilatérale mais souvent asymétrique, réductible dans les formes non compliquées), mesurable grâce à l'ophtalmomètre de Hertel ;
- un œdème des paupières pouvant masquer l'exophtalmie ;
- une inflammation de la conjonctive avec chémosis ;
- une limitation du mouvement du regard par atteinte d'un ou plusieurs muscles, pouvant occasionner une diplopie.

Les signes de gravité, tels qu'une *orbitopathie maligne* (avec diminution de l'acuité visuelle, souffrance du nerf optique), constituent une urgence.

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 inocclusion palpébrale : risque d'ulcération cornéenne ;
- la paralysie complète d'un ou plusieurs muscles (fausse paralysie par rétraction musculaire) ;
- l'atteinte du nerf optique par compression à l'apex orbitaire (+++) (baisse de l'acuité visuelle) : neuropathie optique ;
- l'hypertonie oculaire avec souffrance papillaire due à la compression du globe par les muscles rétractés.

Examens ophtalmologiques systématiques (+++)

La collaboration d'un ophtalmologiste est indispensable pour :

- la mesure de l'acuité visuelle ;
- l'étude de la cornée ;
- l'examen de l'état de la papille ;
- l'étude de l'oculomotricité, du champ visuel ;
- l'étude du tonus intraoculaire.

Dans les formes importantes, l'imagerie par IRM permet de mesurer le degré de protrusion, de visualiser l'hypertrophie des muscles et de la graisse rétro-orbitaires et d'apprécier le risque de compression du nerf optique ainsi que son caractère évolutif (hypersignal en IRM).

Autres signes

La dermopathie (myxœdème prétibial), exceptionnelle, a les caractéristiques suivantes :

- elle est de même nature que l'orbitopathie et est spécifique de la maladie de Basedow ;
- elle se manifeste par un « placard » rouge, surélevé, induré de la face antérieure des jambes, parfois des chevilles.

Examens complémentaires

Lors de 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 (figure 17.3) ; dans les formes typiques (goitre diffus soufflant, signes oculaires), elle n'est pas indispensable ;
- la mesure des anticorps anti-récepteurs 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 (HAS) ;
  - qu'en fin de traitement, leur persistance est un facteur prédisposant à la rechute, tandis que leur disparition ne permet pas d'affirmer la guérison.

2. Autres hyperthyroïdies auto-immunes

Thyroïdite du *post-partum*

Il s'agit d'une variété de thyroïdite auto-immune (« thyroïdite silencieuse », rarement observée en dehors du *post-partum*) ou d'un traitement par interféron.

Elle touche environ 5 % des femmes dans les semaines suivant l'accouchement, mais passe souvent inaperçue. Elle peut récidiver après chaque grossesse.

Elle se manifeste par une hyperthyroïdie transitoire (avec scintigraphie « blanche » en raison de la lyse initiale des thyréocytes et hypoéchogénicité de la glande), suivie d'une hypothyroïdie transitoire (quoique parfois définitive).

Elle s'accompagne d'anticorps anti-TPO très positifs sans anticorps anti-récepteurs de la TSH.

Thyroïdite de Hashimoto

Elle peut être responsable dans sa phase initiale, quoique très rarement, d'une hyperthyroïdie, ou « hashitoxicose » (cf. item 239 au chapitre 16 et item 241 au chapitre 18). 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-récepteurs de la TSH ;
- présence d'anticorps anti-thyroperoxydase à un titre élevé.

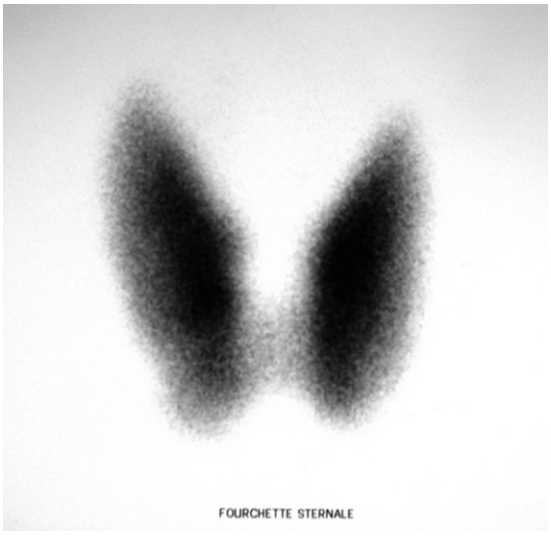


Fig. 17.3. Aspect scintigraphique d'une maladie de Basedow.

B. Nodules thyroïdiens hypersécrétants

Ces nodules (cf. item 239 au chapitre 16) se manifestent à un âge plus avancé que la maladie de Basedow (patients plus fragiles — les nodules toxiques peuvent être révélés par une complication cardiaque). Ils se traduisent par un syndrome de thyrotoxicose pur, sans atteinte oculaire.

1. Goitre multinodulaire toxique

Le goitre multinodulaire toxique (figure 17.4) constitue l'évolution naturelle des goitres multinodulaires anciens.

Ses caractéristiques sont les suivantes :

- 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 elle est pratiquée, montre une alternance de plages chaudes et froides (en « damier »).

2. Adénome toxique

Les caractéristiques de l'adénome toxique sont les suivantes :

- il est dû dans la plupart des 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 (figure 17.5) : hyperfixation de l'isotope au niveau du nodule alors que le reste du parenchyme est hypofixant ou froid (ou « éteint »), en raison de la diminution de la TSH.

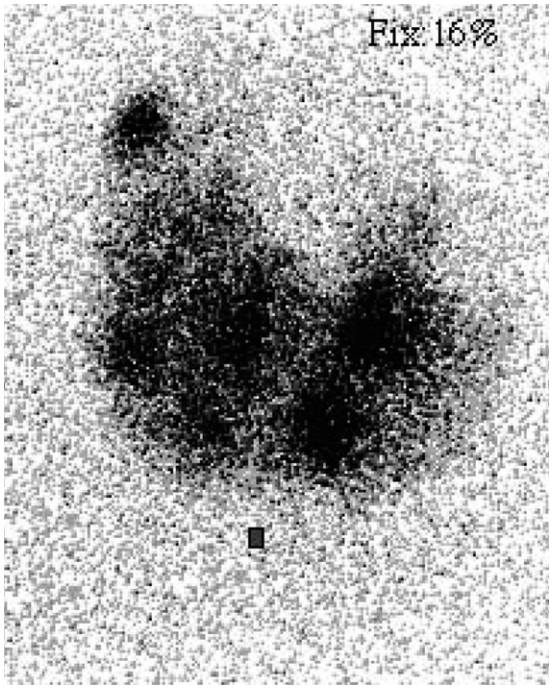


Fig. 17.4. Goitre multinodulaire toxique en scintigraphie à l'iode ^{123}I.

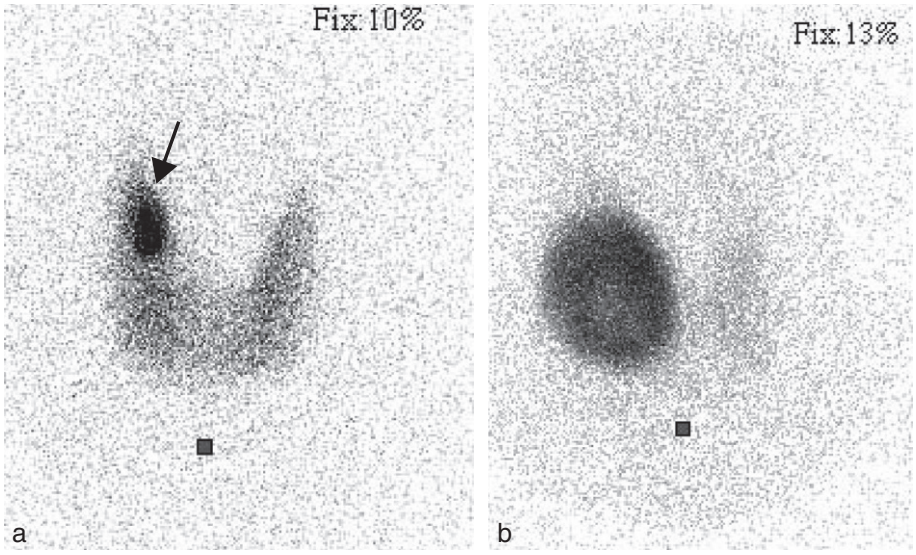


Fig. 17.5. Aspect scintigraphique d'un nodule prétoxique (a, flèche) et d'un adénome toxique (b).
Noter l'extinction complète du parenchyme thyroïdien controlatéral en cas d'adénome toxique.

C. Hyperthyroïdies iatrogènes

1. Iode

Les produits de contraste iodés et surtout certains médicaments (amiodarone, Cordarone®, à 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 : la thyroïde est dystrophique et hypervascularisée à l'échographie, la scintigraphie montre des zones de fixation au niveau des structures actives malgré la saturation ; cette forme est appelée type I ou forme fonctionnelle ;
- effet toxique de l'iode sur les thyréocytes entraînant une lyse des cellules thyroïdiennes et une thyroïdite : la thyroïde est habituellement d'aspect clinique normal, l'échographie montre une glande hypoéchogène homogène et la scintigraphie montre une absence totale de fixation (figure 17.6) ; cette forme est appelée type II ou forme lésionnelle.

À noter

- Les hyperthyroïdies à l'amiodarone ne doivent pas être confondues avec le profil hormonal habituel sous ce traitement : T4 libre élevée (car inhibition de la désiodation de la T4) mais T3 libre normale et TSH normale.
- Dans la mesure du possible, il faut éviter les produits de contraste et les médicaments iodés chez les patients porteurs de goitres nodulaires.
- Un bilan thyroïdien est indispensable avant le début de traitement par amiodarone (+++).

2. Hormones thyroïdiennes

La prise d'hormones thyroïdiennes dans un but d'amaigrissement, non toujours révélée par le patient, peut entraîner une thyrotoxicose (thyrotoxicose « factice »). L'attention peut être attirée par la profession médicale ou paramédicale du patient (accès facile aux médicaments)

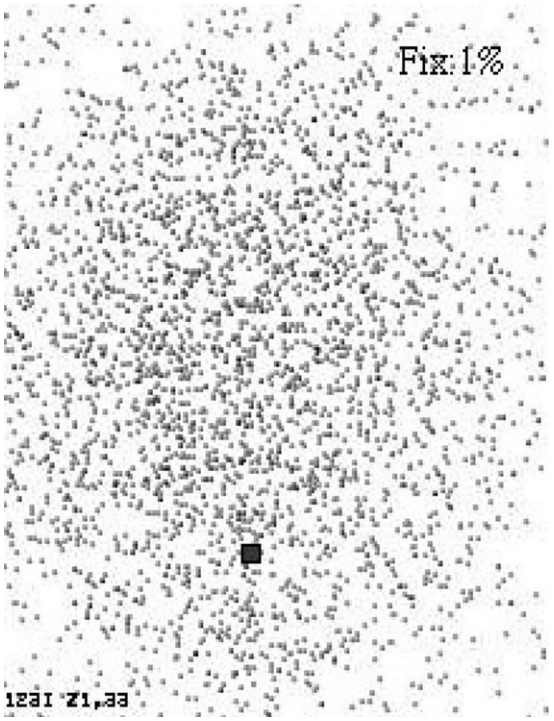


Fig. 17.6. Captation effondrée de l'iode ^{123}I en cas d'hyperthyroïdie induite par la Cordarone®, type II.

et l'absence de dystrophie thyroïdienne (pas de goitre). Le diagnostic est confirmé par la scintigraphie (absence de fixation) et par le dosage de la thyroglobuline, effondrée, traduisant le freinage de la glande.

3. Interféron (+++)

Les interférons sont des cytokines intervenant dans la régulation de l'immunité. Ils sont actuellement une cause importante de dysthyroïdie iatrogène. Les dysthyroïdies sous interféron (α surtout, mais aussi β) sont fréquentes (5 à 40 % selon les séries) et surviennent surtout chez les patients prédisposés, porteurs d'anticorps antithyroïdiens. Elles se présentent le plus souvent comme des thyroïdites avec, éventuellement, une phase d'hyperthyroïdie suivie d'hypothyroïdie, mais aussi comme de véritables maladies de Basedow avec présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH. Elles ne disparaissent pas toujours après l'arrêt du traitement.

D. Thyroïdite subaiguë de De Quervain

La thyroïdite subaiguë est une affection banale d'origine virale, atteignant généralement toute la glande mais pouvant aussi être localisée, et qui :

- se traduit par un état inflammatoire initial dans un contexte grippal, avec goitre dur et douloureux, fièvre, augmentation importante de la vitesse de sédimentation (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 (palpation du goitre dur et douloureux), mais peut être aidé par la scintigraphie dans les cas difficiles (absence de fixation) voire par l'échographie (aspect hypoéchogène).

De plus en plus souvent, on observe une forme atténuée en raison de l'automédication en aspirine et autres anti-inflammatoires.

E. Thyrotoxicose gestationnelle transitoire

Il s'agit d'une situation fréquente : 2 % des grossesses. Elle est due à l'effet stimulant de l'hCG sur le récepteur de la TSH. Elle se manifeste au premier trimestre de la grossesse par :

- une nervosité excessive ;
- une tachycardie ;
- l'absence de prise de poids.

Elle s'accompagne dans les formes sévères de vomissements (*hyperemesis gravidarium*) et régresse spontanément en seconde partie de gestation.

Elle passe souvent inaperçue mais peut, rarement, créer une thyrotoxicose importante, nécessitant un traitement transitoire et prudent.

Elle est à distinguer d'une maladie de Basedow (absence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH).

F. Causes rares

Parmi ces autres causes rares, on trouve :

- des mutations activatrices germinales du récepteur de la TSH (maladie familiale) ;
- des métastases massives sécrétantes d'un cancer thyroïdien vésiculaire différencié ;
- des tumeurs placentaires (môles hydatiformes) ou testiculaires sécrétant de l'hCG ;
- deux causes de thyrotoxicose avec TSH inadaptée (normale ou parfois élevée) : un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation du récepteur β aux hormones thyroïdiennes) et, plus rarement, l'adénome hypophysaire (cf. item 242 au chapitre 19) sécrétant de la TSH (adénome thyréotrope) ; le profil hormonal très inhabituel doit faire rechercher ces deux étiologies.

IV. Formes cliniques des thyrotoxicoses selon le terrain

A. Chez l'enfant

Mis à part les rares cas de mutations 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 des anticorps maternels anti-récepteurs de la TSH (qui disparaissent en 3 mois) ;
- soit acquise.

Les manifestations sont une avance staturale et de la maturation osseuse avec manifestations d'hyperactivité très invalidantes pour la scolarité, souvent accompagnées des signes oculaires de la maladie de Basedow.

B. Chez la femme enceinte

Il s'agit d'une situation non exceptionnelle : thyrotoxicose gestationnelle (2 % des grossesses) ou maladie de Basedow (0,2 % des grossesses).

Deux problèmes peuvent se poser :

- le passage transplacentaire d'anticorps, en cas de maladie de Basedow, peut créer une hyperthyroïdie fœtale et néonatale. Parfois, ces anticorps ont également un caractère bloquant, le fœtus pouvant alors développer une hypothyroïdie. Ces anticorps peuvent

persister après traitement radical préalable de la mère par chirurgie ou iode ^{131}I et doivent être recherchés même si la maladie est apparemment guérie ;

- le passage transplacentaire des antithyroïdiens de synthèse peut créer un goitre et/ou une hypothyroïdie chez le fœtus : s'ils doivent être utilisés chez une femme enceinte, c'est à la posologie la plus faible possible.

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. Si la grossesse se produit chez une femme hyperthyroïdienne, le suivi doit être organisé en milieu spécialisé centré sur le repérage des manifestations de dysthyroïdie chez le fœtus et la recherche d'un goitre à l'échographie.

C. 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 d'un adénome toxique.

V. 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.

Les situations urgentes sont :

- une crise aiguë thyrotoxique ;
- une cardiothyréose chez une personne âgée ou atteinte de maladie cardiaque ;
- une orbitopathie maligne ;
- une forme cachectisante du vieillard ;
- une maladie de Basedow évolutive chez une femme enceinte.

A. Moyens thérapeutiques

1. Non spécifiques

Les moyens non spécifiques sont :

- le repos à domicile et, éventuellement, un arrêt de travail ;
- les sédatifs ;
- les bêtabloquants, avec respect des contre-indications habituelles : ils agissent rapidement et permettent d'attendre l'effet des traitements spécifiques ; le propranolol (Avlocardyl®) est souvent choisi car il est non cardiosélectif (il réduit la tachycardie mais aussi les tremblements) et inhibe modérément la conversion de T4 en T3 par son action inhibitrice sur la désiodase de type 1 : posologie de 60 à 160 mg par 24 heures ;
- une contraception efficace chez la femme jeune.

2. Spécifiques

Antithyroïdiens de synthèse (ATS)

Ce sont des dérivés des thiourées :

- méthimazole et apparentés :
  - carbimazole (Néomercazole®) : cp. à 5 et 20 mg ;
  - méthimazole (Thyrozol®) : cp. à 5, 10 et 20 mg, plus puissant que le carbimazole ;
- thiouraciles :
  - propylthiouracile (Propylex®) : cp. à 50 mg ;
  - benzylthiouracile (Basdène®) : cp. à 25 mg, deux fois moins puissant que le propylthiouracile.

Leur mode d'action principal est l'inhibition de la synthèse hormonale par blocage de la thyroperoxydase ; ils n'empêchent pas la sécrétion des hormones thyroïdiennes déjà synthétisées et stockées dans les vésicules colloïdes : un délai de 10 à 15 jours est donc nécessaire à leur action ; en outre, le propylthiouracile inhibe modérément la désiodase de type 1 et la conversion de T4 en T3 ; ils ont un effet purement suspensif.

Les posologies habituelles sont des doses d'attaque de 30 à 60 mg par jour de Néomercazole® ou 300 à 600 mg par jour de propylthiouracile (dix fois moins actif) pendant 4 à 6 semaines, suivies de doses dégressives, adaptées en fonction de la clinique et de la biologie. On peut associer de la T4 selon un schéma « blocage et substitution » sauf chez la femme enceinte (utilisation de la posologie la plus faible possible).

Les effets secondaires sont les suivants :

- des allergies cutanées ; allergie croisée possible entre les différents ATS ;
- une élévation des enzymes hépatiques ;
- une neutropénie ;
- et surtout une agranulocytose (cf. encadré), brutale (immunoallergique), rare (0,1 % de tous les traitements) mais grave.

La surveillance recommandée consiste à :

- pour s'assurer d'un retour à l'euthyroïdie, doser la T4 libre (ou la T3 libre en cas d'hyperthyroïdie à T3) à la 4e semaine (la TSH peut rester basse longtemps par inertie thyréotrope) ; une fois l'euthyroïdie obtenue, effectuer un dosage de la T4 libre et de la TSH tous les 3 à 4 mois pendant la durée du traitement médical.
- pour dépister l'agranulocytose : surveiller la NFS tous les 10 jours pendant les deux premiers mois et avertir le patient d'arrêter le traitement et de faire une NFS en cas de fièvre élevée et de signes infectieux.

Agranulocytose aux antithyroïdiens de synthèse

NB : Une neutropénie modérée (< 1,5 G/l) peut accompagner une hyperthyroïdie (NFS de référence).
Dépistage de l'agranulocytose par NFS régulière les deux premiers mois du traitement.
NFS si fièvre, signes pharyngés (angine) sous antithyroïdiens de synthèse.
Conduite à tenir :

- neutrophiles < 1 G/l :
  - arrêt des ATS ;
  - suivi.
- neutrophile < 0,5 G/l → risque infectieux majeur :
  - hospitalisation urgente en milieu protégé ;
  - arrêt définitif des ATS ;
  - antibiothérapie large ;
  - G-CSF non obligatoire ;
  - suivi de la récupération.

Traitement chirurgical

Thyroïdectomie totale en cas de maladie de Basedow, après une préparation médicale ayant permis d'obtenir l'euthyroïdie (+++) : ATS pendant 2 ou 3 mois pour éviter une crise toxique postopératoire. Le risque de lésion des parathyroïdes et des nerfs récurrents est minime avec un chirurgien entraîné à cette chirurgie, mais n'est pas nul. En avertir le patient.

Thyroïdectomie totale en cas de goitre multinodulaire toxique après une préparation médicale courte si nécessaire (pas de risque de crise toxique) ; même risque parathyroïdien et récurrentiel.

Lobectomie du côté de la lésion en cas d'adénome toxique, après une préparation médicale courte si nécessaire.

Traitement par radio-iode (^{131}I)

Ce traitement a pour but de détruire la thyroïde ou les zones hyperactives par irradiation interne ciblée.

Il s'agit d'un traitement simple (ne nécessitant 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.

Il est contre-indiqué chez la femme enceinte (faire un dosage des hCG avant l'administration). Préconiser une contraception efficace ensuite pendant 6 mois chez la femme jeune.

B. Indications et résultats

Les indications et les résultats seront fonction de l'étiologie.

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 conduit à une hypothyroïdie définitive.

Le radio-iode 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 :

- un traitement médical pendant 1 à 2 ans : dose d'attaque, puis soit des doses dégressives en fonction des résultats soit un maintien de fortes doses en ajoutant de la thyroxine pour compenser l'hypothyroïdie iatrogène ;
- si une rechute survient : proposition de traitement radical, soit par chirurgie en cas de gros goitre, soit par radio-iode, avant tout indiqué chez les personnes âgées ou ayant récidivé après thyroïdectomie, mais de plus en plus utilisé à tout âge sauf contre-indication.

Dans tous les cas, la surveillance des patients doit être prolongée : des récidives ou une hypothyroïdie peuvent survenir des années après l'épisode initial.

2. Adénome toxique et goitre multinodulaire toxique

Le traitement médical seul ne peut obtenir la guérison (pas de rémission spontanée). Les traitements possibles sont (cf. item 239 au chapitre 16) :

- la chirurgie ;
- l'iode ^{131}I, utilisé en France surtout chez les personnes âgées.

Le risque d'hypothyroïdie secondaire est moindre que dans la maladie de Basedow.

3. Hyperthyroïdies induites par l'iode

Arrêt du produit responsable après accord du cardiologue en cas de traitement par amiodarone. L'efficacité de cet arrêt sur l'évolution de l'hyperthyroïdie n'a en fait pas été démontrée.

Les bêtabloquants et les sédatifs sont toujours utiles.

Le choix du traitement selon le mécanisme (ATS ou corticoïdes) doit être discuté en milieu spécialisé.

4. Thyroïdite subaiguë

Le traitement de la maladie est le traitement anti-inflammatoire (non stéroïdien, ou corticoïde dans les formes importantes : 1 à 2 mg/kg, puis doses dégressives sur 2 à 3 mois). Un traitement trop court expose à une rechute.

Le bref épisode de thyrotoxicose est traité par bêtabloquant.

C. Traitement des formes particulières

1. Cardiothyréose

Traitement symptomatique

L'hospitalisation est souhaitable chez les personnes âgées et/ou à l'état cardiaque précaire.

Concernant le trouble du rythme cardiaque sans insuffisance cardiaque, le propranolol est le traitement de choix, mais il existe un risque thromboembolique et les anticoagulants sont nécessaires.

Il n'y a pas de cardioversion tant que l'hyperthyroïdie persiste (risque de récidive).

Dans le cas d'une aggravation d'une insuffisance coronaire, les bêtabloquants constituent une bonne indication.

En cas d'insuffisance cardiaque, on peut proposer :

- les tonicardiaques, les diurétiques, les vasodilatateurs, qui sont utiles mais souvent insuffisants à eux seuls ;
- les bêtabloquants, qui constituent une bonne indication car le débit est normal ou élevé, mais il faut surveiller la tolérance myocardique et choisir la molécule adaptée à la fonction cardiaque ;
- les anticoagulants, en cas de trouble du rythme et/ou d'insuffisance cardiaque globale.

Dans tous les cas, prise en charge en collaboration avec le cardiologue.

Traitement de la thyrotoxicose

Il est indispensable et se réalise de la façon suivante :

- utilisation d'antithyroïdiens de synthèse, parfois à fortes doses, jusqu'à obtention de l'euthyroïdie ;
- puis traitement définitif radical, chirurgie ou radio-iode selon le terrain et les pathologies associées.

2. Crise aiguë thyrotoxique

La crise aiguë thyrotoxique nécessite :

- une hospitalisation en unité de soins intensifs ;
- des mesures générales de réanimation (lutte contre l'hyperthermie, la déshydratation) ;
- un ATS à forte dose par sonde gastrique ;
- du propranolol par voie veineuse ;

- des corticoïdes par voie veineuse, voire des échanges plasmatiques ;
- l'iode à forte dose après 24 heures d'ATS (effet inhibiteur de l'iode type lugol à forte dose sur la sécrétion des hormones thyroïdiennes).

Tous ces traitements doivent être menés en milieu spécialisé.

3. Orbitopathie

Le traitement antithyroïdien n'a aucun effet direct sur l'orbitopathie qui n'est pas due à la thyrotoxicose, mais l'obtention de l'euthyroïdie en évitant le passage en hypothyroïdie peut améliorer l'état orbitaire. L'iode ^{131}I est susceptible d'aggraver l'orbitopathie (cf. *supra*).

L'orbitopathie simple nécessite de petits moyens : collyres protecteurs, port de verres teintés, et il est conseillé de dormir avec la tête surélevée ; prismes en cas de diplopie.

L'orbitopathie maligne nécessite une décision thérapeutique en milieu spécialisé. On dispose de :

- corticothérapie à forte dose (1 à 2 mg/kg) puis dose dégressive : le traitement peut être initié par des bolus de corticoïdes IV ;
- radiothérapie orbitaire ;
- chirurgie de décompression ;
- chirurgie plastique et reconstructive en cas de séquelles importantes et après l'épisode inflammatoire.

Dans tous les cas : arrêt du tabac.

4. Hyperthyroïdie chez la femme enceinte

Elle doit être traitée et surveillée en milieu spécialisé pour trouver un équilibre entre le risque de l'hyperthyroïdie maternelle et celui de l'hypothyroïdie fœtale iatrogène. D'où la nécessité d'évaluer le risque d'hyperthyroïdie fœtale. Suivi obstétrical et endocrinologique rapproché et en alternance.

Thyrotoxicose gestationnelle transitoire

Elle nécessite le repos au calme et, éventuellement, des bêtabloquants en attendant la régression spontanée.

Maladie de Basedow

Les ATS passent la barrière placentaire et la thyroïde fœtale est fonctionnelle à partir de la 20^{e} semaine.

Les formes mineures demandent des moyens adjuvants (repos) en attendant sous surveillance étroite une rémission spontanée, qui se produit souvent en seconde partie de grossesse.

Pour les formes plus importantes, on emploie les ATS à faible dose de façon à maintenir la T4 libre à la limite supérieure de la normale. Le propylthiouracile est classiquement préféré au Néomercazole® car, s'il passe autant la barrière placentaire, il n'a jamais été décrit à ce jour de malformation avec ce produit — on note de très rares aplasies du scalp et des malformations œsophagiennes et des choanes avec le Néomercazole®.

L'emploi du propranolol est possible.

Dans les formes graves, la thyroïdectomie est possible à partir du deuxième trimestre, après une 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 propylthiouracile moins que le Néomercazole®) mais à faibles doses, l'allaitement est donc possible sans dommage. Son autorisation doit être soumise à un avis spécialisé.

Points clés

- Les complications peuvent être au premier plan, parfois mêmes révélatrices.
- Le premier examen devant une clinique évocatrice est le dosage de TSHus suivi de T4L.
- Les examens à visée étiologique sont prescrits en fonction de la clinique.
- La grossesse nécessite une prise en charge pluridisciplinaire.
- L'orbitopathie basedowienne nécessite une prise en charge pluridisciplinaire.
- C'est souvent le terrain (sujet âgé, femme enceinte, enfant, pathologie préexistante) qui détermine la gravité de l'hyperthyroïdie.
- Le traitement radical (iode ^{131}I ou chirurgie) implique un objectif d'hypothyroïdie.

This page intentionally left blank

CHAPITRE
18

Item 241 – UE 8 Hypothyroïdie

I. Généralités et définition de l'hypothyroïdie
II. Séméiologie de l'hypothyroïdie
III. Étiologie des hypothyroïdies
IV. Traitement

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une hypothyroïdie chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

I. Généralités et définition de l'hypothyroïdie

A. Synthèse des hormones thyroïdiennes

La TSH, hormone d'origine hypophysaire, stimule la biosynthèse des hormones thyroïdiennes dans la thyroïde *via* un récepteur transmembranaire du thyréocyte (cellule thyroïdienne), le TSHR. Ainsi, dans la thyroïde, la TSH permet :

- la synthèse d'une prohormone, la thyroglobuline ;
- la captation de l'iodure, à partir de la circulation sanguine, qui pénètre dans la cellule thyroïdienne par le canal NIS (ou symporteur de l'iodure) ;
- l'organification (par oxydation) des ions iodure par la thyroperoxydase (TPO) en présence d'H_2O_2 ; la fixation de l'iode sur la thyroglobuline au niveau de résidus tyrosyls (iodation) au pôle apical de la cellule thyroïdienne ; le couplage de ces résidus tyrosyls précurseurs par la TPO (condensation des monoiodotyrosines et des diiodotyrosines en triiodotyronines et tétraiodothyronines, toujours fixées à la thyroglobuline stockée dans la colloïde) ;
- la recapture et la protéolyse de la thyroglobuline stockée dans la colloïde ;
- la libération des hormones thyroïdiennes dans la circulation sanguine [20 % de triiodothyronine (T3), 80 % de thyroxine (T4)] mais aussi de thyroglobuline.

B. Déficit en hormones thyroïdiennes ou hypothyroïdie

Le déficit en hormones thyroïdiennes peut être dû :

- à une atteinte de la glande thyroïde elle-même (insuffisance thyroïdienne primitive ou hypothyroïdie primaire ou hypothyroïdie périphérique) ;
- à une atteinte hypothalamo-hypophysaire (insuffisance thyréotrope ou hypothyroïdie secondaire ou hypothyroïdie centrale).

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

1. Atteinte de la glande thyroïde

Le diagnostic d'atteinte primitive de la glande thyroïde repose sur une augmentation de la TSH (par levée du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur les cellules thyréotropes hypophysaires). Le diagnostic d'hypothyroïdie primaire repose donc d'abord sur le dosage de la TSH. Le dosage de thyroxine libre sera fait dans un second temps, si la TSH est élevée, afin de permettre d'affiner le diagnostic :

- si la T4 libre (T4L ou FT4) est normale, il s'agit d'une hypothyroïdie fruste (ou hypothyroïdie infraclinique) ; dans ce cas, la TSH est peu élevée, le plus souvent entre 4 et 10 mUI/l ;
- si la T4 libre est basse, il s'agit d'une hypothyroïdie patente ; la TSH est alors plus élevée, supérieure à 10 mUI/l.

L'hypothyroïdie primaire est la plus fréquente. La prévalence de l'hypothyroïdie est plus importante chez les femmes (7,5 % des femmes contre 3 % des hommes), chez les sujets âgés (10 %), en cas de syndrome de Turner ou de trisomie 21 ou de diabète auto-immun. Actuellement, par la généralisation du dosage de TSH (bilan systématique ou d'asthénie), le diagnostic est le plus souvent précoce, fait au stade d'hypothyroïdie fruste.

2. Atteinte hypothalamo-hypophysaire

Il s'agit alors d'une insuffisance thyréotrope. Dans ce cas, la T4L est toujours basse (inférieure à la partie basse de la normalité). La TSH est, quant à elle :

- soit basse ou normale, en tout cas inadaptée à la valeur basse de T4L (ce qui témoigne de l'origine hypophysaire) ;
- soit légèrement élevée (mais inférieure à 10–12 mUI/l) : dans ce cas, la TSH est immunoréactive (donc dosable) mais biologiquement inactive ; elle contraste avec une T4L franchement basse. Ce tableau biologique évoque plutôt une atteinte hypothalamique.

Le diagnostic d'insuffisance thyréotrope repose donc sur le dosage du couple T4L-TSH. En effet, une TSH normale ou faiblement élevée (4 à 10 mUI/l) peut faire faussement conclure à une hypothyroïdie primaire fruste si la T4L n'est pas dosée — en cas d'insuffisance thyréotrope, la T4L sera basse ; alors qu'en cas d'hypothyroïdie fruste infraclinique, elle sera normale.

L'insuffisance thyréotrope est beaucoup plus rare que l'hypothyroïdie primaire, avec une prévalence estimée à 0,005 % dans la population. Elle constitue moins de 5 % des hypothyroïdies. Elle s'inscrit souvent dans un contexte de pathologie hypophysaire (cf. *infra* « III. Étiologie ») qui aide au diagnostic.

II. Séméiologie de l'hypothyroïdie

A. Symptômes généraux de l'hypothyroïdie

La séméiologie de l'hypothyroïdie est fonction de sa profondeur, de son ancienneté et de son origine (périphérique ou centrale).

La sémiologie de l'hypothyroïdie comporte :

- un syndrome d'hypométabolisme : asthénie physique et psycho-intellectuelle, somnolence, hypothermie, frilosité acquise, constipation acquise (à différencier de symptômes anciens), bradycardie, prise de poids modeste contrastant parfois avec une perte d'appétit ;
- une atteinte cutanée et des phanères (figures 18.1 et 18.2) : la peau est pâle ou jaunâtre (carotinodermie par baisse de transformation du carotène en vitamine A), sèche et squameuse, dépilée (axillaire, pubienne, queue des sourcils), la transpiration est diminuée, les cheveux sont secs et cassants, les lèvres peuvent être cyanosées ;

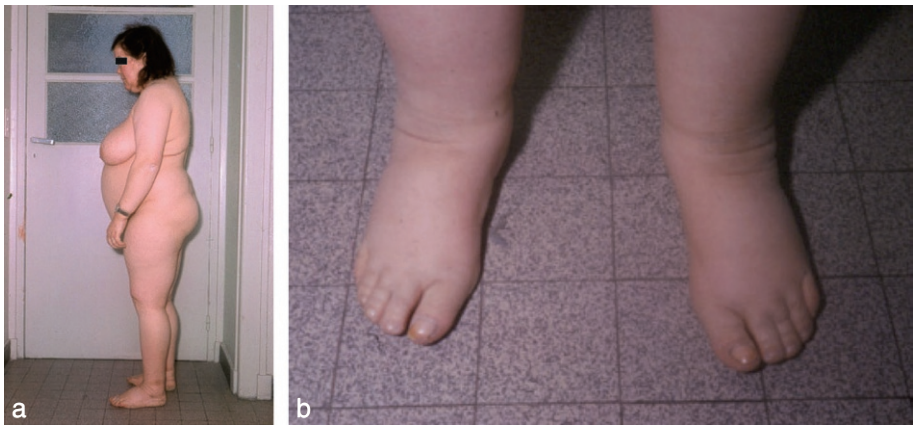


Fig. 18.1. **Hypothyroïdie profonde.**



Fig. 18.2. **Patient hypothyroïdien.**

- un myxœdème cutanéomuqueux : la peau est infiltrée et épaissie, en particulier au niveau :
  - de la face dorsale des mains (syndrome du canal carpien) et des pieds, des paupières (le matin au réveil surtout) et de l'ensemble du visage, pouvant donner un aspect de « faciès lunaire » ;
  - laryngée (voix rauque), de la trompe d'Eustache (hypoacousie), de la langue (macroglossie et ronflements) ;

- une atteinte neuromusculaire :
  - un enraidissement, des crampes et myalgies ;
  - plus rarement : tendinites, arthralgies, neuropathies périphériques, syndrome cérébelleux ;
- un retentissement endocrinien :
  - une galactorrhée rare (hyperprolactinémie possible en cas d'hypothyroïdie primaire profonde, avec TSH > 50 mUI/l, mais en fait très rare) ;
  - des troubles des règles (oligoménorrhée, ménorragies, anovulation) ;
  - des troubles de la libido.

À noter qu'en cas d'hypothyroïdie fruste, les symptômes sont modestes ou absents et qu'en cas d'insuffisance thyréotrope, il n'y a pas de myxœdéme mais les symptômes d'hypométabolisme sont présents et souvent associés à d'autres signes de déficits hypophysaires (l'insuffisance thyréotrope est rarement isolée).

B. Formes cliniques

À l'heure actuelle, les formes compliquées sont rares, le diagnostic étant souvent fait précocement lors d'un dosage systématique de TSH.

1. Formes cardiovasculaires

Il peut s'agir :

- d'une atteinte fonctionnelle :
  - modification de l'activité et du métabolisme du muscle cardiaque : bradycardie sinusale, diminution de la force contractile (baisse de l'action chronotrope et inotrope positive) ;
  - insuffisance cardiaque et troubles du rythme ventriculaire (rarement) ;
- d'une infiltration : épanchement péricardique (bruits du cœur assourdis à l'auscultation, cardiomégalie sur la radiographie thoracique, microvoltage et troubles diffus de la repolarisation sur l'ECG) ; l'échographie cardiaque permet de confirmer le diagnostic ; l'épanchement péricardique s'accompagne d'un épanchement pleural ou péritonéal ;
- d'une coronaropathie : l'hypothyroïdie favorise l'athérome coronarien, entre autres par l'hypercholestérolémie induite (élévation du LDL-cholestérol) ; les symptômes d'insuffisance coronarienne peuvent se démasquer lors de l'institution du traitement substitutif, qui sera donc prudent chez le sujet fragilisé.

2. Formes neuromusculaires et neuropsychiques

Il peut être observé :

- un état dépressif, un syndrome confusionnel ou une démence, plus fréquents chez le sujet âgé ;
- une myopathie proximale (CPK élevées) ;
- des apnées du sommeil.

3. Coma myxœdémateux

De nos jours, le coma myxœdémateux est rare. Il survient en cas d'hypothyroïdie primaire profonde (TSH > 50 mUI/l, T4L effondrée), ancienne, volontiers en période hivernale et est favorisé par une agression (infection, chirurgie, traitement sédatif ou antidépresseur). Il se traduit par un coma calme hypotonique et hypothermique, associé à avec bradycardie, une bradypnée, une hypotension ; les réflexes ostéotendineux sont lents et décomposés ; il n'y a pas de signe

de localisation neurologique. Des épisodes convulsifs sont décrits et l'EEG est non spécifique. La ponction lombaire peut parfois montrer une hyperprotéinorachie. L'hyponatrémie (de dilution) est constante. Le pronostic est sévère.

Le coma myxœdémateux doit être différencié du syndrome de basse T3 qui survient chez les patients ayant une pathologie grave et évolutive. Ce dernier se traduit sur le plan biologique par une diminution initiale de la T3L puis, selon la gravité, vers une diminution de la T4L et de la TSH.

C. Palpation de la glande thyroïde

Les caractéristiques cliniques de la palpation de la glande thyroïde dépendent de l'étiologie de l'hypothyroïdie. La thyroïde peut être augmentée de volume (maladie de Hashimoto) ou à peine palpable (thyroïdite atrophique). Elle est souvent ferme et hétérogène, pseudonodulaire (maladie auto-immune thyroïdienne, Hashimoto).

D. Cas particulier : hypothyroïdie durant la grossesse

1. Complications maternelles

L'hypothyroïdie non supplémentée durant la grossesse peut occasionner une hypertension artérielle, une prééclampsie, une fausse couche, une hémorragie du *post-partum*.

2. Complications fœtales

Au premier trimestre de la grossesse, la thyroïde fœtale n'est pas fonctionnelle ; le développement du système nerveux fœtal est donc dépendant des hormones maternelles durant cette période. Ainsi, l'hypothyroïdie maternelle peut engendrer des troubles du développement neuro-intellectuel de l'enfant (même en cas d'hypothyroïdie maternelle fruste) ; une hypotrophie est également possible.

3. Particularités biologiques de la femme enceinte

Au premier trimestre d'une grossesse normale, la TSH est abaissée et la T4L souvent à la limite supérieure de la normale. Dans un second temps, alors que la TSH se normalise, la T4L peut baisser et rester basse durant toute la durée de la grossesse. Ce profil biologique (TSH normale et T4L basse) peut faire conclure à tort à une insuffisance thyréotrope. Comme toujours et surtout pendant la grossesse, le diagnostic d'hypothyroïdie primaire repose sur une élévation de la TSH.

E. Anomalies biologiques

1. Anomalies hématologiques

L'hypothyroïdie peut être associée à une anémie normocytaire et normochrome, plus rarement macrocytaire. Dans ce dernier cas, l'hypothyroïdie peut révéler une anémie de Biermer dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune. Une anémie de Biermer doit être suspectée si la macrocytose ne régresse pas avec le traitement de l'hypothyroïdie.

Des troubles de la coagulation par défaut d'adhésivité plaquettaire ainsi que des anomalies des facteurs de l'hémostase peuvent également être retrouvés, résolutifs après traitement de l'hypothyroïdie.

2. Anomalies ioniques et métaboliques

Ces anomalies sont les suivantes :

- une hypercholestérolémie (élévation du LDL-cholestérol) est quasi constante en cas d'hypothyroïdie patente ; une hypertriglycéridémie (VLDL) est plus rare, par diminution de la dégradation des lipoprotéines ;
- une augmentation des enzymes musculaires (CPK) par infiltration des fibres musculaires, avec parfois augmentation des ASAT et de la LDH ;
- une hyponatrémie de dilution.

III. Étiologie des hypothyroïdies

A. Étiologies de l'hypothyroïdie primaire (tableau 18.1)

1. Thyroïdites auto-immunes ou thyroïdites chroniques lymphocytaires (+++)

Thyroïdite de Hashimoto

Définition, clinique

La thyroïdite de Hashimoto se caractérise par un goitre ferme et irrégulier et la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) circulants, à des taux qui peuvent être très élevés. Très rarement, en cas de négativité des anticorps anti-TPO, la présence d'anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) permet d'affirmer le diagnostic.

Elle est due à une infiltration lymphocytaire du parenchyme thyroïdien secondaire à une réaction auto-immune survenant sur un terrain génétique particulier (complexe majeur d'histocompatibilité) et est probablement favorisée par des facteurs environnementaux (mal connus).

Initialement euthyroïdienne et asymptomatique (TSH normale), la thyroïdite évolue au cours du temps vers l'hypothyroïdie par destruction progressive des thyréocytes (élévation progressive de la TSH). La thyroïdite peut s'associer à d'autres atteintes auto immunes personnelles ou familiales : vitiligo, diabète de type 1, insuffisance surrénalienne ou ovarienne, polyarthrite rhumatoïde, anémie de Biermer, maladie cœliaque, etc. Dans ce cas, le patient présente une polyendocrinopathie auto-immune.

Tableau 18.1. Étiologie des hypothyroïdies

Sans goitre	Avec goitre
Thyroïdites lymphocytaires : – atrophique – du *post-partum*	Thyroïdites lymphocytaires : – Hashimoto – du *post-partum* Thyroïdite de Riedel Thyroïdite de De Quervain
Iatrogènes : – post-iode radioactif – post-radiothérapie – traitement médicamenteux	Iatrogènes : – traitements médicamenteux – antithyroïdiens de synthèse
Congénitale : ectopie et athyréose	Congénitale : anomalie de l'hormonosynthèse
Insuffisance thyréotrope	Carence en iode
Syndrome de résistance à la TSH	Infiltration métastatique

Au cours de l'évolution d'une thyroïdite, la croissance rapide du goitre ou d'une zone pseudo-nodulaire doit faire évoquer un lymphome — qui ne complique toutefois que moins de 1 % des thyroïdites auto-immunes.

Examens complémentaires

Une échographie thyroïdienne doit être réalisée systématiquement. En effet, elle permet un bilan morphologique initial et le diagnostic de thyroïdite si les anticorps sont négatifs, ce qui est une situation rare. Elle montre un goitre globalement hypoéchogène et hétérogène ou qui contient des zones hyperplasiques pseudonodulaires hyperéchogènes (figure 18.3a). La vascularisation est hétérogène avec accentuation de la lobulation, visible par des incisures créant une rétraction du parenchyme prédominant à la face postérieure des lobes.

La scintigraphie thyroïdienne ne doit pas être réalisée — la fixation serait hétérogène, associée souvent à des images de pseudo-nodules hyperfixants trompeuses (figure 18.3b). Cependant, elle peut être utile si la TSH est basse. Cela peut être le cas de rares épisodes de thyrotoxicoses survenant à la phase initiale de la thyroïdite d'Hashimoto. Dans ce cas, la scintigraphie permet d'éliminer une maladie de Basedow qui se traduirait par une fixation globale et intense alors qu'en cas de thyroïdite, la fixation du radiotraceur est faible et hétérogène. Les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont en général négatifs (cf. item 240 au chapitre 17).

Thyroïdite atrophique (dénommée antérieurement myxœdème primaire)

La thyroïdite atrophique est aussi d'origine auto-immune mais il n'y a pas de goitre et les anticorps antithyroïdiens sont souvent moins élevés ou négatifs.

Elle constitue souvent l'évolution d'une maladie de Hashimoto et survient plus tardivement volontiers après 50 ans, après la ménopause chez les femmes.

L'échographie montre une glande thyroïde de taille normale ou diminuée (selon le stade évolutif), une hypoéchogénicité diffuse (pauvreté en colloïde, infiltrats) et une hétérogénicité.

Thyroïdite auto-immune du *post-partum*

Elle présente les mêmes mécanismes auto-immuns avec souvent un petit goitre.

Elle se traduit par une phase de thyrotoxicose initiale transitoire (vers les 2 mois du *post-partum*), qui peut passer inaperçue, puis l'évolution se fait vers l'hypothyroïdie (3e au 6e mois *post-partum*). L'hypothyroïdie est habituellement transitoire et résolutive dans l'année, mais peut être définitive. La thyroïdite du *post-partum* est souvent non diagnostiquée, les symptômes qu'elle occasionne étant attribués aux conséquences de la grossesse et au manque de sommeil. Elle concerne 5 % des grossesses.

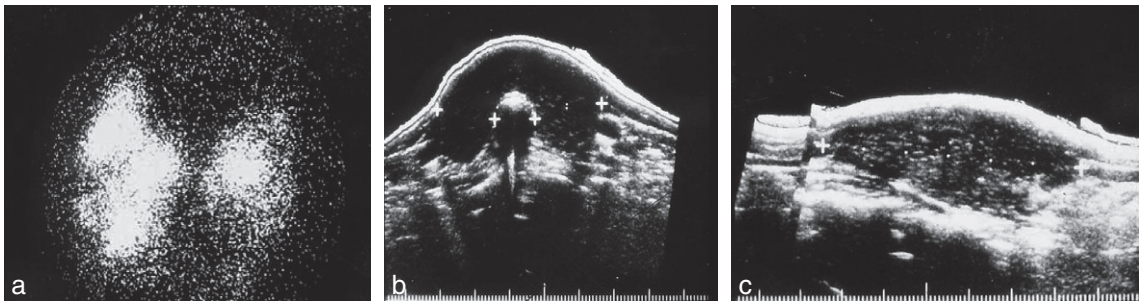


Fig. 18.3. Aspects échographique et scintigraphique d'une thyroïdite auto-immune.
a. Coupe transversale en échographie. **b.** Scintigraphie. **c.** Coupe sagittale en échographie.

2. Thyroïdites non auto-immunes

Thyroïdite subaiguë de De Quervain (aussi dénommée thyroïdite granulomateuse)

Il s'agit d'une inflammation du parenchyme thyroïdien qui conduit à des douleurs cervicales intenses. L'examen histologique montre une destruction des follicules thyroïdiens, ce qui explique la phase de *thyrotoxicose initiale* par libération dans la circulation des hormones thyroïdiennes stockées dans la colloïde, puis la *survenue secondaire* (environ 1 à 3 mois) *d'une hypothyroïdie*, transitoire le plus souvent.

Thyroïdites sans anticorps

Le tableau est comparable à la thyroïdite auto-immune mais les anticorps antithyroïdiens sont négatifs.

Thyroïdites iatrogènes

La physiopathologie et la clinique (thyrotoxicose puis hypothyroïdie) les rapprochent de la thyroïdite de De Quervain. Elles sont souvent « silencieuses » mais peuvent être douloureuses.

Elles sont secondaires à une réaction inflammatoire induite par des antécédents anciens de radiothérapie cervicale ou surtout la prise de certains médicaments (cf. encadré « Causes iatrogènes d'hypothyroïdie ») comme :

- les interférons (hépatites virales (+++), sclérose en plaques…) ;
- les traitements des cancers par anti-tyrosine kinase ;
- les traitements iodés : amiodarone, produits de contraste iodés, iode radioactif.

Autres thyroïdites

La thyroïdite infectieuse (d'origine bactérienne ou parasitaire), la thyroïdite de Riedel (thyroïdite fibreuse compliquant parfois une thyroïdite d'Hashimoto) s'accompagnent inconstamment d'hypothyroïdie.

3. Autres causes d'hypothyroïdie

- La carence iodée sévère est une étiologie fréquente en zone endémique : elle occasionne une hypothyroïdie sévère et profonde associée à un retentissement neurocognitif majeur (« crétinisme goitreux »).
- Causes rares : amylose, hémochromatose juvénile ou post-transfusionnelle, sarcoïdose…
- Hypothyroïdie congénitale (cf. encadré).

Causes iatrogènes d'hypothyroïdie

Les causes iatrogènes sont :

- la surcharge iodée : l'amiodarone est le plus souvent en cause ;
- les antithyroïdiens de synthèse : les troubles régressent à l'arrêt des traitements ;
- l'iode 131 : une thyroïdite peut survenir plusieurs années après le traitement d'une hyperthyroïdie ou d'un goitre, d'où la nécessité d'un dosage annuel de TSH ;
- la radiothérapie cervicale : une thyroïdite peut également survenir plusieurs années après une radiothérapie pour cancer du larynx ou lymphome, d'où la nécessité d'un dosage annuel de TSH ;
- le lithium : il entraîne rarement une hypothyroïdie mais fréquemment un goitre ;
- les traitements anti-tyrosine kinase, utilisés en oncologie ;
- l'interféron.

Hypothyroïdie congénitale

En France, l'hypothyroïdie néonatale est systématiquement dépistée à la naissance ; elle représente un cas pour 3 500 des naissances. Cependant, la fréquence a augmenté sur les dernières décennies, principalement en raison d'une évolution du seuil de TSH, pour atteindre un cas pour 2 500 naissances sur les dernières années.
Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale est réalisé de manière systématique à 72 heures de vie, par ponction capillaire au niveau du talon : quelques gouttes de sang sont déposées sur papier buvard pour mesure de la TSH. Seules les hypothyroïdies primaires sont dépistées ainsi.
Une information claire et compréhensible doit être donnée aux parents.
Les principales causes d'hypothyroïdies congénitales sont les dysgénésies thyroïdiennes (athyréose et thyroïde ectopique) et les hypothyroïdies « glande en place » (hypoplasie de la thyroïde ou goitre par trouble de l'hormonogenèse).
Avant l'ère du dépistage, cette affection était responsable, en l'absence de traitement, d'un retard psychomoteur important et irréversible, et d'une ostéodystrophie avec retard de croissance.
Depuis le dépistage, les enfants sont vus à l'âge de quelques jours et la clinique de l'hypothyroïdie est alors discrète : ictère prolongé, constipation, hypotonie, pleurs rauques, difficulté à la succion, fontanelles larges (en particulier la postérieure), hypothermie.

5. Démarche diagnostique devant une hypothyroïdie

La démarche diagnostique est résumée dans le tableau 18.2.

B. Étiologies de l'insuffisance thyréotrope

Les principales étiologies de l'insuffisance thyréotrope sont les suivantes :

- la compression de la région hypothalamo-hypophysaire par une tumeur : adénome hypophysaire le plus souvent, craniopharyngiome, méningiome… (cf. item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire ») ;
- les séquelles post-chirurgicales ou post-radiothérapie de tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire ;
- les séquelles de méningite, de traumatisme crânien, d'hémorragie méningée, d'apoplexie hypophysaire, de nécrose hémorragique hypophysaire du *post-partum* (syndrome de Sheehan), d'hypophysite lymphocytaire (souvent dans le *post-partum*) ;

Tableau 18.2. Démarche diagnostique devant une suspicion d'hypothyroïdie primaire (adapté des Accords pour le bon usage des soins de 2004).

Examen de 1re intention	TSH
Examens de 2e intention	T4 libre : détermine la profondeur de l'hypothyroïdie Examens à visée étiologique : – anticorps anti-TPO (si négatifs : anticorps anti-Tg) – échographie : goitre ? hétérogénéité ? échogénicité ? vascularisation ?
Examens inutiles	– T3 libre (dernière hormone à diminuer) – Thyroglobuline (utile seulement pour le diagnostic de certaines hypothyroïdies congénitales) – Cholestérol : inutile au départ et à réserver une fois le patient traité, sauf pour discuter d'un éventuel traitement d'une hypothyroïdie fruste (voir « Traitement ») – Scintigraphie thyroïdienne

- génétiques (rares) : déficit de facteurs de transcription impliqués dans l'ontogenèse pituitaire, parfois dans le cadre de syndromes génétiques complexes.

Le diagnostic étiologique est orienté par l'IRM, *qui est à réaliser systématiquement*.

En fait, l'insuffisance thyréotrope est rarement isolée et c'est souvent devant un syndrome tumoral de la région sellaire, après traitement d'une maladie hypothalamo-hypophysaire ou devant des symptômes évocateurs d'hypopituitarisme, qu'est découverte une insuffisance thyréotrope.

IV. Traitement

A. Moyens et objectifs thérapeutiques

Le traitement repose sur l'emploi de T4, commercialisée sous forme de lévothyroxine (L-T4) : Lévothyrox®, comprimés à 25, 50, 75, 100, 150, 175, 200 µg. Dans de rares indications, il est possible d'employer la L-Thyroxine® solution buvable (1 goutte = 5 µg) (rarement utilisée chez l'adulte) ou solution injectable (ampoule de 200 µg) — en cas de coma myxœdémateux ou d'impossibilité à avaler.

La T4 peut être associée à la T3 dans l'Euthyral® et la T3 peut être utilisée seule dans Cynomel®. Ces traitements sont rarement indiqués.

Les besoins est hormones thyroïdiennes sont en moyenne de 1 à 1,5 µg/kg par jour mais ils sont fonction de la profondeur de l'hypothyroïdie.

1. Hypothyroïdie primaire

Le bon équilibre thérapeutique d'une hypothyroïdie primaire s'apprécie sur la TSH, seule. La valeur normale de TSH est inférieure à 4 mUI/l. Toutefois, la TSH se situe plutôt entre 0,4 et 2,5 mUI/l chez la majorité des personnes (95es percentiles des sujets témoins sans goitre visible ni antécédents de pathologie thyroïdienne, sans anticorps antithyroïdiens détectables et sans médicaments pouvant interférer avec la fonction thyroïdienne).

Ainsi, les objectifs sont les suivants :

- en situation standard et pour une parfaite euthyroïdie : TSH entre 0,5 et 2,5 mUI/l ;
- en cas de coronaropathie non contrôlée, chez les personnes très âgées : ne pas normaliser la TSH mais la stabiliser aux alentours de 10 mUI/l, selon la tolérance ; en pratique, chez les coronariens, on traite d'abord la coronaropathie puis on normalise la TSH ;
- chez la femme enceinte, la TSH doit être inférieure à 2,5 mUI/l.

Dans tous les cas, *le surdosage chronique en lévothyroxine doit être évité* du fait des risques osseux et cardiovasculaires de la thyrotoxicose.

La TSH sera contrôlée 6 à 8 semaines après le début du traitement (ou 6 à 8 semaines après avoir atteint la posologie théoriquement efficace en cas de traitement progressif). La contrôler trop tôt amènerait à des augmentations trop rapides des posologies de lévothyroxine et donc à un risque de surdosage. Une fois l'objectif de TSH obtenu, elle est contrôlée à 6 mois puis annuellement.

2. Insuffisance thyréotrope

Les modalités thérapeutiques sont identiques mais la surveillance biologique différente. La TSH ne doit pas être utilisée pour surveiller et adapter le traitement. En effet, en cas d'insuffisance thyréotrope, la TSH est souvent effondrée lors d'une substitution correcte, ce qui peut induire en erreur. La surveillance et l'adaptation du traitement reposent donc ici seulement sur le dosage de la T4L. Pour que l'insuffisance thyréotrope soit bien substituée, la T4L doit être dans le milieu ou dans le tiers supérieur de la normale, en s'assurant que la T3L est dans la normale.

B. Situations cliniques

1. Hypothyroïdie patente

Chez un patient sans antécédent coronarien ou bien de moins de 70 ans sans facteur de risque cardiovasculaire, la posologie initiale de lévothyroxine est de 1–1,5 µg/kg de poids par jour c'est-à-dire 50 à 150 µg par jour.

Chez un patient très âgé ou coronarien ou susceptible de l'être, la posologie initiale de lévothyroxine est de 12,5 µg par jour à 25 µg par jour ; elle est progressivement augmentée par paliers de 12,5 à 25 µg toutes les 2 à 3 semaines jusqu'à l'obtention de la dose théoriquement efficace. *Le risque de démasquer une coronaropathie est d'autant plus important que l'hypothyroïdie est profonde et ancienne*. La surveillance doit donc être adaptée à la situation :

- prévenir le patient âgé ou le coronarien contrôlé qu'il doit consulter en cas de douleurs thoraciques ;
- chez le coronarien grave, faire pratiquer un ECG hebdomadaire si possible ;
- le coronarien récent ou non contrôlé sera hospitalisé pour surveillance clinique et électrographique quotidienne lors de l'institution du traitement.

Les bêtabloquants peuvent parfois être utiles associés à la lévothyroxine.

2. Hypothyroïdie fruste (« infraclinique »)

En 2007, l'HAS a publié des recommandations de prise en charge.

En dehors de la grossesse, il est recommandé de distinguer trois situations :

- risque élevé de conversion en hypothyroïdie patente (TSH > 10 mUI/l et/ou présence d'anticorps anti-TPO) : le traitement est recommandé ;
- risque faible de conversion en hypothyroïdie patente (TSH < 10 mUI/l et absence d'anticorps anti-TPO) : il est recommandé de surveiller la TSH à 6 mois puis tous les ans ;
- risque intermédiaire de conversion en hypothyroïdie patente (TSH < 10 mUI/l mais présence d'anticorps anti-TPO, présence de signes cliniques d'hypothyroïdie, présence d'une hypercholestérolémie) : l'instauration d'un traitement peut se discuter.

En cas d'hypothyroïdie fruste, les besoins en hormones thyroïdiennes sont inférieurs et se situent entre 25 et 75 µg par jour.

Dans le cas de la grossesse, le traitement par lévothyroxine est justifié dès lors que la TSH est ≥ 3 mUI/l. Son objectif est de maintenir la TSH dans la limite basse de l'intervalle de confiance (< 2,5 mUI/l).

3. Survenue d'une grossesse chez une femme hypothyroïdienne connue

Au cours du premier trimestre de la grossesse, les besoins en lévothyroxine augmentent d'environ 25 à 50 %. Les posologies doivent donc être augmentées dès le diagnostic de grossesse puis la TSH doit être surveillée tous les mois pour la maintenir inférieure à 2,5 mUI/l.

4. Traitements intercurrents nécessitant d'augmenter la lévothyroxine

L'utilisation de certains médicaments nécessite une augmentation des doses de lévothyroxine afin de maintenir la TSH dans les objectifs. Trois mécanismes peuvent être en cause :

- interférences avec l'absorption intestinale de la T4 :
  - sulfate de fer (attention chez la femme enceinte) ;
  - carbonate de calcium ;
  - hydroxyde d'alumine ;
  - cholestyramine ;

- augmentation de la clairance de la T4 :
  - phénobarbital ;
  - carbamazépine ;
  - rifampicine ;
  - phénytoïne ;
  - sertraline ;
  - chloroquine ;
- augmentation de la liaison des hormones thyroïdiennes à leur protéine porteuse (TBG), qui diminue la fraction des hormones circulantes libres : traitement œstrogénique (attention lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause).

5. Hypothyroïdie néonatale

La prise en charge repose sur la prescription quotidienne substitutive à vie de L-thyroxine, initialement à une posologie supérieure ou égale à 10 µg/kg par jour.

La mise en route précoce du traitement (avant 12–15 jours) et à posologie adéquate (> 10 µg/kg par jour) a transformé le pronostic de cette affection : il n'y a plus de retard mental et la croissance est normale.

Faut-il dépister l'hypothyroïdie acquise ?

Des recommandations ont été émises par l'HAS en 2007 (figure 18.4).

Population générale

« Il n'y a pas lieu de réaliser un dépistage systématique de l'hypothyroïdie fruste.
Un dépistage ciblé est indiqué en cas de situation à risque :
- femme âgée de plus de 60 ans ayant des antécédents thyroïdiens ;
- présence d'anticorps antithyroïdiens ;
- antécédents de chirurgie ou d'irradiation thyroïdienne ou cervicale ;
- traitements à risque thyroïdien (amiodarone, lithium, interféron ou autres cytokines). »

Cas particulier de la grossesse et du *post-partum*

« Un dépistage ciblé est indiqué devant :
- signes cliniques évocateurs, tel un goitre ;
- contexte auto-immun, tel un diabète de type 1 ;
- contexte thyroïdien personnel ou familial : antécédents personnels ou familiaux de dysthyroïdie, d'intervention chirurgicale sur la thyroïde, notion d'élévation des anticorps antithyroïdiens. »

L'hypothyroïdie fruste pourrait être associée à une augmentation du risque d'hématome rétroplacentaire, de prématurité et de détresse respiratoire néonatale. Contrairement à l'hypothyroxinémie maternelle franche, elle n'est pas associée à une altération démontrée des fonctions cognitives ou du développement psychomoteur de l'enfant. Certaines études l'évoquent cependant, d'où la grande rigueur nécessaire chez la femme enceinte.

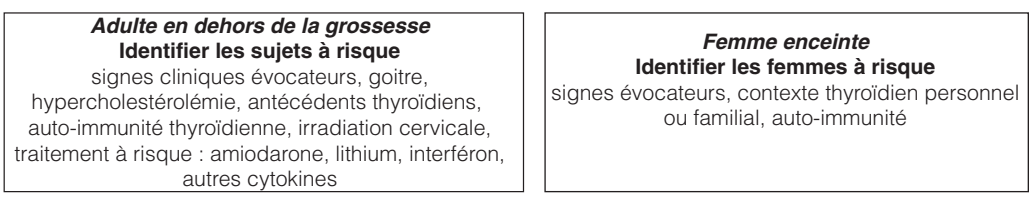


Fig. 18.4. Recommandations pour le dépistage de l'hypothyroïdie fruste.
(D'après : Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. HAS, Société Française d'Endocrinologie (SFE), avril 2007.)

Points clés

- Le diagnostic de dysthyroïdie est fait par le dosage de la TSH, qui est maintenant de pratique courante.
- Les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont nombreux, variés, non spécifiques et inconstants ; il faut donc y penser et demander « facilement » le dosage de la TSH. Les autres examens demandés en seconde intention ne sont utiles qu'au diagnostic étiologique : les anticorps anti-TPO, l'échographie.
- Le dosage de la T3L et la scintigraphie ne sont d'aucune utilité.
- Dans la thyroïdite d'Hashimoto, les taux d'anticorps anti-TPO sont souvent très élevés et on retrouve un goitre ferme, nodulaire. La présence d'autres maladies auto-immunes est à rechercher dans la famille du patient.
- La thyroïdite atrophique, après 50 ans, est une étiologie fréquente, d'évolution lente, avec présence fréquente d'anticorps anti-TPO à des taux modérés.
- L'existence de thyroïdites iatrogènes par médicaments iodés (amiodarone, interféron, etc.), après thyroïdectomie, après traitement par l'iode 131 ou radiothérapie cervicale, justifie le contrôle annuel de la TSH.
- Le traitement repose sur la lévothyroxine à visée substitutive, avec un suivi de la TSH à 4-8 semaines jusqu'à obtention de l'euthyroïdie, puis un suivi annuel.
- L'hypothyroïdie périphérique est le dysfonctionnement thyroïdien le plus fréquent. Sa prévalence est environ de 2 % de la population générale. L'hypothyroïdie est plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Sa prévalence augmente avec l'âge surtout au-delà de 65 ans.
- L'hypothyroïdie est le plus souvent due : à une thyroïdite auto-immune (54 %), à une cause médicamenteuse (15 %), en particulier au décours d'une surcharge en iode (surtout chez les patients ayant un apport iodé suffisant).
- Le coma myxœdémateux est rare, tandis que l'hypothyroïdie subclinique (fruste) est fréquente. En revanche, l'hypothyroïdie centrale est rare et représente moins de 5 % des hypothyroïdies diagnostiquées.
- La prise en charge thérapeutique de l'hypothyroïdie subclinique a deux objectifs principaux : prévenir les conséquences néonatales chez la femme enceinte (démontré) et prévenir les risques cardiovasculaires à long terme (discuté).

Pour en savoir plus

	HAS, SFE, avril 2007. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf

Pour en savoir plus

HAS, SFE. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. avril 2007. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf.

This page intentionally left blank

CHAPITRE
19

Item 242 – UE 8
Adénome hypophysaire

I. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un syndrome tumoral
II. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un syndrome d'hypersécrétion
III. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un tableau d'insuffisance antéhypophysaire

Objectifs pédagogiques

Diagnostiquer un adénome hypophysaire.

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes développées aux dépens de l'hypophyse et qui, en fonction de leur taille et de leur caractère fonctionnel, sécrétant ou non, peuvent être responsables de trois grands types de signes :

- un *syndrome tumoral hypophysaire*, révélé par des troubles visuels (liés à la compression du chiasma optique situé quelques millimètres au-dessus de l'hypophyse) ou des céphalées, par un syndrome caverneux ou, plus fortuitement, à l'occasion d'une imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire faite pour une raison indépendante (incidentalome hypophysaire) ;
- des *syndromes d'hypersécrétion hormonale* :
  - hyperprolactinémie ;
  - acromégalie secondaire à une hypersécrétion d'hormone de croissance ;
  - hypercorticisme (syndrome de Cushing) secondaire à une hypersécrétion d'ACTH stimulant la production surrénalienne de cortisol ;
  - ou, plus rarement, hyperthyroïdie secondaire à une hypersécrétion de TSH par un adénome thyréotrope ;
- enfin, un *syndrome d'insuffisance antéhypophysaire*, portant généralement sur toutes les hormones hypophysaires (panhypopituitarisme).

Bien évidemment, ces trois grands cadres pathologiques ne s'excluent pas, ils sont même souvent associés.

I. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un syndrome tumoral

A. Syndrome tumoral hypophysaire clinique

1. Céphalées

Elles sont classiquement rétro-orbitaires et localisées.

2. Troubles visuels

Il s'agit de troubles visuels par compression des voies optiques. Ils sont responsables d'une « gêne » visuelle, d'une impression de voile devant les yeux, d'une difficulté à fixer un point ou

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

d'une sensation qu'il manque un mot à la lecture. L'acuité visuelle est le plus souvent normale du fait de l'absence d'atteinte du champ visuel central ; parfois, elle est diminuée en cas de lésions très volumineuses, négligées. L'examen du fond d'œil est normal le plus souvent.

C'est l'atteinte du champ visuel, bien individualisée par l'étude du champ visuel à l'appareil de Goldman ou à la périmétrie automatisée, qui évoque le diagnostic devant une quadranopsie temporale supérieure ou, à un stade plus tardif, devant une hémianopsie bitemporale. Cependant, les troubles du champ visuel peuvent être moins typiques : scotome, hémianopsie temporale supérieure périphérique et paracentrale, simple agrandissement de la tache de Mariotte, etc.

3. Tableau d'apoplexie hypophysaire

Plus rarement, on observe un tableau d'apoplexie hypophysaire à début brutal : céphalées violentes, syndrome méningé, parfois paralysie oculomotrice (par compression des nerfs crâniens passant dans le sinus caverneux), syndrome confusionnel, voire coma, troubles visuels par compression chiasmatique aiguë. L'imagerie faite en urgence permet le diagnostic en montrant un adénome en voie de nécrose ou d'hémorragie.

B. L'imagerie tumorale hypophysaire repose sur l'IRM

Les radiographies de face et de profil de la selle turcique ne sont plus utilisées. Le scanner de la région hypophysaire n'est plus utilisé actuellement que pour analyser le retentissement osseux des macroadénomes.

C'est maintenant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui est l'examen de référence de la région hypothalamo-hypophysaire.

1. Microadénomes

Les microadénomes apparaissent sous la forme d'une image arrondie, homogène, discrètement hypo-intense en T1 par rapport à l'hypophyse saine (figure 19.1). En T2, ils peuvent être hypo-, iso- ou plus souvent hyperintenses. Après injection, le microadénome apparaît hypo-intense au reste de l'hypophyse qui prend le contraste de façon homogène en T1. Ces

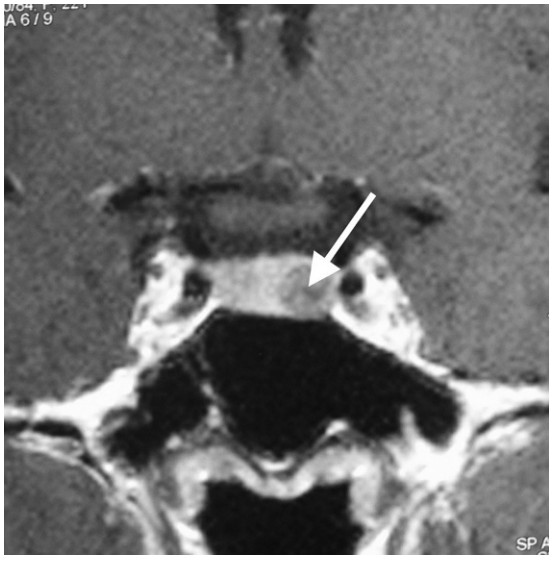


Fig. 19.1. Microadénome hypophysaire vu par IRM.
Coupe coronale (pondération T1).

microadénomes peuvent augmenter le volume global de l'hypophyse, faire bomber son bord supérieur qui apparaît alors convexe, faire dévier latéralement la tige pituitaire dans le sens opposé de la lésion (signes indirects). Les clichés dynamiques permettent d'analyser la différence de prise de contraste de l'adénome (retardée) par rapport à l'hypophyse saine.

2. Macroadénomes

Les macroadénomes sont définis par leur taille, supérieure à 10 mm de diamètre. Ils apparaissent généralement iso-intenses au reste du parenchyme cérébral en T1 avant injection et hyperintenses par rapport au reste du parenchyme cérébral après injection (figure 19.2).

On étudie l'expansion supra-sellaire éventuelle en haut vers la citerne optochiasmatique — contact éventuel avec le chiasma optique qui peut être comprimé, refoulé (figure 19.2) voire laminé, ou avec les bandelettes optiques, voire les nerfs optiques — et celle éventuelle vers le troisième ventricule. On analyse l'extension inférieure vers le sinus sphénoïdal et l'expansion latérale vers le sinus caverneux.

3. Diagnostics différentiels en imagerie

Craniopharyngiome intra-sellaire

Il apparaît souvent sous la forme d'une masse hétérogène à composantes multiples : tissulaire, kystique, hémorragique. En T1, il est en hypo- ou en hypersignal, en T2 en hypersignal souvent associé à un hyposignal. Les calcifications ne sont pas vues en IRM mais sont bien visibles au scanner (clichés sans injection en fenêtre osseuse).

Méningiome intra-sellaire

Une condensation anormale de l'os en regard de la lésion est bien visible au scanner. La prise de contraste est intense en IRM. La dure-mère voisine de la tumeur est souvent épaissie et prend de façon très intense le contraste. L'aspect spiculé de la dure-mère accolée à la lésion est caractéristique.

Autres tumeurs ou infiltrations

Métastases, sarcoïdose, histiocytose, tuberculose, hypophysite auto-immune, etc.

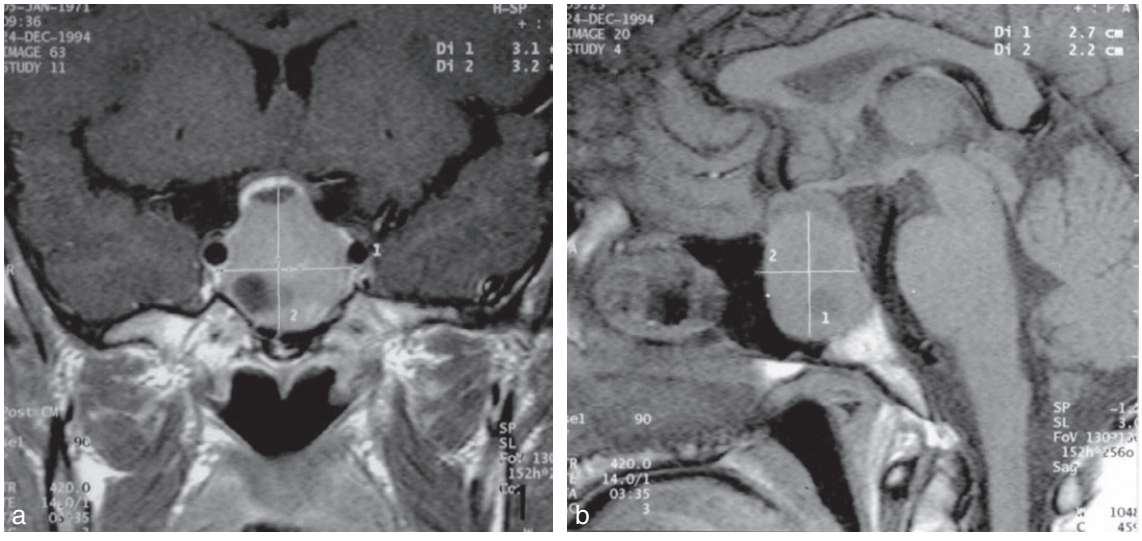


Fig. 19.2. Macroadénome hypophysaire vu par IRM.
a. Coupe coronale. **b.** Coupe sagittale.
Noter le refoulement chiasmatique et le développement infrasellaire avec envahissement du sinus sphénoïdal.

II. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un syndrome d'hypersécrétion

A. Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est une *pathologie fréquente* (1 à 1,5 % des adultes). La découverte d'une hyperprolactinémie fait chercher (et parfois trouver) un *adénome hypophysaire* — qu'il s'agisse d'un adénome à prolactine ou qu'il s'agisse d'un adénome d'une autre nature, responsable d'une hyperprolactinémie dite de déconnexion.

Mais n'oublions pas que, dans la majorité des cas, *l'hyperprolactinémie est d'origine médicamenteuse*.

1. Signes amenant à chercher une hyperprolactinémie

Chez la femme

Galactorrhée

La galactorrhée est spontanée ou plus souvent uniquement provoquée (dans 80 % des cas). Elle n'est significative que si elle est faite de liquide lactescent et qu'elle survient à distance du *post-partum*. *La découverte d'une galactorrhée n'est pas synonyme d'hyperprolactinémie :* la grande majorité des femmes consultant pour une galactorrhée ont même une prolactinémie normale. Toutefois, toute galactorrhée impose un dosage de prolactine (10 % des femmes hyperprolactinémiques ont une galactorrhée isolée sans troubles des règles).

Perturbations du cycle menstruel ou infertilité

L'aménorrhée est le signe le plus fréquent : plus de 90 % des femmes ayant une hyperprolactinémie ont une absence totale de règles (aménorrhée) ou une oligoménorrhée (moins de quatre cycles par an) et, dans la moitié des cas, des irrégularités menstruelles ou un allongement progressif des cycles (spanioménorrhée) avaient été notés dans les mois ou les années précédents.

L'hyperprolactinémie inhibe l'expression du gène *KISS1* dans les neurones kiss, ce qui diminue la production de kiss et donc, en aval, la sécrétion pulsatile de GnRH hypothalamique et, par voie de conséquence, la sécrétion de LH et de FSH, perturbe l'ovulation et le développement du corps jaune. Il existe souvent une baisse de la libido et parfois une dyspareunie liée à la sécheresse vaginale qui indique un effondrement de l'œstradiol.

Parfois, les règles sont bien régulières et le tableau clinique se limite à une anovulation (5 % des cas environ) avec une courbe de température plate, une absence de sécrétion de progestérone et une infertilité (20 % des infertilités d'origine hormonale sont liées à une pathologie de la prolactine). Tout trouble des règles à type d'aménorrhée ou d'oligoaménorrhée, toute infertilité justifient donc un dosage plasmatique de la prolactine (cf. item 37 au chapitre 2 « Infertilité du couple » et item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée »).

Chez l'homme

L'hyperprolactinémie peut provoquer une galactorrhée ou une gynécomastie (rare). Plus fréquemment, elle est à l'origine de troubles sexuels : baisse de la libido, voire troubles de l'érection. En fait, ces signes sont souvent négligés par le patient ou son médecin et, si c'est une tumeur volumineuse qui est à l'origine de l'hyperprolactinémie, c'est plus souvent un syndrome tumoral (troubles visuels par compression du chiasma optique, céphalées, etc.) ou encore un panhypopituitarisme qui amènent à suspecter le diagnostic. Quoi qu'il en soit, l'exploration d'un hypogonadisme chez l'homme impose un dosage de prolactine (+++).

Dans les deux sexes

À long terme, la persistance d'une hyperprolactinémie, du fait des conséquences de l'hypogonadisme, est responsable d'une déminéralisation osseuse et d'un risque d'ostéoporose.

2. Stratégie diagnostique devant une hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie, lorsqu'elle dépasse 20 ng/ml chez l'homme comme chez la femme, impose une stratégie diagnostique assez stéréotypée, résumée dans la figure 19.3.

1re étape – Vérifier la réalité de l'hyperprolactinémie

Un contrôle de la prolactinémie dans un laboratoire d'hormonologie spécialisé est indispensable. En effet, des fausses hyperprolactinémies sont souvent observées, liées aux kits de dosage utilisés dans certains laboratoires non spécialisés.

Parfois, alors même qu'il n'existe aucun symptôme en rapport avec une hyperprolactinémie, le dosage de prolactine (réalisé de façon « systématique ») trouve une valeur élevée, en rapport avec une « macroprolactinémie », c'est-à-dire des agrégats de prolactine, perturbant le dosage et donnant ce résultat de fausse hyperprolactinémie. La chromatographie de la prolactine, en séparant la prolactine monomérique de la prolactine présente sous forme polymérique (agrégats de prolactine par des immunoglobulines), permet de corriger l'erreur de dosage — on ne doit tenir compte que de la prolactine monomérique.

2e étape – Éliminer les hyperprolactinémies non hypothalamiques liées à une lésion hypohysaire

Au niveau de cette étape il s'agit, après confirmation de l'hyperprolactinémie, d'écarter les hyperprolactinémies de cause générale et d'origine médicamenteuse.

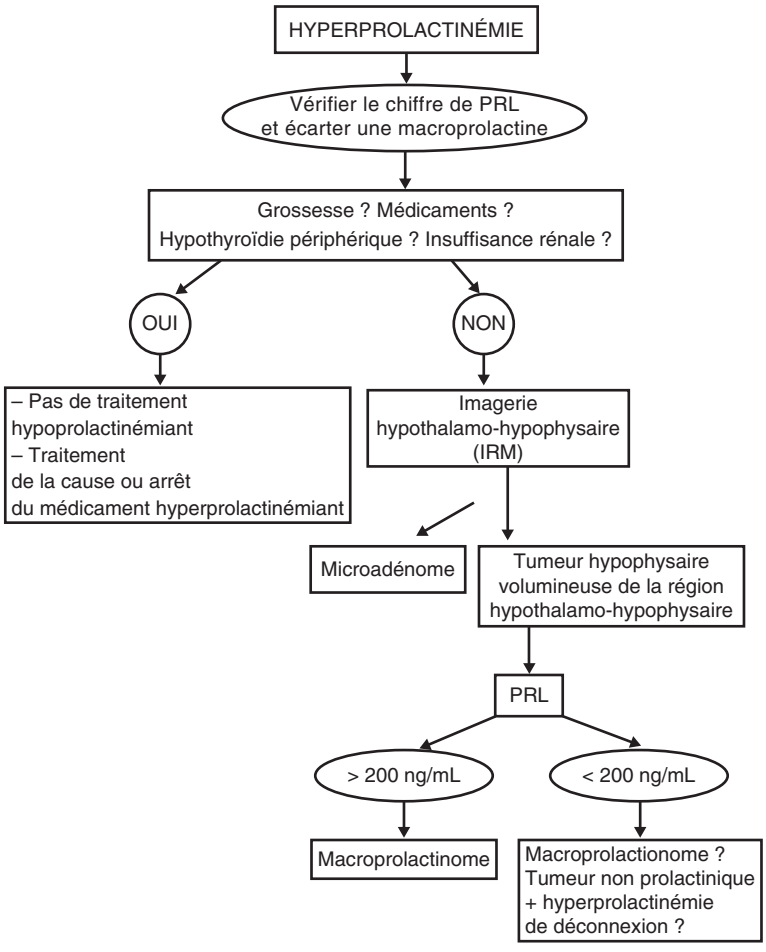


Fig. 19.3. Schéma de la stratégie diagnostique face à une hyperprolactinémie.

Tableau 19.1. Principales causes médicamenteuses d'hyperprolactinémie

Neuroleptiques (phénothiazines, halopéridol, sulpiride)
Antidépresseurs (tricycliques et IMAO)
Métoclopramide, dompéridone
Œstrogènes
Morphiniques
Vérapamil
Méthyldopa

La grossesse (marqueur β-hCG), l'hypothyroïdie périphérique (marqueur TSH, cause classique mais très rare d'hyperprolactinémie) et l'insuffisance rénale chronique sont facilement écartées.

Un interrogatoire soigneux doit permettre enfin de s'assurer de l'absence de prise médicamenteuse susceptible d'élever la prolactinémie (tableau 19.1). L'hyperprolactinémie peut dépasser 200 voire 350 ng/ml, en particulier chez les patients traités par des neuroleptiques retard.

3e étape – Trouver la lésion hypothalamo-hypophysaire responsable

Lorsque les causes médicamenteuses ou générales sont éliminées, il faut envisager la possibilité d'une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire. Pour cela, ce n'est pas la classique radiographie du crâne, centrée sur la selle turcique, qui est aujourd'hui abandonnée, ou même le scanner de la selle turcique mais une imagerie par résonance magnétique (IRM) qui permet de découvrir des lésions tumorales de taille très variable (cf. *supra*). Lorsque l'IRM n'est pas disponible ou contre-indiquée, on peut se contenter d'un scanner hypophysaire.

Il peut s'agir d'un *microadénome intra-sellaire* (diamètre < 10 mm) souvent intra-hypophysaire ; la prolactinémie est alors modérément augmentée, entre 30 et 100 ng/ml.

À l'opposé, l'examen neuroradiologique peut révéler une *volumineuse tumeur de la région hypophysaire*, comprimant parfois le chiasma optique (et imposant alors la réalisation urgente d'un examen du champ visuel et la mesure de l'acuité visuelle). Cette volumineuse tumeur peut correspondre à :

- un macroadénome à prolactine, ou macroprolactinome ;
- ou une tumeur d'une autre origine, non prolactinique (à point de départ hypophysaire ou hypothalamique), associée à une hyperprolactinémie de déconnexion hypothalamo-hypophysaire.

La distinction entre ces deux étiologies est difficile.

En cas de tumeur non prolactinique avec hyperprolactinémie de déconnexion, la prolactinémie est très rarement supérieure à 150–200 ng/ml.

En cas de prolactinome, la prolactine est fonction de la masse tumorale — si > 150–200 ng/ml, il s'agit quasi obligatoirement d'un prolactinome ; mais si < 150–200 ng/ml, ce peut être un prolactinome comme une tumeur non prolactinique.

L'évolution de la masse tumorale sous agoniste dopaminergique peut aider à faire la distinction : la lésion diminuera de taille si c'est un prolactinome et restera de taille identique si c'est une tumeur non prolactinique.

L'évaluation des autres fonctions hypophysaires est indispensable en cas de lésion hypophysaire tumorale (cf. *infra*).

B. Acromégalie (excès d'hormone de croissance ou GH)

1. Syndrome dysmorphique et diagnostic

Le syndrome dysmorphique de l'acromégalie peut amener à évoquer le diagnostic.

Les *extrémités* (mains, pieds) sont élargies, en « battoir », les doigts sont élargis, épaissis, boudinés et la peau de la paume des mains et de la plante des pieds est épaissie. Le patient a dû faire élargir bague ou alliance et a changé de pointure (figure 19.4).



Fig. 19.4. Mains d'un homme acromégale.
Noter la comparaison avec la main d'un adulte normal. Le patient a dû faire élargir sa bague à deux reprises.



Fig. 19.5. Syndrome dysmorphique.

Le *visage* est caractéristique : le nez est élargi, épaissi. Les pommettes sont saillantes, le front bombé, les lèvres épaisses, les rides sont marquées. Il existe une tendance au prognathisme (figure 19.5).

La comparaison avec des photographies antérieures met en évidence la transformation lente, insidieuse sur plusieurs années (à l'anamnèse, les premiers troubles de la maladie remontent généralement à 5 à 10 ans auparavant), ce qui explique que l'entourage ou le médecin traitant n'aient rien remarqué.

Si l'acromégalie est ancienne, les déformations peuvent aussi toucher le reste du squelette : cyphose dorsale, sternum projeté en avant, voire aspect exceptionnel du polichinelle.

2. Signes fonctionnels et généraux

Au syndrome dysmorphique s'associent des signes fonctionnels et généraux, tels que :

- sueurs, surtout nocturnes, malodorantes ;
- céphalées (que l'adénome hypophysaire en cause soit volumineux ou non) ;
- paresthésies des mains, voire authentique syndrome du canal carpien ;

- douleurs articulaires pouvant conduire à consulter ;
- asthénie fréquente ; il existe parfois un syndrome dépressif.

Une HTA est trouvée chez près d'un acromégale sur deux. Le patient (ou surtout son entourage) se plaint parfois d'un ronflement nocturne et l'interrogatoire de l'entourage amène parfois à évoquer un authentique syndrome d'apnées du sommeil, avec pauses respiratoires nocturnes et endormissement diurne, qu'il faut authentifier par une polysomnographie.

3. Complications de l'acromégalie

Les complications de l'acromégalie peuvent révéler la maladie et doivent être recherchées.

Complications cardiovasculaires

Observation constante d'une hypertrophie myocardique (septum et paroi postérieure du ventricule gauche) à l'échographie, avec parfois un simple dysfonctionnement diastolique (trouble de la compliance) et un débit cardiaque basal augmenté (syndrome hyperkinétique). Si l'atteinte cardiaque évolue, un tableau d'insuffisance cardiaque congestive se constitue, responsable de signes fonctionnels survenant d'abord à l'effort puis permanents. Les complications cardiovasculaires sont la première cause de mortalité des acromégales.

Arthropathie acromégalique périphérique

Elle touche typiquement les grosses articulations : genoux, épaules, mains, poignets et hanche. Les arthralgies sont de rythme mécanique mais aussi parfois inflammatoire. À la radiographie, les interlignes articulaires sont élargis ; on note la présence d'ostéophytes exubérants, d'ossifications des insertions tendineuses. Le rhumatisme acromégalique touche surtout le rachis : lombalgies de type mécanique le plus souvent avec, à la radiographie, la classique spondylose d'Erdheim (coulées ostéophytiques antérieures et latérales des corps vertébraux, aspect biconcave des vertèbres et concavité exagérée du mur vertébral postérieur).

Diabète ou intolérance au glucose

Le diabète ou l'intolérance au glucose sont fréquents.

Syndrome d'apnées du sommeil

Ce syndrome est présent chez plus des deux tiers des malades. Les apnées sont obstructives ou mixtes.

Autres

Les goitres, souvent multinodulaires, sont fréquents.

Des polypes du côlon sont trouvés de façon plus fréquente (coloscopie régulière).

4. Diagnostic de l'hypersécrétion de GH

Il repose sur le dosage de l'hormone de croissance, qui doit être effectué dans des conditions particulières. En effet, la sécrétion de GH chez le sujet normal est variable dans le nycthémère : la concentration de GH est tantôt basse, indétectable, tantôt (et cela de façon brève, durant quelques minutes) très élevée (le pic pouvant atteindre 10 à 20 ng/ml). Le diagnostic repose donc sur la mise en évidence d'une *absence de freinage de la GH lors de l'hyperglycémie provoquée par voie orale* (HGPO), complétée par un dosage d'IGF-1 :

- chez l'acromégale, la GH reste > 0,4 ng/ml (1 mUI/l) après HGPO, alors qu'elle s'abaisse toujours au-dessous de 0,4 ng/ml chez un sujet normal ; on note même parfois une réponse paradoxale de la GH (stimulation) ;
- la concentration plasmatique d'IGF-1 est augmentée, au-dessus des valeurs normales pour l'âge.

5. Nécessité du triple bilan

Une fois le diagnostic établi, un triple bilan est nécessaire :

- un bilan tumoral, afin de mettre en évidence si l'adénome responsable de l'hypersécrétion est un microadénome ou un macroadénome (cf. *supra*) ;
- un bilan du retentissement fonctionnel hypophysaire de la tumeur, afin de vérifier si, en plus de l'hypersécrétion de GH, l'adénome n'est pas responsable d'une altération des autres fonctions hypophysaires (cf. *infra*) ;
- un bilan du retentissement de l'acromégalie, à la recherche des complications de la maladie.

C. Hypercorticisme (ou syndrome de Cushing)

Le syndrome de Cushing est l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques engendrées par un excès chronique de glucocorticoïdes. En dehors des causes iatrogènes (corticothérapie), les adénomes hypophysaires corticotropes (maladie de Cushing) sont la cause la plus fréquente du syndrome de Cushing.

1. Tableau clinique et diagnostic

Le tableau clinique fait évoquer le diagnostic (pour exemple : figure 19.6 ; cf. aussi item 221 au chapitre 14).

Anomalies acquises

Ces anomalies sont acquises (comparaison avec des photographies antérieures).

Signes spécifiques

Les signes spécifiques sont les *signes secondaires à l'effet catabolique des glucocorticoïdes*. L'amyotrophie prédomine au niveau des ceintures et de l'abdomen et peut être responsable d'une fatigabilité à la marche. Elle est parfois discrète (manœuvre du tabouret). L'atrophie



Fig. 19.6. Patient atteint d'un syndrome de Cushing ACTH-dépendant.
Noter l'obésité facio-tronculaire, les vergetures pourpres abdominales et l'amyotrophie des quadriceps.

cutanée et sous-cutanée est responsable d'une lenteur à la cicatrisation. La peau (mains) est amincie. Des ecchymoses surviennent au moindre choc (signes très spécifiques). Les vergetures cutanées sont larges (> 1 cm), pourpres, orientées horizontalement sur les flancs et à la racine des membres, ou à disposition radiaire dans la région mammaire et péri-ombilicale. La peau du visage est érythrosique, congestive avec varicosités et télangiectasies.

Signes moins spécifiques

La prise pondérale est modérée, généralement d'une dizaine de kilogrammes, et présente une topographie particulière, facio-tronculaire (modification de la répartition des graisses), respectant les extrémités. Le visage devient arrondi, bouffi, avec une hypertrophie des boules de Bichat. On note un comblement des creux sus-claviculaires et un aspect en « bosse de bison » au niveau de la nuque, ainsi qu'une augmentation du rapport taille/hanche. Enfin, cette obésité contraste avec une amyotrophie des membres.

Autres anomalies morphologiques

Elles sont moins spécifiques :

- des symptômes d'hyperandrogénie, qui se limitent généralement à un hirsutisme modéré (duvet de la lèvre supérieure, poils fins parsemés au niveau du menton, ébauche de favoris) et à une séborrhée du visage et du cuir chevelu avec des lésions acnéiques ;
- des œdèmes des membres inférieurs sont parfois notés.

2. Autres manifestations cliniques

D'autres manifestations cliniques peuvent être associées aux anomalies morphologiques :

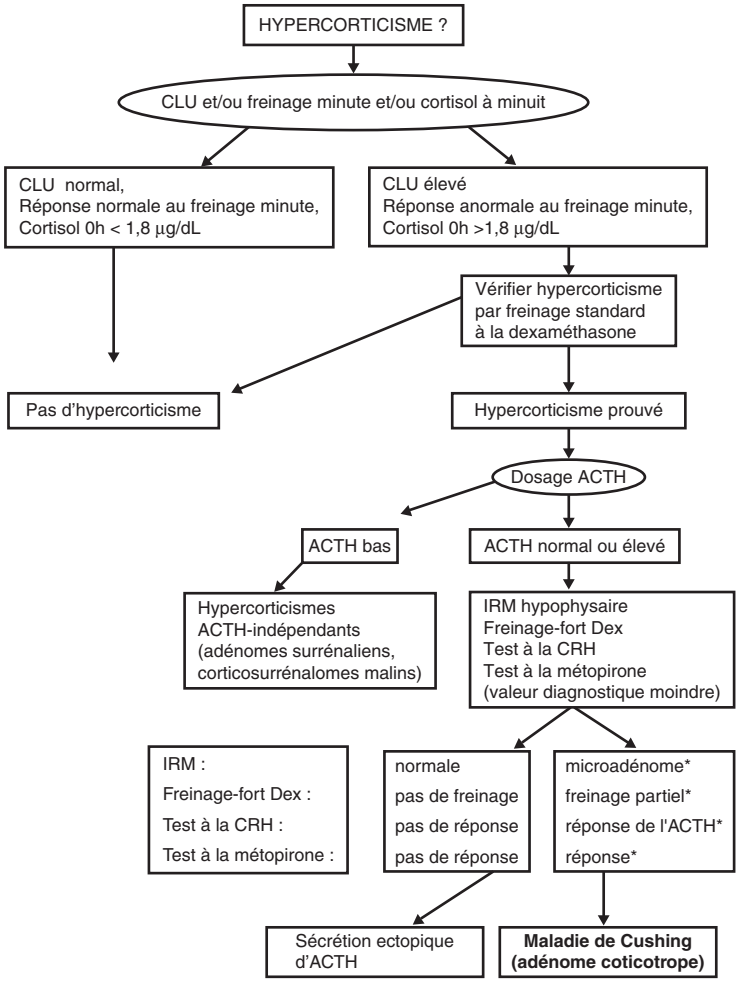
- l'ostéoporose, le plus souvent asymptomatique (ostéodensitométrie), mais parfois responsable de fractures pathologiques, volontiers costales ou vertébrales (cf. aussi item 124 au chapitre 10) ;
- des troubles gonadiques par déficit gonadotrope :
  - spanioménorrhée, voire aménorrhée secondaire, sans bouffées de chaleur chez la femme ;
  - baisse de la libido et impuissance chez l'homme ;
- l'hypertension artérielle, généralement modérée ;
- des troubles psychiatriques de nature variable :
  - irritabilité ;
  - anxiété ;
  - insomnie nocturne ;
  - tendance dépressive ;
  - exceptionnellement, tableau psychiatrique aigu, à type de psychose hallucinatoire et tendance suicidaire.

3. Anomalies biologiques non spécifiques

L'intolérance aux glucides est fréquente ; le diabète sucré est plus rare. La NFS peut objectiver une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles avec une lymphopénie relative. Une alcalose hypokaliémique est parfois rencontrée. Une hypercalciurie modérée, responsable parfois de lithiases, est quelquefois notée.

4. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique permet d'affirmer l'hypercorticisme (figure 19.7).



*En cas de doute (IRM normale + tests discordants) : cathétérisme des sinus pétreux inférieurs.

Fig. 19.7. Schéma du diagnostic biologique et étiologique de l'hypercorticisme.

Mise en évidence de la sécrétion excessive de cortisol

Le dosage plasmatique du cortisol matinal est peu utile (chevauchement des valeurs normales et de celles rencontrées dans le syndrome de Cushing) : une cortisolémie normale le matin n'élimine pas le diagnostic (+++).

La mesure du *cortisol libre urinaire* (CLU) est l'examen de choix car elle permet d'apprécier indirectement la quantité de cortisol produite sur l'ensemble du nycthémère (mesure réalisée sur plusieurs jours consécutifs car la sécrétion peut être fluctuante d'un jour à l'autre).

Rupture du rythme circadien de sécrétion du cortisol

Le dosage du cortisol à minuit, moment où la concentration est physiologiquement minimale, est plus discriminatif que le dosage de cortisol le matin, mais il ne peut être réalisé que dans le cadre d'une hospitalisation :

- une cortisolémie à minuit < 18 ng/ml (50 nmol/l) élimine un hypercorticisme ;
- à l'inverse, une cortisolémie à minuit > 72 ng/ml (200 nmol/l) l'affirme.

De plus en plus de centres proposent la réalisation d'un cortisol salivaire à minuit, qui a l'avantage de pouvoir être fait en ambulatoire mais n'est pas actuellement remboursé par l'assurance maladie.

Perte de rétrocontrôle

On observe la perte de rétrocontrôle des glucocorticoïdes exogènes sur la sécrétion d'ACTH hypophysaire (et donc de cortisol) suite à une absence de freinage.

Plusieurs modalités de « freinage » surrénalien peuvent être proposées. Elles utilisent un glucocorticoïde de synthèse très puissant, la dexaméthasone, qui n'est pas reconnue lorsque l'on dose le cortisol dans le sang ou dans les urines.

Test de freinage « minute » (+++)

Le test de freinage minute est le plus simple et peut être réalisé en ambulatoire.

La cortisolémie est mesurée le matin entre 6 et 8 h, après la prise orale de 1 mg de dexaméthasone la veille à 23 h.

Ce test permet de dépister la très grande majorité des syndromes de Cushing (grande sensibilité) mais sa spécificité est moins satisfaisante, des faux positifs (c'est-à-dire une absence de freinage) survenant chez 10 à 20 % des sujets indemnes de syndrome de Cushing.

Le seuil de cortisol au-delà duquel le test de freinage est considéré comme positif (en faveur du diagnostic) est variable selon les équipes :

- 50 ng/ml (140 nmol/l) classiquement ;
- 36 ng/ml (100 nmol/l) pour certains ;
- 18 ng/ml (50 nmol/l) actuellement.

Plus le seuil choisi est bas, plus la sensibilité du test (c'est-à-dire le nombre de personnes ayant vraiment la maladie dépistées par le test) augmente, mais plus la spécificité (c'est-à-dire le nombre de personnes saines considérées comme malades par le test) diminue. Dans la logique du dépistage, un seuil bas (18 ng/ml, 50 nmol/l) se justifie.

Test de freinage « faible »

Ce test est également appelé freinage « standard ».

On recueille les urines pour la mesure du cortisol urinaire pendant 48 heures et le recueil se poursuit pendant les 48 heures suivantes pendant que 0,5 mg de dexaméthasone sont administrés toutes les 6 heures (soit 2 mg par jour pendant 2 jours). Un CLU < 10 µg par jour le dernier jour du test élimine le syndrome de Cushing.

Stratégie d'exploration paraclinique

Le test de freinage minute à la dexaméthasone est le plus simple des tests de dépistage du syndrome de Cushing et sera proposé de première intention. Il est particulièrement utile pour éliminer un syndrome de Cushing devant des signes non spécifiques.

Chez des patients observants, on peut envisager de réaliser en première intention le dosage du CLU. Dans les autres cas, on réservera cette investigation aux patients non répondeurs lors du test du freinage minute.

Le test de freinage faible est utilisé pour confirmer le diagnostic d'hypercorticisme si nécessaire.

5. Diagnostic étiologique

Ce diagnostic permet d'affirmer l'origine hypophysaire de l'hypercorticisme (figure 19.7).

L'hypercorticisme étant établi (absence de freinage, absence de rythme nycthéméral du cortisol plasmatique et/ou CLU élevé), la première étape de l'enquête étiologique consiste à établir si l'hypercorticisme dépend ou non de l'ACTH. Cette étape repose sur le dosage de l'ACTH plasmatique :

- une concentration d'ACTH effondrée est en effet évocatrice d'un syndrome de Cushing d'origine surrénalienne (adénome ou corticosurrénalome malin) ; elle impose alors la réalisation d'un scanner des surrénales ;
- des concentrations d'ACTH dans les valeurs normales (non effondrées en présence d'un hypercorticisme) ou élevées sont en faveur d'un hypercorticisme ACTH-dépendant.

Si le syndrome de Cushing est ACTH-dépendant, comment affirmer qu'il est en rapport avec un adénome hypophysaire corticotrope (et éliminer une sécrétion ectopique non hypophysaire d'ACTH) ?

Cette étape peut être particulièrement difficile car les adénomes corticotropes responsables de la maladie de Cushing sont généralement de petite taille (microadénomes). Leur mise en évidence à l'IRM peut donc ne pas être possible. Par ailleurs, les tumeurs neuroendocrines non hypophysaires responsables d'une sécrétion ectopique d'ACTH sont parfois elles aussi de très petite taille et difficiles à mettre en évidence avec les moyens radiologiques conventionnels (tumeurs carcinoïdes « occultes »). Dans la mesure où les concentrations d'ACTH sont souvent dans les mêmes zones au cours des deux pathologies, il faut souvent avoir recours à des tests plus sophistiqués.

Les arguments en faveur de l'adénome hypophysaire corticotrope à l'origine de l'hypersécrétion d'ACTH (maladie de Cushing) sont :

- la présence d'un microadénome à l'IRM (dans la moitié des cas seulement), beaucoup plus rarement d'un macroadénome ;
- un test de freinage *fort* par la dexaméthasone (2 mg toutes les 6 heures, soit 8 mg par jour, pendant 2 jours) partiellement efficace : le cortisol plasmatique et le CLU diminuent ;
- un test à la CRH explosif : l'ACTH et le cortisol s'élèvent de façon exagérée ;
- un test à la dDAVP (Minirin®) montrant une réponse de l'ACTH et du cortisol.

En cas de doute, un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs couplé à l'injection de CRH (et éventuellement de dDAVP) permet de trancher : dans la maladie de Cushing, on observe, avant et surtout après stimulation par la CRH, une concentration d'ACTH élevée dans les sinus pétreux inférieurs droit et gauche (premières veines de drainage de l'hypophyse), comparativement à celle d'une veine périphérique (du fait de la dilution ultérieure de l'ACTH dans le circuit vasculaire). À l'inverse, il n'y a pas de gradient d'ACTH pétro-périphérique en cas de tumeur sécrétante non hypophysaire (sécrétion ectopique d'ACTH).

6. Éliminer les « pseudo-Cushing » par hypercorticisme fonctionnel

Le principal diagnostic différentiel des syndromes de Cushing est constitué par les « pseudo-Cushing » par hypercorticisme fonctionnel.

Ce sont le stress intense, les dépressions sévères, les psychoses et l'alcoolisme qui activent l'axe corticotrope et qui s'accompagnent d'une résistance relative et réversible aux glucocorticoïdes.

Ces « pseudo-Cushing » sont marqués par une élévation modérée du CLU et un test de freinage minute, voire un test de freinage standard, anormal. Cela peut être à l'origine de problèmes diagnostiques, en particulier chez les dépressifs et les éthyliques, lorsque la symptomatologie clinique est compatible avec le syndrome de Cushing (pseudo-syndrome de Cushing).

Un faisceau d'arguments cliniques (analyse critique des symptômes) et paracliniques, tel que le test d'hypoglycémie insulinique, permet de s'orienter — une réponse de l'axe corticotrope est présente dans les pseudo-syndromes, contrairement au syndrome de Cushing. Surtout, l'épreuve du temps et la réévaluation clinique et biologique des patients à distance, éventuellement après mise en route d'un traitement psychotrope adapté ou après sevrage alcoolique, permettent souvent de trancher.

III. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un tableau d'insuffisance antéhypophysaire

La présence d'un adénome hypophysaire peut être à l'origine d'une insuffisance antéhypophysaire. Le diagnostic est rendu difficile par le fait que son début est souvent insidieux.

A. Aspect clinique caractéristique du panhypopituitarisme chez l'adulte

Le faciès est pâle, un peu « vieillot ». La dépigmentation des aréoles mammaires et des organes génitaux externes est constante. La peau est mince, froide, sèche. Les rides, au niveau du front et de la partie externe des orbites, sont fines. La dépilation est complète au niveau des aisselles et du pubis (signe intéressant chez les sujets de moins de 60 ans), consécutive à l'absence d'androgènes surrénaliens et gonadiques.

B. Signes liés aux déficits des fonctions hypophysaires

1. Signes liés à l'insuffisance gonadotrope

Chez l'homme

À l'interrogatoire, on note une disparition de la libido, responsable parfois d'une impuissance. À l'examen, la pilosité du visage est raréfiée, les testicules sont petits et mous à la palpation. Le patient est généralement infertile.

Chez la femme

L'aménorrhée, précédée parfois d'irrégularités menstruelles classiquement sans bouffées de chaleur, est un signe extrêmement fréquent. La patiente est généralement infertile. La carence en œstradiol est à l'origine d'une atrophie des muqueuses vaginales et vulvaires, responsable d'une dyspareunie.

Dans les deux sexes

L'hypogonadisme prolongé provoquera une déminéralisation osseuse et une ostéoporose.

Autres signes

Lorsque le déficit est apparu avant la puberté, au tableau clinique précédent s'associe la présence d'un impubérisme (absence de puberté), ou d'un retard pubertaire, voire d'un retard de croissance si le déficit est associé à un déficit en GH.

2. Signes liés au déficit corticotrope

Ce déficit est responsable d'une asthénie importante et d'une tendance à l'hypotension. Un amaigrissement est souvent noté, associé à une anorexie. Le déficit en cortisol est responsable d'une réduction de la néoglucogenèse hépatique et donc d'un risque d'hypoglycémie.

Inversement, la couche glomérulée de la surrénale, qui est sous le contrôle de l'axe rénine-angiotensine, est peu affectée par le déficit en ACTH ; il n'y a, par conséquent, pas de déficit sévère en aldostérone. Il n'y a donc pas de perte de sel ni de tendance à l'hyperkaliémie et à l'acidose lors des déficits corticotropes, contrairement aux insuffisances surrénaliennes primitives (cf. item 243 « Insuffisance surrénale » au chapitre 20).

De même, l'hyponatrémie observée dans les insuffisances hypophysaires est une hyponatrémie de dilution, non associée à un déficit volémique et donc sans insuffisance rénale fonctionnelle, contrairement à ce qui est observé dans la maladie d'Addison (cf. item 265 « Désordre hydro-électrolytiques » au chapitre 26). Le déficit corticotrope est parfois très bien toléré et celui-ci n'est alors découvert que lors de l'évaluation hormonale d'un patient porteur d'une lésion hypothalamo-hypophysaire. Cependant, le déficit corticotrope peut mettre la vie en danger par un collapsus cardiovasculaire vasoplégique dans la mesure où le patient perd sa réponse vasopressive au stress — les facteurs de décompensation sont en particulier infectieux, traumatique ou chirurgical —, qu'il développe des hypoglycémies et qu'une hyponatrémie peut apparaître.

3. Signes liés au déficit thyréotrope

Ce déficit entraîne une carence en hormones thyroïdiennes d'intensité variable, mais très souvent moins sévère que celle observée au cours des hypothyroïdies périphériques. Les signes d'hypothyroïdie sont par conséquent d'intensité modérée.

4. Signes liés au déficit somatotrope

Chez l'adulte

L'absence de sécrétion de GH n'a *pas de conséquence clinique évidente*, sauf une diminution de la masse et de la force musculaires, une tendance à l'adiposité abdominale, une fatigue et une diminution de la qualité de vie. Des travaux récents suggèrent aussi que le déficit en GH pourrait être associé à une surmortalité cardiovasculaire. Lorsque le déficit en GH est associé à un déficit corticotrope, les risques d'hypoglycémie sont majorés.

Chez l'enfant (+++)

Le déficit en GH est responsable d'un *retard de croissance* (cf. item 51 au chapitre 6 « Retard de croissance staturo-pondérale »). Les accidents hypoglycémiques chez l'enfant, conséquence des déficits somatotrope et corticotrope, sont très fréquents et souvent révélateurs.

C. Bilan hypophysaire fonctionnel

Ce bilan permet de confirmer le diagnostic clinique d'insuffisance antéhypophysaire.

1. Déficit corticotrope

Les tests de référence pour la mise en évidence d'un déficit corticotrope sont l'hypoglycémie insulinique et le test à la Métopirone®.

Test à la Métopirone®

En cas de déficit corticotrope, le test à la Métopirone® est anormal (absence d'élévation du composé S au-dessus de 100 ng/ml).

Hypoglycémie insulinique

En cas d'insuffisance corticotrope, le cortisol ne s'élève pas au-delà de 200 ng/ml (550 nmol/l), à condition que la glycémie au cours de l'hypoglycémie insulinique se soit abaissée à moins de 2,2 mmol/l (0,40 g/l) — mais une hypoglycémie est parfois difficile à obtenir chez l'obèse. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance coronarienne et de comitialité.

Autres tests

Compte tenu des inconvénients du test à la Métopirone® et de l'hypoglycémie insulinique, d'autres tests plus simples sont parfois utilisés.

Simple dosage de la cortisolémie

Une cortisolémie à 8 h > 200 ng/ml (550 nmol/l) élimine le diagnostic d'insuffisance surrénale. Une cortisolémie < 30 ng/ml (83 nmol/l) affirme de façon certaine l'insuffisance surrénalienne.

Entre ces deux valeurs, la sensibilité et la spécificité de ce dosage sont médiocres, ce qui explique qu'un test dynamique soit indispensable dans la majorité des cas.

Test au Synacthène® immédiat 0,250 mg

Ce test est considéré comme ayant une réponse normale (affirmant l'intégrité corticotrope) si la cortisolémie est > 200 ng/ml (550 nmol/l). En fait, la validité de ce test est remise en

question, en particulier dans la période postopératoire immédiate ou chez les patients porteurs d'insuffisance corticotrope partielle, car il peut être faussement normal. Certains exigent une réponse > 250 ng/ml pour écarter un déficit.

Test à la CRH

Le test à la CRH (100 µg IV) avec des prélèvements pour dosages du cortisol est un test simple, réalisable en dehors de toute hospitalisation. Une valeur de cortisolémie > 200 ng/ml (550 nmol/l) indique une fonction cortisolique normale.

2. Déficit thyréotrope

Le déficit en TSH ne peut pas être mis en évidence par un dosage de TSH (concentrations de TSH le plus souvent normales chez les patients présentant une authentique hypothyroïdie secondaire ou déficit thyréotrope).

Le seul dosage permettant réellement de faire le diagnostic d'hypothyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire est donc la mise en évidence d'une diminution de la concentration plasmatique de T4 libre, sans élévation de celle de TSH. La mesure de la T3 libre est moins utile car elle est fréquemment normale.

3. Déficit gonadotrope

Chez la femme

Avant la ménopause

Le diagnostic d'une insuffisance gonadotrope est essentiellement clinique : il est établi sur l'existence d'une aménorrhée ou d'une oligoménorrhée associées à des signes de déprivation œstrogénique (baisse de la libido, sécheresse vaginale, dyspareunie, etc.). Typiquement, l'œstradiol plasmatique est bas, alors que les gonadotrophines, en particulier la FSH, ne sont pas élevées (parfois basses ou dans les valeurs « normales »). Les tests dynamiques (test à la GnRH — anciennement dénommée LHRH) ont peu d'intérêt : en effet, le type de réponse (faible, normale ou exagérée) dépend plus de la profondeur du déficit.

Après la ménopause

Le diagnostic est établi sur le dosage basal des gonadotrophines : elles sont basses ou dans les valeurs correspondant aux femmes jeunes, alors qu'on les attend élevées chez la femme ménopausée.

Chez l'homme

Le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrophique est établi sur la présence de troubles sexuels (baisse de la libido) associés à une concentration basse de testostérone, sans élévation des gonadotrophines (en particulier de FSH) qui sont basses ou dans les valeurs « normales ». Le test à la GnRH n'offre aucun intérêt diagnostique.

Il faut aussi savoir que l'hyperprolactinémie peut, en soi, être responsable d'un déficit gonadotrope fonctionnel par effet direct de l'hyperprolactinémie sur les neurones à kiss/GnRH. Dans ce cas, la correction de l'hyperprolactinémie permet de restaurer une fonction gonadotrope et donc gonadique normale.

4. Déficit somatotrope

Déficit en hormone de croissance chez l'enfant (+++)

Le diagnostic est établi devant un retard de croissance et une absence de réponse adéquate à la stimulation de la GH par différents tests, en particulier celui de l'hypoglycémie insulinique.

Chez l'adulte

Le déficit en GH est le plus fréquent de tous les déficits hypophysaires puisqu'il est présent dès qu'une, au moins, des autres hormones antéhypophysaires est déficiente. Faire le diagnostic de déficit en hormone de croissance n'a réellement d'intérêt que dans l'hypothèse de la mise en route d'un traitement par GH chez l'adulte. Si un traitement par GH est envisagé, il faut pouvoir disposer des résultats d'au moins deux tests de stimulation de la GH. Les tests généralement recommandés chez l'adulte sont l'hypoglycémie insulinique ou le test associant la GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone*) (1 µg/kg intraveineux) avec l'arginine (0,5 g/kg intraveineux), ou encore le test à la clonidine. Si la réponse de la GH est < 3 ng/ml après hypoglycémie insulinique, le déficit en GH peut parfois justifier un traitement par GH.

5. Fonction lactotrope

Le plus souvent, quels que soient les autres déficits hormonaux hypophysaires, la concentration de prolactine est soit normale soit élevée, par diminution du tonus hypothalamique dopaminergique inhibiteur — par exemple, en présence d'une tumeur provoquant une déconnexion hypothalamo-hypophysaire ou d'une atteinte hypothalamique avec diminution des stocks de dopamine.

D. Imagerie

La mise en évidence d'un déficit hypophysaire isolé ou multiple impose la réalisation d'une IRM de la lésion hypothalamo-hypophysaire.

Points clés

- Un adénome hypophysaire avec expansion supra-sellaire peut comprimer le chiasma optique et donner des troubles visuels à type d'hémianopsie bitemporale.
- L'IRM est l'examen de référence et met en évidence soit un microadénome (< 10 mm de diamètre) soit un macroadénome (> 10 mm).
- L'hyperprolactinémie est souvent secondaire à un adénome à prolactine, mais elle peut aussi être consécutive à la prise de médicaments (+++) ou à la présence d'une tumeur non prolactinique comprimant la tige pituitaire (hyperprolactinémie de déconnexion).
- Le diagnostic d'acromégalie, suspecté cliniquement, repose sur l'absence de freinage de la GH à moins de 0,4 ng/ml après HGPO et sur une augmentation de la concentration d'IGF-1.
- La découverte d'un hypercorticisme (syndrome de Cushing), prouvé par l'augmentation du cortisol libre urinaire et/ou la présence d'un cortisol à minuit > 18 ng/ml et/ou le freinage à la dexaméthasone « minute » anormal, impose un diagnostic étiologique reposant sur l'ACTH : si l'ACTH est élevée ou normale (non effondrée), il peut s'agir d'un adénome hypophysaire à ACTH (maladie de Cushing) ou d'une sécrétion ectopique d'ACTH.
- Une insuffisance antéhypophysaire doit être recherchée chez tout patient porteur d'un adénome hypophysaire. Sur le plan hormonal, le diagnostic repose sur une absence de réponse satisfaisante du cortisol et de la GH aux tests de stimulation, et sur une baisse de la T4 libre et des stéroïdes sexuels (testostérone chez l'homme, œstradiol chez la femme), respectivement sans élévation de la TSH ou des gonadotrophines.

This page intentionally left blank

CHAPITRE
20

Item 243 – UE 8 Insuffisance surrénale chez l'adulte et l'enfant

I. Insuffisance surrénale lente
II. Insuffisance surrénale aiguë
III. Arrêt d'une corticothérapie

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une insuffisance surrénale aiguë et une insuffisance surrénale chronique.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

I. Insuffisance surrénale lente

A. Épidémiologie et physiopathologie

L'insuffisance surrénale est une pathologie classiquement rare (un cas pour 10 000 habitants), mais potentiellement grave en raison du risque d'insuffisance surrénale aiguë qui peut survenir à tout moment. Cette complication est létale en l'absence d'un traitement rapide et adapté.

L'insuffisance surrénale lente est une pathologie chronique, probablement sous-diagnostiquée, en particulier pour les formes secondaires à une corticothérapie prolongée. Sa prise en charge permet d'assurer au patient une qualité de vie satisfaisante et de le mettre à l'abri d'une décompensation aiguë.

Les signes cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénale s'expliquent par le rôle des différentes hormones normalement produites par le cortex surrénalien :

- le *cortisol*, dont la sécrétion est stimulée par l'ACTH hypophysaire et qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH, a des points d'impact multiples, parmi lesquels :
  - la stimulation de la néoglucogenèse, donc un effet hyperglycémiant ;
  - la stimulation du catabolisme protidique ;
  - la stimulation de la lipogenèse (viscérale et de la région faciotronculaire) ;
  - l'inhibition de la sécrétion d'hormone antidiurétique ;
  - l'action stimulante sur le système nerveux central ;
  - l'effet anti-inflammatoire et antipyrétique ;
  - la stimulation du tonus vasculaire ;
  - l'effet minéralocorticoïde à forte dose ;

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

- l'*aldostérone* a une action essentiellement rénale : rétention sodée et excrétion de potassium (effet minéralocorticoïde) ; elle est sous la dépendance prépondérante de la rénine et l'angiotensine II ; sa sécrétion est donc préservée en cas d'insuffisance surrénale haute par manque d'ACTH ;
- les *androgènes surrénaliens* (DHEA surtout) sont stimulés par l'ACTH ; leur manque peut expliquer une dépilation chez la femme.

La sécrétion de cortisol suit un rythme nycthéméral avec un nadir (minimum) entre minuit et 2 h du matin, et un pic entre 7 h et 9 h.

On distingue parmi les insuffisances surrénales lentes :

- l'*insuffisance surrénale primaire* (de causes surrénaliennes, auxquelles on réserve le nom de maladie d'Addison), caractérisée par un déficit qui touche à la fois le cortisol et l'aldostérone. Les signes cliniques sont marqués, en particulier l'hypotension. Il existe une perte de sel et une tendance à l'hyperkaliémie. L'ACTH est élevée par perte du rétrocontrôle négatif, expliquant la mélanodermie (figure 20.1 — l'ACTH à forte concentration se lie et stimule les récepteurs cutanés qui stimulent la synthèse de mélanine) ;
- l'*insuffisance surrénale secondaire* (*dite « haute »*) ou insuffisance corticotrope (causes hypophysaires, la plus fréquente étant l'arrêt d'une corticothérapie prolongée +++). La sécrétion d'aldostérone est préservée, expliquant un tableau habituellement moins sévère. En l'absence de perte de sel, le collapsus est plus rare. L'hyponatrémie traduit une rétention hydrique par augmentation de la sécrétion d'ADH (*Antidiuretic Hormone*). L'ACTH est normale ou basse et le teint pâle (figure 20.1) (cf. item 265 au chapitre 27).

B. Signes cliniques

Il faut bien différencier l'insuffisance surrénale liée à une pathologie des glandes surrénales elles-mêmes (c'est-à-dire l'insuffisance surrénale primaire, ou maladie d'Addison), de l'insuffisance corticotrope liée à un manque d'ACTH.

Le tableau 20.1 résume les différences entre ces deux pathologies.

L'enquête étiologique sera différente ainsi que le traitement.



Fig. 20.1. Insuffisance surrénale chez deux femmes.
À gauche : insuffisance surrénale secondaire (insuffisance corticotrope) chronique secondaire à une tumeur hypophysaire avec la pâleur caractéristique. Exploration hormonale de base avant traitement : cortisol plasmatique matinal : 2,4 µg/dl (N = 8-22) ; ACTH : 6 pg/ml (N = 12-55).
À droite : insuffisance surrénale primitive (maladie d'Addison) avec la mélanodermie typique. Exploration de base : cortisol plasmatique matinal : 3,7 µg/dl (N = 8–22) ; ACTH : 492 pg/ml (N = 12–55).

Tableau 20.1. Manifestations cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénale chronique

	Insuffisance surrénale primaire (maladie d'Addison)	Insuffisance surrénale secondaire (corticotrope)
État général	Fatigue, dépression, anorexie, perte de poids, hypotension, hypotension orthostatique	
Peau et muqueuses	Hyperpigmentation	Pâleur, même sans anémie
Troubles ioniques	Hyperkaliémie Hyponatrémie par perte de sel	Kaliémie normale Hyponatrémie de dilution
Maladies ou symptômes associés	Pathologie auto-immune associée (hypothyroïdie, vitiligo, etc.) Tuberculose Tumeurs (cancer pulmonaire, digestif, rénal, mammaire… ; lymphome ; mélanome…) Syndrome des anti-phospholipides	Autres manifestations d'insuffisance hypophysaire : hypogonadisme, hypothyroïdie centrale, diabète insipide, etc. Céphalées, troubles visuels

1. Insuffisance surrénale primaire (maladie d'Addison)

Le tableau peu spécifique et le début insidieux rendent le diagnostic difficile. Seule la mélanodermie est évocatrice mais elle peut être difficile à apprécier. Parmi les manifestations, on peut trouver :

- l'asthénie physique et psychique : elle est constamment présente, augmentée au cours de la journée et à l'effort ;
- l'amaigrissement, l'anorexie (100 % des cas également), avec toutefois conservation d'une appétence pour le sel ;
- l'hypotension artérielle (dans 90 % des cas), se manifestant au début par une hypotension orthostatique et une accélération du pouls, traduisant la déshydratation extracellulaire ;
- des nausées très fréquentes : l'apparition de vomissements, de diarrhée et de douleurs abdominales doit faire craindre l'insuffisance surrénale aiguë ;
- la mélanodermie (80 % des cas) : pigmentation prédominant sur les zones exposées au soleil, les zones de frottement, les plis palmaires et les ongles ; taches ardoisées sur la muqueuse buccale.

Parmi les manifestations plus inconstantes, on trouve :

- des crampes musculaires, une pseudo-paralysie ;
- un syndrome dépressif ;
- et chez la femme, une aménorrhée, une dépilation axillaire et pubienne.

L'hypoglycémie de jeûne est rarement symptomatique chez l'adulte, sauf au cours de l'insuffisance surrénale aiguë. L'hypoglycémie, qui peut se compliquer de convulsions, est beaucoup plus fréquente chez le jeune enfant et le nourrisson.

Chez le nouveau-né, un ictère cholestatique peut révéler une insuffisance surrénale.

2. Signes biologiques

Le *ionogramme* peut être normal. Il peut aussi montrer une tendance à l'hyponatrémie et à l'hyperkaliémie qui doivent faire évoquer le diagnostic, ainsi qu'une fuite sodée (natriurèse augmentée).

L'hypoglycémie est rare chez l'adulte, sauf lors des poussées.

L'*hémogramme* peut montrer une anémie modérée, normochrome, normocytaire, une leucopénie et une hyperéosinophilie.

3. Particularités de l'insuffisance surrénale secondaire (corticotrope)

Il n'y a pas de perte de sel car la sécrétion d'aldostérone est préservée et l'ACTH est basse.

Les signes cliniques sont souvent moins marqués, en particulier la baisse tensionnelle et les troubles digestifs. L'asthénie peut être la seule manifestation clinique. L'état de choc est rare (mais grave).

La mélanodermie est remplacée par une pâleur (+++) (figure 20.1).

Il peut s'y associer, en fonction de l'étiologie, des signes témoignant du déficit des autres hormones hypophysaires, un syndrome tumoral avec des signes de compression chiasmatique et des céphalées (cf. item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire »).

On peut observer une hyponatrémie (de dilution) mais pas d'hyperkaliémie.

L'hypoglycémie est plus fréquente en cas d'insuffisance antéhypophysaire globale.

C. Diagnostic

1. Diagnostic positif

Le diagnostic de certitude repose sur les dosages des hormones surrénaliennes et de l'ACTH. Toutefois, il ne faut en aucun cas attendre les résultats pour débuter le traitement lorsque l'on suspecte une insuffisance surrénale. De plus, compte tenu de la disparité des techniques de dosages du cortisol, les valeurs ci-dessous sont données à titre indicatif. Elles ne doivent pas être considérées comme des valeurs seuils universelles et ne prévalent pas sur les seuils validés par les laboratoires.

Cortisolémie

Elle peut être mesurée vers 8 h du matin, au moment où la concentration est la plus haute de la journée :

- le dosage permet de conclure à une insuffisance surrénale si la cortisolémie est inférieure à 50 ng/ml (ou 5 µg/dl ou 138 nmol/l) ;
- au contraire, la fonction corticosurrénalienne peut être considérée comme normale si la cortisolémie de base à 8 h est supérieure à 180 ng/ml (18 µg/dl ou 500 nmol/l) ;
- dans tous les autres cas, des tests dynamiques sont indispensables.

Mesure de l'ACTH (+++)

La mesure d'ACTH à 8 h du matin (dans des conditions techniques de prélèvement rigoureuses) est un bon dosage pour rechercher une insuffisance surrénale *primaire* puisque les taux sont alors invariablement élevés (supérieurs à 100 pg/ml).

En revanche, un taux normal d'ACTH n'élimine pas une insuffisance secondaire (corticotrope).

Si l'insuffisance surrénale est établie, le taux d'ACTH est un excellent moyen de différencier une insuffisance surrénale primaire (ACTH élevée) d'une insuffisance corticotrope (ACTH normale ou basse) (+++).

Aldostérone et rénine

L'aldostérone est normale ou basse en position couchée et surtout en orthostatisme, et elle contraste avec une rénine élevée dans l'insuffisance surrénale primaire.

Dans l'insuffisance secondaire (corticotrope), rénine et aldostérone sont normales ou légèrement abaissées.

Test au Synacthène®

Il consiste en une injection IM ou IV d'une ampoule de 0,25 mg de Synacthène® (tétracosactide, un analogue de l'ACTH), suivie d'un dosage de la cortisolémie à 30 minutes et/ou 1 heure.

Le test est positif si la cortisolémie au temps indiqué dépasse 180 à 210 ng/ml ou 500 à 600 nmol/l, ou 18 à 21 µg/100 ml, selon les laboratoires.

Une réponse insuffisante lors du test au Synacthène® affirme l'insuffisance surrénale.

Une réponse normale élimine une insuffisance surrénale primaire (maladie d'Addison).

En revanche, lorsqu'on évoque une insuffisance corticotrope, il faut savoir que le test au Synacthène® peut être faussement normal dans les insuffisances corticotropes récentes ou partielles (10 % des insuffisances corticotropes). Lorsque la suspicion clinique est forte, il faut alors compléter l'exploration par un test à la Métopirone® ou par une hypoglycémie insulinique. La réalisation de ces deux tests ne peut être effectuée qu'en milieu hospitalier spécialisé.

Pour augmenter la sensibilité du test au Synacthène®, un test au Synacthène® utilisant une dose plus faible (1 µg) a été développé. Les performances du test 1 µg par rapport au test classique sont controversées. De plus, la dose de 1 µg n'est pas distribuée industriellement et doit être préparée extemporanément, ce qui pose des problèmes techniques et réglementaires.

Cas particuliers

Femme enceinte ou sous pilule œstroprogestative

Du fait de l'augmentation de la protéine porteuse du cortisol, le diagnostic doit s'appuyer sur des valeurs seuils de cortisol plus élevées et/ou sur un faisceau de présomptions (anamnèse, taux d'ACTH et de rénine…).

Enfant

Chez le nouveau-né et le nourrisson, en l'absence de rythme circadien de la sécrétion de cortisol durant les premiers mois de vie, il faudra savoir répéter les dosages de cortisol de base et éventuellement instaurer un traitement probabiliste si le taux du cortisol est abaissé, et réaliser à distance une nouvelle évaluation par un test au Synacthène®.

2. Diagnostic étiologique

Causes d'insuffisance surrénale primaire (maladie d'Addison)

Origine auto-immune : rétraction corticale

L'origine auto-immune concerne environ 80 % des cas chez l'adulte en France ; c'est donc, de loin, la cause la plus fréquente. Elle n'explique l'insuffisance surrénale primaire que chez 20 % des enfants et est alors diagnostiquée après 10 ans en général.

Elle est plus fréquente chez la femme que chez l'homme (sex-ratio de 3/1).

On retrouve fréquemment des antécédents familiaux de maladies auto-immunes.

La maladie d'Addison peut être isolée ou associée à d'autres maladies auto-immunes :

- thyroïdite de Hashimoto (syndrome de Schmidt) (+++) ;
- diabète de type 1 ;
- insuffisance ovarienne précoce (ménopause précoce) ;
- gastrite auto-immune, éventuellement associée à une maladie de Biermer ;
- maladie cœliaque ;
- vitiligo, etc.

Deux syndromes ont été bien caractérisés :

- la polyendocrinopathie auto-immune de type 1, de transmission autosomique récessive, liée à une mutation du facteur de transcription AIRE (hypoparathyroïdie, candidose, insuffisance surrénale et, plus rarement, hépatite, malabsorption, hypogonadisme, hypoplasie de l'émail dentaire, vitiligo, alopécie, maladie de Biermer, hypothyroïdie, diabète, maladie cœliaque, etc.) ;
- la polyendocrinopathie auto-immune de type 2 (anciennement nommée syndrome de Schmidt) associe une insuffisance surrénale et au moins une autre maladie auto-immune

parmi la thyroïdite de Hashimoto, la maladie de Basedow et le diabète de type 1. Peuvent également être présentes d'autres maladies auto-immunes (myasthénie, vitiligo, gastrite auto-immune, maladie de Biermer, alopécie, etc.). Elle est souvent familiale, avec un mode de transmission autosomique dominant à pénétrance variable. Des associations avec des allèles du système HLA et d'autres gènes impliqués dans la réponse immune ont été décrites.

Des examens complémentaires peuvent être proposés :

- des *autoanticorps anti-21-hydroxylase* (+++) sont retrouvés dans 80 à 90 % des cas au début de l'évolution de la maladie ; ils peuvent disparaître ensuite ;
- les surrénales apparaissent *atrophiques au scanner* (+++) (figure 20.2) ;
- on peut observer les signes cliniques et hormonaux d'une hypothyroïdie ou d'une autre pathologie auto-immune.

Tuberculose bilatérale des surrénales

Elle concerne environ 10 % des cas de maladie d'Addison en Europe.

Elle est due à une localisation du BK (bacille de Koch) dans les surrénales suite à une dissémination hématogène. Elle ne devient habituellement parlante que plusieurs années après la première localisation de la tuberculose.

Le terrain est le suivant : il s'agit souvent de sujets transplantés (provenant de pays dans lesquels la tuberculose est endémique) ou immunodéprimés, avec antécédents de tuberculose et/ou une autre atteinte symptomatique de la maladie.

Des examens complémentaires peuvent être proposés :

- ASP (abdomen sans préparation), peu sensible ;
- scanner des surrénales (+++) : les surrénales sont augmentées de taille à la phase initiale (figure 20.3a) puis s'atrophient et se calcifient dans 50 % des cas (figure 20.3b).

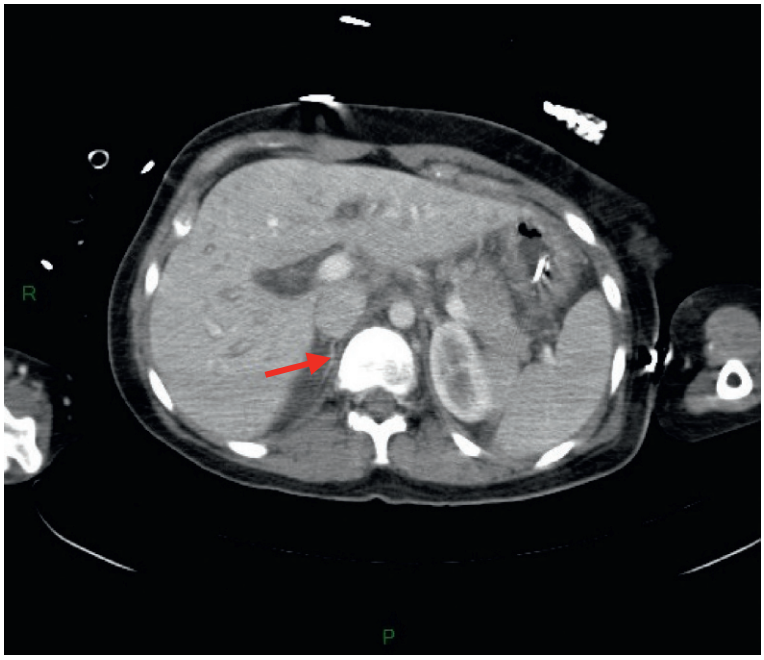


Fig. 20.2. Glandes surrénales atrophiques.
Le scanner des surrénales montre une surrénale droite atrophique (flèche) chez un patient atteint d'une insuffisance surrénale primaire auto-immune.

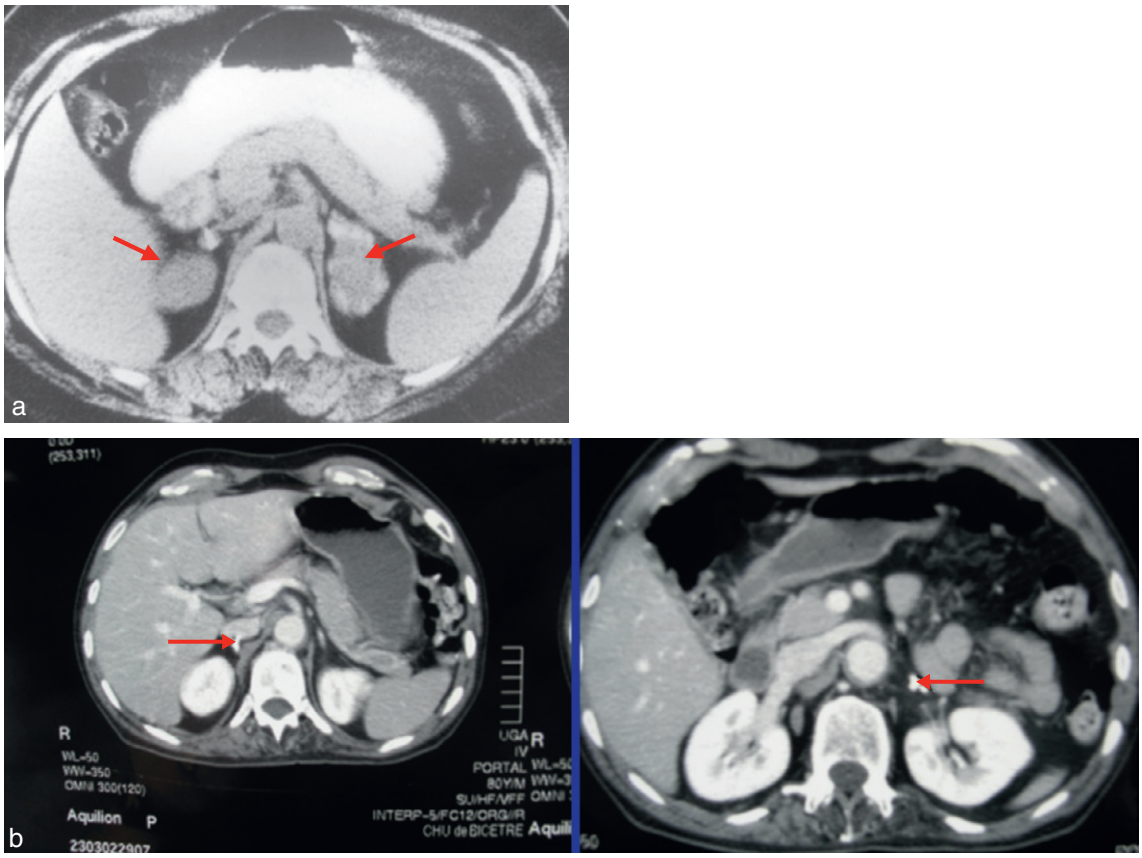


Fig. 20.3. Tuberculose surrénale.

a. Tuberculose surrénale en phase active initiale chez une patiente hospitalisée (amaigrissement, fatigue, avec hyponatrémie et hyperkaliémie). Le diagnostic était une insuffisance surrénale (cortisol matinal 2,9 µg/dl (N = 7,9–22) ; ACTH : 754 pg/ml (N = 12–52) (clichés du Dr Sachdev). b. Tuberculose surrénale ancienne cicatricielle avec calcifications des surrénales droite et gauche (flèches) chez un patient avec insuffisance surrénale primitive (maladie d'Addison).

La radiographie du thorax et le scanner thoracique montrent des signes de tuberculose, éventuellement au stade de séquelles. Un bilan des différentes localisations de la tuberculose est indispensable (cf. item 155).

Au cours de l'infection par le VIH

Elle survient habituellement à un stade avancé de la maladie.

Les mécanismes sont multiples :

- localisation surrénalienne d'une infection opportuniste (CMV ++, toxoplasmose, BK ou mycobactérie atypique, cryptococcose ou histoplasmose) ou d'une pathologie maligne (lymphome, etc.) ;
- mécanisme iatrogène : kétoconazole, rifampicine, etc. ;
- l'insuffisance surrénale peut également être due à une atteinte de l'hypophyse par un lymphome ou une infection à CMV, etc., ou encore due à la prise simultanée d'un corticoïde anti-inflammatoire, même à faible dose, et du ritonavir — le ritonavir est un puissant inhibiteur du cytochrome P450, notamment le CYP3A4, et agit comme potentialisateur pharmacocinétique des corticoïdes métabolisés par le cytochrome P450.

Il faut faire attention en cas de dénutrition avec une hypoprotidémie importante, car le dosage du cortisol plasmatique qui mesure le cortisol total — c'est-à-dire le cortisol lié à la CBG plus

le cortisol libre, biologiquement actif — peut faire sous-estimer la fonction surrénalienne. Le diagnostic d'insuffisance surrénale dans ce contexte devra être confirmé par une évaluation du cortisol libre et nécessite un avis spécialisé.

Autres causes surrénaliennes

Ces autres causes sont :

- **iatrogènes** :
  - surrénalectomie bilatérale ;
  - anticortisolique de synthèse (mitotane, Lysodren® ; kétoconazole, Kétoconazole HRA® ; métyrapone, Métopirone®) ;
  - nécrose hémorragique due à une thrombopénie à l'héparine ou à l'eltrombopag (Révolade®), un analogue de la thrombopoïétine, complication hémorragique des anticoagulants, etc. ;
- **métastases bilatérales :** cancer du poumon, digestifs, du rein, du sein ou ORL, etc. Le scanner montre deux masses surrénaliennes (figure 20.4) : le primitif est le plus souvent facilement retrouvé (scanner thoraco-abdominal, fibroscopie bronchique, etc.). En cas de doute, la biopsie surrénalienne peut aider — mais attention ! car, avant une biopsie surrénalienne, il faut avoir formellement éliminé un phéochromocytome ;
- lymphome (figure 20.5) ;

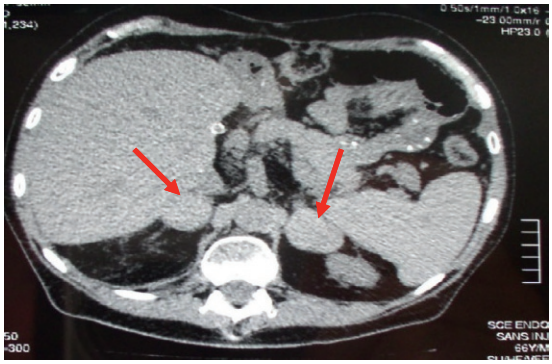


Fig. 20.4. Métastases bilatérales des surrénales (flèches).

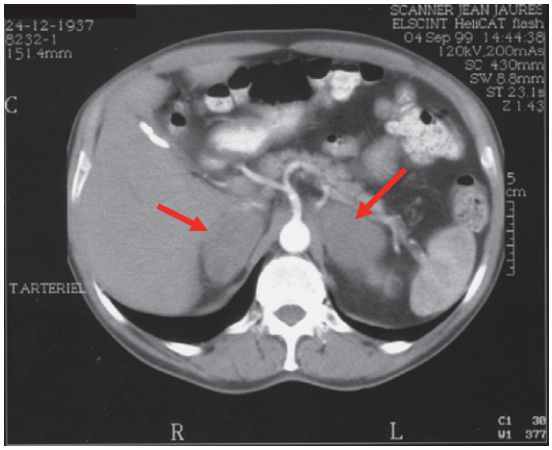


Fig. 20.5. Lymphome des surrénales.

Scanner abdominal montrant de volumineuses masses surrénales bilatérales (flèches) révélatrices d'un lymphome primitif responsable d'une insuffisance surrénale primitive.

- maladies infiltratives : sarcoïdose, amylose, etc. ;
- causes vasculaires (figure 20.6) : nécrose des surrénales à l'occasion d'un état de choc, thrombose des veines surrénaliennes, une hémorragie bilatérale des surrénales dans le cadre d'une méningite à méningocoque, etc.

Chez l'enfant

L'insuffisance surrénale est rare et les causes génétiques sont de loin les plus fréquentes.

Bloc enzymatique (hyperplasie congénitale des surrénales) (+++)

C'est la cause la plus fréquente d'insuffisance surrénale chez l'enfant.
Il s'agit de maladies autosomiques récessives liées à une mutation d'un gène codant une enzyme de la stéroïdogenèse. Le gène de loin le plus souvent en cause est celui codant la 21-hydroxylase (déficit en 21-hydroxylase). Le cortisol et l'aldostérone ne sont pas synthétisés normalement, d'où l'insuffisance surrénale.
Les précurseurs s'accumulent en amont du bloc et sont déviés vers la voie des androgènes, d'où une ambiguïté sexuelle chez la petite fille. Dans les formes complètes (formes classiques), le diagnostic est établi dans la période néonatale sur une déshydratation avec perte de sel et troubles digestifs (insuffisance surrénale aiguë). Le dépistage néonatal des formes classiques est systématique en France depuis 1995 (dosage de la 17-hydroxyprogestérone sur papier buvard au troisième jour de vie).
Il existe des formes partielles (formes non classiques) — l'enzyme mutée a gardé une partie de son activité —, révélées plus tardivement devant un hirsutisme et d'autres signes d'hyperandrogénie chez la femme, l'insuffisance surrénale étant partielle. Dans ces cas, l'insuffisance surrénale est absente ou partielle.

Adrénoleucodystrophie

Maladie récessive liée à l'X, elle entraîne une accumulation d'acides gras à très longue chaîne par mutation d'un gène codant un transporteur de ces molécules dans le peroxysome. Elle touche les garçons, dans l'enfance ou au début de l'âge adulte. La forme de l'adulte (adrénomyéloneuropathie) constitue à l'heure actuelle la troisième cause en fréquence d'insuffisance surrénale primaire. L'adrénoleucodystrophie associe une insuffisance surrénale à des troubles neurologiques d'aggravation progressive mais d'intensité et de date d'apparition variables. L'insuffisance surrénale peut au début apparaître isolée.

Autres

De façon très rare, on observe : une hypoplasie congénitale des surrénales (mutation de *DAX1*), une mutation inactivatrice du récepteur de l'ACTH, etc.

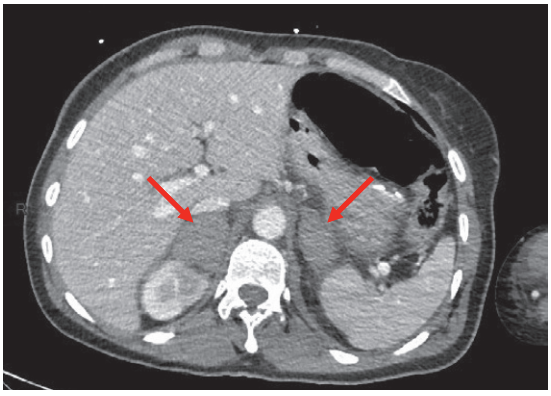


Fig. 20.6. Nécrose hémorragique bilatérale des surrénales (flèches) chez une patiente traitée par eltrombopag pour un purpura thrombopénique auto-immun dans le cadre d'un lupus.

Causes d'insuffisance corticotrope

La cause de loin la plus fréquente est l'interruption d'une corticothérapie prolongée.

Il faut habituellement une dose supra-physiologique (plus de 30 mg d'équivalent hydrocortisone, soit plus de 7 mg de prednisone, par exemple) pendant 3 à 4 semaines — en fait, il existe une grande variabilité individuelle dans la sensibilité de l'axe aux corticoïdes exogènes.

Les antécédents de corticothérapie doivent être recherchés à l'interrogatoire en sachant que d'autres voies d'administration que la voie orale peuvent être en cause : corticothérapie percutanée, intramusculaire (formes retard +++), intra-articulaire, forme inhalée.

Au cours d'une corticothérapie, l'axe hypophyso-surrénalien est constamment freiné. Une décompensation peut survenir en cas de pathologie intercurrente ou en cas de dose < 5 mg d'équivalent prednisone (correspondant à 20 mg d'hydrocortisone) (tableau 20.2).

Les autres causes sont :

- tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire ;
- atteinte auto-immune (hypophysite) ;
- granulomatose (sarcoïdose en particulier) ;
- traumatisme ;
- chirurgie hypophysaire ;
- radiothérapie ;
- nécrose brutale à l'occasion d'un choc hypovolémique dans le *post-partum* (syndrome de Sheehan) (très rare).

Dans ces situations, le déficit corticotrope est rarement isolé. Il s'associe le plus souvent à une insuffisance d'autres axes hypothalamo-hypophysaires et/ou à des signes neurologiques (cf. item 242 au chapitre 19 « Adénome hypophysaire »).

D. Prise en charge

Rappelons que le traitement d'une insuffisance surrénale suspectée doit avoir débuté *sans attendre le résultat des dosages hormonaux*. Il est du reste parfaitement possible de débuter le traitement et de faire dans un second temps le test au Synacthène® ainsi que le dosage d'ACTH. Compte tenu de la durée de vie très courte de l'hydrocortisone, il suffit de faire les prélèvements avant la prise du matin.

La prise en charge comporte quatre volets :

- un traitement substitutif ;
- un traitement de la cause s'il y a lieu ;
- une éducation thérapeutique du patient ;
- une surveillance.

Tableau 20.2. Caractéristiques pharmacologiques des principaux glucocorticoïdes

	Demi-vie plasmatique	Demi-vie biologique	Activité glucocorticoïde
Hydrocortisone	90 minutes	8–12 heures	1
Prednisone	200 minutes	18–36 heures	4
Prednisolone	200 minutes	18–36 heures	4
Bétaméthasone	300 minutes	36–54 heures	40
Dexaméthasone	300 minutes	36–54 heures	40

1. Traitement substitutif

Il associe :

- un glucocorticoïde : hydrocortisone (Hydrocortisone Roussel® 10 mg), 15 à 25 mg par jour, en deux à trois prises par jour, la dose la plus élevée étant donnée le matin, la suivante en début d'après-midi (deux prises) ou bien les suivantes le midi et dans l'après-midi (trois prises) ;
- avec un minéralocorticoïde : fludrocortisone (Flucortac®), 50 à 150 µg par jour en une prise.

Dans l'insuffisance corticotrope, seule l'hydrocortisone est nécessaire (+++).

En cas de déficit combiné, insuffisance surrénale associée à une hypothyroïdie (par association de deux pathologies auto-immunes ou lors d'une insuffisance antéhypophysaire), il est théoriquement préférable de faire précéder le traitement du déficit thyroïdien par celui de l'insuffisance surrénale. En pratique, les deux sont souvent commencés en même temps sans incident.

2. Traitement de la cause

S'il y a lieu (tuberculose, métastases, autre infection, sarcoïdose, etc.) : cf. les items correspondants.

3. Éducation thérapeutique du patient (+++)

L'éducation du patient, et de son entourage, concerne les points suivants :

- avoir sur soi les outils de sécurité :
  - une carte d'insuffisance surrénale (figure 20.7) et, éventuellement, un bracelet ou un collier d'alerte ;
  - des comprimés d'hydrocortisone et, en cas de déficit en minéralocorticoïdes, de fludrocortisone ;
  - une boîte d'hydrocortisone injectable et le matériel pour l'injection (figure 20.8) ;
  - les recommandations d'urgence en langue étrangère en cas de voyage) ;
- régime normosodé ;



Fig. 20.7. Carte ministérielle d'insuffisance surrénale.



Fig. 20.8. Pochette contenant de l'hydrocortisone injectable et le matériel pour l'injection (ainsi que la carte et des comprimés d'hydrocortisone et de fludrocortisone).

- proscrire les laxatifs et diurétiques, ainsi que le millepertuis ; éviter la réglisse et le jus de pamplemousse ;
- traitement à vie (+++) — ou jusqu'à la preuve de la récupération de l'axe hypophyso-surrénalien en cas d'insuffisance corticotrope postcorticothérapie ou après l'exérèse d'un adénome cortisolique de la surrénale ou après l'exérèse d'un adénome corticotrope ;
- savoir identifier les situations à risque et les symptômes d'insuffisance surrénale aiguë débutante ;
- savoir adapter le traitement oral glucocorticoïde ;

Il est conseillé d'abandonner la traditionnelle consigne « *Doublez ou triplez la dose d'hydrocortisone* » au profit d'une **consigne personnalisée** qui permettra que le patient augmente immédiatement l'hydrocortisone et qu'il en prenne le soir pour le couvrir en hydrocortisone pendant la nuit. Par exemple, pour un patient prenant d'ordinaire 1 comprimé d'hydrocortisone le matin et le midi, la consigne est : « *Prendre immédiatement quelle que soit l'heure 2 comprimés, puis prendre 2 comprimés matin, midi et soir pendant 2 à 3 jours.* »

- savoir administrer l'hydrocortisone par voie sous-cutanée (au-delà de deux vomissements ou de deux diarrhées en moins d'une demi-journée ou en cas de troubles de conscience, faire une injection de 100 mg d'hydrocortisone en sous-cutanée) ;
- savoir adapter le traitement aux situations particulières : chaleur, exercice physique, voyages… ;
- utiliser de façon pertinente les ressources du système de soins.

4. Surveillance

Elle est surtout *clinique* (+++).

Pour adapter les doses, on se fonde sur la sensation ou non de fatigue (mais non spécifique), sur le poids, la pression artérielle (couché et debout). On recherche des signes de surdosage en hydrocortisone (gonflement et rougeur du visage, prise de poids, HTA, etc., tout particulière-

ment des signes osseux, métaboliques et cardiovasculaires) et de surdosage en fludrocortisone (œdème des membres inférieurs, HTA, etc.), et de sous-dosage (hypotension orthostatique, fatigue, nausées, etc.).

On peut s'aider, pour adapter la dose de fludrocortisone, du dosage de la rénine (élevée en cas de sous-dosage, indétectable ou dans les valeurs basses de la normale en cas de surdosage), l'impression clinique étant toutefois prépondérante. En revanche, il est inutile de mesurer la cortisolémie ou l'ACTH pour adapter la dose d'hydrocortisone (les taux plasmatiques de cortisol seraient très bas avant la prise, reflétant la production endogène, et très hauts pendant quelques heures après la prise du comprimé ; l'ACTH ne se normaliserait qu'en cas de surdosage important).

Biologiquement, il faut vérifier la normalité du ionogramme sanguin.

II. Insuffisance surrénale aiguë

C'est une pathologie grave dont le traitement ne souffre aucun retard. Il faut donc traiter de façon urgente, même sans certitude diagnostique. Les dosages hormonaux pourront être réalisés secondairement.

A. Quand l'évoquer ?

1. Clinique

Le tableau clinique est souvent d'emblée très aigu :

- déshydratation extracellulaire avec pli cutané, hypotension pouvant aller jusqu'au collapsus ;
- confusion, crises convulsives secondaires à l'hyponatrémie et à l'hypoglycémie, voire coma ;
- troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée ;
- douleurs diffuses, en particulier douleurs musculaires, céphalées ;
- fièvre, à laquelle peut participer une infection ayant précipité la décompensation.

On peut être orienté par une insuffisance surrénale connue préexistante, une mélanodermie ou une anamnèse évocatrice d'insuffisance surrénale lente (asthénie, anorexie et amaigrissement d'aggravation progressive) ou d'hémorragie bilatérale des surrénales (syndrome douloureux abdominal inaugural).

2. Biologiquement

Le tableau biologique est le suivant (* : spécifiques de l'insuffisance surrénale primitive) :

- hémoconcentration*, insuffisance rénale fonctionnelle* (+++) ;
- hyponatrémie, hyperkaliémie* (carence en aldostérone) (+++) ;
- hypoglycémie ;
- acidose métabolique ;
- anémie, hyperlymphocytose, hyperéosinophilie ;
- natriurèse conservée ;
- rarement, hypercalcémie vraie (parfois fausse hypercalcémie par hémoconcentration).

B. Comment la confirmer ?

1. Diagnostic positif

Si le diagnostic d'insuffisance surrénale n'était pas connu antérieurement, un prélèvement sanguin sera réalisé avant d'initier le traitement pour dosage du cortisol et de l'ACTH sanguins

(et dosage de la rénine chez l'enfant), **sans en attendre les résultats**. Les dosages hormonaux n'ont aucun intérêt si l'insuffisance surrénale est connue.

La cortisolémie reviendra effondrée, ce qui est d'autant plus anormal qu'elle devrait être stimulée chez ce patient en état de stress.

L'ACTH sera très élevée dans l'insuffisance surrénale primitive, normale ou basse dans l'insuffisance corticotrope.

À distance, on complétera les explorations par un test au Synacthène® et par une mesure de la rénine et de l'aldostérone.

En aucun cas on attendra les résultats pour débuter le traitement.

2. Diagnostic étiologique

On recherchera la cause de l'insuffisance surrénale, si elle n'est pas déjà connue, ainsi qu'un facteur de décompensation qui peut nécessiter un traitement spécifique.

C. Causes

La cause de très loin la plus fréquente est une insuffisance surrénale chronique (connue ou non) (cf. *supra*) décompensée spontanément ou à l'occasion d'une pathologie intercurrente.

L'insuffisance surrénale aiguë peut survenir d'emblée en cas de bloc enzymatique surrénalien (21-hydroxylase +++) complet (dans la période néonatale) ou en cas d'hémorragie bilatérale des surrénales ou d'apoplexie hypophysaire.

La cause de la décompensation peut être n'importe quelle pathologie intercurrente (vomissements, diarrhées, infections, fracture, infarctus du myocarde, intervention chirurgicale, anesthésie, acte diagnostique invasif, effort physique important, stress psychologique intense, etc.). Les signes cliniques d'insuffisance surrénale aiguë sont parfois communs avec ceux des facteurs déclenchants (troubles digestifs, fièvre).

En cas d'insuffisance surrénale lente connue, toutes ces situations doivent s'accompagner d'une augmentation du traitement hormonal substitutif.

D. Prise en charge

C'est une **urgence extrême**. Le traitement est débuté dès que le diagnostic est évoqué.

1. Au domicile du patient

- Administration de 100 mg d'hydrocortisone IV ou IM ou à défaut en SC : un patient dont l'insuffisance surrénale est connue doit avoir avec lui au moins deux boîtes d'Hydrocortisone Upjohn® 100 mg et savoir faire une injection SC d'hydrocortisone.
- Transport médicalisé en milieu hospitalier.

2. À l'hôpital

- Transfert en urgence en réanimation.
- Mesures non spécifiques en cas de coma, fièvre, douleurs, hypoxie (cf. item correspondant).
- Les protocoles et les doses indiqués ci-dessous sont indicatifs et le plus souvent proposés de façon empirique : ils seront adaptés en fonction de la sévérité du tableau clinique et ionique et du terrain en évitant la iatrogénie.

- Corriger l'hémodynamique et les troubles hydroélectrolytiques :
  - remplissage par NaCl 0,9 % 500 ml en 15 minutes, à renouveler si besoin, et drogues vasopressives (immédiatement si hypotension engageant le pronostic vital) ;
  - perfusion NaCl 0,9 % 1 litre IV la première heure, puis adapter en fonction de l'état d'hydratation, de la glycémie, de la kaliémie et de la reprise ou non des apports oraux ;
  - si hypoglycémie : G30 % 2 ampoules en IV bolus, à renouveler si besoin 5 à 10 minutes après.
- Hydrocortisone :
  - après une dose initiale de 100 mg en IV ou IM (ou, à défaut, en SC) ;
  - 100 mg par 24 heures en perfusion IV continue par seringue électrique auto-pousseuse SAP (à défaut 50 mg en IV ou IM toutes les 6 heures) ;
  - après correction de l'état clinique, hémodynamique et des troubles électrolytiques, retour au traitement par hydrocortisone *per os* en triplant la dose habituelle (au minimum 60 mg/24 heures) et en répartissant le traitement en trois ou quatre prises (dont une prise vespérale), puis diminution progressive en quelques jours pour revenir aux doses habituelles.
- Chez les patients avec insuffisance surrénale primaire, reprendre la fludrocortisone lorsque les doses d'hydrocortisone sont inférieures à 50 mg par jour.
- Traiter le facteur déclenchant (++).
- La surveillance concerne les points suivants :
  - pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, oxymétrie de pouls, diurèse, température, glycémie capillaire, conscience ;
  - refaire un ionogramme de sang après 4 à 6 heures ;
  - ECG en cas d'hyperkaliémie importante.

3. Traitement préventif

Il consiste à éduquer le patient à augmenter lui-même ses doses en cas de facteurs de décompensation potentiels.

Il consiste également à informer le médecin traitant pour qu'il sache vérifier que les doses sont augmentées en cas de pathologie intercurrente, et à reconnaître une insuffisance surrénale aiguë et en débuter le traitement à domicile avant d'adresser le patient à l'hôpital.

Le médecin urgentiste ou l'anesthésiste recevant un patient insuffisant surrénalien victime d'un accident de la voie publique (AVP), d'un infarctus, d'une pneumonie ou dans un contexte d'urgence chirurgicale doit connaître le risque d'insuffisance surrénale aiguë et savoir le prévenir. Lorsque la prise orale du traitement est impossible, l'hydrocortisone peut être administrée en IM ou IV à raison de 50 mg toutes les 6 heures ou 200 mg en IV continue à la SAP.

En cas de chirurgie, on peut proposer :

- 100 mg IV ou IM initialement ;
- puis, en cas de chirurgie majeure, 100 mg/24 heures en IV continue à la SAP (à défaut 25 mg en IV ou IM toutes les 6 heures) à poursuivre à la même posologie jusqu'à la reprise de l'alimentation ;
- puis retour au traitement par hydrocortisone *per os* en triplant la dose habituelle (au minimum 60 mg par 24 heures) et en répartissant le traitement en trois ou quatre prises (dont une prise vespérale), puis diminution progressive en quelques jours pour revenir aux doses habituelles.

Chez les patients avec insuffisance surrénale primaire, reprendre la fludrocortisone lorsque les doses d'hydrocortisone sont inférieures à 50 mg par jour.

III. Arrêt d'une corticothérapie

Compte tenu de sa fréquence, cette situation nous paraît mériter une mention particulière.

L'axe corticosurrénalien est constamment freiné durant une corticothérapie à doses supra-physiologiques. La récupération se fait selon la chronologie suivante : CRH hypothalamique d'abord, ensuite ACTH hypophysaire puis cortisol surrénalien.

L'arrêt d'une corticothérapie expose :

- au rebond de la maladie causale (+++) (dont nous ne parlerons pas ici) ;
- à l'insuffisance corticotrope (cf. *supra*), qui nécessite une évaluation et une substitution ;
- à un syndrome de sevrage en corticoïdes.

A. Signes cliniques

Les signes cliniques d'insuffisance corticotrope (fatigue, douleurs musculaires, troubles digestifs : cf. *supra*) peuvent être plus difficiles à reconnaître en raison d'une possible confusion avec les signes de rechute de la maladie causale et les séquelles d'un syndrome de Cushing iatrogène. Par ailleurs, certains patients peuvent présenter une dépendance psychogène à la corticothérapie qui se manifeste par un tableau voisin : fatigue, troubles de l'humeur, etc., sans insuffisance corticotrope (syndrome de sevrage).

B. Conduite à tenir

Les patients suivants doivent être considérés comme potentiellement en insuffisance corticotrope lors de la décroissance ou de l'arrêt du traitement glucocorticoïde :

- traitement pendant au moins 3 semaines par une dose supérieure ou égale à 20 mg d'équivalent prednisone ;
- traitement par corticoïdes (quelle que soit la dose) associé à un inhibiteur enzymatique puissant du cytochrome P450 (ritonavir, par exemple) ;
- ou ayant présenté sous traitement un syndrome de Cushing iatrogène.

Tant que la posologie de glucocorticoïde est supérieure à une dose substitutive (5 à 7 mg d'équivalent prednisone), il ne doit pas y avoir d'insuffisance surrénalienne clinique et le traitement doit être adapté uniquement en fonction de la pathologie ayant imposé la corticothérapie. En cas de stress majeur cependant, le traitement pourra transitoirement être majoré ou une substitution par hydrocortisone ajoutée, pour avoir une posologie de glucocorticoïde en moyenne équivalente à 40 à 60 mg d'hydrocortisone (10 à 15 mg de prednisone), à adapter en fonction du poids et des données cliniques.

En dessous de 5 mg par jour de prednisone, un traitement substitutif par hydrocortisone est introduit. La posologie est alors de 20 mg d'hydrocortisone en une prise le matin pour favoriser la stimulation de l'axe corticotrope. Le patient doit à ce stade être considéré comme étant en insuffisance surrénalienne (traitement et précautions : cf. *supra*).

Après 2 à 4 semaines de substitution par hydrocortisone, une évaluation hormonale peut être proposée — il est préférable de ne pas évaluer l'axe corticotrope immédiatement après l'arrêt de la corticothérapie, car la majorité des patients va récupérer en 2 à 4 semaines.

La démarche diagnostique est la même que pour toute suspicion d'insuffisance surrénale, en prenant la précaution de faire les dosages avant la prise d'hydrocortisone du matin :

- une cortisolémie de base à 8 h **ou** une cortisolémie après Synacthène® > 180 ng/ml (ou 18 µg/l ou 500 nmol/l) permettent de conclure à une fonction surrénalienne normale et d'arrêter l'hydrocortisone ;

- si la cortisolémie de base à 8 h est < 50 ng/ml (ou 5 µg/l ou 138 nmol/l) ou si la cortisolémie après Synacthène® est < 180 ng/ml (ou 18 µg/l ou 500 nmol/l), le patient est en insuffisance surrénalienne et le traitement substitutif doit être maintenu.

Un dosage du cortisol à 8 h, suivi éventuellement d'un test au Synacthène®, pourra être de nouveau réalisé tous les 3 à 6 mois pour évaluer la récupération à distance. Après 6 à 12 mois, la plupart des sujets récupéreront une fonction surrénalienne normale.

Dans le cas où l'hydrocortisone a été arrêtée après un test au Synacthène® normal, la survenue de signes cliniques évocateurs d'insuffisance surrénale chronique doit faire discuter un test à la Métopirone® ou une hypoglycémie insulinique. Rappelons qu'un certain nombre d'insuffisances corticotropes ont une réponse faussement normale au Synacthène®. Toutefois, compte tenu de sa bonne tolérance et de sa simplicité, ce test doit rester l'évaluation de première ligne.

Un petit nombre de patients ayant reçu une corticothérapie prolongée à forte dose peuvent rester longtemps en insuffisance surrénalienne ; il faut vérifier l'absence de pathologie hypothalamohypophysaire associée et l'absence de surdosage en hydrocortisone.

Points clés

- L'insuffisance surrénale est définie par un manque d'hormones surrénaliennes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes).
- Il s'agit d'une situation qui peut se décompenser à tout moment sous forme d'insuffisance surrénale aiguë (urgence vitale).
- On distingue : l'insuffisance surrénale primaire par atteinte primitive des surrénales, l'insuffisance corticotrope par manque d'ACTH.

Insuffisance surrénale chronique

- Le tableau clinique et biologique de l'insuffisance surrénale chronique primaire est trompeur car il est très progressif :
  - asthénie, physique, psychique, sexuelle, maximale le soir (+++) ;
  - anorexie, sauf pour le sel ;
  - amaigrissement ;
  - mélanodermie, maximale sur les zones découvertes ;
  - hypotension ;
  - troubles digestifs, tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales (attention à la décompensation aiguë) ;
  - hyponatrémie de déplétion, hyperkaliémie (+++) ;
  - en cas d'origine hypophysaire : hypotension moins marquée, pâleur, hyponatrémie de dilution, pas de perte de sel ni d'hyperkaliémie (fonction minéralocorticoïde conservée).
- Diagnostic (effectuer les prélèvements veineux en vue des dosages hormonaux ultérieurs puis traiter sans attendre les résultats) :
  - insuffisance surrénale primitive : cortisolémie basse à 8 h ; ACTH haute ; aldostérone basse et rénine haute ; test au Synacthène® : réponse insuffisante du cortisol ;
  - insuffisance corticotrope : cortisolémie et ACTH basses à 8 h ; aldostérone et rénine normales ; test au Synacthène® : réponse insuffisante du cortisol (10 % de faux positifs).
- Causes les plus fréquentes :
  - insuffisance surrénale **: auto-immune** (80 %) : femme (3/1), terrain personnel et familial de maladies auto-immunes (hypothyroïdie, diabète de type 1, etc.), petites surrénales au scanner et anticorps anti-21-hydroxylase positifs ; **tuberculose** (10 %) ; adrénomyéloneuropathie ; immunodéprimé (VIH ++, diabétique) ; transplanté, antécédent de tuberculose ; surrénales calcifiées, signes radiographiques de tuberculose ; **métastases surrénaliennes** ; autre infection du VIH ; blocs enzymatiques ;
  - insuffisance corticotrope **:** corticothérapie (++++) ; adénome ou autre tumeur hypophysaire ; signes d'insuffisance antéhypophysaire, céphalées, troubles visuels ; nécrose hypophysaire ou hypophysite (*post-partum*).

- Traitement de l'insuffisance surrénale chronique :
  - hydrocortisone (glucocorticoïde) ;
  - fludrocortisone (minéralocorticoïde) (*inutile en cas d'insuffisance corticotrope*).
- Éducation du patient :
  - avoir sur soi les outils de sécurité : une carte d'insuffisance surrénale et, éventuellement, un bracelet ou un collier d'alerte ; des comprimés d'hydrocortisone et, si déficit en minéralocorticoïdes, de fludrocortisone ; une boîte d'hydrocortisone injectable et le matériel pour l'injection ; les recommandations d'urgence en langue étrangère si voyage ;
  - régime normosodé ;
  - proscrire les laxatifs et diurétiques, ainsi que le millepertuis ; éviter la réglisse et le jus de pamplemousse ;
  - traitement à vie (ou jusqu'à la preuve de la récupération de l'axe hypophysosurrénalien en cas d'insuffisance corticotrope postcorticothérapie ou après l'exérèse d'un adénome cortisolique de la surrénale ou après l'exérèse d'un adénome corticotrope) ;
  - savoir identifier les situations à risque (gastroentérite, infection, fracture…), les symptômes d'insuffisance surrénale aiguë débutante ;
  - savoir adapter le traitement oral glucocorticoïde (par exemple, pour un patient prenant d'ordinaire 1 comprimé d'hydrocortisone le matin et le midi, prendre immédiatement quelle que soit l'heure 2 comprimés, puis prendre 2 comprimés matin, midi et soir pendant 2 à 3 jours) ;
  - savoir administrer l'hydrocortisone par voie sous-cutanée (au-delà de deux vomissements ou de deux diarrhées en moins d'une demi-journée ou en cas de troubles de conscience, faire une injection de 100 mg d'hydrocortisone en sous-cutanée) ;
  - savoir adapter le traitement aux situations particulières : chaleur, exercice physique, voyages… ;
  - utiliser de façon pertinente les ressources du système de soins.

Insuffisance surrénale aiguë

- Tableau clinique et biologique :
  - asthénie majeure, douleurs diffuses (céphalées, douleurs abdominales), vomissements, diarrhée, déshydratation extracellulaire, hypotension évoluant vers le collapsus, confusion, signes d'hypoglycémie, mélanodermie, etc. ;
  - hyponatrémie par perte de sel, hyperkaliémie, hypoglycémie, hémoconcentration, insuffisance rénale fonctionnelle ;
  - en cas de cause haute, plus rare : pas de mélanodermie ni de perte de sel ni d'hyperkaliémie.
- Traitement de l'insuffisance surrénale aiguë :
  - **traitement d'urgence ;**
  - prélever le cortisol si crise inaugurale mais ne pas en attendre les résultats ;
  - hydrocortisone : 200 à 300 mg par 24 heures, IV ;
  - corriger l'hémodynamique et les troubles hydroélectrolytiques ;
  - rechercher et traiter le facteur déclenchant ;
  - effectuer un bilan étiologique si l'insuffisance surrénale n'était pas connue ;
  - reprendre l'éducation dans le cas contraire.

CHAPITRE
21

Item 244 – UE 8 Gynécomastie

I. Définition
II. Physiopathologie
III. Démarche diagnostique
IV. Traitement

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une gynécomastie.

I. Définition

La gynécomastie est une hyperplasie du tissu glandulaire mammaire, fréquente, qui peut être uni- ou bilatérale. Elle est parfois découverte de façon fortuite, plus souvent à l'occasion d'une gêne sensible de la région péri-aréolaire, voire d'une augmentation visible et indolore du sein chez l'homme. Il s'agit d'un symptôme fréquent, répondant à de nombreuses étiologies dont la caractéristique commune est d'augmenter le rapport œstradiol/testostérone.

II. Physiopathologie

Chez l'homme, les testicules produisent 95 % de la testostérone circulante, 15 % de l'œstradiol et 5 % de l'œstrone. Chez l'homme normal, 80 % des œstrogènes sont produit par conversion périphérique en particulier dans le tissu adipeux, de la Δ4-androstènedione et de la testostérone sous l'influence d'une aromatase.

Le tissu mammaire dispose, dans les deux sexes, des mêmes potentialités de développement. Chez l'homme son absence de développement est liée à l'absence de stimulation par les œstrogènes, normalement produits en faible quantité, et à l'effet antagoniste de la testostérone.

Dès qu'apparaît un déséquilibre entre la quantité circulante d'œstrogènes (augmentation) et/ou celle de la testostérone (diminution), le tissu mammaire est stimulé, conduisant à une gynécomastie.

Plus que le rapport des hormones totales, c'est le rapport de la testostérone libre à l'œstradiol libre qui conditionne la survenue d'une gynécomastie. Comme les deux hormones (testostérone et œstradiol) circulent en partie sous forme libre et en partie sous forme liée à la TeBG (*Testosterone-estradiol Binding Globulin*, ou SHBG, *Sex Hormone Binding Globulin*), les variations des concentrations de TeBG sont aussi susceptibles d'influencer le rapport testostérone libre sur œstradiol libre et donc de favoriser une gynécomastie — la TeBG ayant une affinité supérieure pour la testostérone que pour l'œstradiol, son augmentation provoque une diminution de la testostérone libre plus importante que celle de l'œstradiol libre.

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

III. Démarche diagnostique

(Figure 21.1.)

A. S'agit-il d'une gynécomastie ou d'une adipomastie ?

De nombreux patients venant consulter pour gynécomastie ont, en fait, une adipomastie sans prolifération glandulaire.

1. Clinique

Cliniquement, le patient est examiné en position allongée, en pressant le sein entre le pouce et l'index et en rapprochant les doigts progressivement autour du mamelon. L'examen est complété par les aires ganglionnaires et surtout la palpation testiculaire.

En cas de *gynécomastie*, on palpe un tissu ferme ou rugueux, mobile, arrondi, centré par le mamelon. Elle peut être aussi bien unilatérale que bilatérale sans que ceci ait la moindre importance diagnostique ou pronostique.

En cas d'*adipomastie*, on ne palpe rien. Mais le diagnostic différentiel est parfois difficile, justifiant alors, sans hésiter, une mammographie.

La pression concentrique et l'expression du mamelon rechercheront aussi une galactorrhée évocatrice d'une pathologie de la prolactine.

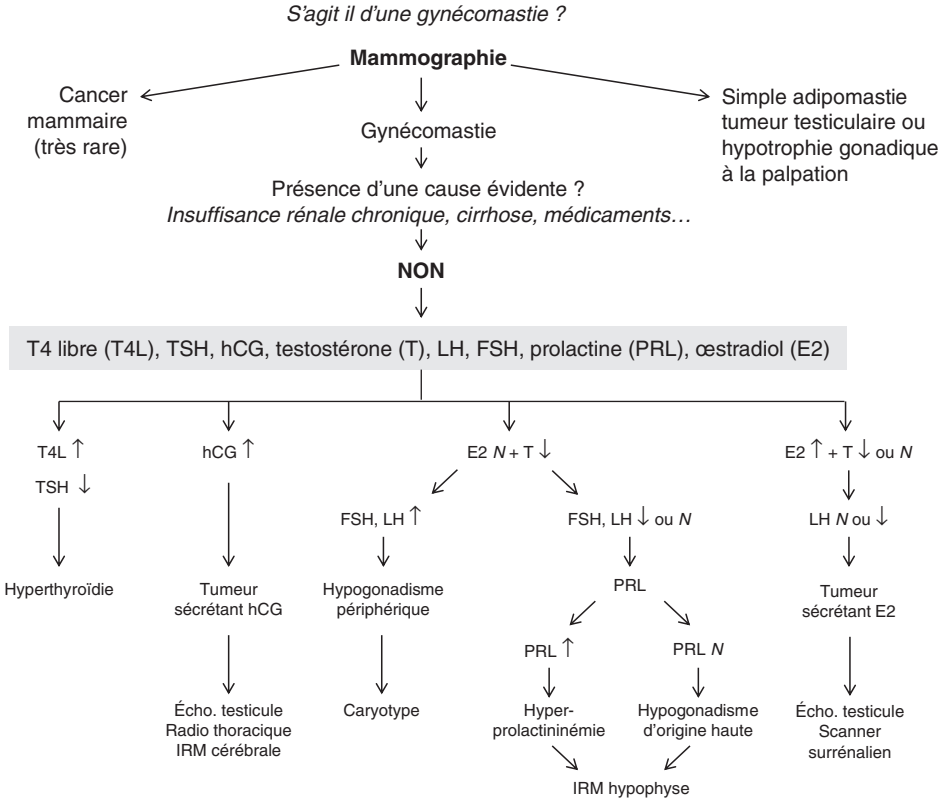


Fig. 21.1. Stratégie diagnostique en cas de gynécomastie.

2. Mammographie

Elle *affirme le diagnostic* en cas de doute.

Elle permet en outre d'*éliminer un rare cancer du sein* (< 1 %) chez l'homme que l'on aurait pu suspecter sur une gynécomastie excentrée, dure, fixée aux plans profonds et parfois associée à une déformation du mamelon, voire à un écoulement sanglant.

En cas de gynécomastie simple, la mammographie montre une opacité nodulaire ou triangulaire, étoilée (figure 21.2), alors qu'elle ne trouve aucun tissu en cas d'adipomastie.

B. S'agit-il d'une gynécomastie physiologique ?

1. Gynécomastie du nouveau-né

Elle se développe chez plus de deux tiers des nouveau-nés. Elle est liée à un passage transplacentaire des œstrogènes maternels.

2. Gynécomastie pubertaire

Elle peut se voir dès l'âge de 10 ans. C'est surtout vers 13–14 ans que l'on observe une gynécomastie, puis elle diminue avec l'âge, mais elle peut durer jusqu'à 18–20 ans (30 à 70 % des garçons de 10 à 17 ans ont une gynécomastie).

Elle est liée à l'augmentation progressive de la production d'androgènes pendant cette période dont l'aromatisation aboutit à un taux transitoirement accru d'œstrogènes. Elle rétrocède habituellement après la puberté de façon spontanée. La palpation testiculaire est néanmoins indispensable, à la recherche d'une atrophie testiculaire ou d'une tumeur (+++).

En cas de persistance d'une gynécomastie après l'âge de 20 ans, il est légitime d'explorer ces patients à la recherche d'une pathologie (cf. *infra*).

3. Gynécomastie du sujet âgé

Elle est également fréquente après l'âge de 65 ans, jusqu'à 50 % des hommes sur des séries autopsiques. Elle est en rapport avec la diminution de la fonction testiculaire habituelle à cet

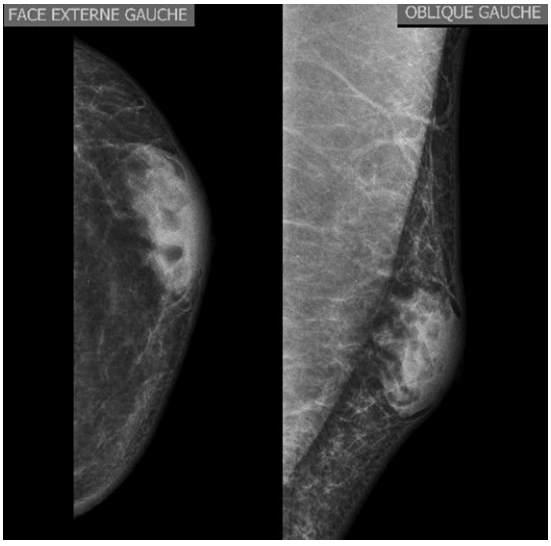


Fig. 21.2. Aspect typique de gynécomastie sur la mammographie : îlot glandulaire nodulaire rétromamelonnaire.

âge et à l'augmentation de la transformation des androgènes en œstrogènes (aromatisation) en périphérie (augmentation relative de la masse grasse). Néanmoins quand bien même sa fréquence, chez un patient consultant pour ce problème, même en cas de palpation testiculaire normale, il est légitime de l'explorer à la recherche d'une pathologie.

C. Quelle est l'étiologie de cette gynécomastie ?

S'il est facile de reconnaître une gynécomastie, son diagnostic étiologique l'est beaucoup moins. Après avoir écarté les situations évidentes s'accompagnant d'une gynécomastie, le diagnostic impose la réalisation de quelques examens hormonaux simples et une échographie testiculaire.

1. Situations évidentes associées à une gynécomastie

Insuffisance rénale chronique

La gynécomastie peut être multifactorielle : liée à l'augmentation de la TeBG, à l'hypogonadisme secondaire à l'hyperprolactinémie en cas d'insuffisance rénale sévère.

Cirrhose

Elle peut représenter dans certaines séries 8 % des étiologies de gynécomasties. La gynécomastie est fréquente (40 % des cas). Elle est souvent associée à des signes d'hypogonadisme.

Le mécanisme de cette gynécomastie peut être double : baisse de la production d'androgènes et augmentation des concentrations d'œstradiol libre par activation de la synthèse hépatique de la TeBG. La toxicité de l'alcool est également en cause. La renutrition d'un patient dénutri s'accompagne aussi parfois d'une gynécomastie par un mécanisme proche de celui de la cirrhose.

Médicaments

Ils sont à l'origine de 10 à 25 % des gynécomasties, selon les séries.

La liste des médicaments ou des substances stupéfiantes susceptibles de s'accompagner d'une gynécomastie est indiquée dans le tableau 21.1.

Le mécanisme de ces gynécomasties iatrogènes est très variable : la prise des hormones elles-mêmes ou de produits œstrogéno-mimétiques, de produits bloquant la sécrétion d'androgènes ou empêchant leur action.

Les médicaments le plus souvent en cause (niveau de preuve élevé) sont la spironolactone (Aldactone®), les antiandrogènes, le kétoconazole (Nizoral®), les neuroleptiques (pas leur effet sur la prolactine et donc la baisse de la testostérone), certains antibiotiques, antirétroviraux et antiulcéreux dont les mécanismes d'action ne sont pas connus.

Dans les autres cas, les mécanismes d'action sont mal documentés et les niveaux de preuve faibles.

Si aucune de ces situations évidentes associées à une gynécomastie n'est trouvée à l'interrogatoire, à l'examen clinique ou en cas d'anomalie du volume testiculaire, une exploration hormonale est de toute manière nécessaire.

2. Exploration hormonale minimale indispensable

Elle comporte les dosages sanguins de T4 libre, TSH, hCG, testostérone totale, LH, FSH, prolactine et œstradiol. Cette exploration hormonale doit être complétée systématiquement par une échographie testiculaire.

Tableau 21.1. Médicaments responsables d'une gynécomastie

Niveau de preuve élevé	
Hormones et anti-hormones	Œstrogènes Androgènes et anabolisants stéroïdiens Gonadotrophines chorioniques Antiandrogènes : Acétate de cyprotérone (Androcur®), bicalutanide (Casodex®), Flutamide (Eulexine®) Agoniste GnRh : Nilutamide (Anandron®), Leuproreline (Enantone®) (ces médicaments sont utilisés dans le traitement du cancer de la prostate) Inhibiteur de la 5α-réductase : finastéride (Chibroprocar®), dutasteride (Avodart®) Spironolactone (Aldactone®) : inhibiteur du récepteur de l'aldostérone et des androgènes
Médicaments psychoactifs	Neuroleptiques : risperidone (Risperdal®), haloperidol (Haldol®), amisulpride (Solian®), olanzapine (Zyprexa®) Phénothiazines : chlorpromazine (Largactil®) Antidépresseurs tricycliques : amitriptyline (Largatil®), imipramine (Tofranil®), clomipramine (Anafranil®)
Chimiothérapie anticancéreuse	Agents alkylants
Antibiotiques et antirétroviraux	Isoniazide (Rimifon®) Kétoconazole (Nizoral®) Antirétroviraux : didanosine (Videx®), efavirenz (Sustiva®), indinavir (Crixivan®), nevirapin (Viramune®)
Antiulcéreux et antiacide	Cimétidine (Tagamet®) Oméprazole (Mopral®, Zoltum®) Ranitidine (Azantac®, Raniplex®)
Niveau de preuve faible	
Médicaments cardiovasculaires	Digitoxine (Digitaline®) Amiodarone (Cordarone®) Captopril (Lopril®) Enalapril (Renitec®) Alpha-méthyl-dopa (Aldomet®) Nifedipine (Adalate®), Nicardipine (Loxen®)
Toxiques et stupéfiants	Alcool (+++) Cannabis Héroïne Amphétamines

3. Étiologie endocrinienne des gynécomasties

Hyperthyroïdie

Au cours de l'hyperthyroïdie, la gynécomastie est liée à la stimulation par les hormones thyroïdiennes, de la synthèse de TeBG (ou SHBG) par le foie.

Insuffisance testiculaire ou hypogonadisme périphérique

Il est responsable de 8 % des gynécomasties.

Lorsque la concentration de testostérone plasmatique est basse et s'accompagne d'une élévation de celle de FSH et de LH (hypogonadisme par lésion testiculaire), la gynécomastie est fréquente.

Généralement (mais ce n'est pas toujours le cas), il existe aussi des signes d'insuffisance gonadique et la palpation des testicules trouve une diminution de volume des gonades.

Parfois la gynécomastie est le premier signe d'un hypogonadisme périphérique, ne s'accompagnant pas encore ni de troubles sexuels ni d'une baisse de la concentration de testostérone (qui reste normale) : le diagnostic ne repose alors que sur l'élévation des gonadotrophines.

Le syndrome de Klinefelter (caryotype 47,XXY) en est l'étiologie la plus fréquente (40 % des patients porteurs d'un syndrome de Klinefelter ont une gynécomastie). Le diagnostic est fait par le caryotype.

D'autres étiologies plus rares sont retrouvées à l'interrogatoire (antécédents d'orchite ou de traumatisme génital, parfois très ancien, histoire de torsion testiculaire, chimiothérapie anticancéreuse ou irradiation…).

Hypogonadisme d'origine hypothalamique ou hypophysaire

C'est la découverte d'une concentration de testostérone basse associée à une non-élévation de celle des gonadotrophines (FSH et LH abaissées ou normales) qui en permet le diagnostic.

Une imagerie de la région hypophysaire par scanner ou IRM est alors indispensable, de même qu'un dosage de prolactine.

L'hyperprolactinémie freine la sécrétion des gonadotrophines et donc de la testostérone et stimule le développement mammaire.

Les autres causes sont généralement tumorales, par exemple adénome de l'hypophyse non fonctionnel, tumeur hypothalamique ou hypogonadisme non tumoral.

Tumeur sécrétant des œstrogènes

La présence d'une concentration élevée (> 40 pg/ml) d'œstradiol, associée ou non à une testostéronémie basse, doit faire penser à une tumeur productrice d'œstrogènes, testiculaire le plus souvent (leydigome) ou surrénalienne, exceptionnelle.

L'échographie testiculaire constitue l'examen roi. Elle permet même parfois de visualiser des tumeurs non palpables. Certains proposent de réaliser cet examen en première intention, avant même de disposer du dosage d'œstradiol (ou même si celui-ci est normal) tant l'échographie est sensible.

Si la source d'œstrogènes n'est pas testiculaire, on s'oriente vers une origine surrénalienne, le scanner abdominal révèle une tumeur maligne.

Tumeurs sécrétant hCG

Un dosage de hCG est indispensable. En cas d'élévation, ceci justifie la réalisation d'abord d'une échographie testiculaire à la recherche d'une tumeur maligne germinale (choriocarcinome testiculaire) et d'un scanner cérébral (germinome hypothalamique, souvent responsable également d'un diabète insipide).

Ces tumeurs sécrétant hCG ne sont pas nécessairement trophoblastiques et peuvent intéresser les bronches, le foie. Elles sont alors à l'origine d'une authentique sécrétion ectopique d'hCG. Un scanner est toujours indiqué lors du bilan d'extension de ces tumeurs malignes. Le traitement repose le plus souvent sur une chimiothérapie en première intention après conservation de sperme.

Étiologie exceptionnelle : la résistance aux androgènes

Les androgènes ne peuvent agir en périphérie du fait d'une anomalie, souvent partielle, des récepteurs aux androgènes.

Ces anomalies sont familiales et sont marquées par un degré variable d'hypoandrisme (les signes de virilisation sont peu marqués ; il existe parfois une ambiguïté sexuelle) et une gynécomastie.

Le dosage de la testostérone, paradoxalement élevée dans ce contexte, évoque le diagnostic. Il est associé à une concentration élevée de LH.

Gynécomastie idiopathique

Dans 25 % des cas, aucune cause n'est trouvée ; il s'agit alors d'une gynécomastie idiopathique, diagnostic d'élimination. Elle disparaîtra d'elle-même ou persistera, justifiant une exérèse chirurgicale. Un suivi prolongé ultérieur est néanmoins indispensable dans l'hypothèse d'une tumeur hormonosécrétante initialement occulte, se révélant plus tard.

IV. Traitement

Il doit viser autant que possible à traiter la cause de la gynécomastie. Ce traitement sera le plus souvent efficace.

A. Traitement des gynécomasties pubertaires

Il faut ne rien faire. La gynécomastie disparaîtra d'elle-même. Il faut rassurer les parents et l'enfant. Si la gynécomastie persiste après l'âge de 18 ans et qu'aucune étiologie n'a été trouvée, en cas de gêne ou de préjudice esthétique, l'exérèse du tissu glandulaire au prix d'une minime cicatrice aréolaire est possible.

B. Traitement des gynécomasties idiopathiques de l'adulte

Si un traitement hormonal est entrepris, il doit, pour avoir les meilleures chances de succès, être débuté tôt, pendant la phase active, prolifératives de la gynécomastie. En effet, au bout de 12 mois le tissu glandulaire se transforme en un tissu fibreux qui a peu de chances de répondre au traitement.

Un essai de traitement par les androgènes non aromatisables (dihydrotestostérone, Andractim®) peut être proposé pendant 3 mois par voie percutanée en application sur la gynécomastie. Ce traitement permet de réduire la gêne mammaire en 1 à 2 semaines. Il permet parfois la diminution de la gynécomastie (dans 75 % des cas), voire sa disparition (dans 25 % des cas).

En absence d'amélioration au bout de 3 mois, la chirurgie plastique peut être indiquée. Il en est de même des gynécomasties secondaires si le facteur étiologique a été traité et qu'une gynécomastie devenue fibreuse, persiste.

Points clés

- La mammographie est le meilleur examen permettant de confirmer le diagnostic de gynécomastie et d'éliminer les diagnostics différentiels les plus fréquents (adipomastie, cancer du sein).
- En dehors des causes évidentes sous réserve d'un examen clinique normal, il convient de poursuivre les investigations par une exploration hormonale minimale (T4 libre, TSH, hCG, testostérone totale, LH, FSH, prolactine, œstradiol) et par une échographie testiculaire.
- Selon les séries, les causes les plus fréquentes sont : médicamenteuses (10–25 %), idiopathique (25 %), une cirrhose (8 %), une insuffisance testiculaire (8 %) ou gonadotrope et, plus rarement, les causes tumorales (leydigomes et tumeur à hCG). Le traitement est d'abord étiologique ; en cas de gynécomastie idiopathique, le traitement par androgènes percutanés est souvent efficace sur les douleurs. Une chirurgie en cas de gêne esthétique est parfois nécessaire si le traitement, même étiologique, a été tardif car la gynécomastie peut évoluer vers la fibrose.

This page intentionally left blank

CHAPITRE
22

Item 245 – UE 8
Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications

Objectifs pédagogiques

Item 245
- Diagnostiquer un diabète chez l'enfant et l'adulte.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.
- Argumenter l'attitude thérapeutique nutritionnelle et médicamenteuse et planifier le suivi du patient (voir item 326[8]).
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours.
- Reconnaître les signes d'une rétinopathie diabétique à l'examen du fond d'œil.

Item 153
- (...) Diagnostiquer et connaître les principes du traitement d'une infection osseuse sur pied diabétique.

Définition et diagnostic

D'après les recommandations de l'OMS :
- glycémie à jeun normale < 1,10 g/l ;
- hyperglycémie modérée à jeun si la glycémie > 1,10 g/l et ≤ 1,26 g/l, seuil d'augmentation du risque vasculaire ;
- diabète sucré si :
  – glycémie à jeun ≥ 1,26 g/l (constatée à deux reprises), car seuil d'apparition de la microangiopathie diabétique (rétinopathie) dans de grandes cohortes ;
  – ou glycémie aléatoire ≥ 2 g/l et signes cliniques d'hyperglycémie.

Le diagnostic du diabète en utilisant l'HbA1c avec une valeur seuil de 6,5 % proposée par l'OMS en 2011 n'est pas recommandé en France.

Les conditions de diagnostic du diabète au cours de la grossesse (diabète gestationnel) sont particulières (cf. item 252 au chapitre 25).

8. Item 326 – UE 10 – Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions : (…) médicaments du diabète.

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Le diagnostic du diabète doit s'accompagner d'une annonce au patient. Il ne convient pas de banaliser la situation d'« hyperglycémie modérée à jeun » car elle constitue un facteur de risque de diabète et de pathologie cardiovasculaire.

Le diabète est un syndrome et la découverte de cette anomalie doit être suivie de l'identification de sa cause chaque fois que cela est possible. La différenciation des diabètes de type 1 et 2 selon leurs caractéristiques propres est résumée dans le tableau 22.1. Mais il existe de nombreuses autres causes de diabète résumées dans le tableau 22.2. Une enquête étiologique est d'autant plus nécessaire que certaines étiologies ont des pronostics et/ou des traitements spécifiques.

Tableau 22.1. Caractéristiques respectives des diabètes de type 1 et de type 2

	Type 1	Type 2
Antécédents familiaux du même type	Rares	Fréquents
Âge de survenue	Plutôt avant 35 ans	Plutôt après 35 ans
Début	Rapide ou explosif	Lent et insidieux
Facteur déclenchant	Souvent +	Souvent +
Symptomatologie	Bruyante	Pauvre ou absente
Poids	Normal ou maigre (ou amaigrissement)	Obésité ou surcharge adipeuse abdominale
Hyperglycémie au diagnostic	Majeure > 3 g/l	Souvent < 2 g/l
Cétose	Souvent présente	Le plus souvent absente
Complication dégénérative au moment du diagnostic	Absente	Présente dans 50 % des cas
Cause principale de mortalité	Insuffisance rénale	Maladie cardiovasculaire

Tableau 22.2. Les autres formes de diabète (d'après l'*American Diabetes Association*; *Diabetes Care*, 2014)

Diabète de type 1	Diabète de type 1 auto-immun (classique et type 1 lent : LADA) Diabète de type 1 idiopathique (ou diabète cétosique du sujet d'origine africaine)
Diabète de type 2	
Anomalies génétiques de la fonction de la cellule β	MODY-1 (*HNF-4α*) MODY-2 (*glucokinase*) MODY-3 (*HNF-1α*) MODY-4 (*IPF-1*) MODY-5 (*HNF-1β*) MODY-6 (*neuro-D1*) Diabètes mitochondriaux (mutations A3243G, 14709…) Anomalies du gène de l'insuline …
Anomalies génétiques induisant une résistance à l'insuline	Insulinorésistance de type A Lépréchaunisme Syndrome de Rabson-Mendenhall Diabètes lipoatrophiques …

Maladies du pancréas exocrine	Pancréatite calcifiante Pancréatites Néoplasie Traumatisme/pancréatectomie Mucoviscidose Hémochromatose …
Maladies endocrines	Hypercorticisme Acromégalie Phéochromocytome Glucagonome Hyperthyroïdie Somatostatinome
Médicaments et toxiques	Corticoïdes et stéroïdes sexuels Neuroleptiques atypiques Immunosuppresseurs Antiprotéases Pentamidine L-Asparaginase … Streptozotocine Raticide pyrinuron (Vacor®)
Formes rares de diabète auto-immun ou infectieux	Syndrome de « l'homme raide » (*stiff man syndrome*) Syndrome polyendocrinien auto-immune de type 1 (APECED) Anticorps anti-récepteurs de l'insuline (insulinorésistance de type B) Infections virales (coxsackie B4, rubéole congénitale, EBV…)
Syndromes génétiques complexes pouvant comporter un diabète	Trisomie 21 Syndrome de Klinefelter Syndrome de Turner Ataxie de Friedreich Dystrophie myotonique de Steinert Chorée de Huntington Porphyrie Syndrome de Wolfram (DIDMOAD) Syndrome de Prader-Willi Syndrome de Laurence-Moon-Biedel…

Diabète de type 1

I. Épidémiologie
II. Physiopathologie
III. Signes cliniques
IV. Évolution
V. Prise en charge thérapeutique
VI. Cas particuliers

I. Épidémiologie

Il existe une notion de gradient décroissant de l'incidence du diabète de type 1, du nord vers le sud de l'Europe, avec une exception, la Sardaigne.

La prévalence en France est de 200 000 (soit 10 à 15 % des patients diabétiques). L'incidence est de 7,8 pour 100 000 et par an.

Le diabète de type 1 survient habituellement avant 35 ans (pic à l'adolescence), mais peut survenir à tout âge.

L'augmentation de l'incidence de + 4 % par an, surtout avant l'âge de 5 ans, suggère l'implication de facteurs d'environnement propices sensibles aux changements de mode de vie.

Le sex-ratio est de 1.

II. Physiopathologie

Le diabète de type 1 est caractérisé par une carence absolue en insuline, due à la destruction des cellules bêta pancréatiques, dont le mécanisme le plus plausible est représenté par une réaction auto-immune spécifique d'organe à médiation cellulaire.

L'ancienne définition fondée sur des critères cliniques (diabète insulinodépendant, ou DID) n'est pas opératoire car certaines formes cliniques n'exigent pas un traitement par l'insuline. Ainsi, le prédiabète de type 1, la phase de rémission et le diabète de type 1 lent, ou LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adult*), sont d'authentiques diabètes de type 1 non « insulinodépendants ».

On distingue dans la classification de l'*American Diabetes Association*, qui fait référence, deux sous-types :

- le diabète de type 1 auto-immun, le plus fréquent (il représente plus de 90 % des cas en Europe), incluant le type 1 lent (LADA) ;
- le diabète de type 1 idiopathique (caractérisé par l'absence d'auto-anticorps) : il s'agit d'un cadre nosologique mal défini, incluant les diabètes cétosiques du sujet noir originaire d'Afrique subsaharienne et les diabètes suraigus japonais ou les diabètes de type 1 sans preuve immunologique mise en évidence (pour lesquels il est indispensable de rechercher des causes génétiques rares et/ou d'envisager le recours à des spécialistes).

A. Prédisposition génétique

Une prédisposition génétique est impliquée (tableau 22.3), même si dans 85 % des cas il n'existe pas d'antécédents familiaux de diabète de type 1.

Les principaux gènes de prédisposition appartiennent au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Il s'agit de différents antigènes de classe II, appelés HLA (*Human Leukocytes Antigens*), HLA-DR3 et DR4, DQB1*0201 et DQB1*0302.

Il existe aussi des HLA protecteurs : HLA-DR2, DQB1*0602.

Le typage HLA dans le diabète de type 1 est rarement utile et doit être laissé à l'initiative de centres spécialisés.

Tableau 22.3. Risques de diabète de type 1 en France

Risque dans la population générale	0,4 %
Apparenté de 1er degré	5 %
Deux parents diabétiques	30 %
Apparenté de 1er degré avec identité HLA	12 %
Apparenté de 1er degré avec identité HLA et HLA-DR3 ou DR4	16 %
Jumeaux	50 %
Jumeaux + HLA-DR3 ou DR4	70 %

En fait, il semble que la prédisposition au diabète de type 1 soit oligogénique, avec au moins une vingtaine de locus identifiés. Outre les gènes du CMH impliqués dans la prédisposition au diabète de type 1, il existe :

- des éléments répétitifs de longueur variable (VNTR, *Variable Number Tandem Repeats*) à proximité du gène de l'insuline, qui peuvent être responsables d'une sous-expression de l'insuline au niveau des cellules épithéliales thymiques (entraînant un défaut de sélection négative de clones autoréactifs) ;
- le gène codant la molécule CTLA-4, récepteur lié au phénomène d'immunomodulation des lymphocytes T ;
- et le PTP-N22, codant une tyrosine phosphatase qui module l'activation du récepteur T ; le lien avec cette mutation est retrouvé pour beaucoup de maladies auto-immunes.

Le gène codant l'*Interferon-Induced with Helicase C domain 1* (IFIH1) a aussi été incriminé, ce qui suggère une susceptibilité à un mode particulier de réponse aux entérovirus.

Faut-il le rappeler, l'étude de ces gènes hors CMH n'a aucune utilité en pratique clinique.

B. Facteurs environnementaux

Leur existence est suggérée par le fait que 50 % des paires de jumeaux sont non concordantes pour le diabète de type 1 et que l'incidence du diabète de type 1, notamment en Europe, augmente à une vitesse plus rapide que celle d'une pathologie qui serait causée par une éventuelle sélection génique.

De nombreux virus ont été incriminés, notamment des entérovirus (coxsackies, cytomégalovirus, virus de la rubéole, des oreillons), sans preuve formelle, d'autant que chez l'animal à risque de diabète certains virus peuvent être protecteurs et d'autres facilitateurs.

Quelques substances alimentaires (introduction trop précoce des protéines du lait de vache) ou toxiques ont aussi été suspectées ; mais là encore la preuve directe de leur implication dans le diabète commun manque. Le microbiote intestinal pourrait aussi jouer un rôle.

Il ne faut pas confondre ces facteurs environnementaux avec les facteurs précipitants du diagnostic (grippe, stress, etc.).

Une théorie hygiéniste voudrait enfin que notre environnement trop propre, trop protégé par les mesures d'hygiène et les vaccinations, empêche un développement normal du système immunitaire et favorise l'émergence de l'atopie et des maladies auto-immunes, dont le diabète. Il en serait de même du développement de l'obésité qui pourrait, par la surdemande imposée aux cellules bêta par l'insulinorésistance périphérique, accélérer les mécanismes de destruction cellulaire — accentuation du stress du réticulum endoplasmique et suractivation de l'UPR (*Unfolded Protein Response*) conduisant à une réaction d'apoptose.

C. Processus auto-immuns

Les principaux auto-antigènes ciblés par la réponse immune sont :

- l'insuline et la pro-insuline ;
- la GAD (décarboxylase de l'acide glutamique) ;
- IA-2 (*Islet Antigen Number 2*, apparenté à une tyrosine phosphatase).

Les ICA (*Islet Cell Antibodies*) sont des anticorps dirigés contre des antigènes insulaires révélés par immunofluorescence sur des coupes de pancréas humain. Pour des raisons méthodologiques (reproductibilité, standardisation), ils ont été supplantés par les anticorps dirigés contre des molécules chimiquement caractérisées (GAD, IA-2, insuline…).

Il existe des arguments pour suggérer que l'insuline puisse être le premier antigène impliqué (diabète explosif du modèle de souris NOD pro-insuline 2 *knock-out* n'exprimant plus le gène de l'insuline au niveau du thymus ; premier anticorps à être détectés dans la phase préclinique chez l'homme).

Un nouvel auto-anticorps a été identifié. Il s'agit de la molécule ZnT8, ou Slc30A8. Ce transporteur contrôle les mouvements du zinc, cation dont on connaît par ailleurs l'activité sur la stabilisation de la molécule d'insuline. Les anticorps dirigés contre ZnT8 sont retrouvés dans 60 à 80 % des cas de diabète de type 1, contre seulement 2 % chez les contrôles et 3 % dans le diabète de type 2. De surcroît, cette immunoréactivité est retrouvée chez environ un quart des patients souffrant de diabète de type 1 par ailleurs négatifs pour les auto-anticorps traditionnels. Curieusement, des polymorphismes du gène codant cette molécule ont été associés au diabète de type 2.

Mais tous ces auto-anticorps paraissent être des témoins de la réponse immune plutôt que les agents responsables de la destruction des cellules bêta. Les mécanismes cellulaires sont vraisemblablement prédominants.

La lésion pancréatique est l'insulite (inflammation avec infiltration cellulaire de l'îlot de Langerhans), siège de la destruction des cellules bêta par les lymphocytes T (au phénotype CD8 essentiellement chez l'homme) mais aussi vraisemblablement par des cytokines macrophagiques.

L'implication des divers types d'immunocytes est encore relativement mal connue, sinon qu'il apparaît que plusieurs populations cellulaires concourent au mécanisme auto-immun : lymphocytes T CD4 et CD8, cellules T régulatrices, macrophages…

Au moins l'un des auto-anticorps témoins circulants suivants est détectable dans 97 % des cas au diagnostic (+++) :

- les anticorps anti-îlots (ICA) ;
- les anticorps anti-GAD ;
- les anticorps anti-IA2 ;
- les anticorps anti-insuline ;
- les anticorps anti-ZnT8

Les auto-anticorps anti-insuline sont surtout observés chez les sujets âgés de moins de 15 ans. Les anticorps anti-GAD s'observent à tout âge et persistent pendant toute la durée de l'évolution.

Nous manquons encore de moyens standardisés et fiables pour explorer la réaction immune cellulaire dirigée contre des peptides insulaires.

La destruction des cellules bêta est un processus étalé dans le temps, avant et après l'apparition du diabète (cf. *infra*).

La fréquence des autres maladies auto-immunes associées (10 à 15 %) et/ou des anticorps spécifiques d'organes (30 %) fait entrer le diabète de type 1 dans le cadre des syndromes polyendocriniens auto-immuns (PEA-2 principalement). Les maladies auto-immunes spécifiques d'organe associées au diabète de type 1 sont essentiellement des thyroïdopathies (Basedow et thyroïdite), la maladie d'Addison, l'atrophie gastrique de Biermer, la maladie cœliaque et le vitiligo. Ces maladies peuvent être précédées d'une réaction humorale isolée comme le montre ce travail portant sur 28 671 patients allemands souffrant de diabète de type 1 (tableau 22.4).

La fréquence des associations avec d'autres maladies auto-immunes incite à informer les patients des risques qu'ils ont de développer ces affections en leur décrivant quelques signes d'alerte (par exemple, hypoglycémies récidivantes et fatigue pour la maladie d'Addison). Un dépistage systématique des marqueurs biologiques peut être envisagé pour les affections fréquentes et à début torpide et/ou pour des maladies potentiellement graves :

- anticorps anti-thyropéroxydase et/ou TSH pour la thyroïdite auto-immune ;
- anticorps anti-surrénale (ou anticorps anti-21-hydroxylase) pour la maladie d'Addison ;
- anticorps anti-transglutaminase ± anti-endomysium pour la maladie cœliaque ;
- anticorps anti-paroi gastrique ± anti-facteur intrinsèque et/ou gastrinémie à jeun pour la maladie de Biermer.

Tableau 22.4. Prévalence des divers auto-anticorps au cours du diabète de type 1 en fonction de l'âge (d'après Warncke, 2010)

Les Ac. « Diabète type 1 » somment les ICA, les anti-GAD, les anti-IA-2 et les anti-insuline. Les Ac. « Thyroïdopathies » sont représentés par les anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline. Les Ac. « Maladie cœliaque » somment les anti-gliadine (IgA et IgG) et les anti-transglutaminase tissulaire. Les Ac. « Atrophie gastrique » sont les anticorps anti-cellules pariétales gastriques. Les Ac. « Maladie d'Addison » sont les anticorps anti-surrénale.

Auto-anticorps	Tranches d'âge		
	< 12 ans	12–18 ans	18–30 ans
Ac. Diabète type 1	84,1 %	81,4 %	74,5 %
Ac. Thyroïdopathies	11,4 %	22,6 %	26,9 %
Ac. Maladie cœliaque	20,7 %	21 %	19,2 %
Ac. Atrophie gastrique	11,1 %	15,6 %	22,7 %
Ac. Maladie d'Addison	3 %	3,3 %	3,6 %

En cas de positivité des anticorps, la surveillance annuelle des marqueurs hormonaux correspondants s'impose (TSH, ACTH/cortisol, gastrinémie…) pour permettre un diagnostic précoce de ces affections.

Les modèles animaux auto-immuns spontanés (souris NOD et leurs variants transgéniques, rat BB) ont été riches d'enseignements sur les mécanismes auto-immuns impliqués (rôle du thymus dans la sélection des clones autoréactifs, des cellules T régulatrices, de l'ambiance cytokinique, etc.), mais ils ont été décevants pour le choix de futures thérapeutiques curatrices. Il y a tout lieu de penser qu'ils ne peuvent pas résumer la totalité des mécanismes impliqués dans le diabète humain, d'autant plus que ceux-ci pourraient varier d'un patient à l'autre.

III. Signes cliniques

A. Présentation clinique initiale habituelle

Les signes cliniques initiaux habituellement rencontrés sont les suivants :

- début rapide ou explosif (quelques semaines) : « le coup de tonnerre dans un ciel calme » ;
- syndrome cardinal (*polyuro-polydypsie*, *amaigrissement*, *polyphagie*) ; chez l'enfant, la manifestation d'alerte peut être une *énurésie secondaire* ;
- troubles visuels transitoires (anomalies de la réfraction, constatées surtout dans les jours qui suivent la normalisation glycémique après introduction de l'insuline) ;
- examen clinique pauvre : fonte musculaire (quadriceps), exceptionnelle hépatomégalie (syndrome de Mauriac), recherche de signes d'acidose (dyspnée de Kussmaul, odeur acétonique de l'haleine) ;
- diagnostic par mesure de la glycémie veineuse (souvent franchement élevée) ; comme rappelé en introduction, en présence d'un syndrome cardinal, il n'est pas nécessaire de vérifier la glycémie à jeun pour poser le diagnostic lorsque la glycémie dépasse 2 g/l ;
- autres éléments, tels que la glycosurie massive et surtout la cétonurie (+++) ;
- révélation possible par une acidocétose inaugurale.

Il faut noter que cette forme de début très classique ne résume pas les modes d'entrée dans la maladie, tels que l'hyperglycémie de découverte fortuite, le diabète gestationnel ou le bilan familial, par exemple. En outre, l'augmentation de l'obésité dans les sociétés industrialisées fait que la maigreur peut être absente.

B. Formes du diabète de type 1

1. Formes particulières selon le mode de révélation

Diabète de type 1 lent, ou LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in the Adult*)

Le début est tardif et progressif, voisin de celui du type 2, mais les anticorps sont positifs (anti-GAD surtout) et le recours à l'insulinothérapie va s'avérer nécessaire en 2 à 10 ans. Le LADA représenterait jusqu'à 10 % des diabètes apparemment de type 2 (données de l'étude *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, UKPDS) (++).

Diabète révélé par une acidocétose

C'est une forme qui était surtout fréquente chez l'enfant. Elle faisait en général suite à une méconnaissance du syndrome cardinal par l'entourage et le médecin traitant. On ne devrait pratiquement plus l'observer depuis que les généralistes, les médecins scolaires et les pédiatres ont été sensibilisés à un diagnostic précoce du diabète de type 1.

Formes non insulinodépendantes

Il peut s'agir d'un diagnostic préclinique à l'occasion d'une évaluation du risque au sein des fratries. Le dosage des anticorps anti-ICA, anti-GAD, anti-IA2, anti-ZnT8 et anti-insuline permet de quantifier le risque présenté par ces populations encore indemnes. Par exemple, la présence de trois auto-anticorps positifs confère un risque proche de 100 % de développer un diabète dans les 5 ans (++). L'analyse des groupes HLA est d'un moindre intérêt du fait de la fréquence des antigènes de susceptibilité dans la population générale — en revanche, l'identification de gènes protecteurs aurait plus d'intérêt pour le calcul du risque. Cette démarche de dépistage est réservée à des centres de recherche car actuellement aucune immunomodulation préventive ne s'est avérée efficace pour empêcher l'apparition du diabète (immunosuppresseurs, insulinothérapie sous-cutanée ou orale, nicotinamide, vaccination BCG, etc.). Une intervention préventive ne peut donc se concevoir que dans le cadre d'un protocole expérimental reconnu.

La « rémission » ou la « lune de miel » du diabète de type 1 est une période qui peut survenir à la suite du diagnostic d'un diabète de type 1 typique après une insulinothérapie intensive. Il est dans ce cas possible d'équilibrer les glycémies avec de très faibles doses d'insuline, voire d'arrêter transitoirement ce traitement. Cette période, qui peut durer quelques mois, traduit la persistance d'une sécrétion insulinique et donc l'existence de cellules bêta fonctionnelles. Il faut néanmoins prévenir les patients et leur famille qu'il s'agit d'une rémission et non d'une guérison.

2. Diabète cétosique du sujet noir d'origine africaine

Cette forme a pu être rattachée au diabète de type 1 par l'existence d'une cétose en dépit de l'absence de mécanisme auto-immun. Il s'agit du diabète cétosique du sujet noir d'origine africaine subsaharienne (Antillais, Africain, Afro-Américain). Le début se caractérise par une décompensation cétosique suivie, après normalisation de la glycémie, d'une possibilité d'arrêt de l'insuline dans 50 % des cas. Les épisodes de cétose peuvent se répéter, entrecoupés de phases de rémission. L'obésité est inconstante. Les anticorps spécifiques du diabète de type 1 sont négatifs. Le mécanisme de ce diabète demeure méconnu. Une origine virale a été avancée. Cette forme de diabète paraît plus proche du diabète de type 2 que du diabète de type 1.

C. Affirmer le type 1 (+++)

Le diagnostic peut être clinique si l'hyperglycémie est associée à la triade classique « maigreur ou amaigrissement/cétose/âge < 35 ans ».

Si un des critères manque, il est préférable de s'aider de paramètres immunogénétiques, auto-anticorps essentiellement (+++). La mesure du peptide C basal ou après stimulation par le glu-

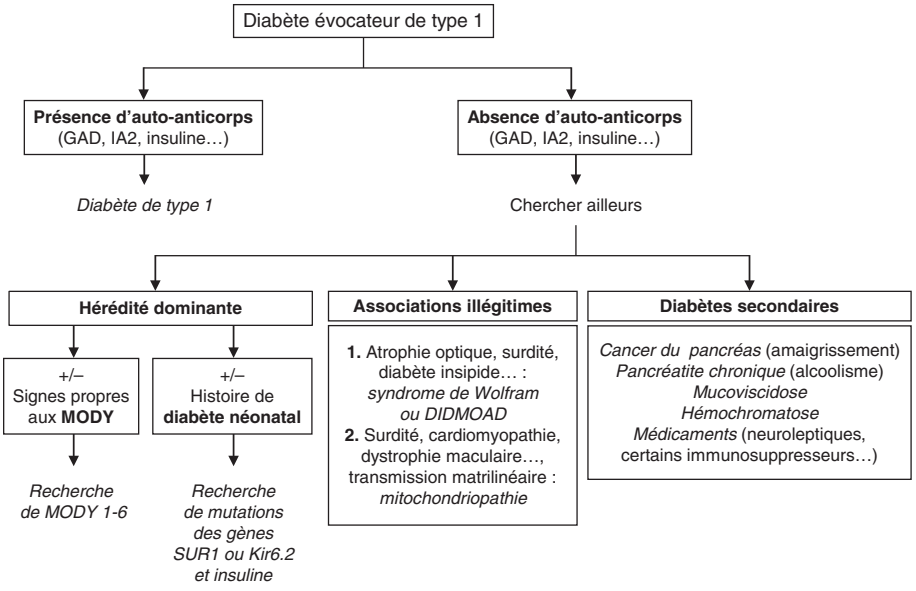


Fig. 22.1. Démarche pour affirmer le type 1.

cagon ou un repas test pour évaluer la sécrétion endogène résiduelle est rarement nécessaire, hors protocole de recherche.

Si ces marqueurs immunogénétiques sont négatifs, il faudra éliminer les autres formes de diabète pouvant ressembler au type 1, tels que les *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY). On y pensera devant un arbre généalogique suggérant une hérédité de type dominant. Les MODY 1 et 3 en particulier peuvent simuler un diabète de type 1. Les diabètes secondaires à une mutation des gènes *SUR1* ou *KIR 6-2*, du gène de la glucokinase (forme homozygote) ou du gène de l'insuline seront envisagés s'il existe une histoire familiale ou personnelle de diabète néonatal transitoire ou définitif. Certains diabètes monogéniques seront considérés s'il existe des « associations illégitimes », c'est-à-dire des symptômes inhabituels dans le diabète. Par exemple, le syndrome de Wolfram (ou DIDMOAD, *Diabetes Insipidus*, *Diabetes Mellitus*, *Optic Atrophy*, *Deafness*) sera recherché en cas d'atrophie optique, de surdité et/ou de diabète insipide d'apparition avant l'âge de 20 ans. Les diabètes mitochondriaux seront suspectés sur l'existence d'une surdité neurosensorielle, d'une dystrophie maculaire dite « poivre et sel » et/ou d'une cardiomyopathie avec une transmission matrilinéaire. Cette analyse clinique fine permettra de justifier et d'orienter la demande de confirmation par le diagnostic moléculaire de l'anomalie génétique envisagée.

Chez le sujet d'âge moyen, il faudra aussi penser aux diabètes secondaires pancréatiques (cancer du pancréas ou pancréatite chronique, en cas d'alcoolisme) nécessitant une imagerie de la glande (scanner plutôt qu'échographie externe), ou bien encore l'hémochromatose au contexte évocateur. Certains traitements peuvent induire un diabète : neuroleptiques atypiques, inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine A, tacrolimus), corticoïdes…

Cette démarche nosographique est résumée sur la figure 22.1.

IV. Évolution

A. Histoire naturelle du diabète de type 1

L'histoire naturelle reconstruite d'après l'étude des modèles animaux et des études de familles est illustrée par la figure 22.2 — schéma dit de G. Eisenbach. Il fait se succéder les phases suivantes :

- une phase préclinique où les mécanismes immuns détruisent les cellules bêta ;

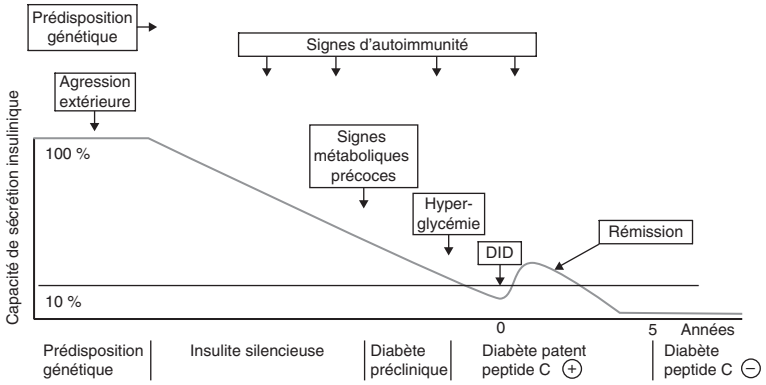


Fig. 22.2. Histoire naturelle du diabète de type 1.

- un diagnostic clinique correspondant à la destruction de plus de 85 % de la masse des cellules bêta ;
- une phase clinique séquellaire où les quelques cellules restantes seraient appelées à disparaître plus ou moins complètement.

Rappelons que ce modèle laisse persister encore beaucoup d'inconnues sur la rapidité des phénomènes (en mois ou années), l'existence d'étapes de non-retour, le rôle des phénomènes de régénération des cellules bêta, etc.

C'est ce schéma théorique qui sous-tend tous les essais actuels de prévention ou de traitement radical du diabète de type 1 par des immunomodulations.

B. Maladie chronique

Le diabète de type 1 est une maladie chronique nécessitant un *engagement permanent du patient* pour la gestion du traitement et sa participation active pour les soins quotidiens (+++).

L'acceptation (même si cela revient à accepter « l'inacceptable ») de la maladie est absolument nécessaire pour que le patient assume les grands principes du traitement et de sa surveillance, garants de l'obtention d'un contrôle glycémique permettant d'éviter ou de retarder les complications. Cette acceptation passe par plusieurs stades intermédiaires dont la sidération (« Sous le choc, je ne peux pas imaginer ce qui m'arrive. »), le marchandage (« Le corps médical doit se tromper, je ne peux pas être ainsi diabétique ! »), le déni (« Je refuse ce diabète qui m'ampute de mon insouciance. ») ou encore la dépression. L'arrêt au niveau de l'une de ces étapes intermédiaires va singulièrement gêner la prise en charge thérapeutique. Un soutien empathique par l'équipe soignante est alors particulièrement précieux, quand bien même une prise en charge spécifique peut s'avérer nécessaire.

Il existe aussi d'autres freins à une bonne adhésion du patient à son traitement. Nous citerons :

- la peur des hypoglycémies (surtout nocturnes) (++) ;
- la peur de prendre du poids ;
- la non-acceptation (pseudo-acceptation) de la maladie (cf. *supra*) ;
- le refus des contraintes (autosurveillance, régime, injection), en particulier au moment de l'adolescence ;
- les schémas d'insuline inadaptés à la physiologie ou aux modes de vie ;
- les erreurs techniques : injections trop profondes ou trop superficielles, réalisées toujours au même endroit et responsables de lipodystrophies (essentiellement lipo-hypertrophies) ;
- une maladie surajoutée méconnue (infection, candidose génitale).

À l'extrême, on peut citer le diabète dit « instable », qui se caractérise par :

- des épisodes itératifs de cétoacidoses et/ou d'hypoglycémies sévères ;
- des facteurs psychologiques au premier plan (manipulation de l'insulinothérapie, troubles du comportement alimentaire, sous-insulinisation volontaire pour contrôler le poids, oublis répétés des injections, grande labilité émotionnelle, etc.).

Il convient néanmoins d'éliminer les autres causes d'instabilité : la gastroparésie et le déficit des systèmes contra-insuliniques, tel que les insuffisances endocriniennes (essentiellement insuffisance surrénale ou hypophysaire), et, plus rarement, la présence d'anticorps anti-insuline bloquants à un titre élevé.

V. Prise en charge thérapeutique

A. Principes généraux

Le traitement du diabète de type 1 demande beaucoup au patient lui-même puisque celui-ci doit assurer les contrôles glycémiques, effectuer les injections d'insuline, prévenir les complications métaboliques, adapter son traitement aux activités quotidiennes, contrôler son alimentation et adopter un mode de vie prévenant le développement des complications vasculaires à long terme.

L'*éducation thérapeutique*, visant à l'autonomisation maximale du patient, est en conséquence absolument nécessaire. Il s'agit d'un acte reconnu officiellement inscrit dans la loi HPST et éventuellement financé sous certaines conditions. Il doit comporter :

- bilan éducatif préalable ;
- transfert des connaissances par l'enseignement collectif ou individualisé ;
- vérification des comportements ;
- importance des consultations infirmières et diététiques ;
- promotion de comportements sains (tabac, activité physique…) ;
- éventuellement participation de patients dits « experts » ou « ressources » comme soutien ;
- il est aussi souvent nécessaire d'éduquer les membres de la famille sur des sujets particuliers (par exemple, reconnaître le malaise hypoglycémique et savoir y remédier : resucrage oral ou injection de glucagon) ;
- évaluation.

Dans le diabète de type 1, l'éducation aux principes de l'« insulinothérapie fonctionnelle » est prônée par de nombreuses équipes.

Chez les patients incapables de se prendre en charge personnellement, il est possible d'envisager que les soins soient réalisés par une IDE à domicile.

Définir des objectifs thérapeutiques personnalisés et acceptés (tableau 22.5), y compris les objectifs de réduction du risque cardiovasculaire (cf. « Diabète de type 2 »). S'appuyer sur les principaux enseignements des études DCCT/EDIC (cf. encadré).

Les objectifs du traitement du diabète de type 1 sont un compromis entre le fait d'assurer la vie la plus libre possible et la prévention des complications aiguës ou chroniques de la maladie. Un grand essai clinique nord-américain, l'essai DCCT/EDIC, est à l'origine des recommandations thérapeutiques actuelles.

Une insulinothérapie intensifiée réduit l'hémoglobine glyquée, retarde et réduit la gravité des complications micro- et macroangiopathiques. Il existe une certaine mémoire du déséquilibre métabolique qui retentit sur l'histoire naturelle des complications, même après l'amélioration du contrôle glycémique, ce qui oblige à avoir des exigences de bon contrôle dès le début de la maladie. L'insulinothérapie intensifiée augmente le risque d'hypoglycémie sévère. L'objectif métabolique, la valeur cible de l'HbA1c, est en conséquence une cote mal taillée entre ces deux

Tableau 22.5. Objectifs glycémiques idéaux chez les diabétiques de type 1 non âgés (+++)

Le matin à jeun	0,9–1,20 g/l
Avant les repas	0,8–1,2 g/l
2 heures après les repas	1,2–1,8 g/l
Au coucher	1,2 g/l
À 3 h du matin	> 0,8 g/l
HbA1c	7–7,5 %
Hypoglycémies modérées	Rares
Hypoglycémies « sévères »	0
Nombre d'autocontrôles	4–6 par jour
Nombre d'injections	3–5 par jour ou pompe

risques. On remarquera toutefois que l'étude DCCT remonte aux années 1980–1990 et que les insulines utilisées étaient constituées exclusivement d'insuline humaine. Les analogues de l'insuline de durée d'action courte ou longue ont le mérite de diminuer significativement le risque d'hypoglycémies sévères chez les patients avec diabète de type 1, même s'ils ne l'annulent pas complètement. Cela conduit à des exigences actuelles renforcées en termes d'objectif d'HbA1c :

- l'objectif raisonnable recommandé par l'*American Diabetes Association* est ainsi une HbA1c < 7 % (certains tolèrent « autour de 7 % » sans dépasser 7,5 %) pour un sujet adulte (hors grossesse) ;
- pour les enfants, un objectif supérieur (entre 7,5 et 8,5 % pour les enfants de moins de 6 ans, < 8 % pour les enfants prépubères et < 7,5 % pour les adolescents de 13 à 19 ans) est envisageable compte tenu du risque de retentissement des hypoglycémies sévères sur le développement cérébral ;
- il en est de même des diabètes compliqués d'épisodes d'hypoglycémie sévère, des sujets à espérance de vie réduite ou du sujet âgé, ou bien encore de patients présentant des complications vasculaires avancées ou une comorbidité grave pour lesquels les objectifs sont < 8,0 %.

On le voit, il existe une réelle personnalisation des objectifs glycémiques dans le diabète de type 1.

Mais l'objectif glycémique ne résume pas la prévention des complications chroniques du diabète. En effet, la prise en charge thérapeutique d'une HTA, d'une hypercholestérolémie, d'une microalbuminurie et la lutte contre les facteurs de risque d'athérosclérose (sédentarité, tabagisme, alimentation athérogène) doivent être aussi envisagées.

Ces objectifs pourront être obtenus grâce à l'établissement d'un contrat de confiance entre le patient et l'équipe soignante. Il faut signaler certaines attitudes médicales contre-productives assez fréquentes, telles que menacer le malade des complications (la peur n'est pas un bon moteur au volontarisme, elle paralyse plutôt), banaliser les contraintes (vivre avec un diabète n'est pas si simple que cela), répondre aux problèmes par une escalade technologique (la pompe n'améliorera pas un patient en plein déni de son diabète ou une femme présentant des troubles du comportement alimentaire), se résigner au déséquilibre sans avoir tout tenté encore et encore pour améliorer l'HbA1c, ignorer les demandes du patient en termes de contrôle du poids, de mode de vie, etc.

Études DCCT et DCCT/EDIC (+++)

Objectifs

Montrer la possibilité de diminuer la fréquence des complications microangiopathiques du diabète de type 1 en maintenant la glycémie à un niveau proche de la normale.

Plan expérimental

Étude prospective randomisée sur 6 ans, incluant 1 441 patients.

Patients

1 441 patients sur vingt-neuf centres aux États-Unis, recrutés pendant 6 ans avec un suivi moyen de 6,5 ans, présentant les critères classiques majeurs de diabète de type 1, diabétiques depuis au moins 1 an, ayant une moyenne d'âge de 26 ans. Deux cohortes sont définies parmi ces patients : une cohorte est indemne de toute complication, donc suivie en prévention primaire ; une cohorte avec présence de complications débutantes est suivie en prévention secondaire d'aggravation.

Intervention

- Un groupe traité par insulinothérapie dite « conventionnelle », consistant en une ou deux injections quotidiennes d'insuline sans adaptation des doses.
- Un groupe traité par insulinothérapie dite « intensive », consistant en trois à quatre injections quotidiennes ou la mise en place d'une pompe à insuline, avec autocontrôle glycémique quatre fois par jour et adaptation des doses d'insuline visant à obtenir une glycémie inférieure à 1,20 g/l à jeun et inférieure à 1,80 g/l en postprandial.

Critères du jugement

Fond d'œil tous les 6 mois avec cotation de la rétinopathie sur une échelle de 25 points ; microalbuminurie annuelle ; recherche clinique d'une neuropathie ; évaluation clinique de la macroangiopathie ; incidence des hypoglycémies sévères.

Principaux résultats

99 % des patients sont restés jusqu'au bout dans l'étude. La différence d'équilibre glycémique entre les deux groupes est significative et stable pendant toute la durée de l'étude : 2 points d'HbA1c de différence, $p < 0{,}001$: 9 % *versus* 7 % environ. L'insulinothérapie « intensive » réduit de manière significative le risque d'apparition d'une rétinopathie (incidence diminuée de 50 % sur 6 ans) ou d'aggravation de la rétinopathie (risque de progression diminué de 50 % sur 6 ans). L'insulinothérapie « intensive » diminue le risque d'apparition ou d'aggravation de la microalbuminurie de 30 à 40 %. De même, le risque d'apparition d'une neuropathie diminue de 70 % sur 5 ans. Les résultats ont conduit à l'arrêt prématuré de l'étude.
Le risque de complications macroangiopathiques était faible compte tenu de l'âge moyen bas des patients et de l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire associés. Celui-ci ne diffère pas significativement d'un groupe à l'autre.
Le nombre d'hypoglycémies sévères est plus important dans le groupe traité de manière intensive mais sans séquelles neurologiques ni coma mortel.

Poursuite de l'étude DCCT : étude EDIC

Une grande partie des sujets de la première étude a continué à être suivie. Les patients du groupe contrôle ont intensifié leur insulinothérapie et ceux du groupe intensif, un peu moins sollicités, ont relâché leur effort. Les deux groupes se sont retrouvés avec des valeurs proches d'HbA1c autour de 7,8 %. Cette prolongation de l'étude a permis de montrer que l'incidence des complications de macroangiopathie avait aussi été influencée favorablement par la qualité de l'équilibre pendant la période DCCT dans le groupe intensif. Elle a aussi permis de mettre en évidence cette mémoire métabolique du déséquilibre qui retentit sur l'histoire naturelle des complications micro- et macroangiopathiques, même après amélioration du contrôle glycémique.

Conclusion

Obtenir une moyenne glycémique proche de la normale permet de retarder l'apparition ou de ralentir la progression de la rétinopathie, de la néphropathie, de la neuropathie et de la coronaropathie dans le diabète de type 1. Un déséquilibre pendant plusieurs années pénalise le patient, même après amélioration du contrôle glycémique.

DCCT : The Diabetes Control and Complications Research Group. N Engl J Med 1993 ; 329 : 97.
DCCT/EDIC : The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. N Engl J Med 2007 ; 356 : 1842.

B. Autosurveillance

Pour le patient, les buts de l'autosurveillance sont :

- de suivre son diabète ;
- d'adapter ses doses d'insuline ;
- d'avoir une idée de l'équilibre moyen ;
- de gérer les situations d'urgence.

La place de l'autosurveillance urinaire est faible : acétonurie matinale en cas d'hyperglycémie, de troubles digestifs, de grossesse ou de maladie intercurrente. À noter qu'il est actuellement possible de mesurer les corps cétoniques sur le sang capillaire avec certains appareils.

L'autosurveillance glycémique doit être réalisée idéalement au moins quatre fois par jour (trois points préprandiaux à chaque injection d'insuline rapide et au coucher) et de temps en temps à 3 h du matin et en postprandial. Les lecteurs portables sont de plus en plus simples et rapides à la condition d'une bonne technique de production de la goutte de sang. Leur exactitude, environ 15 % de variation par rapport à la glycémie de laboratoire, suffit pour l'autocontrôle glycémique par le patient ou les soignants. Beaucoup de lecteurs offrent des services annexes : mémoire, carnet électronique, conseils adaptés, calcul de doses d'insuline dans un contexte d'insulinothérapie fonctionnelle… La télémédecine est dans ce domaine une voie très prometteuse.

Les progrès des dispositifs de mesure du glucose sous-cutané en continu permettent actuellement de proposer à certains patients le port d'un tel appareil en ambulatoire, soit en guise de « Holter glycémique » soit, surtout, d'outil d'auto-adaptation de l'insulinothérapie. Ceux-ci sont recommandés chaque fois que les objectifs thérapeutiques ne sont pas remplis (HbA1c élevée et/ou hypoglycémies itératives) en dépit d'un traitement insulinique intensifié ou une pompe à l'insuline (recommandation SFD). Cependant, on notera que la prise en charge (remboursement par l'assurance maladie) de ces dispositifs reste médiocre alors même qu'ils ont démontré une efficacité certaine chez les utilisateurs réguliers.

C. Surveillance

1. Hémoglobine glyquée

Fixation non enzymatique (glycation d'une protéine par la réaction de Maillard) et irréversible (suite au réarrangement d'Amadori) du glucose sur toutes les hémoglobines.

Fraction la plus spécifique d'hémoglobine glyquée : HbA1c.

Les méthodes autorisées sont standardisées et certifiées pour donner des résultats similaires à ceux de l'étude DCCT/EDIC. Il s'agit notamment des méthodes HPLC (*High Pressure Liquid Chromatography*) ou immunologiques, avec une valeur normale entre 4 et 6 %.

Le résultat d'HbA1c est habituellement exprimé en « unités NGSP/DCCT », c'est-à-dire en pourcentage de l'hémoglobine totale (mode d'expression des références dans ce chapitre). De nouvelles unités peuvent aussi figurer sur la feuille des résultats : les unités « IFCC », exprimées en mmol HbA1c/mol Hb. Un tableau de correspondance entre valeur d'HbA1c et glycémie moyenne estimée peut aussi être fourni à titre indicatif sur la feuille de résultat (tableau 22.6).

L'objectif pour le diabétique adulte (hors grossesse) est une valeur d'HbA1c < 7 % (ou autour de 7 % et < 7,5 %) chez le diabétique de type 1, tolérance jusqu'à 8 % pour l'enfant de 6 à 12 ans et 8,5 % pour le jeune enfant (< 6 ans). Chez le sujet âgé, l'objectif est à discuter en fonction de l'état clinique (cf. *supra*).

Les cas où la mesure de l'HbA1c perd toute signification clinique sont liés soit à une interférence de dosage soit à une modification de la durée de vie moyenne des globules rouges : hémoglobinopathie, anémie hémolytique, urémie, traitement par EPO, saignées. Dans ces cas, on accordera beaucoup d'attention aux résultats de l'autocontrôle glycémique. Le dosage de la fructosaminémie (glycation des protéines circulantes) est discuté dans son intérêt clinique ; on retiendra qu'il intègre les résultats métaboliques sur une durée qui est moindre que pour l'HbA1c (3 semaines).

Tableau 22.6. Tableau de correspondance entre HbA1c et glycémies moyennes, obtenu dans une population américaine de diabétiques (type 1 et type 2) (d'après Nathan, 2008)
Cette glycémie moyenne évaluée à partir du chiffre d'HbA1c doit être donnée à type indicatif compte tenu des variations possibles au sein de l'intervalle de confiance.

HbA1c	Glycémie nycthémérale évaluée*
5 %	0,97 g/l (0,76–1,20 g/l)
6 %	1,26 g/l (1,00–1,52 g/l)
7 %	1,54 g/l (1,23–1,85 g/l)
8 %	1,83 g/l (1,47–2,17 g/l)
9 %	2,12 g/l (1,70–2,49 g/l)
10 %	2,40 g/l (1,93–2,82 g/l)
11 %	2,69 g/l (2,17–3,14 g/l)
12 %	2,98 g/l (2,40–3,47 g/l)

*Moyenne (Intervalle de confiance).

2. Autres éléments de surveillance

Le diabète de type 1 doit être suivi par un diabétologue ou un pédiatre endocrinologue. Consultation spécialisée au moins trois à quatre fois par an et surveillance des éléments suivants :

- profil lipidique, créatinine, microalbuminurie, ECG (une fois par an) ;
- examen ophtalmologique (fond d'œil ou rétinographie par caméra non mydriatique) au moins une fois par an pour ce qui est du dépistage ; dès qu'il y a des lésions de rétinopathie diabétique, la prise en charge par l'ophtalmologiste peut être plus rapprochée ;
- consultation de cardiologie annuelle chez les patients symptomatiques, âgés ou de longue durée d'évolution ou compliqués ;
- consultation annuelle chez le dentiste.

D. Traitement insulinique

Le traitement du diabète de type 1 est encore aujourd'hui un traitement palliatif de remplacement hormonal pour la vie entière.

1. Variétés d'insuline

Insuline humaine recombinante

L'insuline humaine recombinante est strictement identique à l'insuline humaine. Les insulines disponibles se nomment : Actrapid®, Insuline rapide Lilly® ou Insuman®. Elles peuvent être administrées par voie IV, IM ou SC. Injectées par voie sous-cutanée, leur temps de latence est d'environ 30 à 45 minutes, leur pic d'activité maximale survient à 2–3 heures et leur durée totale d'action est de 7 à 8 heures. Elles sont considérées comme des insulines à visée prandiales. Elles sont aussi utilisées quand il faut corriger rapidement une hyperglycémie.

Analogues rapides de l'insuline

Les analogues rapides de l'insuline sont des molécules à activité insulinique, structurellement modifiés pour obtenir des propriétés pharmacodynamiques intéressantes quand ils sont injectés par voie sous-cutanée (raccourcissement du temps de latence, diminution de la durée d'activité), notamment en période prandiale. Les analogues rapides sont obtenus en modifiant

la partie de la molécule participant à la formation des hexamères d'insuline pour tendre vers une forme quasi monomérique. Les analogues rapides ont l'avantage d'être rapidement actifs (délai de 15 minutes environ, pic vers 30–90 minutes, durée totale d'action de 4–6 heures) au moment de la prise alimentaire et de ne pas persister pendant la phase interprandiale. Ils seront injectés juste avant de passer à table. Ils sont aussi utiles pour des corrections d'hyperglycémie. Les analogues rapides disponibles sont lispro (Humalog®), aspart (Novorapid®) et glulisine (Apidra®). Ils peuvent être utilisés par voie IV, IM et SC. Ils constituent l'insuline de choix pour les pompes à insuline.

Formes lentes d'insuline humaine (et mélanges avec des analogues rapides)

L'insuline humaine peut être ralentie par divers procédés : par l'adjonction de protamine ou excès de zinc. Les insulines NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) sont des insulines d'action intermédiaire (9 à 16 heures).

Il existe aussi des formes proposant des mélanges préconditionnés d'analogue rapide et d'insuline NPH à 25, 30, 50 ou 70 % d'analogue rapide. Ces formes ne peuvent être administrées que par voie sous-cutanée. Elles exigent une remise en suspension soigneuse avant l'injection.

Analogues lents de l'insuline

Les analogues lents sont obtenus soit en modifiant le point isoélectrique de la molécule (glargine ou Lantus®), insuline parfaitement soluble à pH acide dans le flacon et précipitant au pH physiologique pour former un dépôt sous-cutané à libération lente, soit en formant un analogue acylé (adjonction d'un acide gras à courte chaîne), susceptible d'être adsorbé par l'albumine et ralenti dans sa libération (détémir ou Levemir® d'une part, degludec ou Tresiba® d'autre part, en attente de commercialisation en 2016). Les analogues lents ont une action prolongée (16–40 heures selon les molécules), sans pic d'activité, et relativement reproductible d'un jour à l'autre. Ils seront administrés en 1 ou 2 injections à heure fixe. Ils constituent des outils particulièrement utiles pour assurer une insulinisation basale. Ils ne peuvent être administrés que par voie sous-cutanée. Il s'agit de solutions limpides ne nécessitant pas de remise en suspension.

2. Facteurs de résorption sous-cutanée

Ces facteurs de résorption sont :

- la profondeur (l'injection non souhaitée dans le muscle induit un passage plus rapide de l'insuline) ;
- la zone ;
- la dose (variation intra-individuelle de 15 à 50 %) ;
- l'environnement thermique (résorption plus rapide si chaleur plus élevée) ;
- l'activité musculaire au niveau du membre où a été réalisée l'injection (la vasodilatation accélère le passage de l'insuline dans le sang).

On évitera le développement des lipodystrophies, susceptibles de modifier la pharmacocinétique de l'insuline, en variant les points d'injection.

3. Vecteurs

Les vecteurs sont de deux types :

- les stylos à insuline réutilisables ou jetables pour toutes les insulines, plus pratiques que les seringues jetables ;
- les pompes portables pour l'administration continue, modulée et sous-cutanée d'insuline humaine ou, mieux, d'analogue rapide : plus efficaces, plus flexibles mais plus contraignantes et plus chères que le traitement basal-bolus par injections multiples ; à réserver aux échecs de l'insulinothérapie optimisée.

4. Schémas

Ces schémas, représentés dans la figure 22.3, sont à choisir suivant l'acceptation, l'autonomisation du patient et les objectifs thérapeutiques. Actuellement, le traitement le plus utilisé est un schéma type basal-bolus utilisant les analogues lents en 1 ou 2 injections pour assurer l'insulinisation basale et des injections prandiales d'analogues rapides pour assurer la métabolisation des repas. Ce schéma à 4 ou 5 injections quotidiennes est bien accepté parce qu'il limite le risque d'hypoglycémie, permet de moduler l'insulinothérapie aux diverses circonstances de la vie (possibilité de retarder l'heure ou de sauter un repas, grasse matinée, etc.) et de pratiquer de fréquentes corrections de doses de rapide en fonction des glycémies.

5. Doses

En général, moins de 1 U/kg de poids, auto-adaptation en fonction des glycémies (rétrospective instantanée), de l'activité physique et de l'alimentation prévues.

Une méthode personnalisée dite « insulinothérapie fonctionnelle » est développée dans de nombreux centres. Elle vise à éduquer le patient diabétique pour qu'il puisse adapter son insulinothérapie à son mode de vie. Elle est fondée sur une étude analytique des raisonnements d'adaptation des doses d'insuline, distinguant :

- l'insuline « pour vivre » (basale) : en moyenne 0,35 U/kg, mais il y a de grandes variations individuelles ; les besoins de base peuvent éventuellement être évalués lors d'un jeûne glucidique de 24 heures ;
- l'insuline « pour manger » (schématiquement fondée sur un ratio d'unités d'insuline par unité alimentaire de 10 g de glucides) ;
- l'insuline « pour traiter » : l'adaptation de l'insuline rapide pour corriger une hypoglycémie ou une hyperglycémie (par exemple 1 unité d'insuline rapide fait baisser la glycémie de ce patient de 0,40 g/l) ;
- l'insuline pour l'activité physique et autres situations de vie.

Une éducation nutritionnelle est impérative pour le calcul des quantités de glucides des rations alimentaires.

Cette méthode vise à conférer plus d'autonomie et à libérer le patient de certaines contraintes qui retentissent défavorablement sur la qualité de vie. Elle peut aussi améliorer la stabilité et

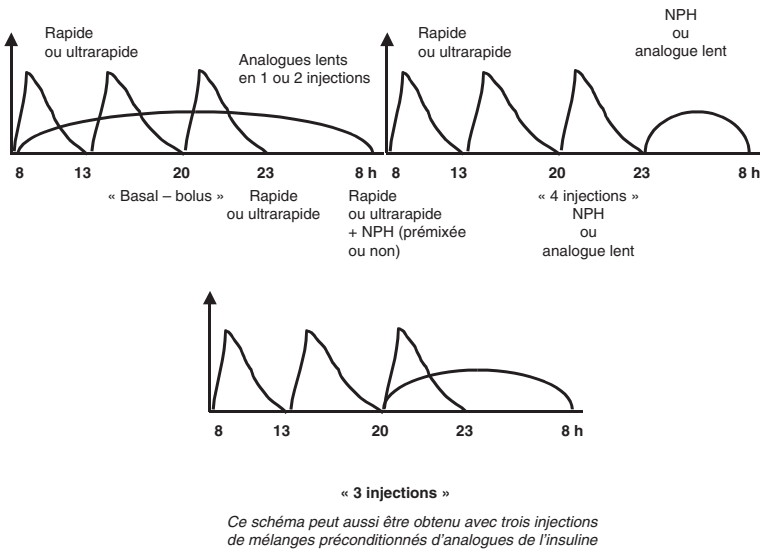


Fig. 22.3. Schémas du traitement insulinique.

l'équilibre du diabète. Elle exige un schéma basal-bolus et un autocontrôle glycémique fréquent. Elle est incluse dans un programme d'ETP (éducation thérapeutique du patient).

6. Effets secondaires de l'insulinothérapie

Les effets secondaires sont les suivants :

- hypoglycémies (cf. « C. Hypoglycémies » à la fin de ce chapitre et également l'item 238 au chapitre 15) ;
- prise de poids (+ 5 kg dans l'essai DCCT) : l'optimisation du contrôle glycémique a tendance à faire prendre un peu de poids (augmentation de la masse maigre, suppression de la glycosurie, effet calorique du resucrage des hypoglycémies) ;
- allergie rarissime ;
- lipoatrophies insuliniques d'origine immunologique ;
- lipohypertrophies si les piqûres reviennent trop souvent au même endroit.

E. Traitement non insulinique

Accompagnement et soutien psychologique comme pour toute maladie chronique.

Alimentation variée et sans interdits. Les horaires et les apports glucidiques seront réguliers pour les patients ne pratiquant pas l'« insulinothérapie fonctionnelle » (notion d'équivalence, d'index glycémique, de collations même si celles-ci sont moins de mise avec les analogues rapides, cf. *infra*). Pour les autres, ils adapteront leur dose d'insuline rapide à la quantité de glucides qu'ils comptent ingérer.

Exercice physique (plutôt en aérobiose) à recommander en prenant en compte le risque d'hypoglycémie parfois différée de plusieurs heures pour les doses d'insuline et les prises alimentaires (cf. *infra*). Un bilan clinique est nécessaire quand il s'agit d'une reprise d'activité après une longue période d'arrêt.

Utilité des associations de patients (FFD, Fédération française des diabétiques ; AJD, Aide aux jeunes diabétiques) pour le soutien psychologique et comme sources d'information, d'activités de groupe, de défense des intérêts communs auprès des pouvoirs publics, d'accès à des tarifs préférentiels de compagnies d'assurances, de conseils juridiques, etc.

F. Voies d'avenir

Parmi les voies d'avenir, nous proposons des notions générales à travers les points suivants :

- amélioration des capteurs de glycémie : implantabilité, lecture directe, commutation au matériel d'injection permettant un rétrocontrôle partiel ou total (pancréas artificiel), etc. ;
- insuline inhalée ou autres voies d'administration : orale, patch percutané ;
- nouveaux analogues de très longue durée d'action ;
- pompes « *patch* » jetables ;
- pompes « intelligentes » plus ou moins rétrocontrôlées par le capteur de glucose sous-cutané (pancréas artificiel) ;
- apports de la télémédecine ;
- greffes de pancréas (cette dernière est déjà la règle, sauf contre-indication, chez le diabétique néphropathe) et d'îlots ;
- développement des programmes de transplantation de cellules souches ;
- prévention : immunothérapie, vaccination des sujets à risque, thérapie génique ;
- action permettant la régénération des cellules bêta.

VI. Cas particuliers

A. Diabète de l'enfant et de l'adolescent

La fréquence des cétoacidoses doit être signalée pour inciter à mettre en place des mesures de prévention (éducation des médecins généralistes et scolaires, des patients et de leur famille). Risque d'œdème cérébral accru en cours de réanimation de ces épisodes (se méfier d'une normalisation trop rapide de la glycémie au cours de la réanimation).

Hypoglycémie : l'innocuité cérébrale des hypoglycémies sévères chez l'enfant de moins de 6 ans n'est pas prouvée. Les objectifs thérapeutiques sont pour cette raison un peu plus lâches que chez l'adulte (cf. *supra*).

Diabète difficile à équilibrer (augmentation des besoins en insuline pendant la puberté d'environ 50 %) et mal accepté psychologiquement pendant l'adolescence.

Intérêt de la pompe chez le très petit enfant.

Il convient aussi d'envisager chez l'enfant pour lui assurer une scolarité sereine un « projet d'accueil individualisé » (PAI) faisant intervenir les familles, le médecin traitant, les enseignants, l'infirmière et le médecin scolaire.

Noter la fréquence croissante de la part du diabète de type 2 chez l'adolescent aux États-Unis du fait de l'épidémie d'obésité massive.

B. Diabète au féminin

1. Diabète gestationnel

Un véritable diabète de type 1 peut être dépisté pendant la grossesse (intérêt de la mesure des anticorps au cours du diabète gestationnel : cf. item 252 au chapitre 26).

2. Contraception

On ne peut pas parler de programmation de la grossesse chez la femme diabétique si l'on n'organise pas la contraception dans les périodes de préparation. Le choix du mode de contraception sera discuté entre le diabétologue et le gynécologue. Les pilules œstroprogestatives peuvent être utilisées chez des femmes jeunes, sans complication, non fumeuses et dont le diabète est relativement bien équilibré. Les dispositifs utérins sont aussi une possibilité même chez la nullipare si les œstroprogestatifs sont mal supportés ou relativement contre-indiqués par l'existence de complications métaboliques (hypertriglycéridémie) ou vasculaires. Chez certaines femmes, des contraceptions progestatives soit microdosées soit macrodosées peuvent être proposées. Les nouveaux dispositifs de contraception par patch (œstroprogestatifs), implants (progestatifs) ou anneau vaginal (œstroprogestatifs) sont aussi envisageables. Le choix du mode de contraception dépend de l'ancienneté du diabète, de l'existence ou non de complications, de la parité, du mode de vie (tabagisme, sexualité), d'éventuelles contre-indications gynécologiques, nutritionnelles ou métaboliques. Une surveillance clinique et métabolique est nécessaire.

3. Grossesse

La prise en charge de la grossesse survenant chez une femme souffrant de diabète de type 1 est particulièrement développée dans le chapitre 25 (item 252 « Diabète gestationnel »).

Le pronostic est quasi normal si l'équilibre est parfait dès la conception (grossesse programmée) et ce jusqu'à l'accouchement, et si le diabète n'est pas compliqué. En cas de désir de grossesse, utiliser des analogues de l'insuline, qui ont reçu l'agrément pour leur utilisation chez la femme enceinte.

Se souvenir que la grossesse peut retentir sur le diabète :

- baisse physiologique de l'hémoglobine glyquée et surtout recul trop important pour assurer une réactivité thérapeutique ;
- augmentation des besoins en fin de grossesse et diminution dans le *post-partum* précoce ;
- risque d'aggravation de la rétinopathie et de la néphropathie si celles-ci ne sont pas parfaitement stabilisées auparavant.

Il existe une contre-indication absolue, l'insuffisance coronaire instable. D'où l'importance de réaliser un bilan des complications dans la période de « programmation » de la grossesse.

Les objectifs glycémiques sont très stricts (HbA1c < 6,5 %, glycémies à jeun < 0,9 g/l, en post-prandial < 1,20 g/l), l'autosurveillance est répétée, l'insulinothérapie optimisée et le suivi diabéto-obstétrical au moins mensuel. L'hospitalisation peut devenir nécessaire en cas de déséquilibre.

4. Ménopause

Lors de la ménopause, l'hormonothérapie substitutive par voie percutanée ne sera envisagée que si elle s'avère médicalement indiquée.

C. Diabète chez la personne âgée

L'insulinothérapie ne doit pas être crainte chez la personne âgée. Elle permet de diminuer le nombre des comprimés pris quotidiennement, d'éviter certains risques d'interférence médicamenteuse et surtout d'assurer un accompagnement sûr de la personne âgée — venue une ou plusieurs fois par jour d'une infirmière au domicile du patient pour réaliser la mesure de la glycémie et l'injection d'insuline.

D. Diabète en situation de jeûne (+++)

En cas d'intolérance gastrique, ne jamais arrêter l'insuline. Essayer des collations liquides fractionnées, sinon hospitaliser pour l'administration de solutés glucosés IV. Toujours penser à vérifier la cétonurie ou la cétonémie car les troubles digestifs peuvent être révélateurs d'une cétose débutante.

Lorsqu'un examen ou un soin nécessite d'être à jeun peu de temps (quelques heures), il suffit en général de laisser agir l'analogue lent et de surveiller la glycémie capillaire. Si le jeûne est prolongé ou la situation particulièrement stressante (gestes opératoires ou examens agressifs, maladie intercurrente inflammatoire, insulino-résistance), il convient d'assurer un apport parentéral de sucre en administrant en continu une perfusion de soluté glucosé associé à une insulinothérapie à la seringue électrique. L'adaptation du débit glucosé et/ou de la vitesse de la seringue d'insuline sera dictée par les glycémies capillaires.

Points clés

- Le diabète de type 1 est lié à une carence absolue en insuline par destruction auto-immune des cellules bêta pancréatiques. Il s'agit d'une maladie auto-immune spécifique d'organe où dominent les processus cellulaires.
- Le principal gène de prédisposition est représenté par les antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH II) : HLA-DR3, DR4, DQB1*0201 et DQB1*0302.
- Il survient habituellement avant 35ans (pic à l'adolescence) mais peut survenir à tout âge.
- Le diagnostic peut être clinique devant la triade classique « maigreur ou amaigrissement + cétose + âge < 35 ans ».
- Si un de ces critères manque, valeur diagnostique des auto-anticorps ICA, anti-GAD, anti-IA2 et anti-insuline.

- Le diabète de type 1 est une maladie chronique qui demande une participation active du patient pour les soins quotidiens.
- Une insulinothérapie intensifiée dès le diagnostic réduit l'hémoglobine glyquée, retarde et réduit la gravité des complications microangiopathiques et macroangiopathiques.
- Le schéma d'insulinothérapie « basal-bolus » (par injections multiples ou par pompe) est le *gold standard* du traitement du diabète de type 1.
- Les autres facteurs de risque vasculaire doivent être aussi contrôlés.
- L'éducation du patient (ETP) à la maîtrise de l'insulinothérapie en fonction des aléas de la vie pour éviter les conséquences aiguës et chroniques de la maladie fait partie intégrante de l'acte thérapeutique.

Diabète de type 2

I. Épidémiologie
II. Physiopathologie
III. Signes cliniques et dépistage
IV. Évolution
V. Traitement

I. Épidémiologie

Le diabète de type 2 représente 80 à 90 % des diabètes.

Sa prévalence est de 2,78 % de la population dépendant du régime général (traitement par hypoglycémiants oraux et/ou insuline). La prévalence extrapolée à la population générale est de 3,95 % (2007), dont 0,41 % traités par l'insuline seule.

Il existe plus de 2 millions de diabétiques en France ; de 200 000 à 300 000 diabétiques sont traités par le régime seul.

La prévalence augmente avec l'âge : près de 10 % de la tranche 65–79 ans. L'accroissement de la prévalence en France est de 5,7 % par an (CNAM 2000–2007).

Les personnes à risque sont les personnes obèses, présentant une anomalie du métabolisme glucidique, ayant des antécédents familiaux de diabète de type 2. Certaines ethnies (noirs, hispaniques) sont plus touchées.

Le diabète de type 2 est découvert le plus souvent à l'âge adulte. L'insulinorésistance, qui prédomine au début de la maladie (figure 22.4), permet un traitement oral dans les premières années. Il existe probablement plusieurs causes différentes de ce type de diabète.

II. Physiopathologie

La physiopathologie commune du diabète de type 2 est représentée dans la figure 22.5.

L'insulinorésistance se caractérise par l'incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles :

- au niveau du muscle lors de la charge en glucose, elle aboutit à un défaut de captation musculaire du glucose ;
- au niveau hépatique, on note un accroissement de la production hépatique de glucose, à l'origine de l'hyperglycémie à jeun ;
- il existe également une insulinorésistance adipocytaire, qui se traduit par une lipolyse accrue et une élévation des acides gras libres circulants.

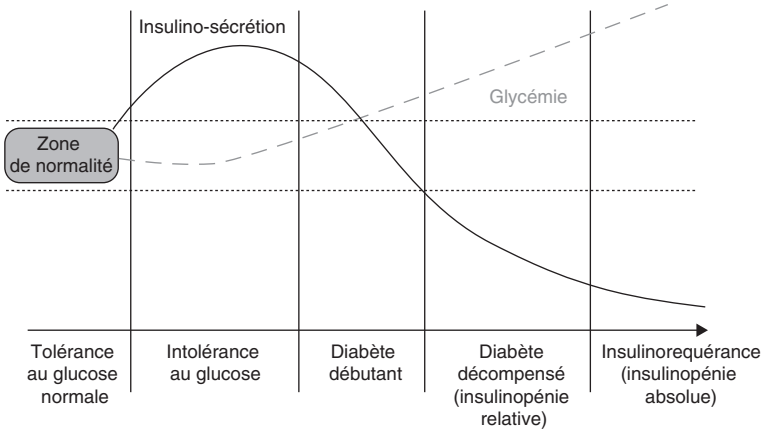


Fig. 22.4. Histoire naturelle du diabète de type 2.

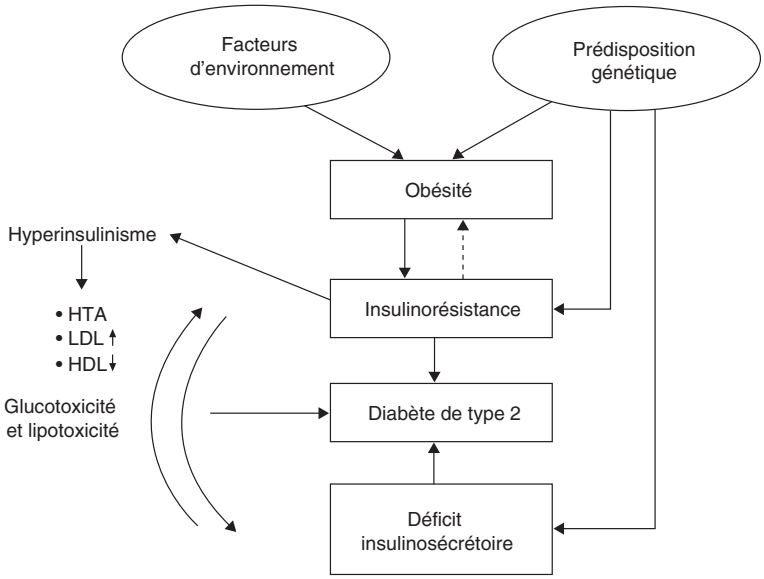


Fig. 22.5. Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 (80 % des cas).

L'insulinopénie relative est caractérisée par une insuffisance de sécrétion d'insuline, compte tenu du niveau de la glycémie. Ce trouble, qui est présent dès le début de la maladie, est évolutif, inéluctable et s'aggrave avec l'âge et la durée du diabète, jusqu'à conduire au maximum au diabète insulinonécessitant.

A. Facteurs génétiques

L'importance des facteurs génétiques peut s'apprécier dans le tableau 22.7.

Plusieurs gènes sont incriminés dans l'apparition d'un diabète de type 2, ces gènes ayant un rôle dans le développement pancréatique ou la synthèse de l'insuline. En utilisant les études d'analyse pangénomique (GWAS, *Genome Wide Association Study*), on a mis en évidence plus de quatre-vingts locus associés au risque de diabète de type 2 avec des odds ratio relativement faibles ne dépassant pas 1,5. Parmi ces gènes, on peut citer *TCF7L2*, qui a été trouvé depuis longtemps et de façon très consistante dans la plupart des populations.

Tableau 22.7. Fréquence estimée du diabète de type 2 chez les apparentés de diabétiques

Population générale française	2 à 4 %
Jumeaux vrais	90 à 100 %
Deux parents diabétiques	30 à 60 %
Un apparenté au premier degré	10 à 30 %

B. Glucotoxicité

L'hyperglycémie aggrave le déficit de l'insulinosécrétion pancréatique ainsi que l'insulinorésistance, notamment par l'élévation du seuil du « glucose *sensor* » des cellules bêta.

C. Lipotoxicité

La non-freination de la lipolyse en raison de l'insulinopénie et de l'insulinorésistance des adipocytes est responsable d'une augmentation des acides gras libres. Cette augmentation des acides gras libres augmente le « seuil *sensor* » de l'insulinosécrétion et aggrave la diminution de l'insulinosécrétion. Elle augmente également l'utilisation du glucose stimulée par l'insuline.

D. Adipokines

L'insulinorésistance est en partie liée à la sécrétion d'adipokines par les adipocytes, comme le TNF.

Physiopathologie du diabète de type 2 : ce que le patient doit savoir

Définie comme une réponse diminuée à l'administration d'insuline exogène, l'insulinorésistance (figure 22.6) est favorisée par l'obésité androïde, l'âge et la sédentarité.
Elle s'accompagne d'anomalies comme dans le cas du syndrome métabolique (2005), caractérisé par une obésité androïde associée à deux des anomalies suivantes :
– une hypertriglycéridémie ;
– un niveau d'HDLc diminué ;
– une HTA ;
– une hyperglycémie à jeun ou un diabète.
NB : Cette définition de l'insulinorésistance est un peu différente de celle proposée dans le chapitre sur les facteurs de risque cardiovasculaire car coexistent plusieurs définitions.
Le profil est à haut risque cardiovasculaire.
Les causes de l'insulinorésistance sont les suivantes :
– non modifiables : la génétique ;
– modifiables :
  – la sédentarité → activité physique ;
  – l'excès pondéral → alimentation équilibrée et adaptée au poids.
Les conséquences de l'insulinorésistance sont un risque vasculaire accru du fait du diabète et des autres anomalies souvent associées : hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, etc.

III. Signes cliniques et dépistage

A. Signes cliniques

Les signes cliniques sont secondaires à l'hyperglycémie.

Cette forme de diabète passe souvent inaperçue car l'hyperglycémie se développe graduellement et les patients, bien qu'asymptomatiques, sont à risque de développer des complications micro- et macrovasculaires.

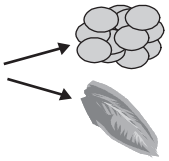
Type d'insulinorésistance	Lieu	Conséquences
Insulinorésistance périphérique		– ↗ lipolyse – ↘ captage et utilisation du glucose – ↘ clairance des TG – ↘ captage et utilisation du glucose
Insulinorésistance hépatique		– ↗ production du glucose – ↗ synthèse des VLDL

Fig. 22.6. Insulinorésistance hépatique et périphérique (musculaire et adipocytaire).

La décompensation sévère du diabète peut entraîner les symptômes suivants :

- polyurie ;
- polydipsie (soif) ;
- amaigrissement ;
- prurit vulvaire chez la femme et balanite chez l'homme ;
- infections récidivantes ou traînantes.

B. Dépistage par la glycémie veineuse à jeun

Quand doit-il être réalisé ?

La situation de dépistage (sujet asymptomatique) doit bien être distinguée de la situation de suspicion diagnostique (sujet avec symptôme). Une recommandation ANAES de 2003 reste active pour fixer le cadre du dépistage par la seule glycémie à jeun chez les sujets concernés :

- chez tous les sujets présentant des signes cliniques évocateurs de diabète ;
- chez tous les sujets âgés de plus de 45 ans : à répéter tous les 3 ans en l'absence de facteur de risque de diabète existant, plus précocement en cas d'apparition d'un facteur de risque, le risque de développer un diabète de type 2 augmentant avec l'âge ;
- chez les patients qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque (à répéter tous les ans en cas de bilan normal).

Le dépistage est réalisé dans les cas suivants :

- origine non caucasienne et/ou migrant ;
- marqueurs du syndrome métabolique :
  - excès pondéral mesuré à partir de l'IMC, défini comme > 28 kg/m^2 ;
  - hypertension artérielle (PAS ≥ 140 mm Hg et/ou PAD ≥ 90 mm Hg et/ou hypertension artérielle traitée) ;
  - HDL-cholestérol < 0,35 g/l (0,9 mmol/l) et/ou triglycérides > 2 g/l (2,3 mmol/l) et/ou dyslipidémie traitée ;
  - antécédents :
    - diabète familial (du premier degré) ;
    - diabète gestationnel ou enfant de poids de naissance de plus de 4 kg ;
    - diabète temporairement induit (consensus d'experts).

D. Diagnostics différentiels (+++)

On rappellera ici les notions déjà développées dans la partie sur le diabète de type 1 : cf. figure 22.1 et tableau 22.2.

1. Diabète de type 1 lent (LADA)

Ce diabète est caractérisé par la minceur du patient, l'absence d'antécédents familiaux et par la présence de taux d'IA2 et de GAD positifs.

2. Diabètes génétiques

Il s'agit de diabètes survenant dans un contexte d'antécédents familiaux et d'atypie :

- diabète MODY 2 (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) : diabète modéré du sujet jeune ;
- diabète MODY et notamment le type 3 : diabète sévère du sujet jeune ou rapidement insulinorequérant ; pseudo-type 1 ;
- MIDD (*Maternaly Inherited Diabetes & Deafness*) : diabète mitochondrial à transmission maternelle, rétinite pigmentaire, surdité.

Les autres anomalies génétiques sont rarement confondues avec les diabètes de type 2.

3. Diabètes secondaires

Il s'agit des diabètes secondaires à des pancréatopathies (pancréatite chronique calcifiante notamment), à l'hémochromatose et à la mucoviscidose, aux causes médicamenteuses et aux endocrinopathies (tableau 22.8).

Tableau 22.8. Médicaments et endocrinopathies responsables d'un diabète secondaire (ou aggravant un trouble métabolique) selon l'ADA

Anomalies endocriniennes	Acromégalie Syndrome de Cushing Glucagonome Phéochromocytome Hyperthyroïdie Somatostatinome Syndrome de Conn
Principaux médicaments	Pentamidine (médicaments de la pneumocystose) Glucocorticoïdes Hormones thyroïdiennes (en surdosage) Diazoxide (indiqué dans les hypoglycémies… en dehors du diabète) Agonistes β-adrénergiques (adrénaline et noradrénaline, utilisés en réanimation notamment) Diurétiques thiazidiques (antihypertenseurs) Phénytoïne (Dilantin®) (antiépileptique) Interféron γ Neuroleptiques

IV. Évolution

L'insulinopénie s'aggrave avec le temps et le diabète de type 2 devient insulinorequérant dans la majorité des cas. Cette insulinopénie s'aggrave selon l'équilibre glycémique (glucotoxicité et lipotoxicité) décrit dans la figure 22.7.

Le pronostic de la maladie repose sur les complications, elles-mêmes dépendantes de l'équilibre glycémique, lipidique et tensionnel.

Les différentes complications font l'objet d'une section spécifique (cf. *infra*).

V. Traitement

A. Principes généraux

Les objectifs du traitement sont (+++) :

- la normalisation de l'HbA1c (<6,5 % au début de la maladie, tenant compte de la personnalisation des objectifs glycémiques) ;
- l'amélioration des glycémies et de l'insulinosensibilité ;
- la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, dyslipidémie).

Les moyens pour traiter sont :

- l'activité physique ;
- le régime hypocalorique en cas de surcharge pondérale, sans sucres d'absorption rapide ;
- les traitements oraux (tableaux 22.9 et 22.10, figure 22.8) ;
- les analogues du GLP-1 (tableau 22.11) ;
- l'insuline.

Une recommandation récente proposée par la HAS en 2013 a proposé des guides de personnalisation des objectifs glycémiques d'une part, et une priorisation des moyens de traitement, fondée notamment sur des arguments économiques liés au prix des médicaments. Il existe donc une possible discordance entre cette recommandation et les indications des médicaments tels que notés dans leurs AMM.

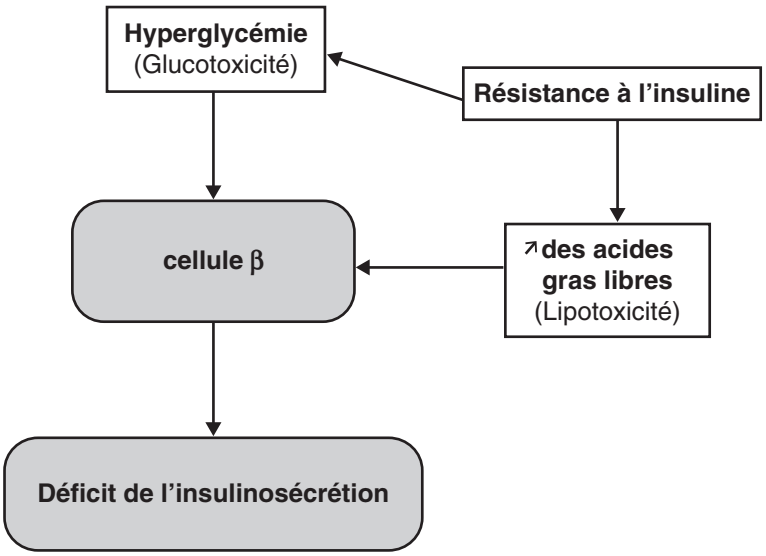


Fig. 22.7. Déclin aggravé de la fonction des cellules β lorsque le diabète est mal contrôlé.

Tableau 22.9. Intérêt et effet métaboliques des antidiabétiques oraux

	Insulinosensibilisateurs	Insulinosécréteurs			
	Biguanides (+++)	**Sulfamides**	**Glinides**	**Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)**	**Inhibiteurs de l'α-glucosidase**
Intérêt	Efficacité sur l'insulinorésistance Absence de prise de poids Médicament de première intention en l'absence de contre-indications Prévention de cancers	Efficacité sur l'insulinosécrétion	Efficacité sur l'insulinosécrétion Utilisable chez le sujet âgé jusqu'à 75 ans Pas de contre-indication rénale (extension d'AMM dans l'insuffisance rénale même sévère) Durée d'action courte avec absence de prise du cp. si pas de prise alimentaire	Absence d'hypoglycémie Utilisable chez le sujet âgé Amélioration des glycémies postprandiales Absence de prise de poids Utilisables dans l'insuffisance rénale	Utilisable chez le sujet âgé Utilisable dans le cas d'insuffisance rénale (clairance > 25 ml/min) Utilisable dans le cas d'insuffisance hépatique
Effets métaboliques attendus	1 % HbA1c Protection cardiovasculaire	1 % HbA1c	1 % HbA1c	0,5 à 1 % HbA1c	0,5 % HbA1c

Tableau 22.10. Classification des antidiabétiques oraux

	Insulinosensibilisateurs	Insulinosécréteurs			
	Biguanides	**Sulfamides**	**Glinides**	**Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)**	**Inhibiteurs de l'α-glucosidase**
Principal mode d'action	Réduction de l'insulinorésistance, surtout au niveau hépatique	Stimulent l'insulinosécrétion	Stimulent l'insulinosécrétion Durée d'action courte qui « couvre le repas »	Inhibition de l'activité de la DPP-4, enzyme détruisant le GLP-1 Augmentation de l'insulinosécrétion en fonction de la glycémie Diminution des glycémies postprandiales	Empêchent l'hydrolyse des glucides complexes (amidon) Retardent l'absorption du glucose Atténuent le pic postprandial (20 %)
Effets secondaires	Digestifs : douleurs abdominales, diarrhée ; fréquents et souvent transitoires ; à prendre au milieu ou en fin de repas Pas de risque d'hypoglycémie, sauf si alcool Acidose lactique : risque nul si respect des contre-indications	Risque d'hypoglycémie surtout par dosage inadapté aux besoins et interaction médicamenteuse Allergie	Risque d'hypoglycémie moindre et durée plus courte qu'avec les sulfamides Absence d'allergie croisée avec les sulfamides	Infection ORL Allergie	Troubles digestifs : flatulences, diarrhées augmentation progressive de la posologie
Contre-indications	Pathologie aiguë Insuffisance rénale (mais il existe une discordance entre les données de l'AMM très strictes et les recommandations HAS 2013 qui suggèrent une utilisation à pleine dose jusqu'à 60 ml/min et à demi-dose max entre 60 et 30 ml/min et l'arrêt en deçà) Insuffisance hépatique Hypoxie tissulaire, insuffisance cardiaque (mais cette restriction tend à disparaître elle aussi) Insuffisance respiratoire	Grossesse et allaitement Insuffisance hépatique sévère Insuffisance rénale sévère Allergie aux sulfamides Association au myconazole	Grossesse Allaitement Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale sévère ou modérée Insuffisance hépatique (taux d'ASAT ou ALAT 3fois la normale) : surveillance tous les 3 mois la 1re année Insuffisance cardiaque	Maladies digestives

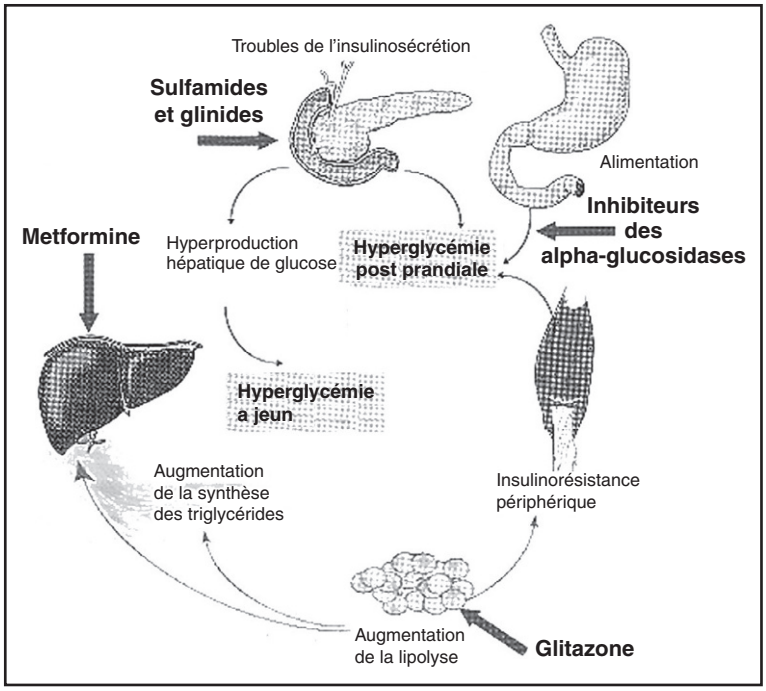


Fig. 22.8. Différents sites d'action des antidiabétiques oraux.

Tableau 22.11. Agonistes ou analogues du GLP-1

Administration	Par voie sous-cutanée
Mode d'action	Augmentation de l'activité GLP-1 Augmentation de l'insulinosécrétion liée à la glycémie Réduction du glucagon ?
Intérêt	Amélioration des glycémies pré- et surtout postprandiales Absence d'hypoglycémie Perte de poids Amélioration des dyslipidémies, de l'HTA et peut-être de la stéatose
Effets secondaires	Digestifs : nausées, vomissements, diarrhées Hypoglycémies en cas d'association aux insulinosécréteurs Rares cas d'insuffisance rénale
Contre-indications	Insuffisance rénale Antécédents de pancréatopathie Absence d'expérience chez l'enfant
Effets métaboliques attendus	Diminution de 1 à 1,5 % de l'HbA1c

On notera aussi la publication en 2014 du document HAS intitulé Guide Parcours de soins – Diabète de type 2 de l'adulte, qui fixe les situations suivantes :

- le repérage, le diagnostic et la prise en charge initiale ;
- la prescription et les conseils d'une activité physique adaptée ;
- la prescription et les conseils diététiques adaptés ;
- l'initiation d'un traitement par insuline ;
- la découverte d'une complication ;
- le dépistage et la prise en charge du diabète gestationnel.

B. Surveillance glycémique

1. Surveillance de l'HbA1c

Elle est essentielle à la surveillance du traitement et à l'évaluation du risque de complications.

Un objectif personnalisé est à transmettre au patient.

Les recommandations concernent le dosage à faire tous les 3 mois.

Les objectifs d'HbA1c seront modulés selon le profil du patient qui tiendra compte de l'âge (personnes âgées et niveau de fragilité, la durée du diabète, les événements cardiovasculaires et le degré de fonction rénale) (tableau 22.12, HAS 2013).

Tableau 22.12. Personnalisation de l'objectif d'HbA1c des sujets diabétiques de type 2 (HAS, 2013)

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec diabète de type 2	≤ 7 %
	Diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire	≤ 6,5 %[1]
	Diabète de type 2 : – avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) – ou avec des complications macrovasculaires évoluées – ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents cardiovasculaires	Patients avec antécédents de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec antécédents de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : – infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque – atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur proximal) – atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) – artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique – accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois)	≤ 8 %

Patients avec insuffisance rénale chronique	IRC modérée (stades 3A et 3B)[2]	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)[2]	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5 %
	Durant la grossesse	≤ 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en postprandial à 2 h

1. Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des α-glucosidases).
2. Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m², 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m², stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² et 5 : < 15 ml/min/1,73 m².

2. Autosurveillance glycémique

Traitement oral

L'autosurveillance glycémique n'est pas systématique ; elle est nécessaire en cas de pathologie déséquilibrant le diabète ou de modification du traitement du diabète.

L'assurance maladie a introduit la notion de 200 bandelettes réactives remboursées par an pour les sujets diabétiques qui ne reçoivent pas d'insuline, avec une possibilité de dépasser ce nombre pour les sujets recevant des traitements susceptibles de provoquer des hypoglycémies.

L'autosurveillance glycémique est un outil précieux d'éducation :

- pour sensibiliser le patient à l'intérêt de la diététique et de l'exercice physique régulier ;
- pour déterminer la posologie d'un sulfamide hypoglycémiant au début ou lors d'un changement d'hypoglycémiant, ou après ajout d'un traitement pouvant modifier l'insulinosécrétion ou l'insulinosensibilité (inhibiteur de l'enzyme de conversion, par exemple) ;
- lors d'une maladie intercurrente ou de la prescription d'un médicament diabétogène ;
- pour suivre l'évolution de l'insulinopénie.

Le protocole d'autosurveillance glycémique est le plus souvent de 1 à 3 cycles hebdomadaires, à jeun au réveil, à 12 h avant le déjeuner et à 17 h.

Diabète insulinotraité

L'autosurveillance glycémique est nécessaire pour l'adaptation des doses d'insuline. Il faut au minimum autant de contrôles capillaires que d'injections.

La surveillance glycémique : ce que le patient doit savoir

HbA1c : fraction de l'hémoglobine susceptible de se glyquer de façon stable ; elle permet d'estimer l'équilibre glycémique des 2 à 3 mois précédant le prélèvement. Ce n'est pas une moyenne des glycémies, le sucre collé à l'Hb ne se « décolle » pas en cas d'hypoglycémie.
Dosage à faire tous les 3 à 4 mois.
Objectif d'HbA1c défini pour chaque patient : objectif dont le patient doit être informé.
L'absence d'hypoglycémie est également un critère d'équilibre du diabète.

C. Prise en charge thérapeutique (+++)

1re étape – Règles hygiénodiététiques

Activité physique

Elle peut nécessiter au préalable une évaluation cardiologique et podologique. Un référentiel de la SFD publié en 2013 fait le point sur cette question de façon exhaustive.

Intérêt de l'exercice physique régulier

Les intérêts sont nombreux :

- diminution de l'incidence du diabète de type 2 dans une population à risque ;
- amélioration de l'insulinorésistance et des paramètres métaboliques (action brève, de 24 à 30 heures) ;
- amélioration des chiffres tensionnels à l'effort ;
- augmentation de la masse maigre et diminution de la masse grasse, sans modification pondérale notable en l'absence de contrôle alimentaire associé.

Type d'exercice physique

On conseille de combiner exercices d'endurance (marche, vélo ou natation) et exercices de résistance (renforcement).

Les exercices d'endurance sont assez simples à mettre en œuvre. Leur intensité doit être adaptée :

- exercice d'intensité modérée (40 à 60 % VO_{2max} ou 3 à 6 MET) et longue durée (≥ 30 minutes) ;
- exercice intense (> 60 % VO_{2max} ou > 6 MET, le patient transpire et a une accélération franche de la fréquence respiratoire). Ces séances peuvent être ajoutées à l'exercice modéré avec des durées plus courtes (3 sessions de 20 minutes à forte intensité au lieu de 5 sessions de 30 minutes d'intensité modérée).

Un début progressif pourra bénéficier de l'aide de professionnels de sport et santé.

Profiter des actes de la vie courante, ludiques et professionnels.

L'intensité est progressive et adaptée au contexte personnel de sédentarité, sans dépasser 50 à 70 % de la FMT — fréquence cardiaque maximale théorique, qui se calcule selon la formule : *FMT = 220 – âge* ; par exemple, pour un sujet de 50 ans, la FMT est de 170 et la fréquence cardiaque à l'effort ne doit pas dépasser (170 × 70 %) 119 battements/min.

Durée de l'exercice physique

Au moins 30 minutes par jour, par tranches d'au moins 10 minutes.

Insister sur la lutte contre les comportements sédentaires et favoriser les déplacements à pied ou à vélo ; la montée des escaliers peut constituer une activité physique urbaine.

L'objectif est d'obtenir au minimum 150 minutes par semaine (3 à 5 sessions) et au moins 3 séances par semaine et pas plus de 2 jours sans activité physique.

Contre-indications

Les contre-indications sont les suivantes :

- insuffisance coronarienne non stabilisée ;
- rétinopathie proliférante non stabilisée ; une rétinopathie stable ne doit pas conduire à l'éviction de l'activité.

Surveillance

Surtout en cas de risque d'hypoglycémie, dans la période de reprise d'activité ou d'intensité ou durée inhabituelles, avec résultats consignés sur un carnet de surveillance et au moins au départ des résultats avant et après l'activité.

Le bénéfice de l'activité notamment d'endurance est marqué notamment en période postprandiale.

Il faut surveiller aussi les pieds avant et après exercice et s'assurer que l'équipement est adapté (notamment le chaussage).

Noter que la prescription de l'exercice physique est un acte médical nécessitant une évaluation des risques du patient et de ses capacités.

Activité physique : ce que le patient doit connaître

Faire connaître :
- l'effet bénéfique de l'exercice physique ;
- l'amélioration de la masse musculaire ;
- l'intérêt des activités quotidiennes, telles que ménage, bricolage, jardinage, économiser sa voiture, monter les escaliers à pied, etc. ;
- la progression, la durée et l'intensité de l'exercice ainsi que l'adaptation à chacun selon l'avis médical.

Alimentation

On rappellera ici les éléments issus du référentiel 2014 de la SFD consacré à la nutrition : régime diabétique hypocalorique (si excès pondéral), équilibré, sans sucres d'absorption rapide. Les objectifs sont la perte de 5 à 10 % du poids au diagnostic de la maladie en cas de surcharge pondérale, et la correction avant tout des troubles du comportement alimentaire (grignotages).

Prescription diététique

La prescription diététique doit tenir compte :
- du poids du sujet ;
- de son activité physique ;
- de ses habitudes alimentaires ;
- de ses interdits éventuels (+) ;
- de ses coutumes ethniques (+) ;
- de ses contraintes professionnelles (+).

Principes généraux

Apport calorique adapté au poids.

La répartition est la suivante, à raison de trois repas journaliers :
- glucides : 50–55 % (moins en cas d'hypertriglycéridémie ou d'obésité morbide) ;
- lipides : 30–35 % ;
- protides : 20 %, représentant 1 g/kg (poids) par jour.

Particularités des glucides

Il s'agit de limiter les sucres purs sans les « diaboliser » : sucre, bonbons, miel, confiture, boissons sucrées.

Les glucides doivent être pris au sein d'un repas mixte (la consommation de légumes et de féculents permet une meilleure absorption des glucides et abaisse le pic prandial d'hyperglycémie) et les aliments à index glycémique bas seront privilégiés, tels que pâtes, légumes secs, céréales, pain complet.

À titre d'exemple, 100 g de féculents cuits (soit 20 g de glucides) sont l'équivalent de :
- 100 g de pommes de terre, pâtes, riz, semoule cuits ;
- 60 g de légumes secs (lentilles, haricots blancs) ;
- 40 g de pain ;
- 30 g de farine ou de céréales.

Autre exemple, un fruit de 150 g (soit 15 g de glucides) correspond à :
- 1 pomme, orange, poire, pêche ou brugnon ;
- ½ pamplemousse ;
- 2 clémentines ;

- 3 abricots ;
- 4 prunes ;
- ½ banane ;
- 250 g de fraises, framboises ou groseilles ;
- 100 g de raisins ;
- 12 cerises.

2e étape – Règles hygiénodiététiques associées au traitement médicamenteux

Antidiabétiques oraux

Ils sont regroupés dans les tableaux 22.9 et 22.10. Ils sont largement abordés dans la recommandation SFD sur les stratégies médicamenteuses pour la prise en charge du diabète de type 2 publiées en 2013.

Nous ne parlerons pas ici des thiazolidine diones, retirées du marché français (mais pas européen), en rappelant que la metformine est la prescription première, suivie des sulfamides (selon la HAS) et, selon les cas, les inhibiteurs de la DPP-4 ou les inhibiteurs de l'α-glucosidase (beaucoup moins utilisés cependant).

Le tableau de la recommandation HAS avec les différents moyens de traitement en fonction de l'écart entre l'objectif d'HbA1c et le niveau actuel doit être bien connu. De façon simple, et dans le cas le plus général, il va de la monothérapie orale par metformine à la bithérapie avec les sulfamides, à une possible trithérapie avec les inhibiteurs de la DPP-4 avant le recours aux injectables, notamment l'insuline.

Cet algorithme est rappelé en figure 22.9.

Insulinothérapie

Quand ?

Plusieurs signes entrent en jeu pour déterminer la mise en place d'une insulinothérapie :

- signes d'insulinorequérance (amaigrissement, asthénie, amyotrophie) qui peuvent s'exprimer par le syndrome polyuro-polydipsique ;
- après avoir vérifié l'observance thérapeutique du patient ;
- lorsque l'HbA1c reste supérieure aux objectifs fixés avec le patient, notamment sous antidiabétiques oraux (ce qui définit en général l'échec du traitement oral) : on suivra alors l'algorithme de la HAS ;
- contre-indications ou intolérance aux hypoglycémiants oraux ou aux analogues du GLP-1 ;
- dans certaines situations transitoires telles que des affections intercurrentes (plaie de pied, chirurgie, après un accident coronarien, grossesse, etc.).

Comment ?

Insulinothérapie combinée

Elle consiste en une injection d'insuline combinée à des hypoglycémiants oraux. La poursuite des antidiabétiques oraux autres que la metformine n'est pas obligatoire.

Elle est réalisée en l'absence de contre-indication aux hypoglycémiants oraux et lorsque l'insulinorequérance n'est encore que partielle.

La procédure est la suivante :

- commencer par une injection d'insuline intermédiaire (NPH) au coucher ou d'analogue lent (Insuline glargine Lantus®, insuline détémir Lévémir®) ; on notera que la HAS 2013 met en avant l'insuline NPH en première intention ;
- possibilité de faire l'injection à d'autres moments que le coucher en cas d'utilisation du lantus® ;

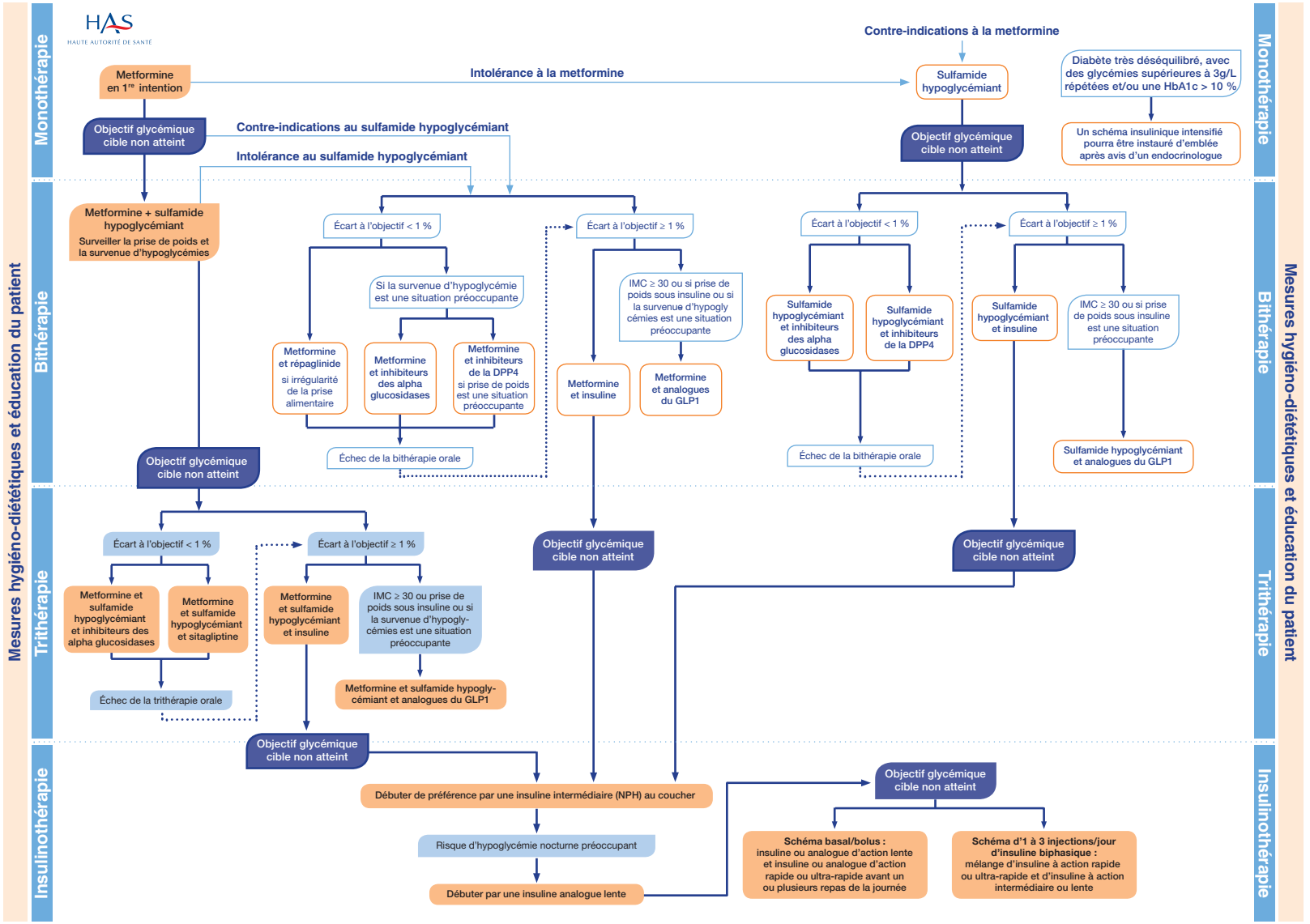


Fig. 22.9. Algorithme de stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2.
(D'après : Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS, 2013.)

- débuter par 0,2 U/kg de poids par jour, en adaptant progressivement la dose selon la glycémie capillaire à jeun (dose moyenne de 40 U par jour ou 0,45 U/kg et objectif glycémique habituel au réveil 1,10 g/l).

Les intérêts d'une insulinothérapie combinée sont les suivants :

- simplicité de l'adaptation de la dose d'insuline sur la glycémie du matin ;
- efficacité comparable de ce schéma à 2 injections d'insuline par jour pour une moindre prise de poids ;
- nécessité d'une insulinosécrétion résiduelle ; ne peut donc être que transitoire.

Insulinothérapie exclusive

Elle consiste habituellement en 2 à 4 injections d'insuline. Avec l'aggravation progressive de l'insulinorequérance, l'insulinothérapie peut avec le temps nécessiter 3 voire 4 injections quotidiennes pour atteindre les objectifs fixés. À ce stade, il est recommandé de prendre l'avis du spécialiste en diabétologie (Guide Parcours de soins, HAS 2014).

Différents schémas et différentes insulines peuvent être utilisés :

- mélange rapide/intermédiaire ;
- schéma basal-bolus.

Dans ces situations, l'autosurveillance glycémique pluriquotidienne est nécessaire et la gestion de l'insulinothérapie rejoint celle du diabète de type 1.

L'insulinothérapie est une contre-indication au renouvellement du permis poids lourd (C, D, E), sauf avis spécialisé favorable. Les conditions d'accès au permis de conduire se sont modifiées et sont disponibles en ligne (Permis de conduire et contrôle médical pour raisons de santé, mise à jour le 16 janvier 2014). La personne diabétique doit se soumettre elle-même à un contrôle médical auprès d'un médecin agréé par la préfecture du lieu de résidence.

Traitement du diabète de type 2 : ce que le patient doit savoir

La prise en charge est globale.
Le patient doit connaître ses objectifs thérapeutiques personnalisés :
– pondéral ;
– HbA1c ;
– lipidiques ;
– tensionnels.
Il doit connaître les moyens utilisés :
– sevrage tabagique ;
– activité physique ;
– diététique ;
– médicamenteux ;
– nécessité de l'observance thérapeutique.
Il doit rapidement être informé de la nécessité probable d'utiliser l'insuline dans l'évolution naturelle de la maladie, du fait de l'aggravation de l'insulinopénie.

Points clés

- Le diabète de type 2 correspond à la forme la plus fréquente d'hyperglycémie chronique.
- La physiopathologie associe une anomalie de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité.
- L'objectif du traitement repose sur des objectifs glycémiques (HbA1c < 6,5 % au début de la maladie puis 7 %, à personnaliser) mais également tensionnels, lipidiques et pondéraux; le diabète de type 2 nécessite une prise en charge globale de la pathologie et de ses complications.
- À long terme, l'objectif est de limiter les complications qui sont l'enjeu de cette pathologie chronique.
- Le traitement repose sur un trépied de moyens thérapeutiques : modifications alimentaires, activité physique régulière et intervention médicamenteuse (antidiabétiques oraux, analogues du GLP-1 et/ou insuline).
- L'évolution naturelle de la maladie se fait vers une insulinopénie qui nécessitera à moyen ou long terme le recours à une insulinothérapie.

Complications dégénératives et métaboliques du diabète

I. Physiopathologie des complications vasculaires
II. Rétinopathie diabétique
III. Néphropathie diabétique
IV. Neuropathie diabétique
V. Macroangiopathie
VI. Pied diabétique
VII. Autres complications
VIII. Complications métaboliques du diabète

La souffrance vasculaire au cours du diabète concerne l'intégralité des vaisseaux de l'organisme, quels que soient leur taille et les tissus qu'ils irriguent. Cette souffrance a parfois une traduction clinique : on distingue classiquement les complications microangiopathiques (rein, œil, nerf) des complications macroangiopathiques, qui consistent en une athérosclérose accélérée, avec certaines spécificités. La présence d'un diabète augmente considérablement plus le risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (augmentation de 6 à 10 fois), que celui de coronaropathie (augmentation de 2 à 4 fois) ou d'accident vasculaire cérébral ischémique (2 fois).

L'hyperglycémie chronique est la force motrice de ces complications, de façon majeure pour les complications microangiopathiques et de façon importante, au même titre que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie ou le tabagisme, pour les complications macroangiopathiques (+++).

On rappellera que la place du spécialiste en diabétologie est difficile pour une maladie qui intéresse les médecins généralistes en premier lieu. Mais il faut rappeler que l'avis du diabétologue est recommandé en cas de complications du diabète (Guide Parcours de soins, HAS 2014).

I. Physiopathologie des complications vasculaires

Bien que secondaire à un facteur unique, l'hyperglycémie, la physiopathologie des complications vasculaires ne se résume pas à une voie biochimique pathologique. De plus, des anomalies associées (par exemple, une dyslipidémie fréquente) exercent leurs propres effets, isolément ou en synergie avec ceux de l'hyperglycémie.

La physiopathologie des complications combine une agression des vaisseaux, surtout patente au niveau endothélial, et une inhibition de mécanismes cellulaires de défense ou de réparation (figure 22.10).

L'agression découle de l'excès de glucose disponible du fait du diabète, qui entre en abondance dans les cellules endothéliales, mais aussi dans les cellules musculaires lisses, les péricytes et les cellules apparentées, dont la captation de glucose, dépendante du transporteur GLUT 1, n'est pas régulée par l'insuline (figure 22.10). Pour ces cellules, en particulier la cellule endothéliale, cette abondance de substrat énergétique est profondément anormale.

Le flux dans la voie de la glycolyse est très augmenté : des voies habituellement mineures — voie du sorbitol, voie des hexosamines, activation de la PKC, synthèse de produits avancés de la glycation (AGE), qui sont des modifications irréversibles de molécules, notamment de protéines, par le glucose — sont débordées et leurs produits nuisent à l'équilibre de la cellule (figure 22.11).

Par ailleurs, ce flux dans la voie de la glycolyse aboutit à la mitochondrie, dont les systèmes de protection dans les transferts d'électrons (mécanismes antioxydants) sont inondés et insuffisants. Des espèces oxygénées réactives (ROS) sont générées en excès et vont aléatoirement réagir avec telle ou telle molécule, la modifiant définitivement : c'est le stress oxydant lié à

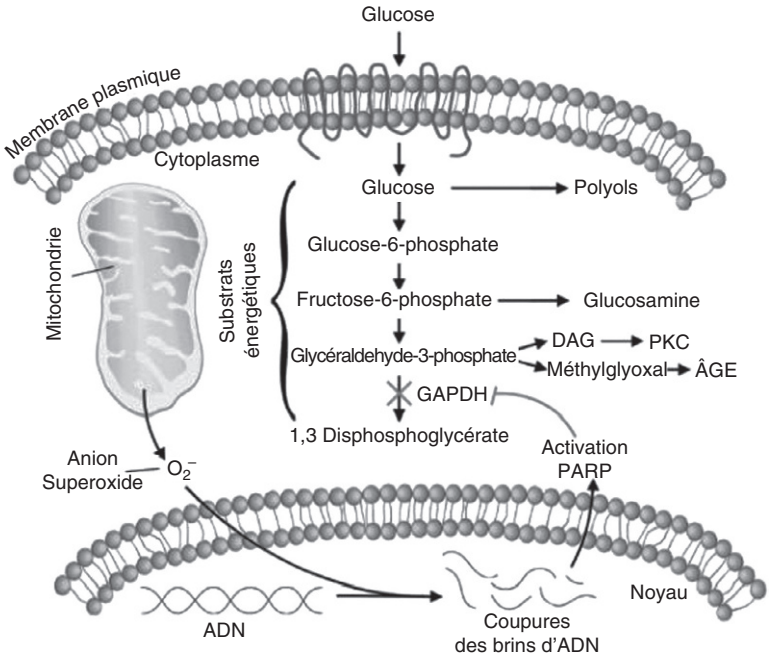


Fig. 22.10. Processus fondamental de la physiopathologie des complications du diabète.

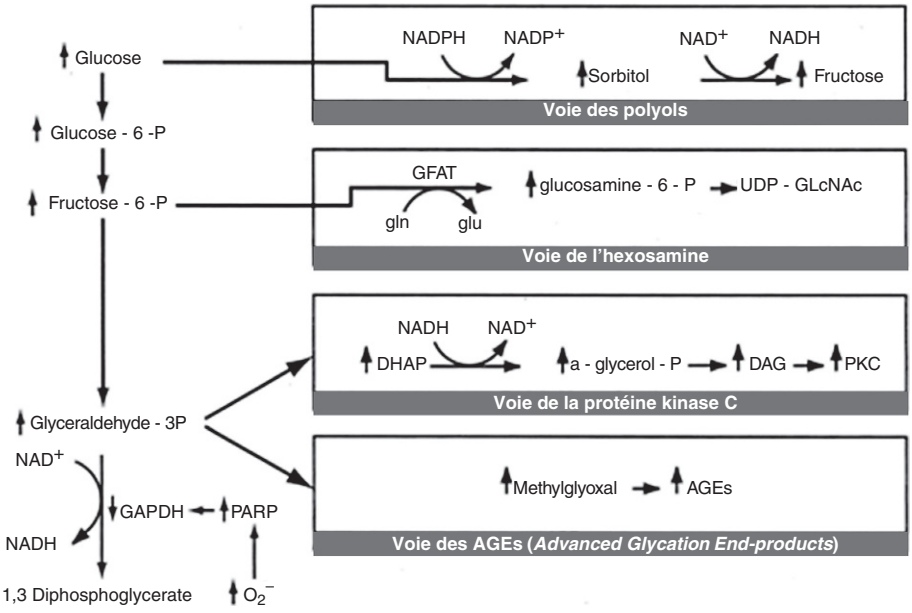


Fig. 22.11. Impact de l'élévation de la glycémie sur les voies métaboliques de toxicité cellulaire.
(D'après Brownlee M. Diabetes 2005 ; 54 : 1615–1625.)

l'hyperglycémie. La cellule va être modifiée, ne pas assurer correctement sa fonction (dysfonction endothéliale), voire disparaître.

D'autres systèmes participent à l'agression tissulaire et endothéliale :

- inflammation ;
- activation du système rénine-angiotensine ;
- voies profibrosantes ;

- voies induites par l'hypoxie.

Tandis que les systèmes de protection qui sont rendus moins efficaces par le diabète incluent :

- antioxydants ;
- anti-inflammatoires ;
- cellules progénitrices vasculaires ;
- angiogenèse, artériogenèse.

Selon les tissus, ce déséquilibre entre agressions et mécanismes de défense induira des conséquences soit communes (épaississement des membranes basales, troubles de la perméabilité vasculaire), soit spécifiques (plutôt prolifération vasculaire comme dans la rétine ou perte progressive et fibrose comme dans le rein).

II. Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une caractéristique du diabète : la définition du diabète repose sur la mesure du risque de voir apparaître une rétinopathie. C'est une complication chronique de l'hyperglycémie : elle n'est jamais présente au début du diabète de type 1. Sa présence au moment du diagnostic du diabète de type 2 est le témoin du retard au diagnostic de diabète, marqué par des années d'hyperglycémie modérée et ignorée. La démonstration par l'étude DCCT que l'on peut prévenir l'apparition de la rétinopathie ou retarder sa progression par le contrôle des glycémies est une date important de l'histoire de la diabétologie.

C'est *la* complication dont on peut éviter les conséquences cliniques graves (cécité) dans quasi tous les cas :

- examen ophtalmologique au diagnostic et surveillance annuelle ;
- optimiser le contrôle glycémique et lutter contre l'HTA ;
- traitement par laser (photocoagulation) si rétinopathie proliférante ou pré-proliférante sévère ;
- laser et/ou injections intravitréennes d'anti-VEGF dans la maculopathie œdémateuse.

A. Épidémiologie

Les données épidémiologiques classiques indiquaient une prévalence de plus de 90 % de la rétinopathie après 30 ans de diabète, dont 30 à 40 % de formes menaçant le pronostic visuel. Dans le diabète de type 1, les données plus récentes, après le DCCT, montrent à durée égale de diabète une réduction du risque de rétinopathie, conséquence de l'amélioration de la prise en charge du diabète. Quant à la cécité, elle ne devrait plus se voir, car nous avons les moyens de prévenir les formes graves de rétinopathie, de les dépister et de traiter les lésions à risque. En France, selon l'étude ENTRED, 3,9 % des diabétiques déclarent la perte de la vision d'un œil, quelle que soit son origine ; de plus, 16,6 % des patients ont déclaré avoir bénéficié d'un traitement ophtalmologique par laser, en raison d'une atteinte oculaire due au diabète ou à une autre pathologie. Le diabète reste pourtant la première cause de cécité acquise en France chez les moins de 50 ans (+++).

Les deux principaux facteurs de risque de diabète sont la durée de l'hyperglycémie et l'intensité de celle-ci. Les facteurs de risque de rétinopathie sont présentés dans le tableau 22.13.

B. Physiopathologie

Ce qu'on connaît le mieux de la rétinopathie concerne les anomalies que l'on peut voir des vaisseaux du plexus vasculaire interne (microangiopathie). Il est possible qu'elles soient précédées par des anomalies du tissu neural lui-même qu'on ne sait pas bien évaluer. Globalement

Tableau 22.13. Facteurs de risque de rétinopathie

Facteurs modifiables	Facteurs non modifiables	Situations à risque
Contrôle glycémique (+++) Pression artérielle (++) Tabac Dyslipidémie Protéinurie	Durée de diabète (+++) Âge Prédisposition génétique	Puberté Grossesse Amélioration rapide des glycémies après une longue période de mauvais contrôle

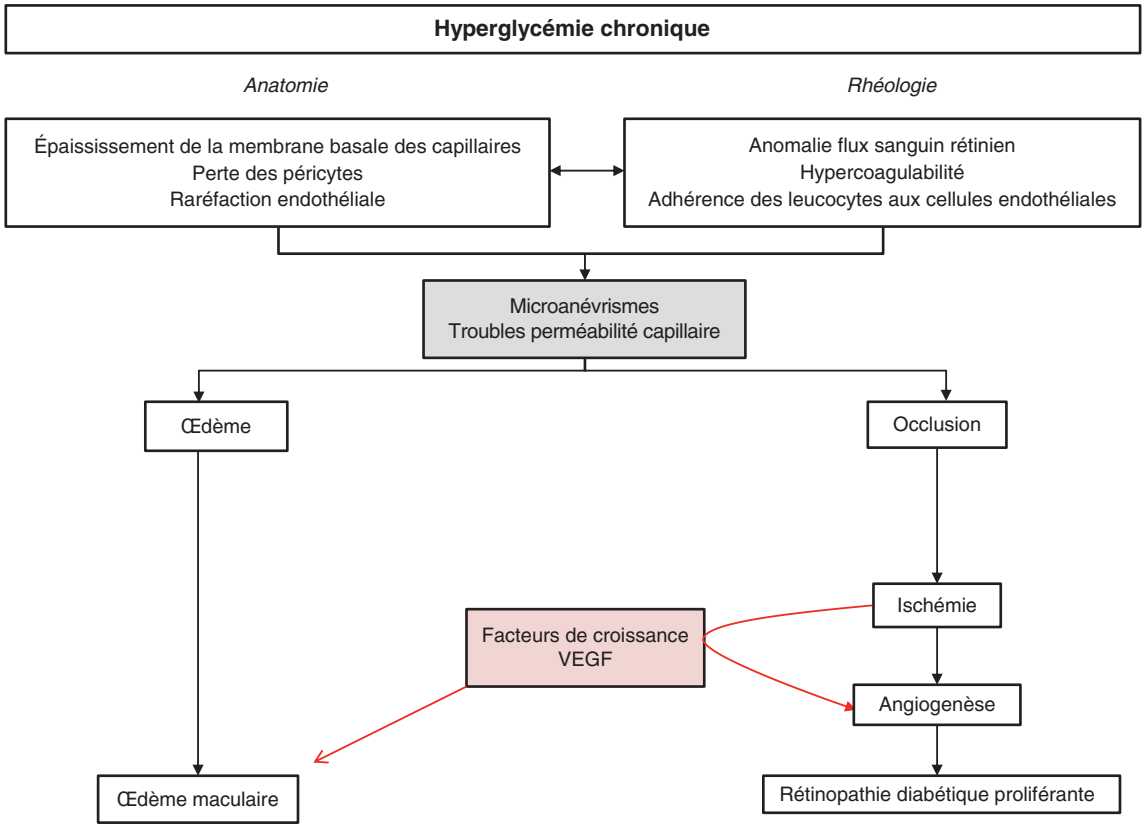


Fig. 22.12. Conséquences des anomalies vasculaires dans la physiopathologie de la rétinopathie.

les anomalies vasculaires peuvent prendre deux directions distinctes mais non mutuellement exclusives (figure 22.12) : une voie va conduire à l'occlusion des capillaires rétiniens avec, en conséquence, une ischémie de la rétine et la sécrétion de facteurs proangiogéniques, au premier rang desquels le VEGF. Cette sécrétion de facteurs proangiogéniques par la rétine ischémique aboutit à la formation de néovaisseaux, situés en avant de la rétine, à l'interface avec le vitré. Trois complications de la présence de ces néovaisseaux menacent immédiatement le pronostic visuel :

- le saignement entre la rétine et le vitré, improprement appelé hémorragie intravitréenne ;
- la traction exercée sur la rétine, c'est le décollement de rétine ;
- l'hypertonie oculaire, lorsque les néovaisseaux et la fibrose qui les entoure obstruent les canaux de résorption de l'humeur aqueuse.

La rétinopathie peut prendre une deuxième voie, plus fréquemment dans le diabète de type 2, avec altérations de la perméabilité des capillaires aboutissant à un œdème de la rétine, dangereux lorsqu'il se situe au niveau de la macula, siège de la vision fine. Le VEGF est aussi impliqué dans cette évolution de la rétinopathie, par ses propriétés de perméabilisation de la paroi.

La lésion élémentaire de la rétinopathie est le microanévrisme, ectasie de la paroi des capillaires, secondairement associée à des micro-hémorragies puis à l'occlusion capillaire.

La première lésion anatomique visible est la perte des péricytes, cellules apparentées aux cellules musculaires lisses, disparition dont on ne sait pas quel rôle elle joue dans l'histoire naturelle de la rétinopathie.

C. Examens

L'évolution est perfide : les signes fonctionnels (baisse de l'acuité visuelle) sont tardifs, tel patient peut avoir une acuité visuelle à 10/10 avec une rétinopathie proliférante et perdre la vue du jour au lendemain par hémorragie d'un néovaisseau. *C'est dire l'importance du dépistage et du traitement préventif, par le laser, des lésions menaçantes*.

Selon les recommandations de la HAS (2010), une observation du fond d'œil ne paraît pas indispensable tous les ans pour tous les patients diabétiques diagnostiqués :

- en l'absence de rétinopathie diabétique, chez les diabétiques non insulino-traités, équilibrés pour l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la pression artérielle, un intervalle de dépistage de 2 ans est suffisant après un examen du fond d'œil de référence ;
- en cas de diabète et/ou de pression artérielle mal contrôlés, un examen au moins annuel est nécessaire ;
- pour la femme enceinte diabétique (hors diabète gestationnel), il est recommandé un dépistage avant la grossesse, puis trimestriel et en *post-partum*.

Les outils de la surveillance des yeux de diabétiques sont :

- l'examen ophtalmologique, qui doit être complet avec examen de la rétine au biomicroscope et prises de clichés rétiniens standardisés, examen du cristallin et du segment antérieur de l'œil, mesure de tonus oculaire et de l'acuité visuelle de près et de loin ;
- la prise de photographies standardisées au rétinographe avec lecture différée par l'ophtalmologue. C'est la méthode de référence pour le dépistage, mais ça n'est qu'une méthode de dépistage : c'est un examen inapproprié pour la surveillance d'une rétinopathie ;
- la tomographie de cohérence optique (OCT) qui évalue l'épaisseur et la structure de la rétine, examen essentiel pour l'évaluation de l'œdème maculaire ;
- l'angiographie rétinienne, d'indication maintenant réduite.

D. Diagnostic de gravité

Il existe un atlas des lésions, très complet et interactif, http://www.mrcophth.com/guidelinesindiabeticretinopathymanagement/diabeticretinopathyatlas.html. Certaines illustrations sont reprises ci-après (figure 22.13).

Les différents signes de rétinopathie permettent une classification selon une échelle de gravité (tableau 22.14).

On distingue souvent l'atteinte de la rétine périphérique responsable de lésion de type ischémique et celle de la rétine centrale (macula) responsable de lésions œdémateuses.

1. Signes au fond d'œil (+++)

- Les signes retrouvés sont initialement :
  - les microanévrismes, apparaissant comme de petites taches rouges (ectasie de la paroi des capillaires rétiniens), premier signe de la rétinopathie diabétique. La rupture

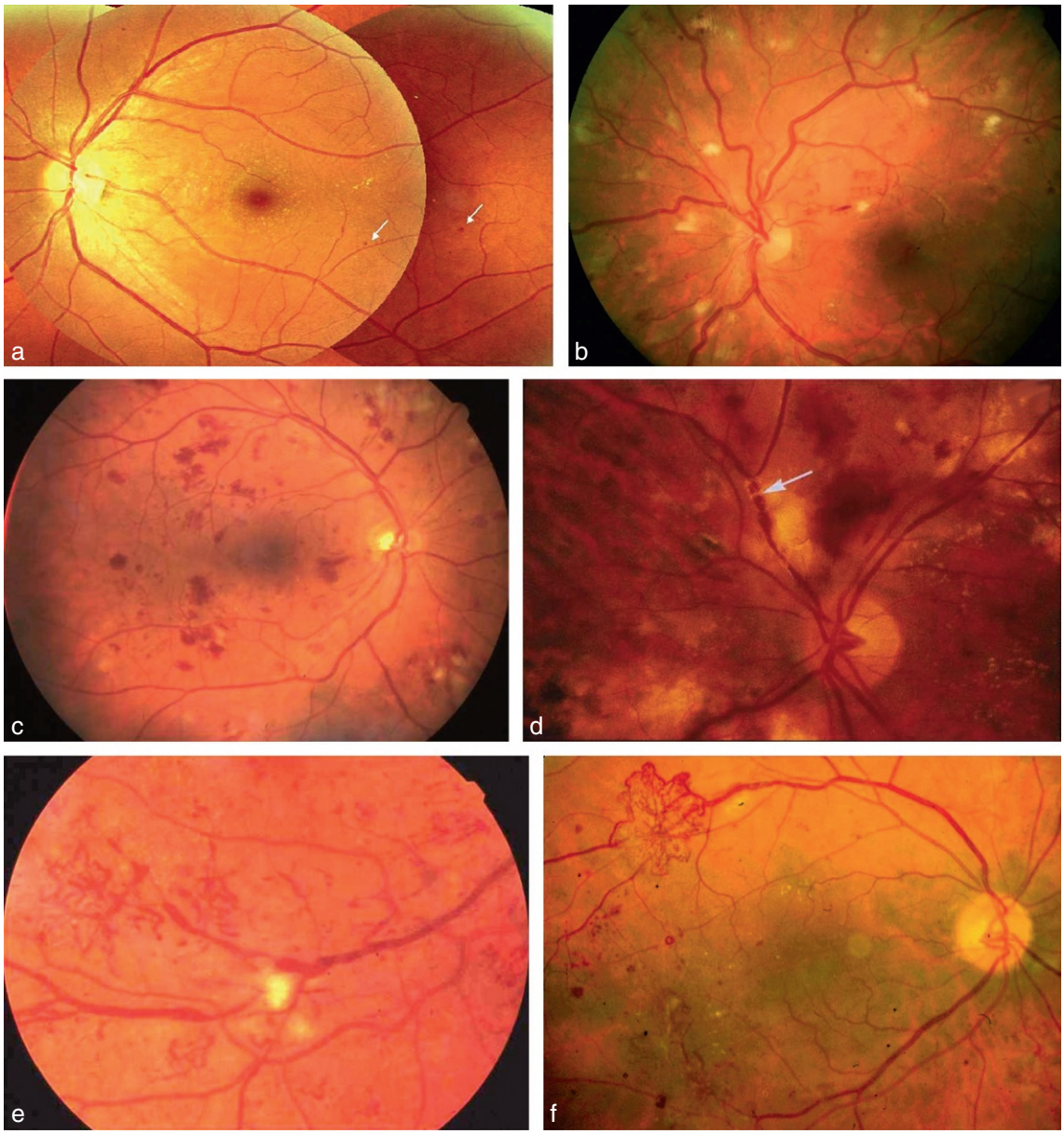


Fig. 22.13. Signes de rétinopathie diabétique au fond d'œil.
a. Microanévrismes, hémorragies ponctuées. b. Nodules cotonneux. c. Hémorragies rétiniennes en taches. d. Irrégularité du calibre veineux (veines en chapelet). e. AMIR (anomalies microvasculaires intrarétiniennes). f. Néovascularisation. (Pr P. Massin, service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, Paris.)

des microanévrismes est la source d'hémorragies, punctiformes ou en flammèche. L'occlusion des capillaires au niveau des microanévrismes est la source de l'ischémie rétinienne, prélude aux néovaisseaux ;

– les exsudats, dépôts jaunâtres qui sont des accumulations extracellulaires de lipides.

- Signes plus sévères (utilisés pour définir le stade de rétinopathie pré-proliférante) :
  – à un stade plus tardif, sont témoins de l'ischémie rétinienne et définissent la rétinopathie pré-proliférante :
    - les nodules cotonneux, blancs, provoqués par l'occlusion des artères rétiniennes terminales ; c'est aussi un signe d'hypertension artérielle non contrôlée ;
    - les irrégularités de calibre des veines et boucles veineuses ;

Tableau 22.14. Classification de la rétinopathie

Classification		Signes au fond d'œil	Risque de progression vers RDP à 5 ans	Rythme de surveillance	Traitement par laser
Pas de rétinopathie					
RD non proliférante	RDNP minime	Microanévrismes	15 %	1–2 ans selon HbA1c et PA	Non
	RDNP modérée	Exsudats, hémorragies	33 %	Annuel	Non
	RDNP sévère (préproliférante)	Modifications veineuses, hémorragies étendues	60 %	3–4 mois	Oui
RD proliférante	RDP minime	Néovaisseaux		3 mois	Oui
	RDP modérée				Oui
	RDP sévère			2–3 mois	Oui
	RDP compliquée	Hémorragie intravitréenne Décollement rétinien Glaucome néovasculaire			Laser, chirurgie
Maculopathie diabétique	Exsudats				
	Œdème maculaire non cystoïde				
	Œdème maculaire cystoïde				
	Maculopathie ischémique				

  - l'ischémie rétinienne est surtout visible en angiographie ;
  - les anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) sont des capillaires dilatés et télangiectasiques, établissant des ponts entre artérioles et veinules ;
  - on admet à ce stade d'atteinte non proliférante sévère (ou pré-proliférante) un diagnostic fondé sur la règle 4/2/1 : 4 quadrants avec nombreux microanévrismes ; 2 quadrants au moins avec anomalies veineuses en chapelet (ou moniliformes) ; 1 quadrant au moins avec nombreuses AMIR.
- Néovascularisation : les néovaisseaux, partent d'une région perfusée en amont d'une ischémie rétinienne ; ils se développent en avant de la rétine, accompagnés d'un tissu fibro-glial et s'attachent à la hyaloïde postérieure. Ils exposent :
  - au décollement de rétine en cas de rétraction du vitré ;
  - aux hémorragies dans l'espace entre la rétine et la hyaloïde postérieure ;
  - au glaucome néovasculaire lorsque les néovaisseaux obturent les canaux de résorption de l'humeur aqueuse. Ces formes sont associées à la rubéose irienne : apparition de néovaisseaux sur l'iris.
- L'œdème maculaire atteint environ 10 % des personnes diabétiques. C'est la principale cause de malvoyance chez le sujet diabétique. C'est un épaississement de la région maculaire lié à l'accumulation de liquide extracellulaire, associé à la rupture de la barrière hématorétinienne interne. L'étude UKPDS a montré un rôle important de l'hypertension artérielle

dans sa physiopathologie. Le rôle du syndrome d'apnées du sommeil est incertain. Il se manifeste par un épaississement de la région maculaire, parfois difficile à voir au biomicroscope. L'OCT (tomographie par cohérence optique) est un examen essentiel pour le diagnostic.

- An niveau maculaire, on peut également observer les signes suivants :
  - épaississement rétinien : œdème maculaire (figure 22.14a) ;
  - aspect cystoïde dans les cas sévères, par formation de microkystes intrarétiniens ;
  - exsudats : dépôts de lipoprotéines, blanc jaunâtre, en couronne autour des anomalies microvasculaires ; aspect sévère de placard exsudatif centromaculaire.
- La maculopathie et la rétinopathie pré-proliférante ou proliférante peuvent coexister et évoluer indépendamment l'une de l'autre.

2. Diabète et baisse d'acuité visuelle

Causes de baisse de l'acuité visuelle liées à la rétinopathie :

- hémorragie intravitréenne ;
- décollement de rétine ;
- glaucome néovasculaire ;
- maculopathie diabétique (baisse de l'acuité visuelle lente, à la différence des causes ci-dessus).

3. Examens complémentaires

Angiographie à la fluorescéine

C'est un complément non systématique du fond d'œil, pour préciser le stade et l'évolutivité d'une rétinopathie au moment de son diagnostic. Elle permet de visualiser particulièrement bien les zones ischémiques et les problèmes de perméabilité capillaire (diffusion de la fluorescéine) (figure 22.14b).

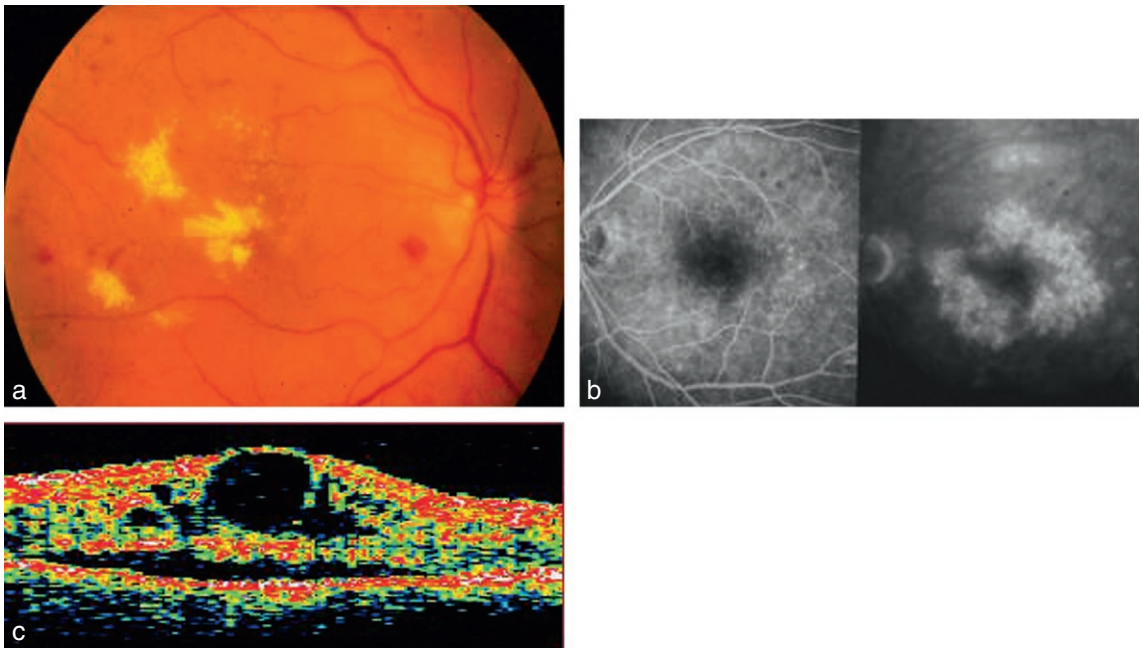


Fig. 22.14. Œdème maculaire.
a. Rétinophotographie. b. Angiographie rétinienne. c. OCT.

Tomographie en cohérence optique

L'OCT (*Optical Coherence Tomography*) permet de détecter l'œdème maculaire (+++) (figure 22.14c).

Échographie en mode B

Seul moyen d'investigation possible en cas d'hémorragie et de perte de transparence (hémorragie du vitré), rarement, à la recherche d'un décollement de rétine sous-jacent.

E. Situations à risque d'évolution rapide

Ces situations nécessitent une surveillance rapprochée :

- adolescence, puberté ;
- grossesse : la « programmation d'une grossesse » concerne également le bilan préalable des complications rétiniennes et leur prise en charge avant la grossesse. Une fois celle-ci débutée, il faudra prévoir une surveillance trimestrielle. La grossesse est une situation à risque d'aggravation de la rétinopathie, avec parfois des rétinopathies proliférantes florides nécessitant un traitement par laser en urgence ;
- après des années de mauvais contrôle, au moment de l'instauration d'un traitement par pompe à insuline ou plus généralement au moment de l'intensification de l'insuline. Les jeunes femmes ayant des antécédents de trouble du comportement alimentaire sont particulièrement à risque ; il s'agira de modérer les objectifs glycémiques à très court terme s'il existe une rétinopathie importante, par un traitement préalable d'une zone ischémique avant l'intensification du traitement. Un examen ophtalmologique à 3 mois est essentiel pour dépister l'aggravation possible ;
- chirurgie de la cataracte : une aggravation est possible, mais également une meilleure évaluation d'une atteinte rétinienne dont l'intensité ne pouvait être correctement précisée du fait de la « barrière » de la cataracte ;
- une poussée hypertensive ou une dégradation de la fonction rénale peuvent entraîner une aggravation de la rétinopathie diabétique.

F. Traitement

Il existe plusieurs modalités de traitement.

1. Équilibre glycémique et tensionnel (+++)

La figure 22.15 illustre le bénéfice du bon contrôle glycémique d'après une étude qui compare, sur une période de 9 ans, l'incidence cumulée de l'aggravation de la rétinopathie chez des diabétiques de type 1, indemnes de rétinopathie initialement, avec un bon contrôle (groupe intensif, environ 7 % d'HbA1c) ou un mauvais contrôle (groupe dit conventionnel, HbA1c de 9 %).

2. Panphotocoagulation rétinienne

Le laser réduit de plus de 50 % le risque de cécité et entraîne une régression de la néovascularisation dans 70 à 90 % des cas. Le laser détruit des photorécepteurs fortement consommateurs en oxygène, supprimant ainsi une partie du stimulus lié à l'hypoxie. En amincissant l'épaisseur de la rétine, il permet à l'oxygène de la circulation choroïde d'atteindre les couches internes. Le meilleur moment pour commencer le laser est la rétinopathie préproliférante, lorsque l'ischémie fait craindre l'apparition à court terme de néovaisseaux.

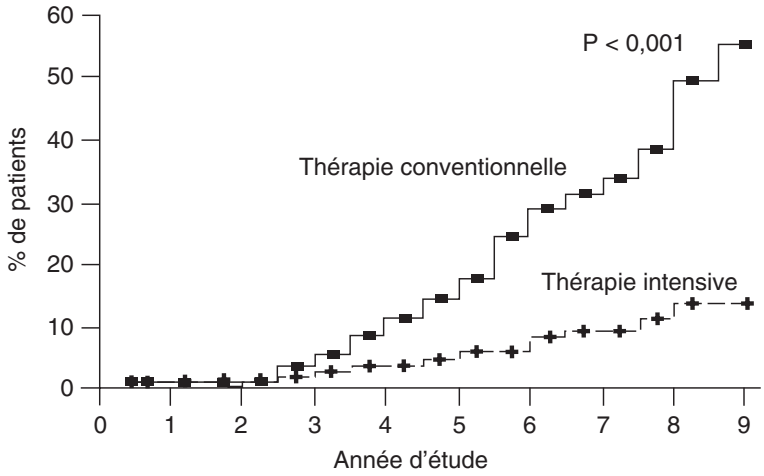


Fig. 22.15. Incidence cumulée de la rétinopathie diabétique en fonction du contrôle glycémique (d'après le DCCT, *Diabetes Control and Complications Trial Research Group*).

Les deux groupes de contrôle glycémique sont : 1) un groupe intensif avec environ 7 % d'HbA1c ; 2) un groupe dit conventionnel avec 9 % d'HbA1c.

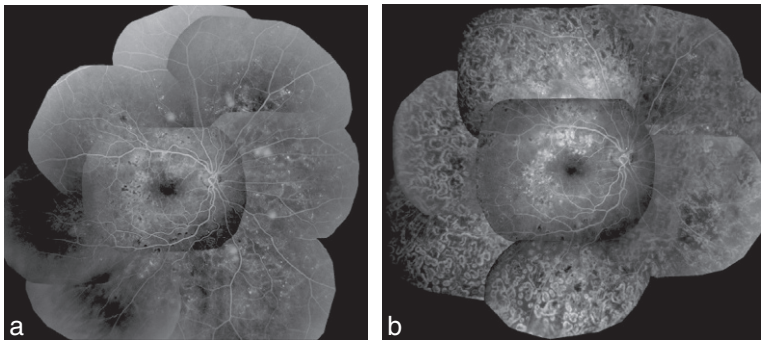


Fig. 22.16. Panphotocoagulation rétinienne.

a. Rétinopathie avant photocoagulation. b. Après laser.

La panphotocoagulation rétinienne (PPR) est réalisée en ambulatoire, progressivement. Elle fixe la rétine et fait régresser la néovascularisation en périphérie des zones ischémiques (figure 22.16).

Dans les formes sévères, florides, ou lorsque les saignements persistent, les traitements par injection intraoculaire d'inhibiteurs du VEGF ont connu un développement rapide et sont associés à une amélioration du pronostic visuel. Ils servent souvent à préparer la chirurgie : vitrectomie avec laser peropératoire.

L'œdème maculaire pose des problèmes thérapeutiques mal résolus :

- l'équilibre de la pression artérielle est essentiel ;
- le laser voit ses indications se réduire aux zones d'exsudats ;
- les traitements par anti-VEGF (ranibizumab, Lucentis®) sont bénéfiques chez 50 % des patients, mais leur effet est transitoire, nécessitant la répétition des injections ;
- les injections intravitréennes de corticoïdes (acétate de triamcinolone, Kénacort®) ont vu leur champ d'application se réduire avec la mise en place de protocole de traitement par anti-VEGF.

Rétinopathie : ce que le patient doit savoir

Le diabète est la première cause de cécité dans les pays industrialisés avant l'âge de 50 ans.
Rôle péjoratif :
– du mauvais équilibre glycémique ;
– de l'ancienneté du diabète ;
– de l'existence d'une HTA mal contrôlée.
Le diabétique doit connaître les points suivants :
– un examen ophtalmologique doit être effectué tous les ans ou tous les 2 ans, dès le diagnostic du diabète ;
– une acuité visuelle normale n'élimine pas une rétinopathie.
Par ailleurs, il doit savoir que les signes suivants, baisse de l'acuité visuelle, troubles de la vision des couleurs, déformations des images et sensation de voile, sont des signes beaucoup trop tardifs.
Les troubles de la réfraction sont fréquents quand la glycémie varie de façon importante et ne doivent pas conduire à la prescription intempestive de nouvelles lunettes.

Autres complications oculaires

Les autres complications oculaires rencontrées peuvent être :
- la cataracte, plus fréquente et plus précoce chez les diabétiques (+++) ;
- le glaucome néovasculaire, complication redoutable de la rétinopathie proliférante ; en revanche, le glaucome chronique n'est pas associé à la rétinopathie ;
- les paralysies oculomotrices, qui peuvent concerner les nerfs oculomoteurs III, IV ou VI, régressant habituellement spontanément en quelques mois ; il s'agit d'une manifestation de mononeuropathie diabétique.

III. Néphropathie diabétique

A. Épidémiologie

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale en Europe (12 à 30 %). Aux États-Unis, il représente plus de la moitié des cas de dialyse. Cette proportion de patients diabétiques dans les centres de dialyse va en croissant, du fait de l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 et de l'espérance de vie prolongée des diabétiques grâce à une meilleure prévention cardiovasculaire primaire et secondaire.

Les diabétiques de type 2 représentent environ trois quarts des diabétiques dialysés.

Pour des raisons essentiellement génétiques, tous les diabétiques ne sont pas concernés par cette évolution péjorative. Seuls 30 % des diabétiques de type 1 environ seront exposés à cette menace, à exposition comparable à l'hyperglycémie chronique.

Associés à la néphropathie :
- risque cardiovasculaire : × 10 chez les diabétiques de type 1 ; × 3–4 chez les diabétiques de type 2 ;
- décès en insuffisance rénale terminale : 25 à 30 % des diabétiques de type 1 ; 5 % des diabétiques de type 2.

B. Physiopathologie (+++)

La néphropathie diabétique est une atteinte glomérulaire, s'accompagnant d'une élévation de la pression intraglomérulaire, secondaire à la souffrance endothéliale décrite dans la section consacrée à la physiopathologie des complications : on constate un déséquilibre du tonus des artères afférentes et efférentes, et les glomérules sont moins à l'abri de la pression artérielle systémique.

Sous l'augmentation de la pression intraglomérulaire, les glomérules se dilatent (les reins des diabétiques sont gros) et filtrent mieux à court terme (les diabétiques ont initialement une hyperfiltration). Les glomérules réagissent, sur l'échelle de plusieurs années, par l'épaississement de leur membrane basale et par la prolifération des cellules mésangiales. Mais progressivement, les qualités fonctionnelles du filtre glomérulaire s'altèrent, il laisse passer de plus en plus d'albumine, elle-même toxique pour les segments distaux du néphron. Les glomérules se sclérosent, la filtration glomérulaire, jusque-là élevée, s'abaisse — la figure 22.17 illustre le point d'inflexion entre l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine et l'élévation, puis le déclin de la filtration glomérulaire : ce point d'inflexion constitue le seuil définissant l'albuminurie pathologique, la « microalbuminurie ».

Lorsque l'excrétion urinaire d'albumine atteint des niveaux détectables par de simples bandelettes urinaires, on parle de macroalbuminurie ou protéinurie.

La toxicité directe du glucose en excès au niveau des différents types cellulaires vulnérables du néphron, dont les podocytes, est une agression en synergie avec les anomalies hémodynamiques décrites ci-dessus.

Ces anomalies hémodynamiques et métaboliques induisent l'activation des voies de l'inflammation et de la fibrose.

Il y a encore 15–20 ans, la protéinurie précédait de 3 à 10 ans l'insuffisance rénale (histoire naturelle illustrée figure 22.18). Aujourd'hui, les traitements néphroprotecteurs limitent cette évolution.

C. Dépistage (+++)

Recommandations officielles concernant l'insuffisance rénale dans le diabète (HAS 2014, Parcours de soins du diabète de type 2 ; HAS 2011, Évaluation du rapport albuminurie/créatininurie ; ANAES 2002, Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte) :

- il convient de pratiquer au moins une fois par an chez le diabétique de type 2 (et une fois par an chez le diabétique de type 1, au-delà de la cinquième année), la recherche d'une protéinurie par la bandelette urinaire standard ; ce test a aussi pour but de rechercher une hématurie et/ou une infection urinaire, qui demandent des explorations spécifiques et qui peuvent fausser l'interprétation de l'albuminurie ;

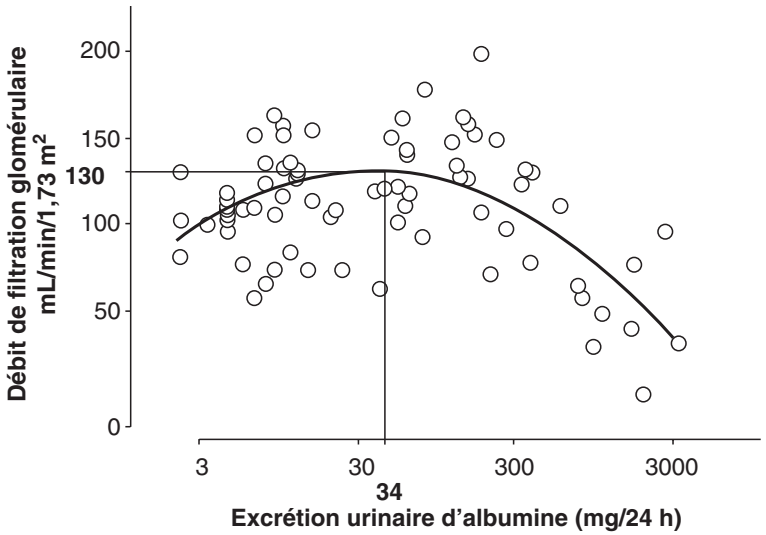


Fig. 22.17. Relation observée entre l'excrétion urinaire d'albumine (moyenne de trois recueils consécutifs des urines de 24 heures) et le taux de filtration glomérulaire (technique de la mesure de la clairance du ^{51}Cr-EDTA).

Observation de 84 patients diabétiques de type 1 consécutifs, sans traitement antihypertenseur : $r = 0{,}576$, $p = 0{,}0001$. Les coordonnées du sommet du modèle parabolique sont : 34 mg/24 heures et 130 ml/min/1,73 m^2.

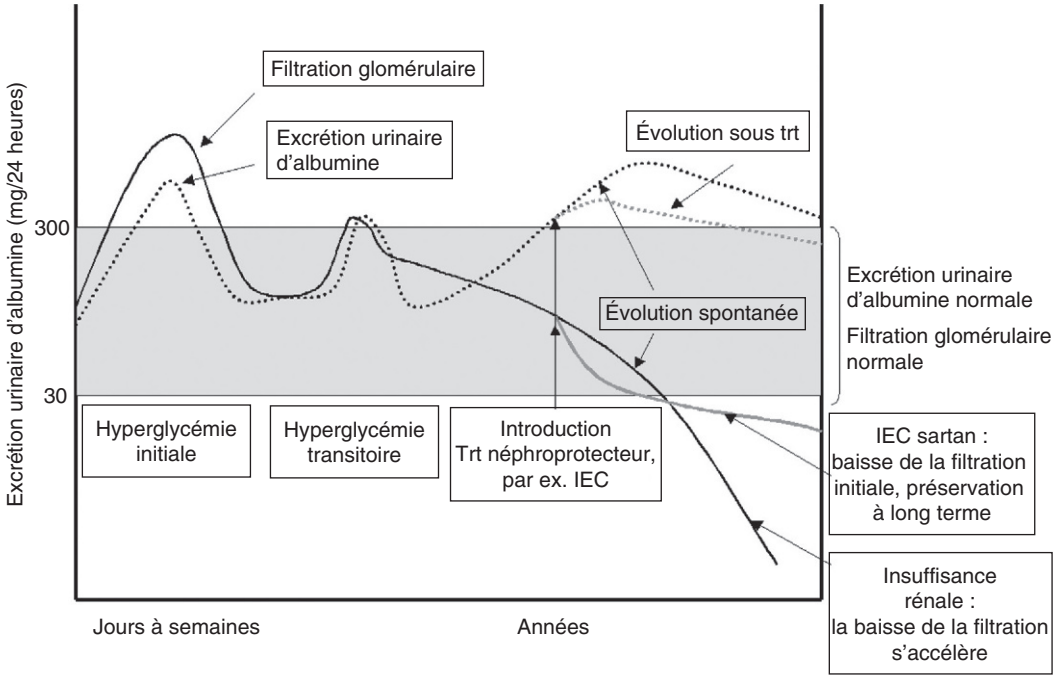


Fig. 22.18. Histoire naturelle : évolution de l'excrétion urinaire d'albumine et de la filtration glomérulaire dans le diabète de type 1, spontanément ou sous l'influence de traitements néphroprotecteurs.
La filtration glomérulaire et l'excrétion d'albumine varient longtemps parallèlement, jusqu'au stade de protéinurie où le déclin de la fonction rénale s'accélère.
trt, traitement ; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion. (D'après : Mogensen C. Diabetes 1983 ; 32 : 64–78.)

- détecter l'excrétion urinaire d'albumine par le rapport Albuminurie/Créatininurie sur échantillon d'urine recueilli à tout moment de la journée plutôt que le recueil des urines des 24 heures ; le résultat sera considéré comme pathologique (ce qui est mesuré est l'albuminurie ; microalbuminurie et macroalbuminurie sont des résultats pathologiques) s'il est confirmé à deux reprises (un dépistage, deux confirmations) ;
- vérifier à 6 mois que la microalbuminurie ou la protéinurie régresse ou se stabilise (HAS, 2011).

Ces recommandations s'appliquent aux sujets diabétiques quel que soit le type.

Il faut garder à l'esprit les conditions favorisant un résultat faussement positif de la recherche de microalbuminurie (tableau 22.15).

La recherche de microalbuminurie peut aussi — ce n'est pas la recommandation de la HAS — être effectuée sur les urines des 24 heures ou sur un échantillon sans mesure de la créatininurie. Les différents seuils définissant les anomalies de l'excrétion urinaire d'albumine sont rappelés dans le tableau 22.16.

D. Diagnostic

1. Signes cliniques

Les signes cliniques sont tardifs : HTA habituelle quand la protéinurie est établie, œdèmes accompagnant la protéinurie quand elle est abondante et quand l'insuffisance rénale s'installe (cf. items 261 et 258).

Tableau 22.15. Conditions physiologiques ou pathologiques augmentant le risque de faux positifs du dépistage de la microalbuminurie

Orthostatisme prolongé
Activité physique intense
Variation marquée de la pression artérielle
Tabagisme
Fièvre
Poussée d'insuffisance cardiaque
Hyperglycémie marquée
Infection urinaire (faire une bandelette urinaire)

Tableau 22.16. Seuils pathologiques de définition de la microalbuminurie et de la macroalbuminurie
Ces seuils sont équivalents à ceux des recommandations internationales de néphrologie (KDIGO) qui, cependant, n'utilisent plus les termes micro-/macroalbuminurie mais albumine urinaire « normale », « élevée » ou « très élevée ».

		Normale (albuminurie physiologique)	Microalbuminurie	Macroalbuminurie ou protéinurie
HAS 2011	Sur échantillon : [Albuminurie/ Créatininurie]	< 3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
Non recommandé par HAS	Sur échantillon : [Albuminurie]	< 20 mg/l	20-200 mg/l	> 200 mg/l
	Sur urines des 24heures	< 30 mg/24 h	30-300 mg/24 h	> 300 mg/24 h

2. Signes associés

Une rétinopathie est en général présente au diagnostic de néphropathie, surtout chez le diabétique de type 1.

L'albuminurie excessive, dès le stade de microalbuminurie, constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Le débit de filtration glomérulaire abaissé est également un facteur de risque cardiovasculaire, indépendant des facteurs de risque classiques et de l'albuminurie. Il n'est donc pas surprenant qu'une atteinte artérielle (macroangiopathie) soit observée quand la néphropathie est patente. En particulier, et surtout chez le type 2 qui cumule souvent les facteurs de risque, on doit facilement suspecter une sténose des artères rénales (10 à 50 % dans le type 2, selon les séries), qui peut se manifester par une HTA résistante aux traitements et/ou une dégradation rapide de la fonction rénale.

L'hyperkaliémie est plus fréquente chez les diabétiques (hypoaldostéronisme-hyporéninisme), et ce à des stades plus précoces d'insuffisance rénale qu'en l'absence de diabète. Elle est favorisée par les IEC ou sartans préconisés dans la néphropathie. Elle justifie des mesures de vigilance (attention à la déshydratation), des mesures diététiques et une surveillance régulière adaptée. Parfois des chélateurs du potassium sont nécessaires.

3. Signes histologiques

Le diagnostic de la néphropathie diabétique est histologique. Cependant, la ponction-biopsie rénale est rarement pratiquée : en présence d'une rétinopathie affirmant l'exposition prolongée à l'hyperglycémie, d'une excrétion urinaire d'albumine augmentée de façon répétée et progressivement croissante, on retient le diagnostic de néphropathie diabétique (*stricto sensu* à partir du stade de macroalbuminurie, avant la néphropathie est dite incipiens ou silencieuse).

La ponction-biopsie rénale sera réservée aux situations atypiques :

- absence de rétinopathie associée ;
- apparition précoce (moins de 10 ans après le diagnostic de diabète) de la néphropathie chez un diabétique de type 1 ;
- évolution rapide vers l'aggravation, vers l'insuffisance rénale ;
- hématurie ou HTA sévère (rechercher une pathologie rénovasculaire) ou protéinurie non sélective ou œdèmes importants à un stade précoce ;
- signes extra-rénaux (cutanés, pulmonaires, etc.) évoquant une autre cause : lupus, sarcoïdose, etc.

La démarche diagnostique est alors celle d'une glomérulopathie (cf. item 258, « Néphropathies glomérulaires »). Les caractéristiques histologiques sont, dans le diabète de type 1 :

- précocement, une hypertrophie mésangiale, une hypertrophie glomérulaire ;
- puis un épaississement de la membrane basale et la formation de dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus ;
- une hyalinose artériolaire (touchant les artères glomérulaires afférente et efférente) ;
- tardivement, un aspect de glomérulosclérose nodulaire (nodules de Kimmestiel-Wilson).

Dans le diabète de type 2, les atteintes sont hétérogènes : un tiers des patients ont des atteintes typiques (comme dans le type 1) qui prédominent, un tiers des lésions vasculaires majoritaires (néphroangiosclérose) et un tiers des lésions d'une autre nature que la néphropathie diabétique.

E. Classification

La classification des néphropathies diabétiques est représentée dans le tableau 22.17.

Diagnostic de néphropathie incipiens :

- microalbuminurie entre 30 et 300 mg par 24 heures à plusieurs reprises (20 à 200 µg/min ou 20 à 200 mg/l) ;
- en l'absence d'un déséquilibre aigu du diabète ;
- HTA normale (si > 160/95 → HTA idiopathique avec néphroangiosclérose) ;
- le plus souvent rétinopathie sévère (mais son absence ne permet pas de récuser le diagnostic de néphropathie diabétique débutante).

Dans le diabète de type 2, signification double : souffrance glomérulaire, mais aussi facteur de risque cardiovasculaire à prendre en compte dans l'évaluation du risque global.

F. Traitement (+++)

1. Prévention primaire

La prévention primaire (éviter l'apparition d'une albuminurie excessive et d'un déclin de la fonction rénale) repose sur le traitement du diabète et des facteurs de risque associés, en particulier de l'HTA (cf. item 219 au chapitre 13 et item 221 au chapitre 14).

2. Prévention dès le stade de microalbuminurie

L'essentiel est :

- le contrôle de la glycémie : HbA1c < 7 % et plus bas si possible sans risque d'hypoglycémie (HAS, 2013) ;
- le contrôle de la pression artérielle : < 140/85 mm Hg (HAS, 2014 ; 140/90 mm Hg selon les sociétés savantes européennes) ; le recours à l'automesure et à l'enregistrement ambulatoire de la pression artérielle est recommandé ;

Tableau 22.17. Classification des néphropathies diabétiques

		Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
Histoire naturelle	**Caractéristiques**	Hypertrophie rénale, hyperfiltration glomérulaire	Phase silencieuse	Néphropathie incipiens	Néphropathie	Insuffisance rénale
	Années après le diagnostic (schématique)	1	2-6	7-15	15-20	20-30
Albuminurie		Normale	Normale	Microalbuminurie (30-300 mg/24 h ou 20-200 mg/l)	Protéinurie (albuminurie > 300 mg/24 h ou 200 mg/l)	Protéinurie massive à faible lorsque la fonction rénale est profondément altérée
Pression artérielle		Normale	Normale	Peut être discrètement augmentée, perte de la baisse nocturne	Souvent élevée	Souvent élevée
Filtration glomérulaire		Élevée(de l'ordre de + 20 %)	Élevée à normale	Normale ou discrètement abaissée	Baisse de 10 ml/min/an en l'absence de traitement	Basse à effondrée
Histologie*		Hypertrophie glomérulaire sans signes en microscopie optique		Début d'expansion mésangiale diffuse	Poursuite de l'expansion mésangiale, épaississement de la membrane basale, constitution de nodules de sclérose, hyalinose artériolaire	Sclérose puis destruction glomérulaire et interstitielle,

* **Attention** : la ponction-biopsie rénale n'est pas systématique.

- l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II (sartans) ; recommandation ANAES 2004 : diabète de type 1, plutôt IEC, diabète de type 2, plutôt sartan, et cela parce que les essais cliniques ont été respectivement conduits dans le type 1 avec des IEC et dans le type 2 avec des sartans ; toutefois, les quelques données en face-à-face suggèrent la similitude des effets. En revanche, l'association IEC + sartan a un rapport bénéfices/risques défavorable.

Mais aussi :

- prise en charge de tous les facteurs de risque associés, dont le *tabac*. La prescription de statine repose sur l'évaluation du risque cardiovasculaire global mais, chez les diabétiques avec micro- ou macroalbuminurie, elles sont souvent indiquées (HAS, 2014) ;
- régime hypoprotidique : 0,8 g/kg par jour ;
- apports en sel modérés, de l'ordre de 6 g par jour.

3. Au stade de macroalbuminurie

La priorité absolue est le *contrôle tensionnel* : objectif < 140/85 mm Hg. On associe aux bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC ou sartan, cf. *supra*) un diurétique thiazidique et souvent également un inhibiteur calcique.

Un objectif important est de ramener le débit de protéinurie < 0,5 g par 24 heures.

Vérifier à 6 mois que la microalbuminurie ou la protéinurie régresse ou se stabilise (HAS, 2013).

4. Au stade d'insuffisance rénale

Les mêmes principes s'appliquent :

- selon les recommandations de la HAS (2013) :
  - l'objectif d'HbA1c est < 8 % si la filtration estimée est < 30 ml/min/1,73 m^2 ;
  - pour un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m^2, adapter les posologies, en particulier pour la metformine qui doit être réduite à demi-dose (elle n'a PAS de toxicité rénale, mais est à élimination rénale) et porter une attention particulière aux interactions médicamenteuses (adapté de HAS, 2013) ;
  - à partir du stade 4 (DFG < 30 ml/min/1,73 m^2), les seules classes thérapeutiques autorisées (AMM) sont l'insuline, le répaglinide, les inhibiteurs des α-glucosidases jusqu'à 25 ml/min/1,73 m^2 et à moins de 25 ml/min/1,73 m^2 les inhibiteurs de la DPP-4 à posologie adaptée (HAS, 2013). Les hypoglycémies sont plus fréquentes quand le stade est 3B ou plus sévère ;
- surveillance de l'équilibre glycémique par l'HbA1c : l'HbA1c est souvent perturbée en cas d'IRC, en particulier faussement élevée en cas d'acidose, faussement diminuée en cas d'hémolyse, de carence martiale (HAS, 2012) ;
- l'objectif cible de la pression artérielle systolique est ramené à moins de 130 mm Hg pour prévenir la progression des complications (HAS, 2013).

Il faut aussi prendre en charge les anomalies phosphocalciques, l'anémie arégénérative (traitement par érytropoïétine) et la préparation de la suppléance rénale qui, en pratique, est nécessaire à un niveau moyen de filtration glomérulaire supérieur chez les diabétiques (vaccination VHB, fistule ou, le plus souvent possible, dialyse péritonéale) : référer au néphrologue. La transplantation est à envisager systématiquement.

À tous stades, mais d'autant plus que la filtration est abaissée, il faut éviter les situations à risque d'accélération de la progression de la néphropathie :

- éviter les AINS ;
- si cure courte d'AINS nécessaire : ne pas associer aux IEC/sartan, prévenir toute déshydratation ;
- limiter au strict nécessaire les injections de produits de contraste iodés, hydrater abondamment, éventuellement par voie IV si insuffisance rénale.

Recours au néphrologue

Le recours au néphrologue est conseillé dès qu'il existe un doute diagnostique sur l'origine diabétique de l'atteinte rénale, dès que le DFG est inférieur à 45 ml/min/1,73 m² (stade 3B d'insuffisance rénale chronique), indispensable en cas d'apparition brutale d'une protéinurie chez un patient qui en était indemne jusque-là (HAS 2013).

IEC et sartans

Se méfier d'une sténose des artères rénales : doser kaliémie et créatininémie dans la semaine qui suit l'introduction. Une baisse limitée (de l'ordre de 10 % de la filtration glomérulaire estimée) est cependant un effet normal de ces classes thérapeutiques.
L'introduction des IEC et sartans peut être à posologie croissante, mais la dose à atteindre dans la limite de la tolérance est la pleine dose (pas d'efficacité sur les critères durs dans les essais des « petites doses »).

Néphropathie : ce que le patient doit savoir

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale dans les pays industrialisés.
Rôle péjoratif :
– du mauvais équilibre glycémique ;
– de l'ancienneté du diabète ;
– de l'existence d'une HTA.
Le diabétique doit savoir :
– qu'un examen des urines doit être effectué tous les ans, dès le diagnostic du diabète, et que si son médecin ne le prescrit pas, il doit le lui rappeler ;
– que l'atteinte rénale du diabète ne fait pas mal et qu'on urine normalement ;
– qu'il n'y a pas de signe d'alerte, sauf l'analyse des urines.

Autres complications rénales, infections urinaires

Leur fréquence est multipliée par 3 à 4 ; 90 % des infections urinaires basses sont **asymptomatiques.**
Dépistage : sur signes d'appel et bandelette urinaire une fois par an.
Conséquences :
- le risque est essentiellement la contamination du haut appareil urinaire, avec :
  – la pyélonéphrite, elle-même compliquée, en particulier chez le diabétique ;
  – la nécrose papillaire (à soupçonner si l'évolution sous antibiotiques n'est pas favorable ; aspect échographique évocateur) ;
  – l'exceptionnelle pyélonéphrite emphysémateuse, avec douleurs lombaires violentes, syndrome septique sévère (intérêt de l'échographie et surtout du scanner abdominal, sans injection si la fonction rénale est altérée) ;
- risque à moyen terme d'aggravation d'une néphropathie glomérulaire débutante ou avancée.

Traitement :
- oui, selon les mêmes modalités que chez les autres patients, si l'infection urinaire est symptomatique ;
- si l'infection est asymptomatique, le dogme du traitement systématique chez le diabétique est remis en question, la stérilisation des urines étant de courte durée et la fréquence ultérieure des infections, symptomatiques cette fois, n'étant pas modifiée. Il n'y a donc pas de consensus actuel.

Les récidives sont fréquentes : 70 % des cas.

IV. Neuropathie diabétique

On distingue :

- la *neuropathie périphérique sensitivomotrice* (anciennement appelée polynévrite),
- et la *neuropathie autonome*, qui touche les fibres neurovégétatives.

Leur expression clinique et leur délai d'apparition sont différents.

A. Épidémiologie

La neuropathie autonome diabétique est une complication plutôt tardive. Il est rare qu'elle précède la rétinopathie.

À l'inverse, la neuropathie périphérique est une complication multifactorielle (glycémie, lipides, alcool…) et donc précoce dans le diabète de type 2. Sa prévalence est très variable selon les études et croît avec la durée du diabète, de 10 à 60 %. On peut retenir qu'elle concerne 50 % des patients diabétiques après 20 ans d'évolution de la maladie.

À exposition identique à l'hyperglycémie, la présence et l'expression de la neuropathie périphérique sont très variables. Des facteurs favorisants ont été identifiés, parmi lesquels :

- une grande taille (sans doute en raison de la plus grande longueur des fibres) ;
- le tabagisme ;
- l'âge (la fréquence est très grande au-delà de 65 ans) ;
- la présence d'une artériopathie des membres inférieurs ;
- des carences nutritionnelles, vitaminiques ;
- l'alcool ;
- l'insuffisance rénale.

B. Physiopathologie

L'hyperglycémie chronique est le déterminant du développement de la neuropathie. Elle est la conséquence d'une atteinte métabolique qui ne semble pas se distinguer histologiquement d'autres étiologies métaboliques, telles que l'alcoolisme ou l'urémie pour la localisation périphérique. S'y associe une atteinte vasculaire, par oblitération du fin réseau des *vasa nervorum* qui est intimement mêlé aux différentes fibres nerveuses présentes dans le nerf périphérique.

C. Dépistage

Le dépistage de la neuropathie périphérique sensorimotrice repose uniquement sur l'examen clinique et l'interrogatoire. Il n'y a pas de place pour l'électromyogramme, sauf en cas d'atypie. Il faut rechercher à l'examen les déficits sensitifs et à l'interrogatoire les caractéristiques typiques de la douleur neuropathique.

Le dépistage de la neuropathie autonome repose sur l'examen clinique et l'interrogatoire et le diagnostic doit être confirmé par des examens complémentaires.

D'autres atteintes neurologiques peuvent se voir chez le patient diabétique, mais elles sont plus rares.

D. Classification

La classification des neuropathies diabétiques est représentée dans le tableau 22.18.

Tableau 22.18. Classification de la neuropathie diabétique

Neuropathie sensorimotrice	Polynévrite sensitive distale symétrique = polynévrite
	Mononévrite (par exemple, paralysie oculomotrice)
	Polyradiculopathie thoracique
Neuropathie autonome	Neuropathie cardiaque autonome
	Neuropathie vasomotrice
	Dysrégulation de la sudation
	Neuropathie autonome gastro-intestinale – gastroparésie – alternance diarrhée/constipation – incontinence fécale
	Neuropathie autonome génito-urinaire – dysfonction vésicale – dysfonction sexuelle, troubles de l'érection

E. Diagnostic, présentation clinique

Plusieurs présentations sont possibles et peuvent coexister. Quoi qu'il en soit, la neuropathie débutante est souvent silencieuse et doit être recherchée activement. En particulier, l'examen des pieds est aussi important et systématique en consultation de diabétologie que l'auscultation cardiaque en cardiologie (+++) : *toute consultation chez un patient diabétique doit comporter l'examen des pieds*.

1. Neuropathie sensorimotrice

Les fibres les plus longues sont altérées les premières : les symptômes ont une topographie ascendante avec le temps, dite « en chaussettes » (et beaucoup plus tardivement ensuite au niveau des membres supérieurs, « en gants »). Exceptionnellement, des douleurs abdominales « en bandes » sont possibles. Elles sont alors de diagnostic difficile et peuvent faussement orienter vers un abdomen chirurgical.

Il existe deux types de fibres :

- les fibres les plus petites concernent les sensations thermiques, algiques et du toucher fin (tact épicritique) ; la souffrance des petites fibres peut se traduire aussi par des sensations douloureuses (impression de pieds glacés ou brûlants, décharges électriques…) ;
- les fibres les plus grosses concernent les sensations de position des articulations (proprioception), la sensibilité vibratoire, la sensibilité à la pression explorée par le monofilament, éventuellement la force motrice.

L'examen clef du diagnostic est l'examen clinique pour la perte de sensibilité, qui n'est pas consciente, et l'interrogatoire pour les sensations douloureuses.

L'électromyogramme (EMG) est inutile le plus souvent et ne sera prescrit que lorsqu'il existe un doute quant à l'étiologie des signes neurologiques. Il n'explore que les grosses fibres et pourra donc être normal alors qu'il existe une authentique neuropathie des petites fibres. Normal, il n'élimine donc pas le diagnostic.

Polynévrite symétrique distale

Cette forme de neuropathie diabétique, la plus fréquente, concerne plus de 40 % des diabétiques de plus de 25 ans d'évolution. Elle est chronique et progressive ; la régression est rare, même après normalisation glycémique prolongée. Elle se manifeste par :

- une hypoesthésie à la pression et/ou au tact et/ou thermique et/ou proprioceptive, totalement ignorée du patient, qui se recherche à l'examen clinique des pieds et des jambes ;

- parfois associée à des paresthésies distales, initialement orteils et plantes des pieds puis plus proximales (fourmillements, sensation de cuisson, de peau cartonnée, de douleurs « électriques », de crampes) ;
- parfois des douleurs, pouvant être atroces, sensation d'« arc électrique », sensation d'écrasement, de brûlure ; ces sensations douloureuses peuvent cohabiter avec un examen clinique normal mais doivent faire évoquer une neuropathie douloureuse des petites fibres ; le diagnostic est confirmé par le questionnaire DN4 (figure 22.19) ;
- des réflexes achilléens abolis, ainsi que plus tardivement les rotuliens ;
- tardivement, par des déformations de la voûte plantaire qui se creuse, des orteils en griffes, le maintien de positions vicieuses, l'acquisition de points d'appui anormaux.

Une complication de la neuropathie est la neuroarthropathie, qui se manifeste par des microfractures passant inaperçues et qui, non traitées, peuvent conduire à un effondrement de la voûte plantaire avec une dislocation des os du tarse, dénommé le pied « cubique » de Charcot.

Les autres formes sont plus rares (5 à 15 %). Leur début est brutal, faisant suspecter une pathologie ischémique, mais parfois il s'agit seulement de la compression radiculaire ou tronculaire

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	☐	☐
2. Sensation de froid douloureux	☐	☐
3. Décharges électriques	☐	☐

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	☐	☐
5. Picotements	☐	☐
6. Engourdissements	☐	☐
7. Démangeaisons	☐	☐

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	☐	☐
9. Hypoesthésie à la piqûre	☐	☐

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	☐	☐

OUI = 1 point **NON = 0 point** **Score du Patient : /10**

Fig. 22.19. Questionnaire DN4.

Mode d'emploi :
Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.
Ce questionnaire se répartit en quatre questions représentant dix items à cocher :
– Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire.
– À chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
– À la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
– La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.
Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %).
(D'après : Bouhassira D. et al. Pain 2004 ; 108 : 248–57.)

d'un nerf « fragilisé par le diabète ». Ces mononeuropathies se traduisent essentiellement par des signes moteurs déficitaires, des douleurs évocatrices par leur exacerbation nocturne.

Polynévrite asymétrique proximale, ou amyotrophie diabétique

Il s'agit d'une forme beaucoup plus rare, dont la présentation caractéristique est celle d'une radiculopathie touchant L2, L3 et parfois L4, avec une cruralgie suivie d'une fatigabilité et d'une amyotrophie douloureuse proximale, stable pendant des mois. Il s'agirait peut-être d'une forme intermédiaire entre la polynévrite diabétique et une vascularite, impressionnante par l'amyotrophie et la cachexie associées.

Polyradiculopathie thoracique

Rare, elle se présente comme des douleurs abdominales correspondant à un ou plusieurs niveaux entre T4 et T12, faisant longtemps errer le diagnostic vers une étiologie gastro-intestinale, hépatique, etc.

Mononévrite et multinévrites

La mononévrite représente 5 à 10 % des neuropathies sensorimotrices. Manifestée sur un mode aigu, elle est asymétrique par définition. Aucun nerf n'est théoriquement épargné (bien moins fréquent que la polynévrite), mais les situations rencontrées généralement sont les paralysies des nerfs crâniens, notamment la paralysie du VI, voire du III, du IV ou du facial, d'un côté.

Les membres supérieurs sont moins souvent touchés. Il s'agit alors souvent d'une neuropathie compressive, telle une compression du médian dans le canal carpien. Le syndrome du canal carpien est le plus souvent bilatéral, même s'il est asymétrique, comme dans le cadre de l'hypothyroïdie et de l'acromégalie.

Les membres inférieurs peuvent être touchés sur le mode sensitif (cruralgies intenses).

Les multinévrites quant à elles, caractérisées par plusieurs nerfs et souvent d'un seul côté, sont rares et le diagnostic différentiel est surtout constitué des vascularites, à rechercher.

2. Neuropathie autonome diabétique

C'est une complication d'un diabète ancien et mal équilibré, où les nerfs vague et du système sympathique ont été lésés. La régression est rare, même après normalisation glycémique prolongée.

Neuropathie autonome cardiovasculaire

Elle se manifeste par l'un ou l'autre des signes suivants :

- une tachycardie sinusale quasi permanente, dont la fréquence, de l'ordre de 110/min, ne varie que très peu pendant l'effort ; elle participe à l'intolérance à l'effort ;
- rarement, une bradycardie permanente ;
- un allongement du QT à l'ECG, participant peut-être au surrisque et certainement à la mort subite chez les diabétiques.

Elle est peut-être la cause de l'absence de douleur angineuse à l'occasion d'une ischémie myocardique : l'ischémie silencieuse.

Neuropathie autonome vasomotrice

Elle se manifeste par les signes suivants :

- hypotension orthostatique, sans accélération du pouls : la PAS baisse physiologiquement de 5 à 15 mm Hg, avec une accélération du pouls < 20/min. L'hypotension orthostatique se définit par une baisse de 30 mm Hg ou plus de la PAS et survient dès les premières minutes d'orthostatisme. Elle peut aussi être iatrogène chez des patients souvent polymédicamentés (antihypertenseurs) ;

- trouble de la microcirculation périphérique, sous dépendance nerveuse, dont les symptômes sont : hyperémie, rougeur, œdème. Ces symptômes, et les troubles de la sudation, ont fait qualifier la neuropathie diabétique évoluée d'« auto-sympathectomie ».

Troubles de la sudation

Par anomalie de la régulation nerveuse, la sudation est altérée au niveau des membres inférieurs (anhidrose), avec une sécheresse cutanée qui va favoriser l'hyperkératose, les cors et les plaies.

On constate parfois une hypersudation de la partie supérieure du corps (hyperhidrose) ou de territoires plus limités, de topographie « neurologique », comme une hémiface.

La sécheresse cutanée peut s'accompagner de prurit, avec lésions de grattage facilement impétiginisées, et de perte de la pilosité.

Neuropathie digestive gastro-intestinale

Elle peut se manifester par les signes suivants :

- parésie du tractus digestif, à quelque niveau que ce soit ;
- dysphagie (motricité œsophagienne réduite), rare ;
- gastroparésie fréquente : satiété rapide, pesanteur abdominale, régurgitations ou vomissements alimentaires, par exemple le lendemain matin du dîner de la veille ; souvent elle est peu symptomatique et soupçonnée sur la survenue d'hypoglycémies paradoxales car observées en postprandial (on découvre parfois un bézoard, qu'il faudra rechercher par une fibroscopie œsogastrique) ;
- diarrhée d'allure banale ou diarrhée motrice, mais toujours d'évolution capricieuse ; rare dans le type 2, plus fréquente dans le type 1, mais toujours avec une longue durée de diabète et d'autres complications neurologiques autonomes. C'est un diagnostic d'élimination. Il faut éliminer en premier la maladie cœliaque (associée au diabète de type 1 dans 7 % des cas, qui s'accompagne d'une malabsorption, absente dans la neuropathie digestive) et une pullulation microbienne, mais aussi d'autres causes de diarrhée chronique, notamment endocrines ; une cause également fréquente est la pancréatite chronique ;
- constipation, alternant ou non avec la diarrhée. Cependant, la durée de la phase diarrhéique s'étend sur plusieurs semaines ou mois et diffère donc du rythme plus rapide de l'alternance diarrhée/constipation du constipé chronique. Les explorations sont les mêmes que chez un sujet non diabétique, l'étiologie diabétique étant retenue après la recherche d'autres causes, dont une tumeur colique recherchée par coloscopie ;
- incontinence fécale, rare, à la fois due aux troubles du transit cités et à une baisse du tonus sphinctérien ; elle peut être déclenchée par une hypoglycémie.

Neuropathie vésicale

Elle est caractérisée par un défaut de perception de la plénitude vésicale et par une hypoactivité du détrusor, mais elle est aussi favorisée par la polyurie de l'hyperglycémie. De nombreux médicaments peuvent aggraver la symptomatologie.

Un résidu postmictionnel permanent va favoriser l'incontinence urinaire, la rétention aiguë d'urines et surtout les infections urinaires, avec un risque de retentissement sur le haut appareil et la fonction rénale.

Il faut souligner ici l'importance de l'évaluation clinique et échographique de la prostate, du bilan urodynamique et de l'échographie vésicale postmictionnelle (quantifier le résidu, anormal en cas de valeur supérieure à 100 ml).

Dysfonction érectile

Elle est souvent multifactorielle :

- la participation psychogène est constante ;
- de rares syndromes de Leriche avec artériopathie sténosante aorto-iliaque peuvent être impliqués.

Sont incriminés le rôle de la fibrose des corps caverneux et une forte composante de neuropathie (plexus pelvien).

La dysfonction érectile est caractérisée par une difficulté à initier l'érection, à la maintenir, également par une anéjaculation ou une éjaculation rétrograde.

Il s'agit peut-être de l'un des premiers signes de neuropathie autonome, à rechercher à l'interrogatoire systématiquement. Là aussi, le diagnostic différentiel est à envisager, avec examen génital, testostéronémie, prolactinémie.

C'est une complication fréquente, dont le retentissement sur la qualité de vie est important, et que l'on peut presque toujours traiter efficacement, notamment par les injections intracaverneuses d'inducteurs de l'érection (cf. item 122 au chapitre 9). Cependant, elle n'est que rarement évoquée spontanément : c'est donc le rôle du médecin que d'interroger les patients sur leur sexualité.

3. Examens diagnostiques utiles

Le seul examen impératif est *clinique* :

- interrogatoire (signes d'hypotension orthostatique, diarrhée, etc.) ;
- inspection des pieds ;
- recherche des réflexes ostéotendineux, abolis au même niveau que la symptomatologie sensitive (par exemple, les achilléens sont abolis dans la polynévrite « en chaussettes ») ;
- un test global simple et standardisé est validé, le monofilament : il s'agit d'un fil de nylon rigide (10 G) que l'on applique en appuyant doucement jusqu'à ce qu'il se plie sur la face plantaire des pieds (figure 22.20). On cote le résultat en fonction du nombre d'applications détectées. Mais ce test ne détecte qu'une atteinte des grosses fibres. Il laisse passer 30 % des neuropathies périphériques. En cas de doute, il faut rechercher d'autres atteintes sensitives et des douleurs typiques à l'interrogatoire (DN4) ;
- test de la sensibilité épicritique (pique-touche, sans blesser les pieds, etc.), thermoalgique, vibratoire (diapason), proprioceptive.

De plus, un ECG est réalisé annuellement au minimum chez tout diabétique.

Les examens complémentaires éventuels sont :

- l'EMG, seulement en cas d'atypie, indication relevant du spécialiste : une asymétrie, etc. En effet, après 10 à 15 ans de diabète, l'EMG est anormal chez tout diabétique et il a donc une valeur diagnostique médiocre. Inversement, il peut être normal en cas d'atteinte isolée des petites fibres, en particulier de neuropathie douloureuse. Les anomalies

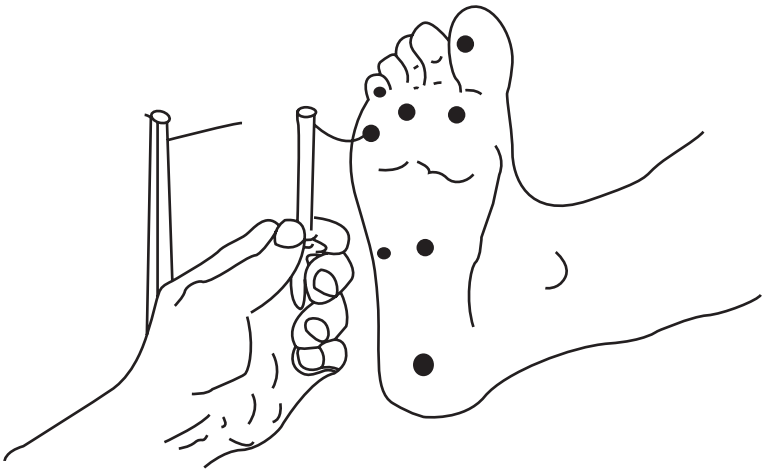


Fig. 22.20. Examen des pieds au moyen du monofilament.

typiques sont une axonopathie distale démyélinisante ; les VCN (vitesse de conduction nerveuse) et l'amplitude des potentiels d'action des nerfs sensitifs puis moteurs sont réduites ;

- l'étude de la variation du rythme cardiaque au cours de manœuvre telle qu'un effort ou certains tests dans la neuropathie autonome cardiaque ;
- la gastroparésie, parfois évidente à la fibroscopie en raison de la persistance du bol alimentaire ou d'un lac muqueux de grande abondance ou bien d'un bézoard, peut être authentifiée par une scintigraphie d'un bol alimentaire marqué dont le transit est ralenti (images itératives montrant une stagnation du marqueur radioactif dans la poche gastrique) ;
- la mesure par échographie du résidu vésical postmictionnel, un bilan urodynamique dans la neuropathie vésicale.

4. Tests permettant de rechercher une dénervation cardiaque parasympathique

Variations de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde

Le malade est laissé au repos pendant 15 minutes, puis un enregistrement d'une dérivation de l'ECG lors de la respiration profonde est réalisé (6 expirations et 6 inspirations en une minute). La différence entre fréquence inspiratoire maximale et fréquence cardiaque expiratoire minimale est normalement supérieure à 15 ; elle est considérée comme anormale lorsqu'elle est inférieure à 10.

La variation de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde est le test le plus sensible, permettant de dépister une dénervation cardiaque parasympathique partielle. Mais il n'est pas interprétable chez les patients ayant une pathologie bronchorespiratoire et après l'âge de 60 ans.

Épreuve de Valsalva

Après une inspiration profonde, le malade réalise une expiration forcée à glotte fermée pendant 15 secondes. Une dérivation de l'ECG est enregistrée pendant l'épreuve et dans la minute qui suit l'épreuve. On mesure le rapport entre l'espace RR le plus long après l'épreuve (bradycardie réflexe) et l'espace RR le plus court en fin d'épreuve (tachycardie). Le rapport est normalement supérieur à 1,20. Il est considéré comme anormal s'il est inférieur à 1,20.

La manœuvre de Valsalva est contre-indiquée en cas de rétinopathie proliférante, en raison de la poussée hypertensive qu'elle induit, qui serait susceptible de provoquer une hémorragie rétinienne.

Variations de la fréquence cardiaque lors du passage de la position couchée à la position debout

Une dérivation de l'ECG est enregistrée, malade couché puis malade debout pendant 1 minute. On mesurera le rapport de l'espace RR le plus long vers la 20e seconde (ou le 30e battement) après le lever (bradycardie réflexe) sur l'espace RR le plus court à la 10e seconde (ou 15e battement) après le lever (tachycardie initiale). Ce rapport est normalement supérieur à 1,03. Il est considéré comme anormal lorsqu'il est inférieur à 1.

5. Diagnostic différentiel de la neuropathie chronique sensitive

Il faut toujours analyser la situation avec précaution et se poser la question d'une autre étiologie que le diabète. En effet, les traitements spécifiques existent parfois et peuvent transformer le tableau clinique. Dans le tableau 22.19 sont répertoriées les autres étiologies.

Tableau 22.19. Autres étiologies que le diabète dans le diagnostic d'une neuropathie

Neuropathies métaboliques	Insuffisance rénale Amylose Hypothyroïdie
Neuropathies toxiques	Alcool, tabac Iatrogène : vincristine, cisplatine, isoniazide
Neuropathies paranéoplasiques	Cancers bronchiques Carcinome gastrique Lymphome
Neuropathies carentielles	Thiamine Pyridoxine Vitamine B6 Vitamine B12
Neuropathies inflammatoires	Syndrome de Guillain-Barré Polynévrite chronique inflammatoire démyélinisante idiopathique
Neuropathies infectieuses	Lèpre Maladie de Lyme
Autres neuropathies	Maladie de Charcot-Marie-Tooth PAN (péri-artérite noueuse)

F. Traitement

Le seul traitement réellement efficace à ce jour est préventif : l'équilibre glycémique. Il convient également d'éviter les autres facteurs favorisants, tels que :

- l'alcool ;
- le tabac ;
- l'insuffisance rénale ;
- les carences en vitamines du groupe B ;
- les effets secondaires de certains médicaments.

Une fois la neuropathie installée, on ne peut guère plus que la stabiliser, à nouveau par l'équilibre glycémique. L'enjeu est alors la prévention des complications de la neuropathie, avec en premier le **mal perforant plantaire** (cf. *infra*) (+++).

Le reste du traitement est symptomatique en cas de neuropathie douloureuse :

- antalgiques, dont les antalgiques banals, mais surtout certains antiépileptiques (gabapentine [Neurontin®], prégabaline [Lyrica®]), certains antidépresseurs (tricycliques, fluoxétine, paroxétine, duloxétine [Cymbalta®]), les phénothiazines ;
- hydratation des tissus cutanés (crème, pommade).

V. Macroangiopathie

L'atteinte vasculaire concerne également les artères musculaires, de calibre > 200 µm. Elle est qualifiée de macroangiopathie et se distingue dans le diabète par sa précocité (athérosclérose accélérée), sa plus grande fréquence et sa sévérité (par exemple, les infarctus du myocarde sont plus souvent mortels). De plus, la paroi artérielle subit un vieillissement accéléré, avec calcification diffuse de la média (médiacalcose). À la radiographie standard, les artères sont alors visibles spontanément, en rail.

A. Épidémiologie

La prévention cardiovasculaire est le problème majeur des sujets diabétiques de type 2 : trois quarts d'entre eux mourront d'une cause cardiovasculaire, la moitié d'un infarctus du myocarde. Le risque cardiovasculaire est multiplié par 2 à 3 par le diabète, indépendamment des autres facteurs de risque fréquemment associés comme l'HTA. Chez la femme, il est multiplié par 3 à 4. En effet, le diabète réduit considérablement le bénéfice du genre féminin face au risque cardiovasculaire.

Le surrisque associé au diabète varie selon le lit artériel :

- risque coronarien multiplié par 2 à 4 ;
- risque d'accident vasculaire ischémique multiplié par 1,5 à 2 ;
- risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs multiplié par 5 à 10.

La mortalité des AVC et des infarctus du myocarde est supérieure en cas de diabète (risque de décès multiplié par 2 environ).

B. Physiopathologie

Les processus de l'athérosclérose, détaillés dans le chapitre 13 « Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention », sont potentialisés par l'hyperglycémie qui entraîne une souffrance endothéliale liée à l'afflux de substrats glucidiques dans la cellule et au stress oxydant généré (cf. *supra* « Physiopathologie microvasculaire »).

C. Dépistage et évaluation du risque

Le risque est évalué selon une approche globale, comme détaillé précédemment (items 219 et 220 au chapitre 13) ou dans les recommandations de la HAS. On évalue ainsi le risque de décès cardiovasculaire à 10 ans. Un risque supérieur à 1 % par an, ou de 10 % sur les 10 ans, est généralement retenu comme élevé (ou un risque supérieur à 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans). Un moteur de calcul du risque spécifique du diabète de type 2 a été élaboré à partir de l'étude UKPDS. D'autres moteurs sont disponibles, comme le programme européen SCORE (cf. figure 13.2 au chapitre 13). Le risque obtenu est alors à multiplier par 2 à 4, puisqu'il ne tient pas compte de la présence du diabète.

1re étape – Identifier les facteurs de risque

Facteurs de risque cardiovasculaire

Voici la liste des éléments d'estimation du risque cardiovasculaire global qui permettent de calculer l'objectif du LDLc :

- l'âge (> 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme) ;
- la durée du diabète : au-delà de 10 ans, le surrisque s'accroît et ce de façon très marquée si le diabète a été mal contrôlé (révélé alors par la présence de la rétinopathie) ;
- les antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin ; infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin ;
- les antécédents familiaux d'AVC constitué précoce (< 45 ans) ;
- le tabagisme (tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans) ;
- l'HTA permanente, traitée ou non ;

- un taux de HDLc < 0,4 g/l, quel que soit le sexe ;
- une microalbuminurie > 30 mg par 24 heures (double signification de la microalbuminurie : rénale et cardiovasculaire).

À l'inverse, une concentration de HDL > 0,6 g/l retire un facteur de risque dans l'équation.

Autres facteurs à prendre en compte (mais qui n'entrent pas dans le calcul de l'objectif du LDLc)

Il s'agit des facteurs suivants :

- l'obésité abdominale (périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme) ou l'obésité (IMC > 30 kg/m^2) ;
- la sédentarité (absence d'activité physique régulière : soit environ 30 minutes trois fois par semaine) ;
- la consommation excessive d'alcool (plus de trois verres de vin par jour chez l'homme et deux verres par jour chez la femme) ;
- les aspects psychosociaux (activité professionnelle, problèmes psychologiques, psychosociaux, troubles de l'alimentation, dynamique familiale, facilité d'adaptation, éducation, emploi).

2e étape – Mettre en évidence une atteinte artérielle patente

Coronaropathie

- Mise en évidence par un ECG de repos annuel systématique.
- Réalisation d'une scintigraphie myocardique couplée à une épreuve d'effort, voire à une coronarographie d'emblée si les signes cliniques ou l'ECG sont évocateurs (se référer au cardiologue).
- Recherche ciblée vis-à-vis des patients à risque élevé d'une ischémie myocardique silencieuse par une épreuve d'effort, si un effort d'intensité élevée et amenant à la fréquence cardiaque maximale théorique est possible, sinon on effectue une épreuve d'effort couplée à la scintigraphie myocardique (se référer au référentiel Alfediam/SFC).

Atteinte carotidienne

- Auscultation des carotides à chaque consultation.
- Effectuer une échographie-Doppler des carotides (angio-IRM si anomalie auscultatoire) en cas de symptomatologie évocatrice d'AIT à l'interrogatoire. Pour certains, elle sera systématique tous les 2 à 3 ans si le risque cardiovasculaire est élevé (en particulier si une HTA est associée). Dans ce cas, il semble utile de disposer d'une mesure de l'épaisseur intima-média, dont il est démontré qu'elle apporte un éclairage valide sur l'état des autres artères périphériques, notamment des artères coronaires.

Artériopathie des membres inférieurs

On effectuera les examens suivants :

- inspection soigneuse des pieds ;
- recherche des pouls, auscultation des trajets artériels à chaque consultation ;
- recherche d'une symptomatologie de claudication ;
- mesure de l'indice de pression systolique (IPS) cheville/bras : c'est le rapport entre la pression artérielle systolique mesurée au bras et celle mesurée à la cheville (avec une sonde Doppler pour mesurer la pression occlusive ou, plus simplement, avec un appareil de mesure automatique de la pression artérielle), chez un patient en décubitus parfait ; une valeur supérieure à 0,9 est rassurante, inférieure à 0,7 elle oriente vers une artériopathie, intermédiaire elle oriente vers une artériopathie probable. Des valeurs supérieures à 1,3 évoquent une

rigidité artérielle excessive aux membres inférieurs (médiacalcose) et ne permettent pas de conclure sur la présence ou non de sténoses ;
- recherche de claudication ou de plaie des pieds, IPS abaissé, échographie-Doppler des artères des membres inférieurs (à partir de l'aorte abdominale) ;
- angio-IRM ou artériographie ne seront demandées que si une revascularisation est envisagée ; il s'agit donc d'un examen préthérapeutique et non seulement diagnostique.

D. Diagnostic et présentation clinique

On se reportera aux items 334 et 335. Quelques spécificités liées au diabète peuvent être retenues.

On notera une grande fréquence de l'ischémie myocardique silencieuse (multipliée par 1,8 chez les sujets de moins de 65 ans par rapport aux non-diabétiques), ce qui signifie que le myocarde peut souffrir d'une perfusion insuffisante sans qu'une douleur de type angineux (c'est-à-dire constrictive) ne soit présente de façon typique. Cela a deux traductions :

- un infarctus peut être classiquement douloureux, mais il faut aussi y penser systématiquement devant la survenue soudaine de symptômes par ailleurs inexpliqués :
  - troubles digestifs et parfois douleurs épigastriques ;
  - asthénie en particulier à l'effort ;
  - troubles du rythme cardiaque, embolie ;
  - et parfois simple déséquilibre inexpliqué du diabète ;
  - ou baisse de la pression artérielle ;
- le dépistage de cette ischémie silencieuse est systématique chez les sujets à risque cardiovasculaire élevé.

Certaines situations sont à risque vasculaire extrême, telles que :

- le diabétique de type 1 ou de type 2 avec une microangiopathie sévère, dont une glomérulopathie avec protéinurie > 1 g/l ;
- le diabétique ayant déjà une atteinte vasculaire : davantage encore que chez le non-diabétique, l'athérosclérose est une maladie systémique ; autrement dit, un souffle fémoral fera *aussi* rechercher une atteinte coronarienne ou carotidienne, par exemple.

On notera également une autre spécificité : l'artériopathie des membres inférieurs chez le diabétique. Outre l'association fréquente à une neuropathie responsable du caractère indolore de l'ischémie, l'artérite des membres inférieurs du diabétique est caractérisée par sa topographie :

- une fois sur trois, elle est proximale, bien corrélée aux facteurs de risque classiques (HTA, hyperlipidémie, tabagisme) ;
- une fois sur trois, elle est distale, siégeant en dessous du genou, bien corrélée à l'équilibre glycémique et à la durée du diabète ;
- une fois sur trois, elle est globale, proximale et distale.

Par chance, même lorsqu'elle est distale, une artère au-dessous de la cheville reste le plus souvent perméable. La palpation d'un pouls pédieux n'élimine donc en rien l'existence d'une artérite sévère des axes jambiers sous-jacents, mais il est sûrement un des meilleurs arguments pronostiques de l'artérite diabétique. En effet, cette persistance permet de réaliser des pontages distaux (utilisant la veine saphène interne dévalvulée *in situ*, ou inversée) dans le cadre d'un sauvetage de membre nécessité par une gangrène du pied. La gangrène, même limitée, n'est jamais secondaire à une microangiopathie diabétique ; elle témoigne toujours d'une atteinte des artères musculaires, même s'il s'agit d'artères de petit calibre, et elle doit donc bénéficier, à chaque fois que cela est possible, d'une revascularisation. Un geste d'amputation *a minima*, réalisé sans exploration vasculaire, risque de ne jamais cicatriser et d'entraîner une aggravation secondaire de l'ischémie avec amputation majeure.

E. Traitement

La prévention est essentielle, primaire ou secondaire.

Les stratégies de revascularisation sont similaires à celles des non-diabétiques, avec quelques spécificités pour l'atteinte coronaire :

- étant donné le risque accru chez le diabétique de resténose, la pose de stents, si possible actifs (stents couverts), est la règle ;
- atteinte tritronculaire : chirurgie (pontage aortocoronarien) plutôt qu'angioplastie percutanée.

1. Contrôle glycémique

L'association entre contrôle glycémique et risque de macroangiopathie est nette, mais on peine à identifier un seuil d'HbA1c en dessous duquel le risque est réduit à celui des non-diabétiques. On a longtemps pensé que viser le meilleur contrôle glycémique était bénéfique pour le patient. Les études récentes, ACCORD, ADVANCE et VADT, suggèrent qu'en dessous de 7 % d'HbA1c moyenne sur le long terme, le bénéfice est faible, cependant que le risque thérapeutique (hypoglycémies, iatrogénie) devient significatif. Ainsi, si un objectif de 6,5 % est souhaitable pour un patient jeune et en prévention primaire, 7 % paraît plus raisonnable chez des patients plus âgés ou à plus fort risque, comme rappelé dans les recommandations HAS 2013 sur la prise en charge thérapeutique des sujets diabétiques de type 2.

Rappelons que la metformine est de prescription systématique chez le diabétique de type 2 en surpoids, ce qui est généralement le cas. C'est sans doute encore plus vrai chez le diabétique coronarien (+++).

En phase aiguë (syndrome coronarien aigu, mais peut-être aussi AVC ischémique), le contrôle glycémique le plus proche de la normale semble être un élément pronostique important ; or la crainte phobique de l'hypoglycémie fait souvent laisser les patients en hyperglycémie marquée, alors que le risque d'hypoglycémie est très limité par la simple surveillance rapprochée des glycémies capillaires.

2. Activité physique

Elle est systématiquement recommandée, à un niveau adapté au patient.

Cette partie n'est pas différente, en dehors de la rééducation après coronaropathie patente, des recommandations rappelées dans la section consacrée aux règles hygiéno-diététiques du diabète de type 2.

3. Contrôle lipidique (+++)

On rappellera les données du chapitre sur les facteurs de risque cardiovasculaire et les objectifs de concentration du LDL-cholestérol :

- diabète sans facteurs de risque cardiovasculaire additionnels et pas de néphropathie : LDLc < 1,3 g/l ;
- diabète et risque cardiovasculaire élevé ou néphropathie avérée : LDLc < 1,0 g/l.

Les recommandations consistant à cibler un LDLc < 0,7 en prévention secondaire ou en prévention primaire à risque majeur reposent sur un niveau de preuve limité.

Afin d'atteindre ces objectifs, il est recommandé d'intensifier le traitement du diabète, de recourir à un régime restreint en graisses d'origine animale et, si nécessaire, de prescrire un hypolipidémiant (statine).

Parmi les statines, le plus haut niveau de preuve a été obtenu pour la simvastatine à 40 mg par jour, la pravastatine à 40 mg par jour et l'atorvastatine à 10 mg par jour. Les statines doivent être prises le soir (meilleure efficacité).

Les statines sont les hypolipèmiants de première intention mais d'autres traitement sont possible pour cibler les triglyclerides : l'indication des traitements par fibrates est : LDLc 2 g/l et HDLc < 0,4 g/l, ou hypertriglycéridémie importante (TG > 4 g/l).

Il est recommandé d'intensifier le traitement du diabète, de recourir à un régime restreint en graisses d'origine animale, de proscrire l'alcool et, si nécessaire, de prescrire un hypolipidémiant (l'utilisation d'un fibrate apparaît rationnelle). L'association statine-fibrate est exceptionnelle et du domaine du spécialiste.

4. Contrôle de la pression artérielle

L'objectif tensionnel, y compris chez les patients avec maladies rénales, est d'obtenir une PAS comprise entre 130 et 139 mm Hg et une PAD inférieure à 90 mm Hg, confirmées par une mesure de la PA en dehors du cabinet médical.

L'objectif est à adapter suivant les patients, suivant le risque d'hypotension orthostatique chez la personne âgée, chez les personnes atteintes de neuropathie cardiaque autonome et suivant les traitements associés.

Application de mesures hygiénodiététiques et association à un antihypertenseur en cas d'échec (cinq classes : bêtabloquant cardiosélectif, diurétique thiazidique, IEC, ARA II, inhibiteur calcique). Après échec de la monothérapie, proposer la bithérapie puis la trithérapie.

5. Prévention du risque thrombotique

L'administration de faibles doses d'aspirine (75 à 150 mg) est recommandée chez le diabétique ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire associé.

6. Contrôle du poids

Les objectifs sont : IMC < 25 kg/m^2 ; tour de taille optimal < 94 cm (chez l'homme) et < 80 cm (chez la femme).

L'application de mesures hygiénodiététiques est systématique.

Le recours aux traitements pharmacologiques, de type orlistat et sibutramine, reste optionnel.

7. Sevrage tabagique

Arrêt du tabac, associé si besoin à un accompagnement du sevrage tabagique.

En première intention, chez les patients dépendants : substituts nicotiniques (patch, gomme, pastille, inhaleur). En deuxième intention : bupropion.

Une prise en charge spécialisée est recommandée chez les personnes fortement dépendantes ou souffrant de co-addictions multiples ou présentant un terrain anxiodépressif.

Il est nécessaire d'anticiper les risques de déséquilibre du diabète par la polyphagie réactionnelle et la modification transitoire de la sensibilité à l'insuline.

VI. Pied diabétique

(Cf. également l'item 153 – UE 6 « Infections ostéo-articulaires ».)

Actuellement au cours de sa vie, un patient diabétique sur dix risque de subir au moins une amputation d'orteil. Il y a encore 10 000 amputations non traumatiques par an en France chez des diabétiques. Mais cela n'est pas une fatalité. Au moins la moitié pourrait être évitée. L'amputation complique toujours une plaie du pied. En évitant les plaies on prévient l'amputation.

A. Physiopathologie

La neuropathie et l'artériopathie sont le terrain de l'apparition des plaies podologiques, seules ou en combinaison. L'éventail des plaies va du mal perforant plantaire (neuropathie pure) à la plaie ischémique d'orteil ou de membre (artériopathie pure). L'infection peut survenir sur l'un ou l'autre de ces processus et constitue un facteur aggravant. La plaie est quasi toujours d'origine mécanique (kératose, chaussure, agression externe).

B. Dépistage

Les patients à risque de faire une plaie chronique sont dits « à risque podologique ». Ce risque concerne :

- les patients diabétiques artéritiques : pouls abolis ou faibles ;
- les patients diabétiques ayant une neuropathie compliquée d'un trouble de la statique du pied ;
- les patients diabétiques ayant des troubles de la sensibilité algique, vibratoire, thermique et profonde ;
- tout patient diabétique ayant des antécédents d'ulcération au niveau des pieds.

La classification internationale du risque de plaie podologique chez le diabétique indique les grades suivants :

- grade 0 : absence de neuropathie sensitive et d'artériopathie ;
- grade 1 : présence d'une neuropathie sensitive isolée ;
- grade 2 : association de la neuropathie à l'artériopathie ou aux déformations des pieds ;
- grade 3 : antécédents d'ulcération ou d'amputation.

À chaque grade correspondent des mesures de prévention.

C. Mal perforant plantaire, ou plaie neuropathique

Les points d'appui du pied normal sont au nombre de sept, dont :

- les cinq têtes des métatarsiens ;
- la styloïde du 5e métatarsien au bord latéral du pied ;
- le talon.

La neuropathie entraîne une hypoesthésie et favorise les déformations ostéoarticulaires. C'est au niveau de ces points d'appui que se développent les durillons (hyperkératose) qui feront le lit des maux perforants plantaires (figure 22.21). C'est en effet le durillon qui creuse la plaie.

Après ces déformations, les points d'appui anormaux subissent une pression permanente excessive. La réaction de l'organisme, favorisée par la sécheresse cutanée, est l'*hyperkératose*. Elle peut être majeure et constituer un durillon, équivalent de corps étranger. C'est l'absence de douleur (c'est-à-dire de signe d'alerte) qui va être responsable de la deuxième étape : à chaque pas, à chaque appui, le durillon s'appuie dans les tissus mous sous-jacents Cette pression répétée mille fois par jour va conduire à une dilacération des tissus mous et à la formation de collections stériles sous la corne, le durillon peut se fissurer en créant une porte d'entrée pour les germes cutanés vers la collection, milieu de culture idéal. À cette étape peut se former une collection infectée, c'est-à-dire un abcès sous le durillon, qui peut évoluer vers la dermo-hypodermite et après au moins 3 semaines d'évolution vers l'ostéite.

Le mal perforant peut donc se révéler par l'une des manifestations suivantes :

- du pus va sourdre par l'une des fissures du durillon, tachant la chaussette ;
- une infection plus marquée de type cellulite avec fonte purulente localisée des tissus adipeux et musculaires sera une révélation bruyante, parfois avec signes systémiques (fièvre, frissons, syndrome inflammatoire biologique et hyperleucocytose), absents dans les autres cas.

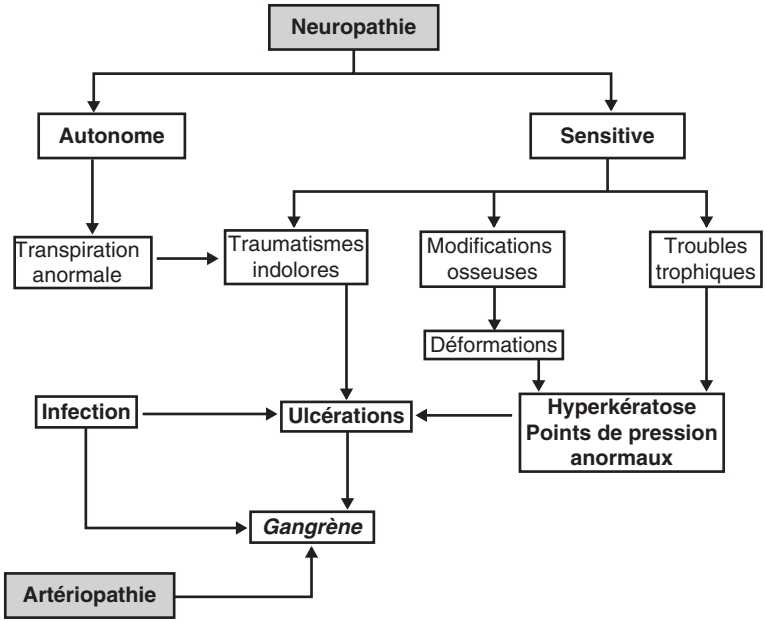


Fig. 22.21. **Facteurs favorisant l'apparition du mal perforant.**



Fig. 22.22. **Aspect typique de mal perforant sur un fond d'hyperkératose.**

Pourquoi décrire cette forme clinique par « mal perforant plantaire » ? Le terme « mal » est utilisé non pas parce que ça fait mal, puisque c'est indolore, mais car il s'agit d'un mot d'ancien français médical. Le terme « perforant » est utilisé car le durillon a creusé un cratère dans les chairs sous-jacentes, qu'il bouche jusqu'à ce qu'il se révèle par la fonte purulente ou par les soins : il s'agit d'un creux profond entouré d'une zone d'hyperkératose (figure 22.22). Le terme « plantaire » est utilisé parce que, par définition, il est causé par un point d'appui anormal ou anormalement sollicité. Cela peut se voir aussi sous les pulpes des orteils en griffes. Mais sur le dos du pied, en périphérie ou au niveau de la cheville, il ne s'agit pas d'un mal perforant plantaire en général : c'est une plaie plus probablement d'origine artériopathique secondaire à un frottement.

D. Ischémie ou nécrose

Si une AOMI est présente, la physiopathologie est une oblitération ou une sténose des artères de moyen à petit calibre. La peau sera froide, fine, dépilée, avec un aspect de livedo, parfois plutôt pourpre.

Si une petite plaie survient, les besoins pour lutter contre la micro-infection locale et pour cicatriser sont multipliés par 10 à 20, la moindre petite plaie (piqûre de la peau lors du coupage des ongles, couture un peu saillante dans la chaussure, fissure au fond d'un banal intertrigo candidosique) va déséquilibrer la situation et cette petite zone va être en ischémie relative, elle va noircir. Le processus est alors engagé et peut aller très vite (quelques heures à quelques jours) : l'organisme devrait fournir encore plus d'oxygène pour cette zone et, comme il ne peut le faire, cette boucle vicieuse se répète jusqu'à ce que l'orteil entier, l'avant-pied ou le pied entier soit noir. L'urgence est de *revasculariser*.

E. Lésions complexes

Très souvent la neuropathie et l'artériopathie coexistent. Le mal perforant peut alors se compliquer de nécrose. L'urgence est la *revascularisation*. L'infection nécessite une antibiothérapie.

F. Dermo-hypodermite nécrosante

Survenant dans de très rares cas, il s'agit d'une **urgence infectieuse vitale**. Le tableau septique est au premier plan, le teint est gris, l'hémodynamique altérée, l'odeur de la plaie fétide. Il faut débrider la plaie en urgence au bloc et mettre des antibiotiques.

Un cas particulier exceptionnel est la gangrène gazeuse, dont le germe responsable est en général le *Clostridium perfringens*. La présence de gaz dans les chairs se manifeste par des crépitations à la palpation (crissement de la marche dans la neige) et des clartés (taches de 1 mm environ) dans les parties molles à la radiographie standard. Il s'agit d'une urgence vitale, l'amputation est nécessaire dans les heures qui suivent, ainsi qu'une réanimation comprenant une antibiothérapie parentérale par pénicilline.

G. Conduite à tenir en urgence devant une plaie de pied diabétique

Voici ce que doit faire l'interne de garde aux urgences devant une plaie de pied chez un patient diabétique :

- recueillir les données de l'interrogatoire et de l'examen permettant de dater l'apparition de la lésion du pied et de qualifier celle-ci de neuropathique (antécédents podologiques, sensibilité atténuée du pied controlatéral, hyperkératose, déformations) et/ou d'artériopathique (facteurs de risque et antécédents cardiovasculaires, pouls distaux abolis, souffles vasculaires) ;
- localiser la plaie : plutôt en regard d'un point d'appui très sollicité, d'un durillon, neuropathique ;
- vérifier la couleur de la plaie, l'odeur, etc. ;
- vérifier les signes locaux de diffusion : lymphangite, œdème, fusée plantaire, érysipèle, etc. Le diagnostic d'infection est en effet clinique.
- vérifier les signes généraux, présents (fièvre, frissons, teint gris) ou non ;
- coter la douleur.

Au terme de cette approche, seront précisés :
- le terrain : neuropathie et/ou artériopathie ;
- la présence d'une complication : infection, ischémie ;
- la sévérité : urgence vitale (gangrène, tableau de septicémie) ou non.

Les décisions à prendre sont :
- quel avis demander ?
  - l'orthopédiste uniquement s'il est nécessaire de drainer une infection purulente ;
  - le chirurgien vasculaire en cas de doute sur une participation ischémique, pour discuter d'une revascularisation en urgence ;
  - rarement, le réanimateur si le tableau septique est sévère ;
- quel examen prescrire le jour même ?
  - radiographie des pieds, centrée sur la zone atteinte, bilatérale pour comparaison, à la recherche d'une ostéite (cf. *infra*) ;
  - en cas d'infection clinique seulement : NFS, ionogramme sanguin avec créatininémie, CRP, hémocultures s'il y a lieu ;
- quelle surveillance prescrire ? Uniquement si l'état clinique le justifie, on surveillera pouls, pression artérielle, température/8 heures, diurèse, glycémie horaire, initialement ;
- quel traitement prescrire ? :
  - la mise en décharge (suppression totale de l'appui sur la plaie) est systématique ; si le patient est traité en ambulatoire, il doit repartir avec une ordonnance de « chaussure de décharge » et un arrêt de travail ;
  - excision de l'hyperkératose par une IDE à domicile ;
  - en cas d'infection clinique uniquement, parage et drainage de la plaie si nécessaire et prélèvement en profondeur (écouvillon et cathéter souple utilisé pour les prélèvements sanguins, visant à aspirer une sérosité et du pus en profondeur), et rechercher un contact osseux avec un stylet à pointe mousse ;
  - *antibiothérapie non systématique :* uniquement si infection clinique ;
  - anticoagulation à dose préventive uniquement si hospitalisation et alitement ;
  - traitement antalgique ;
  - réhydratation en fonction de l'état hémodynamique ;
  - protocole de normalisation de la glycémie par insulinothérapie à la seringue électrique (par exemple) si le diabète était déséquilibré ;
  - matelas anti-escarre ou coussin relève-jambe en cas de participation ischémique ;
  - mise à jour de la vaccination antitétanique [l'oublier expose à des déconvenues majeures lors des ECN…].

L'antibiothérapie est indiquée en urgence en cas de signes généraux ou d'infection locale. Elle doit couvrir les cocci Gram-positifs et les anaérobies. Pour exemple, citons l'amoxicilline-acide clavulanique (*per os* ou IV, selon la situation), avec une première dose d'aminoside rapidement administrée si présence de signes systémiques.

H. Grandes lignes du traitement

- Décharge pour toutes les plaies :
  - pour l'obtenir, il est nécessaire de supprimer l'appui : la marche est limitée au strict nécessaire (aller aux toilettes, etc.) avec des chaussures de décharge adaptées (type Barouk®), parfois d'autres systèmes comme des bottes Aircast® ou, encore assez expérimental, des plâtres de décharge (jamais en cas de participation artériopathique) ;
  - pour les plaies neuropathiques non infectées, la prise en charge est ambulatoire ;

  - cette décharge, associée à une détersion manuelle de l'hyperkératose entourant les maux perforants plantaires non infectés, peut suffire à obtenir leur cicatrisation en un mois et demi environ.
- Revascularisation : il est nécessaire de revasculariser par angioplastie ou pontage pour les plaies à participation artériopathique. Nécessité de préserver le capital veineux (saphène) pour les pontages.
- Antibiothérapie : elle n'est pas systématique, mais réservée aux plaies infectées cliniquement (inflammation, pus, etc.). Pour une plaie récente, on doit couvrir les cocci Gram-positifs (infection à staphylocoque ou streptocoque). Pour une plaie ancienne, on doit couvrir les bacilles Gram-négatifs courants (*Proteus mirabilis*). Les patients fréquentant l'hôpital peuvent avoir une infection à staphylocoque résistant à la méticilline. Les patients immunodéprimés (greffe rénale) avec une infection sévère doivent avoir une antibiothérapie initiale à large spectre. Après récupération des résultats microbiologiques, on cherchera à restreindre le spectre si la plaie va cliniquement mieux. Le traitement de l'infection des tissus mous est de 15 jours.

Ostéite

C'est une complication grave mais ce n'est pas une urgence médicale. Le diagnostic repose le plus souvent sur la radiographie standard, qu'il faut savoir répéter car les signes sont retardés. Une radiographie typique en regard de la plaie avec un contact osseux positif recherché à l'aide d'une pointe mousse a une très bonne valeur prédictive positive. En cas de doute, on peut avoir recours à des examens plus complexes ou à la biopsie osseuse, passant en peau saine et effectuée après 15 jours d'arrêt des antibiotiques. Le traitement repose soit sur une résection chirurgicale de l'articulation infectée, soit sur une antibiothérapie de 6 à 12 semaines avec suppression totale de l'appui.

Pied diabétique : ce que le patient doit savoir

Patient diabétique sans risque (grade 0)
Il doit savoir comment le rester :
– avec un bon équilibre glycémique ;
– avec une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier l'arrêt de l'intoxication tabagique.

Patient à risque, dit de grade 1, 2 ou 3
Il doit savoir comment protéger ses pieds :
– éviter les situations qui mettent le pied en danger :
  – ne pas marcher pieds nus, par exemple à la plage ;
  – ne pas couper les ongles, mais plutôt les limer ;
  – ne pas enlever les cors ou les callosités avec des instruments tranchants, mais les poncer ;
  – ne pas utiliser de substances corrosives telles que des coricides ;
  – ne pas utiliser de bouillotte ou de coussin électrique pour se réchauffer les pieds ;
– favoriser les méthodes qui protègent le pied :
  – inspecter les pieds chaque jour, avec l'aide d'un miroir si nécessaire ;
  – vérifier en y passant la main ou en les secouant l'absence de corps étranger dans les chaussures avant de les enfiler, surtout si le patient est à risque de pied diabétique ;
  – laver les pieds chaque jour à l'eau tempérée et les sécher soigneusement, surtout entre les orteils ;
  – hydrater les pieds quotidiennement en cas de sécheresse de la peau (crème hydratante) ;
  – recourir régulièrement à des soins de pédicurie auprès d'un professionnel ayant l'habitude de suivre les patients diabétiques (si le risque podologique est de grade 2, quatre consultations par an sont prises en charge par la CPAM ; si le risque est de grade 3, six consultations par an). Une ordonnance doit être remise avec ces indications (niveau de risque et nombre de consultations) ;
  – porter des chaussures adaptées en cuir, larges, avec des semelles souples, sans brides ou lanières, sans coutures intérieures, et fermées ; le fait que la chaussure soit confortable n'est pas une garantie de qualité ;
  – changer de paire de chaussures dans la journée ; ne porter les nouvelles chaussures que durant une heure les premiers jours et inspecter les éventuels points de frottement ;
  – porter des chaussettes de coton, de laine ou de soie, si possible ; les changer tous les jours ;
  – éviter les élastiques qui serrent le mollet.

VII. Autres complications

A. Peau et diabète

1. Nécrobiose lipoïdique

La nécrobiose lipoïdique est une complication rare (0,3 % à 1 % des patients) et non spécifique du diabète. Sa physiopathologie est incertaine. Elle survient plutôt chez des diabétiques de type 1 jeunes. Il n'y a pas d'association démontrée avec le contrôle glycémique, ni avec les complications plus spécifiques du diabète. Son traitement est mal codifié (figure 22.23).

2. Dermopathie diabétique

La dermopathie diabétique est fréquente, elle pourrait concerner jusqu'à 50 % des diabétiques, mais elle est aussi très fréquente dans la population générale. Elle s'associe aux autres complications spécifiques du diabète. Elle réalise des cicatrices atrophiques brunâtres, en particulier sur la face antérieure des tibias. Il n'y a pas de traitement et les lésions tendent à régresser spontanément.

3. Bullose diabétique

Des bulles sont parfois observées, elles s'associent à la neuropathie, chez le sujet âgé. Elles sont de taille variées, de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Elles cicatrisent spontanément en quelques semaines.



Fig. 22.23. Nécrobiose lipoïdique sur la face antérieure de la jambe d'un patient diabétique de type 1.

4. Lipodystrophies

Les lipodystrophies, le plus souvent hypertrophiques, sont la conséquence d'erreurs dans la technique d'injection d'insuline : injections faites trop souvent au même endroit (figure 22.24). Elles altèrent la cinétique de résorption de l'insuline, source importante d'instabilité glycémique. Histologiquement, il s'agit de prolifération d'adipocytes sous-cutanés. Elles réalisent un épaississement local de la peau et doivent être recherchées au niveau des points d'injection chez tous les diabétiques traités par insuline.

Les lipoatrophies sont devenues exceptionnelles avec les insulines modernes.

5. Acanthosis nigricans

L'acanthosis nigricans se manifeste par des placards cutanés brunâtres du cou, à surface veloutés, donnant un aspect « sale ». Les formes sévères se localisent aussi aux aisselles et plis inguinaux. C'est un signe d'insulinorésistance (figure 22.25).

6. Vitiligo

Le vitiligo est une pathologie auto-immune des mélanocytes se manifestant par des taches achromiques. Il s'associe au diabète de type 1 (figure 22.26).

7. Xanthomatose éruptive

La xanthomatose éruptive se voit dans les grandes hypertriglycéridémies et se manifeste par des nodules rouge-jaune mesurant jusqu'à 0,5 cm. On les observe sur les cuisses, les fesses et les paumes des mains.



Fig. 22.24. Lipohypertrophie abdominale.
(Source : cliché aimablement mis à notre disposition par le Dr Agnès Sola.)



Fig. 22.25. **Acanthosis nigricans en zone cervicale postérieure.**



Fig. 22.26. **Vitiligo sur les avant-bras.**

B. Infections et diabète

De multiples infections bactériennes sont plus fréquentes chez les diabétiques. Les fonctions des polynucléaires sont altérées lorsqu'ils sont exposés à des concentrations de glucose supérieures à 20 mmol/l (2 g/l).

Deux infections, rares mais graves et spécifiques du diabète doivent être connues : l'otite maligne externe et la mucormycose.

1. Otite maligne externe, ou otite nécrosante

C'est une infection à pyocyanique le plus souvent ; des formes fongiques sont aussi décrites. Le tableau est celui d'un écoulement auriculaire avec douleur intense, insomniante, et, à l'examen, inflammation du conduit auditif externe avec granulome ou nécrose du plancher du conduit.

Lorsque le diagnostic est retardé, elle peut se compliquer de paralysie faciale homolatérale qui ne régresse pas toujours et éventuellement d'une infection de la base du crâne. C'est une urgence thérapeutique, qui fait appel à des ORL spécialisés en pathologie infectieuse.

2. Mucormycose

C'est une infection à champignon qui peut s'associer à l'acidocétose. Elle réalise une infection rhino-cérébro-orbitale avec destructions osseuses et nécrose de la muqueuse de la paroi des sinus. Les signes principaux en sont la fièvre, l'obstruction et l'écoulement nasal, l'œdème jugal et palpébral. Dans les formes graves, mortelles, c'est toute la base du crâne et les orbites qui sont impliquées. C'est une grande urgence thérapeutique, en milieu hautement spécialisé en infections fongiques systémiques.

C. Foie et diabète

Les complications hépatiques de la surnutrition étaient déjà connues des Égyptiens de l'Antiquité puis des Romains, grands connaisseurs du foie gras de canard et oie. Obésité et résistance à l'action de l'insuline sont des déterminants majeurs des hépatopathies métaboliques : stéatose hépatique, stéato-hépatite et leur complication, la cirrhose.

Cinquante à soixante pourcent des diabétiques de type 2 ont une hépatopathie métabolique. On estime que 5 % des diabétiques ont des lésions de fibrose hépatique sévère, une prévalence deux fois supérieure à celle de la population générale. Le risque relatif de cirrhose est 2,5 fois celui de la population générale. L'hépatopathie métabolique est un facteur de risque de mortalité, par cancer et maladie cardiovasculaire.

Il est nécessaire de référer le patient diabétique à l'hépatologue, pour bilan, dès anomalie même modérée des transaminases ou des γ-GT.

D. Diabète et articulations

1. Capsulite rétractile

La capsulite est une complication fréquente qui se manifeste par des douleurs diffuses des épaules et une limitation des mouvements actifs et passifs de l'épaule. La capsule est épaissie et adhère à la tête de l'humérus. Elle est quatre fois plus fréquente chez les diabétiques et un quart des patients ayant une capsulite sont diabétiques. Le traitement repose sur les antalgiques, les corticoïdes locaux (qui peuvent déséquilibrer le diabète) et la physiothérapie. La guérison est habituelle mais peut prendre plus de 6 mois. Elle peut récidiver sur l'autre épaule.

2. Maladie de Dupuytren

La maladie de Dupuytren (sclérose rétractile de l'aponévrose palmaire moyenne) est plus fréquente chez les diabétiques. Vingt-cinq pourcent des patients ayant une maladie de Dupuytren sont diabétiques.

3. Chéiroarthropathie

C'est une manifestation de la glycation du collagène, dépendant donc de la durée et de l'importance de l'hyperglycémie chronique. C'est une raideur des doigts ; la peau est épaissie, cireuse. L'arthropathie se manifeste par l'impossibilité d'accoler les deux annulaires l'un sur l'autre (signe de la prière).

4. Arthrose

L'arthrose est fréquente chez les diabétiques de type 2, ce qui n'est pas étonnant vu que ces deux pathologies partagent des facteurs de risque commun : âge et surpoids. Les articulations portantes (rachis, hanches et genoux) sont les plus fréquemment concernées. On décrit cependant chez l'obèse une plus grande fréquence des arthroses digitales, ce qui laisse penser que des facteurs autres que mécaniques sont en jeu.

E. Diabète et dents

La nécessité des soins des dents est une généralité particulièrement pertinente chez le diabétique, qui encourt essentiellement la maladie parodontale. Il s'agit d'une pathologie destructive, forme grave d'inflammation des gencives, qui est la principale cause de la perte des dents chez l'adulte. La dent saine est retenue dans la structure osseuse maxillaire par des tissus parodontaux. La gencive qui entoure le collet de la dent forme un sillon profond, le sillon gingival. Des bactéries provenant de la nourriture, des cellules et de la salive s'y accumulent. À moins de fréquents nettoyages, ces bactéries causent la formation de plaque dentaire, produisent des toxines et favorisent le tartre dentaire. L'accumulation de ces facteurs va conduire à la désolidarisation de la gencive et de la dent, le sillon gingival va se creuser, avec la formation de poches parodontales. Le processus se poursuit par la désagrégation de l'os voisin et le déchaussage des dents.

Une autre complication du diabétique au niveau dentaire concerne la survenue d'infections et d'abcès dentaires, d'autant que le diabète est déséquilibré.

Pourquoi ce risque de pathologie parodontale ?

Plusieurs raisons peuvent être citées :

- le diabétique produit plus de plaque dentaire ;
- l'hyperglycémie modifie la flore buccale et favorise la production de toxines ;
- la matrice extracellulaire, en particulier le collagène, est altérée dans l'hyperglycémie chronique ; ses propriétés mécaniques en sont modifiées ;
- la vascularisation de la gencive est altérée comme dans tous les tissus.

Comment prendre en charge ?

La prise en charge nécessite :

- le contrôle du diabète ;
- une hygiène buccale : brossage pluriquotidien, utilisation de fil dentaire, de produits de rinçage dentaire réduisant la plaque dentaire ;
- des soins dentaires de prévention primaire (lutte contre la plaque, le tartre, les caries) et secondaire (prise en charge des poches parodontales).

Connaître les signes

Ces signes sont les suivants :

- dents branlantes ;
- saignements gingivaux au brossage ou à la mastication.

À retenir

- Hygiène buccale.
- Consultation de prévention primaire chez le dentiste tous les 6 mois.

Suivi du diabètique de type 2

Nous nous fondons sur les recommandations de la HAS.

Recherche d'atteinte d'organes cibles

La recherche d'éventuelles complications (symptomatiques ou non) oculaires, rénales, neurologiques, cardiovasculaires (insuffisance myocardique, artériopathies) et de lésions du pied doit être effectuée de manière systématique au travers de l'interrogatoire, de l'examen clinique et d'actes et examens spécifiques. Le bilan peut nécessiter plusieurs consultations et, dans certains cas, le recours à des avis spécialisés.

Examens complémentaires

Les actes techniques suivants sont réalisés :
- fond d'œil annuel avec dilatation systématique ;
- ECG de repos annuel, systématique ;
- bilan cardiologique approfondi pour dépister l'ischémie myocardique asymptomatique chez le sujet à risque cardiovasculaire élevé ;
- échographie-Doppler des membres inférieurs avec mesure de l'index de pression systolique pour dépister l'artériopathie des membres inférieurs : chez les patients âgés de plus de 40 ans ou ayant un diabète évoluant depuis 20 ans, à répéter tous les 5 ans, ou moins dans le cas de facteurs de risque associés. En pratique, la clinique prime et si tous les pouls sont perçus et qu'il n'y a pas de trouble trophique, cette échographie-Doppler est superflue, puisqu'elle n'aura aucune sanction thérapeutique.

Suivi biologique

Le suivi biologique concerne :
- l'HbA1c qui est suivi systématiquement (quatre fois par an) ;
- la glycémie veineuse à jeun (contrôle de l'autosurveillance glycémique, chez les patients en autosurveillance glycémique, une fois par an) ;
- le bilan lipidique (cholestérol total, HDLc, triglycérides, calcul du LDLc) une fois par an ;
- la recherche de microalbuminurie, une fois par an ;
- la créatininémie à jeun, une fois par an ;
- le calcul de la clairance de la créatinine (formule de Cockroft), une fois par an ;
- la TSH (en présence de signes cliniques).

VIII. Complications métaboliques du diabète

A. « Coma » cétoacidosique

La définition du « coma » cétoacidosique est la suivante :
- acétonurie « ++ » ;
- glycosurie > « ++ » ;
- glycémie 2,5 g/l ;
- pH veineux < 7,25 ;
- bicarbonate < 15 mEq/l.

Il s'agit d'un coma vrai, au sens nosologique du terme, rare : inférieur à 10 %. L'incidence est de 2 à 4 % par an et par patient.

1. Étiologie

Il peut s'agir :
- d'un déficit absolu en insuline, inaugural dans le diabète de type 1 (10 % des cas) ou d'un arrêt, volontaire ou non, de l'insulinothérapie ;

- d'un déficit relatif en insuline : association d'un diabète non obligatoirement insulinodépendant et d'un facteur surajouté (infarctus, infection, corticothérapie).

L'étiologie est inconnue dans 25 % des cas.

2. Diagnostic et évolution

Phase de cétose

Un syndrome cardinal aggravé est observé, associé à des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

Phase de cétoacidose

Elle est caractérisée par une dyspnée de Kussmaul associée à des troubles de la conscience (état stuporeux) et à une déshydratation mixte à prédominance extracellulaire. Un diagnostic rapide peut être établi par bandelettes et pH veineux ou artériel (GDS).

L'ionogramme en urgence est réalisé pour le dosage de la kaliémie. En cas d'absence d'urine, les nouvelles bandelettes pour le dosage des corps cétoniques sanguins peuvent être utiles.

Critères de gravité

Les critères de gravité imposant l'hospitalisation en réanimation sont les suivants :

- sujet âgé ;
- pH < 7 ;
- kaliémie 4 ou 6 mmol/l ;
- coma profond ;
- instabilité tensionnelle ;
- non-reprise de diurèse après 3 heures ;
- vomissements incoercibles.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel s'établit selon :

- l'urgence abdominale (même si il existe en cas d'acido-cetose une augmentation fréquente des enzymes pancréatiques : amylase ou lipase) ;
- le coma hyperosmolaire (calcul de la natrémie corrigée).

Évolution

On note l'évolution suivante :

- régression sous traitement en 24 à 48 heures ;
- complication iatrogène : œdème cérébral, surcharge hydrosodée.

3. Traitement

Traitement préventif

Le traitement préventif consiste à établir des règles éducatives en cas de cétose (maintien des injections même si inappétence, supplément en insuline rapide, acétonurie systématique si glycémie > 2,5 g/l).

Premiers gestes

Ils concernent le scope et la surveillance sang-urine.

Les gestes **non** systématiques concernent la sonde gastrique (sauf si vomissement), la sonde urinaire (sauf si absence de diurèse après 3 heures), le bilan infectieux et les enzymes (sauf orientation) et le cathéter central (sauf si désordre majeur).

Traitement curatif

Le traitement curatif requiert :

- l'insuline rapide ou ultrarapide à la seringue électrique IV en débit constant, tant que dure la cétose (10 à 15 unités par heure) ;
- la recharge volumique par sérum salé isotonique, 4 à 7 litres au mieux au perfuseur électrique ;
- les apports potassiques importants, si possible à la seringue électrique, à ajuster à la kaliémie répétée ;
- les apports glucosés intraveineux à la demande (G10 %) pour maintenir la glycémie à 2,5 g/l ;
- le traitement du facteur déclenchant éventuel.

Le traitement par bicarbonates est très discuté et souvent récusé car il augmente le risque d'œdème cérébral.

B. Coma hyperosmolaire

Il s'agit de la décompensation classique du sujet âgé diabétique de type 2, ou inaugurale du diabète, lorsque la polyurie a été compensée par des boissons sucrées ou insuffisamment compensée (rôle de l'inaccessibilité aux boissons).

Ce coma induit 20 à 40 % de mortalité chez le sujet âgé.

Les signes cliniques sont la déshydratation intense avec des troubles de la vigilance qui sont parfois révélateurs d'un diabète de type 2 méconnu.

1. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique s'établit selon les critères suivants :

- glycémie > 6 g/l ;
- osmolalité > 350 mmol/kg ; calculée selon la formule : $(Na^+ + 13) \times 2$ + Glycémie, où la concentration en sodium et la glycémie sont en mmol/l ;
- natrémie corrigée > 155 mmol/l ; calculée selon la formule : $Na_p + 1{,}6 \times$ (Glycémie – 1), où Na_p représente le sodium plasmatique et la glycémie est en g/l ;
- absence de cétose et d'acidose.

2. Étiologie

Les facteurs de risque sont :

- l'âge > 80 ans ;
- l'infection aiguë ;
- les diurétiques ;
- la mauvaise accessibilité aux boissons : maisons de retraite, état de démence, etc. ;
- la corticothérapie.

3. Traitement

Le traitement concerne :

- une mise en conditions : voie veineuse, éventuellement centrale, prévention des complications de décubitus ;
- une réhydratation **prudente et lente**, selon le terrain, avec 6 à 10 litres de sérum salé isotonique dans les premières 24 heures :
  - la première heure : 1 litre ;

  - 1 à 4 heures : 2 à 3 litres ;
  - 4 à 24 heures : 4 à 6 litres ;
- l'insulinothérapie intraveineuse continue à la seringue électrique : 2 à 3 unités par heure en maintenant la glycémie > 2,5 g/l, selon les glycémies capillaires horaires ;
- la surveillance clinique (conscience, pouls, PA, température, diurèse) et biologique (ionogramme sanguin et créatininémie) ;
- l'héparinothérapie préventive ;
- le traitement de l'affection causale, si nécessaire ;
- les soins des yeux, de la bouche, les aérosols, l'aspiration bronchique.

À distance de cet épisode aigu, il est souvent possible de reprendre un traitement hypoglycémiant oral.

C. Hypoglycémies

Nous invitons à voir le chapitre 15 (item 238 « Hypoglycémie ») et rappelons les points suivants :

- l'hypoglycémie est inévitable chez tout diabétique de type 1 « bien équilibré » : trois à cinq hypoglycémies modérées en moyenne par semaine ;
- nécessité de combattre les fausses croyances : l'hypoglycémie n'est pas mortelle et ne laisse pas de séquelles cérébrales (sauf cas extrêmes et hypoglycémie très profonde et prolongée) ; elle ne participe pas aux complications du diabète, ne déclenche pas directement d'accident vasculaire ou cardiaque, mais est un élément du diagnostic de fragilité du sujet qui, en cas d'hypoglycémie grave, a un risque deux à trois fois plus fort de décès de toute cause (cardiovasculaire mais aussi cancer ou maladie cutanée ou respiratoire) ;
- nécessité de connaître les vrais dangers de l'hypoglycémie : peur n° 1 du diabétique (+++) l'incitant à se maintenir en hyperglycémie, déstabilisation du diabète, prudence chez le sujet âgé, danger réel en cas d'alcoolisme concomitant, danger dans certaines situations ou sports à risque ;
- la non-perception et/ou la perception tardive des signes d'hypoglycémie accroît le risque d'hypoglycémie sévère ; les facteurs favorisants sont : les hypoglycémies mineures répétées plus ou moins ignorées (nocturne), la neuropathie végétative (longue durée du diabète) ;
- les causes les plus fréquentes sont : les repas sautés, insuffisants ou retardés, l'effort physique non pris en compte dans les doses d'insuline, l'erreur d'injection d'insuline ;
- utilité de l'éducation individuelle (sucre sur soi, etc.) et de la famille (glucagon, etc.).

Points clés

- Le facteur étiologique commun à toutes les complications du diabète est l'hyperglycémie chronique.
- Il s'associe à d'autres facteurs modifiables aussi importants, comme l'hypertension artérielle.
- Il est prouvé que lutter contre ces facteurs est efficace.
- Les pathologies cardiovasculaires sont plus fréquentes chez le diabétique et, quand elles sont patentes, elles sont plus graves : deux tiers des diabétiques en mourront.
- Les complications ont toutes une longue phase asymptomatique : le dépistage est un impératif.
- L'examen des pieds fait partie de toute consultation chez un patient diabétique.
- Le premier traitement d'une lésion podologique est la décharge, c'est-à-dire l'absence d'appui.

Pour en savoir plus

	ALD n° 8 – Guide médecin sur le diabète de type 1 de l'adulte. HAS, juillet 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetetype1_revunp_vucd.pdf
	ALD n° 8 – Guide médecin sur le diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent. HAS, juillet 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetepediatrie_revunp_vucd.pdf
	Principes de dépistage du diabète de type 2. ANAES, 2003. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_synth_2003.pdf
	Fiche mémo – Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS, ANSM, janvier 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf
	Guide parcours de soins – Diabète de type 2 de l'adulte. HAS, mars 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf
	Physical activity and type 2 diabetes. Recommandations of the SFD (Francophone Diabetes Society) diabetes and physical activity working group. Diabetes & Metabolism 2013 ; 39 : 205–216. http://www.em-consulte.com/en/article/813902
	Référentiel de bonnes pratiques. Nutrition & Diététique. Diabète de type 2 de l'adulte. Nutrition - Alimentation - Comportement alimentaire - Éducation thérapeutique - Évaluation des pratiques. SFD, Alfediam, 2014. http://www.sfdiabete.org/sites/sfd.prod/files/files/ressources/referentiel_mars2014.pdf
	Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS, ANSM, janvier 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
	Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'œil. HAS, décembre 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/synthese_et_recos_depistage_de_la_rd_vf_2011-03-02_15-09-1_169.pdf
	Évaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. HAS, décembre 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1169060/fr/evaluation-du-rapport-albuminurie/creatininurie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-l-adulte-texte-court

	Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. ANAES, décembre 2002. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-_recommandations.pdf
	Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. ANAES, septembre 2004. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/IRC_2006_recos.pdf
	Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte. HAS, février 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf

Pour en savoir plus

ALD n° 8 – Guide médecin sur le diabète de type 1 de l'adulte. HAS. juillet 2007. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetetype1_revunp_vucd.pdf.

ALD n° 8 – Guide médecin sur le diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent. HAS. juillet 2007. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetepediatrie_revunp_vucd.pdf.

Principes de dépistage du diabète de type 2. ANAES. 2003. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_synth_2003.pdf.

Fiche mémo – Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS, ANSM. janvier 2013. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf.

Guide parcours de soins – Diabète de type 2 de l'adulte. HAS. mars 2014. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf.

Physical activity and type 2 diabetes. Recommandations of the SFD (Francophone Diabetes Society) diabetes and physical activity working group. Diabetes & Metabolism. 39. 2013. 205–16. http : //www.em-consulte.com/en/article/813902.

Référentiel de bonnes pratiques. Nutrition & Diététique. Diabète de type 2 de l'adulte. Nutrition - Alimentation - Comportement alimentaire - Éducation thérapeutique - Évaluation des pratiques. SFD, Alfediam. 2014. http : //www.sfdiabete.org/sites/sfd.prod/files/files/ressources/referentiel_mars2014.pdf.

Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS, ANSM. janvier 2013. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf.

Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'œil. HAS. décembre 2010. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/synthese_et_recos_depistage_de_la_rd_vf_2011-03-02_15-09-1_169.pdf.

Évaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. HAS. décembre 2011. http : //www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1169060/fr/evaluation-du-rapport-albuminurie/creatininurie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-l-adulte-texte-court.

Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. ANAES. décembre 2002. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-_recommandations.pdf.

Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. ANAES. septembre 2004. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/IRC_2006_recos.pdf.

Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte. HAS. février 2012. http : //www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf.

This page intentionally left blank

CHAPITRE
23

Item 249 – UE 8 Amaigrissement : causes endocrines

I. Interrogatoire général
II. Enquête alimentaire
III. Examen clinique
IV. Examens complémentaires
V. Étiologie endocrinienne

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques.
- Justifier les examens complémentaires pertinents.

L'amaigrissement est une cause fréquente de consultation. Il peut s'observer dans un contexte de maladie évolutive entraînant une altération de l'état général ou témoigner d'un trouble du comportement alimentaire d'origine psychique.

Les buts du clinicien sont :

- de déterminer la réalité de l'amaigrissement, ce qui signifie obligatoirement de comparer des mesures du poids réalisées effectivement par du personnel médical (médecin traitant) ou paramédical et de ne pas se contenter des déclarations des patients (+++) ;
- d'identifier rapidement les signes de gravité nécessitant une hospitalisation immédiate ;
- de trouver impérativement une cause, car tout amaigrissement important authentifié témoigne d'une maladie physique ou psychique potentiellement grave.

Ne seront évoquées dans ce chapitre que les causes endocriniennes d'amaigrissement ; évidemment elles s'inscrivent dans une enquête globale.

I. Interrogatoire général

- Retracer l'histoire pondérale (+++) permet de connaître l'évolution pondérale et d'authentifier la réalité puis quantifier l'importance de la perte de poids, mais aussi de rechercher une maigreur ancienne ou séquellaire d'une pathologie antérieure.
- La connaissance des conditions de vie (difficultés sociales et professionnelles) et le contexte psychologique font partie intégrante de l'évaluation.
- Rechercher une activité physique excessive associée à des apports alimentaires insuffisants (sport d'endurance, marathon…).
- De même, des signes associés sont à rechercher car ils peuvent rapidement orienter :
  - anorexie ;
  - troubles digestifs (douleurs abdominales, selles molles, diarrhée) ;

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

  - palpitations ;
  - syndrome polyuro-polydipsique.
- Troubles de la libido/érection chez l'homme, témoignant d'un hypogonadisme (figure 23.1).
- Aménorrhée chez la femme dans le cadre d'une anorexie mentale ou une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée »).
- Rechercher des prises médicamenteuses responsables de nausée ou anorexie.
- Rechercher une dépression masquée (+++).

II. Enquête alimentaire

L'enquête alimentaire est un élément essentiel (+++), afin de mettre en relation la perte de poids avec une diminution des apports nutritionnels.

Elle permet également de préciser la notion d'anorexie (+++) ou d'hyperphagie. En effet, un appétit conservé voire une hyperphagie pourront orienter vers une hyperthyroïdie, par exemple.

III. Examen clinique

Le poids, la taille et le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) sont à la base de l'évaluation ; pour celle-ci, on ne peut pas se contenter de noter ce que déclare le patient mais on doit réaliser réellement les mesures (+++).



Fig. 23.1. Amaigrissement chez un homme de 23 ans ayant consulté pour des troubles de la libido et de l'érection.

À l'examen, le poids était de 44 kg et la taille à 1,73 m (IMC = 14,7). Le patient avait un hypogonadisme central avec : testostérone = 0,7 ng/ml (N = 3,2–8,9) ; LH = 0,6 (N = 2,9–9,1) ; FSH = 2,8 (N = 3,0–7,8). L'enquête diététique a montré des apports à 900 kcal par jour excluant systématiquement les graisses.

La mesure du pli cutané est aussi facile à réaliser en routine.

Il faudra également prêter attention à une fonte musculaire, à la présence de signes de carences vitaminiques, à une pâleur cutanéomuqueuse ou aux autres signes d'orientation étiologique (par exemple, goitre ou signes ophtalmologiques pour une maladie de Basedow…).

IV. Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont utiles en cas d'amaigrissement sans orientation étiologique évidente. Le but des examens biologiques est d'aider à poser le diagnostic étiologique, d'évaluer le retentissement, en particulier de rechercher d'éventuelles carences.

A. Biologiques

- NFS, VS/CRP : permettent respectivement de dépister une anémie et une maladie inflammatoire.
- Ionogramme sanguin : une hyponatrémie doit faire penser à une insuffisance surrénale (cf. item 243 « Insuffisance surrénale » au chapitre 20 et item 265 « Désordres hydroélectrolytiques » au chapitre 27).
- Bandelette urinaire : glycosurie (+++).
- Calcémie : permet facilement d'identifier une hypercalcémie importante.
- Transaminases, γ-GT : individualiser une cause hépatique.
- TSH : dépister une hyperthyroïdie.
- Vitamine B12, folates, TP, albuminémie : évaluent le retentissement de carences vitaminiques.
- Recherche de graisses fécales en faveur d'une malabsorption par pancréatite chronique calcifiante.
- La recherche d'une dénutrition en mesurant l'albumine et la préalbumine est essentielle : leur baisse est un marqueur de sévérité.
- Autres marqueurs abaissés en cas de dénutrition : IGF-1, ferritine sériques.

B. Radiologiques et endoscopiques

- Radiographie thoracique : dépistage de la tuberculose.
- Échographie abdominale ou scanner thoraco-abdominal : identification d'une masse profonde non perceptible à l'examen clinique : abcès, tumeur.
- Fibroscopie œso-gastro-duodénale : éliminer un obstacle et pratiquer une biopsie du grêle (maladie cœliaque).
- Mesure de la composition corporelle par DEXA : utile pour préciser la composition corporelle globale.

V. Étiologie endocrinienne

Ces causes (figure 23.2) ne sont que rappelées ici : cf. aussi les items correspondants.

L'appétit peut être conservé, augmenté voire diminué. Le contexte clinique permet souvent d'orienter le diagnostic étiologique.

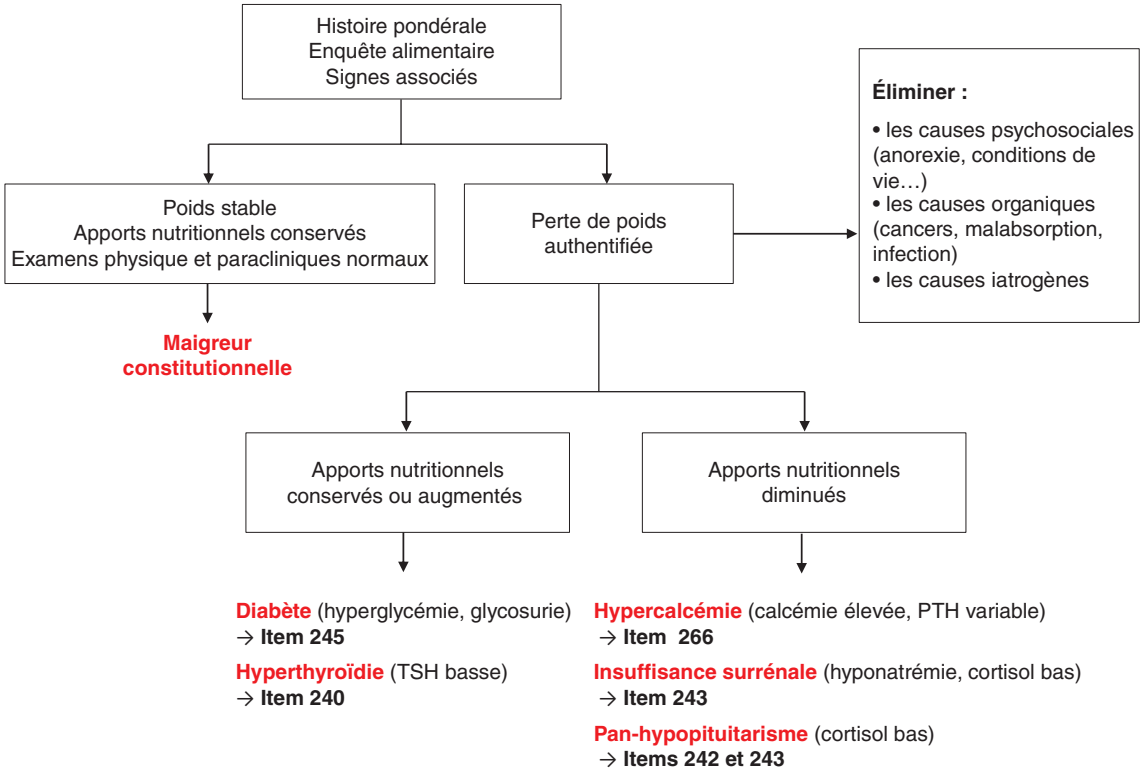


Fig. 23.2. Principales causes endocrines d'amaigrissement.

A. Diabète

(Cf. item 245 au chapitre 22.)

L'amaigrissement fait partie du syndrome cardinal et est associé à une asthénie et à un syndrome polyuro-polydipsique. Il peut être à l'origine de la découverte d'un diabète de type 1 mais survient également lors d'un diabète de type 2 déséquilibré ou entrant dans la phase d'insulinoréquérance. Le dosage de la glycémie ainsi que de l'HbA1c confirmeront facilement le diagnostic. L'amaigrissement chez un diabétique doit faire rechercher une pancréatite chronique.

B. Hyperthyroïdie

(Cf. item 240 au chapitre 17.)

L'amaigrissement témoigne d'une hyperthyroïdie importante. Il est souvent accompagné d'autres signes de thyrotoxicose (tachycardie, thermophobie, troubles de l'humeur, d'une diarrhée motrice…). L'association d'une TSH effondrée et d'hormones thyroïdiennes élevées confirmera facilement le diagnostic.

C. Hypercalcémie

(Cf. item 266 au chapitre 27.)

En rapport le plus souvent avec une hyperparathyroïdie primaire, l'hypercalcémie peut se manifester par un amaigrissement associé à un syndrome polyuro-polydipsique et une anorexie. Une calcémie élevée associée à un dosage de PTH inadaptée signe la présence d'une hyperparathyroïdie primaire.

D. Insuffisance surrénalienne

(Cf. item 243 au chapitre 20.)

Elle sera évoquée lorsque l'amaigrissement est accompagné d'une asthénie, de nausées, de vomissements, d'hypotension artérielle, d'hyponatrémie, avec ou non une hyperkaliémie, éventuellement une hypoglycémie. En cas d'amaigrissement, l'insuffisance surrénale est souvent flagrante et facilement confirmée par un dosage matinal de cortisol et de l'ACTH plasmatique. Le résultat d'un traitement par hydrocortisone est souvent spectaculaire sur la perte de poids.

E. Panhypopituitarisme

(Cf. item 242 au chapitre 19 et item 243 au chapitre 20.)

Le pan-hypopituitarisme correspond à une insuffisance antéhypophysaire complète. Le tableau se constitue souvent progressivement. Les signes peuvent être rattachés aux différents déficits. Dans ce cadre, l'amaigrissement est lié au déficit en cortisol.

F. Phéochromocytome

(Cf. item 221 au chapitre 14.)

Il peut s'accompagner d'amaigrissement. Ce diagnostic doit être d'autant plus évoqué qu'il existe une hypertension artérielle sévère, une hyperglycémie et des signes évoquant une déshydratation extracellulaire (hypotension orthostatique). Au moindre doute une mesure des dérivés méthoxylés (métanéphrines, norméthanéphrines) dans les urines de 24 heures et une imagerie des surrénales doivent être réalisés.

Causes non endocriniennes

- Anorexie mentale.
- Amaigrissement des maladies digestives (cancers, RCH, Crohn).
- Iatrogènes (médicaments responsables de nausées et anorexie).
- Cancers extradigestifs.
- Maladies infectieuses.
- Maladies neurologiques.
- Grandes défaillances viscérales (cardiaque, rénale, respiratoire, hépatique).
- Alcoolisme.

(Cf. item 249 dans l'ouvrage Nutrition par le CEN, dans la même collection.)

Points clés

- Un amaigrissement est diagnostiqué lorsqu'il existe une diminution objective du poids.
- Ceci suppose des mesures réalisées réellement par un personnel de santé et l'amaigrissement ne peut pas être affirmé sur une base purement déclarative.
- Tout amaigrissement objectif suppose une enquête étiologique qui dévoile souvent une maladie sévère.
- Parmi les causes endocrines, doivent être systématiquement évoquées : l'insuffisance surrénale primitive ou secondaire, le diabète, l'hyperthyroïdie et l'hypercalcémie.

This page intentionally left blank

CHAPITRE
24

Item 251 – UE 8 Obésité de l'enfant et de l'adulte

Obésité de l'adulte

I. Définitions
II. Épidémiologie
III. Étiologie et histoire naturelle
IV. Complications de l'obésité
V. Abord clinique du patient obèse
VI. Traitements

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une obésité de l'enfant et de l'adulte.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

I. Définitions

A. Les différentes définitions de l'obésité

L'obésité est aujourd'hui considérée comme une maladie chronique, puisque répondant à la définition de la maladie établie par l'Organisation mondiale de la Santé : « état qui met en jeu le bien-être physique ».

L'obésité correspond à un excès de masse grasse ayant des conséquences néfastes pour la santé.

L'indice de masse corporelle (IMC, ou BMI, *Body Mas Index*, des Anglo-Saxons), calculé à partir de la taille et du poids selon la formule suivante : IMC (kg/m^2) = Poids/Taille^2 (poids en kg et taille en m), permet de définir statut pondéral (tableau 24.1) :

- on définit le surpoids pour un IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m^2 ;
- on définit l'obésité pour une IMC à partir de 30 kg/m^2 :
  - obésité de grade 1 pour un IMC compris entre 30 et 34,9 kg/m^2;
  - obésité de grade 2 pour un IMC compris entre 35 et 39,9 kg/m^2;
  - obésité de grade 3, pour un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m^2.

Cette définition, reposant sur l'IMC, a l'avantage d'être facile et internationale. On sait par ailleurs que l'IMC est très bien corrélé à l'adiposité.

Elle comprend cependant des limites. Tout d'abord, ces seuils d'IMC, définissant l'obésité et les différentes classes s'appliquent pour les populations caucasiennes, hispaniques et noires, mais elles sous-estiment le risque pour les populations asiatiques chez lesquelles on parle de surpoids entre 23 et 24,9 kg/m^2 et d'obésité à partir de 25 kg/m^2.

Par ailleurs, cette définition s'applique à une population dont l'âge est compris entre 18 et 65 ans. La définition concernant la population pédiatrique est abordée dans la section

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 24.1. Classification en fonction de l'IMC

Classification		IMC (kg/m²)
Surpoids		25,0–29,9
Obésité	Modérée (type 1)	30,0–34,9
	Sévère (type 2)	35,0–39,9
	Massive, morbide (type 3)	≥ 40

consacrée à l'obésité de l'enfant (cf. *infra*). Pour ce qui est de la population âgée de plus de 65 ans, il est important de rappeler que la composition corporelle se modifie avec l'âge, avec une diminution de la masse maigre et une augmentation de la masse grasse, qui peut entraîner une sous-estimation de l'adiposité par l'IMC.

L'IMC n'a qu'une faible valeur prédictive individuelle. Pour un même IMC en effet, la composition corporelle peut être très différente d'un individu à l'autre, en particulier en fonction de la musculature et du sexe. Enfin, l'IMC ne donne pas d'indication précise sur la répartition du tissu adipeux.

B. L'obésité : une maladie évolutive

L'obésité est une maladie chronique qui évolue en plusieurs phases : phase de prise de poids, phase d'obésité constituée, phase de perte de poids, phase de rechutes. La physiopathologie de ces phases et les propositions thérapeutiques qui peuvent être faites à chacune de ces phases sont différentes.

C. Localisation du tissu adipeux

Si la définition de l'obésité repose sur l'IMC, corrélé à l'adiposité, la localisation du tissu adipeux est aussi importante.

1. Tissu adipeux viscéral/Tissu adipeux sous-cutané

En plus de la quantité totale de tissu adipeux, la localisation de ce tissu est importante. Des différences anatomiques, de profil sécrétoire ou encore de sensibilité aux hormones existent entre ces deux tissus et participent au rôle particulièrement délétère sur le plan cardiométabolique du tissu adipeux viscéral. Le tissu adipeux viscéral peut être quantifié par des techniques d'imagerie de coupe (scanner ou IRM). Il existe une bonne corrélation entre la graisse viscérale mesurée par ces techniques et le tour de taille mesuré avec un mètre ruban (cf. *infra*).

2. Tissu adipeux ectopique

Les dernières années ont souligné le caractère délétère de la présence de graisse ectopique, c'est-à-dire de dépôts de triglycérides dans des tissus insulinosensibles non destinés à ce stockage, comme le muscle, le foie. Ces dépôts de graisse ectopique sont particulièrement délétères sur le plan métabolique. Ces dépôts peuvent être détectés par des techniques d'imagerie mais ne font pas encore l'objet d'une recherche systématique en clinique.

II. Épidémiologie

La prévalence de l'obésité augmente mondialement. Ainsi, entre 1980 et 2013, la proportion d'obèse dans le monde a augmenté de 27,5 % chez les adultes.

En France les études épidémiologiques Obépi sont réalisées tous les 3 ans depuis 1997 dans la population adulte française. Il s'agit d'enquêtes déclaratives visant à évaluer le pourcentage d'individus obèses dans la population adulte française et ses caractéristiques. La prévalence de l'obésité est passée de 8,5 % en 1997 à 15 % en 2012. L'enquête Obépi 2012 met par ailleurs en évidence que l'on devient obèse de plus en plus jeune mais que la prévalence de l'obésité augmente aussi dans la population de plus de 65 ans. Elle souligne aussi les inégalités sociales associées à l'obésité qui touche les populations les plus défavorisées sur le plan socioéconomique.

Certains pays d'Europe comme l'Allemagne, la Hongrie et le Royaume-Uni ont une prévalence de l'obésité estimée à 20 %. Aux États-Unis, plus de 55 % de la population souffre d'excès pondéral (obésité et surpoids confondus).

III. Étiologie et histoire naturelle

L'obésité est une maladie multifactorielle dans laquelle interviennent des facteurs génétiques et environnementaux.

A. Obésités génétiques

Les obésités génétiques sont détaillées dans la section « Obésité de l'enfant et de l'adolescent » (cf. *infra*). Il faut néanmoins savoir envisager une obésité génétique chez un sujet adulte obèse dont l'obésité a débuté très précocement (dans les 24 premiers mois de vie), qu'elle a été associée à des troubles du comportement et plus particulièrement à des troubles du comportement alimentaire à type de compulsion et à un retard des acquisitions et enfin qu'il s'agit d'une obésité très sévère. Dans ces contextes, l'intérêt d'une consultation avec un généticien clinicien peut prendre tout son intérêt afin d'orienter les recherches. La prévalence des mutations des gènes codant le récepteur de la mélanocortine de type 4 pourrait être responsable de 2,5 à 5 % des obésités sévères.

B. Obésités communes

L'immense majorité des obésités néanmoins sont des obésités communes liées à des facteurs environnementaux. Parmi ceux-ci, le déséquilibre entre les apports caloriques et la dépense énergétique est au premier plan.

1. Rôle de l'apport calorique

Les changements dans le mode d'alimentation au cours des dernières décennies ont contribué au développement de l'obésité. Ce sont en particulier l'accès facile à une nourriture bon marché, palatable, énergétiquement dense. D'autres éléments comme l'augmentation de la taille des portions, la diminution des repas partagés en famille sont aussi impliqués.

2. Rôle de la dépense énergétique

Un mode de vie sédentaire est associé à une diminution de la dépense énergétique et à une obésité.

3. Facteurs iatrogènes

Un certain nombre de médicaments peuvent entraîner une prise de poids. Ce sont en particulier les antipsychotiques, plus particulièrement les antipsychotiques atypiques tels que la clozapine et l'olanzapine. Les glucocorticoïdes sont aussi associés à des prises pondérales.

Certains régulateurs de l'humeur, antidépresseurs, antiépileptiques ou encore antidiabétiques peuvent aussi entraîner des prises de poids.

4. Facteurs hormonaux

L'hypothyroïdie n'est associée qu'à un gain de poids très modeste. L'hypercortisolisme n'est qu'exceptionnellement une cause d'obésité secondaire. Les vergetures rosées sont fréquentes chez les patients obèses qui ont des variations de poids rapide, mais ne doivent pas conduire à rechercher un hypercortisolisme.

5. Autres facteurs impliqués dans la prise de poids

Arrêt du tabac

L'arrêt du tabac est très fréquemment associé à une prise de poids. Cet effet est en partie dû au sevrage en nicotine qui est associé à une augmentation de la prise alimentaire et à une diminution de la dépense énergétique. La prise de poids est en moyenne de 4 à 5 kg mais peut être beaucoup plus importante.

Privation de sommeil

Des études observationnelles suggèrent une association possible entre la restriction de sommeil et l'obésité.

Obésité hypothalamique

L'obésité hypothalamique est une cause rare d'obésité liée à une atteinte tumorale ou iatrogène de l'hypothalamus ventromédian ou paraventriculaire, régions impliquées dans l'intégration des signaux métaboliques provenant de la périphérie.

IV. Complications de l'obésité

L'obésité est tout d'abord associée à une augmentation du risque relatif de mortalité. Il existe ainsi une courbe en « J » entre l'indice de masse corporelle et la mortalité.

Les complications de l'obésité sont nombreuses et ne se limitent pas aux complications métaboliques et cardiovasculaires. L'obésité est ainsi reconnue comme un facteur de risque de nombreux cancers. De plus, le retentissement psychosocial de la maladie comme la stigmatisation ne doit pas être négligé. Les principales complications de l'obésité sont rapportées dans le tableau 24.2.

V. Abord clinique du patient obèse

A. Interrogatoire

1. Anamnèse pondérale

L'anamnèse précisera :

- les antécédents familiaux d'obésité ;
- le poids de naissance ;
- l'âge de l'installation du surpoids ;
- le poids maximal, le poids minimal ;

Tableau 24.2. Principales complications liées à l'obésité

Métaboliques	Insulinorésistance Diabète de type 2 Dyslipidémie
Cardiovasculaires	Hypertension artérielle Coronaropathie Accidents vasculaires cérébraux Insuffisance cardiaque Thrombose veineuse
Respiratoires	Syndrome d'apnées du sommeil Hypoventilation alvéolaire Insuffisance respiratoire
Ostéoarticulaires	Gonarthrose Coxarthrose Lombalgies
Digestives	Stéatose hépatique Lithiases biliaires Hernie hiatale Reflux gastroœsophagien
Rénales	Hyalinose segmentaire et focale Protéinurie
Gynécologiques	Syndrome des ovaires polykystiques Troubles de la fertilité
Cutanées	Mycoses des plis Lymphœdème Lipœdème
Néoplasiques	Cancer de la prostate, du côlon, du sein, de l'endomètre,
Psychosociales	Dépression Discrimination Diminution de la qualité de vie

- les circonstances déclenchantes identifiées (prise médicamenteuse) ;
- les tentatives antérieures de maîtrise du poids ;
- les phases de l'obésité.

2. Évaluation du comportement alimentaire

Elle doit comprendre l'évaluation des apports alimentaires mais aussi du contexte nutritionnel.

L'évaluation des apports alimentaires doit être précise mais ne doit pas tomber dans une rigueur pseudo-scientifique. Il existe de nombreux biais subjectifs et incontrôlables et une sous-estimation fréquente. Il a été bien montré que des sujets normopondéraux sous-estiment leur apport calorique de 10 à 30 % et que ce pourcentage dépasse 30 % chez les sujets en surpoids ou obèses. Il existe plusieurs méthodes pour évaluer les apports. Le carnet alimentaire qui consiste à consigner, en temps réel, les aliments et boissons consommés sur une période donnée en estimant leur quantité est considéré comme la méthode de référence. Cette technique est cependant relativement lourde et peut conduire à une modification du comportement alimentaire du fait du recueil.

L'évaluation du comportement alimentaire ne doit pas se limiter à l'évaluation des apports caloriques mais comporter aussi une évaluation du contexte, c'est-à-dire :

- des conditions d'achat, du stockage, de la préparation des aliments ;
- du nombre, du lieu, des horaires, de la durée des repas ;
- des usages sociaux, familiaux, culturels…

3. Évaluation de la dépense énergétique

Des questionnaires d'activité physique ou des systèmes portatifs de type podomètres sont utiles pour évaluer l'activité physique.

4. Analyse de la demande du patient et évaluation psycho-comportementale

Elles doivent faire partie de l'évaluation initiale du patient et peuvent orienter les modalités de prise en charge.

5. Recherche de complications

L'interrogatoire doit comporter aussi une recherche des complications de l'obésité, comme des signes évocateurs de syndrome d'apnées du sommeil : céphalées matinales, nycturie.

B. Examen clinique

En dehors de la mesure du poids, avec un matériel adapté, et de la taille, l'examen clinique du patient obèse doit comporter :

- la mesure de la pression artérielle, avec un brassard adapté à la circonférence du bras des patients obèses ;
- la mesure du tour de taille : il sera mesuré sur un patient en sous-vêtements grâce à un mètre ruban qui passera par deux points situés entre les dernières côtes et les épines iliaques antéro-supérieures. On parle d'obésité abdominale pour une tour de taille supérieur à 88 cm chez les femmes, et à 102 cm chez les hommes. Le tour de taille a surtout de la valeur pour les IMC < 35 kg/m$^{2;}$
- la recherche de signes cliniques d'obésités secondaires.

C. Examens complémentaires

Les examens complémentaires systématiques doivent comporter une glycémie à jeun, un bilan lipidique à jeun, un bilan hépatique (transaminases, γ-GT), une uricémie, un ECG de repos.

En fonction du contexte clinique, pourront être réalisés un dosage de TSH, une recherche d'hypercortisolisme, une polysomnographie.

VI. Traitements

A. Objectifs

Le traitement optimal de l'obésité nécessite une prise en charge associant conseils diététiques, activité physique et soutien psychologique. En plus de cela, certains patients nécessiteront un traitement pharmacologique (quasi inexistant en France actuellement) ou un traitement chirurgical. Les indications de ces différents traitements sont résumées dans le tableau 24.3.

Tableau 24.3. Indications des différents traitements de l'obésité

	IMC (kg/m²)				
	25–27	27–30	30–35	35–40	> 40
Mesures hygiéno-diététiques	+	+	+	+	+
Médicaments		Si comorbidités	+	+	+
Chirurgie				Si comorbidités	+

Il est indispensable que le traitement débute par une évaluation du risque lié au surpoids afin de définir une stratégie adaptée.

Il est surtout fondamental, dès le premier entretien avec le patient, de définir les objectifs de la prise en charge. La plupart des patients ont des objectifs de perte de poids irréalistes de l'ordre de 30 %. Il est ainsi important de rappeler qu'une perte de poids initiale comprise entre 5 à 10 % du poids corporel est considérée comme un objectif réaliste et bénéfique. Cette perte de poids permet une amélioration des facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle, les dyslipidémies ou encore le diabète de type 2. Ainsi, dans les essais comparant les traitements pharmacologiques au placebo, une perte de à 15 % du poids corporelle est considérée comme une très bonne réponse, tandis qu'une perte de poids de plus de 15 % est considérée comme excellente. Dans l'étude *Diabetes Prevention Program* (DPP), une perte de poids de 7 % permet chez des patients intolérants au glucose une diminution de l'incidence du diabète de type 2 de 58 %. Le suivi ultérieur de cette cohorte a mis en évidence que ce bénéfice, même s'il diminue au cours du temps, se prolonge et qu'il existe aussi une réduction du risque cardiovasculaire. D'autres études ont confirmé le bénéfice cardiovasculaire d'une perte de poids ou encore mis en évidence le bénéfice d'une perte de poids sur l'incontinence urinaire, l'apnée du sommeil, la dépression, la mobilité ou encore la qualité de vie. Cependant, aucun essai randomisé n'a pu mettre en évidence une diminution de la mortalité avec une perte de poids.

L'objectif de la prise en charge d'un patient obèse n'est pas forcément d'obtenir une perte de poids. L'objectif principal peut être de prendre en charge une complication, de traiter un trouble du comportement alimentaire.

Dans tous les cas, c'est l'objectif à long terme qui est fondamental.

B. Moyens

1. Mesures hygiéno-diététiques

Diététique, activité physique et soutien psychologiques constituent la pierre angulaire du traitement.

Diététique

Théoriquement, la perte de poids est directement liée à la différence entre l'apport énergétique et les besoins énergétiques d'un sujet. Diminuer les apports énergétiques en dessous des dépenses énergétiques résulte théoriquement en une perte de poids initiale prédictible en fonction du déficit énergétique. Cependant, il faut tenir compte de la variabilité interindividuelle de la composition corporelle, de l'observance du traitement ou encore de la dépense énergétique. De plus, les enquêtes alimentaires sont souvent imprécises.

Plusieurs types de régimes, basses calories, pauvres en graisses, pauvres en sucre, hyperprotéinés, peuvent entraîner une perte de poids mais avec des résultats non maintenus à court et moyen termes et au prix d'effets secondaires comme une perte de masse maigre.

Il est maintenant bien admis que l'adhésion au régime est un facteur important pour la perte de poids. Les conseils diététiques ne doivent s'envisager qu'après l'évaluation du comportement alimentaire (cf. *supra*).

Il sera le plus souvent certes nécessaire de réduire les apports en agissant en particulier sur les prises alimentaires extraprandiales, sur les aliments ayant une densité énergétique élevée. L'apport calorique total ne descendra pas en dessous de 1 200 kcal (5 000 kJ) par jour et consistera une réduction d'environ un quart des apports estimés. La réduction des apports énergétiques totaux peut être adaptée à la dépense énergétique de repos évaluée par des formules spécifiques (Harris et Bénédict).

Il sera nécessaire de rétablir un rythme alimentaire, de proposer un conseil individualisé et réaliste, et il faudra aussi savoir donner des conseils comportementaux (achats des denrées, méthode de cuisson, durée des repas).

Activité physique

Elle est fondamentale dans la prise en charge de l'obésité. Elle aura certes un effet modeste sur la perte de poids mais sera déterminante pour la préservation de la masse maigre et sur le maintien de la perte de poids. L'activité physique aura par ailleurs des effets bénéfiques sur les comorbidités associées à l'obésité indépendamment de la perte de poids.

Elle sera prescrite après un bilan préthérapeutique avec des conseils individualisés et réalistes qui pourront initialement consister en une consolidation de l'image du corps (avec l'aide des psychomotriciens), puis en un reconditionnement à l'effort (avec l'aide de kinésithérapeutes) avant d'inciter à la pratique régulière d'une activité physique, dont l'objectif sera d'atteindre 30 à 40 minutes d'activité physique d'intensité modérée, 5 à 7 jours par semaine. Les conseils d'activité physiques doivent aussi inclure des conseils simples permettant de réduire la sédentarité.

2. Soutien psychologique

Il permet de soutenir les patients dans ces changements de comportements.

3. Traitements médicamenteux

Au début de l'année 2015, seule une molécule a l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'obésité en France. Il s'agit de l'orlistat, commercialisé sous le nom de Xénical®, dont le mécanisme d'action est une inhibition partielle des lipases digestives. Cependant au regard de son efficacité modeste, des effets indésirables, notamment digestifs, et des interactions médicamenteuses (entre autres avec les anticoagulants et les contraceptifs), la HAS ne recommande pas la prescription d'orlistat. L'orlistat est indiqué pour des patients dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m^2 ou à 27 kg/m^2 en présence de complications.

Aux États-Unis, d'autres molécules sont disponibles : la locarsérine, qui est un agoniste sélectif des récepteurs sérotoninergiques 5-HT$_{2C}$, et une association phentormine (anorexigène de la famille des phénylbutylamines tertiaires)-topiramate (anticonvulsif).

4. Chirurgie bariatrique

Dans ce contexte de difficultés de la prise en charge médicale de l'obésité et de l'absence de traitement pharmacologique, la chirurgie bariatrique s'est sensiblement développée au cours des dernières décennies.

La chirurgie bariatrique comprend :

- des techniques restrictives pures, dont le but est de réduire le contenant gastrique : ce sont l'anneau gastrique ajustable (figure 24.1a), qui a la particularité d'être une procédure totalement réversible, et la gastrectomie en manchon ou en gouttière correspondant à la *sleeve gastrectomy* des Anglo-Saxons (figure 24.1b), qui est une technique totalement irréversible ;
- des techniques restrictives et malabsorptives : elles sont représentées par le court-circuit gastrique (figure 24.1c) et par la dérivation biliopancréatique (figure 24.1d), qui reste une technique chirurgicale peu réalisée en France.

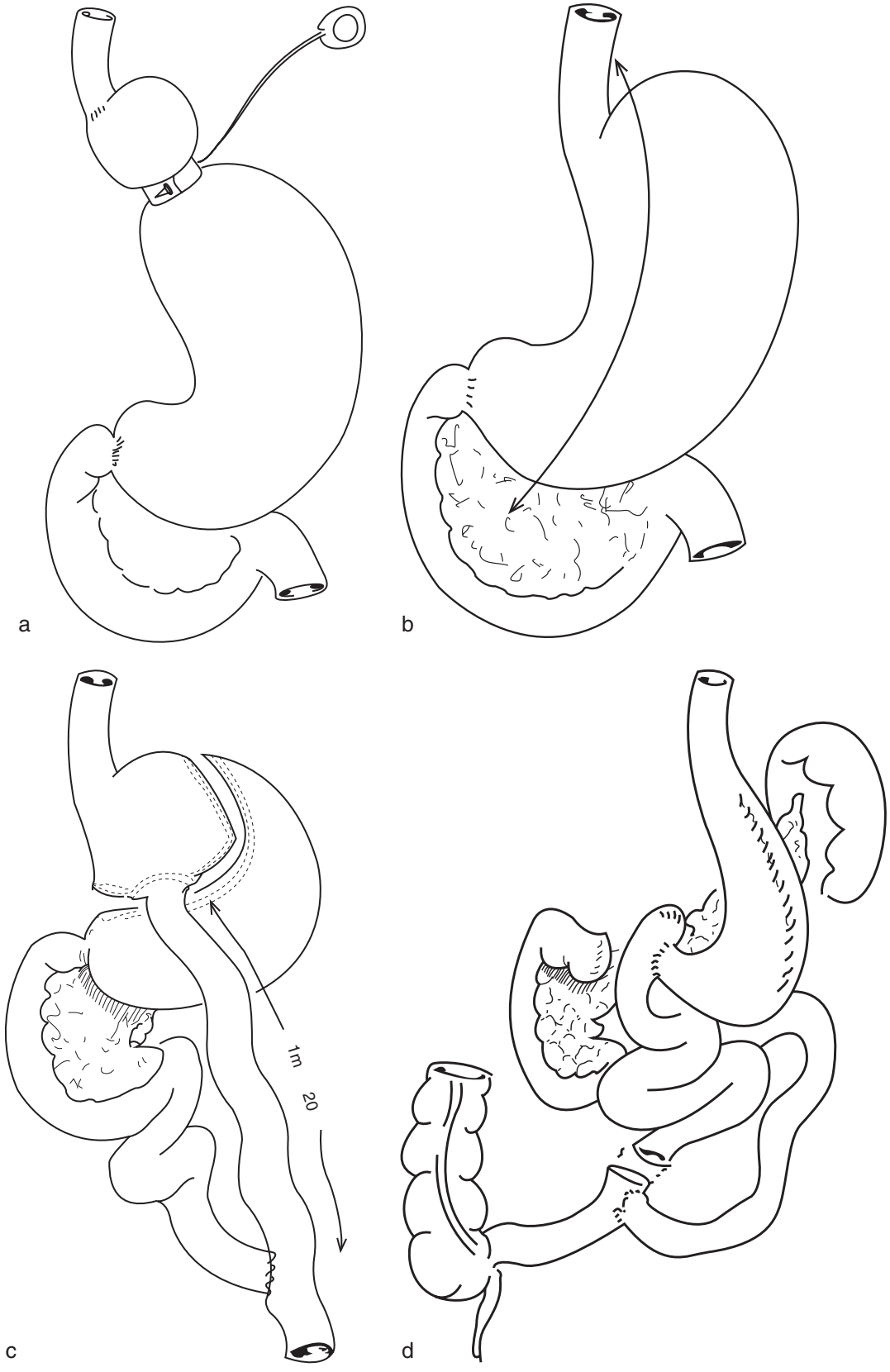


Fig. 24.1. Chirurgie bariatrique.

a. Anneau gastrique ajustable. b. Gastrectomie de type *sleeve*. c. Court-circuit gastrique. d. Dérivation biliopancréatique.
Source : dessins du Pr. Denis Collet

Il existe des indications et des contre-indications strictes à la chirurgie de l'obésité.

La chirurgie bariatrique s'adresse à des individus adultes (de plus de 18 ans) et âgés de moins de 65 ans, dont l'IMC est ≥ 40 kg/m^2, ou ≥ 35 kg/m^2 avec au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée. Il est important d'insister sur le fait que la chirurgie de l'obésité ne doit pas s'envisager comme un traitement de première intention de l'obésité. De plus, la chirurgie bariatrique doit être précédée d'une prise en charge multidisciplinaire d'au moins 6 mois et elle doit être suivie d'un suivi multidisciplinaire postopératoire à vie.

Contre-indications à la chirurgie bariatrique

- Les troubles cognitifs ou mentaux sévères.
- Les troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire.
- L'incapacité prévisible du patient à participer à un suivi médical prolongé.
- La dépendance à l'alcool et aux substances psychoactives licites et illicites.
- L'absence de prise en charge médicale préalable identifiée.
- Les maladies mettant en jeu le pronostic vital à court et moyen terme.
- Les contre-indications à l'anesthésie générale.

Les effets sur le poids sont importants, permettant des pertes de poids de 15 % pour l'anneau gastrique ajustable, 20 % pour la *sleeve gastrectomy*, 25 % pour le court-circuit gastrique.

En plus des effets sur le poids, la chirurgie bariatrique a des effets sur les comorbidités associées à l'obésité, en particulier sur le diabète de type 2. Plus particulièrement, le court-circuit gastrique et, dans une moindre mesure, la *sleeve gastrectomy* ont des effets spectaculaires sur le diabète de type 2 qui surviennent très précocement en postopératoire et qui ne peuvent être expliqués par la simple perte de poids. Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont proposées : la modification de la sécrétion des incrétines, la diminution de la sécrétion de ghréline ou encore la néoglucogenèse intestinale.

La chirurgie bariatrique n'est pas dénuée de risque, pouvant en particulier entraîner des carences vitaminiques voire des dénutritions. Les patients doivent donc bénéficier d'un suivi multidisciplinaire à vie à raison de quatre fois la première année suivant la chirurgie et d'une à deux fois par an ensuite avec une évaluation clinique et biologique.

Points clés

- L'obésité est une maladie chronique multifactorielle dont la prévalence ne cesse d'augmenter.
- L'obésité est associée à des complications non seulement cardiométaboliques, mécaniques mais aussi néoplasiques. Elle retentit fortement sur la qualité de vie.
- La prise en charge d'un patient obèse doit s'envisager sur le long terme et ne doit pas se limiter à un objectif de perte de poids.
- La prise en charge d'un patient obèse doit toujours comporter la mise en place de mesures hygiéno-diététiques adaptées et personnalisées.
- La chirurgie bariatrique n'est pas le traitement de première intention de l'obésité. Elle doit être réalisée dans le respect des indications et des contre-indications et nécessite un suivi postopératoire à vie.

Obésité de l'enfant et de l'adolescent

I. Définition du surpoids et de l'obésité en pédiatrie
II. Épidémiologie
III. Étiologie et histoire naturelle
IV. Complications de l'obésité
V. Approche clinique
VI. Traitement

I. Définition du surpoids et de l'obésité en pédiatrie

Une première difficulté dans l'approche au problème de l'obésité de l'enfant et de l'adolescent est dans sa définition même. Chez l'adulte, au moins pour la première étape du dépistage, l'indice de masse corporelle (IMC, ou BMI, *Body Mass Index*, des Anglo-Saxons) calculé à partir de la taille et du poids selon la formule suivante : IMC (kg/m^2) = Poids (kg)/Taille^2 (en m^2) permet de définir le statut pondéral. Mais les seuils connus pour les adultes (25 ≤ IMC < 30 pour le surpoids, IMC ≥ 30 pour l'obésité) ne sont pas valables pour les sujets en pleine croissance. Comme pour tout paramètre évolutif, il faut se rapporter au sexe et à l'âge, tenant compte des courbes spécifiques pour la population prise en examen (figure 24.2).

La difficulté dérivant de l'usage de différentes courbes de référence nationales a conduit à la création d'un groupe d'experts, convoqués par l'*International Obesity Task Force* (IOTF). En 2000, finalement le surpoids et l'obésité chez les enfants ont été définis selon les courbes de

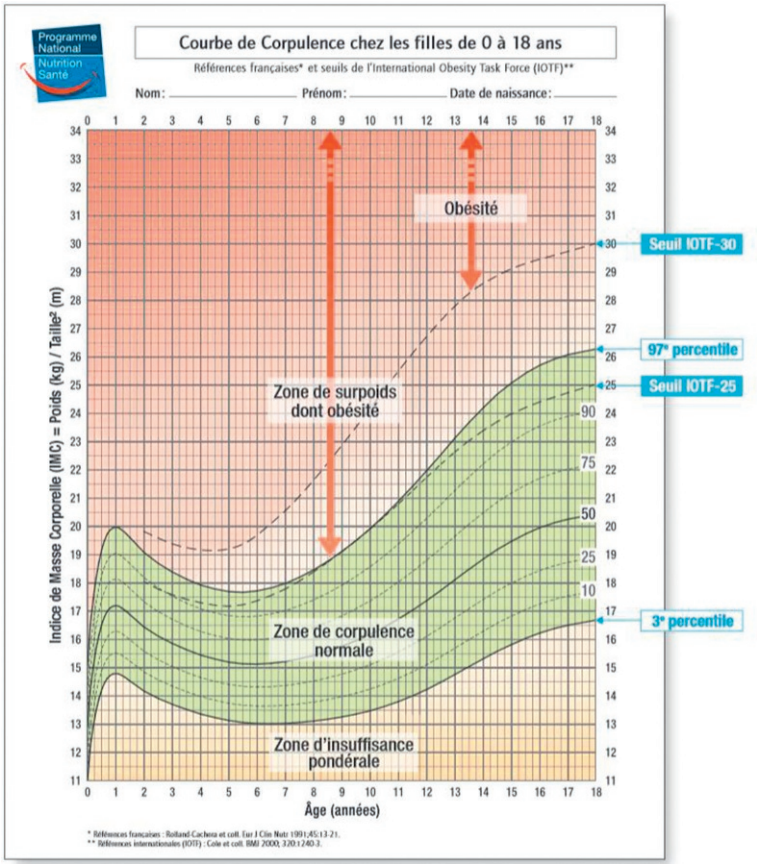


Fig. 24.2. Les limites pour la définition d'obésité en fonction de l'âge (PNNS).

centiles qui amènent respectivement à un IMC correspondant à 25 et 30 à 18 ans. En analogie avec les définitions utilisées pour les adultes, une mise à jour successive (2012) a inclus les seuils d'IMC 35 et 40 à 18 ans pour définir l'obésité de grade 1 et 2.

Le terme d'obésité morbide, utilisé chez les adultes, est mal adapté à l'âge pédiatrique. On préfère donc parler d'obésité « grave ». Pour la définir, on utilise généralement un IMC supérieur au 99e percentile sur les courbes de référence. Plus récemment, l'*American Heart Association* a proposé un seuil d'IMC ≥ 120 % par rapport au 95e percentile ou encore un IMC ≥ 35, chiffre toujours très pathologique avant 18 ans.

Ce nombre important de tentatives de catégorisation montre qu'il est indispensable de bien faire attention à la notion d'évolutivité, étant donné la sveltesse physiologique propre à cet âge de la vie.

Pour faire un exemple : un IMC de 50 chez un adulte est d'emblée considéré comme marqueur d'obésité morbide ; son équivalent pour un enfant est un IMC à peine supérieur à 29. L'IMC en tant que tel est donc un index qui a du mal à donner d'emblée une idée fiable du degré d'obésité de l'enfant et de l'adolescent.

II. Épidémiologie

L'obésité de l'enfant est désormais mondialement considérée une maladie de proportions épidémiques.

En France, la proportion d'enfants entre 5 et 12 ans en surpoids (≥ 97e percentile des références françaises) a progressé de 6 % à la fin des années soixante-dix à 13 % en 1996. Les campagnes de sensibilisation auprès des médecins et de la population ont donné leur effet : depuis les années 2000, les observations montrent une stabilisation de la prévalence du surpoids et de l'obésité chez l'enfant. En 2006, la prévalence estimée du surpoids incluant l'obésité était, selon les références IOTF, de 18 % chez les enfants de 3 à 17 ans, dont 3,5 % présentaient une obésité. Mais la stabilisation de la prévalence du surpoids et les efforts pour obtenir ce résultat ont créé un effet paradoxal : depuis les années quatre-vingt, la fréquence des obésités les plus sévères a été multipliée par 4 et représente 0,05 % de la population < 18 ans. Ces obésités persistent toutes à l'âge adulte et sont une source certaine de complications cardiovasculaires et métaboliques, d'autant plus que l'IMC est plus élevé. Ces patients conjugueront une obésité de degré extrême dès le plus jeune âge avec une durée d'exposition à la maladie particulièrement longue, avec un risque majeur de morbidité-mortalité dans le futur.

La probabilité qu'un enfant obèse le reste à l'âge adulte varie selon les études de 20 à 50 % avant la puberté, à 50 à 70 % après la puberté. Les prévalences du surpoids et de l'obésité — surtout dans sa forme grave — sont supérieures en France dans les populations défavorisées.

III. Étiologie et histoire naturelle

L'obésité est une maladie multifactorielle dans laquelle interviennent des facteurs génétiques et environnementaux.

A. Obésités dites génétiques

En dehors de formes très rares d'obésité monogénique, caractérisées par une obésité massive d'apparition très précoce, la composante génétique est multifactorielle et très variée. Les mutations des gènes codant le récepteur de la mélanocortine de type 4 (*MC4R*) pourraient être retrouvées dans 2,5 à 5 % des obésités sévères ; d'autres mutations (*POMC*, *LEP*, *LEPR*) conduisent à des tableaux cliniques extrêmement graves mais beaucoup plus rares.

B. Obésités communes

L'immense majorité des obésités sont des obésités communes liées à des facteurs environnementaux qui s'implantent sur une prédisposition génétique complexe. Quoi qu'il en soit, le primum movens est toujours un déséquilibre entre les apports caloriques et la dépense énergétique.

1. Instauration de l'obésité et âge du rebond d'adiposité

Au cours de la croissance, la corpulence varie de manière physiologique. En moyenne, elle augmente la première année de la vie, puis diminue jusqu'à l'âge de 6 ans, et croît à nouveau jusqu'à la fin de la croissance. La remontée de la courbe de l'IMC observée en moyenne à l'âge de 6 ans est appelée rebond d'adiposité.

L'instauration d'un surpoids peut être très précoce chez l'enfant. Sur la base de l'époque du rebond d'adiposité, on définit le surpoids comme « précoce » ou « tardif » en fonction de l'âge de survenue.

Les études montrent que l'âge au rebond d'adiposité est corrélé à l'adiposité à l'âge adulte : plus il est précoce, plus le risque de devenir obèse est élevé.

L'obésité chez l'enfant est donc caractérisée encore plus que chez l'adulte par un mécanisme évolutif. Il est fondamental que le pédiatre reporte l'IMC calculé sur la courbe spécifique, de façon à détecter très précocement une accélération excessive de la prise pondérale qui conduira à un surpoids, voire une obésité.

2. Distribution du tissu adipeux et risque métabolique

Chez l'adulte, une grande importance est attribuée à la distribution du tissu adipeux, avec un risque métabolique augmenté en cas d'obésité viscérale.

En pédiatrie, surtout chez les petits enfants, la distinction est moins nette. Il y a néanmoins des critères simples pour identifier les sujets à risque métabolique.

L'IMC a une valeur très limitée pour définir une obésité en fonction de la distribution du tissu adipeux.

Les critères idéaux sont issus des résultats de la DEXA et de l'IRM, mais ces méthodes sont inappropriées pour la pratique courante.

L'utilisation d'autres paramètres clinques, notamment la mesure du tour de taille et de l'épaisseur des plis cutanés, est très utile dans ce contexte (cf. *infra*, « Examen clinique »).

Comme pour tous les paramètres mesurables, les valeurs normales varient en fonction non seulement des différentes ethnies, mais aussi de l'âge et du sexe. Pour les enfants européens, des courbes spécifiques viennent d'être publiées[9], issues de la grande cohorte de l'étude IDEFICS (*Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health EFfects In Children and infantS*).

La simple mensuration du rapport Tour de taille/Taille peut aider à identifier les sujets à plus fort risque métabolique : un rapport Tour de taille/Taille > 0,62 a montré en ce sens une forte valeur prédictive.

3. Facteurs de risque pour le développement d'une obésité

Dans une maladie multifactorielle et hétérogène telle que l'obésité, l'identification des éléments pouvant constituer un risque est difficile. Néanmoins, les groupes d'experts s'accordent sur nombreux points (cf. encadré).

9. Nagy P. et al. on behalf of the IDEFICS consortium. Percentile reference values for anthropometric body composition indices in European children from the IDEFICS study Open. Int J Obes 2014 ; 38 : S15–S25.

Situations à risque de développement d'une obésité

Sont considérées comme situation à risque :
- surpoids et obésité parentale, notamment de la mère au début de la grossesse ;
- grossesse : prise de poids excessive, tabagisme maternel, diabète maternel quel que soit son type ;
- excès ou défaut de croissance fœtale (macrosomie/hypotrophie) ; les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ont en plus un risque augmenté de complications métaboliques ;
- gain pondéral accéléré dans les deux premières années de vie d'autant plus important que la période de gain pondéral accéléré est longue (importance de la surveillance longitudinale de l'IMC pour détecter un rebond d'adiposité précoce) ;
- difficultés socio-économiques des parents et cadre de vie défavorable ;
- manque d'activité physique et sédentarité ;
- troubles du sommeil (allant d'une désorganisation des rythmes du sommeil à un véritable syndrome des apnées du sommeil) ;
- attitudes inadaptées de l'entourage par rapport à l'alimentation ;
- facteurs psychopathologiques : dépression chez les filles, hyperphagie boulimique ;
- négligences ou abus physiques.

4. Obésités secondaires

Rares chez l'enfant, elles ne peuvent pas passer inaperçues car elles s'accompagnent toujours d'un signe très spécifique : le ralentissement de la vitesse de croissance staturale.

L'obésité commune est souvent accompagnée d'une accélération de la croissance mais jamais d'un ralentissement. Il s'agit là d'un point essentiel dont la présence doit faire rechercher soigneusement une maladie sous-jacente : hypercorticisme (Cushing), hypothyroïdie sévère (cf. item 51 au chapitre 6 « Retard de croissance staturo-pondérale »).

Parmi les médicaments couramment utilisés en pédiatrie, certains antiépileptiques peuvent être associés à une prise de poids significative, même si souvent il est difficile de différencier le poids du médicament de celui de la pathologie sous-jacente et de ses conséquences (sédentarité obligée, troubles du comportement alimentaire). Les glucocorticoïdes à fortes doses sont aussi associés à des prises pondérales. Il ne faut en revanche pas attribuer une prise de poids excessive à la prescription ponctuelle de corticoïdes par voie systémique ou inhalatoire.

IV. Complications de l'obésité

Pratiquement toutes les complications de l'obésité connues chez l'adulte peuvent être déjà présentes chez l'enfant, avec l'ajout de retentissements spécifiques sur la croissance (notamment orthopédiques). On peut parler de complications somatiques et de complications psychologiques.

A. Complications somatiques

1. Hypertension artérielle

Dans l'examen clinique d'un enfant en surpoids, la prise de tension a la plus grande importance. Une augmentation de la pression artérielle représente la complication la plus fréquemment rencontrée.

Les valeurs normales varient en fonction de l'âge, du sexe et de la taille du patient :
- une valeur $< 90^{e}$ percentile est considérée comme normale ;
- entre le $97{,}5^{e}$ et le 97^{e} + 10 mm Hg, on parle d'HTA limite ;
- au-delà, on parle d'HTA confirmée.

Dans le cadre d'un dépistage de l'hypertension artérielle, surtout chez les enfants et adolescents obèses, on utilise souvent le terme de « tension élevée » pour regrouper toutes les catégories à partir du 90e percentile. Il faut aussi tenir compte que, indépendamment du percentile, des valeurs supérieures à 120 mm Hg et 80 mm Hg respectivement pour la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique nécessitent toujours une prise en charge diagnostique.

2. Anomalies du métabolisme du glucose

La survenue d'un vrai diabète de type 2 en tant que conséquence de l'obésité est rare dans la population d'enfants et d'adolescents européens. L'insulinorésistance avec une glycémie normale est néanmoins une complication métabolique très fréquente et représente un élément clé du syndrome métabolique, ainsi que le lien entre l'obésité et d'autres complications métaboliques et cardiovasculaires.

3. Dyslipidémie

L'augmentation des taux circulants de triglycérides est directement liée à l'insulinorésistance. Une diminution du HDL-cholestérol est aussi fréquemment retrouvée chez les enfants obèses.

4. Retentissement hépatique

La stéatose non alcoolique est la manifestation hépatique du syndrome métabolique et, à cause de l'épidémie d'obésité, elle est aujourd'hui considérée comme la forme plus commune de maladie chronique du foie chez l'enfant.

5. Complications orthopédiques

À part les rachialgies, gonalgies et les troubles de la statique vertébrale associés à un désalignement des membres inférieurs, toutes très fréquentes dans un contexte d'obésité, une entité particulière doit retenir l'attention du pédiatre : l'épiphysiolyse de la tête fémorale.

Épiphysiolyse de la tête fémorale

Cette maladie touche le plus souvent les garçons en surpoids et comporte un glissement de la tête fémorale au niveau du cartilage de croissance ; toute douleur mécanique de hanche entre 10 et 15 ans doit faire évoquer une épiphysiolyse. L'étiologie est multiple, mais la prise rapide de poids est un facteur déclenchant majeur. Les facteurs hormonaux jouent aussi un rôle important, justifiant la fréquence plus importante chez le garçon (2,5/1).
Pour le diagnostic, une radiographie du bassin de face n'est pas suffisante et il faut toujours réaliser un profil soit urétral soit en incidence de Lowenstein.

B. Retentissement psychologique

Les conséquences psychologiques de l'obésité à l'âge évolutif peuvent être extrêmement lourdes. Une désocialisation progressive s'instaure, pouvant conduire à l'échec scolaire et à un isolement de l'enfant et de l'adolescent. Les conséquences immédiates et sur long terme sont bien évidentes. L'obésité sévère de l'adolescent est également associée à une diminution de la qualité de vie et à une augmentation significative des conduites à risque (fort tabagisme, consommation d'alcool et de drogues, dépression et attitudes suicidaires).

V. Approche clinique

A. Interrogatoire

1. Antécédents familiaux d'obésité

Encore plus qu'une prédisposition génétique, la présence d'une obésité sévère dans plusieurs membres de la famille peut faire évoquer des comportements alimentaires à risque ou encore la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque (cf. *supra*).

2. Antécédents personnels

- Poids et la taille de naissance, toujours considérés en fonction du terme. Les enfants nés petits pour l'âge gestationnel sont plus à risque de développer une obésité grave (associée à des anomalies métaboliques) s'ils présentent un rattrapage pondéral trop rapide.
- L'âge d'apparition du surpoids, notamment en fonction de la survenue du rebond d'adiposité.
- Les circonstances déclenchantes identifiées, spécialement les changements environnementaux (déménagement, divorce des parents).
- Les tentatives antérieures de prise en charge du poids et leur résultat (immédiat, à long terme).

Chez la fille pubère, une place importante est tenue par l'interrogatoire gynécologique. Les troubles des règles, souvent dans un contexte d'hyperandrogénie clinique et/ou biologique, sont plus fréquents chez les filles obèses et nécessitent d'une prise en charge spécialisée.

Un interrogatoire détaillé portant sur le mode de vie (école, sport, cercle d'amis) est très important pour détecter des signes précoces d'un retentissement psychologique du surpoids.

3. Évaluation du comportement alimentaire

Difficile chez l'adulte, l'évaluation du comportement alimentaire est particulièrement délicate chez l'enfant.

La plupart des parents démarrent la consultation manifestant tout leur étonnement face à l'apparente disproportion entre l'apport énergétique et la prise de poids excessive de leur enfant.

À part le mécanisme de « défense psychologique » de déni — on entend souvent réciter la leçon de la parfaite alimentation : un quotidien où les fruits et légumes sont largement représentés, les grignotages inexistants… —, souvent les familles imaginent qu'une obésité ne peut s'instaurer qu'en présence d'écarts alimentaires significatifs.

L'instauration d'un surpoids est un processus de longue durée, qui demeure presque invisible pendant des nombreuses années (d'où l'importance de la surveillance de la courbe d'IMC). Un écart quotidien de 120–140 calories (l'équivalent d'un yaourt au lait entier aux fruits) peut conduire, avec sa répétitivité, à l'accumulation de 5 kg en excès par an.

Des erreurs qualitatives peuvent être facilement mises en évidence, une consommation excessive de sel, par exemple.

Plus qu'un interrogatoire détaillé, risquant de mettre d'emblée une barrière infranchissable entre le médecin, la famille et l'enfant, il est important de préciser les règles d'une hygiène alimentaire correcte.

La recherche de facteurs psychosociaux pouvant augmenter le risque d'obésité est un élément essentiel.

L'interrogatoire doit comporter une recherche des complications de l'obésité, comme des signes évocateurs de syndrome d'apnées du sommeil (céphalées matinales, nycturie, fatigue chronique, diminution du rendement scolaire) ou de complications orthopédiques (douleurs articulaires et/ou musculaires, usure anormale des chaussures).

B. Examen clinique

En dehors de la mesure du poids et de la taille, toujours en sous-vêtements, sans approximations, l'examen clinique du patient obèse doit comporter :

- la mesure de la pression artérielle, avec un brassard adapté à la circonférence du bras des patients obèses ; la hauteur du brassard doit correspondre à deux tiers de celle du bras : un brassard trop petit comporte une surestimation des valeurs et un trop grand une sous-estimation ;
- la mesure du tour de taille : il sera mesuré grâce à un mètre ruban positionné à mi-chemin entre deux points situés entre les dernières côtes et les épines iliaques antéro-supérieures. Les valeurs seuil pour définir l'obésité abdominale varient en fonction de l'ethnie, du sexe et de l'âge (cf. *supra*) ; un tour de taille supérieur à 75 cm est toujours pathologique ;
- la mesure des plis cutanés : les équations validées pour l'âge pédiatrique et souvent utilisées sont celles de Slaughter ; comme toujours, les valeurs sont à interpréter en fonction des courbes spécifiques pour l'âge, le sexe et la population prise en examen ; on peut retenir qu'à partir de l'âge de 5 ans, le pourcentage de masse grasse ne doit pas dépasser 20 % ;
- la recherche de signes cliniques d'obésités secondaires : c'est un élément essentiel de l'examen clinique. En particulier, il faut reconstruire avec précision les courbes de croissance staturale et pondérale. *Un ralentissement de la vitesse de croissance est toujours pathologique chez un enfant obèse*. Les variations pondérales en fonction des différents âges peuvent rendre plus facile la découverte d'un facteur déclenchant, passé inaperçu lors du premier interrogatoire. Remarquer une accélération significative de la prise de poids à l'âge de 7 ans, par exemple, peut faire rappeler aux parents un événement particulier qui s'est produit à cette époque-là ;
- l'examen dermatologique, qui peut mettre en évidence un acanthosis nigricans, signe clinique d'une insulinorésistance, la présence de vergetures dont les caractéristiques peuvent faire évoquer la présence d'un hypercorticisme (soupçonné d'abord sur la base d'une croissance staturale pathologique), ou encore un intertrigo ou une mycose, plus fréquentes chez les jeunes obèses.

C. Examens complémentaires

Chez l'enfant, il n'y a pas lieu de demander des examens en dehors du contexte clinique.

Une insulinorésistance, suspectée à partir de la présence d'acanthosis nigricans, est très souvent retrouvée. De même, il est facile de trouver une augmentation modérée de la TSH qui, chez l'enfant, ne doit pas être interprétée comme une hypothyroïdie infraclinique et ne pose aucune indication au traitement par L-thyroxine. Elle est normalement réversible avec la perte de poids.

Une augmentation des transaminases est le reflet du retentissement hépatique de l'obésité mais, surtout si significative, doit quand même être l'objet d'un diagnostic différentiel.

Une hyperandrogénie biologique est fréquente, avec une correspondance clinique (hirsutisme, troubles des règles).

L'augmentation de l'acide urique est un autre marqueur fréquent du retentissement métabolique de l'obésité.

Tous ces signes ne conduisent pas systématiquement à un traitement pharmacologique, mais confirment la nécessité d'une réduction de l'excès pondéral.

Pour cette raison, sur le plan individuel, la prescription d'un bilan biologique n'est pas recommandée, sauf suspicion clinique précise et dans la perspective d'un traitement autre que diététique.

VI. Traitement

En dehors de protocoles expérimentaux, il n'y a pas de traitement médicamenteux pour l'obésité de l'enfant et donc la prise en charge d'un surpoids déjà instauré est essentiellement diététique et comportementale.

L'effort doit porter sur la prévention, pour éviter à tout prix l'instauration d'une obésité, voire une obésité grave, difficilement réversible. Si la prévention échoue, les traitements diététiques et comportementaux habituellement proposés avec un quelconque succès chez les enfants en surpoids ou avec une obésité « non sévère » sont beaucoup moins efficaces en cas d'obésité grave. Très peu d'études ont été centrées sur les effets des modifications du style de vie chez les jeunes atteints d'obésité grave et toutes ont montré une efficacité très modeste et limitée à court terme. Dans ce contexte, une approche fondée sur la chirurgie bariatrique pourrait stopper la prise de poids majeure pendant l'adolescence chez ce type de patients. En général, les publications concernant les procédures de chirurgie bariatrique chez les adolescents montrent une efficacité comparable à celle observée chez les adultes en termes de perte de poids et amélioration (voire disparition) des comorbidités, avec un niveau de sécurité comparable voire encore meilleur que chez les adultes.

Une grande partie des observations de la chirurgie bariatrique chez les adolescents concernent l'anneau gastrique et le by-pass gastrique, mais d'autres procédures semblent très prometteuses. La *sleeve gastrectomy* — l'ablation de 80 % du volume de l'estomac, incluant le fundus et la grande courbure — permet une perte de poids significative avec un risque chirurgical inférieur au by-pass. Dernièrement, cette technique a été proposée pour les adolescents avec des résultats encourageants.

Néanmoins, la chirurgie bariatrique chez les adolescents implique des équipes hautement spécialisées, avec une prise en charge préalable du patient de longue durée et une sélection des patients reposant sur des critères stricts (notamment un IMC > 35 avec une comorbidité sévére ou un IMC > 40 avec une comorbidité modérée, la capacite à intégrer les changements diététiques et de mode de vie en postopératoire, la démonstration d'une maturité intellectuelle et l'absence de troubles psychiatriques). Les indications de la chirurgie batiatrique de l'adolescent font l'object de recommandations de bonne pratique éditées par L'HAS en janvier 2016 (définition des critéres de réalisation de la chirurgie bariatrique chez les moins de 18 ans).

Points clés

- Le diagnostic de surpoids chez l'enfant repose sur des critères évolutifs.
- La prévention est un élément essentiel dans la prise en charge de l'obésité de l'enfant.
- L'analyse de la courbe d'IMC permet de détecter très précocement une accélération pondérale pathologique.
- Un ralentissement de la courbe de croissance chez un enfant en surpoids est toujours pathologique et doit faire rechercher une origine secondaire de l'obésité.
- Les complications connues chez l'adulte peuvent être présentes déjà depuis le plus jeune âge.
- Le retentissement sur la qualité de vie peut être majeur, portant à des conséquences extrêmement graves chez l'adolescent (déscolarisation, désocialisation, comportements à risque).
- La prise en charge d'un patient obèse doit s'envisager sur le long terme et ne doit pas se limiter à un objectif de perte de poids.
- La prise en charge d'un patient obèse doit toujours comporter la mise en place de mesures hygiéno-diététiques adaptées et personnalisées.
- La chirurgie bariatrique n'est pas le traitement de première intention de l'obésité. Elle peut néanmoins représenter une option thérapeutique efficace chez les adolescents avec une obésité extrêmement grave et en situation d'échec.

Pour en savoir plus

PNNS. Évaluer et suivre la corpulence des enfants.
http://www.inpes.sante.fr/cfesbases/catalogue/pdf/imc/docimcenf.pdf

Pour en savoir plus

PNNS. Évaluer et suivre la corpulence des enfants. http://www.inpes.sante.fr/cfesbases/catalogue/pdf/imc/docimcenf.pdf

CHAPITRE
25

Item 252 – UE 8
Nutrition et grossesse : diabète gestationnel

I. Rappels physiologiques
II. Prise en charge du diabète connu avant la grossesse, ou diabète prégestationnel
III. Prise en charge du diabète révélé par la grossesse, ou diabète gestationnel

Objectifs pédagogiques

(...) Dépister et prendre en charge le diabète gestationnel.

Il faut distinguer le diabète gestationnel qui apparaît au cours de la grossesse, du diabète antérieur à la grossesse (diabète prégestationnel qui peut être de type 1 ou de type 2). Dans ce cas, la grossesse doit être programmée. Parfois, le diabète prégestationnel est méconnu avant la grossesse : il s'agit dans ce cas d'un diabète de type 2, qui doit donc être dépisté en début de grossesse.

I. Rappels physiologiques

A. Glycorégulation chez la femme enceinte non diabétique

Nous observons deux périodes successives avec, tout d'abord, une tendance hypoglycémique initiale puis une tendance à l'hyperglycémie à partir du deuxième trimestre.

1. Première moitié de la grossesse

L'insulinémie et l'insulinosensibilité augmentent (phase d'anabolisme pour le développement fœtal). Les glycémies baissent surtout la nuit et au réveil.

2. Seconde moitié de la grossesse

On note une discrète insulinorésistance favorisée par les hormones placentaires (hormone lactogène placentaire [HLP] et progestérone) et l'augmentation des hormones maternelles de contre-régulation glycémique (cortisol, leptine, hormone de croissance). On observe une diminution de la tolérance au glucose au cours de la grossesse normale.

Si la fonction pancréatique est normale, il existe une adaptation avec hyperinsulinisme réactionnel (prédominant en situation post-stimulative) qui permet le maintien de l'euglycémie.

Si la fonction pancréatique est déficiente, l'insulinosécrétion est insuffisante, en particulier en période postprandiale, ce qui conduit à un diabète gestationnel.

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

B. Glycorégulation chez la femme enceinte à risque de diabète ou diabétique avant la grossesse

1. Variations métaboliques

Ces variations se traduisent selon deux périodes :

- tendance à l'hypoglycémie (phase d'anabolisme) et à la cétose pendant la première moitié de la grossesse, justifiant une diminution des besoins insuliniques en cas de diabète prégestationnel notamment en cas de diabète de type 1 ;
- insulinosécrétion insuffisante, en particulier en période postprandiale (+++) pendant la seconde période (20 semaines d'aménorrhée) : il s'agit d'une hyperglycémie si le diabète est prégestationnel ou d'une révélation d'un diabète gestationnel. Dans ce cas, chez la femme dont le diabète préexiste à la grossesse, cette augmentation des besoins en insuline nécessite une adaptation de doses. En cas de diabète gestationnel, la mise en route de l'insulinothérapie est fréquente à cette période de la grossesse.

2. Passage transplacentaire

Le glucose, les corps cétoniques, les acides gras libres et les acides aminés passent la barrière hématoplacentaire.

L'insuline ne passe pas la barrière hématoplacentaire.

3. Seuil rénal de filtration du glucose

Ce seuil est physiologiquement abaissé, ce qui souligne l'absence totale d'intérêt de la glycosurie.

II. Prise en charge du diabète connu avant la grossesse, ou diabète prégestationnel

A. Principes

Il s'agit dans ce cas d'une patiente diabétique de type 1 ou de type 2 qui commence une grossesse. Il conviendra donc idéalement que la patiente puisse être vue en période préconceptionnel afin d'effectuer le bilan des complications, d'évaluer l'équilibre métabolique et d'adapter le traitement dans l'objectif de programmer cette grossesse.

Lorsque la patiente diabétique de type 1 ou de type 2 consulte alors qu'elle est déjà enceinte, il convient d'effectuer le bilan des complications et d'adapter le traitement le plus rapidement possible.

La grossesse chez la femme diabétique reste une grossesse à risque. En effet, il s'agit d'une situation métabolique à risque pour la mère et l'enfant, dominée par l'embryofœtopathie diabétique et le retentissement maternel de la grossesse sur le diabète.

Quel que soit le type de diabète (type 1 ou type 2), il y a nécessité de :

- programmer la conception, avec une prise en charge préconceptionnelle (équilibre glycémique optimisé avant la conception, traitement spécifique des complications notamment de la rétinopathie) trop souvent insuffisante (+++) surtout dans le diabète de type 2 ;
- anticiper une prise en charge multidisciplinaire ;
- faire le bilan du retentissement du diabète (rechercher les éléments pronostiques pour la grossesse, voire la recherche de contre-indication) ;

- fixer et obtenir un contrôle glycémique strict de l'hémoglobine glyquée (HbA1c ≤ 6,5 % idéalement mais possible si < 7 %) ;
- modifier le traitement en cours, tel qu'adapter l'insulinothérapie, proposer un traitement par pompe ambulatoire dans le cas d'un diabète de type 1, débuter une insulinothérapie dans le diabète de type 2 après arrêt des antidiabétiques oraux soit en préconception soit dès le diagnostic de grossesse. Ce qui est primordial est l'obtention d'un contrôle glycémique optimal pendant les 8 premières semaines.

B. Notions à retenir pour la grossesse diabétique

La fécondité de la femme diabétique est normale (à distinguer des fausses couches accrues en cas d'équilibre glycémique insuffisant au moment de la conception), sauf s'il existe un syndrome des ovaires polykystiques.

Il faut expliquer l'influence du diabète sur la grossesse à la patiente diabétique en âge de procréer.

Exiger la normalisation glycémique (+++) depuis la préconception jusqu'à l'accouchement (HbA1c ≤ 6,5 %).

Objectifs de normoglycémie pour éviter les complications maternofœtales :

- glycémie à jeun (Gj) entre 0,60 et 0,90 g/l idéalement, au moins < 1 g/l ;
- glycémie postprandiale (Gpp) :
  - 1 heure après le repas : < 1,40 g/l ;
  - 2 heures après le repas : < 1,20 g/l.

1. Risques pour le fœtus

Il est maintenant établi qu'il existe un lien entre le taux d'hémoglobine glyquée à la conception et le risque d'avortement spontané précoce et/ou de mort fœtale ou de malformations fœtales.

De même, le niveau de glycémie durant la grossesse est en relation avec la macrosomie fœtale et un risque de mortalité périnatale accru.

Fausses couches spontanées

Elles sont deux fois plus fréquentes que dans la population non diabétique et corrélées au taux d'hémoglobine glyquée ; elles sont partiellement expliquées par les malformations congénitales. Pour exemple : 32 % si HbA1c > 8 % *versus* 15 % dans la population générale non diabétique.

Malformations congénitales

Elles sont plus fréquentes (incidence multipliée par 2 à 3 le plus souvent, mais parfois multipliée par 8).

Elles sont directement liées à l'équilibre glycémique de début de grossesse (premier trimestre : organogenèse). Un contrôle glycémique optimal avant la conception et durant les premières semaines rapproche le risque de malformations de celui de la population générale.

Les malformations se constituent au moment de l'organogenèse (c'est-à-dire pendant les 8 premières semaines de la grossesse).

L'hyperglycémie et la cétonémie sont impliquées dans la non-fermeture du tube neural.

Les hypoglycémies ne semblent pas tératogènes.

Voici quelques caractéristiques de ces malformations :

- malformations cardiaques (le plus souvent) :
  - persistance du canal artériel ;
  - communication interventriculaire ;
  - coarctation aortique ;

- malformations neurologiques :
  - spina bifida ;
  - hydrocéphalie ;
  - anencéphalie ;
- malformations rénales ;
- syndrome de régression caudale, exceptionnel.

Les conséquences de ces malformations sont les suivantes :

- fausses couches spontanées accrues ;
- mortalité fœtale et néonatale ;
- malformation chez le nouveau-né.

Au cours du deuxième trimestre

Il s'agit de la période de développement fœtal.

L'hyperglycémie maternelle, associée à l'excès d'acides aminés et d'acides gras libres, entraîne un hyperinsulinisme fœtal qui déclenche un hyperanabolisme fœtal avec les conséquences suivantes :

- macrosomie (développée aux dépens des tissus insulinosensibles avec augmentation du périmètre abdominal, alors que le diamètre bipariétal et la longueur fémorale restent normaux) ;
- hypoxie tissulaire (d'où la production excessive d'érythropoïétine, qui provoque une polyglobulie et une hyperbilirubinémie) ;
- retard de la maturation pulmonaire (lié directement à l'hyperinsulinémie) ;
- hypertrophie cardiaque septale.

Au cours du troisième trimestre

Risque de mort fœtale surtout en fin de grossesse.

Accouchement

Le diabète prégestationnel est associé à une augmentation de la prématurité et des césariennes. On redoutera :

- un traumatisme fœtal secondaire à la macrosomie (dystocie des épaules) ;
- une hypoglycémie sévère du nouveau-né (enfant hyperinsulinique dont les enzymes de la glycogénolyse sont inhibées) ;
- une hypocalcémie (carence brutale des apports maternels chez ces enfants en hyperanabolisme) ;
- une hyperbilirubinémie/polyglobulie (secondaire à l'hypoxie) ;
- une détresse respiratoire transitoire par retard de résorption du liquide amniotique ;
- une maladie des membranes hyalines.

À long terme

Accroissement du risque de développement d'un surpoids ou d'une obésité et d'un diabète de type 2 pour les descendants ayant été exposés *in utero* au diabète maternel.

2. Risques chez la mère diabétique

La grossesse aggrave les complications microvasculaires, mais ne semble pas influer sur le pronostic des complications à long terme.

Hypertension artérielle

Elle survient dans 25 à 30 % des grossesses diabétiques. Si elle survient à 20 SA, l'HTA est probablement antérieure à la grossesse ; si elle apparaît après 20 SA, il y a risque de toxémie gravidique ou prééclampsie, dont le risque est accru s'il existe des complications microvasculaires du diabète et surtout une néphropathie. Le risque de prééclampsie au cours du diabète

de type 1 est multiplié par 5 comparativement à la population non diabétique. Il s'agit d'une complication qui est grave pour la mère et l'enfant car le risque vital en jeu. Cette complication justifie d'utiliser des antihypertenseurs, qui ne sont pas contre-indiqués chez la femme enceinte, et justifie le plus souvent de déclencher l'accouchement.

Rétinopathie

Elle peut être aggravée par la grossesse. Elle apparaît rarement sur une rétine normale.

Elle doit être dépistée par le fond d'œil (associé éventuellement à une angiographie) avant la grossesse ou au tout début, puis tous les trimestres, voire tous les mois en cas de problème. Il convient également de rechercher un œdème maculaire.

L'angiographie et le traitement par laser ne sont pas contre-indiqués.

Il y a nécessité d'un traitement préalable d'une rétinopathie proliférative (+++).

Seule une rétinopathie proliférative floride non traitée représente une contre-indication :

- au feu vert pour exposition de la patiente à la grossesse ;
- au maintien de la grossesse.

Elle justifie d'un accouchement facilité (accouchement par voie basse possible sans efforts explusifs en raison du risque d'aggravation lors des efforts de poussée). La modalité d'accouchement doit être discutée avec l'ophtalmologiste en cas de rétinopathie sévère.

Néphropathie

Les facteurs de risque sont les suivants :

- HTA ;
- mauvais équilibre glycémique ;
- rétinopathie évoluée au départ ;
- ancienneté du diabète ;
- insuffisance rénale et/ou protéinurie ;
- hydramnios ;
- correction trop rapide d'une hyperglycémie chronique.

Elle peut être aggravée mais, en général, l'aggravation est transitoire si la fonction rénale est préalablement normale.

La microalbuminurie augmente durant la grossesse mais revient le plus souvent au taux antérieur à la grossesse 3 mois après l'accouchement.

L'insuffisance rénale entraîne des risques importants d'hypotrophie fœtale et de prééclampsie (toxémie). Une insuffisance rénale préexistante à la grossesse est associée à la mortalité fœtale *in utero* dans 50 % des cas. Dans tous les cas, il convient de prendre en charge l'hypertension artérielle associée.

Les risques obstétricaux sont accrus et concernent :

- le RCIU ;
- l'accouchement prématuré ;
- la toxémie.

Dépistage par le dosage de la créatinine plasmatique et de la microalbuminurie, protéinurie sur échantillon voire protéinurie des 24 heures.

Contre-indication des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) pendant la grossesse, qui sont tératogènes avec notamment une toxicité rénale.

Coronaropathie

Elle est exceptionnelle, mais gravissime.

Elle reste une contre-indication absolue à la grossesse car il existe un risque vital pour la mère.

À dépister en cas de diabète ancien avec des complications microvasculaires par un ECG et une épreuve d'effort au moindre doute.

Neuropathie

La grossesse n'affecte pas l'évolution d'une neuropathie périphérique ou autonome.

Risque infectieux

Le risque est majoré pour l'infection urinaire, avec risque de pyélonéphrite et de décompensation diabétique (acidocétose pour le diabète de type 1) justifiant une recherche de l'infection urinaire et une prise en charge au cours de la grossesse.

Dysthyroïdies auto-immunes

La femme diabétique de type 1 est plus exposée au risque de dysfonction thyroïdienne (à dépister).

3. Prise en charge de la patiente diabétique avant et pendant la grossesse

Avant la grossesse

Programmation de la conception sous contraception efficace avec normalisation des glycémies : objectifs des glycémies préprandiales entre 0,70 et 1,20 g/l et postprandiales de 1 à 1,40 g/l, avec HbA1c < 7 %, idéalement ≤ 6,5 %.

La prise en charge est essentielle pour prévenir l'embryofœtopathie et dépister les complications :

- information spécifique et coopération de la patiente.
- insulinothérapie intensifiée dans le diabète de type 1 (basal-bolus ou pompe ambulatoire sous-cutanée d'insuline) ;
- insulinothérapie nécessaire dans le type 2 si le régime seul ne suffit pas et en cas de nécessité d'interruption des antidiabétiques oraux ;
- nécessité d'une éducation nutritionnelle et d'une adaptation de l'insuline en fonction des objectifs donnés ;
- recherche et traitement des complications (rétinopathie, par exemple).

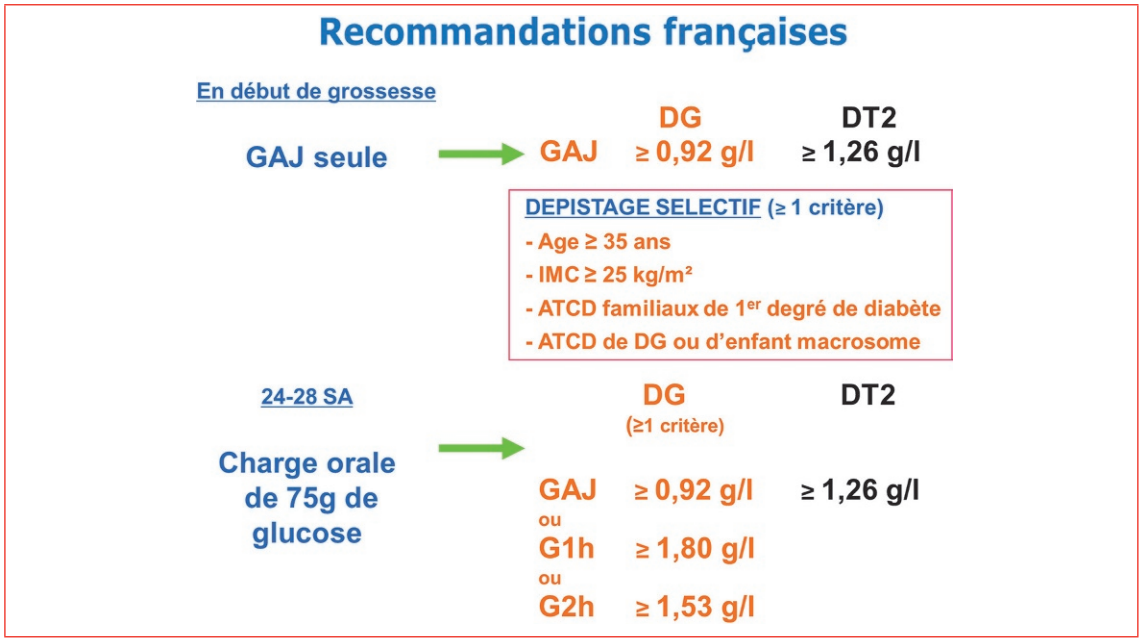
Le bilan et la prise en charge de la femme diabétique avant la grossesse sont répertoriés dans le tableau 25.1.

Pendant la grossesse

Équilibre glycémique

- Essentiel quel que soit le type de diabète.
- Besoins en insuline modifiés : diminution en début de grossesse, puis augmentation, puis chute brutale après l'accouchement.
- Danger des corps cétoniques pour le fœtus : recherche de la cétonémie ou de la cétonurie si la glycémie est > 2 g/l.
- Effectuer six glycémies capillaires par jour. Objectifs glycémiques :
  - à jeun de 0,60 à 0,90 g/l ;
  - postprandiale (1 heure) < 1,40 g/l ;
  - postprandiale (2 heures) < 1,20 g/l.
- Dosage de l'HbA1c une fois toutes les 4 à 6 semaines ; à interpréter en fonction de l'hémodilution en fin de grossesse (en fonction du taux d'hémoglobine).
- Diabète de type 2 : dès que le diagnostic de grossesse est posé, les antidiabétiques oraux doivent être interrompus avec un relais par une insulinothérapie qui sera adaptée en fonction des profils glycémiques ; l'alimentation doit être quantifiée et répartie (le plus souvent trois repas ± collations si besoin ou fractionnement).

Tableau 25.1. Dépistage et diagnostic du diabète gestationnel - recommandations françaises (SFD/CNOGF)



GAJ : glycémie à jeun, DG : diabète gestationnel, DT2 : diabète de type 2

Alimentation

Pas moins de 1 600 kcal (6 700 kJ) par jour aux deuxième et troisième trimestres.

Surveillance des complications

Doivent être surveillés :

- le poids ;
- la PA ;
- la créatinine plasmatique, microalbuminurie puis protéinurie ;
- le fond d'œil, une fois tous les 3 mois puis une fois par mois en cas de rétinopathie ;
- la bandelette urinaire, pour recherche d'acétone et d'albumine ;
- la protéinurie des 24 heures, si protéinurie positive sur échantillon.

Surveillance obstétricale

Les mesures à prendre, répertoriées dans le tableau 25.2, sont les suivantes :

- dater la grossesse (++) (effectuer une échographie entre 12 et 14 SA) ;
- rechercher des malformations fœtales (échographie à 22–24 SA) ;
- apprécier l'évolution de la biométrie fœtale, l'aspect du placenta, la quantité de liquide amniotique notamment lors de l'échographie de 32–34 SA ;
- rechercher une cardiomyopathie hypertrophique (échographie à 32–34 SA) ;
- une échographie est souvent réalisée autour de 37 SA pour évaluer la biométrie fœtale et parfois guider le choix de la voie d'accouchement ;
- évaluer le bien-être fœtal ;
- en cas de menace d'accouchement prématuré (MAP), ne pas utiliser les bêtamimétiques qui sont contre-indiqués en raison du risque d'acidocétose ; si une tocolyse est nécessaire, préférer les inhibiteurs calciques ou l'atosiban ; il n'y a pas de contre-indication à une corticothérapie pour accélérer la maturation pulmonaire, mais à effectuer en hospitalisation sous couvert d'une insulinothérapie optimisée avec surveillance glycémique intensive (++).

Tableau 25.2. Surveillance d'une femme diabétique lors d'une grossesse (diabète de type 1 et de type 2)

Diabétologue	Obstétricien*
Début de la grossesse	
Fond d'œil	Échographie à 12–14 SA : donne le terme HbA1c, carnet d'autocontrôles
Consultation tous les 15 jours ou 1 fois par mois si contacts téléphoniques entre-temps : – poids, PA – bandelette urinaire – HbA1c tous les mois – fond d'œil au moins une fois par trimestre voire 1 fois par mois si rétinopathie en fonction de l'avis ophtalmologiste	Échographie à 22–24 SA : morphologie + échographie cardiaque Échographie à 32–34 SA : – biométrie (croissance) – structure placentaire – liquide amniotique Échographie à 37 SA – biométrie – voie d'accouchement Doppler artères utérines si : – microangiopathie – et/ou HTA – et/ou retard de croissance intra-utérin Aspirine 100 mg par jour : 11 à 34 SA, à discuter avec l'obstétricien
Accouchement	
Insulinothérapie IVSE + G10 %, surveillance glycémique horaire, objectifs glycémiques : 1 g/l Surveillance spécifique de l'enfant en *post-partum :* prévention hypoglycémie et hypocalcémie néonatales avec surveillance de la glycémie capillaire de l'enfant pendant 48 h Traitement du diabète après l'accouchement : – diabète de type 1 : besoin en insuline diminué (50 % de la dose), reprendre le même traitement que celui antérieur à la grossesse en diminuant les doses de fin de grossesse – diabète de type 2 : si allaitement, poursuivre l'insuline si les objectifs ne sont pas atteints sous diététique seule ; si pas d'allaitement, reprise des ADO à posologie antérieure à la grossesse	Césarienne non systématique, seulement si : – bassin étroit – utérus pluricicatriciel – grossesse gémellaire – macrosomie – souffrance fœtale Accouchement déclenché le plus souvent : – hospitalisation à 32 SA si équilibre glycémique imparfait ou problème obstétrical – sinon hospitalisation à 36–38 SA et déclenchement vers 38–39 SA dès que les conditions locales le permettent (à discuter avec l'équipe obstétricale) Rythme cardiaque fœtal à partir de 32 SA Prise en charge du nouveau-né par un néonatalogiste

*Maternité équipée d'un service de néonatalogie.

4. Accouchement et post-partum

Accouchement

- Volontiers programmé (après 38 SA).
- Voie basse ou césarienne, en fonction des conditions obstétricales.
- L'expulsion sera facilitée s'il existe une rétinopathie sévère.
- Insulinothérapie sous-cutanée ou intraveineuse (IV) et perfusion de glucosé. Surveillance glycémique horaire avec un objectif de normoglycémie car l'hyperglycémie maternelle est la cause principale de l'hypoglycémie néonatale.

Après l'accouchement

L'allaitement et la contraception sont possibles.

Diminution importante des besoins en insuline :

- reprendre les besoins antérieurs à la grossesse en cas de diabète de type 1 ;

- en général, arrêt de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2 et poursuite des mesures hygiénodiététiques ; en cas d'allaitement, il convient de reprendre une insulinothérapie si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints ; en l'absence d'allaitement, les antidiabétiques oraux peuvent être repris.

En cas d'allaitement, il existe un risque d'hypoglycémie plus marqué : il convient dans ce cas d'adapter l'insulinothérapie et de contrôler la glycémie avant et après la tétée.

III. Prise en charge du diabète révélé par la grossesse, ou diabète gestationnel

A. Définition du diabète gestationnel

Trouble de la tolérance glucidique, de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement et l'évolution dans le *post-partum*.

Le diagnostic différentiel entre un diabète lié uniquement à la grossesse et un diabète se déclarant pendant la grossesse ou un diabète préexistant (mais méconnu) est parfois difficile.

La prévalence varie de 1 à 14 % des grossesses, selon les populations et les critères retenus. Elle serait de 3 à 6 % en Europe.

B. Risques

Si le diabète n'est lié qu'à la grossesse, il apparaît classiquement en seconde partie de grossesse (période d'insulinorésistance « physiologique ») et n'entraîne donc pas de risque de malformations fœtales car la glycémie était normale au moment de l'organogenèse.

Les données disponibles sur les complications maternelles du diabète gestationnel concernent essentiellement les risques de prééclampsie et de césarienne. En effet, ces risques sont corrélés de façon positive et linéaire au degré de l'hyperglycémie maternelle. Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque de prééclampsie indépendants de l'hyperglycémie maternelle. Leur association au diabète gestationnel augmente les risques de prééclampsie et de césarienne par rapport aux femmes avec diabète gestationnel ayant un indice de masse corporelle normal.

En revanche, les risques de complications fœtales et néonatales liées à l'hyperinsulinisme réactionnel du fœtus sont les mêmes que dans le diabète prégestationnel, en dehors des malformations congénitales, avec en particulier la macrosomie, favorisée aussi par le statut pondéral maternel, la prise de poids pendant la grossesse et la multiparité. En effet, il existe une relation linéaire et continue entre l'augmentation du poids de naissance et le niveau de glycémie maternelle. Cette macrosomie est le facteur essentiel lié aux complications rapportées en cas de diabète gestationnel. L'obésité maternelle reste un facteur de risque de complications surajouté en cas de diabète gestationnel.

C. Dépistage du diabète gestationnel

1. Qui dépister ?

Contrairement à ce qui était préconisé dans les anciennes recommandations françaises datant de 1996, il est proposé actuellement depuis fin 2010 un dépistage sur facteurs de risque et non plus systématique chez toutes les femmes enceintes.

À ce jour, il est actuellement recommandé de rechercher un diabète gestationnel chez les patientes qui ont au moins un facteur de risque suivant :

- un âge supérieur ou égal à 35 ans ;
- un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m^2 ;
- un antécédent de diabète gestationnel ;
- un antécédent de macrosomie ;
- un antécédent de diabète chez un ou plusieurs apparentés du premier degré.

2. Quand et comment dépister ?

Actuellement, la difficulté reste le diagnostic du diabète de type 2 méconnu avant la grossesse, dont on sait que la morbidité maternofœtale reste importante, notamment en ce qui concerne le risque de malformations congénitales. On estime à 30 % le taux de diabètes de type 2 méconnus et à 15 % la proportion de diabètes gestationnels qui ne sont en fait que des diabètes de type 2 méconnus.

Il est préconisé selon les recommandations actuelles de rechercher chez les femmes avec facteur de risque un diabète de type 2 et ceci dès la première consultation prénatale (figure 25.1). Ce dépistage sera fait par la réalisation d'une glycémie à jeun :

- la valeur seuil de glycémie à jeun retenue pour poser le diagnostic de diabète de type 2 est 1,26 g/l ;
- la valeur seuil de glycémie à jeun retenue pour poser le diagnostic de diabète gestationnel est 0,92 g/l.

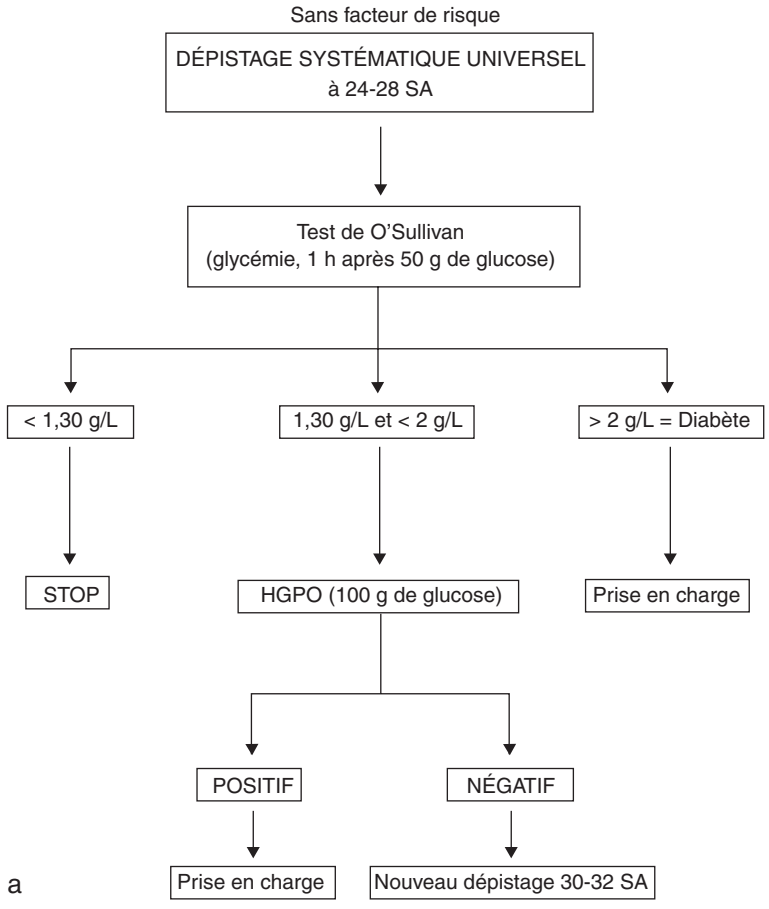


Fig. 25.1. Stratégie de dépistage du diabète gestationnel.

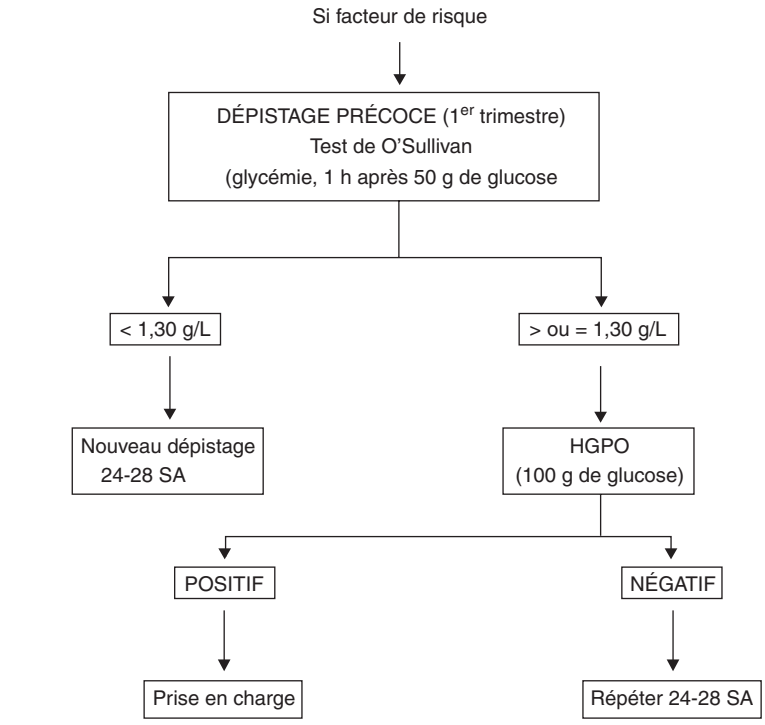


Fig.25.1. **Suite.**

Chez une patiente avec facteurs de risque et glycémie à jeun < 0,92 g/l dès la première consultation ou en l'absence de glycémie à jeun réalisée, il convient de réaliser une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) : 75 g de glucose avec mesure de la glycémie à jeun, à 1 heure et à 2 heures entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (SA). Les seuils pour poser le diagnostic de diabète gestationnel après charge orale de 75 g de glucose sont les suivants :

- glycémie à jeun ≥ 0,92 g/l (≥ 5,1 mmol/l) ;
- et/ou glycémie à 1 heure ≥ 1,80 g/l (≥ 10,0 mmol/l) ;
- et/ou glycémie à 2 heures ≥ 1,53 g/l (≥ 8,5 mmol/l).

Une seule valeur supérieure ou égale à ces normes suffit pour poser le diagnostic de diabète gestationnel.

En pratique

- En début de grossesse et en présence de facteurs de risque, le diagnostic de diabète gestationnel est posé si la glycémie à jeun est ≥ 0,92 g/l. Dans cette situation, il convient de débuter d'emblée la prise en charge thérapeutique. Il n'est pas nécessaire de faire l'HGPO entre 24 et 28 SA.
- Entre 24 et 28 SA chez une patiente avec facteur de risque chez qui la glycémie à jeun en début de grossesse était < 0,92 g/l ou en l'absence de glycémie à jeun réalisée, il convient d'effectuer une hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75 g de glucose. Les seuils retenus pour poser le diagnostic de diabète gestationnel sont les seuils précédemment cités.

Les modalités de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel sont résumées sur la figure 25.1.

D. Traitement du diabète gestationnel

Il est parfaitement démontré que la prise en charge intensive du diabète gestationnel sur le plan diabétologique permet de réduire les complications maternelles, fœtales et néonatales.

1. Modalités

Diététique

Les recommandations existantes conseillent :

- chez la femme de poids normal : 30 à 35 kcal/kg de poids ;
- chez la femme en surpoids ou obèse : 25 kcal/kg de poids.

Dans tous les cas, ne pas descendre en dessous de 1 600 kcal (6 700 kJ) par jour.

Le fractionnement de l'alimentation en trois repas et deux à trois collations a pour but de répartir l'apport glucidique dans la journée pour contrôler la glycémie postprandiale tout en maintenant un apport nutritionnel satisfaisant.

Le pourcentage de glucides recommandé dans l'apport calorique total se situe entre 40 et 50 %. Il n'y a pas de consensus pour la proportion de lipides et protides. Toutefois, une restriction protéique n'est pas souhaitable au cours de la grossesse.

Activité physique

Une activité physique modérée et régulière 30 minutes trois à cinq fois par semaine est recommandée en dehors de contre-indications obstétricales.

Antidiabétiques

Les antidiabétiques oraux sont officiellement contre-indiqués en France pendant la grossesse. Des essais thérapeutiques sont actuellement en cours dans le cadre de protocole de recherche afin d'évaluer l'intérêt des biguanides et sulfamides dans la prise en charge du diabète gestationnel, avec notamment les effets à court terme pendant la grossesse pour la mère et l'enfant mais également les effets à long terme chez l'enfant. Il est important de rappeler que les biguanides traversent la barrière placentaire. Bien que les sulfamides traversent très peu la barrière placentaire, ils sont eux associés à un risque d'hypoglycémie maternelle. À ce jour, il faut attendre les résultats de ces études avant de pouvoir les utiliser en pratique clinique.

Insuline

L'insuline est indiquée dès que les objectifs glycémiques ne sont pas atteints par le régime seul au bout de 8 jours ; l'insulinothérapie est adaptée aux profils glycémiques :

- insuline rapide aux trois repas associée à insuline lente si besoin ;
- place des analogues rapides de l'insuline : efficacité (+++) sur la glycémie postprandiale ;
- analogues d'action lente : ils peuvent être utilisés au cours du diabète gestationnel.

2. Surveillance

Autosurveillance

L'autosurveillance glycémique pluriquotidienne à domicile est recommandée initialement six fois par jour (trois glycémies préprandiales et trois glycémies postprandiales) puis au minimum quatre fois par jour le matin à jeun et après chacun des trois repas.

Cétonurie

La recherche d'une acétonurie ou acétonémie est indispensable si la glycémie est > 2 g/l.

La fiabilité du lecteur doit être régulièrement validée par une mesure externe.

Hypertension artérielle

La prévalence de l'HTA est plus grande au cours de ces grossesses. La prise en charge est similaire à celle de la diabétique hypertendue au cours de la grossesse.

3. Objectifs

Il est recommandé d'avoir une glycémie :

- à jeun : < 0,95 g/l ;
- postprandiale 2 heures : < 1,20 g/l.

Il n'y a pas de recommandations sur la surveillance de l'HbA1c pendant le diabète gestationnel.

E. Après l'accouchement

L'insuline est arrêtée et les glycémies sont surveillées (ainsi que la cétonémie ou cétonurie, si les glycémies sont élevées) pour rechercher un diabète antérieur à la grossesse mais qui était méconnu.

Il est nécessaire de vérifier 3 mois après l'accouchement la glycorégulation avec glycémie à jeun, voire HGPO avec 75 g de glucose à la recherche d'une intolérance au glucose.

La contraception doit tenir compte de ce trouble de la glycorégulation apparu pendant la grossesse.

En cas de grossesse ultérieure, le diabète risque de récidiver.

À long terme :

- pour les femmes, le risque de développer un diabète de type 2 est de 50 % à 10 ans : il faut donc les informer et entreprendre des mesures de prévention fondées sur le contrôle pondéral et l'activité physique ; une surveillance annuelle de la glycémie à jeun est souhaitable.
- pour les descendants conçus et développés au cours d'une grossesse « diabète gestationnel », haut risque :
  - d'obésité ;
  - de diabète de type 2 ;
  - et d'HTA dès l'adolescence.

Points clés

- Il est recommandé de dépister le diabète gestationnel en présence de facteurs de risque dès la première consultation prénatale et au 6e mois de la grossesse en cas de dépistage négatif à la première consultation.
- Le traitement du diabète gestationnel repose sur les mesures hygiéno-diététiques, l'activité physique et si besoin sur l'insulinothérapie.
- Les antidiabétiques oraux sont contre indiqués au cours de la grossesse.
- Les femmes ayant fait un diabète gestationnel sont à très haut risque de devenir diabétique de type 2.

This page intentionally left blank

CHAPITRE
26

Item 253 – UE 8 Aptitude au sport chez l'adulte et l'enfant. Besoins nutritionnels chez le sportif

I. Examen médical d'aptitude au sport
II. Bénéfices et inconvénients de la pratique sportive chez l'adulte
III. Bénéfices et inconvénients de la pratique sportive chez l'enfant
IV. Besoins nutritionnels du sportif (enfant et adulte)

Objectifs pédagogiques

- Conduire un examen médical d'aptitude au sport.
- Exposer les bénéfices et les inconvénients de la pratique sportive chez l'enfant et l'adulte.
- Exposer les besoins nutritionnels chez le sportif enfant et le sportif adulte.
- Argumenter les précautions et contre-indications à la pratique sportive intensive.

L'activité physique est définie par tout mouvement produit par les muscles squelettiques responsable d'une augmentation de la dépense énergétique, dans le cadre de la vie courante (professionnelle et scolaire, déplacements actifs et domestique) ou lors des loisirs (pour le plaisir, sport d'entraînement ou de compétition). Elle est caractérisée par sa durée, son intensité et sa fréquence.

L'inactivité physique correspond à l'absence d'activité physique déclarée.

Le comportement sédentaire correspond à des occupations avec une dépense énergétique (DE) proche de celle de repos (par exemple, regarder la télévision).

Le sport est un ensemble d'exercices physiques se pratiquant sous forme de jeux individuels ou collectifs, pouvant donner lieu à des compétitions. La pratique d'un sport se décompose en trois types d'activités : l'entraînement sportif, la compétition et la récupération.

I. Examen médical d'aptitude au sport

L'examen médical d'aptitude au sport doit permettre de dépister des pathologies pouvant induire un risque vital ou fonctionnel grave favorisé par une pratique sportive. Il s'agit principalement de dépister les pathologies cardiovasculaires, majoritairement responsables de mort subite lors de la pratique sportive. L'incidence des morts subites est estimée de 0,5 à 2,5 pour 100 000 pratiquants entre 12 et 35 ans et de 1 à 4 pour 100 000 pratiquants au-delà.

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Cet examen, qui n'est pas pris en charge par l'assurance maladie, se justifie également par son intérêt de santé publique car il permet de prévenir, informer, éduquer, orienter, voire effectuer des actes curatifs si besoin.

A. Cadre légal

Il s'agit d'une obligation légale pour toute personne pratiquant une activité sportive en compétition, qu'elle soit licenciée ou non licenciée (loi du 23 mars 1999 article L. 3622 du Code de la santé publique).

L'arrêté du 28 avril 2000 fixe par ailleurs la liste des disciplines sportives pour lesquelles un examen médical plus approfondi par un médecin qualifié est nécessaire :

- alpinisme de pointe ;
- sports utilisant des armes à feu ;
- sports mécaniques ;
- sports aériens à l'exception de l'aéromodélisme ;
- sports sous-marins ;
- sports de combat pour lesquels la mise hors de combat est autorisée.

B. Examen médical

Il s'agit d'un examen particulier, concernant un sujet sain, sans troubles fonctionnels particuliers et consultant dans le but d'obtenir un certificat de non-contre-indication à la pratique sportive.

Il convient d'être attentif au risque de minimisation ou de fausse déclaration du sujet dans le but d'obtenir ce certificat. L'utilisation d'un auto-questionnaire proposé par la Société française de médecine du sport peut être utile pour impliquer la responsabilité du patient.

1. Interrogatoire

C'est un élément essentiel de l'examen ; il doit être complet et rechercher tout particulièrement :

- antécédents sportifs : passé sportif, niveau de compétition ou de « loisir », interruptions et leurs motifs, blessures, modalités d'entraînement ;
- antécédents médicaux familiaux : notamment cardiovasculaires (mort subite, troubles du rythme, cardiopathie ischémique…), hypercholestérolémie familiale ;
- antécédents personnels et mode de vie : conduites à risque (tabac, alcool…), habitudes alimentaires, prise de traitement, toxiques ou produits dopants.

2. Examen clinique

Il doit être complet (appareil par appareil), orienté en fonction de la discipline sportive (par exemple, examen ORL pour les sports de plongée) ; il doit inclure :

- anthropométrie : poids, taille, IMC (kg/m^2) et courbe de croissance pour l'enfant (carnet de santé) ;
- évaluation de la maturation pubertaire chez l'enfant (stade de Tanner) ;
- examen ostéoarticulaire : statique et dynamique ;
- examen cardiorespiratoire : à la recherche de souffles, douleur thoracique, palpitations, dyspnée, malaises, pression artérielle ;
- test dynamique sous-maximal : le test de Ruffier-Dickson permet d'évaluer l'adaptation et la récupération lors d'un effort sous-maximal ; il peut être également utile pour le suivi du sportif.

3. Examens complémentaires

Ils sont déterminés en fonction des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique :

- ECG de repos 12 dérivations (à partir de 12 ans) : il est recommandé par la Société française de cardiologie à la signature du premier certificat de non-contre-indication, à renouveler tous les 3 ans puis tous les 5 ans à partir de 20 ans et jusqu'à l'âge de 35 ans pour dépister une cardiomyopathie ;
- explorations cardiovasculaires : ECG d'effort, échographie cardiaque, Holter-ECG, explorations ostéoarticulaires : radiographie, échographie ou IRM.

C. Certificat de non-contre-indication apparente à la pratique d'un sport

La consultation conduit à l'établissement d'un certificat de non-contre-indication apparente à la pratique du sport pour laquelle elle est sollicitée et engageant la responsabilité du médecin.

Exemple de certificat de non-contre-indication apparente à la pratique d'un sport
Je soussigné, Dr Y., certifie avoir examiné ce jour M. X., né le…, et n'avoir constaté aucun signe clinique contre-indiquant la pratique du sport Z en compétition et dans sa catégorie d'âge.
Certificat remis en main propre pour faire valoir ce que de droit.
Date et signature

II. Bénéfices et inconvénients de la pratique sportive chez l'adulte

L'activité physique et la sédentarité correspondent à deux dimensions indépendantes et sont associées respectivement de façon favorable et défavorable à l'état de santé.

A. Bénéfices de la pratique régulière d'une activité physique chez l'adulte

De nombreuses études ont mis en évidence le caractère bénéfique de la pratique régulière d'une activité physique aussi bien pour le maintien de l'état de santé que pour l'amélioration de pathologies chroniques (tableau 26.1).

B. Inconvénients de la pratique sportive

La pratique d'une activité physique régulière de loisirs ne présente pas d'inconvénients particuliers ni de retentissement péjoratif sur l'état de santé. Cependant la pratique sportive de plus forte intensité peut être contre-indiquée en cas de pathologies, en particulier cardiovasculaires. Il convient donc de s'assurer de l'absence de contre-indication à la pratique sportive par le dépistage des situations à risque, en particulier de mort subite. Au-delà de 40 ans, un avis cardiologique est indispensable avant la reprise d'une activité sportive pour dépister une insuffisance coronarienne (ECG de repos et d'effort).

Enfin, dans le cadre de la pratique d'une activité physique intensive ou au-delà de 3 heures par semaine, il convient de veiller à un équilibre nutritionnel optimal du sportif pour prévenir les carences en macronutriments et les troubles de l'hydratation.

Tableau 26.1. Principaux bénéfices pour la santé d'une pratique d'activité physique régulière chez l'adulte

Maintien de l'état de santé	Réduction de la mortalité prématurée (– 30 %) Amélioration de la qualité de vie Maintien de l'autonomie chez la personne âgée Régulation du poids corporel
Prévention des pathologies chroniques	Cancers (– 30 % pour le côlon, – 20 % pour le sein) Maladies cardiovasculaires (– 20 à – 35 %) Maladies métaboliques (diabète de type 2, dyslipidémie) Ostéoporose chez la femme
Amélioration et traitement des pathologies chroniques	Anxiété, dépression Cardiomyopathie ischémique BPCO Obésité, diabète de type 2 Maladies neurologiques, rhumatismales et dégénératives

C. Recommandations pour la population générale adulte dans un objectif de prévention des maladies chroniques

La pratique de l'activité physique englobe l'ensemble des activités de la vie quotidienne : les activités de loisirs, les activités professionnelles, les déplacements actifs ainsi que les tâches ménagères.

Dans le cadre de la prévention des maladies chroniques et également pour l'amélioration de la condition physique (endurance cardiorespiratoire, renforcement musculaire et densité osseuse), il est recommandé de pratiquer (OMS, 2010) :

- au moins 150 minutes par semaine d'activité d'endurance d'intensité modérée (par exemple, la marche rapide) ;
- ou au moins 75 minutes d'activité en endurance d'intensité soutenue (par exemple, le jogging) ;
- ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue.

L'activité en endurance devrait être pratiquée par périodes de 10 minutes au moins.

Pour pouvoir en retirer des bénéfices supplémentaires sur le plan de la santé, il est recommandé :

- d'augmenter la durée de l'activité d'endurance d'intensité modérée pour atteindre 300 minutes par semaine d'activité d'endurance d'intensité modérée ou 150 minutes d'intensité soutenue ou une combinaison équivalente ;
- de réaliser des exercices de résistance (renforcement musculaire) faisant intervenir les principaux groupes musculaires au moins deux fois par semaine.

Les experts s'accordent par ailleurs sur l'intérêt de limiter le temps passé assis dans la vie quotidienne.

III. Bénéfices et inconvénients de la pratique sportive chez l'enfant

A. Bénéfices

Chez l'enfant comme chez l'adulte, la pratique régulière d'une activité physique procure des bénéfices en favorisant le développement psychomoteur et l'état de santé (tableau 26.2).

Tableau 26.2. Bénéfices de la pratique d'une activité physique régulière chez l'enfant

Développement psychosocial	Diminution du stress et de l'anxiété Favorise la cohésion et l'intégration sociale Favorise la confiance en soi
Développement psychomoteur	Favorise la concentration Favorise la coordination, l'équilibre
Modifications de la composition corporelle	Favorise le développement de masse maigre Améliore la densité osseuse
Prévention des pathologies chroniques	Syndrome métabolique Surpoids et obésité Pathologies cardiovasculaires

Certains bienfaits de l'activité physique pratiquée pendant l'enfance se prolongent jusqu'à l'âge adulte, en particulier le bénéfice acquis pour la densité osseuse, indépendamment du degré d'activité physique à l'âge adulte.

Enfin, la notion de plaisir acquise dans la pratique d'une activité physique dans l'enfance favorise la poursuite d'une activité physique à l'âge adulte.

B. Inconvénients

Comme pour l'adulte, la pratique d'une activité physique régulière ne présente pas d'inconvénients particuliers ni de retentissements particuliers pour l'état de santé de l'enfant. En particulier, il n'y a pas de majoration du risque de blessures par la pratique d'une activité physique de loisirs.

La pratique intensive d'une activité physique dans le cadre de compétition à haut niveau nécessite des adaptations nutritionnelles ainsi qu'une surveillance de l'équilibre nutritionnel. Ce dernier est primordial chez ces sujets en pleine croissance et maturation. En cas de carences ou d'apports énergétiques insuffisants, des retards de croissance staturo-pondérale et des retards pubertaires peuvent être observés.

Enfin, dans les disciplines sportives à critère de poids, il convient de dépister les attitudes alimentaires restrictives pouvant engendrer un déséquilibre nutritionnel ou des troubles du comportement alimentaire.

C. Recommandations pour la pratique de l'activité sportive chez l'enfant (OMS, 2010)

La pratique de l'activité physique englobe aussi bien le jeu, le sport, l'éducation physique, les déplacements actifs, les activités récréatives de la vie quotidienne. Pour bénéficier des effets positifs de l'activité physique, un enfant à partir de 5 ans et un adolescent devraient pratiquer :

- au moins 60 minutes par jour d'activité physique d'intensité modérée à soutenue, essentiellement en endurance ; la pratique d'une activité physique pendant plus de 60 minutes par jour apporte un bénéfice supplémentaire pour la santé ;
- au moins 3 fois par semaine, ces activités devraient être d'intensité soutenue, en favorisant celles qui renforcent le système musculaire (exercice en résistance) et l'état osseux (en induisant une contrainte physique plus forte).

Comme chez l'adulte, il est recommandé de limiter le temps passé assis.

IV. Besoins nutritionnels du sportif (enfant et adulte)

A. Rappels physiologiques

L'adénosine triphosphate (ATP), source d'énergie nécessaire à la contraction musculaire, est reconstituée grâce à trois filières énergétiques : le système ATP-PCr, le système glycolytique, le système oxydatif. Seulement 20 à 30 % de l'énergie corporelle est utilisée pour le travail mécanique, la majorité de l'énergie étant libérée sous forme de chaleur (70 à 80 %).

Les différents substrats énergétiques utilisés dépendent de l'intensité de l'effort et de sa durée. Les glucides sont le principal substrat des activités physiques d'intensité élevée ; les lipides sont le substrat des activités physiques d'intensité modérée et prolongés (figure 26.1).

L'enjeu nutritionnel du sportif adulte ou enfant est d'ajuster les apports aux besoins énergétiques, majorés en fonction de l'activité physique pratiquée (intensité, durée, fréquence), selon l'état nutritionnel du sujet. Le niveau d'activité physique est la composante la plus variable de la dépense énergétique totale (DET). Une activité physique pratiquée jusqu'à 3 heures par semaine modifie faiblement la DET. Au-delà de 3 heures d'activité physique par semaine, il convient d'adapter les apports nutritionnels afin de couvrir la DET en tenant compte de la variabilité au cours de l'année (intersaison, compétition).

B. Conseils nutritionnels

Les conseils nutritionnels sont adaptés en fonction de l'évaluation des apports, de la DET (en tenant compte des activités pratiquées et de la période : intersaison, entraînement ou compétition), de l'objectif pondéral recherché ou optimal pour l'individu. Ils peuvent éventuellement recommander des apports supplémentaires : repas et collations, denses en énergie, apportant protéines et micronutriments. Des apports énergétiques insuffisants peuvent engendrer une perte de masse musculaire et osseuse et une diminution de la performance, surtout lorsque l'apport protéique est insuffisant.

Sur le plan qualitatif, pour une grande majorité des sportifs, les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont ceux de la population générale. L'alimentation devra toutefois répondre aux besoins spécifiques de certaines activités sportives ou liés à la compétition.

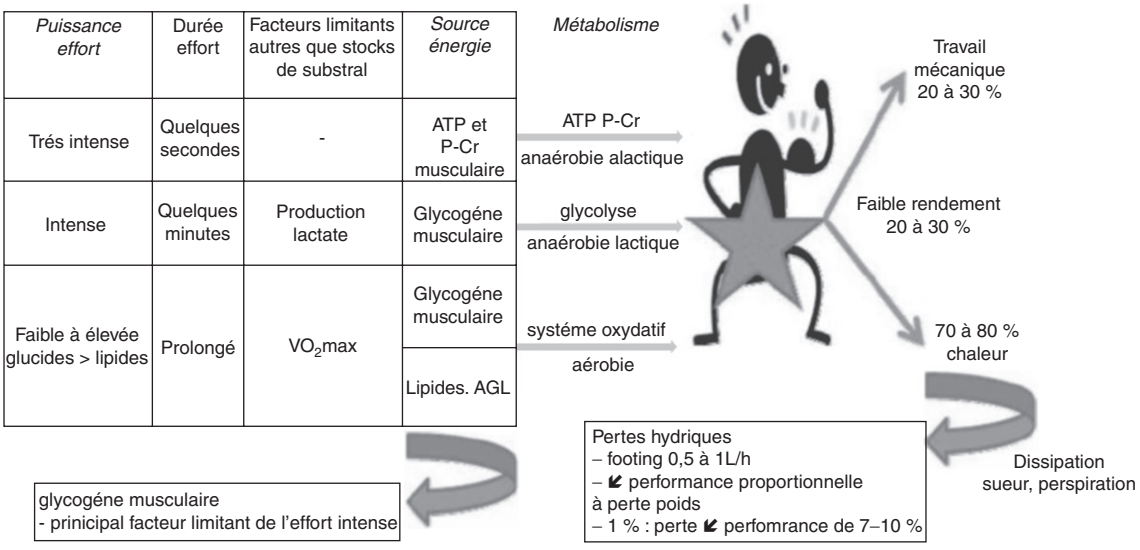


Fig. 26.1. Physiologie de l'exercice.

1. Macronutriments

Apports en glucides

Les réserves glucidiques, sous forme de glycogène musculaire, sont le principal déterminant de l'épuisement du sportif lors d'un exercice en endurance. En pratique, des aliments glucidiques à index glycémique (IG) faible sont à privilégier à distance de l'exercice ou de la compétition, ceux à index glycémique élevé étant préconisés à proximité de l'exercice (tableau 26.3).

Apports en lipides

Les lipides sont le substrat énergétique des exercices d'intensité modérée et prolongés. Lors d'exercices en endurance d'intensité élevée ou des périodes de compétition, il faut donc limiter les apports lipidiques pour favoriser l'augmentation des glucides. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) en acides gras essentiels sont similaires à ceux de la population générale.

Apports en protéines

Ils sont, en général, couverts par l'augmentation des apports énergétiques totaux (AET) si l'alimentation est équilibrée. Ils dépendent du type et du niveau d'activité physique (tableau 26.4).

2. Eau et électrolytes (NaCl)

Importante source de contre-performance, les pertes en eau et électrolytes, en particulier NaCl, liées à l'exercice doivent être compensées. Elles peuvent être évaluées par la pesée avant et après l'exercice — la soif, trop tardive est un mauvais critère de surveillance.

Tableau 26.3. Apports glucidiques lors d'une compétition ou d'un exercice en endurance de longue durée

Avant la compétition	Pendant une compétition (> 1 h)	Après l'activité
Augmentation des stocks de glycogène	Maintenir la glycémie et épargner le glycogène	Reconstituer les stocks de glycogène
Stocks proportionnels aux apports (en % AET) ↑ Apports glucidiques jusqu'à 55–65 % des AET (600 à 800 g de glucides complexes à IG faible : pâtes, riz, pommes de terre…)	Glucides en solution, plus efficaces que sous forme solide Glucose, saccharose ou polymères de glucose 150 à 300 ml d'une solution de glucose (30 à 100 g/l) ou équivalent, toutes les 15 à 30 min	Pendant 2 à 4 h : boissons contenant du glucose (0,15 à 0,25 g/kg toutes les 15 min) Au-delà de 1 h : solides (poursuivis 6 h, permettent la régénération du glycogène en 24 h)

AET, apports énergétiques totaux.

Tableau 26.4. Besoins protidiques en fonction du type d'activité physique

Activité physique modérée(3 fois 30 à 60 min/sem)	Sports d'endurance	Sports de force*	
		Maintien de la masse musculaire	Augmentation de la masse musculaire
ANC = ceux de la population générale	1,2–1,4 g/kg/j (12–14 % AET) couverts par ↑ des AET	1,3–1,5 g/kg/j	Jusqu'à 2,5 g/kg/j (max 6 mois) Suppléments protidiques : maximum un tiers des apports sans dépasser 1 g/kg/j

*Par exemple, haltérophilie.

L'adjonction de NaCl permet de limiter la baisse de volume plasmatique pendant l'exercice ; elle est indispensable pour éviter une hyponatrémie en cas d'exercice supérieur à 8–10 heures (tableau 26.5).

3. Minéraux et vitamines

Ils contribuent au maintien de l'état de santé, de la performance, et sont indispensables pour la protection et les réparations cellulaires. Les besoins sont normalement couverts par une alimentation équilibrée (du fait de l'augmentation des AET) (tableau 26.6). Les supplémentations à titre systématique n'ont pas démontré leur efficacité, mais les situations à risque doivent être dépistées car les déficits ont des conséquences néfastes :

- risque de déficit en fer (femmes, pertes digestives et sudorales lors d'exercices intenses et prolongés) ;
- sports à contrainte de poids ;
- alimentation riche en glucides à faible densité nutritionnelle ;
- exclusion d'un ou plusieurs groupes d'aliments.

C. Spécificité des besoins nutritionnels de l'enfant sportif

Une alimentation équilibrée et permettant de couvrir les besoins énergétiques est indispensable chez l'enfant sportif pour assurer le maintien des performances sportives et parallèlement une croissance et un développement cognitif harmonieux.

1. Besoins énergétiques

Des apports énergétiques insuffisants peuvent être néfastes pour l'état de santé des enfants sans surpoids et peuvent engendrer :

- un retard de croissance staturo-pondéral ;
- un retard pubertaire ;
- une diminution de la masse musculaire ;

Tableau 26.5. Apports hydrosodés et activité physique

Avant exercice	Pendant l'exercice	Après l'exercice
Prévenir le déficit (surtout si chaud et sec)	Ajuster la perte prévisible	Restaurer rapidement l'équilibre hydrominéral
500 ml en 2 h, fractionnés	< 1 h : 50 % de la perte de poids prévisible, NaCl non nécessaire	150 % de la perte pondérale (NaCl : 1,2 g/l de boisson) Pas de sel sous forme de comprimés (aggravation de la déshydratation, troubles digestifs)
	1 à 3 h : jusqu'à 1,5 l/h selon l'intensité et le climat, NaCl = 1,2 g/l de boisson	
	> 3 h : de 0,5 à 1 l/h, NaCl dans la boisson	

Tableau 26.6. Besoins en minéraux et vitamines et activité physique

Activité physique modérée (3 fois 30 à 60 min/sem)	Sports d'endurance	Sports de force
ANC = ceux de la population générale	↑ Besoins en vitamines B « énergétiques » (thiamine, riboflavine, niacine, B6) ↑ Besoins en vitamines « antioxydantes » (vitamines C, E et bêtacarotène)	↑ Besoins en vitamine B6 ↑ Besoins en vitamines « antioxydantes » (vitamines C, E et bêtacarotène)

- une déminéralisation osseuse ;
- un déficit immunitaire.

Les apports énergétiques sont à adapter individuellement en fonction du niveau d'activité physique mais également en fonction de l'âge, du rythme de croissance, de la corpulence et du sexe à partir de la puberté.

2. Macronutriments

Dans le cadre de la pratique d'une activité physique modérée, les apports nutritionnels correspondent aux apports nutritionnels recommandés en fonction de la classe d'âge.

Dans le cadre d'une pratique intensive du sport (compétition de haut niveau) correspondant à plus de 10 heures d'activité physique par semaine, des adaptations nutritionnelles sont primordiales pour éviter l'instauration de carences délétères pour l'état de santé de l'enfant et ses performances.

Les mêmes principes d'adaptation que pour l'adulte sont appliqués en tenant compte de l'importance des apports glucidiques, en particulier dans les périodes de préparation aux compétitions, pour renforcer les stocks de glycogène.

3. Minéraux et vitamines

Comme pour l'adulte, une alimentation équilibrée permet de couvrir les besoins en micronutriments. Une attention particulière doit être portée aux apports en calcium, vitamine D et fer afin d'éviter les carences.

4. Eau et électrolytes

Les pertes en eau et électrolytes doivent être compensées pour maintenir l'état d'hydratation. Chez l'enfant, les pertes hydriques dépendent de l'âge et de la taille ; la compensation hydrique doit donc tenir compte de cette variabilité.

Points clés

- La pratique du sport de compétition nécessite la rédaction systématique d'un certificat médical d'aptitude ou de non-contre-indication.
- Une alimentation équilibrée et diversifiée est indispensable pour apporter les macro- et micronutriments nécessaires à l'exercice physique.
- Les conseils sont adaptés en fonction des apports, de la dépense énergétique totale et de l'objectif pondéral.
- Les apports glucidiques favorisent les aliments à index glycémique faible à distance de l'exercice, élevé à proximité et pendant l'exercice.
- Aucun apport spécifique en lipides n'est justifié.
- Les apports en protéines recommandés vont dépendre du type et de l'intensité de l'activité physique.
- Il n'y a pas d'indication à prescrire des suppléments, compléments ou vitamines sauf en cas de carence avérée (fer, magnésium).
- Une hydratation adéquate, avec ou sans prise de NaCl, est primordiale pour la santé et pour les performances du sportif.

This page intentionally left blank

CHAPITRE
27

Item 265 – UE 8 Désordres hydroélectrolytiques : hypocalcémie, dyskaliémie, hyponatrémie

Hypocalcémie

I. Diagnostic clinique
II. Causes de l'hypocalcémie
III. Traitement de l'hypocalcémie

Objectifs pédagogiques

- Savoir diagnostiquer et traiter : (...) une hypokaliémie, une hyperkaliémie, une hyponatrémie, une hypocalcémie.

Le diagnostic de l'hypocalcémie est un *diagnostic biologique* qui repose sur le dosage de la calcémie totale. La limite inférieure de la calcémie, en dessous de laquelle on définit l'hypocalcémie, doit se référer aux normes de chaque laboratoire. Habituellement, il s'agit d'une calcémie < 2,20 mmol/l (88 mg/l). Il convient d'éliminer les fausses hypocalcémies dues à l'hypoalbuminémie par mesure de la protidémie ou de l'abuminémie. Dans certaines situations, le dosage du calcium ionisé permet de préciser le diagnostic (hypocalcémie si calcium ionisé < 1,1 mmol/l).

Chez l'adulte, la calcémie est déterminée par un état d'équilibre entre l'absorption intestinale, la résorption osseuse et l'excrétion rénale ; pendant l'enfance, il faut ajouter l'accrétion osseuse liée à la croissance. Les flux de calcium sont finement régulés par deux hormones calciotropes : la PTH et le calcitriol (cf. « Rappels physiologiques » au chapitre 27, item 266 « Hypercalcémie »).

I. Diagnostic clinique

Les manifestations cliniques d'hypocalcémies sont variables et dépendent *de sa sévérité et de la rapidité de son installation*. Pour la même valeur de calcémie, l'hypocalcémie aiguë sera moins bien tolérée et s'accompagnera d'un tableau clinique plus « bruyant » que l'hypocalcémie d'installation progressive. L'hypocalcémie se manifeste le plus souvent par les *signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire* :

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

- les paresthésies distales (mains, pieds) et péribuccales, spontanées ou déclenchées par l'effort physique (au cours d'une activité sportive, car l'hyperventilation entraîne une baisse de la calcémie ionisée) ;
- le signe de Trousseau : ce signe est induit pas une ischémie locale sous l'effet de la compression du bras par un brassard huméral gonflé à 20 mm Hg au-dessus de la pression artérielle systolique pendant 2 minutes ; l'hypocalcémie est responsable d'une contraction de la main, avec les premiers trois doigts en extension, joints par leurs extrémités, avec le pouce en opposition réalisant « la main d'accoucheur » (figure 27.1a) ;
- le signe de Chvosteck : il correspond à une contraction de la commissure des lèvres provoqué par une percussion de la joue à mi-distance entre l'oreille et la commissure, ce signe est peu spécifique ;

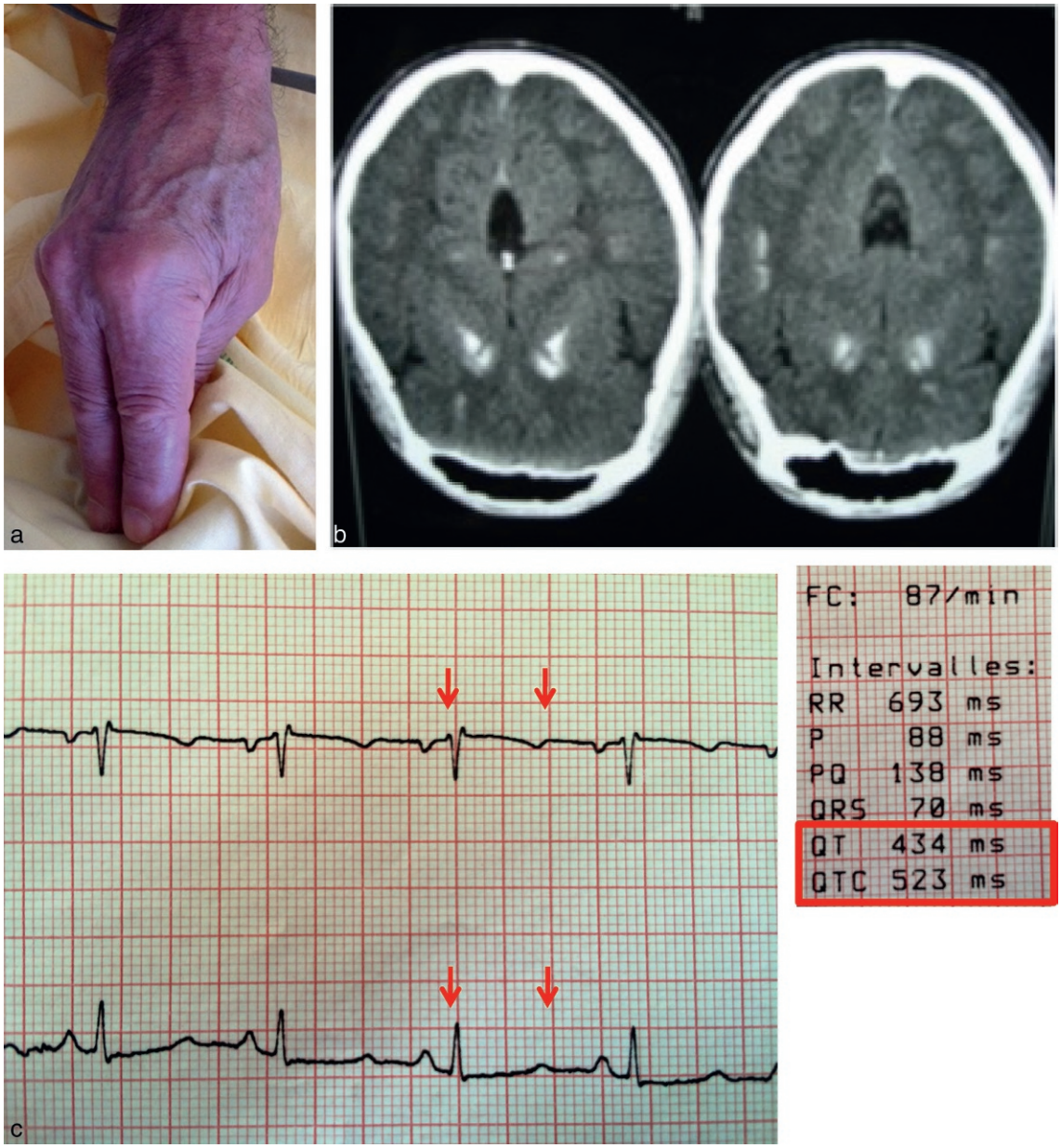


Fig. 27.1. Manifestations cliniques de l'hypocalcémie.
a. Signe de Trousseau. **b.** Calcifications des noyaux gris : syndrome de Fahr. **c.** Allongement du segment QTc sur l'ECG.

- les crises de tétanie : elles accompagnent surtout l'hypocalcémie aiguë et sévère ; elles débutent par les paresthésies et les fasciculations, auxquelles s'ajoutent progressivement des contractures douloureuses, d'abord localisées aux extrémités (main d'accoucheur, spasme carpo-pédal), pouvant se généraliser, avec un risque de bronchospasme, laryngospasme et le spasme diaphragmatique, responsables d'un arrêt respiratoire.

L'hypocalcémie chronique peut s'accompagner de la cataracte sous-capsulaire et des calcifications des noyaux gris centraux, que l'on appelle le syndrome de Fahr (figure 27.1b), responsable des signes extrapyramidaux et des crises comitiales.

Enfin, l'hypocalcémie augmente le temps de repolarisation ventriculaire, qui se traduit par un allongement du segment QTc au-delà de 440 ms pour les hommes et 460 ms pour les femmes (figure 27.1c), pouvant être responsable de troubles du rythme, notamment de tachycardies ventriculaires.

Dans l'enfance, les manifestations cliniques d'hypocalcémie sont souvent musculaires (trémulations et mouvements anormaux chez les nouveau-nés, crampes chez l'enfant), neurologiques (convulsions, lenteur, diminution des performances scolaires, calcifications des noyaux gris centraux lorsque l'hypocalcémie est chronique) et cardiaques (allongement du QT, trouble du rythme).

II. Causes de l'hypocalcémie

La découverte d'une hypocalcémie doit déclencher une enquête étiologique. Les principales causes d'hypocalcémie sont présentées dans le tableau 27.1.

Tableau 27.1. Les principales causes d'hypocalcémie (liste non exhaustive)

Hypoparathyroïdies	Congénitales : – syndrome de Di George (délétion 22q11 ou anomalie de *TBX1*) – mutations inactivatrices de la *PTH*, mutations activatrices de *CaSR* – syndrome de polyendocrinopathie auto-immune de type I (mutation du gène *AIRE*) Post-chirurgicales Induits par le traitement par ^{131}I Hypoparathyroïdie auto-immune (anticorps anti-CASR) Infiltration des parathyroïdes (maladie de Wilson, hémochromatose, métastases) Hypomagnésémie sévère < 0,4 mmol/l (génétique ou acquis ; par exemple, alcoolisme chronique)
Pseudohypoparathyroïdies (résistance à la PTH dans les organes cibles)	
Anomalie de la vitamine D	Carence alimentaire Malabsorption Insuffisance rénale chronique (défaut de 1α-hydroxylation) Déficit héréditaire de 1α-hydroxylase ou mutation du récepteur de la vitamine D (rachitisme pseudo-carentiel) Insuffisance hépatocellulaire (défaut de 25α-hydroxylation)
Autres causes	Médicaments : – anticonvulsivants – bisphosphonates, dénosumab (anti-RANKL) Transfusion massive (apport de citrate) Déposition massive dans le squelette Métastases ostéoblastiques *Hungry bone syndrome* Pancréatite aiguë Choc septique

A. Hypoparathyroïdie

Le diagnostic d'hypoparathyroïdie est évoqué devant l'anamnèse puis confirmé par le tableau biologique, associant une hypocalcémie avec une PTH basse et une phosphatémie normale ou haute.

La cause la plus fréquente des hypoparathyroïdies est l'hypoparathyroïdie post-chirurgicale, survenant après une parathyroïdectomie totale ou consécutive à une chirurgie thyroïdienne (thyroïdectomie totale pour une maladie de Basedow ou pour cancer thyroïdien). Parfois, l'hypoparathyroïdie post-chirurgicale n'est que transitoire, durant quelques semaines voire quelques mois suivant la chirurgie, car le fragment du tissu parathyroïdien laissé en place peut reprendre progressivement sa fonction sécrétoire.

Parmi les causes congénitales, révélées souvent dès la naissance ou au cours de l'enfance par une hypocalcémie, la plus fréquente est le syndrome de Di George (délétion de la région 22q11.21-q11.23), qui associe une hypoplasie voire une agénésie des glandes parathyroïdiennes et du thymus, une dysmorphie faciale et des anomalies cardiaques.

Les autres étiologies sont détaillées dans le tableau 27.1.

B. Pseudo-hypoparathyroïdie

Il s'agit de maladies génétiques, soumises à l'empreinte parentale, caractérisées par la résistance à l'action de la PTH sur ses organes cibles. En conséquence, l'hypocalcémie s'accompagne d'une PTH élevée. Certains patients peuvent présenter un phénotype de chondrodysplasie (l'ostéodystrophie héréditaire d'Albright), incluant une brachymétacarpie, brachymétatarsie, surtout au niveau du 4e et 5e métacarpiens ou métatarsiens, un retard statural qui correspond à une résistance à l'action du PTHrp sur les chondrocytes. Ces patients ont alors aussi une obésité, des ossifications ectopiques cutanées et des anomalies cognitives.

C. Déficit en vitamine D

Une hypocalcémie peut être due à un déficit en vitamine D ou à une diminution de la synthèse de son métabolite actif, le 1,25$(OH)_2$-vitamine D ou calcitriol.

La carence en vitamine D reste toujours la première cause d'hypocalcémie chez le nourrisson en France ! Cette carence en vitamine D peut être responsable d'un défaut de minéralisation du squelette appelé le rachitisme carentiel.

Chez l'adulte, le déficit en vitamine D est très fréquent, particulièrement chez le sujet âgé, mais ne conduit pas, dans la plupart de temps, à une hypocalcémie. En effet, la baisse de la concentration de la vitamine D s'accompagnera d'une élévation compensatoire de la PTH (hyperparathyroïdie secondaire) qui a pour but maintenir une calcémie normale, notamment par mobilisation du calcium du compartiment osseux. C'est en cas de déficit prolongé et profond qu'apparaît une hypocalcémie.

Mise à part la carence d'apport alimentaire, le déficit en vitamine D peut être dû à une malabsorption digestive.

L'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'un défaut de 1α-hydroxylation de la 25(OH)-vitamine D en calcitriol, avec une hyperparathyroïdie secondaire et parfois d'une hypocalcémie. La cirrhose peut être aussi responsable d'une hypocalcémie modérée due à un défaut de 25-hydroxylation de la vitamine D hépatique.

III. Traitement de l'hypocalcémie

A. Hypocalcémie aiguë

Le traitement de l'hypocalcémie aiguë symptomatique est une urgence.

Il consiste en l'administration de calcium par la voie intraveineuse lente (200–300 mg de Ca-élément en IVL en 5–10 minutes, c'est-à-dire 2 à 3 ampoules de 10 ml de calcium gluconate à 10 %), puis une perfusion de 0,5-2 mg/kg par heure de Ca-élément pendent 6 à 8 heures, sous surveillance clinique, biologique et ECG.

En cas d'hypopmagnésémie, il faudra également supplémenter le Mg.

Il est important de suspendre tout traitement prolongeant le QTc et de réduire la dose de digoxine.

B. Hypocalcémie chronique

Le traitement de l'hypocalcémie chronique dépend de l'étiologie. Il consiste en l'apport de vitamine D et/ou des dérivés actifs de la vitamine D, et de calcium *per os*. Chez les patients avec hypoparathyroïdie, une substitution du déficit de PTH sera envisageable par la PTH recombinante en voie SC.

Points clés

- Les examens clé du diagnostic de l'hypocalcémie sont la calcémie, le dosage de PTH et de vitamine D (1–25OHD3).
- Les causes les plus fréquentes d'hypocalcémie sont la carence en vitamine D et l'hypoparathyroïdie.
- Le traitement de l'hypocalcémie aiguë est une urgence médicale.

Hyperkaliémie, hypokaliémie : causes endocrines

I. Hyperkaliémie
II. Hypokaliémie

Le potassium est le cation le plus abondant de l'organisme et le principal cation cellulaire. La kaliémie normale se situe entre 3,5 et 4,5 mmol/l sous réserve d'un dosage fait dans de bonnes conditions. Les dyskaliémies ont des conséquences vitales du fait de leur retentissement cardiaque.

Le diagnostic étiologique des dyskaliémies (figure 27.2) permet de mettre en place un traitement adapté. Les causes endocriniennes ou mises en jeu dans des pathologies endocriniennes sont en italique dans les tableaux et commentées dans le texte.

I. Hyperkaliémie

Étiologie : tableau 27.2.

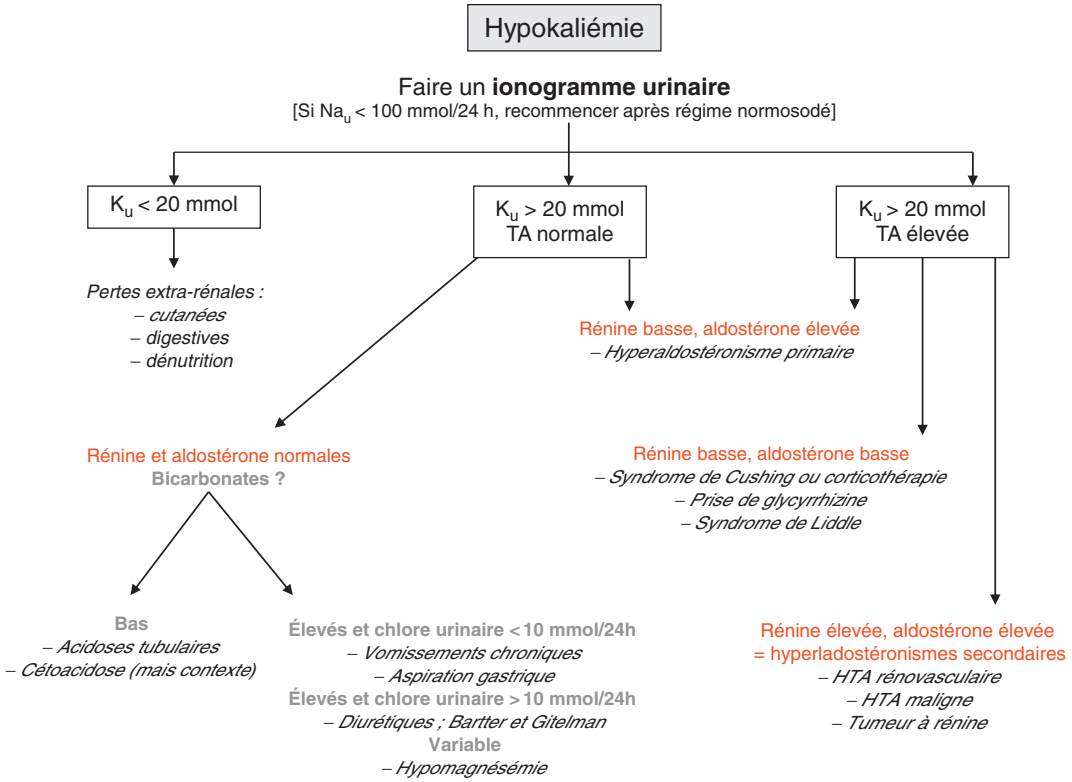


Fig. 27.2. Diagnostic étiologique d'une hypokaliémie.

Tableau 27.2. Principales causes d'hyperkaliémie
Les causes endocriniennes ou mises en jeu dans des pathologies endocriniennes sont en italique et commentées dans ce chapitre.

Augmentation de la sortie cellulaire du potassium	*Acidose* *Insulinopénie* Catabolisme cellulaire Iatrogènes (surdosage de digitaliques, transfusion…) Hypothermie
Diminution de l'excrétion urinaire	Insuffisance rénale *Hypoaldostéronisme* Défaut d'action de l'aldostérone = *pseudoaldostéronismes* (dont les *syndromes de Liddle, de Gordon…*) Hypovolémie efficace Urétérojéjunostomie

A. Acidose et insulinopénie

Ces deux mécanismes sont mis en jeu dans la cétoacidose diabétique (cf. item 245 au chapitre 22).

L'acidose tend à faire sortir le potassium de la cellule et l'insulinopénie en réduit l'entrée.

Pour que la kaliémie reflète le pool potassique,enlever 1 mmol/l par 0,1 point de pH en dessous de 7,4.

Dans un premier temps, la sortie du potassium des cellules est accrue en raison de l'acidose et de l'insulinopénie. La phase hyperkaliémique est suivie d'une normokaliémie car la diurèse osmotique due à l'hyperglycémie entraîne une augmentation de l'excrétion rénale du potassium. Le traitement par insuline permet au potassium de rentrer dans les cellules et est à risque d'induire une hypokaliémie.

Il est impératif d'apporter du potassium lors de l'insulinothérapie dès que la kaliémie est normalisée.

B. Hypoaldostéronisme

1. Insuffisance surrénale périphérique (comprenant hypocorticisme et hypoaldostéronisme)

Cf. item 243 au chapitre 20.

2. Hypoaldostéronisme secondaire ou hyporéninisme-hypoaldostéronisme

Le tableau est celui d'une hyperkaliémie chronique isolée. On l'observe chez les sujets âgés (plus de 65 ans) et chez les diabétiques : il est la manifestation d'une neuropathie autonome avec diminution de la sécrétion de rénine stimulée physiologiquement par le système sympathique innervant le rein.

Parfois en cas d'IRC, c'est le caractère disproportionné de l'hyperkaliémie face à une insuffisance rénale légère ou modérée qui va faire évoquer le diagnostic. Le risque lié à la méconnaissance du diagnostic est l'aggravation lors de la prescription d'un IEC ou d'un ARA II préconisés chez le diabétique.

C. Pseudo-hypoaldostéronisme

Il s'agit d'une résistance à l'aldostérone du fait d'une anomalie génétique qui touche les canaux sodiques tubulaires ou le récepteur de l'aldostérone.

II. Hypokaliémie

Étiologie : tableau 27.3.

A. Dénutrition sévère

(Cf. item 248.)

L'hypokaliémie de l'anorexique est bien connue, chronique et, de ce fait, bien supportée ; mais elle ne doit pas être négligée dans le traitement de ces patients.

La dénutrition sévère est parfois observée chez les patients obèses opérés d'une chirurgie bariatrique et qui ne sont pas suivis. Un suivi nutritionnel est indispensable chez ces patients.

B. Insulinothérapie et troubles digestifs

Lors de la cétoacidose (cf. item 245 au chapitre 22), si les troubles digestifs sont majeurs, le patient peut être en hypokaliémie au diagnostic. Cette hypokaliémie est donc extrêmement

Tableau 27.3. Principales causes d'hypokaliémie
Les causes endocriniennes ou mises en jeu dans des pathologies endocriniennes sont en italique et commentées dans ce chapitre.

Diminution des apports	*Dénutrition sévère, anorexie*
Augmentation de l'entrée intracellulaire	*Insulinothérapie* *Augmentation de l'activité β-adrénergique* Alcalose *Paralysie périodique familiale* Iatrogènes : chloroquine
Pertes digestives	*Vomissements, diarrhées* Abus de laxatifs
Pertes urinaires	Diurétiques *Hyperaldostéronisme* *Hypercorticisme* *Polyuries* *Hypomagnésémie* Acidoses tubulaires, tubulopathies de Bartter, de Gitelman Iatrogènes (corticoïdes, amphotéricine B) *Bloc de la 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase* (glycyrrhizine de la réglisse)
Pertes cutanées	*Sueurs…*

sévère puisqu'en partie masquée par l'acidose. L'insuline facilite l'entrée couplée du glucose et du potassium dans de nombreuses cellules.

Pour que la kaliémie reflète le pool potassique, enlever 1 mmol/l par 0,1 point de pH en dessous de 7,4.

Les recommandations actuelles des sociétés savantes sont de **ne jamais commencer l'insulinothérapie sans avoir obtenu le résultat de la kaliémie** — que l'on a très rapidement sur les gaz du sang — et de ne commencer l'insulinothérapie qu'une fois la kaliémie normalisée — on ne met alors en place que l'hydratation sans insuline et une seringue électrique de potassium. Le risque en insulinant trop précocement est le trouble du rythme avec arrêt cardiocirculatoire. Il faut dans cette situation ne jamais prescrire de bicarbonate de sodium qui, en alcalinisant, aggrave l'hypokaliémie.

C. Augmentation de l'activité β-adrénergique

Il est possible de voir une hypokaliémie modérée au diagnostic d'un phéochromocytome, potentialisée par une perte cutanée si les sueurs sont profuses (cf. item 221 au chapitre 14).

D. Paralysie périodique familiale

Cette entité est exceptionnelle ; elle se manifeste dans l'enfance, parfois plus tard, et se caractérise par une hypokaliémie et une paralysie brutale et transitoire des quatre membres. Elle peut parfois être révélée lors d'une hyperthyroïdie.

E. Hyperaldostéronisme et hypercorticisme

L'aldostérone a un rôle majeur dans la régulation de l'excrétion rénale. Environ 700 mmol de potassium sont filtrés par le glomérule. La réabsorption s'effectue pour 60 % dans le tube

contourné proximal et 20 à 30 % dans l'anse de Henlé. L'adaptation ultime des sorties se fait sur les 10 % du potassium qui atteignent le tube contourné distal. L'aldostérone est active à la partie terminale du tube distal et au tube collecteur cortical.

L'excès de cortisol qui caractérise les syndromes de Cushing (cf. item 221 au chapitre 14) conduit à un dépassement du catabolisme intra-rénal du cortisol en cortisone inactive par la 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase. Le cortisol en excès se fixe sur les récepteurs de l'aldostérone d'où l'effet « aldostérone-*like* ».

Ces deux diagnostics doivent être évoqués devant une HTA avec hypokaliémie avec kaliurèse augmentée (> 20 mmol/24 heures). La quantité de potassium sécrétée dépend de la quantité de sodium disponible dans le tube distal, pour l'échange Na^+/K^+ et/ou H^+. La kaliurèse diminue lors d'un régime restrictif en sel : les dosages ioniques et hormonaux doivent donc être réalisés en régime normosodé (natriurèse > 100 mmol/24 heures).

L'hypokaliémie elle-même inhibe partiellement la synthèse d'aldostérone : les dosages de rénine-aldostérone doivent donc être réalisés en normokaliémie obtenue par substitution potassique.

Les médicaments interférant avec le SRAA doivent être arrêtés.

L'HTA n'est pas constante et son absence ne doit pas faire éliminer ces diagnostics.

F. Polyuries

(Cf. item 242 au chapitre 19 et item 245 au chapitre 22.)

La kaliurèse augmente en cas de forte diurèse, surtout les diurèses osmotiques : une hyperglycémie élevée, dépassant le *Tm* de réabsorption, entraîne une polyurie accompagnée d'une perte ionique dont le potassium.

On observe parfois des hypokaliémies dans les polyuries majeures non osmotiques des diabètes insipides.

G. Hypomagnésémies

L'hypomagnésémie est à l'origine d'une fuite rénale de potassium parfois associée à une hypocalcémie par hypoparathyroïdie fonctionnelle.

L'hypomagnésémie peut être liée :

- à des pertes digestives (la magnésurie est alors basse) : malabsorptions, pertes digestives liées à la prise d'IPP, cause encore méconnue mais qui devient fréquente du fait de la prescription courante de ces molécules ;
- à des pertes urinaires (la magnésurie est alors élevée) :
  - acquises et parfois communes à la perte de potassium, entraînant un effet synergique pour la survenue de l'hypokaliémie : diurétiques, polyurie du diabète déséquilibré ;
  - génétiques (dont certaines étiologies communes avec l'hypokaliémie, comme le Bartter ou le Gitelman).

H. Bloc de la 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase

Cette enzyme transforme le cortisol actif en cortisone inactive sur les récepteurs minéralocorticoïdes. Son blocage entraîne le même tableau qu'un hyperaldostéronisme primaire mais avec une aldostérone basse, d'où le nom d'« excès apparent de minéralocorticoïdes ».

Devant une HTA avec hypokaliémie, le patient doit être systématiquement interrogé sur la prise de réglisse ou de pastis sans alcool contenant de la glycyrrhizine, principe actif inhibiteur de l'enzyme.

En cas de survenue dans l'enfance, un bloc génétique doit être suspecté.

Points clés

- La principale cause endocrine d'hyperkaliémie est l'insuffisance surrénale primitive.
- La principale cause endocrine d'hypokaliémie est l'hyperaldostéronisme primaire (syndrome de Conn), suivi des syndromes de Cushing sévères.

Hyponatrémies d'origine endocrinienne - SIADH

I. Définition
II. Physiopathologie de l'hormone antidiurétique, ou vasopressine
III. Diagnostic positif du SIADH
IV. Diagnostic différentiel d'une hyponatrémie
V. Diagnostic étiologique d'un SIADH
VI. Traitement de l'hyponatrémie

I. Définition

L'hyponatrémie, définie par une natrémie inférieure à 135 mmol/l, correspond à l'anomalie électrolytique la plus commune (15–20 %) chez les patients hospitalisés, dont elle augmente la morbi-mortalité. Le diagnostic d'une hyponatrémie nécessite le dosage ou calcul de l'osmolalité plasmatique d'une part et l'évaluation clinique de la volémie d'autre part (figure 27.3).

L'osmolalité plasmatique peut être mesurée, ou à défaut calculée selon la formule suivante :

Osmolarité calculée [mosm/l] = (2 × (Natrémie + Kaliémie)) + Glycémie + Urée,

toutes les valeurs étant exprimées en mmol/l.

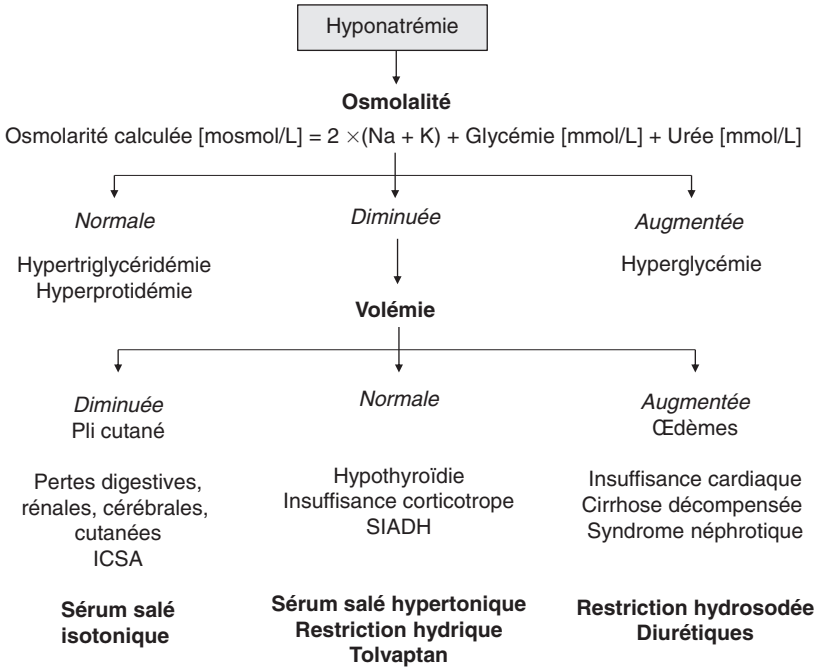


Fig. 27.3. Démarche étiologique et principes thérapeutiques devant une hyponatrémie.
Na, natrémie ; K, kaliémie ; ICSA, insuffisance corticosurrénale aiguë ; SIADH, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Les hyponatrémies vraies sont des hyponatrémies hypoosmolaires. Ces hyponatrémies hypo-osmolaires sont elles-mêmes classées selon la volémie en 3 groupes :

- hyponatrémies hypovolémiques (avec pli cutané, correspondant à une déshydratation, parfois encore appelées hyponatrémies de déplétion),
- hyponatrémies hypervolémique (avec oedèmes, encore appelées hyponatrémie par hypovolémie efficace)
- hyponatrémies normovolémiques correpondant au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), ou syndrome de Schwartz-Bartter. Le SIADH correspond donc à une hyponatrémie hypo-osmolaire normovolémique. L'hypo-osmolalité plasmatique s'accompagne d'une osmolalité urinaire conservée sans hypovolémie, ni insuffisance rénale, corticosurrénale ou thyroïdienne.

II. Physiopathologie de l'hormone antidiurétique, ou vasopressine

L'hormone anti-diurétique (DH, *Antidiuretic Hormone*), aussi appelée vasopressine, est un peptide de neuf acides aminés, synthétisé dans les noyaux supra-optiques et paraventriculaires hypothalamiques. Elle migre le long des axones neuronaux à travers la tige hypophysaire jusqu'à la post-hypophyse où elle est sécrétée en fonction de stimuli

- principalement osmotiques et volémiques,
- mais aussi non osmotiques tels que les nausées, la douleur, le stress, l'hypoglycémie, l'hypoxie, et des cytokines (interleukine 6, *Brain Natriuretic Peptide*, ocytocine, apéline)…

Les axones de certains neurones mixtes sécrétant à la fois de la CRH (*Corticotrophin Releasing Hormone*) et de la vasopressine se terminent au niveau des cellules corticotropes anté-hypophysaires.

La vasopressine exerce son action par l'intermédiaire de trois types de récepteurs :

- V1a sur les fibres musculaires lisses (action vasoconstrictive),
- V1b sur les cellules corticotropes (réponse au stress) et
- V2 sur le tube collecteur rénal (action antidiurétique).

Les 2 dénominations de l'ADH (hormone antidiurétique et vasopressine) rappellent les 2 principales actions de l'hormone.

III. Diagnostic positif du SIADH

A. Diagnostic clinique

Le SIADH s'accompagne d'une pression artérielle et d'une fréquence cardiaque normales. Il n'y a pas de pli cutané et pas d'œdème. Les manifestations cliniques du SIADH, insidieuses et peu spécifiques, sont les suivantes :

- Natrémie > 125 mmol/l : asymptomatique ou anorexie, nausées, vomissements et/ou troubles de l'attention et de la marche ;
- 120 < Natrémie < 125 mmol/l : confusion, crampes, céphalées, troubles de l'équilibre et troubles cognitifs ; le risque de chute et de fracture est accru en raison d'une ostéoporose et d'une rhabdomyolyse (augmentation des CPK) favorisées par l'hyponatrémie chronique ;
- 115 < Natrémie < 120 mmol/l : stupeur, troubles psychiatriques ;
- Natrémie < 115 mmol/l : convulsions, coma.

Une hyponatrémie est d'autant plus grave qu'elle est profonde mais surtout d'installation rapide.

B. Diagnostic biologique

Les critères diagnostiques du SIADH, ou hyponatrémie hypo-osmolaire normovolémique, sont les suivants :

- hyponatrémie < 135 et osmolalité plasmatique basse < 275 mosm/kg ;
- osmolarité urinaire inappropriée > 100 mosm/kg ;
- natriurèse conservée > 30 mmol/l en régime normosodé ;
- euvolémie clinique ;
- absence d'insuffisance rénale, surrénale, thyroïdienne ;
- absence d'utilisation de diurétiques dans la semaine précédente ;
- uricémie < 40 mg/l (0,25 mmol/l) ;
- azotémie < 0,1 g/l (3,5 mmol/l).

En cas d'hyponatrémie liminaire, un test de surcharge hydrique peut être réalisé en milieu spécialisé. Une personne normale excrète les trois quarts des 20 ml d'eau/kg de poids corporel ingérés dans les 4 heures suivant l'ingestion.

IV. Diagnostic différentiel d'une hyponatrémie

Les différents éléments du diagnostic d'une hyponatrémie sont synthétisés dans la figure 27.3 et reposent sur la détermination de l'osmolalité plasmatique et de la volémie.

A. Hyponatrémies normo-osmolaires et hyperosmolaires

Une hyponatrémie normo-osmolaire correspond en général à une hypertriglycéridémie encore dénommée pseudo-hyponatrémie, tandis qu'une hyponatrémie hyperosmolaire s'associe le plus souvent à une hyperglycémie majeure.

B. Hyponatrémies hypo-osmolaires hypovolémiques

Quand l'osmolalité urinaire est élevée et qu'il existe une hypovolémie, il s'agit d'une perte de sel avec déshydratation extracellulaire marquée par un pli cutané. La perte de sel est d'origine digestive (diarrhées, vomissements, pancréatite, aspirations…), rénale (diurétiques, insuffisance surrénale aiguë, néphropathie interstitielle), plus rarement cérébrale (hémorragies sous-arachnoïdiennes) ou cutanée (sudations profuses, brûlures, causes génétiques).

Elles répondent à la perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique.

C. Hyponatrémie hypo-osmolaire hypervolémique

Une hyponatrémie hypo-osmolaire avec volémie augmentée se rencontre dans les situations d'œdèmes, qu'ils soient liés à une cirrhose décompensée, un syndrome néphrotique ou une insuffisance cardiaque. La volémie efficace est alors diminuée, expliquant la sécrétion d'ADH adaptée à la volémie réelle, même si elle est inappropriée à l'osmolalité plasmatique.

D. Hyponatrémie hypo-osmolaire normovolémique

Le SIADH correspond à une hyponatrémie hypo-osmolaire normovolémique et doit d'abord faire écarter l'insuffisance en glucocorticoïde et l'hypothyroïdie :

- *l'insuffisance corticotrope* sera diagnostiquée par une mesure de la cortisolémie et de l'ACTH à 8 h ou en urgence. L'hyponatrémie est liée à une sécrétion accrue d'ADH favorisée par la tendance hypoglycémique et l'hypotension artérielle, associée à la levée du frein physiologiquement exercé par l'ACTH sur la sécrétion d'ADH et à une diminution de la filtration glomérulaire ;

- *l'insuffisance surrénale aiguë* associe une perte de sel d'origine rénale par déficit en minéralocorticoïdes entraînant une déshydratation extracellulaire et une hyperhydratation intracellulaire par hypervasopressinisme ;
- *l'hypothyroïdie proto-thyroïdienne* ne s'accompagne d'hyponatrémie que dans les formes sévères, en général caractérisées par un myxœdème. Le diagnostic repose sur le dosage de la TSH, qui est franchement accrue. L'hyponatrémie est liée à une diminution de la filtration glomérulaire et une tendance hypovolémique entraînant une ascension de l'ADH ;
- *l'hypopituitarisme antérieur*, qui associe insuffisance corticotrope et insuffisance thyréotrope, peut se révéler par une hyponatrémie, raison pour laquelle il faut doser non seulement la cortisolémie et la TSH, mais également la T4L.

Le traitement de ces différentes causes d'hyponatrémies liées à des déficits hormonaux repose sur l'hormonothérapie substitutive.

V. Diagnostic étiologique d'un SIADH

L'insuffisance en glucocorticoïdes et/ou hormones thyridiennes écartée, les quatre causes de SIADH les plus classiques sont les causes médicamenteuses, pneumologiques, neurologiques et tumorales (tableau 27.4).

A. Causes iatrogènes

Les causes iatrogènes doivent toujours être évoquées compte tenu de leur fréquence et de la simplicité de leur traitement. Les médicaments les plus souvent en cause sont les neuroleptiques, les antidépresseurs, notamment inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les chimiothérapies, la carbamazépine, et bien sûr, l'administration de desmopressine (analogue synthétique de la vasopressine) ou de ses analogues. Les diurétiques engendrent initialement une hyponatrémie hypovolémique qui va secondairement induire un hypervasopressinisme compensateur en particulier lorsque les diurétiques sont associés aux bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ces derniers interdisent en effet le développement d'un hyperaldostéronisme compensateur.

Tableau 27.4. Causes des syndromes de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)

Toujours éliminer une insuffisance surrénale primitive ou hypophysaire (+++)	
Affections pulmonaires	Toutes, en particulier pneumopathie
Tumeurs	Surtout cancer bronchique à petites cellules
Affections cérébrales	Toutes
Médicaments	Desmopressine, ocytocine Psychotropes Opiacés, nicotine Clofibrate, Inhibiteurs de pompe à protons Anticonvulsivants Inhibiteurs de synthèse des prostaglandines Chimiothérapie Quinolone, linézolide
Divers	Douleur Nausées Hypoglycémie Hypotension Effort musculaire intense

B. Causes neurologiques

Pratiquement *toutes les affections neurologiques* sont susceptibles, en altérant les osmorécepteurs, d'induire un SIADH. Une situation particulière correspond aux suites d'intervention par voie trans-sphénoïdale en particulier des adénomes corticotropes, qui sont souvent localisés dans la partie postérieure de l'anté-hypohyse, à proximité de la post-hypophyse. Une hyponatrémie par relargage d'ADH peut survenir vers le 7e jour, justifiant une surveillance du ionogramme jusqu'à cette date, l'instauration si besoin d'une restriction hydrique, après vérification de l'absence de carence en glucocorticoïdes.

C. Affections pulmonaires

De même, *les affections pulmonaires* sont capables de stimuler la sécrétion de vasopressine ou d'entraîner une levée du tonus inhibiteur exercé par le pneumogastrique.

D. Tumeurs malignes

Parmi *les tumeurs malignes*, le cancer bronchique à petites cellules est la cause la plus fréquente. La sévérité du SIADH est proportionnelle au degré d'extension du cancer, mais il n'existe pas de différence pronostique entre les formes sécrétantes et non sécrétantes, Le SIADH peut précéder la découverte du néoplasme.

E. Causes rares

Des causes plus rares de SIADH ont également été identifiées : mutation activatrice du récepteur V2 de l'ADH, hyponatrémie du marathonien, infections liées au VIH.

F. Cas particulier de l'intoxication aiguë par l'eau

L'intoxication aiguë par l'eau correspond à un épisode hyponatrémique sévère (< 115 mmol/l) à la suite de l'ingestion massive de boissons hypotoniques, fréquemment dans un contexte de psychose chronique. Le syndrome des buveurs de bière en est une variante, la bière étant une boisson très hypotonique.

VI. Traitement de l'hyponatrémie

A. Traitement d'urgence de l'hyponatrémie sévère

Toute hyponatrémie menaçante, c'est-à-dire inférieure à 115 mmol/l et/ou s'accompagnant de signes neurologiques à type de délire, coma ou convulsions, nécessite un traitement urgent qui repose sur du sérum salé hypertonique 20 %, administré en seringue autopulsée par voie intraveineuse à raison de 50 ml sur 12 heures, sous surveillance étroite du ionogramme sanguin toutes les 6 heures. Cette infusion de sérum salé hypertonique sera interrompue dès que la natrémie atteint 120 mmol/l. Au-delà de 120 mmol/L, la correction de la natrémie sera obtenue par restriction hydrique.

La vitesse de correction ne doit pas dépasser 12 mmol par 24 heures (0,5 mmol par heure) afin d'éviter la *myélinolyse centropontine* qui donne un tableau d'accident vasculaire cérébral pseudobulbaire.

B. Moyens thérapeutiques du SIADH

1. Restriction hydrique

La restriction hydrique (qui commence par l'arrêt des perfusions…) reste un traitement peu coûteux, peu toxique, mais dont l'efficacité dépend de la rigueur de la restriction, souvent mal tolérée par les malades, surtout au long cours. À titre indicatif, une natrémie < 120 mmol/l doit conduire à une restriction hydrique à 100 cm^3 par 24 heures ; entre 120 et 125 mmol/L, la restriction sera de 300 $cm^{3/24h}$, entre 125 et 130 de 500 cm^3, entre 130 et 135 de 700 cm^3, 135 à 138 de 1 litre, au-delà boissons libres. La restriction dans les situations aiguës doit être réévaluée quotidiennement en fonction du ionogramme sanguin.

2. Déméclocycline

Cette tétracycline induit un diabète insipide néphrogénique par effet post-récepteur. Les contre-indications correspondent à l'insuffisance rénale, hépatocellulaire, l'âge de moins de 8 ans, la grossesse, l'allaitement, l'asthme, l'hypertension artérielle sévère non contrôlée, la prise de rétinoïdes *per os* (car ils favorisent le risque d'hypertension intracrânienne).

3. Aquarétiques

Les aquarétiques, ou antagonistes non peptidiques des récepteurs V2 de la vasopressine, s'administrent par voie orale et ont été testés dans le SIADH mais également dans les cirrhoses et l'insuffisance cardiaque. Ces antagonistes ont une AMM européenne uniquement dans les hyponatrémies euvolémiques (SIADH). Leur chef de file, le tolvaptan, est disponible en pharmacie hospitalière en France. Les complications potentielles du traitement sont la myélinolyse centropontine par correction trop rapide de l'hyponatrémie et l'hypotension, notamment si l'hyponatrémie comporte une composante hypovolémique.

C. Indications thérapeutiques dans le SIADH

- *En cas de symptômes cliniques sévères ou récents* (moins de 48 heures), tels que coma, convulsions, détresse respiratoire, le premier traitement reste le sérum salé hypertonique à 20 %.
- *Si les symptômes sont plus modérés*, tels que nausées, confusions, désorientation, troubles de l'équilibre, le sérum salé hypertonique garde une place ; le tolvaptan (7,5 à 60 mg *per os*) apporte un bénéfice lorsqu'il est disponible.
- *Lorsque les symptômes sont modérés ou absents ou en cas de troubles cognitifs discrets*, la restriction hydrique reste de mise, associée au tolvaptan à faible dose s'il est disponible, à la déméclocycline par défaut.

La correction d'une hyponatrémie profonde doit toujours être progressive avec une surveillance clinique et ionique étroite, en particulier au début. Il importe de corriger tous les facteurs en cause, l'étiologie étant souvent multifactorielle. La nécessité d'un traitement chronique doit être évaluée en fonction du retentissement de l'affection.

Points clés

- Toute situation d'hyponatrémie nécessite une anamnèse, un examen clinique soigneux à la recherche de signes de déshydratation ou, au contraire, d'hypervolémie, l'analyse du traitement en cours.
- Le diagnostic positif repose sur l'osmolalité plasmatique mesurée ou calculée et l'évaluation clinique de la volémie (pli cutané, oedèmes).
- Toutes les hyponatrémies ne sont pas des SIADH.
- Le SIADH correspond à une hyponatrémie hypo-osmolaire normovolémique.
- Les causes iatrogènes des SIADH sont les plus fréquentes, mais il importe d'écarter une néoplasie.
- Les SIADH inexpliqués restent assez rares, les hyponatrémies étant souvent d'origine multifactorielle.
- Le sérum salé hypertonique dans les cas les plus sévères, la restriction hydrique et le tolvaptan dans les formes chroniques sont des traitements efficaces.

CHAPITRE
28

Item 266 – UE 8 Hypercalcémie

I. Rappels physiologiques
II. Définition biologique
III. Clinique
IV. Diagnostic étiologique
V. Traitement

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

Le diagnostic de l'hypercalcémie est un diagnostic biologique qui repose sur le dosage de la calcémie totale. La limite supérieure de la calcémie au-delà de laquelle on définit l'hypercalcémie doit se référer aux normes de chaque laboratoire (habituellement : 2,60 mmol/l, soit 105 mg/l). La confirmation du diagnostic est simple, puisqu'elle ne fait appel qu'à la simple répétition du dosage de la calcémie. L'orientation du diagnostic étiologique repose d'abord sur le dosage de la parathormone (PTH).

I. Rappels physiologiques

La calcémie est étroitement régulée par deux hormones calciotropes :

- la parathormone (PTH) ;
- et la forme active de la vitamine D, le calcitriol ($1,25(OH)_2$-D).

La PTH joue plusieurs rôles (figure 28.1) :

- elle stimule la 1α-hydroxylase dans le tubule proximal du rein et augmente par conséquent la production du calcitriol, qui à son tour augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphore ;
- elle augmente la résorption osseuse et donc mobilise de l'os le calcium et le phosphore ;
- elle inhibe la réabsorption rénale du phosphore au niveau du tubule proximale et stimule la réabsorption rénale du calcium au niveau du tubule distale. Cet effet dissocié au niveau du rein permet d'augmenter la calcémie et diminuer la phosphatémie, sans modifier le produit phosphocalcique.

La sécrétion de la parathormone par la cellule parathyroïdienne est finement régulée par le récepteur sensible au calcium (*Calcium Sensor*, CaSR) : l'augmentation de la concentration plasmatique du calcium ionisée inhibe, par l'intermédiaire de ce récepteur membranaire, la sécrétion de la PTH. Le CaSR, présent aussi au niveau du tubule rénal, est aussi impliqué dans la régulation de la calciurie : l'augmentation du calcium ionisée plasmatique inhibe la réabsorption rénale du calcium et induit une hypercalciurie (figure 28.1).

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

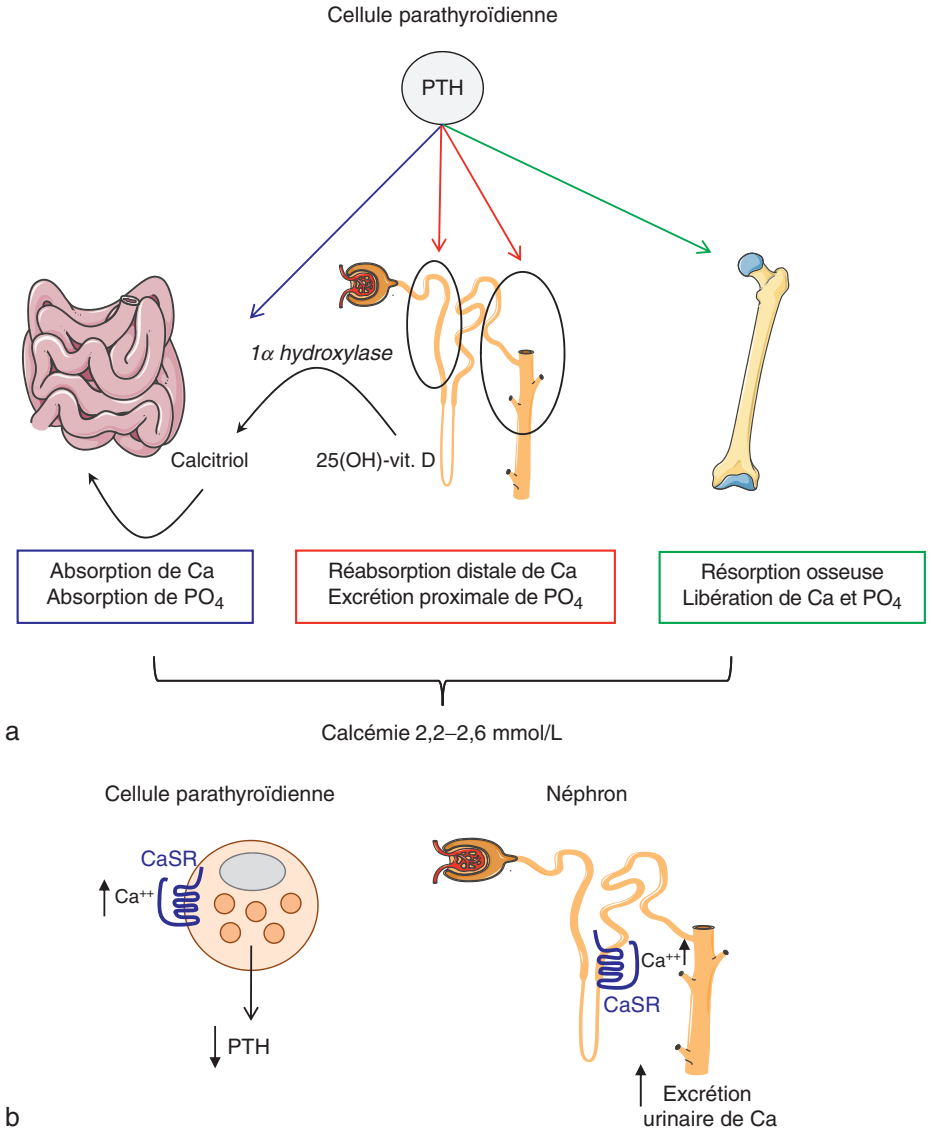


Fig. 28.1. Effets biologiques et régulation de la PTH.
a. Régulation du métabolisme phosphocalcique par la PTH et le calcitriol. **b.** Régulation de la sécrétion de la PTH et de la calciurie par le récepteur sensible au calcium (CaSR).

L'hypercalcémie est le résultat d'une dérégulation entre les flux entrants et sortants du calcium dans le compartiment sanguin. Elle est due :

- soit à l'augmentation de l'absorption calcique digestive ;
- soit à une résorption osseuse accrue ;
- soit à une diminution de l'excrétion rénale du calcium.

Ces mécanismes sont souvent associés.

II. Définition biologique

La calcémie mesurée représente la somme du calcium lié (53 % du calcium total) et du calcium libre ou ionisé (47 %).

Le calcium lié comprend le calcium lié aux protéines (40 % du calcium total), en particulier à l'albumine, et le calcium complexé à des anions (13 %) sous forme de bicarbonate, phosphate, sulfate ou citrate (figure 28.2).

Seuls le calcium ionisé et le calcium complexé sont diffusibles et ultrafiltrables et donc biologiquement actif.

Le calcium ionisé peut être mesuré directement dans le sang au moyen d'une électrode spécifique : les valeurs physiologiques à jeun sont comprises entre 1,15 et 1,30 mmol/l ; il y a hypercalcémie lorsque le calcium ionisé dépasse 1,30 mmol/l.

Si, en règle générale, le calcium ionisé est estimé à 50 % de la valeur du calcium total, trois conditions particulières rendent cette approximation illicite :

- l'acidose augmente la proportion de calcium ionisé par rapport au calcium total et l'alcalose la diminue ;
- l'hyperprotidémie augmente la calcémie totale mais diminue la part respective de calcium ionisé, et inversement en cas d'hypoprotidémie ;
- l'augmentation du phosphore ou du sulfate sériques diminue le calcium ionisé et augmente la proportion de calcium complexé.

Cependant, la détermination du calcium ionisé est complexe parce que très dépendante des conditions de prélèvement. En pratique, la détermination du calcium total est suffisante dans la grande majorité des cas.

III. Clinique

La symptomatologie clinique classique de l'hypercalcémie est résumée dans le tableau 28.1. Ces signes sont peu spécifiques et le diagnostic n'est évoqué que lorsque plusieurs de ces signes sont associés, ce qui est le cas lorsque la calcémie est supérieure à 3 mmol/l (soit 120 mg/l). La majorité des hypercalcémies modérées, comprises entre 2,6 et 3 mmol/l (soit 105 et 120 mg/l), sont peu ou totalement asymptomatiques. Dans une majorité de cas (jusqu'à 80 % des cas !), le diagnostic d'hypercalcémie se fait de façon fortuite à l'occasion d'un dosage systématique de la calcémie.

L'hypercalcémie maligne est une urgence métabolique : la calcémie est en général > 3,25 mmol/l (soit 130 mg/l). La déshydratation est toujours présente et entretient l'élévation de la calcémie (déshydratation induite par la polyurie ou par les troubles digestifs entraînant une insuffisance rénale qui aggrave l'hypercalcémie en réduisant la clairance calcique). En plus des signes graves cités plus haut (confusion, coma, insuffisance rénale), il y a un risque cardiaque : troubles du rythme cardiaque, bradycardie avec asystolie. Les digitaliques favorisent ces complications - ils sont contre-indiqués en cas d'hypercalcémie.

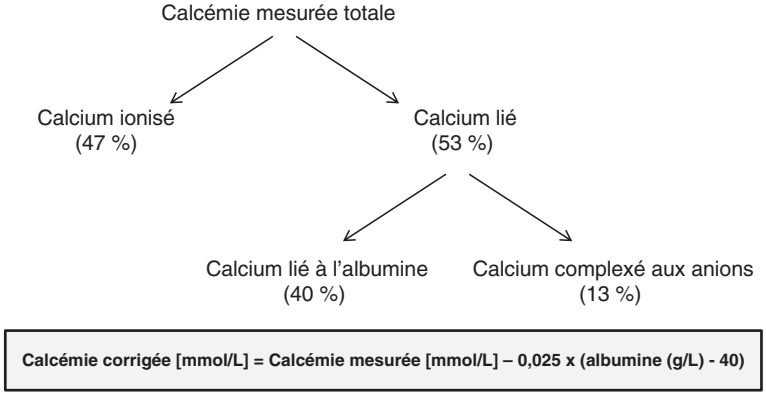


Fig. 28.2. Distribution du calcium plasmatique.

Tableau 28.1. Signes cliniques communs aux hypercalcémies

Signes généraux	Asthénie générale et musculaire
Signes rénaux	Polyuro-polydipsie Lithiases rénales (récidivantes, bilatérales)
Signes digestifs	Anorexie Constipation Nausées, vomissements
Signes neuropsychiques	Apathie Somnolence Altération de la conscience (confusion, psychose, coma)
Signes cardiovasculaires	Hypertension Raccourcissement de QT à l'ECG

IV. Diagnostic étiologique

La liste des maladies susceptibles d'engendrer une hypercalcémie est longue, mais deux étiologies sont largement majoritaires puisqu'elles représentent à elles seules 80 à 90 % du total :

- en premier lieu, l'hyperparathyroïdie primaire ;
- puis les hypercalcémies dites paranéoplasiques.

Le diagnostic étiologique est schématisé dans la figure 28.3.

A. Hypercalcémies PTH-dépendantes

1. Hyperparathyroïdie primaire

L'hyperparathyroïdie primaire est une des maladies endocriniennes les plus fréquentes. Sa prévalence dans la population générale est estimée à 0,15%, mais les formes asymptomatiques et modérées semblent bien plus fréquentes, surtout dans la population des femmes ménopausées (1–3%). L'augmentation de la prévalence de l' hyperparathyroïdie primaire, et notamment de ses formes asymptomatiques, est vraisemblablement du fait de l'exploration systématique en routine du métabolisme phosphocalcique.

La dénomination d'hyperparathyroïdie primaire regroupe les hyperparathyroïdies liées à une lésion parathyroïdienne, responsable d'une sécrétion autonome de PTH, elle-même responsable des altérations du métabolisme phosphocalcique et de ses conséquences sur les tissus.

Signes cliniques

Les signes cliniques qui évoquent le diagnostic sont ceux qui figurent dans le tableau 28.1 ; ils ne font qu'indiquer l'existence de l'hypercalcémie.

S'y ajoutent des signes rénaux (coliques néphrétiques, hématurie, insuffisance rénale chronique) et osseux cliniques et radiologiques (figure 28.4 et tableau 28.2), dont l'ostéite fibrokystique de von Recklinhausen qui représente la forme historique - actuellement exceptionnelle.

L'exploration rénale doit comporter une mesure de la créatinine plasmatique et un scanner rénal non injecté à basse irradiation (plus précis pour rechercher une lithiase ou une néphrocalcinose que l'échographie rénale).

Les signes osseux sont le reflet d'un déséquilibre du remodelage osseux au profit de la résorption ostéoclastique, dont le meilleur témoin est la mesure de la baisse de la densité osseuse, d'autant plus évidente que le terrain est prédisposé (femme ménopausée, en particulier). Les signes osseux cliniques et radiologiques sont rarement présents dans les formes actuelles des hyperparathyroïdies primaires, de découverte fortuite dans plus de 80 % des cas sur la seule

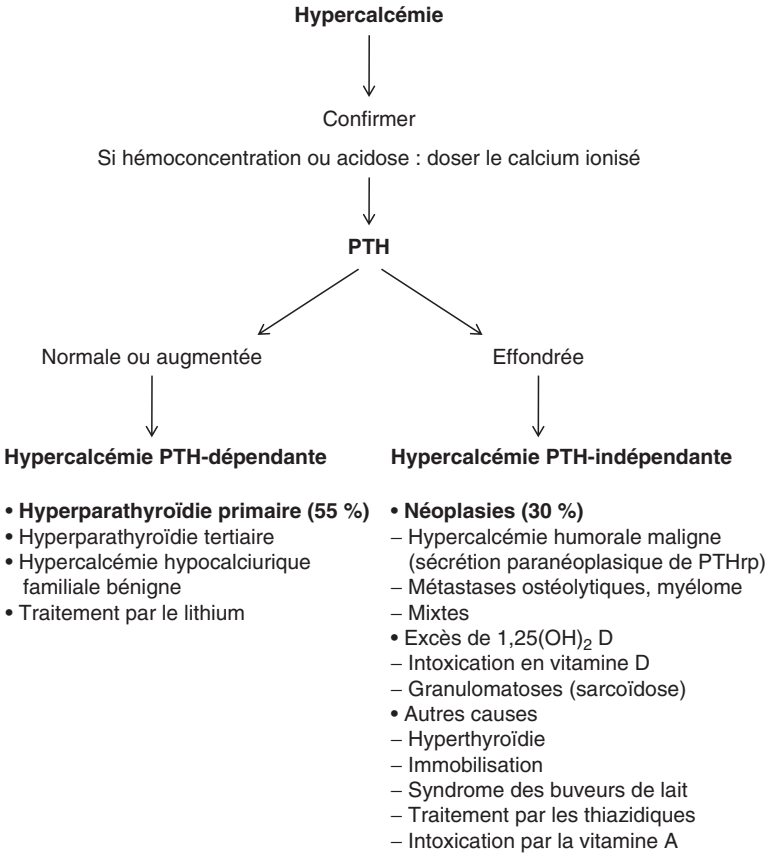


Fig. 28.3. **Étiologie des hypercalcémies.**

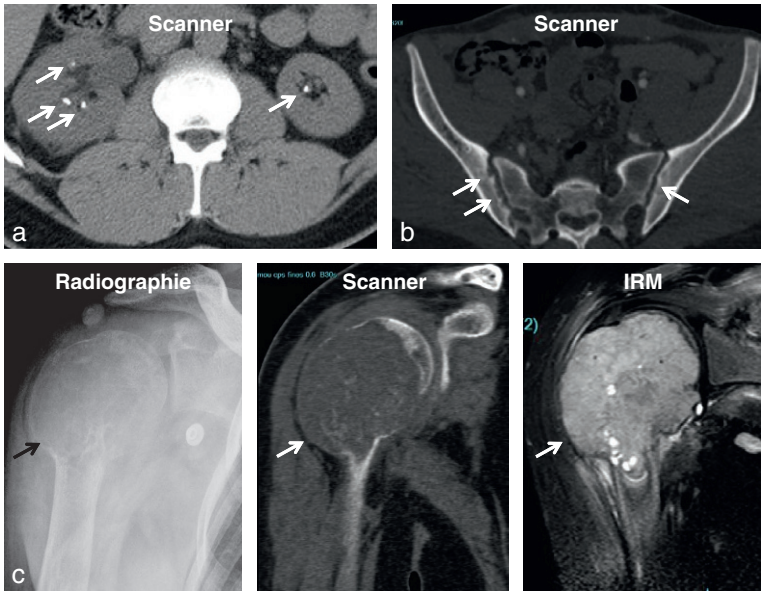


Fig. 28.4. **Retentissements de l'hyperparathyroïdie primaire.**

a. Lithiase rénale. **b.** Résorptions sous-périostales de l'os iliaque. **c.** Tumeur brune de l'humérus (*osteitis fibrosa cystica von Recklinghausen*) — aujourd'hui exceptionnelle.

Tableau 28.2. Signes osseux de l'hyperparathyroïdie primaire

Signes cliniques	Douleurs osseuses calmées par le repos Tuméfactions Fractures pathologiques « spontanées »
Signes radiologiques	Voûte crânienne : ostéoporose granuleuse Mâchoires : disparition des *lamina dura* Mains : résorption des houppes phalangiennes Bassin-fémurs : stries de Looser-Milkmann Tassements vertébraux Ostéite fibrokystique
Diminution de la densité osseuse	+++ Évaluer aussi le radius !

constatation d'une hypercalcémie, et c'est donc l'étude de la densité osseuse qui permet le mieux de quantifier le retentissement osseux des hyperparathyroïdies primaires (+++). L'étude de la densité osseuse, évaluée au moyen du *T-score*, fait partie des éléments décisionnels pour l'orientation thérapeutique des hyperparathyroïdies primaires. L'hyperparathyroïdie primaire diminue surtout la densité de l'os corticale, dont le meilleur reflet à l'ostéodensitométrie est la densité du tiers distale du radius. L'existence de signes cliniques, surtout s'il s'agit de signes osseux, traduit un processus pathologique déjà ancien.

En plus des signes osseux, l'hyperparathyroïdie primaire peut se révéler par une chondrocalcinose.

Biologie

Il existe une relation étroite entre les valeurs de la calcémie totale ou ionisée et celles de la PTH plasmatique : le diagnostic biologique de l'hyperparathyroïdie primaire est défini par *l'association hypercalcémie et PTH plasmatique élevée ou « normale » mais inadaptée à l'hypercalcémie*.

Hypercalcémie

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire repose sur la constatation d'une hypercalcémie. La première étape consiste donc à répéter les dosages de la calcémie pour confirmer l'existence de l'hypercalcémie. Dans les formes frustes ou débutantes, il peut y avoir dans le temps une alternance d'hyper- et de normocalcémies : ces fluctuations biologiques transitoires peuvent persister plusieurs mois (ou années) et ont pu faire évoquer l'existence d'« hyperparathyroïdies normocalcémiques ».

Une hypovitaminose D, une hypoalbuminémie ou une acidose peuvent masquer l'hypercalcémie d'une hyperparathyroïdie. *Le déficit en vitamine D doit être substitué* pour évaluer l'importance d'une l'hypercalcémie. En cas d'hypoalbuminémie ou d'acidose, la mesure du calcium ionisé plasmatique doit être effectuée. Cette mesure nécessite quelques précautions, le prélèvement notamment doit être effectué sur un membre au repos, si possible sans garrot, pour éviter les variations du pH sanguin, et l'acheminement du prélèvement au laboratoire doit être fait le plus rapidement possible. Lorsque l'accès à cette mesure n'est pas possible, on peut calculer une calcémie corrigée, en sachant que chaque gramme d'albumine complexe 0,020-0,025 mmol de calcium (figure 28.2).

Dosage plasmatique de la parathormone

La PTH est sécrétée sous la forme d'un peptide de 84 acides aminés. Les dosages actuels immunométriques permettent de mesurer la $PTH_{1\text{-}84}$ ou ses fragments biologiquement actifs. Avec ces dosages, toute coexistence d'une hypercalcémie même mineure et d'une valeur élevée ou inappropriée (ou « anormalement normale ») de la PTH induit le diagnostic biologique d'hyperparathyroïdie primaire, à l'exception du diagnostic différentiel avec le syndrome d'hypercalcémie-hypocalciurie familiale et l'hyperparathormonémie associée au traitement par le lithium (figure 28.3). Il faut impérativement comparer les chiffres de la PTH à ceux

de la calcémie et ne pas oublier qu'une hyperparathormonémie est un mécanisme physiologique d'adaptation à une baisse de la calcémie, que l'on appelle aussi l'*hyperparathyroïdie secondaire*, due à une carence en vitamine D (et donc à un défaut d'absorption intestinale du calcium) ou à l'insuffisance rénale chronique (avec un défaut de conversion de la 25(OH)-vitamine D en 1,25$(OH)_2$-vitamine D).

Phosphorémie

L'hyperparathyroïdie augmente la clairance du phosphate en diminuant sa réabsorption tubulaire, d'où l'hypophosphorémie, qui est en règle générale bien corrélée à l'hypercalcémie.

Cependant, la phosphorémie varie de façon importante en fonction de l'apport nutritionnel (et donc de l'instant où est effectué le prélèvement) et de la fonction rénale. L'hypophosphorémie n'est en fait retrouvée que dans 50 % des cas.

Il faut insister sur le fait que les calcémie et phosphorémie ne peuvent être valablement interprétées pour le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire que si la fonction rénale est normale.

Calciurie

Elle est augmentée dans l'hyperparathyroïdie primaire du fait de l'augmentation de la charge filtrée du calcium (élévation de la calcémie) et l'effet inhibiteur de l'hypercalcémie sur la réabsorption tubulaire rénale du calcium *via* le *calcium sensor* au niveau de l'anse de Henlé. Cependant, les variations physiologiques de la calciurie sont importantes et la calciurie peut être aussi dans les limites de la normale. Ce paramètre est surtout utile pour faire un diagnostic différentiel entre une forme fruste d'hyperparathyroïdie primaire et le syndrome hypercalcémie-hypocalciurie familiale (avec une calciurie effondrée) (cf. *infra*).

Imagerie

Toutes les techniques utilisées actuellement ont l'avantage d'être non invasives. Elles visent à mettre en évidence un adénome parathyroïdien, dans le seul but d'orienter le geste opératoire. Les plus couramment utilisées et les plus performantes sont l'échographie et la scintigraphie au SestaMIBI, avec quasiment 100 % de valeur de localisation d'un adénome lorsque ces deux imageries sont concordantes en présence d'un diagnostic biologique. Des exemples d'échographie et de scintigraphie parathyroïdienne sont illustrés sur la figure 28.5. N.B. la scintigraphie parathyroïdienne permet aussi d'identifier les adénomes parathyroïdiens ectopiques dans le médiastin.

Toutefois, en aucun cas les résultats de l'imagerie ne doivent interférer dans le diagnostic positif de l'hyperparathyroïdie primaire, qui reste un *diagnostic biologique*. Une imagerie positive ne doit pas influencer un diagnostic litigieux sur le plan biologique, de même une imagerie négative ne doit pas remettre en question un diagnostic biologique certain. L'imagerie préopératoire actuelle n'est qu'un procédé de localisation et doit le rester. *De ce fait, la réalisation d'une imagerie n'est indiquée que s'il y a indication opératoire.*

D'une manière générale, la possibilité de lésions multiglandulaires et la nécessité, pour confirmer le diagnostic d'adénome parathyroïdien isolé, de s'assurer du caractère normal des autres glandes, font que l'imagerie préopératoire idéale serait celle qui permettrait de visualiser les quatre glandes, en faisant la distinction entre glandes normales et pathologiques. Aucun procédé d'imagerie n'est actuellement capable de fournir de tels renseignements, alors que la fiabilité de l'exploration (et donc du traitement) chirurgicale est supérieure à 95 %.

L'exploration préopératoire par les procédés actuels d'imagerie est indispensable si on envisage un abord chirurgical latéralisé mini-invasif, et, dans ce cas, il est préférable d'avoir deux images concordantes (échographie + scintigraphie) de l'adénome. À l'inverse, si le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire impose une exploration de toutes les parathyroïdes (par exemple, en cas de néoplasie endocrinienne multiple) ou si l'équipe chirurgicale préfère une chirurgie conventionnelle avec exploration peropératoire des 4 glandes, l'imagerie préopératoire n'apparaît pas indispensable en cas de chirurgie première.

Dans tous les cas, en l'absence de guérison après une première cervicotomie, tous les moyens d'imagerie doivent être mis en œuvre pour tenter de localiser la ou les glandes pathologiques, restant en position normale ou ectopique (dans le thymus, par exemple figure 28.5).

Diagnostic étiologique des hyperparathyroïdies primaires

L'hyperparathyroïdie primaire est dans la grande majorité des cas sporadique et isolée, mais elle peut aussi survenir dans le contexte de maladies héréditaires suivantes : la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1), la néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (NEM2A) et, en association avec les tumeurs de la mâchoire, due aux mutations du gène *HRPT2* .

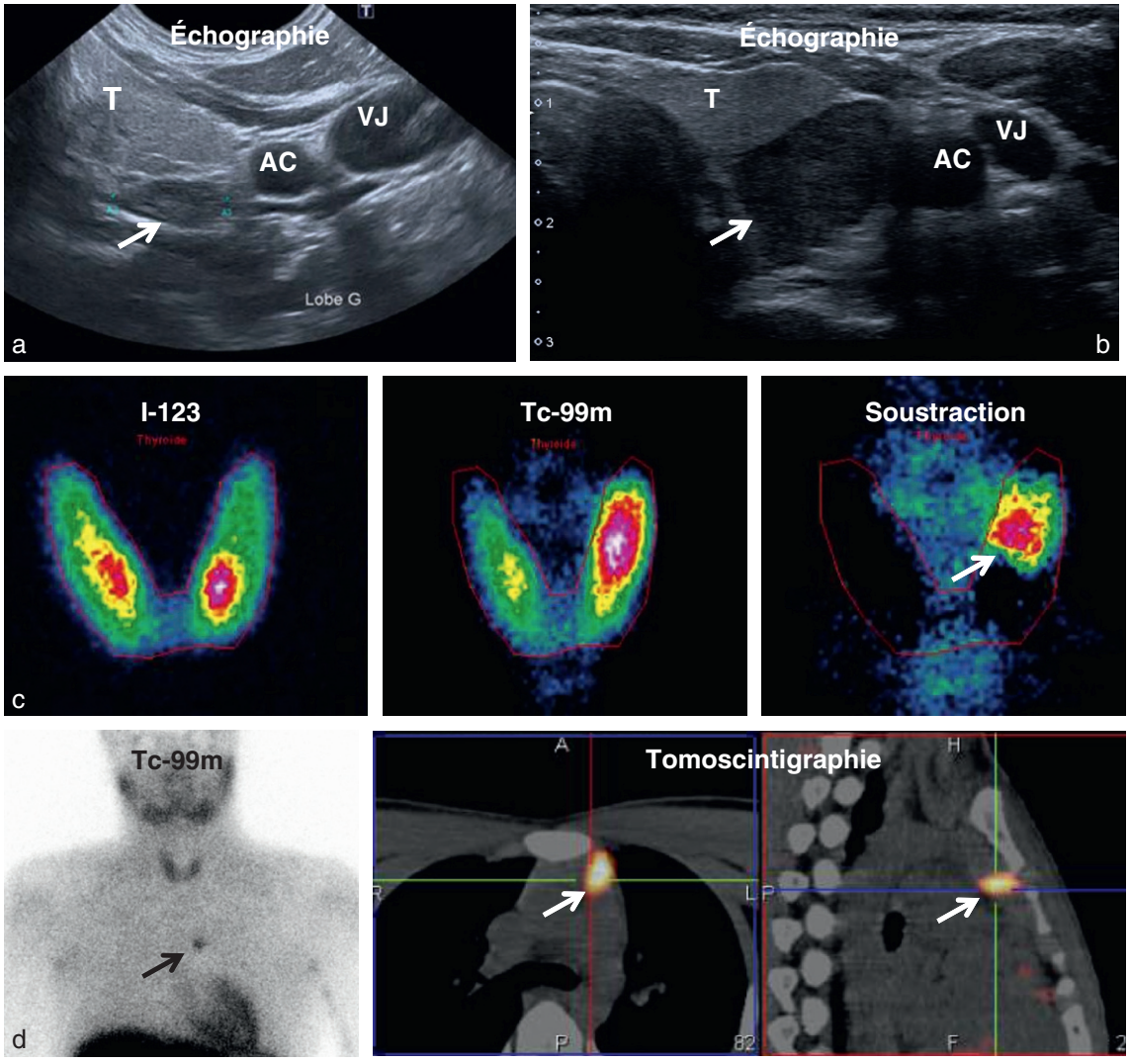


Fig. 28.5. Imagerie parathyroïdienne.

a. et **b.** Deux exemples d'adénome parathyroïdien (flèche) : il s'agit typiquement de lésion allongée, très hypoéchogène et postérieure à la thyroïde. **c.** Scintigraphie parathyroïdienne, méthode de soustraction. L'image correspond à l'image échographique illustrée en b. **d.** Image scintigraphique d'un adénome parathyroïdien ectopique, dans le médiastin (thymus).

T, thyroïde ; AC, artère carotide ; VJ, veine jugulaire.

L'hyperparathyroïdie primaire sporadique représente la grande majorité des hyperparathyroïdies primaires, qu'il s'agisse d'un adénome unique, d'adénomes multiples (deux adénomes, exceptionnellement trois ou quatre), d'hyperplasie des 4 glandes parathyroïdiennes ou de rares cancers parathyroïdiens.

Dans 1 % des cas, les hyperparathyroïdies primaires font partie d'une NEM1, où l'hyperparathyroïdie primaire est présente dans plus de 95 % des cas et dont elle est d'habitude la première manifestation. Les autres atteintes de la NEM1 sont principalement les tumeurs endocrines pancréatiques (surtout les insulinomes, responsables d'hypoglycémies) et du duodénum (les gastrinomes , responsables du syndrome de Zollinger-Ellison) et les adénomes hypophysaires (notamment des prolactinomes), qui doivent alors être systématiquement recherchés. Les NEM1 sont dues à des mutations du gène *MEN1* codant la protéine ménine. La maladie concerne toutes les quatre parathyroïdes et se manifeste typiquement par une hyperplasie parathyroïdienne. Encore plus rarement, les hyperparathyroïdies primaires font partie d'une NEM2A, où l'hyperparathyroïdie primaire est présente dans 25 % des cas. Les NEM2A sont caractérisées par le développement successif d'un cancer médullaire de la thyroïde (première atteinte dans l'histoire naturelle de la maladie, diagnostiquée par le dosage de la calcitonine), d'un phéochromocytome bilatéral (50 % de cas) et d'une hyperparathyroïdie primaire avec atteinte multiglandulaire. Les NEM2A sont dues à des mutations activatrices du proto-oncogène *RET* . L'hyperparathyroïdie primaire-*Jaw syndrome* (hyperparathyroïdie primaire associée à une tumeur osseuse fibreuse de la mandibule) est due à une mutation du gène *HRPT2*.

Contrairement aux hyperparathyroïdies primaires sporadiques (qui surviennent préférentiellement chez les sujets de plus de 50 ans), les hyperparathyroïdies primaires génétiquement déterminées surviennent dans une population jeune. *Toute hyperparathyroïdie primaire chez le sujet jeune, ainsi que l'hyperparathyroïdie primaire avec une présentation syndromique (associée à des lésions typiques de la NEM1, NEM2 ou des tumeurs de la mâchoire) ou avec une présentation familiale est donc suspecte d'appartenir à une hyperparathyroïdie primaire génétiquement transmissible*.

Les hyperparathyroïdies secondaires correspondent à l'adaptation physiologique de la sécrétion parathyroïdienne à une hypocalcémie. Elles sont donc facilement identifiables, en particulier chez les insuffisants rénaux chroniques, chez qui elles sont systématiquement recherchées et prévenues au moyen d'un traitement par métabolites actifs de la vitamine D (alfacalcidol ou calcitriol) et apport calcique. En revanche, l'hyperparathyroïdie tertiaire qui résulte de l'autonomisation de l'hyperparathyroïdie secondaire par adénome parathyroïdien unique ou multiple peut être la cause d'une hypercalcémie chez l'insuffisant rénal chronique, avant ou après transplantation. Les hyperparathyroïdies tertiaires ont la même prise charge thérapeutique que les hyperparathyroïdies primaires multiglandulaires.

2. Hypercalcémie-hypocalciurie familiale bénigne

Ce syndrome constitue un piège diagnostique classique avec l'hyperparathyroïdie primaire. Il associe une hypercalcémie en règle générale bien tolérée, une hypophosphorémie, une discrète hypermagnésémie, une calciurie très basse et des valeurs plasmatiques de PTH normales ou supérieures à la normale mais inadaptées à l'hypercalcémie. C'est donc un tableau biologique d'hyperparathyroïdie primaire, hormis l'hypocalciurie. Dans ses formes typiques, le rapport des clearances du calcium et de la créatinine est < 0,01, c'est a dire l'excrétion fractionnelle du calcium est < 1%.

Il s'agit d'une affection héréditaire transmise sur le mode autosomique dominant. Cette anomalie génétique porte sur la partie codante du gène du récepteur sensible au calcium (*Calcium Sensor*, CaSR) de la cellule parathyroïdienne et du tubule rénal et entraîne une inactivation partielle de ce récepteur. L'hypercalcémie familiale bénigne est en fait la forme hétérozygote de la très rare hyperparathyroïdie sévère néonatale.

3. Lithium

Le lithium entraîne une hypercalcémie chez 10 % des patients traités ; elle régresse à l'arrêt du traitement. L'hypercalcémie induite par le lithium est due à une action directe de celui-ci sur la cellule parathyroïdienne qui, sous l'effet du lithium, est stimulée par des concentrations plus élevées de calcium circulant (déplacement vers la droite du « *set point* »). De plus, le lithium augmente la réabsorption tubulaire du calcium. Le tableau biologique des hypercalcémies induites par le lithium est donc superposable à celui des hyperparathyroïdies primaires.

B. Hypercalcémies PTH-indépendantes

1. Hypercalcémie des affections malignes

L'hypercalcémie des affections malignes est responsable de 30 % des hypercalcémies. Une hypercalcémie est constatée dans 5 % des cancers. Elles se différencient facilement des hyperparathyroïdies primaires par les valeurs basses (effondrées) de la PTH plasmatique (figure 28.3). Parmi les tumeurs solides, ce sont les cancers du poumon, du sein, du rein et du tractus digestif qui sont le plus souvent responsables d'une hypercalcémie. Le myélome multiple est responsable de 10 % de l'ensemble des hypercalcémies malignes, ce qui est remarquable compte tenu de sa rareté, mais ce qui s'explique par l'insuffisance rénale qui fait partie du tableau classique de la maladie. Toutes les formes de lymphomes ou de leucémies peuvent induire une hypercalcémie.

Dans la majorité des cas, l'hypercalcémie est due à la production par les cellules tumorales d'un peptide mimant presque tous les effets biologiques de la PTH : le PTHrp (*Parathyroid Hormone-related protein*).

Le PTHrp, comme la PTH, augmente la résorption osseuse ostéoclastique, qui est reflétée par l'hypercalcémie et l'augmentation de la calciurie. Les dosages immunométriques spécifiques de certains fragments du PTHrp permettent de détecter des valeurs élevées de PTHrp chez plus de 80 % des patients hypercalcémiques ayant un cancer solide : d'où le terme général d'*hypercalcémie humorale des affections malignes* ou hypercalcémie paranéoplasique[10]. En dehors de la sécrétion paranéoplasique de la PTHrp, d'autres mécanismes sont impliqués dans l'hypercalcémie due à ostéolyse, en particulier dans les myélomes et les hémopathies malignes. Parmi les principaux facteurs produits localement par les cellules tumorales et agissant selon un mode paracrine, citons le *Transforming Growth Factor* β (TGFβ), l'interleukine 1 (IL-1), la lymphotoxine et le calcitriol. Enfin, il a été décrit des cas exceptionnels de sécrétion ectopique de PTH par des cancers non parathyroïdiens.

2. Autres hypercalcémies

Granulomatoses

L'hypercalcémie se rencontre dans 10 à 20 % des sarcoïdoses évolutives. La pathogénie de cette hypercalcémie est la production non régulée de la 1,25$(OH)_2$-D par le tissu granulomateux. Outre le fait que l'hypercalcémie survient dans un contexte pathologique souvent évident, le diagnostic différentiel avec l'hyperparathyroïdie primaire repose sur l'hyperphosphorémie et sur les valeurs basses de PTH.

Hypercalcémies iatrogènes

Vitamine D et dérivés

L'apport de vitamine D ou de ses dérivés métaboliques actifs (1(OH)-D ou 1,25$(OH)_2$-D) est responsable d'hypercalcémie en cas de surdosage. Le tableau biologique associe hypercalcémie, hyperphosphorémie, PTH basse et 1,25$(OH)_2$-D augmentée.

10. *Humoral hypercalcemia of malignancy.*

Vitamine A

L'intoxication par la vitamine A, par une action directe sur l'os, s'accompagne d'une asthénie sévère, de douleurs musculaires et osseuses, d'alopécie des sourcils, de chéilite fissuraire. C'est l'interrogatoire qui conduit au diagnostic, en n'omettant pas de s'enquérir d'un traitement de l'acné ou de psoriasis par isotrétinoïde. Il s'agit toujours d'une prise à trop forte dose et pendant trop longtemps. En cas de doute, l'intoxication peut être confirmée par le dosage de la vitamine A.

Diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques augmentent la calcémie par diminution de l'excrétion urinaire du calcium, associée à l'hémoconcentration. L'hypercalcémie est associée à une hypocalciurie. En pratique, le diagnostic repose sur l'analyse de la composition des traitements antihypertenseurs. Après l'arrêt du thiazidique, si l'hypercalcémie persiste, il est nécessaire de rechercher une autre étiologie.

Buveurs de lait

Les hypercalcémies des buveurs de lait et d'alcalins sont devenues rares depuis les traitements modernes des ulcères gastroduodénaux. Ce syndrome, dont la physiopathologie reste à déterminer, peut encore être observé dans de rares circonstances : automédication par de fortes doses d'antiacides, traitements par de fortes doses de carbonate de calcium.

Immobilisation

Quelle que soit sa cause, mais surtout s'il s'agit de pathologies neurologiques ou orthopédiques chez l'enfant, chez l'adolescent ou l'adulte jeune, l'immobilisation entraîne une diminution de l'ostéosynthèse qui se traduit habituellement par une augmentation de la calciurie et, plus rarement, d'une hypercalcémie. L'ensemble des anomalies biologiques régresse 6 mois environ après la reprise de l'activité.

Hypercalcémie des endocrinopathies (hors hyperparathyroïdie)

Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie induit une accélération du renouvellement osseux. La calcémie moyenne des hyperthyroïdiens est supérieure à celle des sujets sains, sans qu'il y ait de réelles hypercalcémies. L'hypercalcémie est le fait des thyrotoxicoses sévères du sujet âgé pouvant s'accompagner d'ostéoporose.

Insuffisance surrénale aiguë

L'insuffisance surrénale aiguë peut s'accompagner d'une hypercalcémie modérée due à l'hémoconcentration et à l'insuffisance rénale fonctionnelle. L'opothérapie substitutive normalise rapidement la calcémie.

Phéochromocytome

Le phéochromocytome - en dehors de son association dans le cadre d'une NEM2A avec hyperparathyroïdie primaire - peut être associé à une hypercalcémie réversible après l'ablation chirurgicale. On en ignore le mécanisme. L'hémoconcentration peut y contribuer.

V. Traitement

La nécessité de traiter spécifiquement une hypercalcémie dépend de l'étiologie et du niveau de l'hypercalcémie. Dans tous les cas où une cause curable a été identifiée, et en dehors d'une hypercalcémie maligne, le traitement se résumera au traitement de la maladie responsable de l'hypercalcémie ; c'est tout particulièrement le cas pour l'hyperparathyroïdie primaire, qui peut être guérie par la chirurgie.

Dans les cas où le traitement de la maladie responsable ne peut pas être envisagé à moyen ou long terme, la mise en route d'un traitement médical est à visée uniquement palliative.

A. Traitement de l'hyperparathyroïdie primitive

Seule l'ablation du ou des adénomes responsables de l'hyperparathyroïdie primaire peut arriver à guérir la maladie. Deux techniques chirurgicales sont possibles : chirurgie conventionnelle et chirurgie mini-invasive. Quel que soit le type de chirurgie choisi par l'équipe chirurgicale, la guérison est obtenue dans 95 à 99 % des cas, avec une morbidité et une mortalité quasi nulles.

Les conditions de la chirurgie parathyroïdienne conventionnelle sont parfaitement établies. Il s'agit d'une intervention pratiquée sous anesthésie générale par une incision cervicale transverse qui permet une exploration des quatre parathyroïdes et, éventuellement, la recherche de glandes surnuméraires ou une exploration des sites les plus fréquents d'ectopie si la glande pathologique n'est pas retrouvée en position normale. La résection se fonde sur l'aspect macroscopique des glandes : les glandes volumineuses sont prélevées, les glandes d'aspect normal sont préservées. Ce type d'intervention ne nécessite pas obligatoirement d'examen de localisation préopératoire.

Les techniques de chirurgie mini-invasives permettent un abord direct d'un adénome parathyroïdien unique. Ce type de chirurgie apporte un bénéfice pour le malade en termes d'anesthésie et de cicatrice, et limite à l'extrême les contre-indications à la chirurgie. En contrepartie, la chirurgie mini-invasive nécessite une exploration par des imageries performantes en préopératoire puisque les adénomes doivent être préalablement repérés. Enfin, la chirurgie mini-invasive ne peut pas être envisagée si les imageries préopératoires font suspecter l'existence de lésions multiples - ce qui est le cas des hyperparathyroïdies primaires qui entrent dans le cadre des NEM - et en cas de goitre ou d'antécédents de chirurgie thyroïdienne qui gêneront l'exploration. Des complications rares de la chirurgie parathyroïdienne sont l'hypoparathyroïdie postopératoire et la lésion des nerfs récurrents.

B. Traitement médical de l'hypercalcémie

1. Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont hypocalcémiants parce qu'ils sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse. Ils ont considérablement simplifié l'approche thérapeutique de l'hypercalcémie non accessible à un traitement étiologique (essentiellement les hypercalcémies paranéoplasiques).

2. Calcimimétiques

Ces molécules agissent comme modulateurs allostériques du récepteur sensible au calcium (présent aussi au niveau des cellules parathyroïdiennes adénomateuses ou néoplasiques, figure 28.1), et freinent la sécrétion de la parathormone. Ce traitement (cinacalcet, Mimpara®) est actuellement utilisé pour les hypercalcémies des rares carcinomes parathyroïdiens et des hyperparathyroïdies primaires non accessibles à un traitement chirurgical, et dans les hyperparathyroïdies secondaires de l'insuffisance rénale. Mais il doit encore être évalué sur de grandes séries d'hyperparathyroïdie primaire par adénomes parathyroïdiens avant de constituer une alternative à la chirurgie, chez le sujet âgé et asymptomatique, s'il démontre son efficacité à long terme.

3. Traitement d'une hypercalcémie maligne

Une hypercalcémie supérieure à 3,7 mmol/l (soit 150 mg/l) constitue une urgence médicale du fait du risque d'un coma, d'un collapsus ou d'un arrêt cardiaque. Le traitement repose sur une réhydratation par sérum physiologique. La diurèse forcée par du furosémide n'est plus recommandée. L'administration en perfusion lente de bisphosphonate (4 mg de zolendronate si la fonction rénale est normale ou 60 ou 90 mg de pamidronate en cas d'insuffisance rénale) permet de corriger la calcémie dans 80 % des cas, mais la durée de son effet varie de quelques jours à quelques semaines. Une corticothérapie par voie IV est efficace dans les hypercalcémies des myélomes et des hémopathies. Enfin, une dialyse permet en urgence d'abaisser rapidement une hypercalcémie maligne et d'attendre le relais par les autres traitements.

Points clés

- Affirmer une hypercalcémie est facile en répétant le simple dosage de la calcémie totale.
- Les étiologies des hypercalcémies sont multiples, mais la plus fréquente est l'hyperparathyroïdie primaire.
- Le diagnostic étiologique peut être orienté par le contexte clinique (tumeurs malignes).
- L'analyse des résultats de la calcémie et de la $PTH_{1\text{-}84}$ par méthode immunométrique doit permettre de faire le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire ou d'orienter vers d'autres causes.
- L'hyperparathyroïdie primaire chez le sujet jeune, ou avec une présentation syndromique (associée à des lésions typiques de la NEM1, NEM2 ou des tumeurs de la mâchoire) ou dans un contexte familial doit déclencher une enquête génétique.

This page intentionally left blank

CHAPITRE
29

Item 303 – UE 9
Tumeurs de l'ovaire : tumeurs hormono-sécrétantes[11]

I. Tumeurs ovariennes sécrétant des œstrogènes
II. Tumeurs ovariennes sécrétant des androgènes
III. Tumeurs germinales sécrétantes

Objectifs pédagogiques

Diagnostiquer une tumeur de l'ovaire [sécrétant des hormones].

I. Tumeurs ovariennes sécrétant des œstrogènes

A. Tumeurs de la granulosa (figure 29.1)

Ce sont des tumeurs malignes, les plus fréquentes (90 %) du groupe des tumeurs des cordons sexuels et du stroma.

Elles sont quasi toujours œstrogéno-sécrétantes, plus rarement virilisantes.

Elles surviennent à tout âge, sont plus fréquentes chez les femmes entre 30 et 50 ans ; rarement (5 % des cas), elles surviennent chez des filles plus jeunes.

Chez la jeune fille, le tableau est celui d'une pseudo-puberté précoce (cf. item 47 au chapitre 4 « Puberté normale et pathologique »), alors que chez les femmes, le tableau se manifeste par des troubles des règles à type d'aménorrhée ou de ménométrorragies (cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée »).

Chez les femmes ménopausées, le tableau est celui d'un saignement vaginal secondaire à une hyperplasie endométriale (cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée ») avec un risque de carcinome dans 10 % des cas. Il s'agit de tumeurs souvent volumineuses (10 cm en moyenne) fréquemment kystique, multiloculaire et unilatérale dans 95 % des cas.

L'inhibine B et l'AMH, souvent élevées au moment du diagnostic, peuvent être des marqueurs utiles dans la surveillance.

Un traitement conservateur (ovariectomie unilatérale) est généralement proposé dans les premiers stades de la maladie, dans ce cas, la survie à 5 ans supérieure à 90 %. Mais les récidives sont fréquentes (10 à 33 % des cas), parfois tardives.

La tumorigenèse de ces tumeurs reste mal connues. Récemment ont été identifiées des mutations somatiques du gène *FOXL2* (> 90 % des cas) dans les formes histologiques dites « adultes ».

11. Avertissement CEEDMM : sont seulement traités dans ce chapitre les aspects endocriniens et l'exploration hormonale ; pour les aspects oncologiques se référer à l'item correspondant « Tumeurs de l'ovaire ».

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

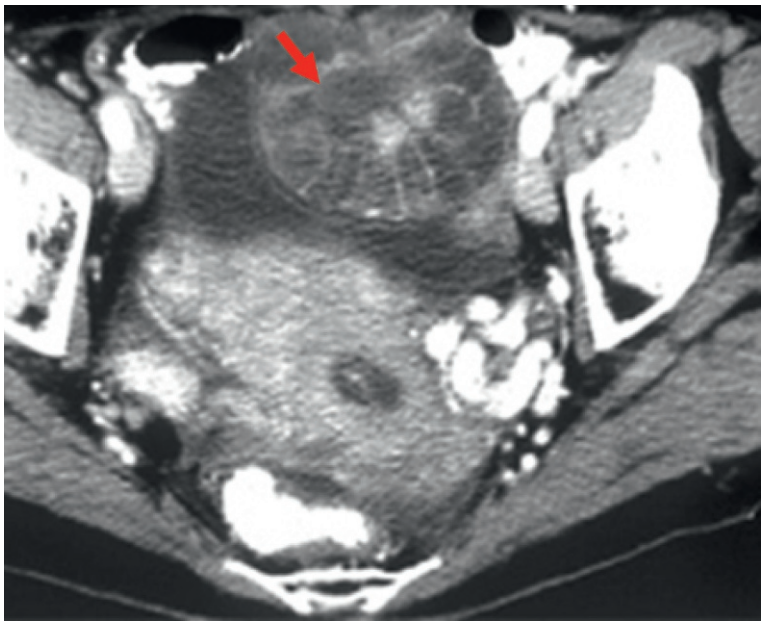


Fig. 29.1. Tumeur de la granulosa.
Scanner : rehaussement des cloisons après injection.

B. Thécomes

Ils sont très rares, représentant environ 2 à 3 % de toutes les tumeurs ovariennes. Ils sont trouvés principalement en péri-ménopause et après la ménopause.

La plupart des thécomes fonctionnels sont œstrogéno-sécrétants et quelques-uns, plus rarement, virilisants et vont donc se manifester par un saignement utérin anormal ou une masse abdominale ou plus rarement une hyperplasie endométriale.

Ce sont des tumeurs solides, parfois riches en fibroblastes (fibrothécomes). Elles sont bilatérales chez 5 % des patients. Elles sont considérées comme bénignes et leur exérèse permet la guérison.

C. Une tumeur ovarienne particulière rare

Le syndrome de Peutz-Jeghers expose au risque de tumeurs coliques, mammaires, gastriques et ovariennes. Le diagnostic de la tumeur ovarienne est évoqué habituellement chez une enfant suivie pour ce syndrome ou ayant un apparenté malade, devant une pseudo-puberté précoce (cf. item 47 au chapitre 4 « Puberté normale et pathologique »).

II. Tumeurs ovariennes sécrétant des androgènes

A. Tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig (aussi dénommées androblastomes ou arrhénoblastomes)

Ce sont des tumeurs ovariennes sécrétant de la testostérone (hormone mâle), qui vont donc être responsables de signes cliniques de masculinisation chez les femmes atteintes.

Ce diagnostic est rare (moins de 1 % des consultations pour un hirsutisme) mais doit être évoqué devant un hirsutisme d'apparition récente avec des signes de virilisation (hyperthro-

phie du clitoris, alopécie androgénique voix rauque) associés ou non à des troubles des règles (spanioménorrhée, aménorrhée, métrorragies — cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée »); un dosage de testostérone est habituellement supérieur à 1,5 ng/ml (N < 0,6 ng/ml chez la femme non ménopausée).

Les autres diagnostics différentiels, corticosurrénalome, syndrome de Cushing, bloc en 21-hydroxylase sont éliminés facilement avec un scanner surrénalien, un freinage minute, un dosage de 17-hydroxyprogestérone.

Ces tumeurs ovariennes surviennent chez la femme de 30-40 ans.

Elles sont habituellement détectées à l'échographie ovarienne faite par voie vaginale ou bien l'IRM pelvienne (++++).

Parfois, elles sont trop petites : dans ce cas, un cathétérisme sélectif des veines ovariennes peut être réalisé pour localiser la tumeur occulte. Mais cet examen invasif est difficile, avec de nombreux échecs techniques. De plus en plus, le diagnostic est fait par l'echographie ou l'IRM des ovaires.

Les tumeurs de moins de 5 cm sont bien différenciées, ont une malignité réduite et sont de bon pronostic. Dans ce cas, chez la femme jeune, le traitement est conservateur.

B. Tumeurs à cellules de Leydig

Ces tumeurs sont développées aux dépens de cellules de Leydig normalement présentes au niveau du hile de l'ovaire.

Ce sont des tumeurs stromales qui ont un cytoplasme abondant, clair ou granulaire, où l'on peut identifier des cristaux de Reinke, caractéristiques.

Ce sont typiquement les tumeurs virilisantes de la femme ménopausée.

Elles sont de petite taille et bénignes.

Vu le risque d'hyperplasie leydigienne controlatérale (figure 29.2), le traitement recommandé est une ovariectomie bilatérale.

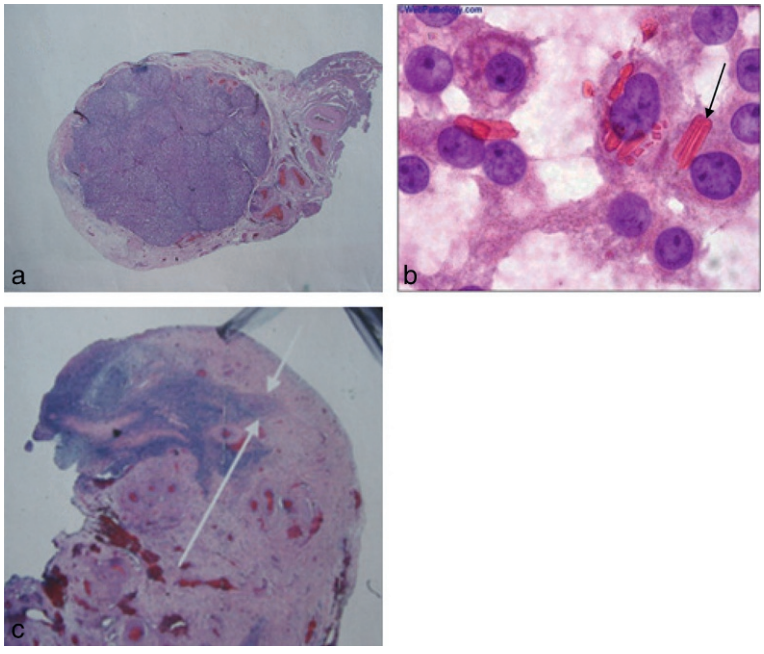


Fig. 29.2. Tumeur à cellules de Leydig.

a. Vue macroscopique de la coupe anatomopathologique. **b.** Cristaux de Reinke (en rouge). **c.** Hyperplasie du hile de l'ovaire controlatéral.

III. Tumeurs germinales sécrétantes

A. Tumeur ovarienne sécrétant de l'hCG

Il s'agit de tumeur maligne de l'ovaire souvent mixte avec un contingent syncytiotrophoblastique, plus rarement un choriocarcinome, un carcinome embryonnaire.

Chez l'enfant, quelques cas exceptionnels de pseudo-puberté précoce ont été rapportés (cf. item 47 au chapitre 4 « Puberté normale et pathologique »); habituellement, le diagnostic est évoqué chez une jeune femme présentant une aménorrhée, des douleurs abdominales et/ou des métrorragies faisant découvrir une masse ovarienne (cf. item 40 au chapitre 3 « Aménorrhée »).

Le dosage d'hCG positif doit faire éliminer les diagnostics différentiels classiques non tumoraux (GEU) ou tumoraux postgestationnels (môle hydatifome). Le traitement est conservateur chez la femme jeune, une chimiothérapie est indiquée dans les formes étendues.

B. Gonadoblastome

Sept à 12 % des patientes avec un syndrome de Turner ont un caryotype avec une mosaïque avec un chromosome Y, qui expose au risque de gonadoblastome (7-20 %).

Cette tumeur est habituellement mixte, germinale et des cordons sexuels, et peut sécréter des androgènes et de l'hCG.

Les pédiatres recommandent une gonadectomie préventive en cas de présence de matériel du chromosome Y.

C. Autres

Des tératomes sécrétants de l'hCG, l'hormone thyroïdienne T4 (on parle alors de tumeur de type *stuma ovarii*) ou de la sérotonine ont été rarement rapportés.

Points clés

- Les tumeurs ovariennes sécrétant des hormones de l'ovaire peuvent être diagnostiquées avant la puberté, pendant l'âge adulte et après l'âge de la ménopause.
- La symptomatologie dépendra de l'âge au diagnostic et de l'hormone sécrétée.
- Une hypersécrétion d'estradiol peut induire une puberté précoce chez la petite fille, des troubles des règles chez la femme et des métrorragies chez la femme ménopausée.
- La sécrétion excessive de testostérone entraîne un hirsutisme accompagné de signes de virilisation.

CHAPITRE
30

Item 305 – UE 9 Tumeurs du pancréas endocrine

I. Définitions
II. Grades histopronostiques
III. Présentation clinique
IV. Imagerie conventionnelle et fonctionnelle

Objectifs pédagogiques

Diagnostiquer une tumeur du pancréas.

I. Définitions

Les tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques (TEDP) sont des tumeurs rares développées aux dépens des cellules endocrines du pancréas et du duodénum.

Le diagnostic est histologique et repose sur l'histologie standard (aspect lobulaire ou trabéculaire) dans les formes assez ou bien différenciées, mais nécessite fréquemment d'être complétée par l'immunohistochimie, très utile dans les formes peu différenciées.

Les marqueurs les plus utilisés pour porter le diagnostic de TEDP sont la synaptophysine et la chromogranine A.

II. Grades histopronostiques

Ont une valeur pronostique péjorative :

- la taille de la tumeur (> 2 cm) ;
- l'existence de signes histologiques d'invasion locale (invasion vasculaire) ou la dissémination métastatique locorégionale (ganglions, tissus avoisinants) ou d'organe à distance (comme le foie) ;
- l'index mitotique, ou index de prolifération (expression de l'antigène nucléaire Ki67) très élevé.

III. Présentation clinique

Les TEDP sont souvent révélées par des symptômes en rapport avec la sécrétion hormonale prédominante (tableau 30.1).

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 30.1. Caractéristiques des principales TEDP fonctionnelles

Sécrétion dominante	Nom	Présentation clinique : principaux signes	Marqueur biologique	Siège
Insuline	Insulinome (cf. item 238 au chapitre 15)	Hypoglycémie organique	Insuline inadaptée à la glycémie basse	Pancréas : corps et queue
Gastrine	Gastrinome	Ulcères œso-gastro-duodénaux récidivants, diarrhée	Gastrine élevée + débit acide basal élevé	Duodénum et tête pancréas
ACTH	Cushing paranéoplasique	Signes de Cushing sévères	Cortisol urinaire des 24 h élevé ACTH circulante inadaptée (« normale » ou augmentée) Tests dynamiques (test CRH, test Minirin (R), freinage fort) négatifs	Pancréas
Glucagon	Glucagonome	Diabète, érythème migrateur, diarrhée, amaigrissement, thromboses	Diabète, glucagon et chromogranine A circulants élevés	Pancréas (queue)
VIP	Vipome	Diarrhée hydroélectrolytique profuse, hypokaliémie	VIP ou chromogranine A élevés	Pancréas
GHRH		Acromégalie	GHRH, GH, IGF-1, élevés	Pancréas

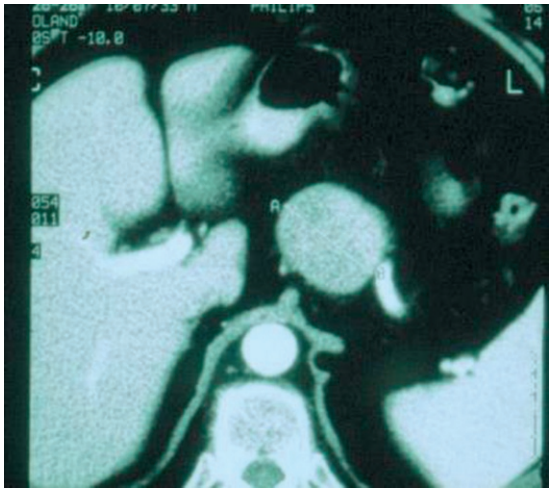


Fig. 30.1. Tumeur endocrine pancréatique visualisée au scanner, sécrétant de l'ACTH et responsable d'un syndrome de Cushing paranéoplasique.

IV. Imagerie conventionnelle et fonctionnelle

Le scanner spiralé TAP est le plus utilisé en première intention pour dépister une TEDP (figure 30.1). Il peut être complété par une IRM abdominale pour mieux visualiser les métastases hépatiques. En cas de TEDP peu ou pas visible, une écho-endoscopie est réalisée (figure 30.2). La place de l'imagerie fonctionnelle (figures 30.3 et 30.4) dans le diagnostic topographique est en cours d'évaluation : scintigraphies utilisant différents traceurs radioactifs et couplées ou non au scanner, TEP-FDG.

Formes familiales et syndromes de prédisposition génétique aux TEDP

C'est le contexte évocateur de néoplasies multiples qui fait suspecter le diagnostic :

- néoplasie endocrinienne multiplede type 1 (NEM1) : TEDP, surtout de type gastrinome ou insulinomes, associées à des tumeurs de l'hypophyse et à des adénomes des parathyroïdes ;
- neurofibromatose de type 1 (NF1) : somatostatinomes duodénaux ;
- von Hippel-Lindau : tumeurs endocrines pancréatiques (associée parfois à des phéochromocytomes).

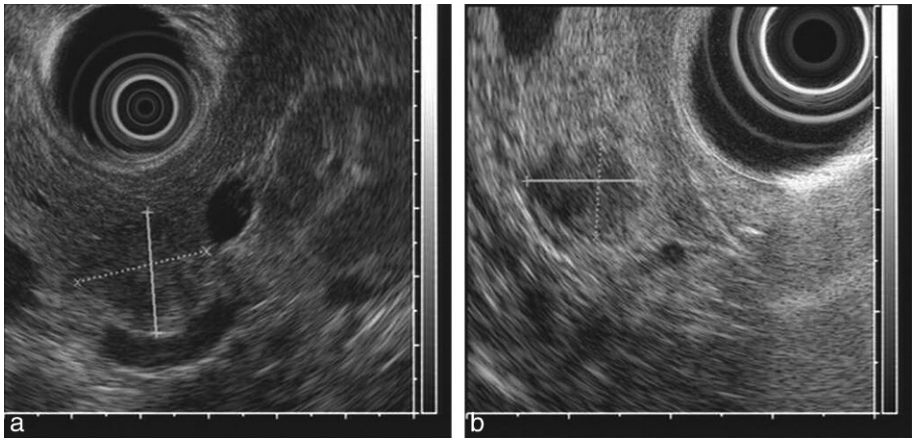


Fig. 30.2. Tumeurs endocrines du pancréas.
a. Lésion du corps du pancréas d'aspect bénin (17 × 19 mm). Notez la boucle de l'artère splénique en arrière de la tumeur. **b.** Lésion de la partie basse de la tête du pancréas (10 mm) : lésion hypoéchogène.

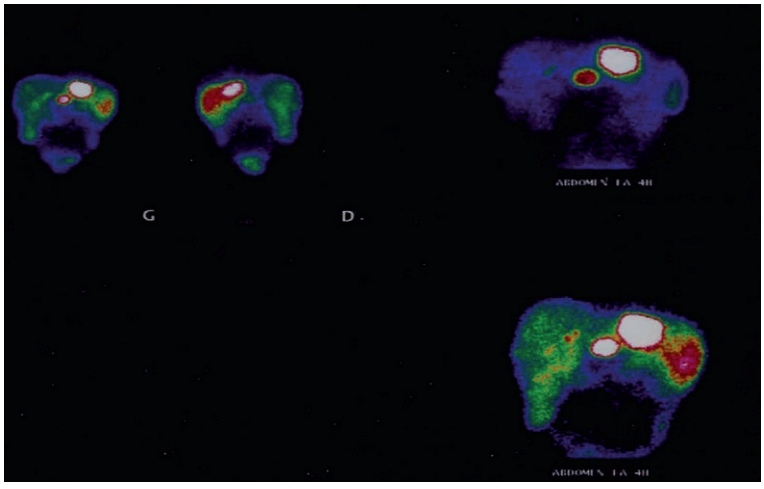


Fig. 30.3. Scintigraphie pour le diagnostic de nature des tumeurs du pancréas.
Femme de 55 ans, douleurs abdominales. TDM : nodule pancréatique. Scintigraphie Octréoscan® : foyer pancréatique hyperfixant en faveur d'une tumeur endocrine. Confirmation histologique.

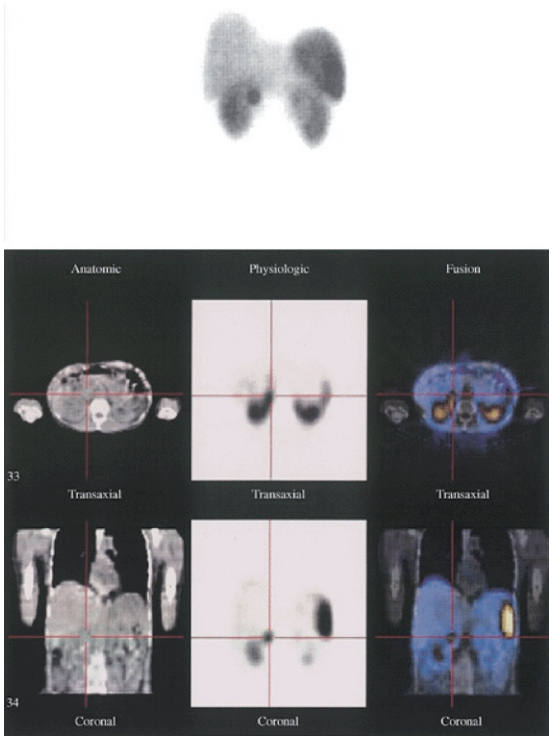


Fig. 30.4. Intérêt de coupler la scintigraphie Octréoscan® au scanner (SPECT-CT).
Gastrinome chez une femme de 41 ans. Le SPECT-CT localise la tumeur dans la tête du pancréas. Confirmation par scanner orienté.

Points clés

- Les TEDP sont rares.
- Elles se dévoilent parfois par des symptômes endocrines comme les hypoglycémies organiques, ou un syndrome de Cushing.
- Le diagnostic est souvent posé par le contexte clinico-biologique, couplé à l'imagerie conventionnelle, et complété par des scintigraphies utilisant des traceurs variables (FDG, octréotide marqués).

CHAPITRE
31

Item 310 – UE 9 Tumeurs du testicule : aspects endocriniens[12]

I. Tumeurs stromales
II. Tumeurs germinales
III. Inclusions surrénaliennes
IV. Prise en charge des tumeurs testiculaires

Objectifs pédagogiques

Diagnostiquer une tumeur du testicule.

Les tumeurs testiculaires (tableau 31.1) ont une prévalence de 3 à 9 pour 100 000 et surviennent principalement chez l'adolescent et l'adulte jeune. On distingue :

- d'une part, les tumeurs germinales, les plus fréquentes, qui surviennent chez l'adolescent ou l'adulte jeune, potentiellement malignes, et qui ont rarement une expression endocrinienne ;
- d'autre part, les rares tumeurs stromales, qui sont essentiellement bénignes, ont souvent une expression endocrinienne et sont tantôt palpées dans les bourses, tantôt occultes de par leur petite taille.

Enfin, on peut rencontrer des tumeurs d'origine non testiculaire dans le cadre d'inclusions surrénaliennes au cours de l'hyperplasie congénitale des surrénales par bloc de l'enzyme 21-hydroxylase surrénalienne.

I. Tumeurs stromales

Les tumeurs stromales sont principalement représentées par les tumeurs à cellules de Leydig, ou « leydigomes », qui comptent pour moins de 5 % des tumeurs testiculaires. Elles peuvent survenir à tous les âges. Elles sont unilatérales et bénignes le plus souvent. Elles s'accompagnent

Tableau 31.1. Classification des tumeurs testiculaires

Tumeurs germinales (95 %)	Tumeurs du stroma (2 %)	Autres
Séminome Tumeurs non séminomateuses : – Choriocarcinome – Carcinome embryonnaire – Tératome – Tumeur du sac vitellin	Tumeur à cellules de Leydig Tumeur à cellules de Sertoli	Inclusions surrénaliennes Tumeur carcinoïde Gonadoblastome

12. Avertissement CEEDMM : sont seulement traités dans ce chapitre les aspects endocriniens et l'exploration hormonale ; pour les aspects oncologiques se référer à l'item correspondant « Tumeurs du testicule ».

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

de signes endocriniens dans 90 % des cas. Leur expression clinique est différente selon l'âge de survenue : elles induisent une pseudo-puberté précoce chez le garçon avant 9 ans avec virilisation et accélération de la maturation osseuse. Le diagnostic est fait par la mesure de la testostérone plasmatique élevée pour l'âge et l'échographie testiculaire qui retrouve une tumeur hypoéchogène et unilatérale (figure 31.1). Chez l'adulte, à l'inverse, les leydigomes entraînent une féminisation avec gynécomastie, pigmentation des mamelons, baisse de la libido et troubles de l'érection. Elles entraînent souvent une infertilité. Du point de vue de leur expression hormonale, on observe une élévation de l'œstradiolémie basale ou stimulée par une injection d'hormone chorionique gonadotrophique (hCG). L'élévation de l'œstradiol freine les gonadotrophines LH et FSH ; la testostérone totale est normale ou basse ; le taux circulant d'hCG est indétectable. La tumeur est généralement identifiée par l'échographie.

Les tumeurs à cellules de Sertoli sont rares chez l'enfant et exceptionnelles chez l'adulte. La moitié entraîne une féminisation ou une pseudo-puberté précoce. Elles sont caractérisées par des taux de testostérone et/ou d'œstradiol élevés, des gonadotrophines LH et FSH basses et un taux l'inhibine B sécrétés en excès. Elles peuvent s'inscrire dans le complexe de Carney caractérisé par des myxomes cardiaques, des tumeurs surrénaliennes et hypophysaires à expression endocrinienne et des lentigines et hamartomes cutanés d'aspect pigmenté (figure 31.2). Le syndrome de Peutz-Jeghers associe une tumeur sertolienne, une polypose digestive et une lentiginose cutanéo-muqueuse.

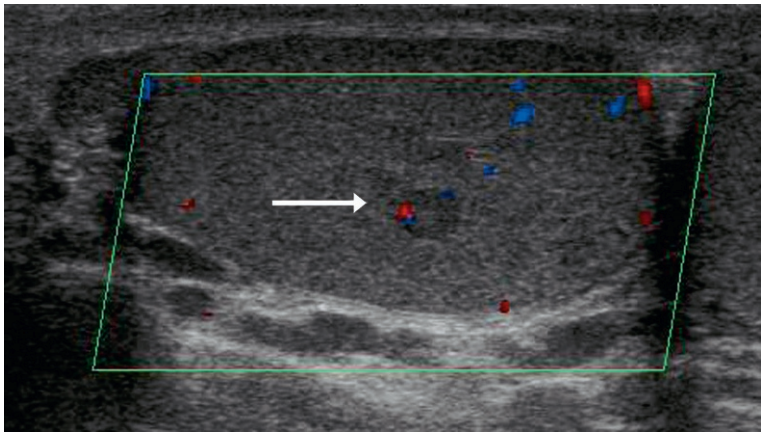


Fig. 31.1. Aspect échographique d'une tumeur à cellules de Leydig, imperceptible cliniquement, et révélée par une gynécomastie de l'homme adulte.

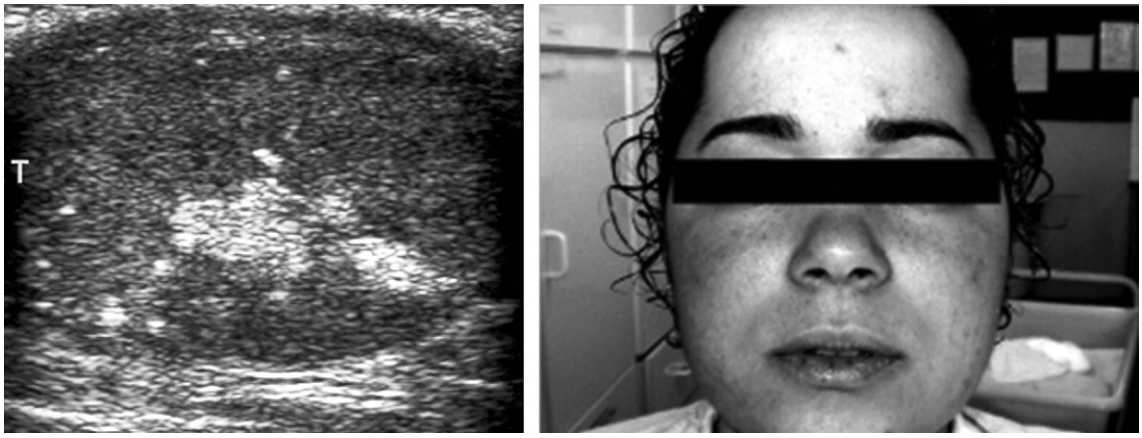


Fig. 31.2. Tumeurs testiculaires calcifiées à cellules de Sertoli chez un enfant avec un syndrome de Carney. Noter la lentiginose.

II. Tumeurs germinales

Ce sont les plus fréquentes des tumeurs testiculaires. Elles se subdivisent en :

- tumeurs séminomateuses, les plus fréquentes chez l'adulte ;
- tumeurs non séminomateuses, incluant les choriocarcinomes, les carcinomes embryonnaires, les tératomes et les tumeurs du sac vitellin.

Les tumeurs développées à partir des cellules germinales (ou germinomes) peuvent être d'origine testiculaire, médiastinale ou hypothalamique. Localisées à la gonade, elles sont de loin les plus fréquentes des tumeurs testiculaires (90 à 95 %). Elles surviennent chez l'homme jeune ou mature et sont généralement identifiées lors de l'exploration d'une grosse bourse. L'échographie testiculaire permet d'identifier et caractériser la tumeur testiculaire (figure 31.3). Leur expression endocrinienne est inconstante et secondaire à la sécrétion d'hCG qui peut parfois induire une sécrétion excessive de testostérone et d'œstradiol par le tissu leydigien hyperplasique péri-tumoral, qui induit par rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire un effondrement des taux circulants de LH et FSH. Rarement, ces tumeurs sont révélées par une gynécomastie ou une infertilité. Elles ont un potentiel métastatique. Leur pronostic est bon pour les séminomes, plus réservé pour les choriocarcinomes et les autres formes histologiques.

III. Inclusions surrénaliennes

Les inclusions surrénaliennes correspondent à des reliquats surrénaliens liés à l'excès d'ACTH circulant par bloc enzymatique en 21-hydroxylase au cours de l'hyperplasie congénitale des surrénales. La 17-hydroxyprogestérone élevée est le marqueur de cette affection, qui peut se révéler tardivement par une pseudo-tumeur testiculaire chez l'homme adulte porteur d'un déficit partiel en 21-hydroxylase.

IV. Prise en charge des tumeurs testiculaires

Elle est le plus souvent chirurgicale en première intention pour les tumeurs stromales comme pour les tumeurs germinales. Ces dernières peuvent nécessiter une chimiothérapie secondaire lorsqu'existent d'emblée des métastases pulmonaires ou ganglionnaires. Les inclusions surrénaliennes au cours de l'hyperplasie congénitale des surrénales relèvent du traitement substitutif et freinateur par les glucocorticoïdes.

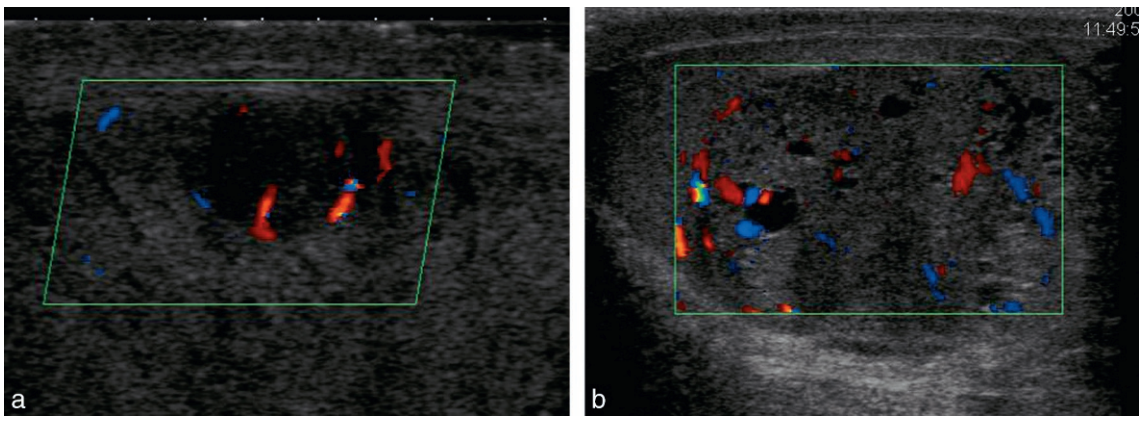


Fig. 31.3. Tumeur testiculaire : aspect vascularisé en échographie-Doppler d'une tumeur maligne.

Points clés

- Les tumeurs testiculaires révélées par des symptômes endocrines sont la conséquence de sécrétions pathologiques de testostérone, et/ou estradiol (Leydigomes) ou bien de la gonadotrophines chorionique, hCG (tumeurs germinales).
- Chez les garçons avant la puberté, elles se révèlent par une gynécomastie et/ou une puberté précoce avec LH et FSH basses.
- Chez le jeune homme, c'est une gynécomastie qui les démasque.
- Dans tous les cas, le diagnostic est posé devant la palpation testiculaire suivie d'une échographie.

II

Entraînement

This page intentionally left blank

Cas cliniques

Énoncés et questions

Cas clinique 1

Mademoiselle A., 26 ans, consulte pour une aménorrhée secondaire.
Les premières règles sont survenues à 14 ans, avec une spanioménorrhée d'emblée avec des règles tous les 3 à 4 mois. Il n'y a pas de douleurs abdominales. Elle a pris la pilule de 18 à 24 ans. Elle l'a arrêtée du fait d'un désir de grossesse et présente une aménorrhée secondaire depuis l'arrêt. Elle est G0P0.
Elle fume 5 cigarettes par jour. Elle note une prise de poids de 5 kg depuis 3 ans.

Question 1

Quel diagnostic évoquez-vous en premier lieu chez cette patiente ?

A maladie de Cushing
B hypothyroïdie
C grossesse
D craniopharyngiome
E insuffisance ovarienne précoce

Question 2

Le dosage d'hCG est négatif.
Quels diagnostics peut-on évoquer chez cette patiente à l'origine de son trouble du cycle ?

A syndrome de Turner
B agénésie utérine
C syndrome de Rokytanski
D craniopharyngiome
E adénome à prolactine

Question 3

À l'examen clinique, il existe une pilosité au niveau de la moustache et des favoris et de l'acné, qui s'est accentuée depuis l'arrêt de la contraception ainsi que de l'acné au niveau du dos. Le poids est de 90 kg pour 1,67 m.
Quels sont les diagnostics à évoquer devant ce tableau clinique ?

A syndrome de Cushing
B syndrome des ovaires polykystiques
C craniopharyngiome
D aménorrhée fonctionnelle post-pilule
E bloc en 21-hydroxylase

Question 4

Quels examens biologiques demandez-vous chez Mademoiselle A. en première intention ?

A testostérone totale
B FSH
C LH
D œstradiol
E cortisol libre urinaire des 24 heures

Question 5

Votre bilan hormonal retrouve :

- FSH : 5 UI/l (N : 2–8) ;
- LH : 8 UI/l (N : 2–5) ;
- œstradiol 55 pg/ml (N en début phase folliculaire : 30–80) ;
- testostérone totale : 0,55 ng/ml (N : 0,15-0,48).

Quels diagnostics sont compatibles avec ce bilan ?

A insuffisance ovarienne précoce
B syndrome des ovaires polykystiques
C grossesse
D craniopharyngiome
E bloc en 21-hydroxylase

Question 6

Vous évoquez un syndrome des ovaires polykystiques. Quels sont les critères cliniques entrant dans la définition de ce syndrome ?

A spanioménorrhée
B acné
C hirsutisme
D dysménorrhée
E obésité

Question 7

Vous évoquez un syndrome des ovaires polykystiques. Quel(s) sont le(s) critère(s) échographique(s) entrant dans la définition de ce syndrome ?

A hyperplasie endométriale
B présence de plus de 12 follicules de moins de 1 cm sur chaque ovaire
C volume ovarien supérieur à 20 ml
D présence de kystes fonctionnels sur chaque ovaire
E atrophie endométriale

© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Question 8
Concernant le syndrome des ovaires polykystiques, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il est lié à une anomalie de sécrétion de la LH hypophysaire
B il est responsable d'une prise de poids
C il est responsable d'une irrégularité du cycle menstruel
D il est défini uniquement par son aspect échographique en dehors du contexte clinique
E il est la principale cause d'infertilité endocrinienne chez la femme

Question 9
Chez Madame B., quels éléments de l'interrogatoire et de l'examen clinique peuvent participer à l'infertilité ?
A spanioménorrhée primaire
B indice de masse corporel
C nulliparité
D antécédent de prise de contraception œstroprogestative
E tabac

Question 10
Concernant l'infertilité, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A l'exploration de l'infertilité ne se fait pas avant 18 mois de rapports sans contraception
B les explorations concernent l'homme et la femme
C la fertilité d'un couple dépend de la fécondité de l'un et l'autre partenaire
D l'âge est un élément pronostique majeur
E un âge de la femme supérieur à 35 ans justifie de ne pas débuter les explorations

Cas clinique 2

Clémence, 16 ans, consulte car elle n'a pas encore eu ses règles.
Elle a un frère et une sœur aînés qui n'ont pas de problèmes particuliers ; sa sœur a été réglée à 13 ans. La mère de Clémence a également été réglée à 13 ans ; elle est actuellement âgée de 47 ans et a des cycles réguliers. Elle n'a pas d'antécédents personnels ou familiaux particuliers. Le père de Clémence a 48 ans ; il est suivi pour un diabète de type 2 et n'a pas d'autre antécédent personnel ou familial particulier. Clémence est scolarisée en 4e, bonne élève, en club de natation.
Dans ses antécédents, on retrouve de nombreuses otites de la petite enfance avec ablation des végétations et pose de drains tympaniques vers 4 ans pour otite séreuse.
À l'examen, on note :
- 40 kg, 1,45 m ;
- pilosité pubienne P4 et discret développement mammaire bilatéral S3 ;
- nombreux nævus.

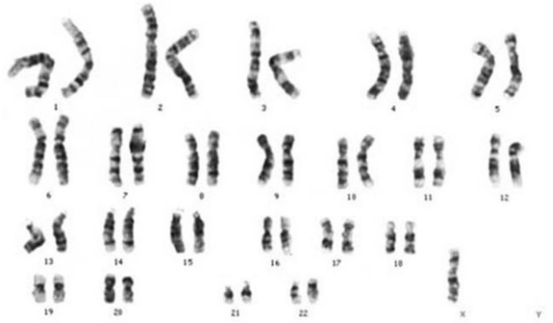
Question 1
Comment caractérisez-vous cette aménorrhée ?
A aménorrhée secondaire
B aménorrhée secondaire avec impubérisme
C aménorrhée primaire avec retard staturopondéral
D aménorrhée hypothalamique fonctionnelle
E retard pubertaire simple

Question 2
Pour progresser dans le diagnostic étiologique de cette aménorrhée, vous faire réaliser :
A un dosage de FSH
B un dosage de prolactinémie
C un dosage de glycémie à jeun
D une échographie pelvienne
E une urographie intraveineuse

Question 3
Le résultat du bilan biologique est : FSH : 72 UI/l ; œstradiol : 15 pg/ml ; prolactinémie : 10 ng/ml ; testostéronémie : 0,2 ng/ml.
Vous concluez que l'aménorrhée de Clémence est due à :
A son activité sportive très intense
B une grossesse
C une insuffisance ovarienne
D un adénome hypophysaire
E un traitement occulte par progestatif à forte dose

Question 4
Devant ce tableau biologique, pour en préciser l'étiologie, que demandez-vous comme premier examen ?
A une IRM hypophysaire
B un caryotype
C une échographie pelvienne
D une radiographie de la main gauche
E une ostéodensitométrie

Question 5
Le caryotype demandé dans votre bilan montre la formule suivante.



Quel est votre diagnostic ? S'agit-il de la formule chromosomique la plus fréquente ?

Question 6
Quels sont les risques auxquels est exposée Clémence dans l'avenir ?

A diabète de type 1
B hypothyroïdie
C surdité
D cancer du sein
E mélanome

Question 7
Dans le bilan initial, vous allez faire faire :
A une échographie abdominale
B une échographie cardiaque
C une fibroscopie œsogastroduodénale
D un dosage d'anticorps anti-transglutaminase (IgA)
E un dosage de la créatininémie

Question 8
Concernant le traitement de l'aménorrhée, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il repose sur les œstrogènes et les progestatifs
B il peut avoir un effet négatif sur la taille finale de Clémence
C il s'agit d'un traitement de confort à discuter avec Clémence
D il doit être conduit à vie
E il nécessite un bilan d'hémostase préthérapeutique

Question 9
Le bilan initial complet a mis en évidence une hypothyroïdie, l'absence d'anomalie à l'échocardiographie et à l'échographie rénale. La TSH est à 3,5 mUI/l sous lévothyrox 75 µg par jour.
Clémence a maintenant 23 ans et désire une grossesse. Elle a arrêté sa pilule œstroprogestative depuis 6 mois et n'a pas eu de règles.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A vous proposez un traitement hormonal substitutif à base d'œstradiol et de progestérone micronisée
B vous proposez un traitement par le citrate de clomifène
C vous proposez une consultation dans un centre d'assistance médicale à la procréation
D vous proposez un bilan cardiologique
E vous majorez le dosage de lévothyrox

Question 10
Dix-huit mois plus tard, Clémence est enceinte à la suite d'un don d'ovocyte.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A vous l'adressez pour un suivi dès le début de la grossesse dans la maternité voisine (type 1)
B vous faites effectuer pour le premier rendez-vous un dosage de glycémie à jeun
C vous prescrivez de l'acide folique 5 mg par jour
D il existe une indication de diagnostic anténatal (DAN) compte tenu des antécédents
E il existe une indication de césarienne systématique

Cas clinique 3

Mademoiselle G., 16 ans, d'origine malienne, est adressée pour bilan d'une aménorrhée. Dans ses antécédents, on note un paludisme 5 ans auparavant. Elle a commencé sa puberté vers 10 ans. Elle a eu ses premières règles à l'âge de 11 ans. Les cycles ont été réguliers jusqu'à l'âge de 14 ans et demi, puis sont devenus irréguliers et se sont allongés, entre 3 et 6 mois, avant de s'interrompre. Lorsqu'elle est vue en consultation, elle est en aménorrhée depuis 6 mois.

Question 1
Parmi les symptômes et les signes cliniques suivants, lequel (lesquels) est (sont) important(s) à rechercher pour orienter le diagnostic étiologique de l'aménorrhée ?
A présence de bouffées de chaleur, qui orientent vers une insuffisance ovarienne prématurée
B recherche d'une galactorrhée, qui oriente vers une hyperprolactinémie
C recherche d'un hirsutisme, qui oriente vers un syndrome des ovaires polykystiques
D présence de leucorrhées, qui orientent vers une endométriose
E recherche d'une maigreur, qui oriente vers une anorexie mentale

Question 2
La patiente pèse 85 kg pour 1,73 m. L'examen clinique trouve une galactorrhée bilatérale provoquée, pas de bouffées de chaleur. Il n'y a pas d'hirsutisme.
Parmi les examens biologiques suivants, lequel (lesquels) est (sont) indispensable(s) au diagnostic étiologique d'une aménorrhée ?
A ACTH
B FSH
C SDHEA
D prolactine
E calcitonine

Question 3
Le dosage de prolactine donne une valeur de 69 ng/ml (N < 20 ng/ml). La FSH est normale à 3 mUI/l.
Parmi les signes suivants, lequel (lesquels) est (sont) observé(s) au cours de l'hyperprolactinémie ?
A aménorrhée
B galactorrhée
C prurit
D infertilité
E acné et hirsutisme

Question 4
L'hyperprolactinémie est responsable d'une aménorrhée, d'une galactorrhée et d'une infertilité. Quel est le mécanisme expliquant cette aménorrhée en cas d'hyperprolactinémie ?

A l'hyperprolactinémie est responsable d'une ménopause précoce (atteinte ovarienne directe)
B la galactorrhée à cet âge entraîne un choc psychologique qui bloque les règles
C l'hyperprolactinémie entraîne un ralentissement de la fréquence de la GnRH qui entraîne elle-même une baisse de la production de FSH et de LH
D l'hyperprolactinémie entraîne un syndrome des ovaires polykystiques
E l'hyperprolactinémie entraîne une accélération de la fréquence de la GnRH qui entraîne elle-même une augmentation de la production de FSH et de LH

Question 5

Le bilan étiologique de cette hyperprolactinémie est entrepris.
Parmi les médicaments suivants, lequel (lesquels) peut (peuvent) provoquer une hyperprolactinémie ?

A prise d'agonistes dopaminergiques
B prise de diurétiques
C prise de neuroleptiques
D prise d'antiémétiques
E prise d'inhibiteurs de la pompe à protons

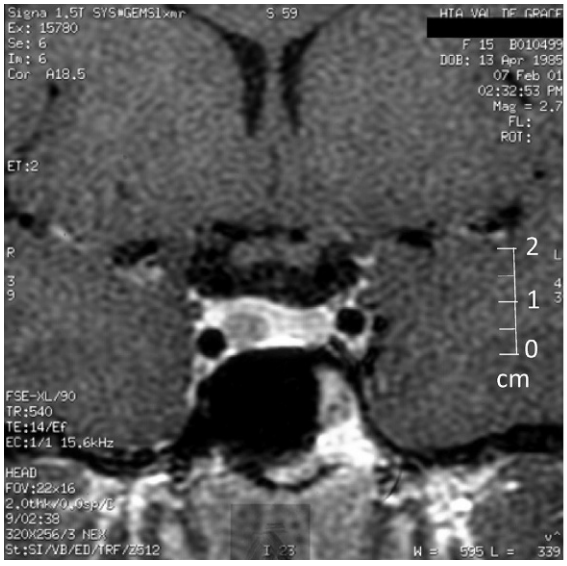
Question 6

La patiente ne prend aucun médicament susceptible de faire monter sa prolactinémie.
En l'absence de la prise de médicament, quel(s) est (sont) parmi les examens complémentaires suivants celui (ceux) qui est (sont) utile(s) au bilan étiologique de cette hyperprolactinémie ?

A échographie pelvienne
B IRM hypophysaire
C mammographie bilatérale
D scanner thoracoabdominal
E électroencéphalogramme

Question 7

Une imagerie hypophysaire est réalisée.



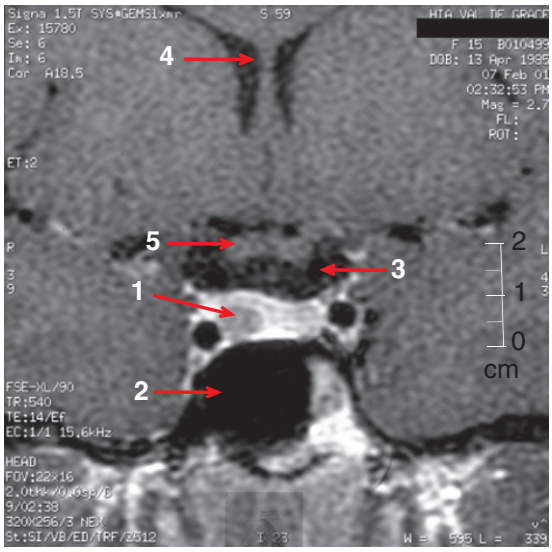


Quel est le diagnostic ? [Une seule réponse.]

A hypophyse normale
B microadénome à prolactine
C macroadénome à prolactine
D craniopharyngiome avec hyperprolactinémie de déconnexion
E méningiome avec hyperprolactinémie de déconnexion

Question 8

Sur cette imagerie hypophysaire de la coupe coronale, des flèches avec une lettre indiquent diverses structures.

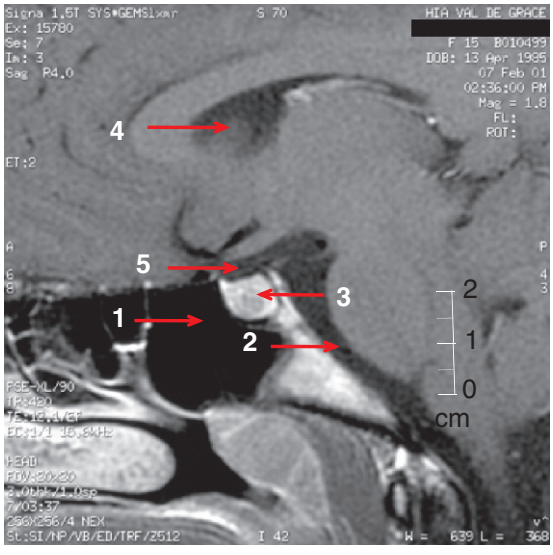


Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A « 1 » correspond à l'adénome hypophysaire
B « 2 » correspond à la carotide interne
C « 3 » correspond au sinus caverneux
D « 4 » correspond au sinus sphénoïdal
E « 5 » correspond au chiasma optique

Question 9

Sur cette imagerie hypophysaire de la coupe sagittale, des flèches avec une lettre indiquent diverses structures.



Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A « 1 » correspond au sinus caverneux
B « 2 » correspond à la carotide interne
C « 3 » correspond à l'adénome hypophysaire à l'intérieur de l'hypophyse
D « 4 » correspond au sinus sphénoïdal
E « 5 » correspond à la citerne optochiasmatique

Question 10

Avant de démarrer un traitement, un bilan à la recherche des conséquences possibles de cette hyperprolactinémie est effectué.
Parmi les propositions suivantes concernant les conséquences possibles de cette hyperprolactinémie, une seule est exacte : laquelle ?

A échographie rénale à la recherche d'une lithiase urinaire
B échographie biliaire à la recherche d'une lithiase biliaire
C ostéodensitométrie à la recherche d'une ostéoporose
D ionogramme sanguin à la recherche d'une hyperkaliémie
E mammographie à la recherche d'un cancer du sien

Question 11

Une ostéodensitométrie a été réalisée. Le *T-score* au niveau du rachis est à – 0,5.
Quel est le diagnostic ? [Une seule réponse.]

A densité minérale osseuse normale
B ostéopénie
C ostéoporose
D ostéonécrose
E rachitisme

Question 12

La patiente vous interroge sur les risques qu'elle présente avec ce microadénome à prolactine. Vous lui répondez.
Parmi les propositions suivantes de réponse à ses questions, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A le microadénome va grossir et entraîner une compression chiasmatique
B le microadénome restera de petite taille et ne comprimera pas le chiasma optique
C les règles redeviendront régulières dès que la prolactine reviendra à la normale
D sa fertilité redeviendra normale dès que la prolactine reviendra à la normale
E la galactorrhée est définitive et ne disparaîtra pas après retour à la normale de la prolactine

Cas clinique 4

Vous recevez en consultation Mademoiselle M., 17 ans, 40 kg pour 1,65 m, IMC à 15,5 kg/m^2, car sa mère, qui l'accompagne, est inquiète par le poids bas de sa fille. Mademoiselle M. ne finit pas ses repas, grignote un peu, dit faire environ 2 heures de sport par semaine, ne prend pas la pilule.

Question 1
Quels éléments cliniques de l'interrogatoire allez-vous rechercher devant cette maigreur ?
A la courbe de poids
B la présence d'une dysthyroïdie dans la famille
C la présence de vomissements
D la présence des règles
E le poids dans la famille

Question 2
Quels éléments recherchez-vous dans votre examen clinique devant cette maigreur ?
A la circonférence du mollet
B la fréquence cardiaque
C la présence d'un goitre thyroïdien
D la présence d'un lanugo
E la présence d'œdèmes des membres inférieurs

Question 3
Elle décrit un poids maximum à 55 kg il y a 9 mois. Elle a souhaité faire un régime mais cela a dérapé et depuis elle continue à maigrir. Le poids actuel est le poids minimum. Elle ne vomit pas. Elle n'a plus ses règles depuis 5 mois. Il n'y a pas d'obèses dans sa famille. Sa fréquence cardiaque est à 42 bpm. Vous retrouvez un fin lanugo sur les épaules et le haut du dos, ainsi que des œdèmes discrets des membres inférieurs.
Quel(s) est (sont) votre (vos) diagnostic(s) ?
A anorexie mentale avec purge boulimique
B anorexie mentale restrictive
C boulimie nerveuse
D dénutrition
E insuffisance cardiaque

Question 4
On s'oriente bien vers un diagnostic d'anorexie mentale restrictive. Vous décidez de l'hospitaliser quelques jours en endocrinologie pour un bilan somatique et psychiatrique.
Parmi les paramètres cliniques suivants, lequel (lesquels) sera (seront) pathologique(s) dans ce contexte de dénutrition lipidique non inflammatoire ?
A albumine
B calcémie
C glycémie à jeun
D IGF-1
E leptine

Question 5
Parmi les paramètres paracliniques suivants, lequel (lesquels) sera (seront) pathologique(s) dans ce contexte de dénutrition lipidique non inflammatoire ?
A ECG
B échographie abdominale
C fibroscopie digestive
D impédancemétrie
E ostéodensitométrie

Question 6
Le bilan thyroïdien prescrit par le médecin traitant montre une TSH et une T4 libre normales et une T3 libre basse.
Que faut-il faire devant ces résultats ?
A administrer de la T3
B doser les anticorps anti-thyroperoxydase
C doser les désiodases périphériques
D interpréter comme marqueur de dénutrition
E réaliser une scintigraphie thyroïdienne

Question 7
L'IGF-1 et la T3 libres sont basses, la leptine est effondrée. L'ionogramme sanguin et la glycémie à jeun sont normaux. Le cortisol libre urinaire est à 2 fois la normale. Le test de freinage minute revient à 155 nmol/l, montrant une absence de freinage.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il faut faire un scanner des surrénales
B il faut faire un test de freinage faible
C il faut faire un test de freinage fort
D il faut faire une IRM hypophysaire
E il s'agit d'un pseudo-Cushing

Question 8
Il s'agit d'un pseudo-Cushing. Vous ne faites pas d'explorations hypophysaires supplémentaires. La mère de la patiente s'inquiète de son aménorrhée.
Parmi toutes les anomalies hormonales caractéristiques de son anorexie mentale et secondaire à la dénutrition, quelles sont celles qui pourraient expliquer l'aménorrhée secondaire ?
A GH élevée
B hypercorticisme
C IGF-1 basse
D leptine basse
E syndrome de basse T3

Question 9
La leptine basse et l'hypercorticisme participent à la genèse de l'aménorrhée. Vous demandez une exploration biologique de cet axe gonadotrope pour mieux comprendre l'aménorrhée chez cette patiente.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A œstradiol bas
B hormone antimüllérienne effondrée
C LH et FSH basses
D LH et FSH hautes
E prolactine élevée

Question 10
L'aménorrhée est effectivement due à un hypogonadisme hypogonadotrope central hypothalamique fonctionnel secondaire à la dénutrition.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A l'aménorrhée est un marqueur de suivi de la guérison somatique
B la mise en place d'une pilule va restaurer définitivement l'axe gonadotrope
C la mise en place d'une pompe à GnRH va restaurer définitivement l'axe gonadotrope
D le déficit gonadotrope altère la qualité osseuse de la patiente
E le traitement de cette aménorrhée passe par la reprise de poids

Question 11
L'aménorrhée aggrave l'os de la patiente mais est un bon marqueur de suivi que vous allez respecter et utiliser pour monitorer sa reprise de poids.
Quels signes cliniques de gravité allez-vous rechercher pour orienter votre prise en charge ?
A fréquence cardiaque à 70 bpm
B œdèmes au niveau des membres inférieurs
C pseudo-syndrome de Raynaud
D température cutanée à 35,9 °C
E constipation qui dure depuis 6 jours

Question 12
Quels sont les signes paracliniques de gravité que vous recherchez ?
A des transaminases à 5 fois la normale
B un hypercorticisme
C un métabolisme de base diminué à 800 kcal/24 heures (N entre 1 100 et 1 300)
D une glycémie à jeun à 0,5 g/l
E une T3 libre basse

Question 13
Le rythme cardiaque est bien à 42 bpm. Les œdèmes restent très modérés. Les transaminases sont normales. Il n'y a pas de signe de gravité immédiat. Mademoiselle M. a pu voir en consultation le psychiatre. Elle semble accepter le diagnostic. Après réunion de concertation pluridisciplinaire, vous mettez en place un contrat de poids ambulatoire avec suivi pluridisciplinaire conjoint avec le psychiatre. L'objectif de ce contrat est la prise de 1 kg par mois.
Parmi les propositions suivantes, quels sont les éléments qui vont permettre à Mademoiselle M. de reprendre du poids ?
A alimentation déséquilibrée riche en matières grasse et féculents
B alimentation équilibrée avec cinq fruits et légumes par jour
C arrêt de toute activité physique à l'école et de loisir
D régime fractionné hyperprotéiné
E séances d'entraînement musculaire adapté avec coach sportif

Question 14
Rapidement au cours de votre suivi, vous suspectez la survenue de crises boulimiques avec mise en place de comportements compensatoires.
Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont des comportements compensatoires ?
A activité physique intense
B prise de diurétiques
C prise de laxatifs
D restriction alimentaire
E vomissements

Question 15
Mademoiselle M. fait effectivement une crise boulimique par jour le soir vers 17 h. Le matin est faite une série de 20 pompes et l'après-midi elle monte et descend les cinq étages qui mènent à l'appartement 20 fois de suite. Elle est venue à votre consultation en courant car sa mère l'a « forcée » à manger du riz à midi. Elle a d'ailleurs recraché le riz… par terre… Sa mère ne la reconnaît plus. Elle refuse de se mettre à table. Elle pleure à la consultation quand sa mère évoque ce détail. À l'examen, elle a perdu 2 kg malgré le contrat de poids.
Que faites-vous ?
A hospitalisation à la demande d'un tiers
B hospitalisation dans le cadre du contrat de poids
C mise en place d'antidépresseur
D mise en place d'un traitement diurétique
E mise en place d'une voie veineuse centrale en urgence

Cas clinique 5
Une femme âgée de 37 ans, d'indice de masse corporelle 29 kg/m^2, aux antécédents d'hyperuricémie, avec grossesse il y a 2 ans sans diabète gestationnel avec un enfant de poids de naissance de 4,2 kg, vous annonce qu'elle est à nouveau enceinte. L'échographie date la grossesse à 8 SA. Son père est diabétique de type 2 et présente une hypertension artérielle.

Question 1
Concernant le dépistage d'un diabète gestationnel dès maintenant, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il doit être systématique
B il est indiqué en raison de l'antécédent paternel d'hypertension artérielle
C il est indiqué en raison du surpoids de la patiente
D l'âge de la patiente n'en est pas une indication
E il est indiqué en raison de l'antécédent personnel d'hyperuricémie

Question 2
Vous décidez d'effectuer un dépistage précoce du diabète gestationnel.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A vous redoutez en effet que la patiente présente un diabète de type 2 méconnu
B vous faites doser la glycémie à jeun
C vous recherchez une glycosurie
D vous faites mesurer en même temps que la glycémie à jeun une glycémie 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose
E vous faites doser l'HbA1c

Question 3
La glycémie à jeun est à 0,90 g/l.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A cette glycémie est en faveur d'un diabète gestationnel
B cette glycémie est normale
C cette glycémie permet de ne pas réaliser de dépistage de diabète gestationnel pendant le reste de la grossesse
D un contrôle de ce dosage est recommandé immédiatement
E vous débutez une autosurveillance glycémique

Question 4
À 24 SA : quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A un nouveau dépistage est indiqué
B lorsqu'un dépistage est indiqué, vous prescrivez une charge orale de 100 g en glucose
C on observe une augmentation de la sensibilité à l'insuline à ce terme
D vous redoutez une hypoglycémie lors de la charge en glucose
E lorsqu'un dépistage est indiqué, seule la glycémie 2 heures après la charge en glucose doit être mesurée

Question 5
La charge en glucose montre :
- glycémie à jeun : 0,90 g/l ;
- glycémie 1 heure post-charge : 2,10 g/l ;
- glycémie 2 heures post-charge : 1,51 g/l.

Vous concluez que :
A la mesure de la glycémie à 1 heure était inutile
B la glycémie à 1 heure post-charge signe un diabète avéré découvert pendant la grossesse
C il existe un diabète gestationnel
D on ne peut pas conclure car une seule valeur est anormale
E deux valeurs sont anormales

Question 6
Vous redoutez les complications suivantes en raison de son diabète gestationnel :
A macrosomie
B malformation congénitale
C score d'Apgar bas à la naissance
D prééclampsie
E diabète néonatal

Question 7
Dans le cadre de sa prise en charge, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A l'activité physique est contre-indiquée
B vous recommandez un apport calorique de 1 500 kcal par jour
C vous prescrivez une autosurveillance glycémique avant et après chaque repas
D votre principale recommandation est de manger sans sucres (apport < 40 %)
E vous débutez une insulinothérapie immédiatement

Question 8
Après 2 semaines de mesures hygiéno-diététiques bien conduites, l'autosurveillance glycémique montre :
- des glycémies au réveil entre 1 et 1,1 g/l ;
- des glycémies 2 heures après le petit déjeuner entre 1,0 et 1,20 g/l ;
- des glycémies avant le déjeuner entre 0,7 et 0,95 g/l ;
- des glycémies 2 heures après le déjeuner entre 1,30 et 1,60 g/l ;
- des glycémies avant le dîner entre 0,7 et 0,95 g/l ;
- des glycémies 2 heures après le dîner entre 0,9 et 1,10 g/l.

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A l'objectif glycémique avant le repas est ≤ 0,95 g/l
B l'objectif glycémique 2 heures après les repas est entre 0,8 et 1,4 g/l
C vous débutez un traitement par metformine à dose progressive pour éviter les effets secondaires digestifs
D vous débutez une insuline mixte le soir avant le dîner
E vous dosez l'HbA1c avant d'envisager un traitement supplémentaire

Question 9
L'accouchement est proche. La patiente est traitée par insuline NPH le soir (6 UI) et analogue rapide de l'insuline le midi (6 UI).
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A une césarienne est indiquée en raison de l'insulinothérapie
B l'insulinothérapie sera stoppée à l'accouchement
C l'allaitement n'est pas recommandé en cas de diabète
D l'insulinothérapie maternelle accentue le risque d'hypoglycémie néonatale
E le déclenchement de l'accouchement est indiqué

Question 10
Deux mois après son accouchement, votre patiente a réalisé une charge orale de 75 g de glucose montrant une glycémie à jeun à 1,15 g/l et une glycémie post-charge à 1,52 g/l.
Suite à ces résultats, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A elle présente une hyperglycémie modérée à jeun
B elle présente une intolérance au glucose
C la glycémie post-charge est réalisée à la 1re heure
D vous la rassurez quant à son risque de diabète ultérieur
E toute nouvelle grossesse est contre-indiquée

Question 11
Cinq ans plus tard, votre patiente est devenue diabétique de type 2. Elle est traitée par metformine et son HbA1c est à 7,5 %. Son indice de masse corporelle est identique et elle est traitée par fibrates pour une hypertriglycéridémie. Sa pression artérielle est de 138/82 mm Hg. Elle envisage une grossesse et voudrait faire retirer son dispositif intra-utérin.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A vous autorisez la grossesse dès maintenant
B l'objectif d'HbA1c en préconceptionnel est ≤ 6,5 %
C vous ajoutez un sulfamide hypoglycémiant
D vous débutez une insulinothérapie
E vous arrêtez le traitement par fibrates

Question 12
Vous réalisez un bilan de retentissement du diabète en raison des conséquences de ses complications pendant la grossesse.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A une rétinopathie peut s'aggraver pendant la grossesse
B un examen du fond d'œil est recommandé au moins tous les 3 mois pendant la grossesse en cas de rétinopathie connue

C la présence d'une néphropathie est associée à un risque plus important de prééclampsie pendant la grossesse
D l'insuffisance rénale entraîne des risques importants d'hypotrophie fœtale
E une coronaropathie non contrôlée est une contre-indication à la grossesse

Question 13
Indiquez les éléments faisant partie du bilan à réaliser avant une grossesse chez une femme présentant un diabète connu.
A examen ophtalmologique comprenant un examen de la rétine
B créatininémie
C rapport albuminurie/créatininurie sur échantillon
D électromyogramme
E exploration d'une anomalie lipidique

Question 14
Concernant le traitement, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A apports caloriques limités à 1 400 kcal par jour
B apports de glucides à limiter (< 40 %)
C dose d'insuline diminuant au premier trimestre
D dose d'insuline augmentant à partir de 24 SA
E acide folique à donner tout au long de la grossesse

Question 15
Des échographies sont indiquées pendant la grossesse. Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A la première échographie permet de dater la grossesse
B l'échographie vers 22–24 SA recherche des malformations fœtales
C un hydramnios à l'échographie de 32–24 SA peut indiquer un diabète déséquilibré (ou un diabète gestationnel)
D une échographie à 37 SA peut guider le choix de la voie d'accouchement
E une échographie à 37 SA peut permettre le diagnostic de fausse couche

Cas clinique 6

Monsieur S., âgé de 36 ans, consulte en chirurgie orthopédique pour une douleur invalidante de la hanche gauche. L'examen clinique puis le bilan radiologique concluent à la présence d'une ostéonécrose de la tête fémorale. Le chirurgien retient l'indication de remplacement prothétique.
La présence de vergetures abdominales verticales, pourpres et larges fait suspecter l'existence d'un hypercorticisme métabolique et demander une consultation d'endocrinologie.

Question 1
Quel(s) est (sont) l'(les) examen(s) nécessaire(s) au diagnostic de maladie de Cushing ?
A le dosage de l'ACTH plasmatique
B le scanner des glandes surrénales
C le cortisol libre urinaire de 24 heures
D l'IRM des glandes surrénales
E le test au Synacthène®

Question 2
L'hypercorticisme métabolique s'accompagne d'un vieillissement physiologique accéléré. Quelle(s) est (sont) la (les) comorbdité(s) classiquement associée(s) à cette endocrinopathie ?
A l'hypertension artérielle
B l'ostéoporose
C l'hypertension intracrânienne
D l'amyotrophie
E l'hémianopsie bitemporale

Question 3
Le patient se plaint de rachialgies mécaniques aggravées progressivement depuis plusieurs mois. L'examen clinique constate une perte de taille de 5 cm par rapport à la taille maximale antérieurement connue. L'interrogatoire retrouve la fracture d'un métacarpien intervenue 4 mois auparavant à la suite d'un traumatisme banal. Vous suspectez l'existence de fractures vertébrales.
Quel est l'examen complémentaire nécessaire et suffisant pour poser le diagnostic ?
A la densitométrie osseuse biphotonique
B aucun, la perte de taille suffit à poser le diagnostic
C les radiographies rachidiennes en incidence de profil
D le scanner rachidien avec reconstruction sagittale
E le scanner rachidien sans reconstruction sagittale

Question 4
Les radiographies du rachis mettent en évidence des fractures vertébrales multiples. Regardez le scanner en reconstruction sagittale et la densitométrie biphotonique (colonne lombaire de face entre L1 et L4).



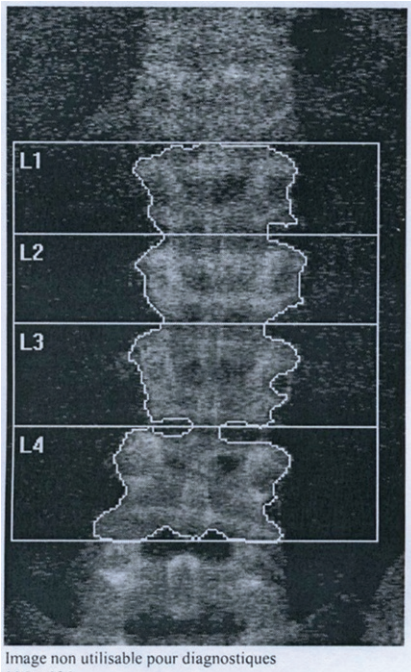


Image non utilisable pour diagnostiques
116 x 126

Information de l'examen :

Date de l'examen :
Type d'examen : a Colonne lombaire
Analyse: 16 Janvier 2014 09:27 Version 12.6
Colonne lombaire
Operator: VD
Modèle : QDR 4500A (S/N 45328)
Commentaire :

DXA Results Summary:

Région	Surface (cm^2)	CMO (g)	DMO (g/cm^2)	T - score	Z - score
L1	12.47	9.60	0.770	-2.2	-1.7
L2	12.83	11.04	0.860	-2.1	-1.6
L3	13.77	9.45	0.686	-3.8	-3.2
L4	17.24	13.07	0.758	-3.5	-3.0
Total	**56.31**	**43.16**	**0.766**	**-3.0**	**-2.4**

Sur le scanner, quelle(s) est (sont) la (les) vertèbre(s) qui présente(nt) une fracture de grade III selon la classification de Genant ?

A L1
B L2
C L3
D L4
E L5

Question 5

Concernant la densitométrie osseuse biphotonique (DEXA), quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A cet examen pose le diagnostic d'ostéoporose clinique
B cet examen pose le diagnostic d'ostéoporose radiologique
C la DEXA mesure la quantité d'hydroxyapatite dans le tissu osseux
D la présence de fractures vertébrales sous-estime la densité osseuse
E la valeur diagnostique de la DEXA dépend de la mesure entre L1-L4 ou le col fémoral

Question 6

Le bilan de l'atteinte osseuse comporte des explorations cliniques, biologiques et morphologiques. Quel(s) examen(s) est (sont) nécessaire(s) à ce bilan ?

A dosage de la 25(OH)-vitamine D plasmatique
B dosage des marqueurs biochimiques du remodelage osseux
C dosage du calcitriol plasmatique
D radiographie et/ou scanner rachidien
E PET-scan au ^{18}FDG

Question 7

Le bilan réalisé chez Monsieur S. a mis en évidence :

- une ostéonécrose de hanche ;
- des fractures vertébrales multiples ;
- une ostéoporose radiologique (*T-score* < – 2,5) ;
- une maladie de Cushing floride ;
- calcémie : 2,65 mmol/l ; PTH : 87 ng/ml (N = 15-65) ; 25(OH)-vitamine D : 16 ng/ml (N = 30-80) ;
- DFG de la créatinine : 85 ml/min ;
- VS : 13/32 ; électrophorèse des protéines : normale.

Interprétez l'ensemble de ce bilan et tirez-en des conclusions diagnostiques. Votre diagnostic comporte :

A ostéoporose cortico-induite
B ostéomalacie cortico-induite
C hyperparathyroïdie primaire
D hypercorticisme ACTH-dépendant
E hyperparathyroïdie secondaire

Question 8

Quelle est l'endocrinopathie la plus probable ?

A néoplasie endocrine multiple de type 2A
B néoplasie endocrine multiple de type 1
C syndrome de Hand-Schuller-Christian
D néoplasie endocrine multiple de type 2B
E syndrome de Nelson

Question 9

Le bilan biologique des marqueurs biochimiques du remodelage osseux étudie la formation et la résorption osseuses. Quel(s) est (sont) le(s) marqueur(s) de formation osseuse ?

A le dosage de la désoxypiridinoline urinaire
B le dosage des CTX plasmatiques
C le dosage de l'ostéocalcine plasmatique

D le dosage des phosphatases alcalines osseuses spécifiques
E le dosage des NTX urinaires

Question 10
La régulation de la calcémie plasmatique est assurée par deux hormones hypercalcémiantes : la parathormone et le calcitriol. À propos de ces hormones, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A la parathormone réduit la calciurie
B le calcitriol augmente la calciurie
C la parathormone active l'ostéolyse
D la calcitriol augmente l'absorption digestive du calcium
E le calcitriol augmente la minéralisation de la matrice ostéoïde

Question 11
Le traitement non pharmacologique de l'ostéoporose comporte trois volets adjuvants de première importance : la rééducation et la reprise de l'activité physique, la normalisation des apports en calcium alimentaire et la compensation de la carence en vitamine D.
Parmi les affirmations suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui s'applique(nt) au traitement de l'ostéoporose cortico-induite ?
A assurer un apport de calcium de 1 200 mg par jour
B apporter 1 200 UI par mois de vitamine D
C apporter 100 000 UI par 3 mois de vitamine D
D apporter 100 000 UI par mois de vitamine D
E stabiliser la vitamine D plasmatique entre 30 et 80 ng/ml

Question 12
La calcémie plasmatique est de 2,46 mmol/l. Le débit de filtration glomérulaire est à 82 ml/min.
Parmi les traitements suivants, quel est le traitement à utiliser préférentiellement ?
A le raloxifène
B l'acide zolédronique en perfusion annuelle
C le denosumab en injection semestrielle
D le tériparatide (PTH_{1-34})
E le risédronate oral bimensuel

Cas clinique 7

À la suite d'une visite à la médecine du travail, une patiente de 35 ans consulte pour la découverte d'une hyperglycémie à jeun à 8,2 mmol/l alors que le contrôle un an avant était à 5,2 mmol/l. Elle signale une prise de poids de 6 kg en un an sans modification de l'activité physique ou de l'alimentation et des règles irrégulières depuis 9 mois. Les dernières règles remontent à 8 semaines. Dans ses antécédents personnels, on note une grossesse à l'âge de 24 et 28 ans, et trois crises de colique néphrétique sur calcul calcique à l'âge de 31, 33 et 34 ans. Dans les antécédents familiaux, il n'y a pas de notion de diabète, un père décédé d'un infarctus du myocarde à 45 ans et une sœur de 40 ans hypertendue. Sur le rapport de l'examen de la médecine du travail, vous notez un poids de 68 kg, une taille de 1,65 m et une PA à 15/9 contrôlée 8 jours après à 14/10.
Elle ne prend aucun traitement ni contraception.
À l'anamnèse, elle signale des troubles du sommeil depuis un an avec des éléments dépressifs et se plaint d'une pilosité apparue sur le visage depuis quelques mois.

Question 1
Quelle(s) cause(s) de diabète secondaire évoquez-vous ?
A hémochromatose
B syndrome de Cushing
C acromégalie
D pancréatite chronique
E diabète gestationnel

Question 2
À l'examen clinique, quel(s) éléments(s) pourrai(en)t être en faveur d'un syndrome de Cushing ?
A amyotrophie des quadriceps
B macroglossie
C canal carpien bilatéral
D érythrose faciale
E vergetures fines et claires

Question 3
Parmi les résultats des examens biologiques standards demandés à la médecine du travail, lequel (lesquels) évoque(nt) un syndrome de Cushing ?
A kaliémie à 3,2 mmol/l
B polynucléaire neutrophile à 12 000/mm^3
C natrémie à 132 mmol/l
D γ-GT à 190 UI/l
E calcémie à 2,9 mmol/l

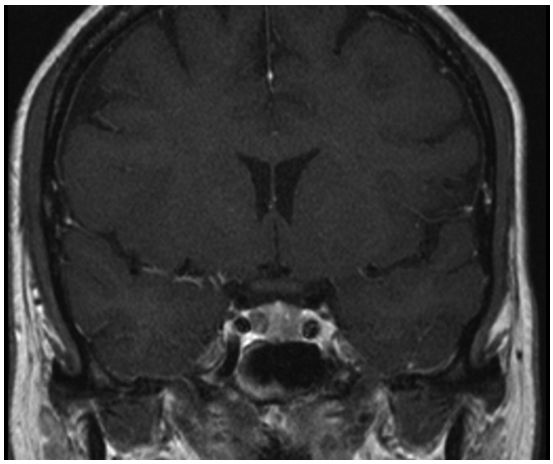
Question 4
Quel(s) examen(s) de biologie vous semble-il justifié de prescrire avec l'ensemble de ces données ?
A β-hCG
B HbA1c
C ionogramme urinaire
D aldostérone et rénine en position couchée
E glycémie à jeun

Question 5
Vous suspectez un syndrome de Cushing. Quel(s) examen(s) prescrivez-vous en première intention pour en faire le diagnostic positif ?
A cortisolémie à 8 h le matin
B cortisolurie des 24 heures
C test au Synacthène®
D ACTH plasmatique
E test de freinage par 1 mg de dexaméthasone

Question 6
Parmi les résultats suivants, lesquel (lesquels) serai(en)t à retenir pour établir le diagnostic positif d'hypercorticisme ?
A cortisolurie à 520 nmol/24 heures (N = 69–248)
B ACTH plasmatique à 18 pmol/l (N = 3–13)
C cortisolémie après Synacthène® à 500 nmol/l (N > 580)
D cortisolémie à 8 h après 1 mg de dexaméthasone à 80 nmol/l (N < 50)
E test au CRH positif sur le cortisol et l'ACTH

Question 7
Vous retenez le diagnostic de syndrome de Cushing ACTH-dépendant. Quelle(s) étiologie(s) serai(en)t possible(s) ?
A adénome hypophysaire corticotrope
B tumeur neuroendocrine bronchique
C corticosurrénalome
D adénome surrénalien
E tumeur du pancréas endocrine

Question 8
Le test de freinage fort à la dexaméthasone est positif (cortisolurie après 48 heures de dexaméthasone à 30 nmol/24 heures) et l'IRM de la patiente est la suivante.



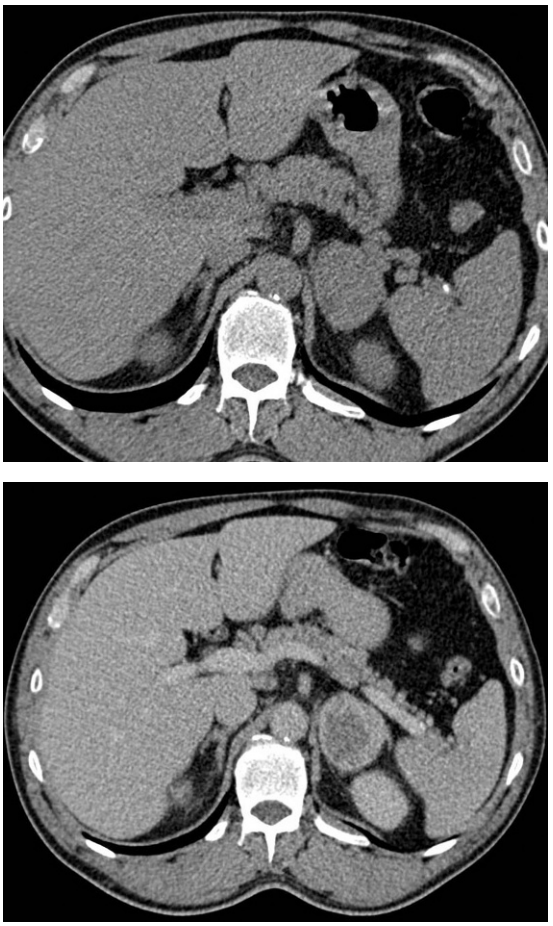
Quel est pour vous le diagnostic le plus probable ?
A adénome hypophysaire corticotrope
B tumeur neuroendocrine bronchique
C corticosurrénalome
D adénome surrénalien
E tumeur du pancréas endocrine

Question 9
Quels examens demandez-vous pour évaluer le retentissement de ce syndrome de Cushing ?
A ostéodensitométrie
B échographie vésico-biliaire
C électromyogramme
D échographie cardiaque
E colonoscopie

Question 10
Les explorations biologiques de l'hypercalcémie sont les suivantes : calcémie ionisée : 1,42 mmol/l (N = 1,10–1,30) ; calciurie : 10 mmol/24 heures (N = 3,5–7,5) ; PTH : 90 pmol/l (N = 0,48–4,2) ; créatininémie : 75 µmol/l ; 25(OH)-vitamine D : 72 nmol/l (N = 25–75).
Vous évoquez :
A hyperparathyroïdie secondaire
B hyperparathyroïdie primaire
C néoplasie endocrinienne multiple de type 2B
D néoplasie endocrinienne multiple de type 1
E complexe de Carney

Cas clinique 8

Monsieur G., âgé de 34 ans, est connu pour une hypertension artérielle évoluant depuis l'âge de 20 ans, bien équilibrée par un inhibiteur calcique. À l'occasion d'un syndrome inflammatoire avec une cytolyse hépatique, l'échographie du foie retrouve une masse surrénalienne de 5 cm de grand axe, décrite au scanner comme étant d'une densité spontanée de 39 UH avec un rehaussement très hétérogène après injection du produit de contraste.



TDM avant (à gauche ; densité spontanée avant injection = 39 UH) et après (à droite) injection de produit de contraste.

Question 1
Quelles sont les étiologies de la masse surrénalienne pouvant expliquer l'hypertension artérielle ?
A adénome de Conn
B adénome sécrétant du cortisol
C carcinome surrénalien sécrétant du cortisol
D phéochromocytome
E métastases surrénaliennes

Question 2
Quels signes cliniques seraient compatibles avec un phéochromocytome ?
A tachycardie de repos
B syndrome inflammatoire

C hypercalcémie
D infarctus du myocarde
E aucun symptôme

Question 3
Dans l'hypothèse d'un phéochromocytome, quels sont les deux examens biologiques à visée diagnostique les plus performants et à réaliser en première intention ?
A catécholamines plasmatiques
B chromogranine A
C catécholamines urinaires
D métanéphrines plasmatiques
E métanéphrines urinaires

Question 4
En l'absence de découverte d'une masse surrénalienne, y avait-il des arguments chez ce patient pour aller à la recherche d'une hypertension artérielle secondaire ?

Question 5
Dans l'hypothèse d'un phéochromocytome, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A la tension artérielle est équilibrée, il n'est pas nécessaire d'envisager de bilan complémentaire
B une surrénalectomie doit être envisagée car le risque vital peut être engagé
C une scintigraphie au MIBI sera utile pour évaluer le statut du patient
D une scintigraphie à la MIBG sera utile pour évaluer le statut du patient
E un TEP-scan au FDG sera utile pour évaluer le statut du patient

Question 6
Concernant l'intervention du phéochromocytome, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A elle doit être faite obligatoirement par voie ouverte et non par laparoscopie
B elle nécessite un monitoring peropératoire précis de la tension artérielle
C elle nécessite une préparation préopératoire par bêtabloquants
D elle nécessite une préparation préopératoire par alphabloquants
E elle expose aux risques d'hypotension et d'hypoglycémie postopératoires

Question 7
Le patient est opéré, ce qui aboutit à l'exérèse d'une tumeur considérée comme bénigne à l'anatomopathologie, et l'hypertension artérielle disparaît.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A le patient doit être suivi de manière prolongée par scanner
B le patient doit être suivi de manière prolongée par les données cliniques et le dosage des métanéphrines
C une analyse génétique à la recherche d'une mutation du gène *RET* est obligatoire
D une enquête génétique à la recherche de mutations des sous-unités du gène *SDH* est à envisager
E le patient étant guéri, aucune surveillance complémentaire n'est à réaliser

Cas clinique 9

Mademoiselle A., âgée de 25 ans, sans antécédent personnel particulier, présente depuis 8 mois une asthénie croissante, invalidante et interdisant toute activité sportive. Elle présente également quelques symptômes dépressifs et est aménorrhéique depuis 3 mois.

Question 1
Parmi les éléments cliniques suivants, lequel (lesquels) orienterai(en)t vers la présence d'une insuffisance surrénale primaire ?
A insomnie nocturne
B hypotension orthostatique
C bouffissure du visage
D pigmentation des ongles et plis palmaires
E manifestations hypoglycémiques à jeun

Question 2
Parmi les éléments biologiques suivants, lequel (lesquels) vous paraît (paraissent) pertinent(s) pour faire le diagnostic d'insuffisance surrénale primaire ?
A dosage de la cortisolémie à 8 h
B dosage de la cortisolémie à minuit
C dosage de l'ACTH plasmatique à 8 h
D test à la Métopirone®
E test au Synacthène®

Question 3
Parmi les éléments biologiques suivants, lequel (lesquels) est (sont) compatible(s) avec une insuffisance surrénale primaire ?
A cortisolémie à 8 h effondrée
B cortisolémie à minuit effondrée
C ACTH plasmatique à 8 h très élevé
D ACTH plasmatique à 8 h normal en présence d'un cortisol effondré
E perte du rythme circadien du cortisol plasmatique

Question 4
Parmi les éléments biologiques suivants, lequel (lesquels) est (sont) utile(s) pour préciser l'insuffisance surrénalienne périphérique ?
A dosage de la rénine en position couchée
B dosage de l'aldostérone en position debout
C dosage de l'aldostérone en position couchée
D dosage du sulfate de DHEA
E dosage des métanéphrines plasmatiques

Question 5
Dans un contexte différent d'un patient ayant arrêté une prise prolongée de corticoïdes par voie orale, quel(s) élément(s) serai(en)t compatible(s) avec une insuffisance corticotrope iatrogène ?
A syndrome de Cushing clinique iatrogène
B cortisol à 8 h effondré et taux d'ACTH à 22 pg/ml (N = 15–50)
C cortisol à 8 h effondré et taux d'ACTH à 122 pg/ml (N = 15–50)
D aldostérone effondrée et rénine active très élevée en position couchée
E sulfate de DHEA plasmatique effondré

Question 6
Dans le contexte d'un patient ayant arrêté une prise prolongée de corticoïdes par voie orale et ayant une cortisolémie à 8 h à 210 nmol/l (N = 190-700), quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il n'y a pas d'insuffisance surrénalienne
B on ne peut exclure une insuffisance surrénalienne latente se démasquant à l'occasion d'un épisode médical intercurrent
C un test d'hypoglycémie insulinique serait utile
D un test au Synacthène® serait utile
E un dosage d'aldostérone et de rénine serait utile

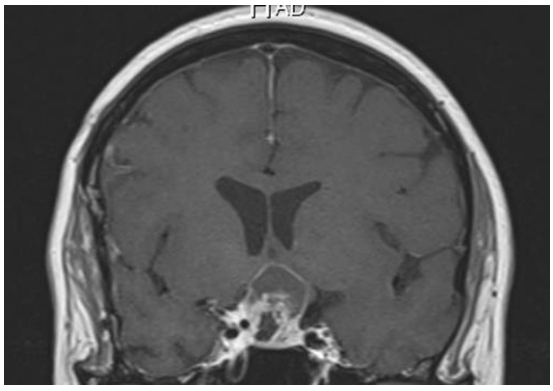
Question 7
La patiente de 25 ans présente une exploration biologique confirmant l'existence d'une insuffisance surrénalienne périphérique.
Quelle est l'étiologie d'insuffisance surrénalienne la plus probable ?
A tuberculose
B histoplasmose
C atteinte auto-immune
D hémorragie surrénalienne bilatérale
E maladie de Hodgkin

Question 8
Quelle serait l'étiologie d'insuffisance surrénalienne la plus probable en regard de l'imagerie suivante chez un homme de 62 ans ?



Densité surrénalienne droite : 42 UH. Densité surrénalienne gauche : 39 UH.
A atteinte auto-immune
B hémorragie surrénalienne bilatérale
C lymphome surrénalien
D métastases surrénaliennes
E adrénoleucodystrophie

Question 9
Dans un contexte différent, quelle serait l'étiologie d'insuffisance corticotrope la plus probable chez un patient de 15 ans présentant également un diabète insipide et l'imagerie cérébrale suivante ?



A adénome hypophysaire non sécrétant
B séquelle de traumatisme cérébral
C craniopharyngiome
D adénome hypophysaire corticotrope
E selle turcique vide

Question 10
Quels sont les principes thérapeutiques de l'insuffisance surrénalienne de la patiente de 25 ans avec insuffisance surrénalienne primaire ?
A hydrocortisone en une prise le matin
B hydrocortisone en une prise le soir
C hydrocortisone en une à trois prises quotidiennes, la dernière ayant lieu au plus tard à 17 h
D prednisolone pour compenser la carence en aldostérone
E prise de DHEA pour compenser la carence androgénique non obligatoire

Question 11
En dehors de la substitution pharmacologique, quel est l'élément thérapeutique indispensable à la prise en charge de l'insuffisance surrénalienne ?

Question 12
Quelle(s) peut (peuvent) être l'(les) étiologie(s) de l'aménorrhée secondaire chez la patiente ?
A liée à la balance énergétique négative et à l'amaigrissement secondaire à l'insuffisance surrénalienne
B syndrome de Turner
C néoplasie endocrinienne multiple
D insuffisance ovarienne auto-immune
E adénome hypophysaire non secrétant

Question 13
Quelle(s) pathologie(s) associée(s) est (sont) envisageable(s) dans le futur chez la patiente ?
A thyroïdite d'Hashimoto
B cancer médullaire de la thyroïde
C diabète de type 1
D diabète de type 2
E hypoparathyroïdie

Question 14
Au cours de l'hiver suivant, la patiente présente une angine à streptocoques traitée par macrolides. Elle se plaint d'une asthénie extrême associée à des douleurs abdominales et des nausées. Sa pression artérielle est à 85/50 mm Hg.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A elle présente vraisemblablement une allergie aux macrolides
B la kaliémie est vraisemblablement élevée
C la patiente est vraisemblablement déshydratée
D la patiente pourrait présenter une hypoglycémie de jeûne
E la patiente pourrait présenter une hyponatrémie de dilution

Question 15
Les résultats de l'ionogramme sanguin sont les suivants :
- natrémie : 133 mmol/l ;
- urée : 15 mmol/l ;
- kaliémie : 5,6 mmol/l.

Quelle attitude thérapeutique envisagez-vous ?
A perfusion de sérum salé avec supplémentation potassique et glucosée
B perfusion de sérum salé avec supplémentation glucosée
C administration de fortes doses de dexaméthasone *per os*
D administration de fortes doses d'hydrocortisone *per os*
E administration de fortes doses d'hydrocortisone par voie parentérale

Cas clinique 10
Madame M.S., âgée de 32 ans, se présente à la consultation pour découverte d'une augmentation de la calcémie à 2,65 mmol/l (N = 2,2–2,55) sur un bilan réalisé pour lithiases rénales récidivantes au cours des deux derniers mois. Elle n'a aucun antécédent notable en dehors de deux grossesses à terme (deux filles de 2 et 4 ans) ; elle ne prend aucun traitement.

Question 1
Vous proposez de contrôler la calcémie.
Quel(s) dosage(s) complémentaire(s) effectuez-vous en parallèle ?
A vitamine D
B parathormone
C albumine
D calciurie des 24 heures
E magnésémie

Question 2
Le bilan confirme l'hypercalcémie à 2,68 mmol/l en regard d'une PTH à 2 fois la normale.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire est le plus probable
B dans ce contexte, une calciurie basse serait en faveur d'une hyperparathyroïdie secondaire
C dans ce contexte, une calciurie basse serait en faveur d'une hypercalcémie hypocalciurie familiale bénigne
D dans ce contexte, une hypercalciurie serait en faveur d'une hyperparathyroïdie primaire
E il peut s'agir d'une intoxication à la vitamine D

Question 3
La calciurie est dans la partie supérieure de la normale. Vous suspectez une hyperparathyroïdie primaire.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A les adénomes parathyroïdiens sont mis en évidence par la palpation cervicale
B le diagnostic de certitude sera posé par l'échographie cervicale et la scintigraphie parathyroïdienne
C le MIBI est le traceur optimal dans le cadre des scintigraphies parathyroïdiennes
D une TDM cervicale doit être réalisée avant l'intervention chirurgicale
E il est probable que la patiente présente une ostéoporose

Question 4
Devant cette hypercalcémie sans signe ECG, quelle prise en charge proposez-vous dans l'immédiat ?
A surveillance scopée
B diurèse forcée par Lasilix® après réhydratation
C indication opératoire en urgence absolue
D conseils de boire beaucoup d'eau sous contrôle de la calcémie et chirurgie dans un délai raisonnable
E bisphosphonates en IV

Question 5
Après réalisation du bilan d'imagerie, la patiente est finalement opérée. Le chirurgien procède à l'exérèse de trois glandes hyperplasiques. La calcémie postopératoire est à 1,9 mmol/l. La PTH est normale. L'ECG est normal.
Qu'en pensez-vous ?
A il s'agit d'une probable hypoparathyroïdie postopératoire
B cette hypocalcémie est définitive
C une supplémentation par 25(OH)-vitamine D est nécessaire
D l'objectif du traitement sera d'obtenir une calcémie et une calciurie normales en absence de symptômes
E un traitement substitutif mal adapté peut être à l'origine de lithiases calciques

Question 6
Vous revoyez Madame M.S. à la consultation deux années plus tard. Elle souhaite une troisième grossesse depuis un an sans succès, avec un dernier test de grossesse négatif il y a 15 jours. Madame M.S. a des cycles irréguliers depuis un an et demi. Elle ne présente pas d'hirsutisme ni de galactorrhée. Elle a un IMC à 22 kg/m^2. Elle n'a pas de céphalées. Le bilan de débrouillage réalisé par sa gynécologue a mis en évidence une prolactine à 3 fois la normale.

Concernant cette hyperprolactinémie, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A il faut rechercher une prise médicamenteuse
B le diagnostic le plus probable est celui de syndrome des ovaires polykystiques
C le diagnostic le plus probable est celui de prolactinome (après avoir éliminé une prise médicamenteuse)
D l'absence de galactorrhée rend peu probable le diagnostic de prolactinome
E l'existence de cycles irréguliers est à l'origine de l'hyperprolactinémie

Question 7

Il n'existe pas de prise médicamenteuse pouvant expliquer cette hyperprolactinémie. Vous proposez à la patiente de réaliser une IRM hypophysaire.



Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A il s'agit d'une IRM hypophysaire, en séquence T1, coupe coronale, injectée
B il existe une compression chiasmatique
C le diagnostic le plus probable est celui de microprolactinome
D un panhypopituitarisme est très vraisemblable
E l'hyperprolactinémie est probablement liée à une compression de tige pituitaire par un craniopharyngiome

Question 8

Le diagnostic de microprolactinome est retenu. Quelles seraient les conséquences d'une absence de traitement ?

A infertilité
B ostéoporose secondaire
C valvulopathie
D acromégalie
E diabète secondaire

Question 9

L'association hyperparathyroïdie et adénome hypophysaire doit faire suspecter une néoplasie endocrinienne multiple de type 1. Concernant cette association syndromique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A il s'agit d'une pathologie génétique de transmission autosomique dominante
B en cas de dépistage positif de la patiente, ses filles devront être immédiatement dépistées

C le mari de la patiente doit bénéficier d'un dépistage génétique
D le généticien doit prévenir les parents de Madame M.S. de la possibilité d'être atteints
E la pénétrance est proche de 100 % à l'âge de 60 ans

Question 10

Dans ce contexte, l'existence d'ulcères récidivants devrait faire évoquer un gastrinome (les tumeurs endocrines digestives représentant la troisième atteinte majeure des NEM1). Concernant les tumeurs endocrines digestives dans la NEM1, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A il s'agit le plus souvent de tumeurs endocrines non sécrétantes
B l'augmentation de la chromogranine A et de la gastrine chez une patiente traitée par inhibiteurs de la pompe à protons fait suspecter le diagnostic de gastrinome
C l'examen d'imagerie de référence est l'échographie abdominale
D un insulinome devra être suspecté devant l'apparition de malaises améliorés par le resucrage survenant dans les 2 heures suivant un repas
E les tumeurs endocrines digestives sont la première manifestation clinique à apparaître en termes d'âge au diagnostic dans la NEM1

Cas clinique 11

Monsieur M., 52 ans, ouvrier dans le bâtiment, consulte pour des céphalées qui persistent depuis quelques mois. Ce patient n'a pas d'antécédents remarquables mais très peu de suivi médical. Il est fumeur, 20 paquets-années, et a une consommation d'alcool occasionnelle. Poids 85 kg, taille 180 cm.
Votre attention est rapidement attirée par une tension artérielle élevée à 185/115 mm Hg, mesurée en clinostatisme après 5 minutes de repos. Le pouls est à 70/min, régulier. Le patient se rappelle avoir déjà eu mention de chiffres tensionnels élevés à plusieurs reprises il y a 2 ans, mais il n'a jamais pris les traitements antihypertenseurs qu'on lui avait proposés.
Vous prescrivez un bilan biologique avec lequel vous revoyez le patient le lendemain, où sa tension artérielle est similaire, 183/117 mm Hg. Les résultats sont : natrémie : 143 mmol/l (N = 135–145) ; kaliémie : 3,4 mmol/l (N = 3,5–5,0) ; créatininémie : 70 µmol/l (N = 60–100). Le patient vous montre également un résultat de consultation ophtalmologique où il est noté un fond d'œil normal à l'exception d'artères grêles.

Question 1

Ce patient présente une hypertension artérielle (HTA) :

A maligne
B résistante
C sévère
D permanente
E labile

Question 2

Vous décidez de mettre en route un traitement antihypertenseur par ramipril, 10 mg par jour, et vous suivez le patient ; cependant, les chiffres tensionnels restent élevés et vous devez rajouter successivement de l'hydrochlorothiazide 25 mg par jour et du bisoprolol 10 mg. Les chiffres tensionnels se stabilisent à 155/95 mm Hg. Un contrôle biologique montre :

- natrémie : 142 mmol/l (N = 135–145) ;
- kaliémie : 3,2 mmol/l (N = 3,5–5,0) ;
- créatinine : 90 µmol/l (N = 60–100).

L'HTA du patient peut maintenant être qualifiée de :

A contrôlée
B résistante
C sévère
D permanente
E labile

Question 3

Vous décidez de rechercher une cause pour cette hypertension à la fois sévère et résistante. En fait, le patient, inquiet du fait que vous avez des difficultés avec le traitement, vous montre le résultat d'un angioscanner des artères rénales que vient de lui prescrire un confrère. Ce scanner ne retrouve pas de sténose des artères rénales mais met en évidence une masse surrénalienne droite.

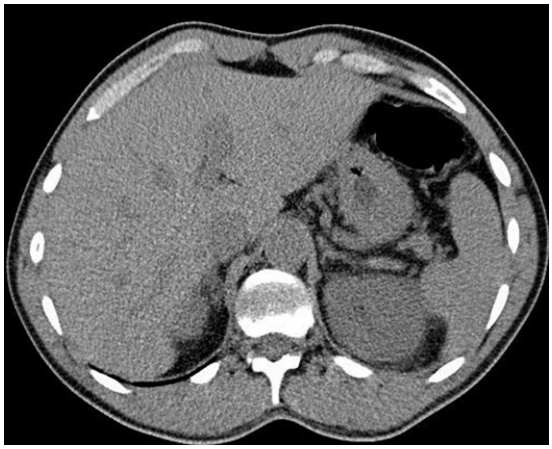


À propos de cette image de tomodensitométrie abdominale, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A le cliché a été réalisé après injection de produit de contraste
B l'image située en avant de la masse surrénalienne droite est la vésicule biliaire
C l'image située en avant de la masse surrénalienne droite est la veine cave inférieure
D le bord interne de la masse surrénalienne droite est en contact avec le pilier du diaphragme droit
E le bord interne de la masse surrénalienne droite est en contact avec l'artère rénale droite

Question 4

Un peu inquiet de la découverte de cette masse surrénalienne droite chez votre patient, vous réalisez qu'il avait eu 2 ans auparavant une tomodensitométrie thoracique sans injection dont les coupes inférieures passaient suffisamment bas pour couper la même région que précédemment, sur laquelle vous distinguez une masse surrénalienne droite de dimensions à peine plus faibles que celle de l'examen plus récent.



Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A la densité radiologique de la masse surrénalienne droite est plus élevée que sur l'examen plus récent montré à la question 3
B la densité radiologique de la masse surrénalienne droite est plus basse que sur l'examen plus récent montré à la question 3
C la densité sans injection de cette masse peut traduire une lésion riche en graisse
D les cellules corticosurrénaliennes contiennent des gouttelettes d'esters de cholestérol
E les adénomes corticosurrénaliens ont généralement une densité radiologique basse

Question 5

Parmi les hormones secrétées par la glande surrénale, laquelle (lesquelles) peut (peuvent) être impliquée(s) directement dans une HTA ?

A androstènedione
B aldostérone
C déhydroépiandrostérone (DHEA)
D cortisol
E adrénaline

Question 6

Vous vous posez la question d'une hypersécrétion de cortisol. Sur le plan clinique, quels sont les signes en faveur d'un syndrome de Cushing chez un patient porteur d'une HTA ?

A amyotrophie
B pâleur du visage
C ecchymoses
D comblement des creux sus-claviculaires
E peau épaisse

Question 7

Vous ne retrouvez pas de signes francs de syndrome de Cushing, mais votre examen clinique ne permet pas d'exclure ce diagnostic. Pour déterminer s'il y a ou non un hypercortisolisme, quels sont les examens biologiques pertinents ?

A cortisol plasmatique à 8 h du matin
B cortisol après stimulation par test au Synacthène®
C cortisol libre urinaire
D test à la Métopirone®
E test de freinage par 1 mg de dexaméthasone

Question 8

Le cortisol libre urinaire a une valeur dans les normes et le test de freinage par administration de 1 mg de dexaméthasone par voie orale à 23 h montre un taux de cortisol le lendemain matin à 8 h de 20 nmol/l (N < 50). Ces résultats permettent d'éliminer un adénome surrénalien responsable d'une hypersécrétion de cortisol et vous vous demandez maintenant si la masse surrénalienne droite peut être un phéochromocytome.
Quel(s) signe(s) ou symptôme(s) serai(en)t évocateur(s) d'un phéochromocytome chez ce patient porteur d'une tumeur surrénalienne ?

A accès de pâleur
B accès de palpitations, céphalées, sueurs
C HTA permanente sans accès de palpitations, céphalées, sueurs
D anémie
E hypoglycémie

Question 9

Pour déterminer si la masse surrénalienne est un phéochromocytome secrétant, quels sont les paramètres biologiques qui offrent les meilleures performances diagnostiques ?

A VMA (acide vanylmandélique)
B normétadrénaline et métadrénaline plasmatiques
C adrénaline et noradrénaline plasmatiques
D normétadrénaline et métadrénaline urinaires
E adrénaline et noradrénaline urinaires

Question 10

Les résultats des dérivés méthoxylés plasmatiques sont normaux, éliminant un phéochromocytome secrétant. Vous décidez maintenant de tester l'hypothèse d'un hyperaldostéronisme primaire (HAP).
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A les œdèmes des membres inférieurs sont habituels dans l'HAP, même en l'absence d'insuffisance cardiaque et rénale
B une hypokaliémie est retrouvée chez tous les patients porteurs d'un HAP
C l'hypokaliémie associée à l'HAP se caractérise par une kaliurèse basse
D l'hypokaliémie associée à l'HAP peut être responsable d'une faiblesse musculaire
E l'hypokaliémie associée à l'HAP peut être responsable d'une polyurie insipide

Question 11
Vous savez que certains des traitements du patient, ainsi que sa kaliémie, sont susceptibles de perturber les résultats des paramètres du système rénine-aldostérone. Quelles interférences pouvez-vous attendre :
A le bisoprolol stimule la sécrétion de rénine
B le bisoprolol inhibe la sécrétion de rénine
C l'hydrochlorothiazide inhibe la sécrétion de rénine mais stimule la sécrétion d'aldostérone
D le ramipril stimule la sécrétion de rénine et inhibe la sécrétion d'aldostérone
E l'hypokaliémie stimule la sécrétion d'aldostérone

Question 12
Vous décidez de modifier le traitement du patient pour pouvoir explorer valablement la sécrétion de rénine et d'aldostérone, et vous arrivez à obtenir des chiffres tensionnels corrects sous un traitement associant un calcium-bloquant et un vasodilatateur périphérique (alpha-bloquant prasozine), qui n'interfèrent pas avec le système rénine-angiotensine-aldostérone. Vous normalisez la kaliémie grâce à des apports élevés de potassium *per os* et faites enfin réaliser un prélèvement sanguin pour mesure de l'aldostérone et de la rénine plasmatiques, dans la condition standardisée suivante : en position assise, 2 heures après le lever et en position assise depuis 5 à 15 minutes.
Quelles sont les anomalies biologiques caractéristiques d'un hyperaldostéronisme primaire ?
A aldostérone plasmatique élevée, rénine élevée
B rapport aldostérone/rénine en dessous d'un certain seuil
C aldostérone plasmatique basse, rénine élevée
D aldostérone plasmatique élevée, rénine basse
E rapport aldostérone/rénine en dessus d'un certain seuil

Question 13
Les taux d'aldostérone et de rénine plasmatiques mesurés dans les conditions exposées à la question précédente montrent un taux d'aldostérone élevée, 650 pmol/l, une rénine (mesurée par méthode directe) basse, 5 mUI/l, et un rapport aldostérone/rénine (130 pmol/mUI) bien au-dessus du seuil diagnostique (64 pmol/mUI) de l'hyperaldostéronisme primaire. Vous avez répété ces mesures un autre jour avec les mêmes résultats et vous considérez que diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est maintenant établi. Vous réfléchissez au diagnostic étiologique de l'hyperaldostéronisme primaire de ce patient et au traitement que vous êtes en droit de lui proposer avec les données actuelles. Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A cet hyperaldostéronisme primaire est certainement lié à un adénome corticosurrénalien droit (adénome de Conn)
B une indication de surrénalectomie droite peut être posée
C il peut s'agir d'un hyperaldostéronisme primaire impliquant les deux surrénales, associé à un adénome corticosurrénalien non secrétant
D les traitements médicaux de l'hyperaldostéronisme primaire ne permettent pas de prévenir ses complications cardiovasculaires
E aucune de ces propositions n'est exacte

Question 14
Le patient vous dit qu'il a beaucoup de mal à prendre régulièrement des traitements antihypertenseurs au long cours et qu'il serait très intéressé par une chirurgie surrénalienne, si celle-ci peut lui permettre de prendre moins de médicaments, voire plus du tout. Il reste intéressé après votre exposé des risques, faibles mais non nuls, de cette chirurgie surrénalienne.
Comme vous voulez écarter la possibilité d'un adénome non secrétant associé à un hyperaldostéronisme primaire impliquant les deux surrénales (ou « hyperaldostéronisme idiopathique » ou « hyperaldostéronisme par hyperplasie bilatérale »), vous faites réaliser une exploration radiologique délicate : cathétérisme des veines surrénaliennes, qui démontre que la sécrétion d'aldostérone se fait de façon quasiment exclusive par la veine surrénalienne droite, homolatérale à la masse surrénalienne.
Vous retenez donc le diagnostic d'adénome secrétant de l'aldostérone (adénome de Conn) de la surrénale droite et vous programmez avec le patient et votre collègue chirurgien expert en chirurgie surrénalienne la réalisation d'une surrénalectomie droite sous laparoscopie.
Pour optimiser le traitement antihypertenseur et le traitement de l'hypokaliémie du patient en préopératoire, vous décidez d'introduire un traitement qui s'oppose aux effets de l'aldostérone. Vous pouvez choisir un des médicaments suivants :
A de la spironolactone
B du furosémide
C de l'amiloride
D un antagoniste du récepteur de l'angiotensine
E aucun de ces médicaments

Question 15
Un traitement par spironolactone a été mis en place. Vous avez dû monter la posologie à 100 mg par jour pour bien contrôler la tension et la kaliémie, mais ce traitement médical se prolonge car votre collègue chirurgien expert a des délais assez important pour cette chirurgie qui n'est pas réellement urgente et comme, il frôle le burn-out, il préfère la réaliser après 3 semaines de vacances bien méritées. Entre-temps votre patient vient vous consulter car il se plaint d'une baisse de libido et de troubles de l'érection.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il n'est pas possible de lier ces troubles de l'érection au traitement médical du patient
B ces troubles sexuels doivent être mis en rapport avec une anxiété liée au retard de la chirurgie
C la spironolactone est un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde
D la spironolactone est un antagoniste du récepteur aux androgènes
E chez l'homme, un hypogonadisme responsable de troubles de l'érection est nécessairement associé à une dépilation importante

Question 16
La chirurgie surrénalienne droite a finalement pu être réalisée et cette chirurgie par voie laparoscopique se fait sans complications ; le patient rentre chez lui deux jours après, sans aucun traitement antihypertenseur, mais il se sent un peu faible en position debout et il vous montre un résultat de ionogramme : natrémie : 135 mmol/l (N = 135–145) ; kaliémie : 5,8 mmol/l (N = 3,5–5,0).
Vous estimez que :
A le patient est en insuffisance surrénalienne glucocorticoïde et minéralocorticoïde, il faut lui administrer d'urgence 30 mg d'hydrocortisone
B les résultats du test de freinage (question 7) rendent très peu probable une insuffisance glucocorticoïde
C le patient est en insuffisance minéralocorticoïde
D un traitement par fludrocortisone est nécessaire
E aucune de ces propositions n'est exacte

Cas clinique 12

Madame Isabelle L., âgée de 55 ans, consulte pour une dyslipidémie découverte dans le cadre d'une enquête familiale. Une hypercholestérolémie (LDL-cholestérol 2,5 g/l, triglycérides 0,78 g/l, HDL-cholestérol 0,48 g/l) vient, en effet, d'être diagnostiquée chez son frère lors d'un infarctus.
Son frère plus jeune présente également une hypercholestérolémie d'intensité similaire ; il est traité depuis l'âge de 30 ans. Sa mère a présenté un rétrécissement aortique à l'âge de 75 ans, qui a été traitée par voie endovasculaire, et elle-même a une histoire d'hypercholestérolémie soignée depuis la ménopause. Elle a également des antécédents de polyarthrite rhumatoïde découverte l'an dernier, pour l'instant traitée uniquement avec des antalgiques et AINS ponctuellement.
Le bilan d'Isabelle L. est le suivant :
- créatininémie : 75 µmol/l ; clairance de la créatinine : 90 ml/min ;
- glycémie à jeun : 0,95 g/l,
- sur le plan lipidique :
  – triglycérides : 0,8 g/l (N = 0,6–1,5) ;
  – HDL-cholestérol : 0,49 g/l (N = 0,35–0,75) ;
  – LDL-cholestérol : 2,4 g/l (N = 0,7–1,6).

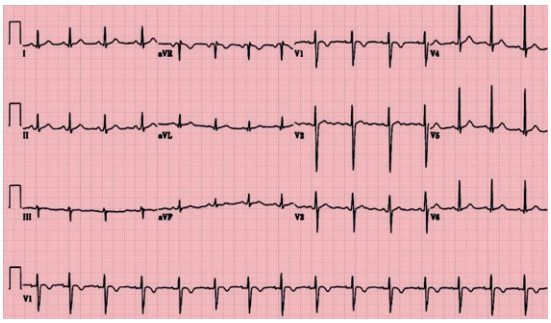
Question 1
Quel(s) examen(s) minimum(s) réalisez-vous pour exclure la participation d'une dyslipidémie secondaire chez cette patiente ?
A une protéinurie à la bandelette
B un dosage de microalbuminurie
C une TSH
D une électrophorèse des protéines
E un dosage des ASAT + ALAT

Question 2
Du fait de l'allure familiale de la dyslipidémie, vous avez réalisé des bilans biologiques chez les deux enfants de la patiente, les résultats sont les suivants :
- Hubert, 32 ans :
  – triglycérides : 0,9 g/l (N = 0,6–1,5) ;
  – HDL-cholestérol : 0,49 g/l (N = 0,35–0,75) ;
  – LDL-cholestérol : 2,6 g/l (N = 0,7–1,6) ;
- Grégoire, 36 ans :
  – triglycérides : 2,6 g/l (N = 0,6–1,5) ;
  – HDL-cholestérol : 0,32 g/l (N = 0,35–0,75) ;
  – LDL-cholestérol : 2,2 g/l (N = 0,7–1,6).

Dans ce contexte particulier de dyslipidémie familiale, que recherchez-vous plus particulièrement chez la malade à l'examen clinique pour étayer le diagnostic étiologique ?
A des xanthomes achilléens
B un souffle systolique d'insuffisance mitrale
C un souffle diastolique de rétrécissement aortique
D une abolition des pouls périphériques
E une splénomégalie

Question 3
L'examen d'Isabelle L. retrouve des xanthomes achilléens et un arc cornéen bilatéral.
Compte tenu de l'ensemble de ces données, vous considérez que la patiente présente selon toute probabilité :
A une hyperlipidémie combinée familiale
B une hypercholestérolémie familiale homozygote
C une hypercholestérolémie familiale hétérozygote
D une hypoalphalipoprotéinémie
E une hypercholestérolémie polygénique

Question 4
Le séquençage du gène du récepteur aux LDL réalisé chez la patiente revient positif avec une mutation hétérozygote faux sens de l'exon 4 considérée comme délétère.
Son ECG de base est le suivant.



Concernant l'interprétation de cet ECG, vous considérez qu'il existe :
A un trouble du rythme supraventriculaire
B une hypertrophie auriculaire droite
C une hypertrophie ventriculaire gauche
D des troubles de repolarisation
E aucune anomalie

Question 5
Son fils Grégoire, alerté par sa mère, vient vous consulter. Il présente un excès pondéral avec IMC à 29 et un tour de taille à 105 cm. Son bilan lipidique recontrôlé sous régime strict retrouve :
- triglycérides : 2,1 g/l (N = 0,6–1,5) ;
- HDL-cholestérol : 0,32 g/l (N = 0,35–0,75) ;
- LDL-cholestérol : 2,3 g/l (N = 0,7–1,6) ;
- apoB : 1,5 g/l (N = 0,7–1,1).

Son père présente un diabète de type 2 et une obésité. Vous vous attendez à trouver éventuellement en complétant les investigations de Grégoire :
A une glycémie à jeun anormale
B une augmentation des ALAT
C une hyperuricémie
D une hypertension artérielle systolique
E une hyperferritinémie

Question 6
Les examens retrouvent une glycémie à jeun à 1,20 g/l. Sa pression artérielle est à 128/78 mm Hg ; vous retrouvez à l'examen chez Grégoire des petits xanthomes des extenseurs des doigts.
Compte tenu de ces informations supplémentaires, vous concluez que Grégoire présente probablement :
A une hypertriglycéridémie favorisée par l'hérédité transmise par son père
B une hyperlipidémie combinée familiale
C un risque cardiovasculaire plus élevé que celui de son frère Hubert
D une dysbêtalipoprotéinémie
E une probable insulinorésistance

Question 7
Grégoire présente bien une hypercholestérolémie familiale hétérozygote attestée par la présence de xanthomes des extenseurs des doigts et une hypertriglycéridémie correspondant au syndrome métabolique hérité de son père.
Vous pourriez retrouver également chez Grégoire :
A des xanthomes des plis palmaires
B des xanthomes éruptifs
C des xanthélasmas
D un arc cornéen
E un foie hyperéchogène en échographie

Question 8
Que proposez-vous pour le traitement de la dyslipidémie de Grégoire en plus des mesures diététiques qu'il a déjà mises en place ?
A vous introduisez de la metformine
B vous introduisez un fibrate
C vous introduisez une statine à faible dose
D vous introduisez une statine à forte dose d'emblée
E vous introduisez de l'ézétimibe (Ezetrol®)

Question 9
Vous avez introduit une statine à faible dose (par exemple, atorvastatine 10 mg). Dans ces conditions, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) parmi les suivantes pour le suivi de Grégoire ? Vous prévoyez :
A de recontrôler sa glycémie à 2 mois
B de recontrôler son LDL-cholestérol sous 2 mois
C de vérifier systématiquement ses CPK sous 2 mois
D vous escomptez une diminution mineure des triglycérides sous traitement
E vous escomptez une baisse d'environ 30 % de son LDL-cholestérol sous traitement

Question 10
Grégoire vous interroge sur l'intérêt des aliments enrichis en phytostérols dans sa situation. Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A vous lui déclarez que leur effet hypocholestérolémiant n'est pas prouvé
B vous lui déclarez qu'il faut consommer au moins 4 g de phytotrons quotidiennement pour obtenir un effet
C vous lui déclarez qu'ils réduisent avec certitude le risque de complication cardiovasculaire
D vous lui déclarez qu'il vaudrait mieux prendre des aliments enrichis en acides gras oméga 3 qui, eux, réduisent avec certitude le risque de complication cardiovasculaire
E vous lui déclarez que la consommation régulière de noix, amandes, noisettes a montré un bénéfice cardiovasculaire

Question 11
Vous êtes également amené à rencontrer son père âgé de 75 ans en consultation. Il présente donc un diabète de type 2 traité depuis 5 ans par metformine + sitagliptine avec une HbA1c à 7,5 %. Il présente une obésité modérée (IMC 31 kg/m^2) et un poids stable depuis 3 ans sous mesures diététiques ; son bilan lipidique sans traitement hypolipidémiant est le suivant :
- triglycérides : 3,9 g/l (N = 0,6–1,5) ;
- HDL-cholestérol : 0,31 g/l (N = 0,35–0,75) ;
- LDL-cholestérol : 1,1 g/l (N = 0,7–1,6) ;
- apoB = 0,9 g/l (N = 0,7–1,1).

Il a eu récemment une consultation d'ophtalmologie avec un fond d'œil normal et une acuité visuelle normale ; sa fonction rénale est normale, sans élévation de la microalbuminurie.
Que recommandez-vous au père de Grégoire ?
A vous lui recommandez d'interrompre la gliptine qui n'est pas recommandée en seconde ligne à moins de 75 ans et de la remplacer par un sulfamide
B vous lui recommandez une intensification du traitement antidiabétique avec un sulfamide hypoglycémiant en maintenant le traitement actuel
C vous lui recommandez une intensification du traitement antidiabétique avec un agoniste du GLP-1 en maintenant le traitement actuel
D vous n'introduisez pas d'emblée de traitement pour l'hypertriglycéridémie car elle devrait s'améliorer en contrôlant mieux l'équilibre glycémique
E vous lui recommandez de pratiquer une activité physique régulière

Question 12
Les enfants de Grégoire vont bénéficier d'un bilan lipidique de dépistage en cascade. Grégoire vous demande la conduite à tenir pour ses trois enfants âgés de 8 à 12 ans, si une éventuelle dyslipidémie était dépistée, sachant que son épouse a un bilan lipidique strictement normal. Vous lui répondez :
A qu'il faut attendre leur majorité pour les dépister
B qu'il y a un risque qu'ils présentent une hypercholestérolémie homozygote

C que chacun à une chance sur deux d'être normocholestérolémique
D qu'ils ont un surrisque de diabète de type 2 dans le futur
E que l'on n'introduit jamais de médicament hypocholestérolémiant avant 16 ans

Question 13
Pour ses deux enfants qui ont une hypercholestérolémie, une mère vous interroge sur leur petit déjeuner. Vous ne déconseillez pas le ou les aliments suivants :
A le lait entier
B les brioches
C les céréales
D le cacao
E le pain avec confiture

Question 14
La mère de Grégoire, Isabelle (votre patiente initiale), a été explorée à l'issue d'une phase d'angor instable. Elle a eu une triple angioplastie à la suite de sa coronarographie. Pour elle désormais :
A la cible de LDL-cholestérol est : < 0,7 g/l
B la cible de LDL-cholestérol est : < 1,0 g/l
C la cible de LDL-cholestérol est : < 1,3 g/l
D il faut adjoindre un fibrate si elle présente une baisse du HDL-cholestérol avec des triglycérides normaux
E il faut adjoindre un complément d'acide gras oméga 3 à faible dose si elle présente une hypertriglycéridémie résiduelle sans baisse du HDL-cholestérol et un LDL-cholestérol < 1,0 g/l
F il ne faut pas associer bêtabloquant et statine

Question 15
Enfin, Grégoire, après 5 ans de traitement, présente des myalgies sous 10 mg d'atorvastatine. Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A vous lui proposez de faire un arrêt d'un mois puis d'essayer 10 mg de simvastatine
B vous lui proposez de prendre du fénofibrate (Lipanthyl®) à la place de la statine
C vous lui proposez de prendre de l'ézétimibe (Ezetrol®) s'il ne tolère pas une autre statine à faible dose
D vous lui proposez de vérifier ses CPK
E vous lui proposez de poursuivre avec du magnésium

Cas clinique 13

Monsieur E., âgé de 63 ans, présente un diabète de type 2 depuis 14 ans. Il va prendre sa retraite prochainement mais reste très préoccupé par son travail de chef d'entreprise. Il a déjà été traité par angioplastie avec stent sur la circonflexe il y a 3 ans pour un angor *de novo*. Il suit difficilement les règles hygiéno-diététiques et mange souvent au restaurant. Il effectue cependant régulièrement du tennis (1 heure 2 fois par semaine) sans difficulté majeure. Il ne fume plus depuis 15 ans.

Il pèse 108 kg pour 1,78 m (IMC = 34,1 kg/m^2). Cliniquement il ne se plaint de rien et notamment n'a pas de dyspnée d'effort. Sa pression artérielle est de 143/72 mm Hg.

Question 1
Indiquez les examens complémentaires biologiques que vous devez prescrire pour le suivi au long cours des complications de Monsieur E. ?
A évaluation d'une anomalie lipidique
B examen cytobactériologique urinaire
C vitesse de sédimentation
D bandelette urinaire pour recherche de protéinurie
E dosage de la créatinine plasmatique

Question 2
Vous connaissez les conditions qui peuvent s'associer à une élévation transitoire de l'albumine urinaire, parmi lesquelles :
A amélioration de l'équilibre glycémique
B alitement
C infection urinaire
D prescription récente de ramipril
E fièvre

Question 3
Votre bilan complémentaire vous donne les éléments suivants :
- HbA1c : 7,7 % ;
- BNP : 58 pg/ml ;
- cholestérol total : 1,54 g/l ;
- HDL-cholestérol : 0,24 g/l ;
- triglycérides : 1,05 g/l ;
- LDL-cholestérol : 1,09 g/l ;
- Protéinurie (PU) à la bandelette +++ (positivité pour les hématies) ;
- créatinine plasmatique : 112 µmol/l (calcul DFG estimé par CKD EPI 59 ml/min et par MDRD 57 ml/min).

Vous complétez votre bilan clinique avec les éléments suivants :
A mesure ambulatoire de la pression artérielle
B recherche d'anomalie thermoalgésique aux membres inférieurs
C réalisation du fond d'œil
D mesure de l'index de pression systolique de cheville (IPS)
E recherche d'une hépatomégalie

Question 4
L'examen du fond d'œil est normal. Il existe une abolition bilatérale des réflexes ostéotendineux rotuliens et achilléens. L'IPS est à 0,97 à droite et 0,75 à gauche. Le dosage de la protéinurie des 24 heures est de 0,95 g/24 heures. Vous avez diagnostiqué une maladie rénale chronique. Quel(s) est (sont) le(s) élément(s) en faveur d'une néphropathie diabétique ?
A hématurie microscopique
B protéinurie
C anomalie de l'IPS droit
D abolition des réflexes ostéotendineux rotuliens et achilléens
E altération de la fonction rénale

Question 5
Vous avez un doute quant à l'origine diabétique de la maladie rénale chronique. Quel(s) est (sont) l'(les) élément(s) vous incitant à rechercher une cause autre que la néphropathie diabétique ?
A hématurie microscopique
B protéinurie
C normalité du fond d'œil
D neuropathie diabétique
E altération de la fonction rénale

Question 6
Vous avez finalement réalisé, en accord avec le néphrologue, une ponction-biopsie rénale, qui a confirmé la néphropathie diabétique.
Quel(s) est (sont) l'(les) élément(s) typique(s) de la néphropathie diabétique ?
A dépôt d'immunoglobulines sur les membranes basales glomérulaires
B épaississement des membranes basales glomérulaires
C expansion mésangiale
D glomérulosclérose
E hyalinose segmentaire et focale

Question 7
Le patient possède un appareil d'automesure tensionnelle. Vous souhaitez connaître son niveau de pression artérielle en ambulatoire et vous lui demandez de réaliser une automesure tensionnelle, suivant la « règle des 3 ».
Vous retenez comme exact :
A pression artérielle à mesurer 3 fois avant et après les 3 repas, 3 jours de suite
B pression artérielle à mesurer 3 fois avant les 3 repas, 3 jours de suite
C pression artérielle à mesurer 3 fois le matin avant le petit déjeuner et le coucher, 3 jours de suite
D pression artérielle systolique 3 fois sur une journée habituelle, à n'importe quel moment de la journée
E pression artérielle avant le petit déjeuner et le dîner, 3 fois, tous les 3 jours, pendant 3 semaines

Question 8
Le niveau de pression artérielle du patient réalisé en automesure est à 142/76 mm Hg. Le patient a un traitement comprenant : aspirine, bisoprolol, ramipril, atorvastatine, metformine, gliclazide. Vous modulez le traitement de votre patient pour tenir compte de cette néphropathie diabétique.
Quel(s) ajustement(s) proposez-vous ?
A adjonction d'un sartan à la thérapeutique en cours
B réduction de la dose d'atorvastatine
C augmentation de la dose de metformine jusqu'à la dose maximale tolérée
D arrêt de l'aspirine
E augmentation de la dose maximale de ramipril à la dose maximale de l'AMM

Question 9
Chez ce patient, vous réévaluez les cibles thérapeutiques au vu de l'ensemble du tableau clinique et biologique.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A HbA1c inférieure à 8 %
B pression artérielle systolique inférieure strictement à 150 mm Hg
C 4 unités d'alcool par jour
D LDL-cholestérol inférieur à 0,7 g/l
E augmentation de l'activité physique à 300 min/semaine

Question 10
Vous avez donc augmenté la dose de ramipril à la dose maximale de 10 mg par jour. Vous avez été vigilant à donner les conseils suivants :
A suspendre le ramipril en cas de déshydratation
B éviter les médicaments générant une hyperkaliémie
C contrôler la kaliémie à 1 semaine et 1 mois après changement de dose
D éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens
E normalisation de l'apport sodé

Question 11
Vous souhaitez reprendre les modifications thérapeutiques du style de vie. Vous estimez comme importantes les mesures diététiques suivantes :
A réduction de l'apport en sel à moins de 6 g par jour
B réduction des apports en protides à moins de 2 g/kg par jour
C réduction des apports en cholestérol à moins de 100 mg par jour
D augmentation des fibres alimentaires
E réduction des sucres simples

Question 12
Le risque associé à la néphropathie diabétique pour ce patient :
A expose principalement à l'insuffisance rénale terminale
B expose au risque de mortalité précoce
C expose au risque de récidive de maladie coronaire
D expose au risque d'amputation
E expose au risque de cancer du rein

Question 13
Les facteurs de risque de néphropathie diabétique sont ici les suivants :
A obésité
B HTA non contrôlée
C mauvais équilibre glycémique
D néphrotoxicité de la metformine
E ramipril délétère au vu du DFG estimé

Question 14
Le patient a été bilanté par écho-Doppler des membres inférieurs et une artériographie est programmée en préopératoire d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
Vous proposez de réaliser l'artériographie dans les conditions suivantes :
A arrêt de la metformine pendant les 2 jours après l'examen
B arrêt du ramipril avant l'examen
C arrêt de l'aspirine avant l'examen

D hydratation intraveineuse post-examen
E contrôle de créatinine et de kaliémie 2 jours après l'examen

Question 15

Afin de mieux contrôler le diabète, vous pouvez proposer les changements suivants, en accord avec les recommandations HAS, sans oublier le degré de fonction rénale :

A adjonction au traitement en cours d'un inhibiteur de la DPP-4
B adjonction au traitement en cours d'un traitement par inhibiteur de l'α-glucosidase
C adjonction au traitement en cours d'insuline NPH
D adjonction au traitement en cours d'agoniste du GLP-1 récepteur
E adjonction au traitement en cours de répaglinide

Cas clinique 14

Un homme de 62 ans consulte pour des douleurs dans les membres inférieurs. Il est cameraman à France Télévision. Il présente un diabète de type 2 qui a été découvert il y a 5 ans. Ce diabète est compliqué d'une rétinopathie non proliférante modérée. Il présente par ailleurs une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine à 55 ml/minute, attribuée à une hypertension artérielle qui a longtemps été mal soignée. Il pèse 90 kg et mesure 1,80 m, avec un tour de taille à 105 cm. Il n'a jamais fumé. Il n'a pas d'antécédent cardiovasculaire. Son traitement actuel comporte, par jour : metformine 2 cp. à 1 000 mg, glimépiride 4 mg par jour, candésartan 8 mg/hydrochlorotiazide 12,5 mg, amlodipine 5 mg, atorvastatine 20 mg.

Question 1

Quels signes seraient en faveur d'une neuropathie périphérique sensitivo-motrice douloureuse ?

A présence d'une allodynie
B présence de réflexes achilléens vifs et diffusés
C sensation de froid douloureux
D démangeaisons au niveau des deux jambes
E présence de dysesthésies

Question 2

Quels sont les facteurs connus pour favoriser la neuropathie sensitivo-motrice ?

A la grande taille
B l'âge
C l'alcool
D le tabac
E l'insuffisance rénale

Question 3

Le patient présente une allodynie au niveau des deux jambes, une sensation de froid douloureux dans les pieds et une abolition de ses réflexes achilléens. Il perçoit mal le « toucher » sous la plante de ses deux pieds et a une hyperesthésie au « piquer ». Tous ces éléments sont en faveur d'une neuropathie périphérique sensitive et douloureuse. Les douleurs sont exacerbées la nuit et le patient évalue cette douleur à 7/10 sur l'échelle visuelle analogique.
Quels sont les traitements recommandés dans la neuropathie périphérique douloureuse ?

A AINS
B antiépileptiques
C antidépresseurs tricycliques
D vitamine B6
E aspegic à forte dose

Question 4

Le patient n'a pas fait de bilan depuis un an. Quels examens prescrivez-vous ?

A un fond d'œil
B un électromyogramme
C une artériographie des membres inférieurs
D une HbA1c
E une biopsie au niveau du nerf fibulaire commun (nerf sciatique poplité externe)

Question 5

Le fond d'œil montre une rétinopathie devenue préproliférante. L'HbA1c du patient est à 8,5 %. Vous fixez un objectif à moins de 7 %.
Comment intensifiez-vous le traitement hypoglycémiant ?

A augmentation de la metformine
B augmentation du glimépiride
C introduction d'un analogue de GLP-1
D introduction d'un inhibiteur de DPP-4
E introduction d'une insuline au coucher

Question 6

Vous avez rajouté une injection d'insuline semi-lente au coucher et un antiépileptique. Le patient revient 4 mois plus tard et l'HbA1C est descendue à 6,8 % sans hypoglycémie.
Que peut permettre cet équilibre du diabète ?

A faire régresser les douleurs de neuropathie
B ralentir la progression de la rétinopathie
C récupérer une sensation normale sous la plante des pieds
D ralentir la progression de la neuropathie périphérique
E diminuer les démangeaisons

Question 7

Sous la plante des pieds de votre patient vous remarquez la présence d'une corne épaisse sous la tête du premier et du cinquième métatarsiens. Les têtes sont saillantes et le pied creux. Vous palpez bien les pouls pédieux et tibiaux postérieurs.
Que concluez-vous de votre examen clinique concernant le risque podologique de votre patient et ses droits envers la caisse primaire d'assurance maladie ?

A qu'il a un grade 1 de risque podologique
B qu'il a un grade 2 de risque podologique
C qu'il a droit à quatre consultations de podologie remboursées par an
D qu'il a droit à six consultations de podologie remboursées par an
E que son diabète étant une maladie de longue durée, il a droit à une consultation de podologie remboursée par an, quel que soit son grade de risque

Question 8
Votre patient a un grade 2 de risque. Quels sont les gestes permettant d'éviter l'apparition d'une plaie ?
A fraisage des ongles
B semelles orthopédiques
C fraisage de la corne
D utilisation régulière d'un coricide
E inspection quotidienne des espaces interdigitaux

Question 9
La corne sous la tête du premier métatarsien est fendillée et vous voyez une plaie sous la corne. Il n'y a pas d'inflammation locale.
Que doit comporter la prise en charge de cette plaie ?
A amoxicilline-acide clavulanique
B hospitalisation
C débridement
D suppression totale de l'appui sur la plaie
E arrêt de travail

Question 10
Le patient a suivi vos recommandations et sa plaie est cicatrisée. Lors de votre examen habituel, vous remarquez qu'il présente une tachycardie régulière à 110/min.
Quelles sont les causes possibles de cette tachycardie ?
A anémie
B hyperthyroïdie
C neuropathie autonome cardiaque
D thyroïdite de Hashimoto
E syndrome d'apnées du sommeil

Question 11
Vous avez éliminé d'autres causes de tachycardie de repos et vous pensez à une neuropathie autonome cardiaque.
Quelle(s) observation(s) parmi les suivantes serai(en)t en faveur du diagnostic de neuropathie autonome cardiaque ?
A pauses respiratoires nocturnes
B variation de la fréquence cardiaque entre inspiration et expiration profonde supérieure à 10
C hypotension orthostatique
D augmentation de la bradycardie réflexe qui suit la tachycardie lors du passage en position debout
E pas d'augmentation de la tachycardie à l'effort

Question 12
Le patient n'est pas gêné par sa tachycardie de repos qu'il n'avait pas remarquée. Vos épreuves confirment l'existence d'une neuropathie autonome cardiaque.
Que pouvez-vous rechercher à l'interrogatoire en faveur d'autres manifestations de neuropathie végétative ?
A une alternance diarrhée-constipation
B une diarrhée motrice
C une hypersudation du haut du corps
D une anhydrose des pieds
E un syndrome du canal carpien

Question 13
Le patient se plaint de nausées fréquentes après les repas. À quoi peut-on attribuer des nausées chez un patient diabétique ?
A c'est un signe possible d'hyperglycémie
B c'est un signe possible d'hypoglycémie
C c'est un signe possible de gastroparésie
D c'est un signe possible d'acidocétose
E c'est l'effet secondaire digestif le plus fréquent de la metformine

Question 14
Votre interrogatoire et votre examen clinique ont confirmé l'existence d'une gastroparésie.
Quels signes avez-vous pu trouver en faveur d'une gastroparésie ?
A clapotage à jeun au niveau du creux épigastrique
B vomissements fréquents
C vomissements d'aliments non digérés de la veille
D efficacité rapide du resucrage lors des hypoglycémies
E présence d'un *dumping syndrome* après les repas

Question 15
L'insuffisance rénale de votre patient s'est aggravée. Sa clairance est maintenant à 45 ml/min. Le sédiment urinaire montre une leucocyturie chronique, bien que vous ayez traité efficacement deux infections urinaires. Les reins ont diminué de taille sur l'échographie par rapport à celle que vous aviez faite il y a 3 ans. Il n'y a pas d'obstacle sur les voies excrétrices. Vous suspectez l'existence d'une atteinte neurovégétative de la vessie.
Quels sont les arguments qui seraient en faveur de ce diagnostic ?
A présence d'une hématurie dans le sédiment urinaire
B présence d'un résidu postmictionnel
C infections urinaires à répétition
D incontinence urinaire
E envies impérieuses d'uriner

Cas clinique 15

Vous voyez en consultation Madame D., 36 ans, enceinte à 10 SA. Son gynécologue lui a prescrit une glycémie à jeun qui est à 1,30 g/l. Son poids avant la grossesse était de 92 kg pour une taille de 1,63 m soit un IMC à 32 kg/m^2. Elle vous signale que sa mère est diabétique depuis l'âge de 54 ans.

Question 1
Quel diagnostic évoquez-vous ?
A diabète gestationnel
B diabète de type 2 antérieur à la grossesse
C obésité morbide
D diabète de type 1
E diabète sur pancréatopathie

Question 2
Quels sont les facteurs de risque qui rendent le dépistage indiqué au premier trimestre de la grossesse ?
A aucun : dépistage systématique au premier trimestre
B âge ≥ 30 ans

C IMC ≥ 30 kg/m²
D antécédents de diabète chez les apparentés du premier degré
E enfant macrosome

Question 3
Le second prélèvement effectué confirme un diabète de type 2 préalable à la grossesse (glycémie à jeun à 1,38 g/l, HbA1c = 6,4 %).
Quelle est votre prise en charge thérapeutique initiale ?
A règles hygiéno-diététiques seules pendant 1 mois
B autosurveillance des glycémies pré- et postprandiales
C activité physique adaptée à la grossesse
D metformine
E insulinothérapie

Question 4
Quels sont les risques potentiels fœtomaternels ?
A risque augmenté de malformation congénitale
B macrosomie fœtale
C hypoglycémie néonatale
D risque de diabète de type 2 ultérieur à l'âge adulte
E prééclampsie chez la mère

Question 5
Après l'accouchement, la patiente est perdue de vue pendant un an.
Elle a vu une diététicienne à l'occasion de son séjour à la maternité et a suivi des règles hygiéno-diététiques. Son poids est à 97 kg, la PA à 130/80 mm Hg. Vous faites effectuer un bilan biologique dont voici les résultats principaux :
- clairance de la créatinine CKD-EPI : 140 ml/min/1,73 m²;
- microalbuminurie : 15 mg/24 heures ;
- HbA1c : 6,8 % ;
- bilan hépatique : élévation des SGPT et γ-GT ;
- LDL-cholestérol : 1,25 g/l ; HDL-cholestérol : 0,35 g/l ; triglycérides : 1,9 g/l.

Concernant le bilan rénal de la patiente, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A néphropathie non diabétique
B néphropathie diabétique stade 1
C hyperfiltration glomérulaire probable
D microalbuminurie augmentée
E la bandelette urinaire ne retrouve pas de protéinurie

Question 6
Quel(s) traitement(s) lui proposez-vous en première intention ?
A inhibiteurs des α-glucosidases
B metformine
C inhibiteurs des DPP-4
D sulfamides hypoglycémiants
E insuline lente au coucher

Question 7
Quel bilan proposez-vous chez cette patiente ?
A électromyogramme
B protéinurie des 24 heures
C fond d'œil et pression oculaire
D test au glucagon
E échographie hépatique

Question 8
Quels objectifs d'équilibre glycémique donnez-vous à cette patiente ?
A HbA1c < 6 %
B HbA1c < 6,5 %
C HbA1c < 7 %
D glycémie à jeun < 1,2 g/l
E glycémie postprandiale < 2,5 g/l

Question 9
En tenant compte de l'HbA1c et d'une prise de poids régulière malgré des règles hygiénodiététiques bien suivies, quelles thérapeutiques choisiriez-vous chez cette patiente pour privilégier l'effet neutre ou bénéfique sur le poids ?
A inhibiteurs de la DDP-4
B sulfamides
C inhibiteurs de l'α-glucosidase
D analogues du GLP-1
E insuline lente basale

Question 10
L'ajout des inhibiteurs de la DPP-4 à la metformine 2 g par jour a permis d'obtenir une HbA1c dans les objectifs pendant 2 ans. Mais vous revoyez la patiente avec un poids de 99 kg et une PA à 135/80 mm Hg. Elle prend une pilule œstroprogestative de deuxième génération. Le bilan biologique est le suivant :
- HbA1c : 8,5 % ;
- débit de filtration glomérulaire estimé CKD-EPI : 95 ml/min/1,73 m²;
- microalbuminurie : 50 mg/24 heures à deux reprises ;
- bilan hépatique : inchangé ;
- LDL-cholestérol : 1,35 g/l ; HDL-cholestérol : 0,35 g/l ; triglycérides : 2,0 g/l.

Quelle prise en charge proposez-vous ?
A prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion
B ajout d'un analogue du GLP-1
C arrêt de l'inhibiteur de la DPP-4
D prescription d'une statine de deuxième génération
E modification de la contraception : proposition d'un DIU

Question 11
Madame D. revient vous voir 3 ans plus tard pour mycose vaginale. À l'interrogatoire, elle décrit une mycose vaginale et une asthénie apparue il y a quelques semaines. Son poids est stable depuis 2 ans. Le bilan biologique est le suivant :
- l'HbA1c : à 9,5 %, alors qu'elle a récemment perdu 2 kg;
- débit de filtration glomérulaire estimé CKD-EPI : 95 ml/min/1,73 m² ;
- microalbuminurie : 55 mg/24 heures ;
- bilan hépatique et NFS : dans les limites de la normale ;
- LDL-cholestérol : 0,85 g/l ; HDL-cholestérol : 0,28 g/l ; triglycérides : 2,9 g/l.

La patiente est traitée par metformine 1 g matin et soir, IEC à pleine dose et analogues du GLP-1. Elle pèse 98 kg. Sa PA, contrôlée à plusieurs reprises, est à 150/100 mm Hg. L'observance du traitement est correcte.

Quelles modifications du traitement proposez-vous ?
A augmentation à la dose maximale de l'analogue du GLP-1
B ajout d'une insuline lente le soir
C passage à un schéma insulinique basal-bolus
D ajout d'un diurétique thiazidique
E ajout d'un bêtabloquant

Question 12
Dans le cadre de la prise en charge du pied diabétique, la patiente n'a jamais présenté de plaie du pied.



Vous retrouvez à l'examen une abolition des pouls pédieux.
A vous observez un hallux valgus
B il est nécessaire de faire un test au monofilament
C une anomalie de la sensibilité au test au diapason est souvent très précoce
D il existe un deuxième orteil en griffe
E il s'agit d'un pied diabétique de grade 2

Question 13
Vous revoyez cette patiente en urgence. Elle est hospitalisée devant un syndrome fébrile avec une plaie du pied. La patiente a marché pieds nus durant ses vacances et a négligé la plaie jusqu'à son retour. Elle a maintenant 60 ans. La pression artérielle est à 95/45 mm Hg, la FC à 110 bpm, la température à 40 °C.
Vous ouvrez le pansement et constatez une plaie nauséabonde de 4 cm de diamètre, partiellement nécrotique et purulente. L'ensemble du pied et le tiers inférieur de la jambe sont violacés et le reste de la jambe est érythémateux, les pouls pédieux et tibiaux postérieurs ne sont pas perçus. Le bilan biologique retrouve une glycémie à 4,5 g/l, une acétonémie significativement élevée, une CRP à 350 mg/l, créatinine à 150 µmol/l, DFG MDRD à 33 ml/min, urée à 25 mmol/l.
Voici la radiographie du pied.



Quel est votre diagnostic ?
A mal perforant plantaire
B gangrène gazeuse
C ulcère veineux
D nécrose artéritique
E fracture de fatigue

Question 14
Il s'agit bien d'une gangrène gazeuse. Quelle est votre prise en charge en urgence de la plaie ?
A prélèvement profond au niveau de la plaie
B antibiothérapie probabiliste en attendant les résultats du prélèvement
C couverture antibiotique des anaérobies
D héparinothérapie
E pansement de la plaie et excision de la nécrose

Question 15
Quelle est votre prise en charge thérapeutique globale ?
A poursuite du traitement par basal-bolus en doublant les doses
B réhydratation par perfusion de sérum physiologique
C ajout de G10 fin de diminuer l'acétonémie
D surveillance des glycémies capillaires par heure
E surveillance du potassium plasmatique par 4 heures

Question 16
Comment éviter une récidive de mal perforant plantaire ?
A évaluation du lit artériel
B reprise rapide de l'appui
C chirurgie de l'hallux valgus
D mise en place de chaussures orthopédiques
E recommander à la patiente de regarder la plante de ses pieds régulièrement avec un miroir

Cas clinique 16

Monsieur G., âgé de 47 ans, consulte pour une fatigue. C'est un homme sans réel antécédent, que vous n'avez jamais vu. Il travaille comme gardien de parking, vit seul après un divorce, a deux enfants qu'il ne voit plus. Il ne connaît pas le reste de sa famille. C'est un fumeur, consommation évaluée à 40 paquets-années. Il boit environ une bouteille de vin et demie par jour ; il n'a pas d'activité physique. Parmi ses antécédents, il vous rapporte deux hospitalisations en urgence il y a quelques années. Il n'en sait pas grand-chose, si ce n'est qu'il est resté dans le coma plusieurs semaines. Il ne prend aucun médicament. C'est un homme qui apparaît fatigué, avec un très mauvais état dentaire. Le poids actuel est de 57 kg, permettant de calculer un indice de masse corporelle à 17 kg/m^2 ; il a perdu du poids, mais ne sait pas depuis quand. Il a pesé jusqu'à 80 kg. À l'examen, outre le mauvais état dentaire, vous retrouvez une hypertrophie parotidienne, une adénopathie cervicale. L'examen neurologique donne des arguments forts en faveur d'une polynévrite.

Question 1

Quel(s) argument(s) positif(s) avez-vous retenu(s) pour porter le diagnostic de polynévrite ?

A bilatéralité
B symétrie
C abolition des réflexes ostéotendineux achilléens
D absence de signe aux membres supérieurs
E réflexe cutané plantaire en extension

Question 2

Dans le contexte de cette fatigue avec perte pondérale, quel(s) examen(s) complémentaire(s) souhaitez-vous obtenir parmi ceux proposés ci-dessous ?

A NFS
B CRP
C glycémie
D TSH
E bilan hépatique

Question 3

Quel(s) argument(s) retiendrez-vous en faveur d'une dénutrition (critères HAS) ?

A IMC < 19 kg/m^2
B perte de poids > 10 % par rapport à la valeur antérieure
C hypertrophie parotidienne
D albuminémie < 30 g/l
E préalbumine < 50 mg/l

Question 4

Vous recevez le résultat de la glycémie : 15 mmol/l (2,70 g/l). Effectivement il signale qu'il se lève parfois la nuit pour uriner. De quelle(s) donnée(s) supplémentaire(s) avez-vous besoin pour affirmer le diagnostic de diabète ?

A rien
B nouvelle glycémie à jeun
C dosage de l'HbA1c
D dosage du peptide C
E examen de la rétine

Question 5

Quel(s) argument(s) retiendriez-vous en faveur du diagnostic de diabète de type 1 ?

A dans son cas, vu son âge, on ne doit pas évoquer ce diagnostic
B un IMC < 25 kg/m^2
C amaigrissement
D cétose
E l'absence de rétinopathie au diagnostic

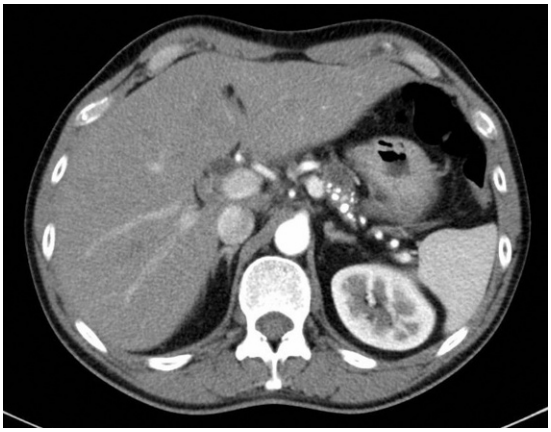
Question 6

Quel(s) examen(s) complémentaire(s) supplémentaire(s) souhaitez-vous obtenir chez ce patient dans le cadre du bilan étiologique de son diabète ?

A recherche des anticorps associés au diabète de type 1
B dosage du peptide C
C cortisolurie des 24 heures
D dosage de l'IGF-1
E scanner du pancréas

Question 7

Vous avez fait un scanner du pancréas qui montre l'image suivante.



Sur quel(s) organe(s) visualisez-vous des anomalies sur ce scanner ?

A estomac
B rein gauche
C angle gauche du côlon
D pancréas
E foie

Question 8

Vous avez donc diagnostiqué une pancréatite chronique. Quel(s) élément(s) de l'histoire clinique étaient en faveur de ce diagnostic ?

A l'âge
B l'alcoolisme chronique
C le tabagisme
D les hospitalisations antérieures, si on les rapporte à des épisodes de pancréatite aiguë
E l'amaigrissement

Question 9
Quelle(s) approche(s) thérapeutique(s) vous paraît (paraissent) envisageable(s) pour contrôler la glycémie de ce patient en première intention ?
A metformine
B sulfonylurée (sulfamide hypoglycémiant)
C inhibiteur de DPP-4
D agoniste des récepteurs du GLP-1
E insuline

Question 10
Vous avez fait le choix de commencer l'insuline. Quel(s) autre(s) thérapeutique(s) devez-vous débuter en même temps ?
A rien
B metformine
C potassium
D vitamine B1
E vitamine B12

Question 11
Quelle(s) modalité(s) d'administration de l'insuline vous paraît (paraissent) acceptable(s) chez ce patient ?
A insuline rapide trois fois par jour selon glycémie préprandiale
B analogue rapide trois fois par jour selon glycémie préprandiale
C insuline intermédiaire au coucher
D insuline prémélangée, 30 % rapide, 70 % intermédiaire, matin et soir
E analogue lent une fois par jour et analogue rapide aux repas

Question 12
Vous avez fait une analyse coprologique et vous recevez les résultats suivants : stéatorrhée 12 g/24 heures, élastase fécale 15 µg/g (valeur normale > 200).
Quel(s) autre(s) traitement(s) jugez-vous nécessaire(s) compte tenu de ce résultat ?
A rien
B vitamine B1
C inhibiteur des disaccharidases intestinales (acarbose, Glucor®), 50 mg par repas
D extraits pancréatiques, à raison de 50 000 U de lipase par repas
E racécadotril (Tiorfan®) une gélule à 100 mg par repas

Question 13
Quel(s) spécialiste(s) souhaitez-vous que ce patient consulte ?
A ophtalmologue
B néphrologue
C dentiste
D ORL
E pneumologue

Question 14
À quel(s) cancer(s) est exposé ce patient, compte tenu de ses antécédents et facteurs de risque ?
A poumon
B voies aérodigestives supérieures
C estomac
D pancréas
E côlon

Question 15
Le bilan fait au diagnostic n'a rien montré de particulier : examen ophtalmologique normal, ECG normal, épreuve d'effort normale, Doppler des carotides normal, soins dentaires en cours, disparition de l'adénopathie cervicale et examen ORL normal. Il a pris 6 kg de poids et se porte bien.
Quel(s) examen(s) souhaitez-vous obtenir 6 mois après le diagnostic ?
A examen ophtalmologique
B mesure du rapport albumine/créatinine urinaire
C dosage de l'HbA1c
D dosage de la TSH
E recherche des anticorps anti-thyréoperoxydase

Cas clinique 17

Madame I., 42 ans, consulte son médecin traitant car elle a entendu une émission de radio sur le diabète et s'inquiète car elle pense qu'elle pourrait avoir cette maladie. Elle n'a pas de problème évident, ne prend pas de médicament, a une contraception par DIU et n'a pas d'antécédents particuliers (deux grossesses il y a 14 et 10 ans avec accouchement normal à terme par voie basse d'un garçon à chaque fois de 3 700 g et 3 840 g). Elle fume très modérément (3 cigarettes par jour) et parfois un peu plus en atmosphère festive. Elle pèse 70 kg pour 1,71 m (IMC = 23,9 kg/m^2) et sa PA est de 123/76 mm Hg. Il n'y a pas de diabète dans sa famille (« mais on ne sait jamais… »).

Question 1
Vous expliquez à la patiente qu'elle n'a pas besoin de dépistage du diabète. Cet avis se fonde sur l'(les) élément(s) suivant(s) :
A indice de masse corporelle normal
B absence d'antécédent familial
C âge inférieur à 60 ans
D absence d'hypertension artérielle
E absence d'anomalie lors des grossesses

Question 2
La patiente a suivi vos conseils et vous redemande 4 ans plus tard (46 ans) de dépister son diabète, car elle a bien compris ce que vous lui aviez expliqué la première fois. Entre-temps, elle a présenté un épisode dépressif, a pris du poids (80 kg maintenant, IMC = 27,3 kg/m^2) mais va plutôt bien.
Vous faites le dépistage du diabète de cette patiente selon la (les) procédure(s) suivante(s) :
A une glycémie à jeun répétée dans les 15 jours en cas de résultat entre 1,10 g/l et 1,25 g/l
B une glycémie à jeun et une mesure de glycémie 2 heures après HGPO 75 g
C une glycémie à jeun à ne pas répéter si elle dépasse 2 g/l

D une glycémie à jeun répétée dans les 15 jours en cas de résultat entre 1,26 et 1,99 g/l
E un dosage d'hémoglobine glyquée

Question 3
Vous avez finalement diagnostiqué un diabète chez la patiente. Vous dosez son HbA1c, qui est à 8,1 %.
Votre cible thérapeutique globale chez cette patiente comprend l'(les) élément(s) suivant(s) :
A une HbA1c inférieure à 7 %
B une normalisation pondérale
C un niveau de pression artérielle systolique en automesure inférieure à 139 mm Hg
D une albumine urinaire inférieure à 300 mg/24 heures
E un arrêt complet du tabac

Question 4
Vous avez mis en route une modification thérapeutique du mode de vie et, après 3 mois, la patiente a une HbA1c à 7,4 % et une créatinine plasmatique tout à fait normale à 53 µmol/l.
Vous proposez la (les) mesure(s) suivante(s) :
A intensification des mesures diététiques
B mise en route d'un sulfamide hypoglycémiant
C mise en route d'un biguanide
D mise en route d'un inhibiteur de la DPP-4
E augmentation de l'activité physique

Question 5
Vous décidez de proposer à la patiente la mise en route d'un traitement par metformine.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A risque d'hypoglycémie fréquent
B effet indésirable digestif fréquent
C mise en route à une dose minimum et titration trimestrielle selon HbA1c
D précautions d'emploi en cas de déshydratation
E action *via* un effet sur le récepteur au glucagon

Question 6
Un an plus tard, vous n'avez pas franchement pu améliorer les choses : l'HbA1c reste à 7,6 % le jour de votre consultation contre 7,5 % 3 mois plus tôt. Vous souhaitez modifier la thérapeutique pour améliorer l'équilibre glycémique.
En cas d'échec de la monothérapie par metformine, vous proposez pour cette patiente la (les) modification(s) suivante(s) :
A remplacement de la metformine par un inhibiteur de l'α-glucosidase
B adjonction d'un sulfamide hypoglycémiant
C remplacement de la metformine par un inhibiteur de la DPP-4
D chirurgie bariatrique, après prise en charge pendant 6 mois
E proposition d'un traitement par insuline

Question 7
Vous avez donc opté pour le maintien de la metformine à pleine dose et l'ajout d'un sulfamide hypoglycémiant.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A risque d'hypoglycémie fréquent
B effet indésirable digestif fréquent
C titration trimestrielle selon HbA1c
D conseils pour débuter une autosurveillance glycémique
E action *via* un effet sur le canal chlore de la cellule bêta

Question 8
La patiente vous interroge car elle se sent faible les après-midi, notamment le mardi. Vous évoquez une hypoglycémie et recherchez une circonstance favorisante.
Vous avancez dans votre diagnostic avec les éléments suivants :
A glycémie capillaire lors des sensations de faiblesse
B recherche des apports en glucides habituels
C interrogatoire sur le menu du mardi notamment
D recherche d'un stress professionnel particulier le mardi
E recherche d'une activité physique moindre les mardis

Question 9
Vous sentez que le cas de Madame I. est délicat et imaginez plusieurs raisons à son équilibre glycémique qui ne s'améliore pas vraiment.
Vous envisagez donc l'(les) option(s) suivante(s) :
A avis spécialisé du diabétologue
B dosage de la TSH
C dosage de FSH
D reprise des conseils diététiques et de l'activité physique
E proposition d'un programme d'éducation thérapeutique

Question 10
Vous reprenez à tête reposée le dossier de Madame I. Elle a 48 ans, un diabète depuis l'âge de 46 ans qui est difficile à équilibrer sous metformine seule. Les choses se sont améliorées depuis la mise en route du sulfamide hypoglycémiant, mais il persiste toujours des hypoglycémies probables les après-midi. La patiente a vu son poids passer de 80 à 85 kg malgré ses efforts sur le plan diététique.
Concernant cette classe médicamenteuse, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A risque d'hypoglycémie fréquent
B effet indésirable digestif fréquent
C prise de poids fréquente
D coût élevé des médicaments
E effet insulino-sécréteur

Question 11
Concernant cette classe médicamenteuse, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A association à l'insuline possible
B association aux agonistes du GLP-1 contre-indiquée
C association aux inhibiteurs de la DPP-4 possible
D association aux glinides contre-indiquée
E association aux inhibiteurs de l'α-glucosidase possible

Question 12
La dernière HbA1c est à 6,1 % mais la prise de poids associée aux hypoglycémies de Madame I. vous questionne. Vous proposez une modification thérapeutique.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A réduction des doses de sulfamides
B arrêt de la metformine
C substitution du sulfamide par un inhibiteur de la DPP-4
D substitution de la metformine par un inhibiteur de la DPP-4
E substitution du sulfamide par un inhibiteur de l'α-glucosidase

Question 13
Le diabète de Madame I. est bien équilibré dans les années suivantes et elle revient vous voir régulièrement, suivant bien vos conseils et ceux de l'équipe de diabétologie avec laquelle vous collaborez régulièrement. Madame I. a 56 ans, une durée de diabète de 10 ans, son traitement actuel contient sulfamides et metformine à pleine dose. Son HbA1c est en dégradation régulière malgré un suivi correct des modifications du style de vie, même si l'IMC est à 32 kg/m^2 maintenant. Les deux derniers dosages sont à 8,2 % et 8,5 %. Sa fonction rénale est tout à fait normale à 92 ml/min. Vous proposez une modification thérapeutique.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A adjonction à la thérapeutique actuelle d'un agoniste du GLP-1
B adjonction à la thérapeutique actuelle d'un glinide
C adjonction à la thérapeutique actuelle d'un inhibiteur de la DPP-4
D adjonction à la thérapeutique actuelle d'un traitement par insuline
E adjonction à la thérapeutique actuelle d'un inhibiteur de l'α-glucosidase

Question 14
Vous avez décidé d'associer metformine pleine dose, sulfamide pleine dose et agoniste du GLP-1.
Au sujet de cette classe thérapeutique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère
B contre-indication en cas de pancréatite aiguë
C contre-indication en cas d'injection de produit de contraste iodé
D contre-indication en cas d'insuffisance respiratoire
E contre-indication en cas de traitement par AVK

Question 15
Toujours au sujet des agonistes du GLP-1, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il s'agit d'un insulino-sensibilisateur
B ces médicaments s'associent généralement à une perte de poids
C ces médicaments empêchent la production de sucres simples dans l'intestin
D ces médicaments provoquent des hypoglycémies fréquentes
E il faut indiquer à la patiente le risque de pancréatite aiguë

Cas clinique 18
Une femme âgée de 28 ans est admise aux urgences pour une douleur abdominale aiguë intense apparue depuis 6 heures, transfixiante. Son état est nauséeux sans vomissement. Elle est enceinte de 8 mois ; la grossesse s'est déroulée normalement jusqu'à présent ; elle ne prend aucun traitement. Elle est apyrétique ; la BU est normale. L'enfant est viable selon les obstétriciens.
L'examen est pauvre en dehors d'un ventre douloureux à la palpation, d'une tachycardie à 100 avec une PA conservée 125/75 mm Hg. Son poids physiologique est à 78 kg pour 1,75 m et elle a pris 6 kg pendant sa grossesse.
Il existe comme antécédents familiaux une notion de diabète de type 2 chez son père âgé de 58 ans.
L'échographie effectuée par l'obstétricien de garde est normale ; il n'y a aucune métrorragie ou leucorrhée. Son ECG est normal.
Le laboratoire appelle en signalant que sur son bilan d'entrée fait à jeun le plasma est lactescent. Vous la réinterrogez et apprenez que la veille au soir il y avait eu un repas festif mais sans consommation d'alcool du fait de la grossesse.

Question 1
Dans cette situation, vous évoquez en priorité :
A un infarctus du myocarde inférieur
B une occlusion aiguë du grêle
C une colique néphrétique
D une pancréatite aiguë hypertriglycéridémique
E une pyélonéphrite aiguë

Question 2
Le dosage des amylases revient positif à 1 200 UI (N < 40) et un contrôle ciblé de l'échographie abdominale ne permet pas de visualiser le pancréas et ne voit pas d'épanchement intra-abdominal.
Le bilan lipidique est complété :
- triglycérides : 75 g/l (N = 0,7–1,7) ;
- cholestérol total : 6 g/l (N = 1,5–2,2) ;
- apoB : 1,2 g/l (N = 0,8–1,2) ;
- calcul du LDL-cholestérol impossible ;
- HDL-cholestérol : 0,28 g/l (N = 0,4–0,7).

À l'interrogatoire, il y a une notion d'hypertriglycéridémie modérée chez son père, aucune anomalie lipidique connue chez ses deux sœurs et sa mère a un bilan lipidique subnormal avec une triglycéridémie à 2 g/l sans hypercholestérolémie. Une contraception œstroprogestative lui avait été contre-indiquée il y a une dizaine d'années car une hypertriglycéridémie franche avait été détectée sous contraception orale minidosée.

Vous évoquez au plan phénotypique :
A une hyperlipidémie de type I ou V
B une hyperlipidémie de type IIb
C une hyperlipidémie de type III
D une hyperlipidémie de type IIa
E anomalie inclassable

Question 3
Le plasma décanté reste lactescent mais avec une couche crémeuse évoquant bien une hyperlipidémie de type V, ce qui correspond aux paramètres lipidiques.
Quel(s) autre(s) facteur(s) additionnel(s) aurai(en)t pu concourir à cette décompensation ?
A la survenue d'un diabète
B une prise de corticoïdes
C un traitement antihistaminique
D l'installation d'une hypothyroïdie
E une insuffisance cardiaque

Question 4
Sur le plan thérapeutique, quelle(s) mesure(s) sont nécessaire(s) ?
A envisager un accouchement provoqué ou une césarienne
B mettre en place immédiatement une diète hydrique sans lipides
C discuter la réalisation d'aphérèses en urgence
D mettre en place une statine compte tenu de l'augmentation de sa cholestérolémie totale
E par la suite mettre en place une nutrition comportant moins de 20 g de lipides par jour

Question 5
Dans le cadre des mesures diététiques ultérieures, les aliments suivants sont déconseillés :
A huile à base de triglycérides à chaînes moyennes
B assaisonnement avec huile de colza
C blanc de poulet sans peau
D lait demi-écrémé
E pain (baguette, flûte)

Question 6
Par la suite, le séquençage revient positif avec une mutation faux sens homozygote de la LPL considérée comme classiquement délétère. Finalement, la fin de grossesse se termine dans de bonnes conditions avec une pancréatite aiguë résolutive, une hypertriglycéridémie contenue sous mesures diététiques strictes autour de 12 g/l et un accouchement avancé. Son mari qui a une discrète obésité abdominale a une triglycéridémie normale haute.
À long terme, la malade est exposée à un surrisque de :
A récidive de pancréatite aiguë
B de cholécystite aiguë
C d'infertilité
D de polynévrite
E de glomérulonéphrite chronique

Question 7
Elle vous interroge sur un risque de transmission de son hypertriglycéridémie à son enfant.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A vous êtes rassurant car la pathologie est récessive et la probabilité que son mari soit hétérozygote est faible
B si jamais son mari était hétérozygote, il y aurait une chance sur quatre pour que son enfant soit affecté par une hyperchylomicronémie familiale
C si jamais son mari était hétérozygote, il y aurait une chance sur deux pour que son enfant soit affecté par une hyperchylomicronémie familiale
D si jamais son mari était hétérozygote, il y aurait une hypertriglycéridémie sévère
E elle pourrait avoir des enfants sans surrisque d'hypertriglycéridémie modérée si son mari n'avait pas de mutation de la LPL

Question 8
Elle vous adresse pour avis son père, qui présente un diabète de type 2, une obésité abdominale modérée (IMC 31 kg/m^2, tour de taille 106 cm). Sa triglycéridémie oscille depuis plusieurs années entre 3 et 6 g/l. Vous complétez son bilan et découvrez une microalbuminurie, une rétinopathie non proliférante minime et vous avez la notion d'un athérome carotidien bilatéral sans sténose serrée. Son traitement comporte de la metformine 2 g par jour en monothérapie et 5,0 mg de ramipril. Son HbA1c est à 7,3 %.
Son dernier bilan lipidique retrouve :
- triglycérides : 4,8 g/l (N = 0,7–1,7) ;
- LDL-cholestérol mesuré : 0,8 g/l (N = 0,7–1,6) ;
- HDL-cholestérol : 0,28 g/l (N = 0,4–0,7).

Quelles adaptations thérapeutiques proposez-vous au plan lipidique ?
A continuer avec les mesures diététiques en place
B introduire une statine
C introduire un fibrate
D introduire une association statine-fibrate
E introduire de l'ézétimibe

Question 9
Vous considérez que son hypertriglycéridémie :
A est peu sensible aux mesures diététiques
B est probablement plus sensible à l'apport en graisse qu'en glucides
C s'améliorera partiellement avec un meilleur contrôle glycémique
D s'améliorera partiellement en accroissant son activité physique quotidienne
E est aggravée par sa microalbuminurie

Question 10
Il exerce la profession de chauffeur de taxi. Quelle(s) adaptation(s) thérapeutique(s) proposez-vous au plan glycémique ?
A associer un sulfamide
B associer une gliptine
C associer un agoniste du GLP-1
D introduire une insulinothérapie nocturne
E mettre en place un schéma insulinique basal-bolus

Question 11
Il vous interroge sur la consommation d'aliments susceptibles d'accentuer son hypertriglycéridémie. Vous lui conseillez :
A d'employer des margarines enrichies en phytostérols
B de limiter son apport de glucides à moins de 50 %
C de réduire la consommation de fruits à deux unités quotidiennes lors des repas
D de remplacer les sodas par des boissons au fructose
E de suivre un régime globalement hypocalorique

Question 12
Dans cette situation métabolique, il est fréquent de rencontrer :
A une hyperuricémie
B une stéatose hépatique
C une hépatite stéatosique
D une hypertension artérielle
E une dysautonomie neurovégétative

Question 13
Effectivement, il présente une très probable NASH avec des ALAT à 95 UI (N < 45) et des ASAT à 52 UI (N < 45) avec un foie homogène hyper-réfringent en échographie.
L'activité physique régulière dans sa situation devrait :
A faire baisser la triglycéridémie
B faire baisser les HDL-cholestérol
C faire baisser le LDL-cholestérol
D améliorer son contrôle tensionnel
E améliorer ses transaminases

Question 14
Quelques mois plus tard, alors qu'il est traité par fénofibrate, metformine, gliptine, ramipril 5 mg et que sa triglycéridémie est revenue à 2 g/l, il se plaint de myalgies chroniques.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A vous vérifiez ses CPK
B vous suspendez le fibrate
C vous remplacez le fibrate par de l'Ezetrol®
D vous remplacez le fibrate par des acides gras n-3
E vous employez une statine à forte dose

Question 15
Il vous apprend que sa fille envisage désormais une seconde grossesse. Vous considérez :
A qu'elle est formellement contre-indiquée
B qu'elle est envisageable sous réserve d'une surveillance rapprochée de la triglycéridémie
C qu'elle est envisageable en suspendant transitoirement le régime hypolipidique pendant la grossesse
D qu'il est indispensable de mettre en œuvre une complémentation en acides gras oméga 3 pendant la grossesse
E qu'elle devra être suivie par un centre spécialisé en lipidologie et une maternité de niveau 3

Cas clinique 19

Un homme de 47 ans, carrossier, est admis pour une hyperglycémie (2,20 g/l soit 12,1 mmol/l) découverte dans un contexte de perte de poids et de syndrome polyuro-polydipsique récent. Il a en effet perdu 4 kg ces 3 derniers mois. Il ne se plaint pas de troubles digestifs, ni d'altération de l'état général.
On note dans ses antécédents personnels :
- une hypertension artérielle traitée par énalapril (Renitec®) 5 mg, 1 cp. par jour depuis 2 ans ;
- un tabagisme de 20 paquets-années ;
- une consommation quotidienne de 1 litre de vin + deux à trois apéritifs.

On note dans ses antécédents familiaux :
- sa mère, obèse, souffrait de diabète apparu à la cinquantaine, longtemps équilibré par des médicaments hypoglycémiants oraux et mise à l'insuline à 67 ans ; elle est actuellement traitée pour un cancer du côlon ;
- sa grand-mère maternelle était aussi obèse ; elle est décédée d'un cancer du rectum ;
- son père a présenté une thyroïdite de Hashimoto et est traité par la lévothyroxine.

Examen à l'admission :
- poids : 90 kg pour 1,67 m ; tour de taille : 95 cm ; circonférence au niveau des hanches : 87 cm ;
- PA : 135/80 mm Hg sous traitement hypotenseur ;
- examen clinique sans particularité si ce n'est un discret débord hépatique ;
- glycémie : 1,80 g/l (9,9 mmol/l), alors qu'il fait un régime depuis 3 semaines ;
- cholestérol total : 2,35 g/l (6,08 mmol/l) ;
- triglycérides : 2,45 g/l (2,77 mmol/l) ;
- HDL-cholestérol : 0,35 g/l (0,9 mmol/l) ;
- γ-GT : 65 UI/l ;
- ALAT : 90 ; ASAT : 105 UI ;
- NFS : GR : 4,5 T/l ; GB : 6,5 G/l ; Hb : 13 g/l ; He : 47 % ; VGM : 104 μm^3 ; plaquettes : 250 G/l ; réticulocytes : 20 G/l.

Question 1
Pour poser définitivement le diagnostic de diabète :
A vous devez revérifier la glycémie à jeun
B vous devez réaliser une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale
C vous devez réaliser un cycle glycémique
D vous devez demander une mesure de l'HbA1c
E vous n'avez pas à compléter les investigations

Question 2
Quel(s) est (sont) l'(les) élément(s) de l'observation qui orienterai(en)t plutôt vers un diabète de type 2 ?
A l'obésité avec un morphotype abdominal
B l'existence d'un syndrome métabolique
C le tabagisme actif
D la consommation excessive de boissons alcoolisées
E les antécédents familiaux de diabète

Question 3
Quel médicament antidiabétique envisagez-vous de prescrire chez ce patient ?
A sulfamide
B metformine
C inhibiteurs des DPP-4
D analogues du GLP-1
E analogue lent de l'insuline glargine au coucher selon un schéma dit « *bed time* »

Question 4
Vous le revoyez 4 mois plus tard.
Le patient avait été mis sous metformine 1 000, 1 cp. 3 fois par jour. Son équilibre s'est amélioré mais demeure insuffisant et son HbA1c est à 7,3 %. Il a encore perdu 3 kg alors que l'observance du régime paraît médiocre. Il se plaint de troubles digestifs (perte d'appétit, selles molles).
Quel(s) type(s) de diabète autre(s) que le diabète de type 2 pourrai(en)t expliquer ce résultat clinique insuffisant ?
A un diabète de type 1 lent (LADA)
B un diabète secondaire pancréatique
C un diabète secondaire à une hypothyroïdie
D un diabète iatrogénique
E un diabète monogénique

Question 5
Quel(s) examen(s) complémentaire(s) envisagez-vous de demander en première intention ?
A un typage HLA
B une échographie pancréatique par voie endogastrique
C un scanner pancréatique
D une recherche d'anticorps anti-GAD
E un bilan martial (sidérémie, coefficient de saturation de la sidérophiline, ferritinémie)

Question 6
Quel(s) médicament(s) hypoglycémiant(s) est (sont) susceptible(s) de déclencher des troubles digestifs (perte d'appétit, diarrhée) ?
A metformine
B sulfamides
C analogues du GLP-1
D glinides
E analogues lents de l'insuline

Question 7
La recherche des anticorps anti-GAD s'est révélée négative. Le bilan martial est normal. Le bilan thyroïdien est normal. Le patient va passer un scanner du pancréas.
Quand les anticorps anti-GAD sont négatifs et que vous soupçonnez très fortement un diabète de type 1, quel(s) autre(s) autoanticorps peut (peuvent) être recherché(s) ?
A anti-peptide C
B IA-2
C anti-insuline
D anti-canaux calciques ATP-dépendants
E anti-ZnT8

Question 8
Quelle(s) maladie(s) pancréatique(s) peut (peuvent) être responsable(s) d'un diabète secondaire ?
A pancréatite chronique
B cancer du pancréas
C insulinome
D mucoviscidose
E pancréas divisum

Question 9
Le scanner montre de nombreuses calcifications au niveau d'un canal pancréatique principal (canal de Wirsung) dilaté et permet de poser le diagnostic de pancréatite chronique calcifiante. L'introduction de sulfamides hypoglycémiants (glibenclamide 5 mg 3 fois par jour) n'a pas permis par ailleurs de stabiliser l'HbA1c (7,2 %).
Quelle adaptation du traitement antidiabétique allez-vous mettre en place ?
A augmenter les doses de metformine
B introduire un analogue du GLP-1
C associer un inhibiteur des glucosidases digestives à la metformine et au sulfamide
D mettre en place une insulinothérapie « *bed time* » associée à la metformine
E mettre en place une insulinothérapie intensifiée

Question 10
Le diabète survenant au cours de la pancréatite chronique calcifiante est caractérisé par :
A son apparition très précocement dans l'histoire naturelle de la maladie
B son apparition favorisée par les prises en charge chirurgicales des complications de la maladie
C son retentissement aussi sur les cellules alpha des îlots de Langerhans, provoquant une diminution de la sécrétion de glucagon
D la persistance d'une certaine sécrétion insulinique résiduelle, ayant de ce fait un risque cétogène moindre que dans d'autres diabètes insulinoprives
E une insulinorésistance primitive des tissus cibles de l'insuline : foie, muscle et tissu adipeux

Question 11
Quelle(s) va (vont) être votre (vos) décision(s) pour la prise en charge de la pancréatite chronique ?
A régime hypocalorique et délipidé
B arrêt des boissons alcoolisées
C prescription d'extraits pancréatiques
D supplémentation en vitamine D
E duodénopancréatectomie

Question 12
Le patient est actuellement traité par insuline : analogue rapide Aspart (Novorapid®) 5 U le matin,

7 U le midi et 6 U le soir, et analogue lent glargine Lantus®, 16 U le soir. Il prend des extraits pancréatiques Créon® 25000, 1 cp. à chaque repas. Il ne boit plus d'alcool. Il a stabilisé son poids à 88 kg. L'HbA1c est à 5,8 %. Il présente de fréquents malaises (vertiges, faim douloureuse, confusion) accompagnés de sueurs survenant à distance des repas. Il a même perdu connaissance et a convulsé à deux reprises en fin de nuit.
Quelle est la cause la plus plausible des malaises qu'il présente ? [Une seule réponse.]

A une insuffisance de la dose de l'extrait pancréatique (Créon®)
B une reprise de l'alcoolisme
C des hypoglycémies
D des poussées de pancréatite aiguë
E une hypotension orthostatique dans le cadre de son traitement hypotenseur

Question 13

Compte tenu du contexte clinique, quel est votre sentiment sur la valeur actuelle d'HbA1c ?

A elle se situe dans les objectifs thérapeutiques
B elle est encore trop élevée
C elle est trop basse
D elle est ininterprétable du fait du risque de cirrhose du foie sur ce terrain
E je n'en tiens pas compte car il est préférable de se fonder sur les glycémies pour évaluer l'équilibre glycémique dans le cas des diabètes secondaires

Question 14

Il s'agit bien d'hypoglycémies puisque des glycémies autour de 0,20–0,40 g/l ont été constatées et que les malaises régressent après charge en sucre.
Par rapport au diabète de type 1, le diabète associé à la pancréatite chronique est caractérisé par :

A le risque d'hypoglycémie est augmenté dans le diabète de la pancréatite chronique traité par insuline par rapport à ce qu'il est dans le diabète de type 1
B les doses d'insuline nécessaires au bon contrôle du diabète sont plus faibles dans la pancréatite chronique que dans le diabète de type 1
C la cinétique des insulines est raccourcie dans la pancréatite chronique par rapport au diabète de type 1
D la sécrétion de glucagon est altérée dans la pancréatite chronique et augmentée dans le diabète de type 1
E les conséquences nutritionnelles de la pancréatite chronique peuvent retentir sur la stabilité du diabète

Question 15

Quelle est la définition internationale des malaises hypoglycémiques sévères ?

A une glycémie inférieure à 0,20 g/l
B une glycémie inférieure à 0,70 g/l
C un malaise hypoglycémique qui nécessite la participation d'un tiers pour être reconnue et/ou traitée
D une hypoglycémie qui se traduit par des symptômes constrictifs thoraciques
E une hypoglycémie nocturne

Cas clinique 20

Une femme de 58 ans est amenée aux urgences par sa fille qui l'a trouvée le matin chez elle difficilement réveillable et confuse après le réveil. La fille rapporte que depuis 2 mois sa mère était fatiguée, buvait beaucoup d'eau (4-5 litres) et allait beaucoup uriner et n'avait plus d'appétit. Elle est suivie par son médecin traitent pour une hypertension artérielle traitée par ramipril 5 mg par jour et a des antécédents de cancer du sein traité par chirurgie il y a 4 ans. À l'examen clinique, la patiente est somnolente et asthénique, sans troubles neurologiques ; elle a une langue sèche.

Question 1

Quel(s) examen(s) biologique(s) permettra (permettront) d'avancer dans le diagnostic différentiel du syndrome polyuro-polydipsique chez cette patiente ?

A la glycémie
B la calcémie
C la kaliémie
D l'osmolarité urinaire
E les bicarbonates plasmatiques

Question 2

Vous recevez le bilan biologique suivant :

- NFS : GB : 5,1 . 10^9/l ; hémoglobine : 15 g/l ; hématocrite : 47 % ; plaquettes : 120 . 10^9/l ;
- glycémie : 4,2 mmol/l ;
- natrémie : 142 mmol/l ; kaliémie : 4,2 mmol/l ; calcémie : 3,70 mmol/l ;
- créatinine plasmatique : 112 µmol/l ; urée plasmatique : 15,9 mmol/l ;
- protidémie : 80 g/l.

Ce bilan :

A confirme un diabète sucré
B confirme un diabète insipide
C confirme une hypercalcémie
D montre une fausse hypercalcémie liée à l'hyperprotidémie
E montre une insuffisance rénale fonctionnelle

Question 3

Vous avez diagnostiqué chez cette patiente une hypercalcémie maligne. Vous prenez en charge la patiente aux urgences et vous mettez en place le (les) traitement(s) suivant(s) :

A une perfusion de sérum glucosé G5, 3 litres lors des 12 premières heures
B une perfusion de sérum physiologique à 0,9 %, 3 litres lors des 12 premières heures

C une perfusion de sérum physiologique à 0,9 %, 1 litre lors des 12 premières heures
D furosémide 40 mg IVL
E méthylprednisolone 500 mg IV

Question 4
Après la prise en charge initiale aux urgences et en réanimation, l'état de la patiente se stabilise. Elle est hospitalisée dans le service d'endocrinologie pour poursuivre le diagnostic et le traitement de cette hypercalcémie.
Vu le contexte clinique, quelles sont, selon vous, les deux causes d'hypercalcémie les plus probables chez cette patiente ?
A hyperparathyroïdie primaire
B hypercalcémie hypocalciurique familiale
C myélome multiple
D hypercalcémie par sécrétion paranéoplasique de la PTHrp par le cancer du sein
E sarcoïdose

Question 5
Parmi les examens biologiques suivants, un seul est essentiel au diagnostic étiologique initial de l'hypercalcémie : lequel ?
A calciurie de 24 heures
B vitamine D
C calcitriol
D PTH
E PTHrp

Question 6
Il est indispensable pour avancer dans le diagnostic étiologique de doser la PTH. Quelles sont en général les causes d'hypercalcémie avec un taux de PTH normal ou élevé (hypercalcémie PTH-dépendante) ?
A hyperparathyroïdie primaire
B hyperparathyroïdie secondaire
C hyperparathyroïdie tertiaire
D hypercalcémie hypocalciurique familiale
E déficit en vitamine D

Question 7
Après l'hyperhydratation, le bilan phosphocalcique de la patiente est le suivant :
- calcémie : 2,75 mmol/l ;
- phosphatémie : 0,68 mmol/l ;
- calciurie des 24 heures : 14 mmol/24 heures (N pour une femme < 6,0) ;
- PTH : 112 pg/ml (N = 15–60).

Vous concluez donc à une hyperparathyroïdie primaire. Le taux de 25(OH)-vitamine D est à 15 ng/ml (N > 30). À ce stade, la substitution du déficit en vitamine D par Uvedose® 1 ampoule par mois chez cette patiente :
A est recommandée
B est contre-indiquée car elle peut induire une crise hypercalcémique
C peut diminuer le taux de la PTH
D peut augmenter le taux de la PTH
E permet de prévenir le syndrome des os avides de calcium (*hungry bone syndrome*)

Question 8
Quel(s) examen(s) morphologique(s) sont pertinents pour rechercher les retentissements potentiels de cette hyperparathyroïdie ?
A scanner rénal
B échographie thyroïdienne
C ostéodensitométrie
D radiographie des genoux
E scintigraphie parathyroïdienne

Question 9
L'hyperparathyroïdie primaire prédispose à l'ostéoporose. Quelle est l'atteinte osseuse préférentielle, typique dans cette maladie, liée à l'action de la PTH dans l'os ?
A ostéoporose du radius
B ostéoporose du col fémoral
C ostéoporose du rachis lombaire
D ostéoporose de l'os trabéculaire
E ostéoporose de l'os corticale

Question 10
Une prise en charge chirurgicale est décidée chez cette patiente puisqu'elle présentait une hypercalcémie sévère avec une hypercalciurie. En plus, le scanner rénal a identifié une néphrolithiase.
Quel(s) examen(s) de localisation demandez-vous avant la chirurgie parathyroïdienne en première intention ?
A une échographie parathyroïdienne
B un scanner parathyroïdien
C une IRM cervicale
D une scintigraphie au Tc-Sesta MIBI
E une scintigraphie à l'iode 131

Question 11
Avant l'opération, la patiente avoue avoir eu des coliques néphrétiques depuis l'âge de 28 ans, jamais traitées. Cette nouvelle information :
A fait suspecter une cause génétique de l'hyperparathyroïdie primaire chez cette patiente
B indique l'analyse génétique du gène *MEN1* (codant la ménine)
C indique l'analyse génétique du gène *HRPT2* (codant la parafibromine)
D indique l'analyse génétique du gène *CaSR* (codant le récepteur sensible au calcium)
E oriente le caractère du geste opératoire

Question 12
Vous apprenez également que la patiente souffre, depuis plusieurs années, de diarrhées chroniques et que son oncle paternel est mort d'une hémorragie digestive. Dans ce contexte, les diarrhées font suspecter :

A un gastrinome
B un insulinome
C un phéochromocytome
D un prolactinome
E un VIPome

Cas clinique 21

Madame T., âgée de 29 ans, a pris 4 kg en un an. Elle vous consulte en raison d'une perte de cheveux « affreuse et affolante » et de la découverte fortuite, à l'autopalpation cervicale, d'un nodule thyroïdien. Ses principaux antécédents consistent en un vitiligo et un diabète insulinodépendant depuis 12 ans. Elle se fait quatre injections d'insuline par jour et est parfaitement équilibrée. Elle est traitée par un IEC pour une HTA à prédominance diastolique. Elle est la mère d'une petite fille de 6 ans venue à terme, par voie naturelle, sans macrosomie, qui fait la joie de sa maman. Cette dernière accuse toutefois la fatigue de s'occuper d'une fillette très « vivante » et présenterait depuis quelques mois une constipation inhabituelle. Elle est également traitée par fibrates pour une dyslipidémie. À l'examen cervical, le nodule est situé à la base du lobe droit et mesure environ 2 cm. Il est ferme, indolore, situé au sein d'un goitre nodulaire plutôt dur. Vous découvrez par ailleurs un second nodule à la base du lobe gauche, mesurant environ 1 cm, ferme à dur, et un troisième nodule au sommet du lobe droit, dur, de 2,5 cm environ. L'examen clinique révèle en outre une xérodermie et une dépilation de la queue des sourcils.

Question 1

Quels sont les symptômes qui vont vous orienter vers une hypothyroïdie ?

A asthénie
B nodule thyroïdien
C HTA à prédominance diastolique
D troubles des phanères
E xérodermie

Question 2

Quel(s) examen(s) biologique(s) demandez-vous en première intention ?

A T3
B TSH
C TRAK
D thyroglobuline
E anticorps anti-thyroglobuline

Question 3

Quel(s) examen(s) non biologique(s) demandez-vous en première intention ?

A examen ophtalmologique
B IRM hypophysaire
C échographie thyroïdienne
D scintigraphie thyroïdienne
E scanner cervical

Question 4

Quel(s) diagnostic(s) étiologique(s) suspectez-vous ?

A une maladie de Basedow
B une thyroïdite de Hashimoto
C une thyroïdite de De Quervain
D une thyroïdite aiguë
E un cancer anaplasique de la thyroïde

Question 5

Quel(s) examen(s) biologique(s) va (vont) vous permettre de porter le diagnostic de thyroïdite lymphocytaire chronique ?

A dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) à des taux élevés
B dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH à des taux élevés
C VS accélérée
D CRP augmentée
E présence d'anticorps antinucléaires de type moucheté

Question 6

En fin de consultation, la patiente vous interpelle parce que, depuis environ 2 mois, elle souffre de crampes des membres inférieurs, qui ne s'améliorent pas malgré l'arrêt de toute pratique sportive.
Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?

A souffrance musculaire secondaire à une hypothyroïdie
B toxicité des hypolipémiants
C phlébite surale bilatérale du myxœdémateux
D pseudopolyarthrite rhizomélique
E maladie de Horton

Question 7

Les résultats biologiques vous parviennent au bout de quelques heures. La TSH est dosée à 25 mU/l (VR : 0,4–4), les CPK sont à 12 fois la normale.
Quelle est votre attitude thérapeutique ?

A arrêt des fibrates
B prescription d'une statine
C introduction de carbimazole
D introduction de lévothyroxine
E mise en route d'une contraception

Question 8

Concernant les modalités de prise en charge chez votre patiente, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A hospitalisation pour la mise en route de la lévothyroxine
B introduction progressive de la lévothyroxine
C dose de charge de lévothyroxine puis décroissance jusqu'à la posologie minimale efficace
D corticothérapie associée à 0,5 mg/kg

E répartition de la lévothyroxine en 40 % pour la prise du matin, 40 % pour la prise de midi et 20 % pour la prise du soir

Question 9
Quel(s) est (sont) le(s) paramètre(s) pertinent(s) pour la surveillance au long cours de votre patiente ?
A dosage de la T3
B dosage de la T4
C dosage de la TSH
D dosage des anticorps anti-TPO
E dosage des anticorps anti-thyroglobuline

Question 10
Après avoir atteint la posologie cible de lévothyroxine, quand contrôlez-vous la TSH pour la première fois ?
A après 1 jour
B après 1 semaine
C après 1 mois
D après 3 mois
E après 1 an

Question 11
La TSH, lors d'un contrôle effectué 3 mois plus tard, est à 1,11 mU/l, la T4L au-dessus des normes de 5 %, les CPK se sont normalisées tout comme les paramètres lipidiques.
Interprétez ces résultats et commentez la suite de votre prise en charge. Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il faut réintroduire le fibrate maintenant que la fonction thyroïdienne s'est normalisée
B il faut réduire la lévothyroxine de 12,5 µg par jour
C on peut arrêter la supplémentation thyroïdienne
D la fonction thyroïdienne s'inscrit en euthyroïdie
E il est nécessaire de doser la T3

Question 12
Un an plus tard, la patiente est enceinte et vous consulte, affolée, car elle a peur de malformations fœtales du fait de sa dysthyroïdie. En quoi la gestation peut-elle affecter l'équilibre thyroïdien ?
A la grossesse entraîne la production d'une hormone susceptible de stimuler la thyroïde de la femme enceinte
B la grossesse entraîne la production d'une hormone inhibitrice de la thyroïde de la femme enceinte
C la grossesse entraîne une majoration de la production de TBG, protéine vectrice des hormones thyroïdiennes
D la grossesse s'accompagne d'une majoration des besoins en hormones thyroïdiennes chez la patiente substituée
E la grossesse s'accompagne d'une diminution des besoins en hormones thyroïdiennes chez la patiente substituée

Question 13
Parmi ces différents facteurs, lequel (lesquels) est (sont) potentiellement goitrigène(s) chez la femme enceinte ?
A la lévothyroxine prise par la patiente
B la majoration de la production de TBG
C la carence iodée
D l'hCG
E aucun de ces paramètres

Question 14
Votre patiente accouche à terme. À sa sortie de la maternité, cette jeune maman vous interroge : « Sachant que je suis sous Lévothyrox®, quel est le risque d'allaiter ? Ce traitement peut-il jouer sur la "qualité" de mon lait ? »
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A vous lui répondez que l'allaitement est formellement contre-indiqué
B vous lui répondez que l'allaitement peut être proposé sans restriction
C vous lui répondez que l'allaitement doit être évité dans les 2 heures qui suivent la prise de la lévothyroxine
D vous lui répondez que l'allaitement doit être évité dans les 2 heures qui précèdent la prise de la lévothyroxine
E vous lui répondez qu'il vaut mieux tirer le lait et le laisser décanter 12 heures au réfrigérateur avant utilisation

Question 15
Elle vous consulte à nouveau environ 4 mois après son accouchement eutocique pour une asthénie. Le retour de couche a été rapide. L'examen clinique est pauvre. La patiente dit éprouver une grande lassitude à chaque fois qu'elle doit « changer [son] petit Adalbert ».
Quels sont les diagnostics que vous évoquez ?
A « baby blues »
B dépression du *post-partum*
C thyroïdite du *post-partum*
D déséquilibre de la substitution thyroïdienne
E rhabdomyolyse secondaire à la prise de statines

Question 16
Un an plus tard, la patiente, toujours sous traitement, vous consulte pour une aménorrhée. Elle décrit des bouffées de chaleur et une dyspareunie. Il n'y a pas de mastodynies. Le test de grossesse est négatif. La patiente revient 10 jours plus tard avec les résultats suivants :
- prolactine : 18 ng/ml (N = 2–25) ;
- FSH : 188 UI/l ;
- LH : 12 UI/l ;
- œstradiol : 8 µg/l (valeur très basse) ;
- testostéronémie libre : 0,4 ng/ml (VR : 0,4–0,6) ;
- TSH : 1,01 mU/l.

Comment interprétez-vous l'aménorrhée au vu de ces résultats ?

A grossesse extra-utérine
B hypogonadisme hypogonadotrophinique
C adénome à prolactine
D hyperandrogénie
E ménopause

Question 17
En définitive, vous évoquez une atteinte syndromique chez votre patiente. Laquelle (lesquelles) est (sont) le(s) plus plausible(s) ?
A diabète lipoatrophique
B hyperprolactinémie de déconnexion
C néoplasie endocrinienne multiple de type 1
D néoplasie endocrinienne multiple de type 2
E polyendocrinopathie auto-immune

Cas clinique 22

Madame M., 78 ans, mère de trois enfants, ménopausée à 44 ans, autonome, est amenée aux urgences à la suite d'une chute inexpliquée sur la voie publique sans perte de connaissance ni traumatisme crânien, alors qu'elle attendait pour traverser. Elle ne reçoit pas d'autres médicaments que du paracétamol en raison de maux de tête assez fréquents attribués à une arthrose cervicale.
Elle présente à l'entrée une confusion. La PA est à 110/60 mm Hg. Le poids est de 59 kg. Il existe des excoriations des deux genoux. Il n'y a pas de signes de focalisation neurologique, ni de signes cliniques de déshydratation ou d'inflation hydrosodée. Une fracture de la fibula sans gravité est mise en évidence.
La biologie montre :
- sérum non lactescent ;
- glycémie : 0,69 g/l ;
- natrémie : 115 mmol/l ;
- kaliémie : 4,4 mmol/l ;
- urée : 0,10 g/l ;
- créatininémie : 6 mg/l ;
- protidémie : 60 g/l.

Question 1
Parmi les propositions suivantes concernant le tableau clinique, indiquez celle(s) qui est (sont) attendue(s) chez cette patiente :
A un pli cutané
B des œdèmes des membres inférieurs
C une sécheresse des muqueuses
D des troubles de l'équilibre
E des nausées

Question 2
Parmi les propositions suivantes concernant le tableau biologique, indiquez celle(s) qui oriente(nt) vers une hypo-osmolalité chez cette patiente :
A l'absence d'hyperprotidémie
B la normokaliémie
C l'urée basse
D l'absence d'hyperglycémie
E l'absence de lactescence du sérum

Question 3
Parmi les propositions suivantes concernant cette patiente, indiquez laquelle (lesquelles) caractérise(nt) son tableau biologique :
A hyponatrémie hypo-osmolaire normovolémique
B hyponatrémie hypovolémique
C syndrome hyperosmolaire hypoglycémique
D déshydratation extracellulaire
E hyperhydratation intracellulaire

Question 4
Parmi les propositions suivantes concernant l'osmolarité plasmatique (OsmP), indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) :
A les produits de contraste radiologiques augmentent l'osmolalité plasmatique
B OsmP = 2 × (Natrémie + Kaliémie) + Glycémie en mmol/l + Urée en mmol/l
C OsmP = 2 × (Natrémie + Kaliémie) + Glycémie en mmol/l + Protidémie en mmol/l
D OsmP = 2 × Natrémie + Glycémie en mmol/l – Triglycérides en mmol/l
E l'alcool augmente l'osmolalité plasmatique de 22 mOsmol/g d'alcool

Question 5
Devant ce tableau de syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone antidiurétique (SIADH), quel(s) dosage(s) hormonal(aux) devez-vous effectuer de façon systématique ?
A TSH et T4L
B TSH seule
C cortisolémie
D FSH
E prolactine

Question 6
Parmi les propositions suivantes, citez la (les) cause(s) possible(s) de SIADH ?
A antidépresseurs
B cancer à petites cellules
C pneumocystose pulmonaire
D accident vasculaire cérébral
E fracture fémorale

Question 7
Parmi les propositions suivantes concernant le tableau clinico-biologique de cette patiente, quel(s) élément(s) n'est (ne sont) *pas en faveur* d'une insuffisance *primitivement surrénalienne* ?
A l'hyponatrémie
B la tendance hypoglycémique
C l'urée basse
D la normokaliémie
E l'absence de signes cliniques de déshydratation extracellulaire

Question 8
La cortisolémie prélevée à l'arrivée de la patiente à 17 h est inférieure à 1 µg/dl ; la TSH est normale ; la T4L est à 4 pmol/l (N = 9-16).
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A panhypopituitarisme (antérieur et postérieur)
B insuffisance thyréotrope
C insuffisance corticotrope
D la FSH est attendue élevée
E la vasopressine sera indosable

Question 9
Devant ce tableau d'hyponatrémie avec confusion, quelle conduite à tenir préconisez-vous aux urgences ?
A 1 litre de sérum glucosé isotonique par 12 heures en attendant les résultats hormonaux
B restriction hydrique à 100 cc/24 heures
C sérum salé hypertonique en seringue autopulsée jusqu'à correction de la natrémie à 140 mmol/l
D diurétiques
E restriction hydrosodée

Question 10
L'hypopituitarisme antérieur est confirmé. La patiente a retrouvé ses esprits sous hydrocortisone 20 mg par jour et lévothyroxine 75 µg par jour. La natrémie s'est normalisée et les céphalées ont disparu. La FSH, l'IGF-1 et la prolactinémie sont basses. L'IRM hypophysaire est la suivante.



Quelle attitude envisagez-vous ?
A résection chirurgicale par voie haute
B résection chirurgicale par voie trans-sphénoïdale
C surveillance morphologique s'il n'y a pas de troubles visuels
D traitement par hormone de croissance
E la proximité des voies optiques impose une chirurgie

Question 11
Ce champ visuel est normal. Quelle attitude thérapeutique envisagez-vous ?
A résection chirurgicale par voie haute
B résection chirurgicale par voie trans-sphénoïdale
C surveillance morphologique
D surveillance ophtalmologique
E traitement par hormone de croissance

Cas clinique 23
Une femme de 58 ans consulte pour une prise pondérale de 7 kg survenue en 2 ans. Elle dit que son visage s'est arrondi en même temps. On lui a découvert récemment lors d'une prise de sang une glycémie à jeun à 1,89 g/l. Enfin, elle contrôle sa PA à l'aide de l'appareil d'automesure de son mari et a constaté à deux reprises un PA élevée à 170/110 mm Hg.

Dans ses antécédents, on retient un psoriasis, une phlébite surale survenue il y a 8 mois sans circonstance particulière de survenue, et des troubles de l'humeur étiquetés psychose maniaco-dépressive et traités depuis des années par de la carbamazépine.



Question 1
Quelle est la probabilité qu'un diabète sucré de type 2 soit secondaire à un syndrome de Cushing ?
A 50 %
B 30 %
C 20 %
D 5 %
E 0 %

Question 2
Dans l'hypothèse d'un syndrome de Cushing, quel(s) élément(s) clinique(s) le(s) plus spécifique(s) allez-vous rechercher ?
A hirsutisme
B amyotrophie quadricipitale
C vergetures pâles
D peau ecchymotique
E obésité abdominale

Question 3
Parmi les symptômes présentés par la patiente, lequel (lesquels) peut (peuvent) être secondaire(s) à l'hypercortisolisme ?
A troubles psychiatriques
B douleurs articulaires
C phlébite
D psoriasis
E hypertension artérielle

Question 4
Dans l'hypothèse d'un syndrome de Cushing, quel examen biologique de dépistage prescrivez-vous en première intention ?
A test de freinage minute à la dexaméthasone
B CLU des 24 heures
C cortisol plasmatique à minuit
D dosage de l'ACTH le matin à 8 h
E test de freinage standard à la dexaméthasone

Question 5
Parmi les situations suivantes, laquelle (lesquelles) peut (peuvent) être responsable(s) d'un accroissement du CLU des 24 heures ?
A hypothyroïdie
B sevrage éthylique
C surpoids
D dépression sévère
E septicémie

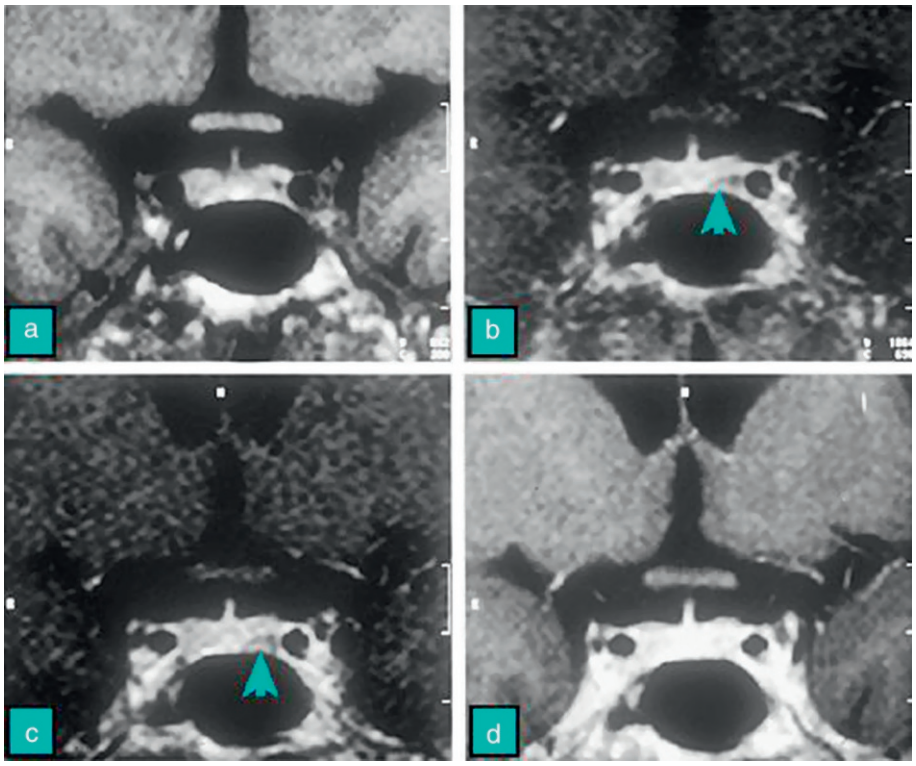
Question 6
Dans le cadre d'un syndrome de Cushing iatrogène, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il ne survient qu'en cas de corticoïdes administrés par voie orale
B il est caractérisé par une augmentation du CLU et un taux d'ACTH plasmatique élevé
C il est caractérisé par une augmentation du CLU et un taux d'ACTH plasmatique effondré
D il est caractérisé par un CLU et un taux d'ACTH plasmatique effondrés
E il expose au risque d'insuffisance surrénalienne périphérique lors du sevrage en corticoïdes

Question 7
La patiente a un syndrome de Cushing confirmé. Quel(s) examen(s) est (sont) à envisager en deuxième intention ?
A IRM hypophysaire
B TDM surrénalienne
C coroscanner
D HGPO
E dosage de l'ACTH plasmatique

Question 8
Son bilan est le suivant :
- CLU des 24 heures : 250 et 159 µg/24 heures (N < 80) ;
- Cortisol à minuit : 420 nmol/l (N < 200) ;
- ACTH à minuit = 6 pmol/l (N < 2,2-5).

Quelle est étiologie la plus probable du syndrome de Cushing ?
A microadénome corticotrope
B corticosurrénalome malin
C adénome cortisolique
D sécrétion ectopique d'ACTH
E macroadénome corticotrope

Question 9
Interprétez cette IRM.



A : avant injection ; B et C : clichés précoces après injection de produit de contraste ; D : cliché tardif.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A l'anomalie est compatible avec un microadénome hypophysaire
B l'anomalie ne peut affirmer la maladie de Cushing
C un test au CRH pourrait être utile pour préciser l'étiologie du syndrome de Cushing
D le test de freinage fort à la dexaméthasone est indispensable pour préciser l'étiologie du syndrome de Cushing
E le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs est l'examen le plus performant pour préciser l'étiologie du syndrome de Cushing

Question 10

Concernant la maladie de Cushing, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A elle peut s'accompagner d'un diabète insipide
B elle est responsable d'une surmortalité cardiovasculaire
C elle peut entraîner un syndrome confusionnel
D elle peut s'accompagner de séquelles cognitives et psychologiques même après une rémission complète
E elle peut entraîner un retard de croissance statural quand elle survient chez l'enfant prépubère

Cas clinique 24

Une femme de 32 ans est adressée par son médecin pour hyperthyroïdie. La TSH est freinée, la T4L est à 1,38 ng/dl (N = 0,75–1,46), la T3L est à 6,80 pmol/l (N = 3,1–6,4).

Question 1

Quelle(s) est (sont) l'(les) étiologie(s) possible(s) de thyrotoxicose à T3L ?

A maladie de Basedow
B thyroïdite de De Quervain
C adénome toxique
D hashitoxicose
E prise subreptice de L-thyroxine

Question 2

Vous demandez un bilan complémentaire. Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) juste(s) ?

A dosage de l'iodurie
B dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH
C dosage des anticorps anti-thyroglobuline
D dosage pondéral des immunoglobulines
E dosage de la thyroglobuline

Question 3

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont négatifs. L'échographie faite après la première consultation objective une thyroïde un peu augmentée de volume, hypervasculaire et contenant quelques micronodules bilatéraux : vous concluez à une maladie de Basedow.
La patiente est sous carbimazole depuis la dernière consultation ; la T3L s'est normalisée, la T4L est dans les valeurs basses de la norme.
Quelle(s) adaptations(s) de traitement est (sont) correcte(s) ?

A diminuer le carbimazole
B adjoindre de la L-thyroxine au carbimazole

C arrêter le carbimazole
D arrêter le propanolol introduit initialement
E donner une dose d'iode

Question 4
La patiente vous explique à la consultation suivante qu'elle a présenté une angine il y a 15 jours.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) juste(s) ?
Vous vérifiez qu'elle a bien eu un contrôle de la NFS et :
A qu'il n'y a pas d'hyperlymphocytose
B qu'il n'y a pas d'hyperleucocytose
C qu'il n'y a pas d'agranulocytose
D qu'il n'y a pas d'éosinophilie
E qu'il n'y a pas de monocytose

Question 5
La NFS est normale. La patiente va bien mais elle trouve que ses selles sont molles. Elle a perdu un peu de poids ; la TSH est à 1,8 mUI/ml.
Quelle(s) est (sont) la (les) cause(s) à évoquer dans ce contexte de maladie de Basedow ?
A récidive de l'hyperthyroïdie
B maladie cœliaque
C parasitose
D effet secondaire du carbimazole
E colopathie fonctionnelle

Question 6
Étant donné le peu de recul, vous avez demandé à la patiente de vous rappeler si les selles molles persistaient. Les troubles du transit ont rapidement disparu et étaient possiblement liés aux antibiotiques reçus pour son angine.
Vous avez choisi un traitement associant carbimazole et L-thyroxine. La TSH de contrôle est à 5 mUI/ml. La L-thyroxine est donnée à 50 µg.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) juste(s) ?
A vous diminuez la L-thyroxine de 12,5 µg
B vous diminuez la L-thyroxine de 25 µg
C vous augmentez la L-thyroxine de 25 µg
D vous augmentez la dose de 75 µg
E vous ne changez pas le traitement

Question 7
Malgré l'augmentation de la L-thyroxine, la TSH suivante reste élevée à 4,2 mUI. Vous pensez qu'il y a peut-être quand même une maladie cœliaque associée.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) juste(s) ?
A vous demandez un dosage des anticorps anti-transglutaminase
B vous demandez un dosage pondéral des immunoglobulines
C vous demandez un dosage des anticorps anti-gliadine
D vous demandez un dosage des anticorps anti-mitochondies
E vous demandez un dosage des anticorps anti-CCP

Question 8
Le bilan biologique et la FOGD demandée ensuite pour biopsies duodénales sont normaux. Vous vérifiez les modalités de prise de la L-thyroxine.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) juste(s) ?
A ne pas prendre de sels de fer de manière concomitante
B prendre la L-thyroxine en mangeant
C prendre la L-thyroxine au moins 20 minutes avant de manger
D ne pas prendre de calcium de manière concomitante
E prendre la L-thyroxine après une heure en position debout

Question 9
La patiente demande à vous revoir plus rapidement en raison de problèmes oculaires. Elle a vu sur internet qu'il pouvait s'agir d'une orbitopathie basedowienne.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) juste(s) ?
Pour conforter ou infirmer l'orbitopathie, vous cherchez à l'examen :
A une rougeur conjonctivale
B une diplopie
C des xanthélasmas
D un arc cornéen
E une asynergie oculopalpébrale

Question 10
Il n'y a pas de signes d'orbitopathie.
Vous la revoyez après un an de traitement. Vous avez fait contrôler l'échographie.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) juste(s) ?
Vous vérifiez avant de prendre la décision d'arrêt du traitement :
A que les micronodules ont disparu
B que la thyroïde a retrouvé un volume normal
C que l'hypervascularisation a disparu
D que la thyroïde est hyperéchogène
E que la thyroïde est hypovasulaire

Cas clinique 25

Monsieur M.P., 34 ans, vous consulte pour la prise en charge d'une gynécomastie bilatérale associée à des troubles de la libido évoluant depuis près d'un an. Le patient n'a pas d'antécédent notable. Il est père de deux garçons de 9 et 7 ans. Il est chauffeur routier.
Les données de l'examen clinique sont les suivantes :
- 90 kg, 178 cm ;
- PA : 150/90 mm Hg ; FC : 78/min ;
- absence d'adénopathie axillaire, gynécomastie bilatérale simple ; présence de multiples molluscum pendulum au niveau de la base du cou ;
- petit goitre hétérogène avec un renflement nodulaire à droite.

Question 1

Quel bilan réalisez-vous pour explorer ses troubles de la libido ?

A dosage de la testostérone totale
B dosage des gonadotrophines plasmatiques (LH, FSH)
C dosage de la T4L
D dosage du cortisol libre urinaire des 24 heures
E dosage de la prolactine

Question 2

Au cours de l'examen, vous êtes marqué par l'aspect dysmorphique du patient et celui-ci vous précise qu'il a gagné deux pointures et ne peut plus porter son alliance. Vous suspectez une acromégalie.
Quelles complications de l'acromégalie devez-vous rechercher ?

A un syndrome d'apnées du sommeil
B une exophtalmie
C un diabète
D une hypotension orthostatique
E un syndrome du canal carpien

Question 3

Quel(s) dosage(s) biologique(s) pouvez-vous prescrire pour confirmer le diagnostic d'acromégalie ?

A la GH plasmatique à minuit
B l'IGF-1 plasmatique
C la GH lors d'un test d'hypoglycémie insulinique
D la somatostatine plasmatique
E la prolactine plasmatique

Question 4

L'acromégalie est confirmée.
Vous avez prescrit une IRM hypophysaire dont voici une image représentative.

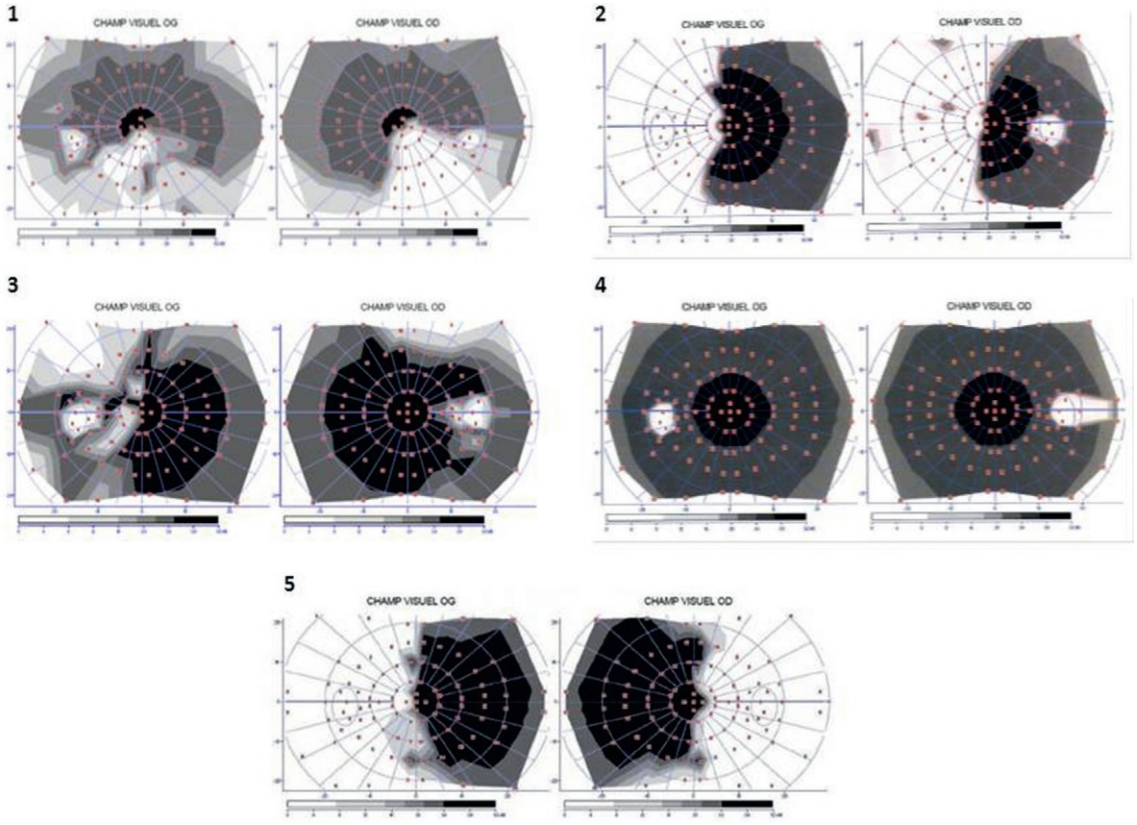


Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A il s'agit d'une coupe coronale T2
B il s'agit d'un macrodénome hypophysaire
C il s'agit d'une coupe sagittale T1
D il existe une compression du chiasma optique
E il existe un effondrement du plancher sellaire

Question 5

Quels sont, parmi ces résultats de champs visuels, ceux compatibles avec l'IRM du patient ?



A champ visuel 1
B champ visuel 2
C champ visuel 3
D champ visuel 4
E champ visuel 5

Question 6

Le bilan préopératoire est le suivant :

- glycémie à jeun : 1,5 g/l ; HbA1c : 7,3 % ;
- triglycérides : 2,5 g/l ; LDL-cholestérol : 1,2 g/l ; HDL-cholestérol : 0,32 g/l ;
- NFS : leucocytes : 8,88 G/l (N = 4,00–10,00) ; hématies : 4,74 T/l (N = 4,50–6,00) ; hémoglobine : 136 g/l (N = 130–170) ; hématocrite : 42 % ; VGM : 89,7 fl (N = 80–100) ; plaquettes : 268 G/l (N = 150–400).

Comment interprétez-vous les résultats ?

A il présente un diabète de type 2
B il présente une insulinorésistance due à l'excès de GH
C il présente un risque cardiovasculaire augmenté
D il présente une anémie macrocytaire
E le syndrome métabolique est indépendant de l'acromégalie

Question 7

Concernant son diabète, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A une normalisation de l'HbA1c est indispensable avant toute prise en charge chirurgicale de son adénome hypophysaire
B le traitement de son diabète impose une insulinothérapie
C le traitement par metformine est contre-indiqué du fait d'un possible syndrome d'apnées du sommeil
D ce diabète pourrait être corrigé par le traitement de son acromégalie
E les mesures hygiéno-diététiques sont les mêmes que pour un diabète de type 2

Question 8

Quel(s) examen(s) paraclinique(s) prescrivez-vous dans le cadre de son bilan d'acromégalie ?

A oxymétrie nocturne
B coloscopie
C gastroscopie
D échographie thyroïdienne
E échocardiographie

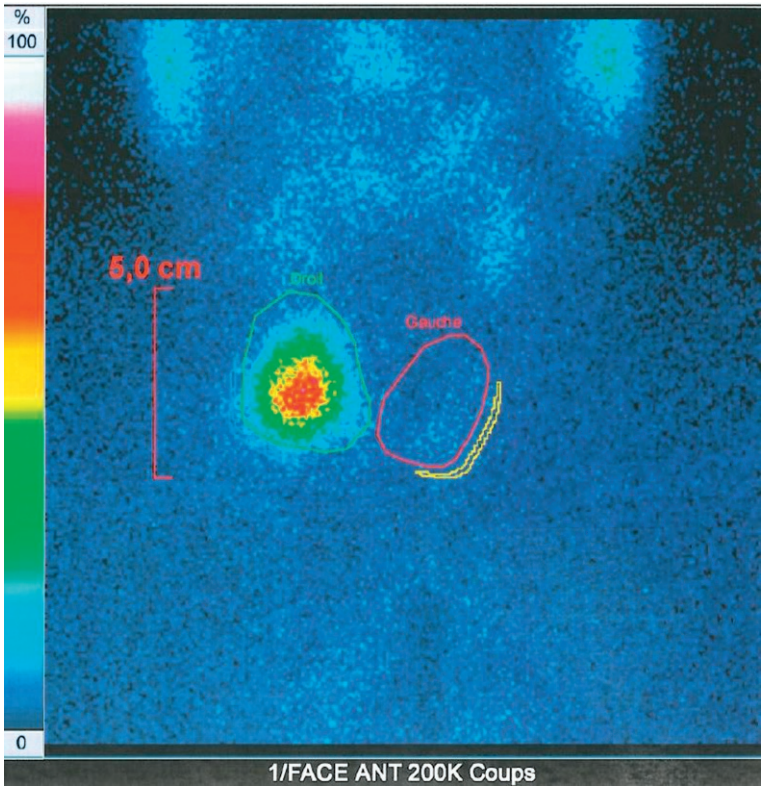
Question 9

Quel(s) examen(s) prescrivez-vous pour explorer son goitre ?

A TSHus seule
B TSHus et T4L
C scintigraphie thyroïdienne
D échographie thyroïdienne
E iodurie

Question 10

Devant le bilan thyroïdien suivant : TSHus < 0,01 mUI/l et T4L 26 pmol/l (N = 12–22), vous avez prescrit une scintigraphie thyroïdienne dont voici le résultat.



Quel(s) est (sont) le(s) diagnostic(s) compatible(s) avec cette scintigraphie ?
A une maladie de Basedow
B un goitre multihétéronodulaire toxique
C un adénome toxique
D un adénome hypophysaire avec co-sécrétion de GH et de TSH
E une thyroïdite subaiguë

Question 11
Concernant cette hyperthyroïdie, quelle(s) est (sont) l'(les) option(s) thérapeutique(s) ?
A thyroïdectomie totale
B antithyroïdiens de synthèse pendant 12 à 18 mois
C abstention thérapeutique car elle régressera après traitement de son acromégalie
D traitement par iode radioactif
E lobo-isthmectomie droite

Question 12
Monsieur M.P. a été opéré de son adénome hypophysaire il y a un mois.
Quel(s) test(s) réalisez-vous pour vérifier l'absence de déficit postopératoire ?
A test d'hypoglycémie insulinique avec dosage du cortisol plasmatique
B test à la TRH avec dosage de la TSH
C test à la GnRH (LHRH) avec dosage de la LH et de la FSH
D test d'hyperglycémie provoquée orale avec le dosage de la GH
E test à la dexaméthasone avec dosage du cortisol

Question 13
Trois mois après l'opération, alors que l'acromégalie est considérée comme guérie, Monsieur M.P. se plaint toujours de troubles de la libido et vous fait part de son désir de paternité. Son bilan gonadotrope est le suivant :
- FSH : 4 UI/l (N = 2–7) ;
- LH : 2,5 UI/l (N = 2–6) ;
- testostérone totale : 4 nmol/l (N = 10,4–26).

Quelle prise en charge de son désir de paternité lui proposez-vous ?
A traitement androgénique par testostérone injectable
B traitement par gonadotrophines injectables
C fécondation *in vitro* avec sperme de donneur
D aucun traitement, la normalité des gonadotrophines montre que l'axe gonadotrope est en cours de normalisation
E évaluation du spermogramme afin de juger du degré d'altération de la spermatogenèse

Question 14
Finalement, quelle(s) étai(en)t l'(les) étiologie(s) possible(s) de sa gynécomastie initiale ?
A une hyperprolactinémie
B une hypothyroïdie centrale
C un hypogonadisme hypogonadotrope
D une hyperthyroïdie
E un déficit corticotrope

Question 15
Devant le jeune âge du patient et le volume initial de la tumeur, vous évoquez une éventuelle prédisposition génétique.
Quelle(s) est (sont), parmi les suivantes, la (les) pathologie(s) associée(s) à l'acromégalie dans le cadre d'une mutation du gène *NEM1* ?
A carcinome médullaire thyroïdien
B hypothyroïdie d'Hashimoto
C insulinome
D maladie d'Addison
E hyperparathyroïdie primaire

Cas clinique 26
Un homme de 23 ans consulte pour une hypertrophie sensible du sein gauche. Il a noté son apparition vers 14 ans mais son pédiatre avait annoncé que les choses rentreraient spontanément dans l'ordre. Ses parents sont étonnés du fait qu'il ait continué à grandir tardivement. Il ne se plaint d'aucun symptôme. L'examen clinique fait par le médecin généraliste qui l'adresse à l'endocrinologue a retrouvé : taille de 183 cm, poids 78 kg, pression artérielle 135/85 mm Hg, pouls 76/min.

Question 1
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A une gynécomastie vraie correspond à une prolifération de tissu glandulaire ou adipeux dans le territoire mammaire
B une gynécomastie vraie correspond à une prolifération de tissu exclusivement glandulaire dans le territoire mammaire
C une gynécomastie de survenue pubertaire justifie un bilan hormonal systématique dès sa découverte
D une gynécomastie liée à une hyperœstrogénie locale est toujours bilatérale
E une gynécomastie vraie peut être douloureuse

Question 2
Concernant le bilan d'une gynécomastie, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A une tuméfaction dure et excentrée par rapport au mamelon doit faire évoquer un cancer du sein
B une hypertrophie mammaire bilatérale doit faire évoquer le diagnostic différentiel d'adipomastie
C une tuméfaction centrée sur l'aréole et mobile sur les plans profonds évoque la présence de tissu glandulaire bénin
D la palpation est suffisante dans tous les cas pour affirmer une gynécomastie
E une échographie ou une mammographie est généralement nécessaire pour affirmer une gynécomastie

Question 3
L'échographie a confirmé la présence de tissu glandulaire mammaire gauche. Le patient est interrogé par l'endocrinologue : celui-ci recherche une prise médicamenteuse pouvant expliquer la gynécomastie. Laquelle (lesquelles) peut (peuvent) être potentiellement impliquée(s) dans son apparition ?

A une prise d'œstrogènes
B une prise d'androgènes anabolisants
C une prise de marijuana ou d'héroïne
D une prise d'antirétroviraux
E une prise de corticoïdes

Question 4
Le patient ne prend aucun de ces composés médicamenteux.
Concernant les mécanismes possibles à l'origine d'une gynécomastie, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A une hypothyroïdie peut être en cause
B une hyperthyroïdie peut être en cause
C une insuffisance androgénique peut être en cause
D une insensibilité cellulaire aux androgènes peut être en cause
E une hypersécrétion testiculaire ou surrénalienne d'œstrogènes peut être en cause

Question 5
Le patient est examiné par l'endocrinologue qui note une pilosité clairsemée au visage et au niveau pubien. Sa verge est développée, ses testicules petits (4 ml droit et gauche).
Ces signes peuvent faire évoquer :
A une tumeur testiculaire à cellules de Leydig sécrétant
B une insuffisance testiculaire primaire
C une tumeur hypophysaire de type prolactinome
D une tumeur hypothalamique de type craniopharyngiome
E une tumeur surrénalienne sécrétante

Question 6
L'endocrinologue réalise des dosages sanguins qui retrouvent dans le plasma :
- testostérone : 2,5 ng/ml (N = 3–9) ;
- œstradiol : 10 pg/ml (N = 10–40) ;
- LH : 15 mU/ml (N = 1–7) ;
- βhCG indétectable (N < 0,1) ;
- TSH : 3 mU/l (N = 0,1–4).

Vous évoquez :
A un hypogonadisme central
B un hypogonadisme périphérique
C une hyperthyroïdie
D une tumeur germinale testiculaire
E une insensibilité aux androgènes

Question 7
Dans ce contexte, il doit réaliser un examen à visée étiologique : lequel ?
A une échographie des testicules
B un dosage de TeBG, la protéine de transport des stéroïdes sexuels
C un dosage de prolactine
D une IRM hypophysaire
E un caryotype

Question 8
À ce stade, quel(s) traitement(s) doi(ven)t être proposé(s) ?
A un anti-œstrogène de type tamoxifène
B un inhibiteur de l'aromatase
C la testostérone par voie intramusculaire
D la dihydrotestostérone par voie percutanée
E la chirurgie plastique mammaire

Question 9
Le traitement choisi va permettre :
A le développement de la pilosité
B le développement de la musculature
C le développement du volume testiculaire
D de protéger l'os de l'ostéoporose
E de réduire la gynécomastie

Question 10
Le patient s'interroge sur sa fertilité. Un spermogramme a été réalisé qui retrouve 1 million/mm^3 de spermatozoïdes (N : 40–200 millions/mm^3). En cas de demande de procréation du couple, on pourra leur proposer :
A d'augmenter la dose mensuelle de testostérone
B un traitement par les gonadotrophines hCG/FSH
C une fécondation *in vitro* classique
D une fécondation par micro-injection intra-ovocytaire de spermatozoïdes testiculaires extraits à partir d'une biopsie testiculaire (TESE-ICSI)
E une adoption

Cas clinique 27

Un patient âgé de 75 ans a un traitement par amiodarone de ses accès de tachycardie ventriculaire. Il a un défibrillateur implanté. Il avait, avant le traitement, une TSH normale. Il est diabétique avec un traitement de gliclazide LM 30, 2 cp. par jour.

Question 1
Pour surveiller la fonction thyroïdienne de ce patient, vous dosez régulièrement :
A TSH
B TSH, T4L
C TSH, T4L, T3L
D anticorps anti-récepteurs de la TSH
E thyroglobuline

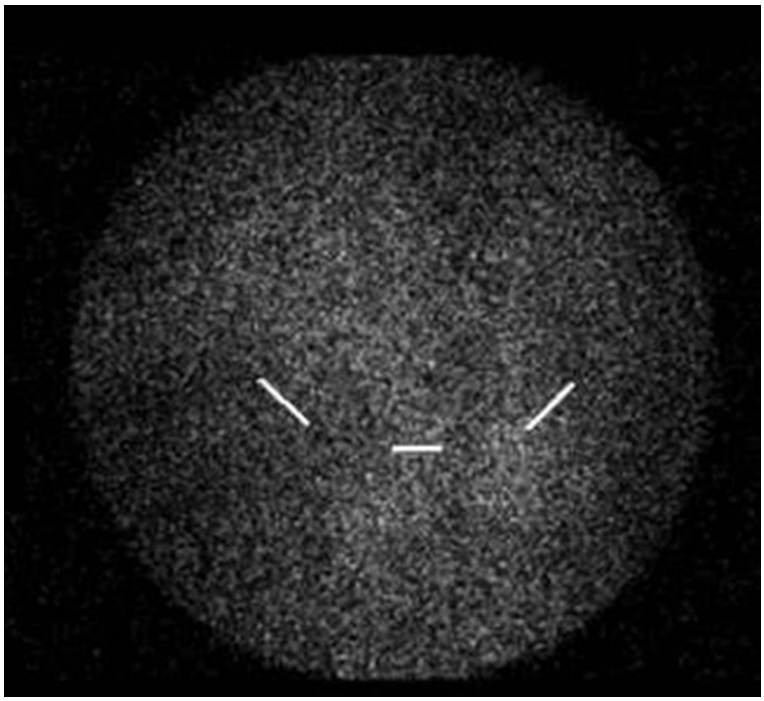
Question 2
Son médecin traitant demande régulièrement le dosage de TSH, T4L, T3L.
Chez ce patient euthyroïdien, sous amiodarone au long cours, vous vous attendez à trouver :
A une TSH basse
B une TSH élevée
C une TSH normale avec une T4L haute et une T3L haute
D une TSH normale avec une T4L haute et une T3L basse
E une TSH normale avec une T4L basse et une T3L haute

Question 3
Le patient consulte en urgence car il fait des malaises et son défibrillateur a déclenché plusieurs chocs électriques.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A vous devez arrêter l'amiodarone
B vous devez doser la TSH
C vous devez doser l'iodurie des 24 heures
D vous devez demander une scintigraphie thyroïdienne
E vous devez diminuer la dose hebdomadaire d'amiodarone

Question 4
Le diagnostic d'hyperthyroïdie est porté.
Vous observez :
A une TSH freinée
B une T4L élevée, une T3L élevée
C une T4 élevée, une T3L basse
D une T4L normale, une T3L élevée
E une thyroglobuline effondrée

Question 5
Pour préciser le mécanisme de l'hyperthyroïdie, vous demandez :
A une échographie thyroïdienne
B une scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123
C une iodurie des 24 heures
D des anticorps anti-récepteurs de la TSH
E un dosage de calcitonine

Question 6
L'échographie montre une thyroïde de taille normale, très hypoéchogène, apparaissant non vasculaire au Doppler. Il existe un nodule. La scintigraphie à l'iode 123 donne cette image.



Vous évoquez :
A une hyperthyroïdie sur nodule toxique aggravée par la surcharge iodée
B une maladie de Basedow aggravée par la surcharge iodée
C une hyperthyroïdie due à l'amiodarone de type 1 : fonctionnelle
D une hyperthyroïdie due à l'amiodarone de type 2 : lésionnelle
E une thyroïdite subaiguë de De Quervain

Question 7
En faveur de l'hyperthyroïdie de type 2, vous retenez :
A l'âge du patient
B l'absence d'antécédent thyroïdien
C la présence d'un nodule
D la scintigraphie blanche
E le délai d'apparition de l'hyperthyroïdie après l'introduction de l'amiodarone

Question 8
Vous avez retenu deux hypothèses : la thyroïdite subaiguë et l'hyperthyroïdie due à l'amiodarone de type 2. Pour les distinguer, vous demandez chez ce patient :
A le dosage de la CRP
B le dosage de la thyroglobuline
C le dosage de l'iodurie des 24 heures
D le dosage des anticorps anti-thyroperoxydase
E le dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH

Question 9
C'est une hyperthyroïdie due à l'amiodarone de type 2. La T4L est à 84 pmol/l (N < 20) ; la T3L est à 18 pmol/l (N < 6,5). Vous décidez :
A arrêt impératif de l'amiodarone et surveillance
B arrêt impératif de l'amiodarone et introduction de propylthiouracyl
C arrêt de l'amiodarone et introduction de corticoïdes
D arrêt de l'amiodarone et traitement par iode 131
E après accord du cardiologue, arrêt de l'amiodarone et introduction de corticoïdes

Question 10
Après 10 jours de corticoïdes, la T4L a diminué à 56 pmol/l (N < 20), la T3L à 12 pmol/l (N < 5,6). La glycémie est montée à 3,5 g/l.

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A vous interrompez les corticoïdes
B vous maintenez la corticothérapie et ajoutez de la metformine
C vous maintenez la corticothérapie et augmentez le gliclazide à 3 cp. par jour
D vous maintenez la corticothérapie, vous arrêtez le gliclazide et introduisez un analogue du GLP-1
E vous maintenez la corticothérapie et remplacez le gliclazide par une insulinothérapie

Question 11
Le traitement par corticoïdes a amené le retour à une fonction thyroïdienne normale. Des accès de tachycardie ventriculaire continuent à survenir (déclenchement du défibrillateur). Le cardiologue souhaite reprendre l'amiodarone. L'iodurie est normalisée.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A vous autorisez la reprise de l'amiodarone
B vous contre-indiquez définitivement l'amiodarone
C vous autorisez la reprise de l'amiodarone à demi-dose
D vous discutez un traitement préventif par iode 131 avant reprise de l'amiodarone
E vous discutez une thyroïdectomie préventive avant reprise de l'amiodarone

Cas clinique 28

Monsieur F., 54 ans, consulte pour des malaises qu'il qualifie d'hypoglycémiques associant des sueurs, une asthénie intense, des palpitations. Ces malaises surviennent essentiellement le dimanche matin lorsqu'il s'octroie une grasse matinée. Il décrit également une perte de connaissance survenue récemment à la fin d'un match de tennis.

Question 1
Quel(s) est (sont) le(s) signe(s) à rechercher à l'interrogatoire évocateur(s) d'une hypoglycémie organique ?
A symptomatologie disparaissant rapidement après l'ingestion de sucres rapides
B cauchemars nocturnes fréquents
C perte de connaissance brutale d'allure syncopale, sans prodromes
D malaise survenant essentiellement 2 heures après un repas riche en glucides simples
E perte d'urines au décours du malaise

Question 2
Quel(s) est (sont) l'(les) antécédent(s) qui pourrai(en)t vous orienter dans votre diagnostic étiologique des hypoglycémies ?
A alcoolisme chronique compliqué d'une dénutrition sévère
B polykystose rénale compliquée d'une insuffisance rénale préterminale
C nodule thyroïdien toxique traité par lobo-isthmectomie gauche il y a 1 an
D maladie de Cushing traité par adénomectomie hypophysaire il y a 3 mois
E hyperparathyroïdie primaire opérée il y a 20 ans

Question 3
Vous décidez de réaliser un bilan complémentaire.
Quel(s) est (sont) l'(les) examen(s) que vous proposeriez à Monsieur F. ?
A hyperglycémie provoquée par voie orale
B épreuve de jeûne de 48 heures
C épreuve de jeûne de 72 heures
D glycémie veineuse, insulinémie, peptide C plasmatique lors d'un malaise
E glycémie capillaire, insulinémie et peptide C plasmatique lors d'un malaise

Question 4
Si vous obtenez, lors du jeûne, une glycémie à 0,42 g/l associée à une insulinémie et un peptide C anormalement élevés, quelle(s) est (sont) votre (vos) principale(s) hypothèse(s) diagnostique(s) ?
A insulinome
B prise cachée de sulfamides hypoglycémiants
C tumeur fibreuse solitaire du foie sécrétant de l'IGF-2
D injection cachée d'insuline
E aucun des diagnostics ci-dessus

Question 5
Si vous obtenez, lors du jeûne, une glycémie à 0,38 g/l associée à une insulinémie et un peptide C bas, quelle(s) est (sont) votre (vos) principale(s) hypothèse(s) diagnostique(s) ?
A insulinome
B prise cachée de sulfamides hypoglycémiants
C tumeur fibreuse solitaire du foie sécrétant de l'IGF-2
D injection cachée d'insuline
E aucun des diagnostics ci-dessus

Question 6
Si vous obtenez, lors du jeûne, une glycémie à 0,65 g/l associée à une insulinémie et un peptide C élevés, quelle(s) est (sont) votre (vos) principale(s) hypothèse(s) diagnostique(s) ?
A insulinome
B prise cachée de sulfamides hypoglycémiants
C tumeur fibreuse solitaire du foie sécrétant de l'IGF-2
D injection cachée d'insuline
E aucun des diagnostics ci-dessus

Question 7
L'épreuve de jeûne est en faveur d'un insulinome.
Quel(s) examen(s) peut (peuvent) être utile(s) dans le diagnostic topographique de l'insulinome ?
A scintigraphie au MIBI
B scintigraphie à la MIBG
C scintigraphie à l'Octréoscan®
D scanner pancréatique
E IRM pancréatique
F échoendoscopie pancréatique

Question 8
Concernant l'insulinome, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il s'agit le plus souvent d'une tumeur de petite taille
B il n'est jamais métastatique
C il peut être multiple
D il ne peut pas être présent chez un enfant

Question 9
Le scanner pancréatique met en évidence une lésion de la queue du pancréas évocatrice d'une tumeur neuroendocrine mesurant 2 cm. Vous décidez de lui proposer une chirurgie pancréatique par énucléation. En reprenant l'interrogatoire, Monsieur F. vous signale que sa sœur de 2 ans plus âgée a été opérée à l'âge de 40 ans d'un macroadénome hypophysaire non sécrétant compliqué d'une altération du champ visuel.
Quelle pathologie devez-vous évoquer dans cette famille ?
A maladie de von Hippel-Lindau
B néoplasie endocrinienne multiple de type 1
C néoplasie endocrinienne multiple de type 2
D sclérose tubéreuse de Bourneville
E neurofibromatose de type 1

Question 10
Quel dosage biologique simple peut permettre de conforter votre hypothèse diagnostique ?
A glycémie veineuse à jeun
B kaliémie
C créatinémie
D calcémie
E magnésémie
F chlorémie

Question 11
Votre hypothèse diagnostique génétique est confirmée. Quelle(s) autre(s) lésion(s) duodénopancréatique(s) peut (peuvent) être associée(s) à l'insulinome ?
A glucagonome
B VIPome
C gastrinome
D glucagonome
E somatostatinome
F toutes les lésions précédentes

Cas clinique 29

Une patiente de 35 ans consulte pour une aménorrhée. Elle n'a pas d'antécédent particulier, elle est G2P2, sans difficulté à concevoir, ni diabète gestationnel.
Son traitement comporte uniquement de l'Efferalgan codéiné® pour des arthralgies, avec parfois du dompéridone. Elle se dit plus fatiguée depuis quelques mois et parfois essoufflée à l'effort. Elle a eu ses premières règles vers 15 ans, avec des cycles toujours réguliers par la suite. Depuis 6 mois, elle n'a pas eu de règles. À l'examen, elle pèse 56 kg pour 1,65 m. Sa PA est à 126/67 mm Hg. Elle n'a pas d'hirsutisme, pas de vergetures, ni prise de poids. Elle ne décrit aucune bouffée de chaleur. Elle présente une galactorrhée minime provoquée unilatérale.

Question 1
À ce stade, concernant l'aménorrhée, quelle(s) est (sont) la (les) étiologie(s) à évoquer ?
A syndrome des ovaires polykystiques
B insuffisance gonadotrope
C prolactinome
D ménopause précoce
E syndrome de Turner

Question 2
Parmi les dosages suivants, lequel (lesquels) prescrivez-vous ?
A œstradiol
B FSH et LH
C progestérone
D 17-OH-progestérone
E prolactine

Question 3
Voici les résultats de son bilan :
- βhCG : négatives ;
- œstradiol : < 20 pg/ml ;
- FSH : 2 UI/l (N = 1–8) ;
- LH : 3 UI/l (N = 2–7) ;
- prolactine : 35 ng/ml (N < 20).

Concernant ce bilan, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il existe un hypogonadisme hypogonadotrophique
B le bilan évoque une insuffisance ovarienne primitive
C l'hyperprolactinémie peut être d'origine médicamenteuse
D l'hypogonadisme est secondaire à l'hyperprolactinémie
E un macroadénome à prolactine est suspecté

Question 4
Lors de cette même consultation, elle décrit un syndrome polyuro-polydipsique apparu depuis quelques semaines. Elle boit environ 3 litres par jour et se lève la nuit pour boire également 2 à 3 litres, avec une diurèse identique. Vous avez éliminé un diabète sucré et vous évoquez un syndrome polyuro-polydipsique. Quel(s) est (sont) l'(les) élément(s) compatible(s) avec un diagnostic de diabète insipide ?
A natrémie à 125 mmol/l
B natrémie à 135 mmol/l
C natrémie à 148 mmol/l
D osmolarité à 295 mOsm/l
E osmolarité urinaire à 300 mOsm/l

Question 5
Pour affirmer ce diagnostic, elle est hospitalisée pour un test de restriction hydrique, dont voici le résultat :

	T 0	T 1 h	T 4 h	Après injection de DDAVP
Osmolarité plasmatique (mOsm/l)	295	293	300	290
Natrémie (mmol/l)	142	148	150	143
Diurèse horaire (ml)	300	400	300	70
Osmolarité urinaire (mOsm/l)	200	180	212	478

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il existe un déficit partiel en ADH

B le diagnostic de diabète insipide est incertain
C vous suspectez un diabète insipide néphrogénique
D la réponse à l'injection d'ADH élimine un diabète insipide complet
E il s'agit d'un diabète insipide central

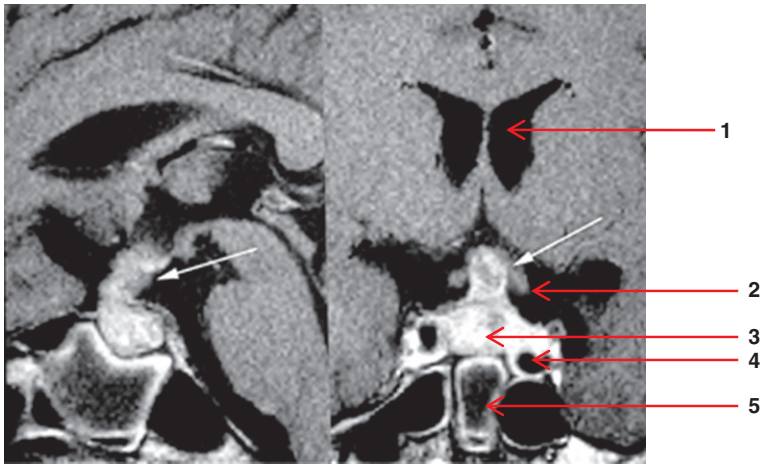
Question 6

Devant cette association aménorrhée et diabète insipide central, vous prescrivez une IRM hypothalamo-hypophysaire.
A priori, quelle(s) pathologie(s) peut (peuvent) expliquer ce tableau clinique ?

A un microadénome hypophysaire
B un macroadénome hypophysaire invasif
C un craniopharyngiome
D une infiltration granulomateuse de la région hypothalamo-hypophysaire
E une tumeur germinale de la région hypothalamo-hypophysaire

Question 7

Voici son IRM hypophysaire.



Indiquez les structures anatomiques correctement identifiées :
A « 1 » est le troisième ventricule
B « 2 » correspond à l'un des nerfs optique
C « 3 » indique l'hypophyse
D « 4 » correspond à la veine jugulaire
E « 5 » est le sinus sphénoïdal pneumatisé

Question 8

Devant cette image, laquelle (lesquelles) des pathologies suivantes retenez-vous ?
A un macroadénome hypophysaire invasif
B un craniopharyngiome
C une histiocytose
D une sarcoïdose
E un myélome

Question 9

Pour avancer dans votre démarche diagnostique, quel(s) examen(s) proposez-vous en première intention dans l'hypothèse d'une sarcoïdose ?
A une biopsie hypophysaire
B un scanner thoracique
C un PET-scan
D un dosage d'ACE
E une fibroscopie bronchique avec lavage bronchio-alvéolaire

Question 10

Le diagnostic de sarcoïdose hypothalamo-hypophysaire est confirmé devant une élévation de l'ACE, des micronodules pulmonaires et adénopathies médiastinales avec une formule lymphocytaire au LBA. Compte tenu de l'atteinte pulmonaire, une corticothérapie est instaurée à 80 mg de prednisone par jour. La patiente revient vous voir en consultation d'endocrinologie pour évaluation des fonctions hypophysaires.
Concernant la supplémentation gonadique, votre patiente étant demandeuse d'un traitement hormonal substitutif, quelle(s) est (sont) la (les) thérapeutique(s) que vous allez lui proposer ?
A un œstrogène oral de J1 à J25
B un œstrogène percutané
C un œstrogène en patch
D un progestatif est nécessaire pour éviter le risque de cancer du sein
E il est inutile de lui prescrire un progestatif car elle a plus de 35 ans

Question 11

Quelle(s) réponse(s) lui donnez-vous si elle souhaite une nouvelle grossesse ?
A elle doit être adressée dans un service de procréation médicale assistée
B un traitement par citrate de clomiphène sera proposé en première intention
C des injections de gonadotrophines sont une option thérapeutique
D une pompe à GnRH est une option thérapeutique
E elle sera inscrite sur la liste pour un don d'ovocytes

Question 12
Concernant le traitement de son diabète insipide par vasopressine, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il faut augmenter la dose si le syndrome polyuro-polydipsique persiste
B un objectif du traitement est une natrémie normale
C un objectif du traitement est une natriurèse supérieure à 170 mmol/24 heures
D une hyponatrémie est le signe d'un surdosage en vasopressine
E le traitement pourra être interrompu après 1 mois

Question 13
Après deux ans, compte tenu d'une prise de poids majeure (85 kg) avec apparition d'une hypertension artérielle, le pneumologue envisage un changement de traitement. Il a diminué à 10 mg la prednisone et introduit du méthotrexate. Pour évaluer la fonction corticotrope dans ce contexte, quel(s) examen(s) demandez-vous ?
A un dosage de cortisol à 8 h
B un test au Synacthène® 250 mg
C une hypoglycémie insulinique
D un test à la Métopirone®
E un test au CRH

Question 14
Cinq ans plus tard, la maladie est bien contrôlée sous méthotrexate et l'IRM hypothalamo-hypophysaire ne retrouve plus de lésions.
Concernant l'atteinte hypothalamo-hypophysaire, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il existe une corrélation entre les images et les déficits
B une récupération hypophysaire est possible
C la fonction gonadotrope est d'une façon générale la fonction la plus fragile
D on ne peut pas juger de la guérison du diabète insipide sans arrêter la supplémentation
E l'hyperprolactinémie de déconnexion est définitive

Question 15
Le bilan hormonal réalisé est le suivant :
- œstradiol : 10 pg/ml (N = 50–200 en phase folliculaire) ;
- LH : 1 UI/l (N = 7–56) ;
- FSH : 2 UI/l (N = 2–8) ;
- PRL : 7 ng/ml (N = 12–22) ;
- TSH : 1,2 UI/l ;
- T4L : 8 pmol/l (N = 12–22) ;
- ACTH : 2 pg/ml (N = 7–70) ;
- cortisol : 120 nmol/l (N = 200–600) ;
- GH : 0,1 ng/ml (N = 0,01–3,6) ;
- IGF-1 : 86 ng/ml (N = 100–350).

Quelle est votre conclusion ?

Cas clinique 30

Anthony, âgé de 27 ans, consulte pour un nodule thyroïdien qu'il a découvert en faisant sa toilette. Sa mère est traitée pour une insuffisance thyroïdienne. Il a été traité dans l'enfance pour une maladie de Hodgkin dont il est guéri.

La palpation cervicale retrouve un nodule ferme d'environ 1 cm du lobe gauche sur thyroïde palpable. Il n'y a pas d'adénopathie.

Question 1
Les nodules thyroïdiens :
A ont une prévalence qui augmente avec l'âge
B sont plus fréquents chez les hommes
C sont souvent découverts, aujourd'hui, de façon fortuite lors d'examens d'imagerie
D correspondent à un cancer thyroïdien dans 10 à 15 % des cas
E sont le plus souvent bénins

Question 2
L'exploration d'un nodule thyroïdien commence par :
A une scintigraphie thyroïdienne
B un dosage de TSH
C un dosage de thyroglobuline
D un dosage de calcitonine
E un scanner cervico-thoracique

Question 3
La TSH est normale à 1,06 mUI/l. L'échographie cervicale retrouve un nodule thyroïdien, unique, isthmo-lobaire gauche de 12 mm de diamètre, hypoéchogène, hétérogène, comportant des microcalcifications, au sein d'une thyroïde modérément hyperplasiée. Il n'y a pas de ganglion suspect.
Vous proposez une cytoponction échoguidée du nodule :
A en raison de la taille du nodule
B en raison du caractère unique du nodule
C en raison des caractéristiques échographiques du nodule
D en raison des antécédents de radiothérapie cervicale
E en raison d'un antécédent de cancer

Question 4
La cytoponction retrouve un nodule suspect de cancer, classé en catégorie 5 de Bethesda. Une intervention chirurgicale est proposée.
Avant la chirurgie, on complète les examens par :
A un dosage de thyroglobuline
B un dosage de calcitonine
C un scanner cervico-thoracique à la recherche de métastases
D une biopsie chirurgicale du nodule
E aucun examen n'est nécessaire

Question 5
Une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire central est pratiquée. Un traitement de L-T4 est mis en place.
Le lendemain de l'intervention, le patient se plaint de crampes douloureuses. Vous demandez en priorité :
A un dosage de potassium
B un dosage de magnésium
C un dosage de calcémie
D un dosage de TSH
E un électromyogramme

Question 6
Le bilan retrouve une calcémie à 1,75 mmol/l (N = 2,20–2,60), suggérant une hypoparathyroïdie postopératoire.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il s'agit d'une complication possible de toute chirurgie thyroïdienne, qu'il s'agisse d'une thyroïdectomie partielle ou totale
B ce risque doit avoir été expliqué au patient avant l'intervention
C cette complication n'est observée que lorsque l'équipe chirurgicale est peu entraînée
D elle est plus fréquente en cas de réintervention ou de curage ganglionnaire
E elle est toujours définitive
F elle peut justifier un traitement vitaminocalcique au long cours

Question 7
L'examen anatomopathologique conclut à un carcinome papillaire de 11 mm de diamètre, classé pT1b. Il existe un microenvahissement de deux des huit ganglions retirés lors du curage (N1a).
A vous envoyez un courrier au patient pour l'informer que le diagnostic est confirmé
B vous revoyez le patient en consultation pour lui annoncer le diagnostic
C le dossier doit être présenté en RCP
D ce cancer thyroïdien est de bon pronostic, il n'est pas nécessaire de présenter le dossier en RCP
E ce cancer thyroïdien est de bon pronostic, il n'est pas nécessaire de l'inquiéter inutilement en lui communiquant le diagnostic

Question 8
Les résultats de l'examen anatomopathologique vous inspirent les réflexions suivantes :
A il s'agit d'une forme de bon pronostic compte tenu de l'âge
B il s'agit d'une forme de bon pronostic compte tenu de l'histologie papillaire
C l'envahissement ganglionnaire est fréquent dans les cancers papillaires et chez les sujets jeunes
D l'existence d'un envahissement ganglionnaire majore le risque de récidive
E l'existence d'un envahissement ganglionnaire majore le risque de mortalité

Question 9
Un traitement adjuvant par l'iode radioactif (IRAthérapie) est décidé. Il consiste en l'administration d'une activité de 1 110 MBq (30 mCi) sous TSH recombinante.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A une hospitalisation en chambre radioprotégée est nécessaire
B le traitement peut s'effectuer en ambulatoire en prenant des précautions vis-à-vis de l'entourage familial et professionnel
C une stimulation de la TSH (arrêt de L-T4 ou administration de TSH recombinante) est nécessaire pour que les résidus thyroïdiens fixent l'iode radioactif
D une préparation à base de soluté riche en iode est proposée pour limiter l'irradiation
E une scintigraphie corporelle totale est réalisée quelques jours après la dose pour objectiver les résidus thyroïdiens
F un dosage de calcitonine est systématiquement réalisé sous stimulation de la TSH
G un dosage de thyroglobuline est systématiquement réalisé sous stimulation de la TSH

Question 10
La scintigraphie post-dose retrouve une fixation cervicale isolée, médiane. La thyroglobuline est basse à 1 µg/l sous stimulation. Anthony se plaint de douleurs cervicales intenses 48 heures après la dose.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A la fixation correspond vraisemblablement à une métastase cervicale fixante
B la fixation correspond vraisemblablement à un reliquat thyroïdien banal
C il faut craindre une angine secondaire à une aplasie induite par l'iode radioactif
D il s'agit d'une réaction inflammatoire thyroïdienne induite par l'iode radioactif
E un traitement corticoïde transitoire peut être proposé

Question 11
Un an après la dose, la thyroglobuline sous stimulation est indétectable, l'échographie cervicale est normale.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A le patient est en rémission de son cancer thyroïdien
B aucune surveillance ultérieure n'est nécessaire
C il faut doser la TSH tous les ans pour s'assurer que le traitement de L-T4 est bien adapté
D il n'est plus nécessaire de doser la thyroglobuline
E il faut continuer à surveiller la thyroglobuline tous les ans
F un dosage des anticorps anti-thyroglobuline est systématiquement couplé au dosage de Tg

Question 12
Le contrôle de TSH sous L-T4 100 est à 8 mUI/l pour un objectif de TSH entre 0,3 et 2 mUI/l.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il faut augmenter le traitement de L-T4 à 125 µg par jour
B il faut diminuer le traitement de L-T4 à 75 µg par jour
C un ECG et un avis cardiologique sont nécessaires avant modification du traitement
D le traitement peut être modifié sans précaution particulière chez ce sujet jeune
E le contrôle de TSH doit être réalisé 8 jours après la modification de dose

Question 13
Si la scintigraphie post-dose avait montré des métastases pulmonaires :
A le risque de mortalité aurait été très élevé
B le traitement de L-T4 devrait être maintenu à dose frénatrice de la TSH
C une nouvelle dose d'iode radioactif aurait été indiquée

D une chimiothérapie aurait été indiquée
E une radiothérapie externe aurait été indiquée

Question 14

Au cours du suivi, 3 ans plus tard, l'échographie découvre un ganglion jugulo-carotidien gauche suspect de 12 mm de diamètre.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A on propose une biopsie chirurgicale
B on propose une ablation chirurgicale
C on propose une ponction du ganglion pour analyse cytologique couplée à un dosage de Tg *in situ*
D on propose une nouvelle dose d'iode radioactif
E on demande un dosage de thyroglobuline

Question 15

La ponction du ganglion a montré une simple hyperplasie lymphoïde.
Anthony vit en couple et envisage d'avoir un enfant.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A vous lui dites d'attendre encore au moins 2 ans compte tenu des risques de récidive du cancer thyroïdien
B vous lui donnez le feu vert
C vous le prévenez de risques malformatifs potentiels du fait de la dose d'iode radioactif
D vous le prévenez des risques de stérilité du fait de la dose d'iode radioactif
E vous le prévenez du caractère potentiellement héréditaire de son cancer papillaire qui imposera une surveillance thyroïdienne rapprochée chez l'enfant

Cas clinique 31

Monsieur V., 61 ans, vient vous voir dans le cadre de perturbations du bilan biologique.

- Antécédents familiaux : inconnus pour la plupart, issu d'une fratrie de quatre enfants, son frère était diabétique et serait décédé d'un cancer du foie. Il a une fille de 32 ans qui a eu un diabète gestationnel lors de sa deuxième grossesse l'an dernier.
- Antécédents médicaux : BPCO post-tabagique.
- Antécédents chirurgicaux : prothèse épaule droite (accident de travail), chirurgie de varices.

Le tabagisme est sevré depuis 3 ans. Il travaillait jusqu'à il y a 2 ans dans un restaurant (cuisinier). Il est breton d'origine. Il a peu d'activité physique, passe la majorité de son temps devant son ordinateur. Il ne prend pas de traitement, sauf des β_2-mimétiques inhalés si besoin.
Depuis quelques mois il a noté une asthénie présente dès le matin, s'aggravant au cours de la journée. Le poids est à 68 kg, taille 1,73 m. Il aurait perdu 4 kg au cours des derniers mois. Il vous rapporte aussi une augmentation de sa consommation de sodas depuis environ 1 mois et plusieurs levers nocturnes pour uriner et boire un verre d'eau. Il n'a pas de plainte fonctionnelle par ailleurs.

À l'examen, vous constatez une hépatomégalie et des hématomes au niveau des bras et des jambes (survenus sans traumatisme).
Le bilan biologique est le suivant (réalisé à 8 h à jeun) : Na : 145 mmol/l (N = 132–146) ; K : 3,4 mmol/l (N= 3,5-5) ; créatinine : 50 µmol/l ; hémoglobine : 10,1 g/dl ; VGM : 102 fl ; plaquettes : 109 G/l ; leucocytes : 8 G/l ; formule normale ; ASAT : 105 UI/l (N < 34) ; ALAT : 176 UI/l (N = 10–49) ; γ-GT : 184 UI/l (N < 73) ; bilirubine totale : 45 (N < 21) ; bilirubine directe : 19 (N < 3) ; glycémie : 3,62 g/l ; TSHus : 2,4 mUI/l (N = 0,4–4) ; cholestérol total : 1,80 g/l ; triglycérides : 0,90 g/l ; LDL-cholestérol : 1,14 g/l.

Question 1

Comment analysez-vous le résultat de la glycémie ?

A Monsieur V. est diabétique
B il faut refaire un dosage de glycémie à jeun pour confirmer le diagnostic de diabète
C il faut faire un dosage d'hémoglobine glyquée pour confirmer le diagnostic de diabète
D l'anémie fausse le résultat de la glycémie
E le même résultat glycémique à n'importe quel moment de la journée permettrait d'affirmer le diagnostic de diabète

Question 2

Quel(s) examen(s) réalisez-vous en urgence ?

A HbA1c
B bandelette urinaire
C fond d'œil
D ECG
E échographie abdominale

Question 3

La bandelette urinaire retrouve : glycosurie +++ ; protéines : traces ; cétonurie ++ ; leucocytes : 0 ; nitrites : 0 ; sang : 0. L'ECG ne retrouve pas de signe d'hypokaliémie. La glycémie capillaire est à 3,54 g/l.
Monsieur V. est adressé aux urgences ; des gaz du sang sont réalisés, ne retrouvant pas d'acidose. Un protocole « acidocétose » (réhydratation, insuline IVSE, potassium IVSE) est mis en place. Au bout de 4 heures, l'ionogramme est normalisé et il n'y a plus d'acétone.
Monsieur V. est hospitalisé dans le service d'endocrinologie pour la suite de la prise en charge. Le bilan biologique réalisé le lendemain retrouve de nouveau une cytolyse > 3 N prédominant en ALAT ; HbA1c : 11,2 % ; TP : 58 % ; CRP < 2 mg/l ; calcémie : 2,24 mmol/l ; albumine : 34 g/l.
Quels sont les deux examens qui vous paraissent les plus pertinents pour avancer dans le diagnostic étiologique de ce diabète nouvellement diagnostiqué ?

A dosage des autoanticorps du diabète de type 1
B dosage du cortisol libre urinaire des 24 heures et créatininurie
C dosage de l'IGF-1
D mesure de l'élastase fécale
E réalisation d'une TDM abdominale

Question 4
La TDM abdominale ne retrouve pas d'anomalie pancréatique mais le parenchyme hépatique paraît hétérogène. Il reconnaît avoir consommé de l'alcool en excès, surtout quand il avait encore une activité professionnelle, non sevré actuellement.
Le tableau présenté par Monsieur V. est-il compatible avec :
A diabète de type 1
B diabète de type 2
C diabète secondaire à une pancréatite
D diabète secondaire à une hémochromatose
E diabète secondaire à une cirrhose éthylique

Question 5
Quel traitement mettez-vous en place pour le diabète, en relais de la seringue électrique d'insuline ?
A metformine seule
B metformine + sulfamide hypoglycémiant
C metformine + insuline
D glinides seul
E insuline seule

Question 6
Vous avez mis en place un traitement par insuline lente, 26 unités le soir, analogue rapide de l'insuline, environ 6 unités le matin, 8 unités à midi, 6 unités le soir. Il est très motivé par un sevrage en alcool, qui est démarré en hospitalisation.
Pour la première fois depuis son hospitalisation, vous êtes néanmoins intrigué par la coloration de sa peau, qui vous semble mélanoderme. Voici sa photographie.



Quel(s) examen(s) complémentaire(s) demandez-vous ?
A dosage du cortisol à minuit
B dosage de l'ACTH à minuit
C dosage de l'IGF-1
D dosage de la GH après test de freinage par hyperglycémie provoquée par voie orale
E dosage du coefficient de saturation de la transferrine

Question 7
Parmi les arguments en faveur d'une hémochromatose, vous recherchez :
A une pigmentation endobuccale
B des douleurs rachidiennes
C des douleurs articulaires des genoux et des mains
D une parotidomégalie
E des signes d'hyperthyroïdie

Question 8
Le dosage du cortisol à 8 h est à 18 µg/dl (N = 6–20). Le coefficient de saturation de la transferrine (CST) est à 70 %.
Quel (s) examen(s) complémentaire(s) demandez-vous à ce stade ?
A analyse génétique du gène *HFE*
B nouveau dosage du CST après équilibration du diabète
C dosage du récepteur soluble de la transferrine
D dosage de la ferritine
E test au Synacthène® sur le cortisol

Question 9
Vous avez suspecté une hémochromatose et demandé une analyse génétique du gène *HFE*.
Concernant cette analyse génétique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il faudra deux prélèvements indépendants à 3 mois d'intervalle
B vous adressez le résultat au médecin traitant qui informe le patient
C vous faites signer un consentement écrit
D elle est prise en charge par la Sécurité sociale
E le résultat, s'il retrouve une mutation, fera l'objet d'une déclaration obligatoire aux autorités de santé

Question 10
Le génotypage du gène *HFE* pour Monsieur V. retrouve une mutation homozygote C282Y.
Concernant la génétique de l'hémochromatose, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive
B il s'agit d'une maladie dont la pénétrance est variable d'un individu à l'autre
C l'anomalie génétique la plus fréquemment rencontrée est une mutation C282Y du gène *HFE* à l'état homozygote
D si l'épouse de Monsieur V. est aussi porteuse hétérozygote de la mutation, leurs enfants seront tous atteints d'hémochromatose
E vous devez contacter directement la fille de Monsieur V. pour lui proposer le test génétique

Question 11
La ferritine est à 1 102 µg/l (pour une normale entre 22 et 322 µg/l).
Quel(s) examen(s) doi(ven)t être réalisé(s) à ce stade pour rechercher des atteintes liées à la pathologie retrouvée ?
A échographie hépatique
B dosage de la testostérone totale
C échographie cardiaque transthoracique
D ostéodensitométrie
E aucun examen car la ferritine n'est pas très élevée

Question 12
Devant la ferritine élevée, un bilan de retentissement de cette hémochromatose a été réalisé. L'échographie cardiaque retrouve une cardiopathie dilatée. L'ECG ne retrouvait pas de trouble du rythme. L'échographie abdominale est en faveur d'une cirrhose, sans lésion focale décelée évocatrice de carcinome hépatocellulaire. La testostérone totale est à 1,3 ng/ml (N = 3–10). Pour interpréter ce taux de testostérone dans le cadre de l'hémochromatose, on peut s'attendre à :
A hypogonadisme hypogonadotrope
B hypogonadisme hypergonadotrope
C FSH et LH élevées
D FSH et LH normales ou basses
E prolactine élevée

Question 13
Le dosage des gonadotrophines est : FSH : 2 UI/l (N = 0,4–4) ; LH : 0,4 UI/l (N = 0,4–3). Vous concluez à insuffisance gonadotrope.
La prostate est petite au toucher rectal.
L'ostéodensitométrie retrouve un *T-score* à – 2,9 DS au niveau des cols fémoraux et – 3 DS au niveau lombaire. La vitamine D est dosée à 12 mmol/l (N > 30).
Devant des douleurs articulaires, en particulier au niveau du genou gauche, qui est gonflé, vous avez réalisé des radiographies dont voici un cliché.



Comment interprétez-vous ces examens ?
A la radiographie du genou est en faveur de lésion d'arthrose
B la radiographie de genou est en faveur d'une arthrite septique
C la radiographie de genou est en faveur de lésion de chondrocalcinose
D l'ostéodensitométrie retrouve une ostéopénie
E l'ostéodensitométrie retrouve une ostéoporose

Question 14
À quel stade de l'hémochromatose primitive est actuellement Monsieur V. ?
A stade 0
B stade 1
C stade 2
D stade 3
E stade 4

Question 15
Monsieur V. se trouve au stade 4 de l'hémochromatose, en raison du CST > 45 %, de la ferritine élevée et de l'association à un diabète nécessitant un traitement par insuline, une probable cirrhose, une chondrocalcinose.
Quel(s) traitement(s) démarrez-vous dès à présent, en dehors du traitement du diabète ?
A traitement par PTH recombinante
B traitement par saignées
C traitement par testostérone
D traitement par gonadotrophines
E traitement par vitamine D

Question 16
Vous n'avez pas démarré le traitement par saignées devant une contre-indication temporaire : Hb < 11 g/dl. Vous avez commencé un traitement par testostérone devant son hypogonadisme hypogonadotrope probablement responsable de son ostéoporose. Vous l'avez également supplémenté en vitamine D.
Il a réussi à se sevrer complètement en alcool et, quelques mois plus tard, son hémoglobine est mesurée à 12 g/dl. Il est toujours très fatigué. Un traitement par saignées est commencé.
Il vous demande comment vont évoluer ses différentes atteintes à la suite des saignées. Vous pouvez envisager :
A un sevrage de l'insulinothérapie
B une réversibilité de la cirrhose
C une amélioration de l'asthénie
D une disparition de la mélanodermie
E une normalisation de la fonction gonadotrope

Réponses

Avis au lecteur : certains cas cliniques n'ont pas de pondérations, de PMZ ou de SMZ.

Cas clinique 1

Question 1
Réponse : C.
Commentaire : aménorrhée secondaire = grossesse, quel que soit le contexte.

Question 2
Réponse : A, D, E.
- A : Le syndrome de Turner peut se présenter sous forme d'une aménorrhée secondaire chez une patiente ayant eu un développement pubertaire complet.
- B, C : absence d'utérus donc cause d'aménorrhée primaire.

Question 3
Réponse : A, B, E.
Commentaire :
- C : Le craniopharyngiome se présente sous forme d'une insuffisance gonadotrope sans hyperandrogénie.
- D : L'aménorrhée fonctionnelle post-pilule n'existe pas.

Question 4
Réponse : A, B, C, D.
Commentaire : bilan de première intention devant ce tableau (la prolactine en fait aussi partie).

Question 5
Réponse : B, E.

Question 6
Réponse : A, B, C.
Commentaire : l'obésité est souvent associée mais inconstante, et n'est pas un critère diagnostique.

Question 7
Réponse : B.
Commentaire : la classification dite de Rotterdam doit être utilisée ; elle repose sur trois critères :
- existence d'une anomalie du cycle menstruel : aménorrhée, spanioménorrhée ou cycles longs ;
- existence d'une hyperandrogénie clinique et/ou biologique ;
- présence d'ovaires polykystiques à l'échographie : présence d'au moins douze follicules mesurant 2-9 mm de diamètre dans chaque ovaire et/ou volume ovarien augmenté > 10 ml.

Question 8
Réponse : C, E.
Commentaire : il est favorisé par un surpoids ou une obésité, source d'insulinorésistance ; c'est une anomalie ovarienne primitive.

Question 9
Réponse : A, B, E.

Question 10
Réponse : B, C, D.
Commentaire : il n'apparaît justifié de commencer l'exploration d'un couple souhaitant un enfant qu'après une année de rapports sexuels sans contraception. Une exploration plus rapide peut être engagée si :
- la femme a plus de 35 ans ;
- les troubles du cycle sont patents ;
- une pathologie de l'appareil génital est connue ou suspectée chez l'homme ou la femme.

Chez la femme de plus de 45 ans, il ne paraît pas souhaitable de commencer des explorations pour un bilan de stérilité.

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	C	5	C	
2	A, D, E	15 (5, 5, 5)		
3	A, B, E	10 (3, 4 3)		
4	A, B, C, D	10 (3, 3, 2, 2)		
5	B, E	10 (5, 5)		C
6	A, B, C	10 (3, 4, 3)		
7	B	10		
8	C, E	10 (5, 5)		
9	A, B, E	10 (4, 3, 3)		D
10	B, C, D	10 (4, 3, 3)		
	Total	100		

Cas clinique 2

Question 1
Réponse : C.
Commentaire : l'aménorrhée est primaire ; il ne s'agit pas d'un impubérisme car le développement mammaire a débuté. Les items D et E ne peuvent être retenus *a priori* par principe (diagnostics « d'élimination »), en particulier dans le cas de cette patiente qui présente des anomalies anamnestiques et cliniques.

Question 2
Réponse : A, B, D.
Commentaire : les items C et E ne sont pas des examens a visée étiologique d'une aménorrhée.

Question 3
Réponse : C.
Commentaire : les items A, D, E mettraient en évidence un œstradiol bas sans élévation de la FSH, l'item B un œstradiol élevé et une FSH très basse.

Question 4
Réponse : B.
Commentaire :

- A : L'IRM hypophysaire ne fait pas partie du bilan des hypogonadismes hypergonadotropes.
- C : L'échographie pelvienne permettrait de montrer l'atrophie ovarienne mais elle ne vient pas en premier dans le diagnostic étiologique.
- D : La radiographie de la main contribue à préciser le statut pubertaire.
- E : L'ostéodensitométrie évalue l'impact osseux de la carence œstrogénique.

Cf. Programme national de diagnostic et de soin (PNDS) du syndrome de Turner.

Question 5
Réponse : syndrome de Turner. Oui, dans 50 % des cas (les autres formules comportent les mosaïques, les anomalies de structure de l'X, etc.).

Question 6
Réponse : A, B, C.
- A, B : Les maladies auto-immunes sont significativement plus fréquentes en cas de syndrome de Turner, dont les endocrinopathies auto-immunes (diabète de type 1 et maladie de Hashimoto), la maladie cœliaque qui doit être dépistée.
- C : La surdité est la conséquence des otites chroniques ; un suivi ORL est nécessaire ; même limitée à une hypoacousie elle contribue au retard scolaire.
- D, E : Le cancer du sein et le mélanome ne sont pas plus fréquents, y compris en cas de nævus multiples.

Question 7
Réponse : A, B, D.
Commentaire : les examens demandés dépistent une malformation rénale, une malformation cardiaque et aortique, une maladie cœliaque. La fibroscopie n'intervient qu'en cas de suspicion clinique ou biologique de maladie cœliaque et le dosage de créatinine en cas de malformation rénale.

Question 8
Réponse : A, B.
Commentaire :
- B : Le traitement peut entraîner une soudure prématurée des cartilages de conjugaison s'il n'est pas conduit de façon appropriée.
- C : Il s'agit d'un traitement préventif de complications cardiovasculaires et osseuses graves.
- D : Il est proposé jusqu'à 50 ans en l'absence de contre-indication.
- E : Le bilan d'hémostase n'est pas effectué, sauf point d'appel anamnestique ou clinique.

Question 9
Réponse : A, C, D, E.
Commentaire :
- A : Il faut maintenir le traitement substitutif (THS) jusqu'au début de la grossesse. Dans ce contexte de désir de grossesse, un THS peut être plus facile à accepter qu'un contraceptif œstroprogestatif pour la patiente.
- B : Le citrate de clomifène est inefficace en cas de carence œstrogénique (anovulation de classe III de l'OMS dans le cas de Clémence, qui n'entre pas dans les indications du citrate de clomifène).
- C : La grossesse sera *a priori* obtenue par don.
- D : Il est impératif de refaire un bilan cardiologique avant la grossesse (recommandations du CNGOF, PNDS Syndrome de Turner), avec IRM en général.
- E : La TSH n'est pas dans l'objectif pour une femme désirant une grossesse (< 2,5 mUI/l).

Question 10
Réponse : B.
Commentaire :
- A : Le suivi de ce type de grossesse à risque relève d'une maternité de type 2 ou 3 selon les pathologies associées (cf. PNDS).
- B : Le dépistage ciblé au premier trimestre est indiqué en raison du risque accru de diabète de type 1 mais aussi de type 2 chez ces patientes.
- C : L'acide folique est prescrit à 0,4 mg par jour en absence d'indication spécifique au dosage à 5 mg.
- D : Il n'y a pas d'indication au DAN en cas de don d'ovocyte.
- E : Les césariennes sont plus fréquentes (disproportion maternofœtale) mais non systématiques.

Grille d'évaluation - sans PMZ/SMZ

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	C	10		
2	A, B, D	10		
3	C	10		
4	B	10		
5	Syndrome de Turner. Oui	10		
6	A, B, C	10		
7	A, B, D	10		
8	A, B	10		
9	A, C, D, E	10		
10	B	10		
	Total	100		

Cas clinique 3

Question 1
Réponse : A, B, C, E.

Question 2
Réponse : B, D.

Question 3
Réponse : A, B, D.

Question 4
Réponse : C.

Question 5
Réponse : C, D.

Question 6
Réponse : B.

Question 7
Réponse : B.

Question 8
Réponse : A, E.

Question 9
Réponse : C, E.

Question 10
Réponse : C.

Question 11
Réponse : A.

Question 12
Réponse : B, C, D.

Grille d'évaluation - sans PMZ/SMZ

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, B, C, E	10		
2	B, D	8		
3	A, B, D	9		
4	C	8		
5	C, D	8		
6	B	8		
7	B	8		
8	A, E	8		
9	C, E	8		
10	C	8		
11	A	8		
12	B, C, D	9		
	Total	100		

Cas clinique 4

Question 1
Réponse : A, C, D, E.

Question 2
Réponse : B, D, E.

Question 3
Réponse : B, D.

Question 4
Réponse : D, E.

Question 5
Réponse : A, D, E.

Question 6
Réponse : D.

Question 7
Réponse : E.

Question 8
Réponse : B, D.

Question 9
Réponse : A, C.

Question 10
Réponse : A, D, E.

Question 11
Réponse : A, B.

Question 12
Réponse : A.

Question 13
Réponse : A, C.

Question 14
Réponse : A, B, C, E.

Question 15
Réponse : B.

Grille d'évaluation - sans PMZ/SMZ

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, C, D, E	8		
2	B, D, E	6		
3	B, D	8		
4	D, E	6		
5	A, D, E	6		
6	D	8		
7	E	6		
8	B, D	6		
9	A, C	8		
10	A, D, E	6		
11	A, B	6		
12	A	6		
13	A, C	8		
14	A, B, C, E	6		
15	B	6		
	Total	100		

Cas clinique 5

Question 1
Réponse : C (PMZ).
Commentaire : il doit être réalisé en présence d'un des cinq facteurs de risque des recommandations.

Question 2
Réponse : A, B.
Commentaire :

- C : Le seuil rénal de réabsorption du glucose est diminué pendant la grossesse. De ce fait, la glycosurie n'est pas utilisable comme outil de dépistage/sélection.
- D : Seul le dosage de la glycémie à jeun est recommandé à ce stade.
- E : D'après la HAS, l'HbA1c ne doit pas être utilisée comme un outil diagnostique des états hyperglycémiques. En outre, son interprétation pendant la grossesse est difficile en raison de l'hémodilution.

Question 3
Réponse : B (PMZ).
Commentaire : le seuil pathologique est ≥ 0,92 g/l (diabète gestationnel précoce). On parle de diabète avéré découvert pendant la grossesse en cas de glycémie ≥ 1,26 g/l.

Question 4
Réponse : A (PMZ).
Commentaire : un nouveau dépistage par charge de 75 g de glucose est nécessaire car :
- elle présente un des cinq facteurs de risque ;
- son dépistage de début de grossesse était normal (au cas échéant, la patiente aurait été prise en charge dès le dépistage de début de grossesse) ;
- on observe une augmentation de l'insulinorésistance à ce terme.

Question 5
Réponse : C (PMZ).
Commentaire : il suffit d'une seule valeur anormale pour conclure à un diabète gestationnel :
- glycémie à jeun 0,92–1,25 g/l ;
- glycémie 1 heure post-charge 1,80 et plus ;
- glycémie 2 heures post-charge 1,53–1,99 g/l.

On définit la dysglycémie comme un diabète avéré découvert pendant la grossesse si la glycémie à jeun est ≥ 1,26 g/l ou la glycémie 2 heures post-charge est ≥ 2,0 g/l (les seuils diagnostiques en dehors de la grossesse), mais il n'y a pas de norme pour la glycémie 1 heure post-charge.

Question 6
Réponse : A, D.
Commentaire :
- B : Pas de malformations congénitales, qui surviennent pendant l'organogenèse (8 premières semaines de grossesses). Pour mémoire, la glycémie à jeun était normale en début de grossesse.
- E : Risque d'hypoglycémie néonatale mais pas de diabète néonatal (hyperinsulinisme fœtal persistant 48 heures si le diabète maternel n'est pas contrôlé les jours précédant la grossesse).

Question 7
Réponse : C (PMZ).
Commentaire :
- A : L'activité physique (30 minutes 3 à 5 fois par semaine) est recommandée en l'absence de contre-indication obstétricale.
- B : Ne pas diminuer les apports caloriques en dessous de 1 600 kcal par jour.
- D : Attention : glucides et lipides sont particulièrement importants (+++) : ne pas trop réduire les apports glucidiques, notamment en raison du risque de cétogenèse secondaire qui pourrait être délétère pour le développement neurologique du fœtus.
- E : L'insulinothérapie est commencée en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques.

Question 8
Réponse : A (PMZ).
Commentaire :
- B : L'objectif est ≤ 1,20 g/l 2 heures après les repas.
- C : Seule l'insuline a l'AMM pendant la grossesse ; elle ne traverse pas la barrière hématoplacentaire.
- D : Une insuline mixte n'est pas indiquée avant le dîner car elle générerait des hypoglycémies post-prandiales. On lui préférera une insuline semi-lente (NPH) ou par detemir (analogue lent). La glargine n'a pas l'AMM mais a l'autorisation dans les mentions spéciales.
- E : L'HbA1c reflète l'équilibre glycémique des 2–3 derniers mois. De ce fait, le déséquilibre récent sera « dilué ». En outre, l'hémodilution rend difficile l'interprétation de l'HbA1c pendant la grossesse.

Question 9
Réponse : B (PMZ).
Commentaire :
- A, E : Pas de césarienne ni de déclenchement systématique ; notamment, l'insulinothérapie en soi n'est pas une indication à la césarienne, mais plutôt le déséquilibre glycémique persistant : pour mémoire, le glucose passe la barrière hématoplacentaire mais pas l'insuline maternelle.
- D : *Idem* pour les hypoglycémies néonatales dues à un hyperinsulinisme fœtal secondaire à une hyperglycémie maternelle (et donc fœtal).
- C : L'allaitement est recommandé : il semble avoir une action bénéfique sur le risque de diabète de type 2 maternel après son diabète gestationnel, et protéger en partie le futur enfant d'une prise de poids plus importante.

Question 10
Réponse : A, B.
Commentaire : le risque de diabète est classiquement de 50 % à 10 ans et est encore plus important en cas d'autres facteurs de risque, dont ici l'hyperglycémie modérée à jeun (glycémie à jeun : 1,10–1,25 g/l) et l'intolérance au glucose (glycémie à 2 heures : 1,40–1,99 g/l). Un dépistage avant une prochaine grossesse est recommandé mais il n'y a pas de contre-indication.

Question 11
Réponse : B, D, E.
Commentaire : seule l'insuline peut être utilisée pendant la grossesse ; il n'y a cependant pas d'effets tératogènes décrits de la metformine et des sulfamides hypoglycémiants. Fibrates et statines sont contre-indiqués.

Question 12
Réponse : A, B, C, D, E (PMZ).
Commentaire : voici les toutes dernières recommandations (Société Francophone du Diabète, 2016) :
- La grossesse est un facteur de risque connu de développement et de progression de la rétinopathie diabétique (RD).
- Dans le diabète gestationnel avéré avec une glycémie normale avant la conception ou dans le premier trimestre, le suivi ophtalmologique n'est pas nécessaire.

- Le dépistage de la RD avant la conception est un élément nécessaire pour autoriser une grossesse.
- Le suivi doit être au minimum trimestriel pendant la grossesse.
- La surveillance ophtalmologique doit être mensuelle chez les patientes avec un facteur de risque de progression de RD : RD préexistante, HTA, néphropathie, longue durée de diabète, absence de programmation de la grossesse, baisse de l'HbA1c au premier trimestre et ce quelle que soit l'HbA1c à la conception.
- Une RD préproliférante ou une RD proliférante avant la grossesse est une contre-indication temporaire à une grossesse et une indication au laser avant le début de grossesse.
- Il n'est pas recommandé de traiter un œdème maculaire pendant la grossesse.
- La RD ne peut être qu'une indication exceptionnelle à une interruption de grossesse.

Question 13
Réponse : A, B, C.

Question 14
Réponse : C, D.
Commentaire :
- A : Pas moins de 1600 kcal par jour, aux deuxième et troisième trimestres notamment.
- B : Éviter une restriction glucidique trop importante, qui pourrait être responsable d'une cétose ; la cétose a été associée avec un moindre développement neurologique dans une étude ancienne.
- C, D : Besoins en insuline modifiés : diminution en début de grossesse, puis augmentation vers 24 SA (comme dans le diabète gestationnel), puis chute brutale après l'accouchement.
- E : L'acide folique est recommandé avant et pendant le premier trimestre pour diminuer le risque de malformation neurologique (après le premier trimestre : organogenèse terminée).

Question 15
Réponse : A, B, C, D.

Grille d'évaluation - sans points, ni SMZ

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	C		C	
2	A, B			
3	B		B	
4	A		A	
5	C		C	
6	A, D			
7	C		C	
8	A		A	
9	B		B	
10	A, B			
11	B, D, E			
12	A, B, C, D, E		E	
13	A, B, C			
14	C, D			
15	A, B, C, D			
	Total	100		

Cas clinique 6

Question 1
Réponse : A, C.
Commentaire : la maladie de Cushing est un hypercorticisme métabolique ACTH-dépendant d'origine hypophysaire.

Question 2
Réponse : A, B, D.
Commentaire : l'hypercorticisme métabolique est responsable d'une usure physiologique accélérée car il combine les effets glucocorticoïdes (accélération du catabolisme protidique, athérogenèse) et minéralocorticoïde (rétention hydrosodée et hypertension artérielle).

Question 3
Réponse : C.

Question 4
Réponse : B.

Question 5
Réponse : B, C, E.
Commentaire : la densitométrie osseuse est un examen radiologique qui dose l'hydroxyapatite présent dans les pièces osseuses de référence. Ce dosage biologique est relié statistiquement au risque de fracture ostéoporotique.

Question 6
Réponse : A, B, D.

Question 7
Réponse : A, C, D.
Commentaire :
- hypercalcémie + hyperparathyroïdie = hyperparathyroïdie primaire ;
- l'ostéoporose cortico-induite est indiscutable ;
- maladie de Cushing.

Question 8
Réponse : B.

Question 9
Réponse : C, D.
Commentaire : la désoxypiridinoline, les CTX et les NTX sont des fragments de dégradation du collagène de type 1 qui est le principal constituant protéique de la matrice osseuse.

Question 10
Réponse : A, B, C, D, E.

Question 11
Réponse : A, D, E.
Commentaire : le traitement de l'ostéoporose cortisonique prend en compte la part d'ostéomalacie qui lui est associée. La compensation de la carence en vitamine D dépend du taux plasmatique préthérapeutique ; 100 000 UI par mois est un bon compromis. Une posologie de 100 000 unités tous les 3 mois est inadaptée car elle correspond à une substitution simple en dehors de tout contexte pathologique.

Question 12
Réponse : D.
Commentaire :
- le raloxifène à une action anti-ostéoporotique insuffisante et est contre-indiqué chez l'homme ;
- l'acide zolédronique en perfusion annuelle est une alternative utilisée en relais du tériparatide ;
- le denosumab en injection semestrielle est également une alternative, mais il doit être réservé après un premier traitement par bisphosphonates ou en cas d'insuffisance rénale ;
- le tériparatide (PTH_{1-34}) est le traitement de choix de l'ostéoporose cortisonique, dans la mesure où le patient présente des fractures vertébrales prévalentes ;
- le risédronate oral bimensuel reste une alternative de deuxième ligne.

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, C	8 (4, 4)	A	
2	A, B, D	9 (3, 3, 3)		
3	C	7		B
4	B	7		
5	B, C, E	9 (3, 3, 3)		A
6	A, B, D	9 (3, 3, 3)	A	
7	A, C, D	10 (3, 4, 3)		
8	B	7		
9	C, D	8 (4, 4)		
10	A, B, C, D, E	10 (2, 2, 2, 2, 2)		
11	A, D, E	9 (3, 3, 3)		
12	D	7		
	Total	100		

Cas clinique 7

Question 1
Réponse : B, C.

Question 2
Réponse : A, D.

Question 3
Réponse : A, B.

Question 4
Réponse : A, B, C, D, E.

Question 5
Réponse : B, E.

Question 6
Réponse : A, D.

Question 7
Réponse : A, B, E.

Question 8
Réponse : A.

Question 9
Réponse : A, D.

Question 10
Réponse : B, D.

Grille d'évaluation - sans points ni PMZ/SMZ

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	B, C			
2	A, D			
3	A, B			
4	A, B, C, D, E			
5	B, E			
6	A, D			
7	A, B, E			
8	A			
9	A, D			
10	B, D			
	Total	100		

Cas clinique 8

Question 1
Réponse : C, D.
Commentaire : phéochromocytome, adénome, carcinome sécrétant du cortisol et adénome de Cohn peuvent entraîner une hypertension artérielle d'origine surrénalienne. Néanmoins, les caractéristiques de la masse qui est volumineuse, qui n'a pas une densité spontanée compatible avec un contenu graisseux (< 10 UH) et a un caractère très hétérogène, ne sont pas compatibles avec un adénome de Cohn ou un adénome cortisolique.

Question 2
Réponse : A, B, C, D, E.
Commentaire : les symptômes du phéochromocytome sont essentiellement des effets vasomoteurs liés à la sécrétion de catécholamines, dont des complications cardiovasculaires. Néanmoins, les phéochromocytomes possèdent une machinerie cellulaire capable de synthétiser peptides et interleukines et peuvent être responsables de multiples syndromes paranéoplasiques (syndrome inflammatoire, hypercalcémie par sécrétion de PTH-*related peptide*, etc.). Il est par ailleurs de plus

en plus décrit des phéochromocytomes découverts fortuitement, qui sont totalement asymptomatiques, liés à une sécrétion minime de catécholamines. La recherche d'un phéochromocytome doit donc être envisagée devant tout incidentalome qui ne possède pas des caractéristiques d'adénome au scanner.

Question 3
Réponse : D, E.
Commentaire : les catécholamines plasmatiques ont une demi-vie brève et disparaissent rapidement du plasma après un épisode sécrétoire, alors que les métanéphrines urinaires ou plasmatiques ont une demi-vie longue et sont synthétisées en permanence par le phéochromocytome. Le diagnostic de phéochromocytome repose donc sur la mesure des métanéphrines. Les performances des métanéphrines plasmatiques ou urinaires sont globalement semblables. La chromogranine A est un marqueur non spécifique des vésicules d'exocytose et peut être élevée en cas de phéochromocytome ; néanmoins, elle constitue un marqueur de deuxième intention utilisable en cas de valeur de métanéphrines plasmatiques ou urinaires « limite ».

Question 4
Réponse : oui, car l'hypertension survient chez un homme jeune.

Question 5
Réponse : B, D, E.
Commentaire : un bilan complémentaire du retentissement du phéochromocytome est indispensable, notamment de son retentissement cardiovasculaire avec, au minimum, un électrocardiogramme et la réalisation d'une échographie cardiaque du fait des effets toxiques des catécholamines sur le myocarde. Des examens d'imagerie morphofonctionnelle peuvent être utiles afin de préciser les caractéristiques du phéochromocytome, d'éventuellement évaluer son extension ou l'existence de métastases. Dans ce cas de figure, la scintigraphie à la MIBG et le TEP-scan au FDG sont des examens utiles, mais leur réalisation n'est cependant pas systématique. Il convient de ne pas confondre la MIBG avec le MIBI qui est un traceur qui permet de visualiser les adénomes parathyroïdiens.

Question 6
Réponse : B, D, E.
Commentaire : la chirurgie du phéochromocytome est une chirurgie difficile et délicate, surtout par rapport aux modifications hémodynamiques peropératoires engagées par un relargage massif de catécholamines. Une préparation préopératoire est recommandée et celle-ci repose sur les alphabloquants qui antagonisent les effets vasoconstricteurs des catécholamines et non sur les bêtabloquants qui peuvent au contraire démasquer l'effet alpha et majorer l'hypertension artérielle. Le type de voie d'abord est étudié au cas par cas, en sachant que le plus souvent pour les phéochromocytomes de taille modérée, la chirurgie laparoscopique est le plus souvent utilisée.
Après l'ablation de la tumeur, la chute brutale du taux de catécholamines peut effectivement entraîner l'hypotension et l'hypoglycémie.

Question 7
Réponse : B, C, D.
Commentaire : l'étude anatomopathologie ne permet pas de faire le diagnostic de malignité du phéochromocytome, qui ne peut être affirmée que devant la présence d'un envahissement régional ou de métastases. Des métastases peuvent apparaître au décours de l'intervention et, en l'absence de syndrome de prédisposition génétique, dans environ 10 % des cas. Il est donc indispensable de réaliser un suivi prolongé des patients pendant au moins 10 ans, du fait de l'évolution parfois lente des tumeurs neuroendocrines. Celui-ci se fera avant tout par un examen clinique et un dosage annuel des métanéphrines.
Environ un tiers des phéochromocytomes d'apparence sporadique répondent en fait à un déterminisme génétique (mutation germinale). Il est donc indispensable de réaliser une enquête génétique chez tout patient, et ce d'autant plus que celui-ci est jeune. De multiples gènes sont rendus responsables de cette anomalie, notamment le gène *RET* (néoplasie endocrinienne multiple de type 2) mais, plus fréquemment, les mutations des gènes codant les sous-unités B et D de la succinate déshydrogénase (*SDHB* et *SDHD*), responsables du syndrome phéochromocytome-paragangliomes.

Grille d'évaluation - sans PMZ/SMZ

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	C, D	5		
2	A, B, C, D, E	10		
3	D, E	7		
4	Oui	5		
5	B, D, E	10		
6	B, D, E	5		
7	B, C, D	8		
	Total	50		

Cas clinique 9

Question 1
Réponse : B, D, E.

Question 2
Réponse : A, C, E.

Question 3
Réponse : A, C.

Question 4
Réponse : A, B, D.

Question 5
Réponse : A, E.

Question 6
Réponse : B, C, D.
Commentaire : une cortisolémie basale à 8 h du matin dans les valeurs basses de la normale élimine une insuffisance surrénalienne patente, mais n'élimine pas une

insuffisance surrénalienne latente, c'est-à-dire l'impossibilité pour l'axe corticotrope d'augmenter très significativement la production de cortisol en réponse à une affection intercurrente (stress aigu psychologique ou somatique). Dans le contexte d'un patient ayant pris des corticoïdes et donc d'une insuffisance corticotrope secondaire, on peut utiliser des tests de référence qui « interrogent » directement le système hypothalamo-hypophysaire. C'est le cas du test d'hypoglycémie insulinique. Le test au Synacthène®, qui consiste à administrer un analogue synthétique de l'ACTH et à stimuler le cortex surrénalien, donne une *évaluation indirecte* des structures supérieures de l'axe corticotrope. En effet, en cas d'insuffisance corticotrope prolongée du fait de l'absence de stimulation chronique par l'ACTH, il s'ensuit une atrophie corticosurrénalienne au bout de quelques mois. Lors de la stimulation aiguë par le Synacthène®, il y aura une réponse de la corticosurrénale saine mais qui, du fait de son atrophie, sera insuffisante. La cortisolémie ne dépassera pas le seuil de 500 nmol/l, témoignant donc de l'incapacité de l'axe corticotrope à répondre à un stimulus aigu exogène. En cas d'insuffisance surrénalienne périphérique, le cortex surrénalien étant déjà stimulé au maximum par l'ACTH endogène, l'administration du Synacthène® n'entraîne en général aucune augmentation de la cortisolémie.

Question 7
Réponse : C.

Question 8
Réponse : D.

Question 9
Réponse : C.
Commentaire : chez le sujet jeune, les adénomes hypophysaires ne sont pas les tumeurs les plus fréquentes de la région sellaire et, dans le contexte d'une atteinte également post-hypophysaire (diabète insipide), il faut songer au craniopharyngiome qui est la tumeur encéphalique la plus fréquente de l'enfant et a un aspect IRM caractéristique d'alternance de zones charnues et de zones liquidiennes visibles en T2. Des calcifications seraient vraisemblablement visibles au scanner.

Question 10
Réponse : C, E.

Question 11
Réponse : éducation thérapeutique sur les circonstances de survenue de la décompensation aiguë, ses symptômes annonciateurs et l'attitude à adopter.

Question 12
Réponse : A, D.

Question 13
Réponse : A, C.
Commentaire : la patiente est susceptible de développer d'autres atteintes endocrines auto-immunes s'intégrant dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune de type 2. L'hypoparathyroïdie auto-immune peut faire partie d'une polyendocrinopathie auto-immune mais dite de type 1 (mutation du gène *AIRE*), qui survient tôt dans l'enfance et s'accompagne entre autres d'une candidose cutanée, ce qui n'est pas la situation du cas clinique.

Question 14
Réponse : B, C, D.

Question 15
Réponse : B, E.

Grille d'évaluation - sans PMZ/SMZ

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	B, D, E	4		
2	A, C, E	8		
3	A, C	5		
4	A, B, D	6		
5	A, E	9		
6	B, C, D	9		
7	C	5		
8	D	6		
9	C	9		
10	C, E	8		
11	Éducation thérapeutique sur les circonstances de survenue de la décompensation aiguë, ses symptômes annonciateurs et l'attitude à adopter	4		
12	A, D	8		
13	A, C	5		
14	B, C, D	8		
15	B, E	6		
	Total	100		

Cas clinique 10

Question 1
Réponse : A, B, C, D.

Question 2
Réponse : A, D.

Question 3
Réponse : C.

Question 4
Réponse : D.

Question 5
Réponse : A, D, E.

Question 6
Réponse : A, C.

Question 7
Réponse : A, C.

Question 8
Réponse : A, B.

Question 9
Réponse : A, E.

Question 10
Réponse : A.

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, B, C, D	5 (2, 1,1 1)		
2	A, D	10 (4, 3, 3)		
3	C	10		A
4	D	10		C
5	A, D, E	15 (5, 5, 5)		C
6	A, C	10 (5, 5)		E
7	A, C	10 (5, 5)	C	
8	A, B	10 (5, 5)		
9	A, E	10 (5, 5)		C, D
10	A	10		
	Total	100		

Cas clinique 11

Question 1
Réponse : C, D.

Question 2
Réponse : B.

Question 3
Réponse : A, C, D.

Question 4
Réponse : B, C, D, E.

Question 5
Réponse : B, D, E.

Question 6
Réponse : A, C, D.

Question 7
Réponse : C, E.

Question 8
Réponse : A, B, C.

Question 9
Réponse : B, D.

Question 10
Réponse : D, E.

Question 11
Réponse : B, D.

Question 12
Réponse : D, E.

Question 13
Réponse : C.

Question 14
Réponse : A, C.

Question 15
Réponse : C, D.

Question 16
Réponse : B, C, D.

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	C, D	6		
2	B	6		
3	A, C, D	7		
4	B, C, D, E	7		
5	B, D, E	6		A, C
6	A, C, D	6		
7	C, E	6		A, B, D
8	A, B, C	6		D, E
9	B, D	6		A
10	D, E	6		
11	B, D	7		
12	D, E	6		C
13	C	7		
14	A, C	6		
15	C, D	6		
16	B, C, D	6		
	Total	100		

Cas clinique 12

Question 1
Réponse : A, C.

Question 2
Réponse : A, D.

Question 3
Réponse : C.

Question 4
Réponse : E.

Question 5
Réponse : A, B, C, D, E.

Question 6
Réponse : A, C, E.

Question 7
Réponse : C, D, E.

Question 8
Réponse : C.

Question 9
Réponse : A, B, D, E.

Question 10
Réponse : E.

Question 11
Réponse : B, D, E.

Question 12
Réponse : C, D.

Question 13
Réponse : C, D, E.

Question 14
Réponse : A.

Question 15
Réponse : C, D.

Grille d'évaluation - sans points, ni PMZ/SMZ

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, C			
2	A, D			
3	C			
4	E			
5	A, B, C, D, E			
6	A, C, E			
7	C, D, E			
8	C			
9	A, B, D, E			
10	E			
11	B, D, E			
12	C, D			
13	C, D, E			
14	A			
15	C, D			
	Total	100		

Cas clinique 13

Question 1
Réponse : A, D, E.
Commentaire :
- C : N'est pas recommandé dans le parcours de soins pour un sujet ni avec diabète de type 2, ni avec coronaropathie.

Question 2
Réponse : C, E.

Question 3
Réponse : A, B, C, D, E.
Commentaire :
- A, C : directement en rapport.
- B, D, E : justifiés également dans le contexte clinique présenté ici.

Question 4
Réponse : B, D, E.

Question 5
Réponse : A, C.

Question 6
Réponse : B, C, D.

Question 7
Réponse : C.

Question 8
Réponse : E.
Commentaire :
- B : Objectif LDL-cholestérol <1 g/l ou même 0,7 g/l (en prévention secondaire) donc il faut augmenter la dose de la statine.
- C : La dose de metformine est réduite à demi-dose maximum quand le DFGe est entre 30 et 60 ml/min.

Question 9
Réponse : D.
Commentaire :
- E : Recommandation : 150 min/semaine.
- C : Recommandation : deux à trois pour les hommes.
- A : Cible 7 %. Rappel HAS : « Pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée, un objectif inférieur ou égal à 7 % est recommandé. »

Question 10
Réponse : A, B, C, D, E.

Question 11
Réponse : A, D, E.
Commentaire :
- B : Objectif <0,8 g/kg par jour.
- C : Plus de recommandation sur les apports alimentaires en cholestérol.

Question 12
Réponse : B, C, D.
Commentaire : le risque cardiovasculaire est bien supérieur au risque rénal.

Question 13
Réponse : A, B, C.
Commentaire :
- D : La metformine n'est pas néphrotoxique.
- E : Le ramipril est indiqué en cas d'altération de fonction rénale.

Question 14
Réponse : A, B, D, E.
Commentaire : le patient a un stent ; il a une AAP simple qui doit être poursuivie.

Question 15
Réponse : A, B, C.

Commentaire :
- D : Il y a moins d'un point d'écart entre l'HbA1c présente et la cible, donc plutôt pas de GLP-1R.
- A, E : Pas d'indication à mettre à la fois un sulfonylurée (gliclazide) et un glinide (même mécanisme d'action).

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, D, E	10		
2	C, E	5		
3	A, B, C, D, E	5		
4	B, D, E	5		
5	A, C	5		
6	B, C, D	10		
7	C	10		
8	E	10		
9	D	8		
10	A, B, C, D, E	7		
11	A, D, E	5		
12	B, C, D	5		
13	A, B, C	5		
14	A, B, D, E	5	A, D	
15	A, B, C	5		
	Total	100		

Cas clinique 14

Question 1
Réponse : A, C, D, E.
Commentaire : la neuropathie douloureuse touche les petites fibres et peut s'accompagner de tous ces signes. Les réflexes achilléens peuvent être abolis.

Question 2
Réponse : A, B, C, D, E.

Question 3
Réponse : B, C.

Question 4
Réponse : A, D.
Commentaire : la neuropathie ne présente pas d'atypies. Il n'y a pas d'indication à faire un EMG ni une biopsie. Le fond d'œil annuel est justifié pour la surveillance de la rétinopathie. L'HbA1c doit être dosée 3 à 4 fois par an. L'artériographie est réservée aux indications cliniques de revascularisation (ischémie critique, artériopathie sévère avec trouble trophique).

Question 5
Réponse : E.
Commentaire : recommandations HAS sur la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. Le patient a une insuffisance rénale modérée ; on ne peut donc pas augmenter la metformine ni le glimépiride (sulfamide hypoglycémiant). Le gain d'HbA1c à obtenir est de plus de 1 % ; on ne doit donc pas utiliser un inhibiteur de DPP-4. L'IMC ne dépasse pas 30 ; on ne doit donc pas utiliser un analogue de GLP-1.

Question 6
Réponse : B, D.
Commentaire : la neuropathie et ses symptômes ne régressent pas avec l'équilibre du diabète ; celui-ci ralentit la progression des complications de la microangiopathie.

Question 7
Réponse : B, C.
Commentaire : l'ALD 30 ne donne pas de droit concernant les consultations de podologie. Le patient a une neuropathie avec des déformations ; il a donc un grade 2 de risque, ce qui lui donne droit à quatre consultations remboursées par an.

Question 8
Réponse : A, B, C, E.
Commentaire : le coricide est contre-indiqué car source de plaie.

Question 9
Réponse : C, D, E.
Commentaire : le diagnostic d'infection est clinique. Sans signes d'inflammation, pas d'infection, donc il n'est pas nécessaire de l'hospitaliser ni de prescrire des antibiotiques. Le traitement comporte un débridement, la suppression de l'appui avec une chaussure de décharge et le repos.

Question 10
Réponse : A, B, C.
Commentaire : la thyroïdite de Hashimoto donne une hypothyroïdie. Dans le syndrome d'apnées du sommeil, il n'y a pas de manifestations adrénergiques en période de veille.

Question 11
Réponse : C, E.
Commentaires :
- B : La bonne réponse est « inférieure à 10 ».
- D : il y a au contraire disparition de la bradycardie réflexe.

Question 12
Réponse : A, B, C, D.
Commentaire : le syndrome du canal carpien résulte d'une compression du nerf médian et pas d'une atteinte des fibres végétatives.

Question 13
Réponse : C, D.
Commentaire : l'effet secondaire digestif le plus fréquent de la metformine est la diarrhée.

Question 14
Réponse : A, B, C.

Question 15
Réponse : B, C, D.

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, C, D, E	8		B
2	A, B, C, D, E	6		
3	B, C	8		A
4	A, D	8	A,D	C,E
5	E	6		
6	B, D	6		
7	B, C	8	C	
8	A, B, C, E	6		D
9	C, D, E	8	D	
10	A, B, C	6		
11	C, E	6		
12	A, B, C, D	6		
13	C, D	6	D	
14	A, B, C	6		
15	B, C, D	6		
	Total	100		

Cas clinique 15

Question 1
Réponse : B.

Question 2
Réponse : D, E.

Question 3
Réponse : B, C, E.

Question 4
Réponse : A, B, C, D, E.

Question 5
Réponse : B, C, E.

Question 6
Réponse : B.

Question 7
Réponse : C, E.

Question 8
Réponse : B, D.

Question 9
Réponse : A, C, D.

Question 10
Réponse : A, B, C, D, E.

Question 11
Réponse : A, B, C, D.

Question 12
Réponse : A, B, C, D, E.

Question 13
Réponse : B.

Question 14
Réponse : A, B, C, D.

Question 15
Réponse : B, D, E.

Question 16
Réponse : A, D, E.

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	B	8	B	
2	D, E	7	D, E	
3	B, C, E	8	B, E	A, D
4	A, B, C, D, E	7		
5	B, C, E	7		A, D
6	B	8	B	
7	C, E	6		C
8	B, D	5		
9	A, C, D	6		B, E
10	A, B, C, D, E	7		
11	A, B, C, D	6		
12	B, C, D, E	5	B, D	A
13	B	4	B	A, E
14	A, B, C, D	5	B, C	
15	B, D, E	5	B, E	A
16	A, D, E	6		B
	Total	100		

Cas clinique 16

Question 1
Réponse : A, B, C.

Question 2
Réponse : A, B, C, D, E.

Question 3
Réponse : B, D.

Question 4
Réponse : A.

Question 5
Réponse : C, D.

Question 6
Réponse : A, E.

Question 7
Réponse : D.

Question 8
Réponse : A, B, C, D, E.

Question 9
Réponse : E.

Question 10
Réponse : C, D.

Question 11
Réponse : D, E.

Question 12
Réponse : D.

Question 13
Réponse : A, C, D.

Question 14
Réponse : A, B, D.

Question 15
Réponse : B, C.

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, B, C	5		D,E
2	A, B, C, D, E	10	A, B, C	
3	B, D	5		
4	A	10		B, C, D
5	C, D	5		A
6	A, E	5		
7	D	5		
8	A, B, C, D, E	5	D	
9	E	10	E	D
10	C, D	5	C, D	
11	D, E	5	E	B
12	D	10	D	C
13	A, C, D	10	A	
14	A, B, D	10	A, B	
15	B, C	5		E
	Total	100		

Cas clinique 17

Question 1
Réponse : A, B, D, E.
Commentaire : recommandation HAS « Parcours de soins du sujet diabète de type 2 adulte » (mars 2014).
- C : Âge < 45 ans.

Question 2
Réponse : B, D.
Commentaire :
- A : En cas d'hyperglycémie modérée à jeun : dosage un an plus tard.
- B : HGPO possible.
- C : On affirme le diagnostic de diabète seulement en cas de signes cardinaux associés à une hyperglycémie > 2 g/l.
- E : Utilisée pour le dépistage.

Question 3
Réponse : B, E.
Commentaire :
- A : 6,5 %.
- C : 135 mm Hg en automesure.
- D : objectif = normoalbuminurie (< 30 mg/24 heures).

Question 4
Réponse : A, C, E.
Commentaire : traitement initial en monothérapie par metformine et poursuite des modifications thérapeutiques du mode de vie.

Question 5
Réponse : B.
Commentaire :
- E : effet sur l'AMPK.

Question 6
Réponse : B, E.
Commentaire :
- D : IMC < 35.
- E : Possible même s'il existe des thérapeutiques orales possibles (et souvent privilégiées par les patients).

Question 7
Réponse : A, C, D.
Commentaire :
- B : L'effet fréquent est l'hypoglycémie.
- E : C'est sur le canal potassique.

Question 8
Réponse : A, B, C.
Commentaire :
- D : Le stress augmente la glycémie.
- E : Une activité moindre induit une glycémie plus forte.

Question 9
Réponse : A, B, D, E.
Commentaire :
- C : La ménopause ne s'associe pas à ce type de difficulté métabolique.

Question 10
Réponse : A, C, E.
Commentaire :
- B : C'est la metformine.
- D : Médicaments anciens peu chers.

Question 11
Réponse : A, C, D, E.
Commentaire :
- B : C'est une association possible en cas d'échec de la trithérapie.

Question 12
Réponse : A, C, E.

Question 13
Réponse : A, D, E.
Commentaire :
- B est faux ; on n'associe pas glinide et sulfamide (même mécanisme d'action)

Question 14
Réponse : A, B.
Commentaire :
- C, D : Concernent la metformine.
- E : Pas de contre-indication aux injections sous-cutanées (pas d'injection intramusculaire en revanche).

Question 15
Réponse : B, E.
Commentaire :
- A : Seule metformine est insulino-sensibilisateur.
- C : Ce sont les inhibiteurs de l'α-glucosidase.
- D : Car la production d'insuline est glucose-dépendante (effet incrétine).

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, B, D, E	5		
2	B, D	10		
3	B, E	5	E	
4	A, C, E	10		B,D
5	B	5		A,E
6	B, E	5		
7	A, C, D	5		
8	A, B, C	10		E
9	A, B, D, E	5		
10	A, C, E	10		
11	A, C, D, E	5		
12	A, C, E	5		
13	A, D, E	10		
14	A, B	5	B	E
15	B, E	5		E
	Total	100		

Cas clinique 18

Question 1
Réponse : D.

Question 2
Réponse : A.

Question 3
Réponse : A, B, D.

Question 4
Réponse : A, B, C, E.

Question 5
Réponse : B, D.

Question 6
Réponse : A.

Question 7
Réponse : C.

Question 8
Réponse : A, C.

Question 9
Réponse : C, D.

Question 10
Réponse : A, B, C, D.

Question 11
Réponse : B, C, E.

Question 12
Réponse : A, B, C, D.

Question 13
Réponse : A, D, E.

Question 14
Réponse : A, B, D, E.

Question 15
Réponse : B, D, E.

Grille d'évaluation - sans points, ni PMZ/SMZ

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	D			
2	A			
3	A, B, D			
4	A, B, C, E			
5	B, D			
6	A			
7	C			
8	A, C			
9	C, D			
10	A, B, C, D			
11	B, C, E			
12	A, B, C, D			
13	A, D, E			
14	A, B, D, E			
15	B, D, E			
	Total	100		

Cas clinique 19

Question 1
Réponse : E.
Commentaire : on doit considérer qu'une glycémie, prélevée quel que soit le moment de la journée, supé-

rieure à 2,00 g/l dans un contexte de symptomatologie évocatrice d'un diabète suffit au diagnostic de diabète.

Question 2
Réponse : A, B, E.
Commentaire : l'obésité (33,7 kg/m^2 avant amaigrissement) et le rapport T/H (1,09) traduisent une obésité abdominale ou androïde. Le syndrome métabolique est présent (troubles de la glycorégulation, obésité abdominale, HTA traitée, hypertriglycéridémie et hypoHDLémie). Il existe un antécédent de diabète de type 2 du côté maternel.

Question 3
Réponse : B.
Commentaire : la metformine est le traitement de première intention dans le diabète de type 2 car elle est efficace, neutre sur le poids, sans risque d'hypoglycémie et peu coûteuse (inscrite au répertoire des génériques). Elle pourrait avoir des effets bénéfiques dans la prévention des maladies cardiovasculaires, voire de cancers.

Question 4
Réponse : A, B.
Commentaire :
- A : En faveur du diabète de type 1 lent : l'échappement aux hypoglycémiants oraux et la perte de poids, les antécédents paternels de maladie auto-immune.
- B : En faveur d'un diabète secondaire pancréatique : l'échappement aux hypoglycémiants oraux, la perte de poids et les selles molles, l'alcoolisme chronique générateur de pancréatite chronique.
- C : L'hypothyroïdie n'est pas diabétogène.
- D : Les IEC (énalapril) ne sont pas diabétogènes.
- E : Il existe des antécédents de diabète sur une seule génération ; aucune manifestation associée n'évoque un diabète monogénique syndromique.

Question 5
Réponse : C, D, E.
Commentaire :
- A : Le typage HLA est sans intérêt diagnostique et coûteux.
- B, C : En première intention, le scanner pancréatique est à préférer à l'échographie endogastrique.
- D : La présence des anticorps anti-GAD est le marqueur électif du diabète de type 1 lent (LADA).
- E : Un bilan martial à la recherche d'une hémochromatose est recommandé chaque fois que l'on soupçonne un diabète atypique.

Question 6
Réponse : A, C.
Commentaire :
- A : La metformine est parfois responsable de troubles digestifs divers dominés par une diarrhée. Elle peut aussi être responsable d'anorexie.
- C : Les analogues du GLP-1 peuvent aussi causer des troubles digestifs et des anorexies surtout en début de traitement.
- B, D, E : Sulfamides, glinides et insuline provoquent des malaises hypoglycémiques et une prise de poids.

Question 7
Réponse : B, C, E.
Commentaire : la réponse humorale au cours du diabète de type 1 est dirigée contre d'autres antigènes que la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD) : IA-2 (deuxième antigène associé aux îlots), insuline et pro-insuline et, enfin, ZnT8 (la recherche des anticorps dirigés contre ce dernier est peu pratiquée en routine).

Question 8
Réponse : A, B, D.
Commentaire :
- A : Toutes les formes de pancréatite chronique peuvent provoquer l'apparition d'un diabète secondaire (ici, l'alcoolisme fait évoquer une pancréatite chronique calcifiante alcoolique).
- B : Le cancer du pancréas peut se révéler par un diabète inaugural. C'est d'ailleurs un piège diagnostique classique.
- C : L'insulinome provoque lui des hypoglycémies.
- D : La mucoviscidose dans sa localisation pancréatique peut se compliquer de diabète, mais le diagnostic de la maladie génétique est pratiquement toujours déjà fait.
- E : Le pancréas divisum ne donne pas de diabète.

Question 9
Réponse : E.
Commentaire :
- A : La metformine est déjà prescrite à dose maximale et ne peut être augmentée.
- B : Les analogues du GLP-1 sont relativement contre-indiqués dans le diabète secondaire à une pancréatite chronique (risque évoqué mais non prouvé de pancréatite sous analogue du GLP-1).
- C : L'adjonction d'inhibiteurs des glucosidases à une bithérapie à dose maximum a un effet assez modéré et n'est pas justifiée dans un diabète pancréatique où il existe déjà des déficiences enzymatiques digestives.
- D : L'insulinothérapie « *bed time* » est plutôt utilisée dans les diabètes de type 2 avec une insulinorésistance prédominante.
- E : L'insulinothérapie intensifiée est le traitement de choix du diabète secondaire à une pancréatite chronique du fait du mécanisme en cause, la perte des capacités d'insulino-sécrétion.

Question 10
Réponse : B, C, D.
Commentaire :
- A : Le diabète est une complication tardive de la pancréatite survenant après plusieurs années de processus fibrotiques.
- B : Les gestes chirurgicaux sur le pancréas peuvent hâter l'apparition du diabète et/ou le passage à l'insulino-dépendance.
- C, D : La fibrose réactionnelle à l'atteinte du tissu exocrine pancréatique qui s'étend à l'îlot de Langerhans diminue les capacités de sécrétion de l'insuline (sans pourtant aller jusqu'à l'insulinopénie totale) et du glucagon.
- E : Il n'y a pas d'insulinorésistance primitive dans la pancréatite chronique compliquée de diabète.

Question 11
Réponse : B, C, D.
Commentaire :
- A : La diminution franche des apports alimentaires en lipides est en général inutile, voire dangereuse, et la réduction de la ration calorique n'est pas adaptée aux conséquences nutritionnelles de cette maladie.
- B : Les études sur l'effet de la cessation de la consommation alcoolique sur les douleurs ou les poussées aiguës de la maladie sont contrastées, mais on s'accorde à penser qu'il s'agit d'une mesure utile.
- C : Les extraits pancréatiques à dose optimale constituent le traitement médical de cette affection.
- D : La supplémentation en vitamine D permet d'éviter une ostéomalacie secondaire à l'insuffisance enzymatique et à la malabsorption lipidique.
- E : La chirurgie est indiquée dans ces seuls cas : compression d'organes de voisinage (duodénum, voie biliaire principale), pseudokystes réfractaires aux méthodes non chirurgicales et dilatation des voies pancréatiques provoquant des douleurs incontrôlables.

Question 12
Réponse : C.
Commentaire : les malaises polymorphes avec sueurs et signes de neuroglycopénie survenant à distance des repas chez un patient insuliné pour un diabète secondaire à une pancréatite chronique sont hautement suggestifs de manifestations hypoglycémiques.

Question 13
Réponse : C.
Commentaire : l'HbA1c constitue le meilleur moyen de surveillance de l'équilibre métabolique du diabète, d'autant qu'ici la durée de vie des globules rouge est normale (cf. réticulocytes) et qu'il ne semble pas exister d'anomalie de l'HbA1c.
Une valeur de 5,8 % est trop basse chez un patient faisant des malaises hypoglycémiques, de surcroît dans un diabète secondaire réputé comme particulièrement exposé à ce risque. Ceci traduit un surdosage insulinique.

Question 14
Réponse : A, B, D, E.
Commentaire : le diabète secondaire à la pancréatite chronique est souvent difficile à équilibrer, avec un risque accru de malaises hypoglycémiques pour des raisons diverses : diminution du glucagon, malabsorption digestive et dénutrition, persistance éventuelle de l'alcoolisation. La présence d'une sécrétion résiduelle d'insuline explique les doses souvent faibles et la relative rareté des acidocétoses.

Question 15
Réponse : C.
Commentaire : la nécessité de l'intervention d'un tiers pour diagnostiquer l'épisode hypoglycémique et/ou pour le corriger est la bonne réponse. Les valeurs glycémiques et les manifestations cliniques sont variables d'un patient à l'autre ou d'un épisode à l'autre. Les hypoglycémies nocturnes sont assez souvent mal ressenties par les patients mais ne peuvent pas résumer les formes sévères d'hypoglycémie.

Grille d'évaluation - sans PMZ/SMZ

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	E	6		
2	A, B, E	6		
3	B	7		
4	A, B	7		
5	C, D, E	7		
6	A, C	6		
7	B, C, E	7		
8	A, B, D	7		
9	E	8		
10	B, C, D	6		
11	B, C, D	6		
12	C	7		
13	C	7		
14	A, B, D, E	6		
15	C	7		
	Total	100		

Cas clinique 20

Question 1
Réponse : A, B, C, D.

Question 2
Réponse : C, E.

Question 3
Réponse : B.

Question 4
Réponse : A, D.

Question 5
Réponse : D.

Question 6
Réponse : A, C, D.

Question 7
Réponse : A, C, E.

Question 8
Réponse : A, C, D.

Question 9
Réponse : A, E.

Question 10
Réponse : A, D.

Question 11
Réponse : A, B, C, E.

Question 12
Réponse : A, E.

Grille d'évaluation - sans PMZ/SMZ

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, B, C, D	10		
2	C, E	5		
3	B	10		
4	A, D	10		
5	D	5		
6	A, C, D	10		
7	A, C, E	5		
8	A, C, D	5		
9	A, E	5		
10	A, D	5		
11	A, B, C, E	15		
12	A, E	15		
	Total	100		

Cas clinique 21

Question 1
Réponse : A, C, D, E.

Question 2
Réponse : B.

Question 3
Réponse : C.

Question 4
Réponse : B.

Question 5
Réponse : A.

Question 6
Réponse : A, B.

Question 7
Réponse : A, D.

Question 8
Réponse : B.

Question 9
Réponse : C.

Question 10
Réponse : D.

Question 11
Réponse : D.

Question 12
Réponse : A, C, D.
Commentaire :
- A : L'hCG a une structure très proche de la TSH.
- C : En réduisant la fraction libre active des hormones thyroïdiennes.

Question 13
Réponse : B, C, D.

Question 14
Réponse : B.

Question 15
Réponse : B, C, D.

Question 16
Réponse : E (ménopause précoce).

Question 17
Réponse : E.

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, C, D, E	6 (1, 1, 2, 2)		
2	B	6		
3	C	4		D
4	B	4		
5	A	4		
6	A, B	6 (3, 3)		
7	A, D	6 (3, 3)		B ou C
8	B	4		
9	C	6		
10	D	6		
11	D	8		A ou C
12	A, C, D	10 (3, 3, 4)		
13	B, C, D	6 (2, 2, 2)		
14	B	6 (1, 1, 2)		A
15	B, C, D	4		
16	E	8		
17	E	6		
	Total	100		

Cas clinique 22

Question 1
Réponse : D, E.

Question 2
Réponse : A, C, D, E.

Question 3
Réponse : A, E.

Question 4
Réponse : A, B, E.

Question 5
Réponse : A, C.

Question 6
Réponse : A, B, C, D.

Question 7
Réponse : C, D, E.

Question 8
Réponse : B, C.

Question 9
Réponse : B.

Question 10
Réponse : C.

Question 11
Réponse : C, D.

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	D, E	8 (4, 4)	D	B ou A
2	A, C, D, E	16 (4, 4, 4, 4)	C	B
3	A, E	8 (4,4)	A	B
4	A, B, E	12 (4, 4, 4)	A	D
5	A, C	8 (4, 4)	C	E
6	A, B, C, D	16 (4, 4, 4, 4)	B	E
7	C, D, E	12 (4, 4, 4)	D	A
8	B, C	8 (4, 4)	C	E
9	B	4	B	A
10	D	4	D	E
11	C,D	4 (2,2)	D	A, E
	Total	100		

Cas clinique 23

Question 1
Réponse : D.
Commentaire : la probabilité de syndrome de Cushing en présence d'un syndrome métabolique ou d'un diabète de type 2 est faible, d'au plus 5 %, mais justifie néanmoins d'être recherchée de manière systématique au moins sur le plan clinique avec la recherche de stigmates spécifiques de syndrome de Cushing : dans ce cas de figure, un dépistage biologique du syndrome de Cushing est justifié ; en leur absence, il ne l'est pas.

Question 2
Réponse : B, D.
Commentaire : la particularité du syndrome de Cushing est de comporter nombre de symptômes non spécifiques : obésité, HTA, etc. La présence de signes spécifiques augmente considérablement la probabilité de la maladie et ceux-ci doivent être recherchés : amyotrophie quadricipitale, peau fine et ecchymotique, vergetures larges pourpres érythrosiques qui reflètent les effets cataboliques et anti-anaboliques du cortisol sur le métabolisme protidique. La recherche d'une ostéoporose chez une personne jeune est également importante.

Question 3
Réponse : A, C, E.
Commentaire : les troubles psychiatriques : anxiété, syndrome dépressif sont classiques au cours du syndrome de Cushing et, dans les formes sévères, peuvent aboutir à des états confusionnels. L'hypertension artérielle est un élément fondamental du syndrome de Cushing qui concourt à sa morbidité cardiovasculaire et à une surmortalité cardiovasculaire. L'excès de cortisol augmente les facteurs coagulants et diminue la synthèse des facteurs fibrinolytiques, aboutissant à un risque thrombotique accru et ce en particulier en cas d'hypercortisolisme intense ou dans la période postopératoire.

Question 4
Réponse : B.
Commentaire : un test de dépistage doit être simple à réaliser donc en ambulatoire est être très sensible. Le test de freinage minute à la dexaméthasone, le cortisol libre urinaire des 24 heures associé à la créatininurie et le cortisol salivaire à minuit sont les trois principaux tests de dépistage recommandés. Le choix entre les trois dépend de leur accessibilité (le cortisol salivaire n'est disponible que dans peu de centres faute de remboursement) et les caractéristiques du patient. Ainsi, le CLU des 24 heures ne sera pas recommandé s'il existe une insuffisance rénale. Dans le cadre du freinage minute à la dexaméthasone, le principal écueil est la contraception orale, qui peut augmenter la protéine porteuse du cortisol (CBG) et majorer artéfactuellement la cortisolémie (qui reflète le cortisol total donc lié + libre), et les inducteurs enzymatiques comme la carbamazépine qui peuvent, en modifiant le métabolisme de la dexaméthasone, être responsables d'un freinage imparfait.
Le dosage de l'ACTH n'intervient pas au stade du diagnostic positif mais du diagnostic étiologique du syndrome de Cushing.

Question 5
Réponse : B, D, E.
Commentaire : l'axe corticotrope est activé par toutes les circonstances de stress physique et psychique intenses. Dans cette situation, l'augmentation de l'activité peut reproduire les mêmes anomalies biologiques que le syndrome de Cushing, mais il s'agit d'un hypercortisolisme fonctionnel. On peut donc rencontrer une élévation du CLU en cas de dépression sévère, septicémie ou sevrage éthylique. Le surpoids et l'obésité ne sont pas des causes d'augmentation du cortisol libre urinaire.

Question 6
Réponses correctes : D, E.
Commentaire : une prise de corticoïdes exogène peut entraîner un syndrome de Cushing. Il s'agit classiquement de corticoïdes administrés à relativement fortes doses et par voie orale, mais une prise chronique de corticoïdes par voie locale (inhalée, percutanée…) peut entraîner également chez des sujets vulnérables un syndrome de Cushing.
Ces patients auront une freination de leur axe corticotrope et seront donc candidats à développer une insuffisance corticotrope aiguë, soit en cas d'augmentation des besoins (stress), soit lors du sevrage en corticoïdes.
Le tableau biologique classique reflète la freination de l'axe corticotrope, à savoir un effondrement de la cortisolémie et de la cortisolurie avec des taux d'ACTH bas. Parfois, certains corticoïdes peuvent interférer avec le dosage du cortisol et entraîner des valeurs artéfactuelles mesurables.

Question 7

Réponse : C, E.

Commentaire : une fois le syndrome de Cushing confirmé, il convient d'une part d'évaluer son retentissement et d'autre part de préciser son étiologie.

Pour ce qui est du retentissement, du fait de l'impact cardiovasculaire de l'hypercortisolisme, un bilan cardiaque (notamment un coroscanner) est recommandé. La recherche d'un diabète par HGPO le serait également mais la patiente de ce cas clinique est déjà diabétique.

Sur le plan de l'étiologie, l'important est de préciser le caractère ACTH-dépendant ou ACTH-indépendant du syndrome de Cushing avant de faire des images dirigées par l'origine physiopathologique. Le dosage de l'ACTH plasmatique est donc la première étape de l'enquête étiologique.

Question 8

Réponse : A.

Commentaire : l'étiologie la plus prévalente du syndrome de Cushing est la maladie de Cushing hypophysaire : environ 70 % des cas. Le caractère ACTH-dépendant du syndrome de Cushing chez cette patiente augmente considérablement la probabilité de maladie de Cushing, qui est de l'ordre de 85 %. Une autre hypothèse est celle d'un syndrome de Cushing paranéoplasique (sécrétion ectopique d'ACTH). La clinique peut aider à différencier les deux entités car le syndrome de Cushing paranéoplasique donne souvent un tableau explosif et très intense, alors que la maladie de Cushing donne un tableau plus floride évoluant sur plusieurs années, ce qui correspond au cas de la patiente.

Pour toutes ces raisons, l'hypothèse la plus vraisemblable est celle d'une maladie de Cushing. La maladie de Cushing est souvent liée à une petite lésion au niveau hypophysaire de type microadénome.

Question 9

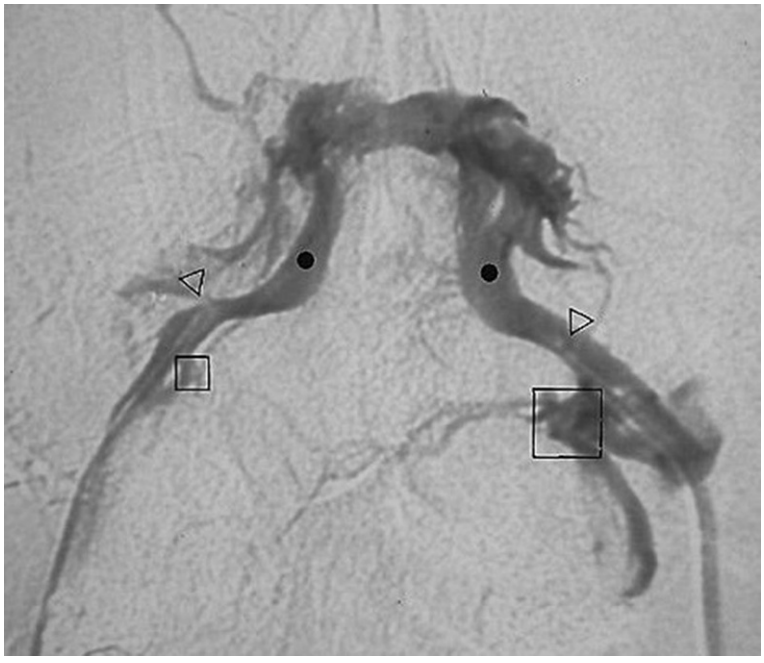
Réponse : A, B, C, E.

Commentaire : il existe lors des clichés dynamiques une petite lésion hypodense de 3 mm au niveau de l'aileron gauche hypophysaire (clichés B et C) invisible sur les clichés avant injection (A) ou sur les temps tardifs (D). Il peut s'agir d'un microadénome hypophysaire. Néanmoins, du fait de leur petite taille, les microadénomes corticotropes ne sont pas visibles à l'IRM dans environ 30 % des cas de maladie de Cushing et, à l'inverse, des lésions simulant un microadénome sont présentes chez 10 à 20 % des patients ne présentant pas une maladie de Cushing.

L'IRM ne permet donc pas d'affirmer la maladie de Cushing lorsqu'elle montre une toute petite lésion, ni non plus de l'éliminer quand elle est normale.

Dans ces cas difficiles, différentes approches peuvent être proposées :

- soit l'utilisation de tests biologiques visant à différencier la réponse d'un adénome corticotrope par rapport à une tumeur ectopique. À ce titre, le test au CRH est un des tests les plus performants, une réponse franche étant très en faveur d'une maladie de Cushing. Le test de freinage avec de fortes doses de dexaméthasone est proposé de longue date, mais ses performances de diagnostic sont médiocres ; il n'est donc pas indispensable ;
- soit la réalisation d'un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs qui mesure la différence de concentration entre les veines au sortir de l'hypophyse (sinus pétreux inférieurs) et une veine périphérique : l'existence d'un gradient de concentration pétropériphérique signe la sortie hypophysaire de l'ACTH et donc la présence d'un adénome même invisible.



Question 10
Réponse : B, C, D, E.
Commentaire : le syndrome de Cushing s'associe à une morbidité significative et à une surmortalité principalement d'origine cardiovasculaire du fait de l'hypertension artérielle qu'elle entraîne, du diabète sucré ou de l'insulinorésistance liée à l'accrétion de graisse viscérale et peut-être d'un effet direct des corticoïdes sur la paroi vasculaire. Du fait de la distribution des récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'ensemble de l'organisme, les cibles tissulaires du cortisol sont multiples. Au niveau cérébral, elles peuvent entraîner un syndrome confusionnel chez des sujets vulnérables ou en cas de syndrome de Cushing intense. Au niveau du cartilage de conjugaison, les glucocorticoïdes inhibent sa croissance et ont un effet freinateur de la sécrétion de GH et IGF-1 ; le syndrome de Cushing est donc responsable d'une cassure de la courbe de croissance chez l'enfant prépubère qui contraste avec la prise pondérale.
Un élément important est que, malgré la guérison biologique et définitive du syndrome de Cushing, un certain nombre de symptômes peuvent régresser mais ne pas disparaître complètement et doivent être traités activement. Ainsi en est-il du surpoids, de l'hypertension, mais aussi de troubles cognitifs notamment de la mémoire hippocampique.
Par ailleurs, les adénomes hypophysaires ne s'accompagnent pas de diabète insipide tant qu'il n'y a pas eu d'intervention chirurgicale.

Grille d'évaluation - sans points, ni PMZ/SMZ

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	D			
2	B, D			
3	A, C, E			
4	B			
5	B, D, E			
6	D, E			
7	C, E			
8	A			
9	A, B, C, E			
10	B, C, D, E			
	Total	100		

Cas clinique 24

Question 1
Réponse : A, C.

Question 2
Réponse : B.

Question 3
Réponse : A, B, D.

Question 4
Réponse : C.

Question 5
Réponse : B.

Question 6
Réponse : C.

Question 7
Réponse : A, B.

Question 8
Réponse : A, C, D.

Question 9
Réponse : A, B, E.

Question 10
Réponse : C.

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, C	10		
2	B	5		A
3	A, B, D	15		C
4	C	5		
5	B	10		
6	C	15		A, B
7	A, B	10		
8	A, C, D	15		A, B
9	A, B, E	10		C, D
10	C	10		
	Total	100		

Cas clinique 25

Question 1
Réponse : A, B, E.

Question 2
Réponse : A, C, E.

Question 3
Réponse : B.

Question 4
Réponse : B, D.

Question 5
Réponse : B, C, E.

Question 6
Réponse : A, B, C.

Question 7
Réponse : D, E.

Question 8
Réponse : A, B, D, E.

Question 9
Réponse : B, D.

Question 10
Réponse : C.

Question 11
Réponse : D, E.

Question 12
Réponse : A.

Question 13
Réponse : B, E.

Question 14
Réponse : A, C, D.

Question 15
Réponse : C, E.

Grille d'évaluation - sans PMZ/SMZ

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, B, E	5 (2,2,1)		
2	A, C, E	10 (4,4,2)		
3	B	5 (5)		
4	B, D	5 (2,3)		
5	B, C, E	9 (3,3,3)		
6	A, B, C	6 (2,2,2)		
7	D, E	4 (2,2)		
8	A, B, D, E	6 (2,2,1,1)		
9	B, D	10 (5,5)		
10	C	10 (10)		
11	D, E	5 (2,3)		
12	A	5 (5)		
13	B, E	4 (2,2)		
14	A, C, D	6 (2,2,2)		
15	C, E	10 (5,5)		
	Total	100		

Cas clinique 26

Question 1
Réponse : B, E.

Question 2
Réponse : A, B, C, E.

Question 3
Réponse : A, B, C, D.

Question 4
Réponse : B, C, D, E.

Question 5
Réponse : B, D.

Question 6
Réponse : B.

Question 7
Réponse : E.

Question 8
Réponse : C, D.

Question 9
Réponse : A, B, D, E.

Question 10
Réponse : D, E.

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	B, E	10		
2	A, B, C, E	10	A	
3	A, B, C, D	10		
4	B, C, D, E	10		
5	B, D	10		
6	B	10		
7	E	10		
8	C, D	10		
9	A, B, D, E	10		
10	D, E	10		
	Total	100		

Cas clinique 27

Question 1
Réponse : A.

Question 2
Réponse : D.

Question 3
Réponse : B.

Question 4
Réponse : A, B.

Question 5
Réponse : A, B, D.

Question 6
Réponse : D, E.

Question 7
Réponse : B, D, E.

Question 8
Réponse : A.

Question 9
Réponse : E.

Question 10
Réponse : E.

Question 11
Réponse : D, E.

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A	9	A	D,E
2	D	9		
3	B	8	A	
4	A, B	10 (5-5)	A	
5	A, B, D	12 (4-4-4)		E
6	D, E	8 (4-4)		
7	B, D, E	9 (3-3-3)		
8	A	8		
9	E	8		
10	E	9		
11	D, E	10 (5-5)		
	Total	100		

Cas clinique 28

Question 1
Réponse : A, B.

Question 2
Réponse : A, B, D, E.

Question 3
Réponse : C, D.

Question 4
Réponse : A, B.

Question 5
Réponse : C.

Question 6
Réponse : E.

Question 7
Réponse : C, D, E, F.

Question 8
Réponse : A, C.

Question 9
Réponse : B.

Question 10
Réponse : D.

Question 11
Réponse : F.

Grille d'évaluation - sans PMZ/SMZ

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, B	10 (5, 5)		
2	A, B, D, E	10 (3, 3, 2, 2)		
3	C, D	10 (5, 5)		
4	A, B	10 (5, 5)		
5	C	10		
6	E	10		
7	C, D, E, F	10 (2, 3, 2, 3)		
8	A, C	10 (5, 5)		
9	B	7		
10	D	7		
11	F	6		
	Total	100		

Cas clinique 29

Question 1
Réponse : B, C.
Commentaire : l'histoire n'évoque pas un syndrome des ovaires polykystiques : cycles réguliers, fertilité normale, pas d'hirsutisme, pas de surpoids. Dans le syndrome de Turner, une puberté spontanée peut exister dans 10 % des cas, mais deux grossesses spontanées sont peu probables. En cas de puberté, le tableau est par la suite celui d'une insuffisance ovarienne prématurée, dans lequel on s'attend à retrouver des bouffées de chaleur.

Question 2
Réponse : A, B, E.

Question 3
Réponse : A, C.

Question 4
Réponse : B, C, D, E.
Commentaire : ionogramme et osmolarité restent normales si la patiente a un accès libre aux boissons; une hyperosmolarité et une hypernatrémie peuvent apparaître en cas d'apports hydriques limités. L'hyponatrémie est au contraire le signe d'un excès de sécrétion d'ADH (SIADH, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique).

Question 5
Réponse : E.

Question 6
Réponse : C, D, E.
Commentaire : en cas d'adénome hypophysaire, même invasive, la sécrétion d'ADH est conservée. Un diabète insipide peut apparaître uniquement en post-chirurgical en cas de chirurgie complexe avec section de tige.

Question 7
Réponse : B, C, E.

Question 8
Réponse : C, D.

Question 9
Réponse : B, D, E.
Commentaire : La réponse C (PET-scan) peut être discutée selon les équipes dans le bilan initial. Il doit néanmoins être placé après l'exploration pulmonaire. Il permet une cartographie lésionnelle. La visualisation de lésions occultes permet parfois d'orienter la biopsie vers des lésions plus accessibles, afin de mettre en évidence des granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires sans nécrose caséeuse.

Question 10
Réponse : B, C.
Commentaire : les œstrogènes administrés par voie percutanée ou transdermique ont l'avantage d'éviter le premier passage hépatique. Le progestatif prévient le cancer de l'utérus, il est de ce fait inutile en cas d'hystérectomie.

Question 11
Réponse : A, C, D.

Question 12
Réponse : A, B, D.
Commentaire : la natriurèse est le reflet des apports sodés : (Natriurèse mmol/24 heures)/17 = grammes de NaCl absorbé.
Ainsi, 170 mmol/24 heures équivaut à des apports de 10 g de NaCl.

Question 13
Réponse : A, B.
Commentaire : un taux de cortisol à 8 h inférieur à 140 nmol/l suggère une insuffisance surrénalienne. Si le taux de base est supérieur à 140 nmol/l, la réponse au test au Synacthène® est nécessaire pour affirmer ou infirmer le diagnostic (si cortisol > 550 nmol/l à T30 ou T60 min, la fonction surrénalienne est normale). Dans ce contexte, les autres tests peuvent être réalisés en cas de doute — test au Synacthène® normal mais forte suspicion clinique d'insuffisance corticotrope.

Question 14
Réponse : B, C, D.
Commentaire : des cas de diabète insipide ont pu apparaître avant que l'infiltration ne soit visible sur l'IRM ; les déficits peuvent être définitifs à cause de la destruction des cellules hypophysaires par les granulomes, mais des cas de récupération sont décrits.

Question 15
Réponse : panhypopituitarisme séquellaire d'une sarcoïdose hypothalamo-hypophysaire.

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	B, C	6 (3, 3)		
2	A, B, E	6 (2, 2, 2)		
3	A, C	8 (4, 4)	A	
4	B, C, D, E	6 (1,1,2,2)		A
5	E	6 (6)		
6	C, D, E	8 (2, 3, 3)		A
7	B, C, E	8 (3, 2, 3)		
8	C, D	6 (3, 3)		
9	B, D, E	6 (2, 2, 2)		
10	B, C	6 (3, 3)		
11	A, C, D	6 (2, 2, 2)		
12	A, B, D	6 (2, 2, 2)		
13	A, B	8 (4, 4)		D
14	B, C, D	6 (2, 2, 2)		
15	Panhypopituitarisme séquellaire d'une sarcoïdose hypothalamo-hypophysaire	8		
	Total	100		

Cas clinique 30

Question 1
Réponse : A, C, E.

Question 2
Réponse : B.

Question 3
Réponse : C, D.

Question 4
Réponse : B.

Question 5
Réponse : C.

Question 6
Réponse : B, D, F.

Question 7
Réponse : B, C.

Question 8
Réponse : A, B, C, D.

Question 9
Réponse : A, C, E, G.

Question 10
Réponse : B, D, E.

Question 11
Réponse : A, C, E, F.

Question 12
Réponse : A, D.

Question 13
Réponse : B, C.

Question 14
Réponse : C, E.

Question 15
Réponse : B.

Grille d'évaluation - sans PMZ/SMZ

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, C, E	5		
2	B	5		
3	C, D	5		
4	B	7		
5	C	5		

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
6	B, D, F	5		
7	B, C	8		
8	A, B, C, D	8		
9	A, C, E, G	7		
10	B, D, E	8		
11	A, C, E, F	8		
12	A, D	5		
13	B, C	8		
14	C, E	8		
15	B	8		
	Total	100		

Cas clinique 31

Question 1
Réponse : A, E.

Question 2
Réponse : B, D.

Question 3
Réponse : A, E.

Question 4
Réponse : A, B, D.

Question 5
Réponse : E.

Question 6
Réponse : E.

Question 7
Réponse : C.

Question 8
Réponse : A, D.

Question 9
Réponse : C, D.

Question 10
Réponse : A, B, C.

Question 11
Réponse : A, B, C, D.

Question 12
Réponse : A, D.

Question 13
Réponse : C, E.

Question 14
Réponse : E.

Question 15
Réponse : C, E.

Question 16
Réponse : C, D.

Grille d'évaluation

N°	Réponses	Points	PMZ	SMZ
1	A, E	6	A	D
2	B, D	6	B	E
3	A, E	6	A	C
4	A, B, D	6	A, B	B
5	E	6	E	
6	E	6	E	A, B
7	C	6		E
8	A, D	6	A	
9	C, D	6	C	B
10	A, B, C	8	B, C	D, E
11	A, B, C, D	8	A	E
12	A, D	6	A	
13	C, E	6		B
14	E	6	E	
15	C, E	6		
16	C, D	6	C	B
	Total	100		

Index

11ß-Hydroxystéroïde déshydrogénase, 463
17-Hydroxyprogestérone, 67, 99, 305, 487, 495
17ß-Hydroxystéroïde déshydrogénase, 50
17ß-Œstradiol, 12, 99, 201
19-Nortestostérone, 3
21-Hydroxylase, 28, 39, 45, 47, 305, 310

A

Acanthosis nigricans, 22, 44, 46, 396, 429
Accident
– thromboembolique et THM, 98, 101
– vasculaire cérébral et diabète, 179, 359
– vasculaire cérébral et HTA, 179
– vasculaire cérébral et tabac, 169
– vasculaire cérébral et THM, 98
Acéruléoplasminémie héréditaire, 156
Acidocétose, 329–330, 460
Acné, 39, 44, 46
Acromégalie, 284, 490
ACTH, 48, 67, 109
– dopage, 88
– insuffisance surrénale, 300
– mélanodermie, 298
– sécrétion ectopique, 208, 291
– syndrome de Cushing, 205, 290
Activité physique, 180, 388, 420, 445
– conseils nutritionnels, 450
– diabète de type 2, 353
– dopage, 83
Adénome
– de Conn, 199
– hypophysaire, 41, 279
– – à GH, 284
– – à prolactine, 282
– – acromégalie, 284
– – corticotrope, 205, 287, 291
– – HHA, 110
– – retard pubertaire, 60
– leydigien, 64
– surrénalien, 205
– thyroïdien toxique, 254, 260
ADH, 298, 465
Adipokines, 345
Adiposité, 414
– rebond, 425
Adrénaline, 212
Adrénarche, 67
Adrénoleucodystrophie, 305
Âge osseux, 59, 63, 77
Agénésie müllérienne, 50
Agranulocytose aux antithyroïdiens de synthèse, 259
Aldostérone, 196, 463
– HAP, 197
– insuffisance surrénale, 298, 300
– RAR, 198
– sécrétion unilatérale, 199
Alphabloquants, 187
Amaigrissement, 329, 407
– diabète, 410
– hypercalcémie, 410
– hyperthyroïdie, 249, 410
– insuffisance surrénale, 299, 411
Aménorrhée, 22–23
– *du post-partum*, 43
– hyperprolactinémie, 282
– hypophysaire, 42, 132
– hypothalamique, 40–41
– ménopause, 94
– primaire, 35
– secondaire, 38
AMH, 37, 50
– cryptorchidie, 70
– infertilité, 28
Amiodarone (hyperthyroïdies à l'–), 255
Amyotrophie, 287
Anabolisants, 84
Analogues
– de l'insuline
– – lents, 338
– – rapides, 337
– du GLP-1, 348
– du GnRH, 30, 63, 133
Androblastomes, 486
Androgènes, 40, 45, 50, 67
– dopage, 84
– résistance aux –, 37, 320
– résistance aux –., 320. *Voir aussi* CAIS
– surrénaliens, 298
– trouble érectile, 117
– tumeurs ovariennes sécrétant des –, 486
Andropause, 105
Androstènedione, 40, 50, 67, 315
Anémie de Biermer, 269
Angiographie à la fluorescéine, 366
Anneau gastrique, 420, 430
Anomalies
– microvasculaires intrarétiniennes (AMIR), 365
– utérines, 29, 50
Anorchidie, 70
Anorexie, 299, 407
– mentale, 129, 408
Anosmie, 36, 38, 58, 70
Anovulation, 22, 28, 44, 93, 268
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, 187, 375
Antiagrégants plaquettaires, 190
Anti-aldostérone, 209
Anti-aromatase, 133
Anticoagulant circulant lupique, 15

Anticorps
– anti-21-hydroxylase, 302
– anti-cardiolipine, 15
– anti-GAD, 327
– anti-IA-2, 327
– anti-îlots, 328
– anti-insuline, 327
– anti-paroi gastrique, 328
– anti-récepteurs de la TSH, 253
– anti-surrénale, 328
– anti-Tg, 220, 270
– anti-thyropéroxydase, 328
– anti-TPO, 220, 270
– anti-transglutaminase, 328
– anti-TSH, 328
– anti-ZnT8, 328
Antidiabétiques oraux, 348, 356, 442
Antihypertenseurs, 187
Anti-œstrogènes (dopage), 87
Antithyroïdiens de synthèse, 259
Anti-VEGF, 368
Apolipoprotéine B, 176
Apoplexie hypophysaire, 280
Aptitude au sport, 445
Aquarétiques, 469
Arc cornéen, 169
Arrêt d'une corticothérapie, 312
Arrhénoblastomes, 486
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
– et diabète, 179, 359, 386–387
– et tabac, 169
Aspirine, 190
Athérome, 167
Athérosclérose, 169
Atrophie cutanée, 288
Autosurveillance glycémique, 336, 353
Avance pubertaire dissociée, 66
Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, 35, 62
Azoospermie, 23, 27, 30

B

Besoins nutritionnels du sportif, 450
Bêtabloquants, 187, 258
Big-Prolactine, 43, 45
Bilan lipidique, 172
Bisphosphonates, 130, 133, 141, 482–483
Bloc
– en 11ß-hydroxystéroïde déshydrogénase, 469
– en 17ß-hydroxystéroïde déshydrogénase, 50
– en 21-hydroxylase, 39
– – aménorrhée, 43, 47
– – cryptorchidie bilatérale, 70
– – hyperandrogénie, 45
– – hyperplasie congénitale des surrénales, 46, 67, 305
– – infertilité, 28
– – insuffisance surrénale aiguë, 310
– – unclusions surrénaliennes, 495
Bouffées de chaleur, 94
Bullose diabétique, 395
By-pass gastrique, 420, 430

C

Cachexie, 212
CAIS (*Complete Androgen Insensitivity Syndrome*), 37
Calcémie, 455, 472
Calcimimétiques, 482
Calcitonine, 229, 236
Calciurie, 477
Cancer(s)
– de l'endomètre, 11
– de l'ovaire, 11, 485
– de la thyroïde, 235
– du pancréas endocrine, 489
– du sein, 11
– – chez l'homme, 317
– – THM, 97, 100
– du testicule, 493
– et hypercalcémie, 480
Capsulite rétractile, 398
Carbimazole, 259
Cardiothyréose, 249, 261
Carence
– en vitamine D, 458, 476–477
– iodée, 222, 272
– œstrogénique, 40, 93, 96, 122, 129, 139
Caryotype, 81
– 45,X, 58
– 46,XY, 37, 50
– 47,XXY, 30, 58, 110, 320
– 47,XYY, 110
– 48,XXYY, 110
– retard pubertaire, 60
CaSR, 471
CBG, 207
Certificat de non-contre-indication apparente à la pratique d'un sport, 447
Cétoacidose, 330, 401, 460–461
Cétonurie, 329, 443
CFTR, 31
Chéiroarthropathie, 398
Chirurgie bariatrique, 420, 430
Cholestérol
– HDL, 166, 172
– LDL, 166, 172, 182, 385, 388
– total, 13, 172
Choriocarcinome testiculaire, 320
Chorio-épithéliome, 66
Chromosome
– X, 49, 305
– Y, 30–32, 110, 488
Chylomicrons, 177–178
Cinacalcet, 482
Cirrhose, 458
– bronzée, 152
– gynécomastie, 318
Claudication, 387
Clopidogrel, 190
Coefficient de saturation de la transferrine, 156
Colestyramine, 186
Coma
– cétoacidosique, 400
– hyperosmolaire, 402

– hypoglycémique, 213
– myxœdémateux, 268
Compte des follicules antraux, 23
Contraception
– contre-indications des contraceptifs oraux, 7
– d'urgence, 16
– dyslipidémie, 14
– effets secondaires, 10
– femme diabétique, 13, 341
– femme hypertendue, 15
– œstroprogestative, 3
– – HTA, 200
– thrombose veineuse, 14
Coronaropathie
– et diabète, 179, 359, 386
– et tabac, 169
Corticostéroïdes (et HTA), 201
Corticosurrénalome, 205, 290, 487
Corticothérapie
– arrêt, 312
– insuffisance corticotrope, 298, 306, 312
– ostéoporose, 135
Cortisol, 78, 196, 212, 289
– AME, 200
– déficit corticotrope, 292
– insuffisance surrénale, 297
– libre urinaire, 47, 207, 289
– salivaire, 207
Cortisolémie, 207, 293, 300, 312, 467
Cortisolurie, 207
Courbe de croissance, 58, 62, 75, 79, 429–430
Craniopharyngiome, 41, 60
– intra-sellaire, 281
CRH, 465
Crise aiguë thyrotoxique, 250, 261
Croissance, 73
– pubertaire, 55, 74
Cryptorchidie, 30
– à l'âge adulte, 71
– chez l'enfant, 69
CTLA-4, 327
Cynomel®, 274
CYP21A2, 48

D

DALA, 105
DAX1, 305
Déféroxamine, 160
Déficit
– antéhypophysaire, 70, 144
– corticotrope, 292–293, 467
– de néoglucogenèse, 212
– en ACTH, 109
– en hormone de croissance, 78–79, 212, 295
– gonadotrope, 48, 294
– – adénome hypophysaire corticotrope, 288
– – aménorrhée, 36, 38, 40, 42–43
– – du post-partum, 43
– – HHA, 110
– – infertilité, 27–28, 30
– – panhypopituitarisme, 292
– – retard pubertaire, 60
– – retard statural, 81
– somatotrope, 293–294
– thyréotrope, 293–294, 467
Degludec, 338
Déméclocycline, 469
Denosumab, 133
Densité minérale osseuse, 96, 127
Dénutrition sévère, 461
Dépense énergétique totale (DET), 450
Dépistage
– d'une HTA secondaire, 193
– de l'hémochromatose primitive, 157
– de la macroangiopathie diabétique, 385
– de la néphropathie diabétique, 370
– de la neuropathie diabétique, 377
– de sujets à risque vasculaire, 16
– des plaies de pied diabétique, 390
– du diabète de type 2, 346
– du diabète gestationnel, 439
– néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales, 305
– néonatal de l'hypothyroïdie congénitale, 273
Dermo-hypodermite nécrosante, 392
Dermopathie diabétique, 252, 395
Descente testiculaire, 69
Désordres hydroélectrolytiques, 455
Désoxycorticostérone, 196, 200
Détémir, 338
Développement mammaire, 36, 48, 53, 62, 66–67, 320
DHEA, 47, 298
Diabète
– AOMI, 179, 386–387
– AVC, 179
– cétosique, 326, 330
– complications, 359
– contraception hormonale, 13, 341
– coronaropathie, 179
– de type 1, 325
– – grossesse, 341
– – HbA1c, 334, 336, 367
– – lent (LADA), 326, 330, 347
– – microangiopathie, 334
– – traitement insulinique, 337
– de type 2, 343
– – HbA1c, 348, 352
– – traitement, 348
– DIDMOAD, 331
– gestationnel, 341, 439
– hémochromatose, 153
– HTA, 371
– hyperglycémie, 329
– hypoglycémie, 403
– insipide, 111, 144, 320, 331, 469
– – central, 143
– ischémie myocardique silencieuse, 387
– MIDD, 347
– MODY, 331, 347

– objectifs lipidiques, 185
– prégestationnel, 432
– risque cardiovasculaire, 179
– secondaire, 347
– suraigu, 326
– trouble érectile, 115, 120, 381
Diététique, 181, 404, 419, 442
Dihydrotestostérone, 85
Dispositif intra-utérin, 6, 9, 13
Diurétiques, 187
– thiazidiques, 481
Dopage, 83
– infertilité, 21, 84
DPP-4 (inhibiteurs de la –), 356
Dysbêtalipoprotéinémie, 177
Dyschondrostéose, 78
Dysfonction érectile, 114
Dysgénésies gonadiques, 70, 133
Dyslipidémie, 13, 115
– et contraception, 14
Dysovulation, 28, 93
Dyspareunie, 29, 94, 122
Dyspnée de Kussmaul, 329, 401

E

Échographie
– cardiaque, 156, 268, 447
– cervicale, 242
– classification TI-RADS, 231
– de la thyroïde, 221, 230, 271
– Doppler des carotides, 386
– obstétricale, 437
– ovarienne, 23, 28, 45, 50, 487
– parathyroïdienne, 477
– pelvienne, 36, 46, 59, 63–64, 67, 70, 100–102
– testiculaire, 23, 30, 318, 320, 494–495
– utérine, 29
Éducation thérapeutique
– diabétique de type 1, 333
– insuffisant surrénal, 307
Endométriose, 29
Enquête alimentaire, 39, 408
Énurésie, 329
Épreuve de jeûne, 214–215, 217
Équilibre glycémique, 367
– grossesse, 436
Érection, 113
Espèces oxygénées réactives (ROS), 359
Éthinyl-œstradiol, 3
Études
– ACCORD, ADVANCE et VADT, 388
– DCCT/EDIC, 334
– de Framingham, 166
– *Diabetes Prevention Program*, 419
– EMAS, 106
– ENTRED, 361
– ESTHER, 98
– HERS, 97
– IDEFICS, 425
– Interheart, 166
– *Million Women Study*, 98
– Monica, 166
– MRFIT, 166
– *Nurses' Health Study*, 97
– Obépi, 415
– SCORE, 167
– UKPDS, 330, 365, 385
Euthyral®, 274
Excès
– apparent minéralocorticoïde, 200
– de cortisol, 78, 208, 289, 463
Exploration d'une anomalie lipidique, 172
Ézétimibe, 186

F

Facteurs de risque
– cardiovasculaire, 163
– – diabète, 179, 385
– – HDL-cholestérol bas, 166
– – HTA, 178
– – hyperlipidémies, 169
– – LDL-cholestérol, 166
– – ménopause, 95
– – microalbuminurie, 372
– – tabac, 168
– – trouble érectile, 115, 121
– fracturaire, 130
– risque absolu, 164
– risque relatif, 164
Fausse hyperprolactinémie, 43, 45, 283
Fausse hypocalcémie, 455
Fausses couches à répétition, 15
Fécondabilité, 19
Fécondité, 20
Fer, 149, 156
– chélation, 160
Ferritine, 156
Ferroportine, 150, 156
Fertilité, 19
Fibrates, 186
Fibrothécomes, 486
FIV (fécondation *in vitro*), 29, 32
Fludrocortisone, 307
FMR1, 49
Fond d'œil (surveillance du diabète), 363
Formule de Friedewald, 172
Fracture ostéoporotique, 130
– THM, 96
Freinage
– de la GH par HGPO, 286
– du cortisol à la dexaméthasone, 207, 290
Frottis cervico-utérin, 13
FSH, 30–31
– aménorrhée, 36, 40
– cryptorchidie, 70
– infertilité, 23, 27–28
– insuffisance testiculaire primitive, 109
– ménopause, 94, 104

– mutations, 38
– puberté précoce, 63
– retard pubertaire, 59

G

GAD, 327
Galactorrhée, 22, 268, 282
Gastrinome, 479, 490
Gemfibrozil, 186
Germinome, 66, 320
GH, 74, 212
– acromégalie, 284
– déficit somatotrope, 293–294
– dopage, 87
GHRH, 295
Glargine, 338
Glinides, 211
GLP-1 (analogues du –), 348
Glucagon, 212
Glucagonome, 490
Glucocorticoïdes
– aménorrhée, 43
– dopage, 88
– inclusions surrénaliennes, 495
– ostéoporose, 136
– syndrome de Cushing, 287
– traitement substitutif de l'insuffisance surrénale, 307
Glucotoxicité, 345
Glycémie
– à jeun, 13, 116, 212, 323, 433, 440
– aléatoire, 323
– HGPO, 441
– postprandiale, 212, 433
Glycorégulation chez la femme enceinte, 431
Glycosurie, 329
GnRH, 30, 40, 42, 45, 133, 282
Goitre, 220
– *Basedow*, 251
– multinodulaire toxique, 254, 260
– plurinodulaire, 223
– simple, 221
Gonadectomie préventive, 488
Gonadoblastome, 488, 493
Gonadotrophines hypophysaires. *Voir* FSH, LH
Granulomatose, 480
Granulosa (tumeurs de la –), 64, 485
Grossesse
– diabétique, 433
– extra-utérine, 11
Gynécomastie, 22, 111, 282, 315
– pubertaire, 321

H

HbA1c, 323, 334, 336, 348, 352, 367, 388, 436
hCG, 71, 257, 320
– dopage, 87
– tumeur ovarienne sécrétant de l'–, 488
HDL-cholestérol, 166, 169, 172–173, 186
Hémangioblastome, 204
Hémochromatose, 149
Hépatoblastome, 66
Hépatosidérose dysmétabolique, 156
Hepcidine, 150
HFE, 149, 151, 155–156
HGPO, 286, 441
Hirsutisme, 39, 44
HLA, 326
Hormone(s), 37, 87
– antidiurétique, 465
– antimüllérienne. *Voir* AMH
– de croissance. *Voir* GH
– thyroïdiennes, 219, 247, 255, 265, 410. *Voir aussi* T3 ; T4
– – ostéoporose, 134
– – syndrome de résistance aux –, 257
HRPT2, 478
Hydrocortisone, 307
Hyperaldostéronisme, 462
Hyperandrogénie, 22, 39, 44, 429
– surrénalienne, 47
Hypercalcémie, 410
– hypercalcémie-hypocalciurie familiale bénigne, 479
– maligne, 473, 483
– paranéoplasique, 480
– PTH-dépendante, 474
– PTH-indépendante, 480
Hypercholestérolémie, 169, 172
– familiale, 186
– hypothyroïdie, 270
– monogénique, 175
– polygénique, 176
Hyperchylomicronémie, 178, 182
Hypercorticisme, 287, 462
– ACTH-dépendant, 205, 208, 290
– ACTH-indépendant, 205, 208, 290
– fonctionnel, 291
Hypercortisolisme, 111, 129
– ostéoporose, 135
Hyperglycémie, 329, 345
– complications, 359
– maternelle, 434
Hyperkaliémie, 299, 459
– insuffisance surrénale, 298
Hyperlipidémies, 169
– combinées familiales, 176
– mixtes, 173
– primaires, 174
– secondaires, 172
Hyperminéralocorticisme
– familial, 200
– primaire, 196
Hyperparathyroïdie primaire, 474
– ostéoporose, 138
Hyperplasie
– congénitale des surrénales, 37, 46, 67, 70, 305, 493
– des cellules C, 245
Hyperprolactinémie, 22, 111

– adénome hypophysaire, 282
– aménorrhée, 39, 42–43, 132
– de déconnexion, 282
– infertilité, 28
– trouble érectile, 119
Hypertension artérielle
– hypokaliémie, 463
– mère diabétique, 434
– néphropathie diabétique, 371
– obésité, 426
– objectifs tensionnels, 189
– risque cardiovasculaire, 178
– secondaire, 193
– – acromégalie, 208
– – contraception œstroprogestative, 200
– – corticostéroïdes, 201
– – HAP, 196
– – phéochromocytome, 201
– – réglisse, 201
– – syndrome de Cushing, 204
– – tumeurs à rénine, 208
Hyperthécose, 46
Hyperthyroïdie
– chez la femme enceinte, 258, 262
– gynécomastie, 319
– iatrogène, 255
– induite par l'iode, 261
– ostéoporose, 134
Hypertriglycéridémie, 170, 173, 182
– familiale, 177
– mixte, 186
– pure, 186
Hypertrophie
– ovarienne, 45
– thyroïdienne, 222
Hypoaldostéronisme, 461
Hypoandrisme, 22, 116, 119, 320
Hypocalcémie, 465
Hypocalciurie, 479
Hypochondroplasie, 78
Hypocorticisme, 461
Hypoglycémie, 341
– « factice », 215
– de contre-régulation, 212
– insulinique, 291, 293–294, 301, 313
– insulinome, 214
– insulinothérapie, 340, 403
– par sécrétion inappropriée d'insuline, 217
– triade de Whipple, 211
Hypogonadisme, 30, 292
– DALA, 107
– gynécomastie, 320
– hémochromatose, 154
– hypergonadotrope, 58, 109
– – troubles sexuels, 121
– hypogonadotrope, 56, 60–61, 70, 109
– – aménorrhée, 40
– – infertilité, 31
– – troubles sexuels, 121
– hypogonadotrophique, 37, 294
– – acquis à l'âge adulte, 110
– trouble érectile, 119
Hypokaliémie, 461
Hypolipémiants, 182, 186, 388
Hypomagnésémie, 469
Hyponatrémie, 300, 464
– insuffisance corticotrope, 298
Hypoparathyroïdie, 458
Hypophyse (adénomes hypophysaires), 279
Hypophysite lymphocytaire, 43, 111
Hypopituitarisme, 76
– antérieur, 467
Hypoplasie congénitale des surrénales, 305
Hyporéninisme, 461
Hypospade, 70
Hypotension artérielle, 299
Hypothyroïdie, 265
– chez la femme enceinte, 269
– congénitale, 273
– fruste, 268, 275
– infertilité, 28
Hystérographie, 24
Hystérosalpingographie, 29

I

IA-2, 327
IAC (inséminations de la femme avec le sperme du conjoint réalisées en intra-utérin), 28, 32
ICA, 327
ICSI (injection intracytoplasmique du spermatozoïde), 31–32
IDL, 177
IFIH1, 327
IGF-1, 74, 79, 129, 212
– acromégalie, 286
– dopage, 87
IGF-2, 73, 212, 215
IGFBP3, 79
IMC, 39, 42, 389, 413, 423
Implants progestatifs, 6
Imprégnation œstrogénique, 63
Inclusions surrénaliennes, 495
Index de testostérone libre, 108
Indice de Pearl, 8
Infections et diabète, 397
Infertilité, 19, 282
– pré-mutation FMR1, 50
Inhibine B, 27, 30–31, 70, 111, 485, 494
Inhibiteur(s)
– calciques, 187
– de l'α-glucosidase, 356
– de l'aromatase (dopage), 87
– de l'enzyme de conversion, 187, 375
– de la DPP-4, 356
– des phosphodiestérases de type 5, 123
Injections intravitréennes de corticoïdes, 368
INSL3, 69–70

Insuffisance
– antéhypophysaire, 279, 291
– corticotrope, 298
– – arrêt d'une corticothérapie, 312
– – hyponatrémie, 466
– ovarienne
– – aménorrhée, 36, 40, 48
– – prématurée, 94, 121
– – primitive, 36, 48
– – – et X fragile, 49
– – – infertilité, 28
– rénale, 458
– – dans le diabète, 370, 375
– – gynécomastie, 318
– surrénale, 411, 461
– – aiguë, 309
– – hyponatrémie, 467
– – lente, 297
– testiculaire primitive, 105, 109
– – gynécomastie, 319
– – infertilité, 27
– thyréotrope, 266, 273–274
Insuline
– analogues lents, 338
– analogues rapides, 337
– autoanticorps, 327
– croissance, 73
– diabète de type 1, 337
– diabète de type 2, 356
– doses, 339
– gène, 327
– grossesse, 442
– humaine recombinante, 337
– – lente, 338
– hypoglycémie, 211
– insulinome, 214
– NPH, 338, 356
– schémas, 339
Insulinome, 213, 490
Insulinopénie, 460
– relative, 344
Insulinorésistance, 154, 156, 343, 396, 429
Insulinothérapie
– diabète de type 1, 333, 337
– diabète de type 2, 356
– kaliémie, 461
Insulite, 328
Interféron, 256
Intoxication aiguë par l'eau, 468
Iode 131, 225, 240, 260, 272
IRAthérapie, 225, 240
IRM
– cérébrale, 61, 79, 144
– de la région hypothalamo-hypophysaire, 40, 43, 60, 63, 109, 119, 208, 274, 280, 320
– insulinome, 216
– orbitopathie, 252
– pelvienne, 36
– phéochromocytome, 202
– tumeurs ovariennes, 487
Ischémie myocardique silencieuse du diabétique, 387

J

Jaw syndrome, 479
Jeûne, 212, 299, 342
– épreuve de –, 214

K

Kaliurèse, 463
Kiss, 42
KISS1, 282
Kisspeptine, 42
Kyste
– folliculaire, 64
– thyroïdien, 233

L

LADA, 326, 330, 347
LDL-cholestérol, 166, 169, 172, 182, 385
– diabète, 388
– récepteurs, 175
Leptine, 42, 129, 424
Lévonorgestrel, 17
Lévothyrox®, 274
Lévothyroxine, 223, 274–275
Leydigome, 320, 493
LH
– aménorrhée, 36, 40, 42
– cryptorchidie, 70
– infertilité, 23, 27–28
– insuffisance testiculaire primitive, 109
– ménopause, 104
– mutations, 38
– puberté précoce, 63
– retard pubertaire, 59
LHRH. *Voir* GnRH
Libido, 106, 117, 282, 292
Lipodystrophie, 396
Lipohypertrophie, 340
Lipotoxicité, 345
Lithium, 480
L-T4, 240, 274
Lutte contre le dopage, 89

M

Macroadénome hypophysaire, 281
Macroalbuminurie, 375
Macroangiopathie, 384
Macroprogestatifs, 5–6
– effets secondaires, 11
Macroprolactinome, 284
Maculopathie, 366
Mal perforant plantaire, 384, 390
Maladie
– cœliaque, 60, 77, 328
– d'Addison, 292, 298–299
– de Basedow, 250, 260
– – chez la femme enceinte, 262
– de Biermer, 328

– de Crohn, 77
– de Cushing, 205, 287, 291
– de Dupuytren, 398
– de La Peyronie, 115–116
– de von Hippel-Lindau, 201, 491
Masse osseuse, 130, 132
MC4R, 424
Mélanodermie, 154, 298–299
Méningiome intra-sellaire, 281
Ménométrorragies, 485
Ménopause, 93
Métanéphrines, 202
Métastases
– de cancer thyroïdien, 243, 257
– de phéocromocytome, 203
– hypophysaires, 111
– surrénaliennes, 304
– thyroïdiennes, 236
Metformine, 356
Méthimazole, 259
Métopirone®, 293
Métrorragies, 13
– isolées, 67
Microadénome hypophysaire, 280
Microalbuminurie, 373
Microanévrismes rétiniens, 363
Micropénis, 70
Microprogestatifs, 4, 6
– effets secondaires, 11
Minéralocorticoïdes (traitement substitutif de l'insuffisance surrénale), 307
Minirin®, 208, 291
Modulateurs spécifiques du récepteur des œstrogènes, 103
MODY, 331
Môle hydatiforme, 257
Monofilament, 382
Mosaïque, 64, 488
Myélinolyse centropontine, 469
Myxœdème, 271
– cutanéomuqueux, 267
– prétibial, 252
– primaire. *Voir* Thyroïdite atrophique

N

NASH *(Non Alcoholic Steatosis Hepatitis)*, 156
Natrémie, 465
Nécrobiose lipoïdique, 395
Nécrose hypophysaire du post-partum, 43
Néomercazole®, 259
Néoplasie endocrinienne multiple
– de type 1, 213, 478, 491
– de type 2, 201, 245
– de type 2A, 478
Néovascularisation rétinienne, 365
Néphropathie diabétique, 369
Neurofibromatose de type 1, 62, 201, 204, 491
Neuroglucopénie, 212
Neurones à kiss/GnRH, 38, 282, 294
Neuropathie diabétique, 377
– autonome, 380
– sensorimotrice, 378
Nodule
– de Lisch, 204
– prostatique, 123
– thyroïdien, 227
– – hypersécrétant, 254
– – occulte, 233
Nutrition du sportif, 450

O

Obésité
– abdominale, 163, 386, 418, 429
– de l'adulte, 413
– de l'enfant et de l'adolescent, 423
– hypothalamique, 416
Objectifs
– d'HbA1c, 334, 336, 348, 352, 367, 388
– – grossesse, 436
– glycémiques, 334, 342
– – grossesse, 443
– lipidiques, 182, 386
– tensionnels, 189, 375
Obstacle
– épididymaire, 31
– tubaire, 29
Œdème maculaire, 365
Œstradiol, 63, 315
– aménorrhée, 39
– infertilité, 23
– ménopause, 94, 104
– retard pubertaire, 59
– THM, 98
– tumeur du testicule, 494–495
Œstrogènes
– SERM, 103
– THM, 98
– tumeurs ovariennes sécrétant des –, 485
Œstrone, 315
Œstroprogestatifs, 3, 6
– contre-indications, 7
– effets secondaires, 10
– femme diabétique, 14
Oligo-asthéno-térato-spermie, 32
Oligoménorrhée, 22, 35, 268
Oligospermie, 26
Orbitopathie, 251, 262
Orchidomètre, 23, 53, 71
Orlistat, 420
Ostéite, 394
Ostéodensitométrie, 95
Ostéopénie, 95, 130
Ostéoporose
– chez l'homme, 141
– hyperprolactinémie, 282
– hyperthyroïdie, 250
– post-ménopausique, 95, 127
– THM, 96

Ostéoprotégérine, 136
Ovulation, 22

P

PADAM, 105
Pâleur, 300
Panhypopituitarisme, 279, 292, 411
Panphotocoagulation rétinienne, 367
Paragangliomes, 201–202
Paralysie périodique familiale, 462
Parathyroïdectomie, 140
Passeport biologique de l'athlète, 88
PCSK9, 176
PEA-2, 328
Peptide C, 214, 217
Perte de sel, 298
Petite taille « idiopathique », 82
Phéochromocytome, 201, 411
Phosphorémie, 477
Pied diabétique, 389
Pilosité pubienne isolée, 67
Pilule du lendemain, 16
Plaie de pied diabétique, 392
Polyendocrinopathie auto-immune
– de type 1, 301
– de type 2, 301
Polynévrite symétrique distale, 378
Polyphagie, 329
Polyuro-polydypsie, 329
POMC, 424
Pompe à insuline, 338
Prématurée
– pubarche, 67
– thélarche, 66
Préménopause, 104
Pré-mutation FMR1, 50
Produits avancés de la glycation (AGE), 359
Progestatifs, 3, 14
– ménopause, 94
– THM, 99
Progestérone
– infertilité, 23
– THM, 99
Prolactine, 45
– adénome hypophysaire, 284
– aménorrhée, 39–40, 43
– infertilité, 23
– trouble érectile, 119
Prolactinome, 110, 284
Propylthiouracile, 262
PSA, 123
Pseudo-Cushing, 291
Pseudo-hypoaldostéronisme, 461
Pseudo-hypoparathyroïdie, 458
Pseudo-puberté précoce, 485
PTH, 138, 458, 471
– hyperparathyroïdie primaire, 476
PTHrp, 458, 480
PTP-N22, 327
Puberté
– avance pubertaire dissociée, 66
– gynécomastie, 317
– normale, 53
– précoce, 61
– retardée, 56

R

Ranibizumab, 368
RANKL, 133, 136
Rapport aldostérone/rénine, 198
Rebond d'adiposité, 425
Récepteur(s)
– de la mélanocortine de type 4, 424
– de la transferrine, 150
– de la TSH, 219, 251, 254, 257
– des LDL, 175
– du GnRH, 38
– minéralocorticoïde, 196
– V2 de la vasopressine, 469
Réglisse, 201
Rénine, 292, 463
– HAP, 197
– insuffisance surrénale, 300
– RAR, 198
– tumeurs à –, 208
Résistance
– à l'insuline, 44
– aux androgènes, 37, 320
– aux androgènes, 320. *Voir aussi* CAIS
RET, 201, 204, 245, 479
Retard
– de croissance, 73, 293
– mental lié au syndrome de l'X fragile, 49
– pubertaire, 56
Rétinopathie diabétique, 361
Rétraction corticale, 301
Rétroprogestérone, 99
Réunion de concertation pluridisciplinaire, 238
rhTSH, 242
Rythme nycthéméral du cortisol, 289–290, 298

S

Sarcoïdose hypothalamo-hypophysaire, 144
Sartans, 375
Scanner
– abdominal, 209, 320, 376
– cérébral, 320
– de la selle turcique, 281, 284
– des surrénales, 47, 199, 208, 290, 302
– du pancréas, 215
– macroadénome hypophysaire, 280
– phéochromocytome, 202
– rénal, 474
– spiralé TAP, 490
Schémas insuliniques, 339
Scintigraphie

– adénome thyroïdien toxique, 254
– cancer thyroïdien, 242
– goitre, 222
– hyperthyroïdie, 255
– insulinome, 216
– myocardique, 386
– nodule thyroïdien, 229, 231
– parathyroïdienne, 477
– phéochromocytome, 203
– thyroïdites, 253, 271
– tumeurs endocrines du pancréas, 490
SCORE, 167, 385
SDHB, *SDHD*, 204
SDHEA, 47, 67
Séborrhée, 39
Sécrétion
– ectopique d'ACTH, 205, 208, 291
– inappropriée d'insuline, 212, 215
– unilatérale d'aldostérone, 199
Sédentarité, 163, 345
Séminome, 493
SHBG, 27, 108, 119, 315, 319
Signes pubertaires, 55, 62
Sleeve gastrectomy, 420, 430
Spanioménorrhée, 22, 35
Spermatozoïdes, 27, 32
Spermogramme, 25, 72
Spironolactone, 318
Sportif, 450
– dopage, 83
Spotting, 11, 13
SRY, 70, 110
Stades de Tanner, 53, 74, 76, 446
Statines, 186, 388
Stérilité. *Voir* Infertilité
Stéroïdes
– anabolisants, 85
– sexuels, 59, 63–64
Stuma ovarii, 488
Stylos à insuline, 338
Suivi du diabètique
– de type 1, 336
– de type 2, 400
Sulfamides hypoglycémiants, 211, 356
Sulfonylurées, 215
Surpoids, 423
Surrénale. *Voir* Insuffisance surrénale
Synacthène®. *Voir* Test au Synacthène®
Syndrome
– CAIS, 37
– cardinal du diabète, 329, 410
– climatérique, 93–94
– d'apnées du sommeil, 286, 418
– d'excès apparent minéralocorticoïde, 200
– d'hypercalcémie-hypocalciurie familiale, 476, 479
– d'insensibilité aux androgènes, 37
– de basse T3, 269
– de Cushing, 39, 136, 287, 463
– – ACTH-dépendant, 208
– – ACTH-indépendant, 208
– – aménorrhée, 43
– – freinage minute à la dexaméthasone, 290
– – HTA, 204
– – iatrogène, 312
– – paranéoplasique, 490
– de Di George, 458
– de Fahr, 457
– de Kallmann, 36, 38, 70
– de Kallmann de Morsier, 58, 121
– de Klinefelter, 30, 58, 110, 320
– de l'X fragile, 49
– de Leriche, 381
– de Mauriac, 329
– de McCune-Albright, 62, 64
– de persistance des dérivés müllériens, 70
– de Peutz-Jeghers, 486, 494
– de résistance aux hormones thyroïdiennes, 257
– de Rokitanski, 37
– de Schmidt, 301
– de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), 465
– de Sheehan, 43, 273, 306
– de thyrotoxicose, 247
– de Turner, 36, 49, 58, 78, 121, 133, 488
– de Wolfram, 331
– de Zollinger-Ellison, 479
– des buveurs de bière, 468
– des buveurs de lait, 481
– des ovaires polykystiques, 11, 22, 46, 67
– – aménorrhée, 39, 44
– – infertilité, 28
– du canal carpien, 267, 285, 380
– dysmorphique, 76, 194, 284–285
– HAIRAN, 46
– hyperchylomicronémique, 170, 178
– métabolique, 115, 173, 178, 345–346, 427
– phéochromocytome-paragangliomes, 202
– polyendocrinien auto-immun, 328
– polymalformatif, 70
– polyuro-polydipsique, 62, 143, 356, 408, 410
– tumoral hypophysaire, 279

T

T3, 219, 240, 248, 274
– syndrome de basse –, 269
– thyrotoxicose, 249
T4, 219–220, 248, 274
– libre, 269, 467
– – hypothyroïdie, 266
– – thyrotoxicose, 249
Tabac, 103, 115, 168, 222
– sevrage, 180, 389
Taille cible, 74
TCF7L2, 344
TeBG, 315
Tératome, 66, 488
Tériparatide, 130, 141
TESE *(TEsticular Sperm Extraction)*, 31
Test(s). *Voir aussi* Freinage

– à l'arginine-vasopressine, 208, 291
– à la CRH, 208, 291, 294
– à la GnRH, 40, 63
– à la Métopirone®, 293, 301, 313
– au monofilament, 382
– au Synacthène®, 48, 145, 293, 300, 313
– de Hühner, 27
Testicule « ascenseur », 69
Testostérone, 50, 63, 66, 69, 315
– cryptorchidie, 70
– DALA, 105
– dopage, 84
– gynécomastie, 319
– infertilité, 27
– ITL, 108
– retard pubertaire, 59
– totale, 109, 123
– trouble érectile, 119
– tumeur du testicule, 495
Testotoxicose, 64
Thécomes, 486
Thiouraciles, 259
Thrombophilie, 10, 15
Thrombose veineuse (et contraception), 14
Thyroglobuline, 219, 241, 247
Thyroïde
– cancers thyroïdiens, 235
– goitre, 220
– hyperthyroïdie, 247
– hypothyroïdie, 265
– nodule, 227
Thyroïdectomie, 225, 232, 239, 241, 260
Thyroïdite
– atrophique, 271
– de Hashimoto, 225, 253, 270, 301
– *du post-partum*, 253, 271
– iatrogène, 272
– sans anticorps, 272
– subaiguë de De Quervain, 256
Thyroperoxydase, 219, 247
Thyrotoxicose, 247, 261
– avec TSH inadaptée, 257
– gestationnelle transitoire, 257, 262
Tibolone, 103
TI-RADS, 231
Tissu adipeux, 414, 425
TMEM 127, 204
TNF, 345
Traitement hormonal de la ménopause, 96
– contre-indications, 100
Traitement substitutif
– insuffisance corticotrope, 307
– insuffisance surrénale, 307
– insuffisance thyréotrope, 274
Transferrine, 150, 156
Transporteurs
– DMT1, 150
– GLUT, 359
Triade de Whipple, 211, 217
Triamcinolone, 368
Triglycérides, 13, 169–170, 172, 186
Trouble(s)
– de l'érection, 107, 114
– – diabète, 120, 381
– du cycle menstruel, 44, 46, 132, 282
– sexuels
– – de la femme, 121
– – de l'homme, 114
T-score, 130, 141, 476
TSH, 247, 467
– cancers thyroïdiens hormono-dépendants, 240
– goitre, 220
– hypothyroïdie, 266, 274
– nodule thyroïdien, 228
– thyrotoxicose, 249
TSHus, 263
Tuberculose bilatérale des surrénales, 302
Tumeur(s)
– à hCG, 66
– de l'endomètre, 11
– de l'hypohyse, 279
– de l'ovaire, 11, 64
– – sécrétant de l'hCG, 488
– – sécrétant des androgènes, 486
– – sécrétant des œstrogènes, 485
– des surrénales, 207, 290
– du sein, 11
– du testicule, 71, 493
– – inclusions surrénaliennes, 495
– endocrines duodéno-pancréatiques, 489
– – insulinome, 213, 490
– hypophysaire, 57, 61, 119
– sécrétant des œstrogènes, 320
– sécrétant hCG, 320, 488
Typage HLA, 326

U

Ulipristal acétate, 17
Utérus impubère, 67

V

Varicocèle, 22
Vasopressine, 465
VEGF, 368
Vergetures pourpres, 288
VHL, 204
VIH, 303
Vipome, 490
Vitamine A, 481
Vitamine D, 103, 458, 476
Vitiligo, 302, 328, 396
VLDL, 177–178
Volume testiculaire, 23, 30, 53, 62

X

Xanthélasma, 169
Xanthomatose éruptive, 396
Xanthome tendineux, 170

Z

ZnT8, 328

472368 – (I) – (8) – Silk70
Elsevier Masson S.A.S.
65 rue Camille Desmoulins
92442 Issy-les-Moulineaux Cedex
Dépôt légal : octobre 2016

Composition : SPI

Imprimé par Printer Trento