

# Sémiologie endocrinologique et métabolisme

F. AMIOT  
B. AUGENDRE-FERRANTE  
M. GUITTARD  
S. JOANNIDIS  
L. PERLEMUTER

# Antéhypophyse

## POUR COMPRENDRE

L'antéhypophyse a un double rôle glandulaire : d'une part, elle fabrique l'hormone de croissance ou GH (growth hormone) et la prolactine (PRL) ; d'autre part, elle sécrète des stimulines qui ont pour rôle d'agir sur des glandes « périphériques » : thyroïde, gonades, surrénales (tableau I).

## Les hormones hypophysaires

### A - Somathormone (STH) ou growth hormone (GH)

#### Structure

La STH est une chaîne polypeptidique à très forte spécificité d'espèce.

#### Localisation

Les cellules somatotropes forment environ 50% de l'antéhypophyse. Elles sont situées principalement dans les parties latérales du lobe antérieur.

#### Sécrétion

La sécrétion de STH est sous la dépendance d'un GRF (growth hormone-releasing factor) hypothalamique et inhibée par un polypeptide. Elle est augmentée en cas d'hypoglycémie et pendant les moments de sommeil. Elle est mise au repos par l'hyperglycémie.

#### Mode d'action

La STH permet la synthèse et l'action de facteurs de croissance : les **somatomédines**, encore appelés **IGF** (insulin-like growth factors) I et II qui agissent sur tous les tissus possédant des récepteurs spécifiques, plus particulièrement les cartilages de croissance, les os et les muscles.

#### En pathologie

L'élévation de la somathormone est le critère majeur du diagnostic d'**acromégalie**. Les **hypopituitarismes** sont de diagnostic plus difficile, et reposent sur les tests de stimulation qui montrent l'absence de réponse de la STH.

### B - Prolactine (PRL)

#### Structure

La prolactine est sécrétée par des cellules à PRL représentant 20 à 25% des cellules antéhypophysaires. Elles se multiplient pendant la grossesse.

#### Sécrétion

La sécrétion de prolactine est faible car elle est inhibée par le tonus dopaminergique hypothalamique. Elle reste au-dessous de 30 ng/ml. Elle n'augmente notablement qu'au cours de la grossesse.

#### Effets biologiques

Au niveau de la glande mammaire, sécrétion de deux enzymes clés de la fabrication du lait : la lactose-synthétase et l' $\alpha$ -lactalbumine.

#### En pathologie

Le dosage de la prolactine permet de faire le diagnostic des hyperprolactinémies organiques (hyperplasies ou tumeurs hypophysaires) ou fonctionnelles.

## Les stimulines hypophysaires

### A - Corticotrophine (ACTH)

#### Structure

L'ACTH est une molécule polypeptidique fabriquée à partir d'une préprohormone : pro-opiomélanocortine ou POMC dont le clivage donne naissance à plusieurs produits actifs :  $\beta$ LPH ou  $\beta$ -lipotropine,  $\beta$ -endorphine, ACTH,  $\alpha$ MSH,  $\beta$ MSH,  $\gamma$ MSH, met-enképhaline.

#### Sécrétion

L'ACTH est sécrétée de façon continue mais à des taux variables suivant les heures. Il existe un **rythme nyctéméral**, avec un minimum entre 22 h et 2 h, les taux plasmatiques étant alors pratiquement indétectables. Puis l'ACTH est ensuite sécrétée par pulses toutes les 15 minutes en moyenne. Les taux maximaux se situent vers 8 h du matin, atteignant 60 à 80 pg/ml.



### Régulation

L'ACTH est physiologiquement sous la dépendance du cortisol. La sécrétion basale de l'hormone est freinée par l'augmentation des taux circulants de cortisol, et stimulée en cas de baisse de l'hormone surrénale.

### Mode d'action

#### **- Sur la surrénale**

L'ACTH agit sur les cellules des couches réticulée et fasciculée de la corticosurrénale. Elle stimule en fait la production de l'ensemble des hormones.

#### **- Les actions extrasurréaliennes**

L'ACTH mobilise la graisse à partir des adipocytes. Elle exerce une action antioedémateuse au cours de tumeurs malignes neurologiques.

### En pathologie

L'ACTH est élevée dans les tumeurs de l'hypophyse telle la maladie de Cushing, freinée dans les hyperfonctionnements surréaliens primitifs.

## **B - Hormones gonadotropes : FSH et LH**

### **FSH**

#### Structure

La FSH est une hormone polypeptidique formée de deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ . FSH et LH sont présentes dans les mêmes cellules, mais on trouve également des cellules ne sécrétant qu'une seule des deux hormones.

#### Sécrétion

Les variations de niveau de FSH sont rythmées au cours du cycle menstruel : la FSH augmente régulièrement dans la première partie du cycle, jusqu'à un pic avant le déclenchement de l'ovulation.

Elle diminue ensuite dans la phase postovulatoire, reste en plateau plusieurs jours avant de s'effondrer avant la menstruation.

La GnRH hypothalamique assure la pulsativité normale de la sécrétion de FSH.

#### Effets biologiques

##### **- Sur l'ovaire**

La FSH intervient dans le processus de recrutement des follicules primordiaux. Le follicule sécrète des  $\alpha$  et  $\beta$

**inhibines**, qui inhibent la sécrétion de FSH par l'hypophyse, empêchant ainsi la croissance d'autres follicules primordiaux.

##### **- Sur le testicule**

La FSH a essentiellement pour action de développer la spermatogénèse dans les tubes séminifères et de stimuler la testostérone.

### **LH**

#### Structure

La LH est formée de deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ , sécrétées par les mêmes cellules antéhypophysaires.

#### Sécrétion

##### **- Chez la femme**

Sous l'influence de l'horloge hypothalamique, la LH est sécrétée, à partir de la puberté, toutes les 90 minutes. C'est en fait le rétrocontrôle de l'oestradiol qui va moduler la sécrétion de la LH.

##### **- Chez l'homme**

La spermatogénèse est continue ainsi que la sécrétion androgénique

#### Effets biologiques

La LH a une action majeure sur la stéroïdogénèse.

##### **- Chez la femme**

Elle stimule les cellules de la thèque interne de l'ovaire qui produit les androgènes et provoque l'activation de l'**aromatase** qui transforme les androgènes en œstrogènes dans les cellules de la granulosa.

Elle déclenche l'ovulation et elle stimule la synthèse des hormones par le corps jaune après la ponte ovulaire.

##### **- Chez l'homme**

Elle entraîne la production de testostérone par les cellules de Leydig du testicule.

##### **- Dans les deux sexes**

La LH provoque la synthèse des récepteurs des lipoprotéines, de la prolactine, et des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques.

#### Régulation de la sécrétion

##### **- Chez la femme**

Le principal régulateur de la sécrétion de LH est le 17  $\beta$ -œstradiol qui agit lui-même sur la GnRH (cf. Ovaires).

##### **- Chez l'homme**

Les androgènes ont une action suppressive sur la sécrétion de LH. Tout se passe comme si le cerveau, même adulte, avait subi une différenciation sexuelle.



### En pathologie

Les dosages de LH permettent d'explorer le cycle menstruel et surtout la régulation hypophysogonadique. Le test à la LHRH est très utilisé.

Les tumeurs gonadotropes ne sont pas exceptionnelles en pathologie.

## **C - Thyréostimuline (TSH)**

### Structure

La TSH est une hormone glycoprotéique formée de deux sous-unités dissemblables :

- la sous-unité  $\alpha$  est codée par le même gène que FSH, LH, HCG ;
- la sous-unité  $\beta$  est synthétisée de la même façon mais elle est plus volumineuse.

### Sécrétion

La TSH a un taux plasmatique de 1 à 4 ng/ml, réglé par le niveau des hormones thyroïdiennes et sous la dépendance de la TRH hypothalamique.

### Effets biologiques

Son action est double : elle entraîne une importante prolifération du nombre et de la taille des cellules thyroïdiennes et elle provoque une sécrétion de T3 et T4.

### En pathologie

Le dosage de TSH est intéressant dans le diagnostic des hypothyroïdies, permettant de distinguer celles qui sont d'origine hypophysaire de celles qui sont thyroïdiennes (TSH élevée). En revanche, les tumeurs à TSH sont exceptionnelles.

Axes	Neurohormones hypothalamiques	Hormones hypophysaires	Glandes périphériques cibles et hormones
Axe thyroïdien	TRH (thyrotropin-releasing hormone)	TSH (thyroid-stimulating hormone)	Thyroïde (thyroxine, triiodothyronine)
Axe gonadique	LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone)	FSH (follicle-stimulating hormone) LH (luteinizing hormone)	Gonade : follicule ovarien ou spermatogénèse Tissu interstitiel : œstrogènes ; progestérone ; testostérone
Axe surrénal	CRH (corticotropin-releasing hormone)	ACTH (adrenocorticotrophic hormone)	Corticosurrénale : glucocorticoïdes, androgènes, minéralocorticoïdes
Axe de la somathormone	GRF (stimulant) Somatostatine (SRIF) (freinage)	STH (somathormone) - 64	Somatomédines (foie)
Axe de la lactation	PIF (prolactin inhibiting factor), DOPA	Prolactine	Glandes mammaires Gonades
Axe de la pigmentation	?	βLPH (fragments)	Mélanocytes

Tableau I. — Les sécrétions antéhypophysaires.



# L'insuffisance antéhypophysaire

## A - Le syndrome clinique

Il traduit la triple insuffisance thyroïdienne, surrénale et gonadique. Il comporte cinq signes majeurs.

### 1. L'asthénie

Elle est importante, progressive et de caractère organique (augmentée par l'effort, elle est plus marquée en fin de journée).

### 2. Les lipothymies

Ce sont des malaises généraux avec sensation de déroboement des jambes avec perte de connaissance. Elles sont de plus en plus fréquentes, surtout à l'effort.

### 3. Les signes cutanés

Ils sont au premier plan et permettent le diagnostic lorsqu'il est évoqué. Ils témoignent du déficit en hormone de croissance et en corticotrophine.

La **pâleur** est souvent impressionnante, liée autant à l'anémie qu'à la dépigmentation.

La **dépigmentation**, liée à l'absence de substances stimulant la mélanine, est généralisée mais particulièrement nette aux mamelons et aux muqueuses génitales.

La **dépilation** : les poils sont rares, voire absents au niveau des régions normalement pileuses : pubis, aisselles, bras, jambes. Chez l'homme la barbe et la moustache sont rares.

L'**atrophie cutanée** : la peau est fine, légèrement plissée, laissant apparaître de très petites mais nombreuses rides aux commissures des lèvres et des paupières.

### 4. L'hypotension artérielle

Elle est plus ou moins marquée, plus importante en orthostatisme, avec un pincement de la différentielle.

### 5. Les troubles sexuels

#### a) **Fonctionnels :**

- Chez la femme : l'aménorrhée est le symptôme

majeur. Elle est précoce, constante et isolée, en particulier **sans bouffées de chaleur**.

- Chez l'homme : l'impuissance est précoce et souvent motif de consultation.

#### b) **Physiques :**

- Chez la femme : atrophie de la vulve et du vagin ; diminution du volume utérin.

- Chez l'homme : atrophie de la verge et du testicule.

## B - Les examens biologiques

### 1. Les examens hormonaux mettant en évidence les déficits glandulaires périphériques

Il existe évidemment une triple insuffisance surrénale, thyroïdienne et gonadique.

L'**insuffisance surrénale** se manifeste par la baisse de la cortisolémie à 8 h du matin.

En revanche, les niveaux de l'aldostérone sont relativement conservés car leur synthèse n'est qu'en faible partie dépendante de l'hypophyse.

L'**insuffisance thyroïdienne** est d'intensité variable. Les taux de T3 et T4 peuvent être plus ou moins abaissés. Le taux très bas de TSH devant une hypothyroïdie est d'une grande valeur pour orienter vers une origine hypophysaire.

### L'**insuffisance gonadique** :

- Chez la femme, l'existence d'une aménorrhée rend inutile le dosage d'œstradiol et plus encore de progestérone.

- Chez l'homme, le taux de testostérone est effondré.

### 2. Les examens généraux

- La NFS montre une anémie hypochrome hyposidérémique.

- L'ionogramme sanguin montre une hyponatrémie (souvent profonde).

- La glycémie à jeun est basse.

- La cholestérolémie est souvent basse.

### 3. Les tests directs de l'insuffisance antéhypophysaire

Ces tests rendent en général inutiles les tests de stimulation des glandes périphériques (**test au Synacthène®** par exemple). Comme les différentes cellules sécrétrices de l'antéhypophyse sont incapa-



bles de répondre à la stimulation des neurohormones hypothalamiques, c'est à ces tests de stimulation que l'on recourt, à la fois pour affirmer le diagnostic et évaluer l'importance du déficit antéhypophysaire.

Le **test à la TRH** montre une absence de réponse portant à la fois sur la TSH et la prolactine.

Le **test à la LHRH** met en évidence le déficit global de réponse de FSH et de LH.

Le **test à la métopirone** est progressivement remplacé par le test à la CRH. Le test est négatif mais demande une certaine prudence dans sa pratique car il peut entraîner une crise d'insuffisance surrénale.

Le **test à la CRH** : la CRH peut maintenant être utilisée pour stimuler la sécrétion d'ACTH ; cependant, peu de laboratoires en disposent.

Les **tests de stimulation de la somathormone** : le test à l'hypoglycémie a été utilisé. Il est efficace mais peut être dangereux (risque d'hypoglycémie).

La stimulation par les acides aminés basiques (arginine, ornithine) ou par le glucagon (couplé à la DOPA ou au propranolol) est préférable ; elle montre l'absence de réponse de la GH.

## L'acromégalie

### A - Définition

Définie depuis 1886 (Pierre Marie) comme « une hypertrophie singulière et non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique », l'acromégalie est provoquée par une hypersécrétion permanente et élevée d'hormone de croissance, liée à une prolifération des cellules somatotropes.

L'acromégalie est une maladie rare (40 cas par million d'habitants). Il existe une prépondérance féminine avec un maximum de fréquence vers 30 à 40 ans.

La gravité de l'affection est attestée par une mortalité essentiellement due aux complications cardiovasculaires. La morbidité est en relation avec la fréquence du diabète et l'insuffisance respiratoire liée aux déformations de la cage thoracique.

## B - Les étiologies

### 1. Les tumeurs

Les tumeurs hypophysaires représentent 95 % des lésions sécrétantes.

### 2. Les hyperplasies

Elles représentent de 2 à 5 % des causes de l'acromégalie.

## C - Le syndrome clinique

### 1. Le syndrome hormonal

L'**hypersécrétion de GH** est responsable d'une hypertrophie de tous les organes.

- La tête est allongée dans le sens vertical. Le nez est proéminent, les lèvres épaisses, le menton prognathe. La saillie des arcades sourcilières et les rides profondes donnent au visage un aspect simiesque (fig. 1 et 2).

- Les mains sont larges et épaisses, « en battoir ». Les doigts apparaissent comme courts et boudinés (fig. 3).

- Les pieds sont élargis et épaissis, surtout au niveau du talon.

- Le tronc : il existe une gibbosité plus ou moins accentuée avec une saillie en avant du sternum, réalisant la double bosse de Polichinelle.



Figure 1. — Acromégalie. Aspect du visage de face (cliché Dr Cénac).





Figure 2. — Acromégalie. Aspect du visage de profil (cliché Dr Cénac).



Figure 3. — Acromégalie. A gauche, main normale ; à droite, main d'acromégale (cliché Dr Cénac).

- Les viscères : il existe une hypertrophie du cœur, de l'intestin, des reins, du foie et de la glande thyroïde.

**L'hypertension artérielle :** son mécanisme est complexe. Elle doit être dépistée et traitée car elle est un des facteurs de risque majeurs chez l'acromégale.

**Le diabète** est une conséquence de l'action de la GH. Il est plus souvent non insulino-dépendant qu'insulino-dépendant.

## 2. Le syndrome tumoral

Les **céphalées**, dues à la tumeur intrasellaire, sont fréquentes, souvent pulsatiles, surtout rebelles aux traitements habituels.

Les **troubles de la vue** sont dus à la compression du chiasma optique et se manifestent typiquement par une **hémianopsie bitemporale** (fig. 4).

L'examen du champ visuel à l'appareil de Goldmann permet de mettre le trouble de la vision en évidence et de suivre son évolution.

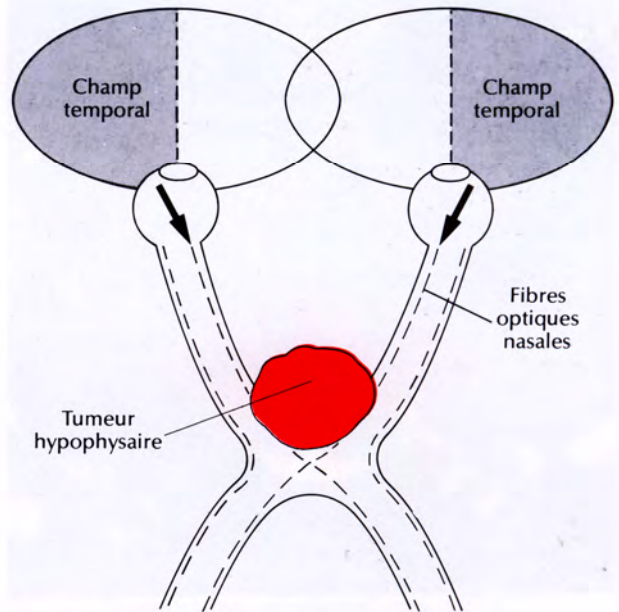


Figure 4. — Atteinte chiasmatique d'origine hypophysaire. L'atteinte des fibres nasales provoque une hémianopsie bitemporale.

## D - Le syndrome radiologique

### 1. Le retentissement hormonal

- Sur la **colonne vertébrale** (rhumatisme acromégalique) : les vertèbres sont déformées, hypertrophiées avec des ostéophytes.
- Sur les **reins** : lithiase rénale fréquente.

### 2. Les signes tumoraux

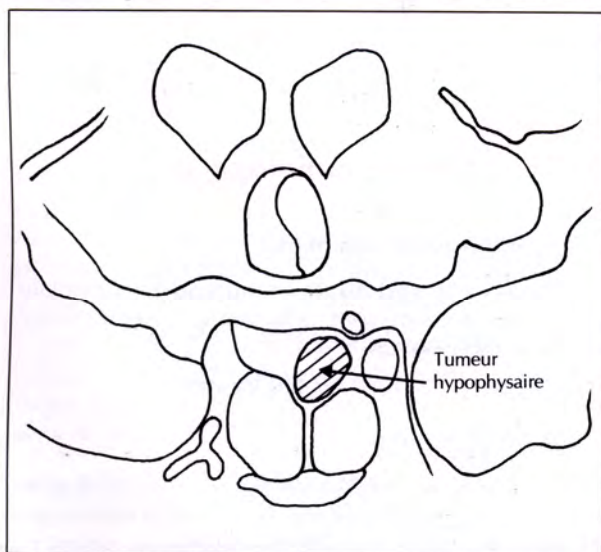
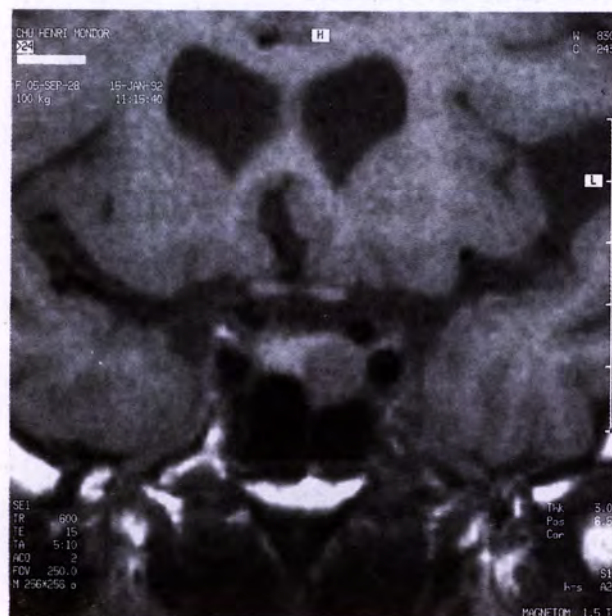
L'apparition des méthodes d'imagerie sophistiquées telles que la tomодensitométrie (scanner) et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (RMN) a permis de bien préciser les caractères des tumeurs à STH.



- Sur les **radiographies simples de la selle turcique** (face et profil) : la selle turcique est augmentée de volume avec trois signes particuliers : une hypertrophie des clinoides, une hypertrophie du tubercule de la selle (bec acromégalique) et une déminéralisation de la lame quadrilatère.

Lorsque la tumeur érode les parois de la selle, elle donne un aspect en « double fond ».

- Au **scanner** et à l'**imagerie par résonance magnétique nucléaire** (fig. 5) : les images permettent de



**Figure 5.** — Tumeur hypophysaire. Aspect en résonance magnétique nucléaire.

préciser le volume, la situation de la tumeur à l'intérieur de l'hypophyse et ses extensions extrasellulaires.

## E - Le syndrome biologique

### 1. Les signes indirects

Ils gardent un certain intérêt de dépistage. On peut constater :

- une hyperphosphorémie, qui est pratiquement constante et souvent témoin d'évolutivité ;
- une hypercalciurie ;
- une hypercholestérolémie ;
- une anémie de dilution avec hypervolémie.

### 2. L'hypersécrétion de somathormone

C'est la mise en évidence de l'hypersécrétion de STH qui signe l'acromégalie.

#### L'hypersécrétion de STH :

- Les dosages de base : le taux normal de STH à jeun est inférieur à 5 ng/ml de plasma. Lorsque le taux de STH est supérieur à 15 ng/ml à jeun, le diagnostic est certain. Dans les cas où les taux sont douteux les épreuves dynamiques sont essentielles.
- Test de freinage : l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) : chez les sujets normaux, le taux de STH baisse en dessous de 2 ng/ml 60 minutes après charge en glucose. En cas d'acromégalie, l'épreuve est négative dans plus de 95% des cas.

**L'augmentation du taux des somatomédines :** le dosage de la somatomédine C (IGFI) (N = 0 à 2,5 ng/ml) est élevé au cours de l'acromégalie et bien corrélé aux signes cliniques.

**Les tests à la L-dopa ou à la bromocriptine :** 500 mg de L-dopa per os provoquent chez 60 à 70% des acromégales une diminution paradoxale de la STH, supérieure à 50% des taux de base.

**Le test à la TRH :** chez le sujet normal, l'administration IV de 200 µg de TRH ne stimule pas la sécrétion de STH, alors qu'elle donne des résultats paradoxaux en cas d'acromégalie.



# Les hyperprolactinémies

Les hyperprolactinémies sont fréquentes : beaucoup sont médicamenteuses, mais il faut surtout reconnaître les tumeurs hypophysaires sécrétant de la prolactine ou **prolactinomes**.

## A - Le syndrome clinique

### 1. Chez la femme

Deux symptômes marquent l'hyperprolactinémie :

L'**aménorrhée** est précoce, constante, parfois précédée d'une période de spanioménorrhée.

La **galactorrhée** est en rapport avec l'intensité de l'hyperprolactinémie mais aussi avec le volume des glandes mammaires. L'écoulement lactescent par le mamelon est souvent spontané. Il est de toute façon retrouvé à la pression douce des mamelons par l'examineur. La galactorrhée est multipore (contrairement aux cancers des canaux galactophores).

### 2. Chez l'homme

L'**impuissance** est précoce et constitue souvent le motif de consultation

La **gynécomastie avec galactorrhée** est moins constante mais oriente plus directement le diagnostic.

### 3. Dans les deux sexes

On peut observer des symptômes de tumeur hypophysaire : céphalées, troubles de la vision.

## B - Les examens biologiques

### 1. Le dosage de prolactine de base

C'est le dosage essentiel, nécessaire et souvent suffisant au diagnostic.

Des taux dépassant 30 ng/ml montrent l'hyperprolactinémie. Au-delà de 100 ng/ml, une tumeur hypophysaire est probable.

### 2. Les tests de stimulation

En cas de doute, certains auteurs font un test à la TRH. Des taux élevés et identiques seraient en faveur d'une tumeur.

## C - Les examens radiologiques

Les **radios simples de la selle turcique** : un agrandissement de la selle et une érosion des parois sont possibles mais une selle turcique normale n'élimine pas le diagnostic de prolactinome.

La **tomodensitométrie** est souvent éloquent, permettant de voir la tumeur et d'en étudier les extensions vers le haut (+ + +) et vers les côtés.

L'**IRM** donne les meilleures images et est préférée par la majorité des auteurs. Elle montre bien la tumeur et ses extensions. Elle guide le geste chirurgical.

## D - Les causes des hyperprolactinémies

### Neurogènes

- Succion du mamelon
- Stimulation des nerfs thoraciques
- Brûlures thoraciques, plaies
- Traumatismes thoraciques

### Hypothalamiques

- Encéphalites, porphyries
- Granulomatoses, sarcoïdoses
- Cancers
- Selles turciques vides
- Tumeurs hypophysaires non à PRL

### Hypophysaires

- Prolactinomes
- Hyperplasies des cellules à PRL

### Endocriniennes générales

- Grossesse
- Œstrogènes (pilules)
- Hypothyroïdie
- Insuffisance surrénale

### Médicamenteuses

- Psychotropes (sulpiride, phénothiazine, butyrophénone)
- Antihypertenseurs (méthylidopa, réserpine)
- Antémétiques (métoclopramide)
- Bloqueurs des récepteurs H2 (cimétidine)
- Opiacés (méthadone)
- Éthinylestradiol (+ + +)
- des « pilules » contraceptives

Tableau II. - Causes des hyperprolactinémies

# Posthypophyse

## POUR COMPRENDRE

La posthypophyse a pour rôle d'économiser l'eau en sécrétant en cas de besoin l'**hormone antidiurétique (ADH)**.

### Structure

C'est un octapeptide de structure cyclique. Il dérive d'une prohormone qui est ensuite scindée en une préhormone qui est elle-même clivée en vasopressine et neurophysine.

### Sécrétion

L'AVP (arginine - vasopressine) est l'hormone active. Elle est synthétisée au niveau des zones magnocellulaires des noyaux supraoptique et paraventriculaire de l'hypothalamus antérieur.

### Transfert et stockage de l'hormone

Les voies efférentes conduisent l'hormone vers le lobe postérieur de l'hypophyse où elle sera stockée. La totalité du processus de synthèse et de transport de la vasopressine dure environ 1 heure et demie.

L'ADH est dosable dans le sang et les urines. Les quantités détectées pour une osmolarité plasmatique de 280 mOsm/kg sont inférieures à 2 pmol/l (= pg/ml). Elles atteignent 10 à 12 pmol/l lorsque l'osmolarité plasmatique est de 310 mOsm/kg.

La demi-vie de l'hormone est très courte : 10 à 20 minutes.

### Régulation de la sécrétion

- L'osmorégulation est certainement le mécanisme essentiel : il permet d'économiser rapidement l'eau de l'organisme.

- La barorégulation s'effectue par deux types de barorécepteurs : les barorécepteurs à haute pression, sensibles aux variations de la pression artérielle au niveau de la crosse de l'aorte et de la bifurcation carotidienne, et les barorécepteurs à basse pression, sensibles aux variations de la volémie, situés au niveau de l'oreillette, surtout la gauche.

- Les autres mécanismes régulateurs : les nausées et vomissements, l'hypoglycémie, le stress, la douleur pourraient être des stimulants importants de la sécrétion de vasopressine.

### Effets physiologiques

L'ADH a pour effet de retenir dans l'organisme l'eau dont la réabsorption n'est pas obligatoire, soit 20 litres sur les 180 litres filtrés par 24 heures par le rein.

L'essentiel des effets physiologiques de l'ADH s'exerce donc **sur le rein**.

Ce sont la régulation de la perméabilité à la pression de l'eau et, dans une moindre mesure, la perméabilité à la diffusion des tubes collecteurs.

Deux types de cellules (V1 et V2) contribuent à la réabsorption de l'eau : la quantité d'eau dépendant de l'ADH est environ de 20 litres par 24 heures sur les 180 litres filtrés par le rein.

### En pathologie

- L'insuffisance en ADH définit le diabète insipide.
- L'excès d'ADH constitue le syndrome de Schwartz-Bartter.

## Le diabète insipide

### A - Les signes cliniques

Le diabète insipide se manifeste par une polyuro-polydipsie.

#### 1. La polyurie

Elle est **importante** : de 6 à 8 litres par 24 heures, parfois plus et surtout **permanente**.

Elle ne s'accompagne d'aucun élément anormal dans les urines : elle est **isolée**.

Sa densité est celle de l'eau.

#### 2. La polydipsie

Elle accompagne la polyurie.

La soif est impérieuse, insatiable et ininterrompue, diurne et nocturne.



**Au total :** un syndrome aussi spectaculaire, sans altération de l'état général ni anomalie de l'examen physique, impose pratiquement le diagnostic.

## B - Les signes biologiques

Aucun examen statique n'a d'intérêt, sinon pour vérifier que tout est normal : ionogramme sanguin et urinaire, glycémie, calcémie.

### 1. L'épreuve de restriction hydrique

Elle a pour but de mettre en évidence la possibilité ou non pour le sujet de concentrer ses urines lorsqu'on le prive d'eau. L'impossibilité de concentrer les urines prouve l'absence d'hormone antidiurétique.

#### a) Technique

L'épreuve doit être faite en milieu hospitalier, sous surveillance stricte du poids, de la diurèse et de la pression artérielle.

Elle permet de mesurer pendant quelques heures :

- le volume urinaire,
- l'osmolarité plasmatique et urinaire,
- la clairance de l'eau libre,
- l'ADH plasmatique.

#### b) Résultats

Une **épreuve positive** (concentration des urines lors de la privation d'eau) :

- est bien supportée ;
- ne s'accompagne pas de perte de poids notable ;
- s'accompagne d'une augmentation de la densité des urines tandis que le volume de la diurèse diminue : en conséquence, la clairance de l'eau  $C_{H_2O}$  se négative :

$$C_{H_2O} = V(1 - U_{osm}/P_{osm})$$

$V$  = volume urinaire en ml/mn ;

$U_{osm}$  = osmolarité urinaire ;

$P_{osm}$  = osmolarité plasmatique ;

- s'accompagne d'une élévation des taux d'ADH.

Une **épreuve négative** est mal supportée, avec angoisse et perte de poids rapide. Les urines restent diluées ( $C_{H_2O}$  positive). Il n'y a pas d'augmentation de l'ADH plasmatique.

### 2. L'administration d'hormone antidiurétique

On utilise de l'arginine-vasopressine administrable par inhalations (DDAVP ou Minirin®). Elle a pour but de faire la différence entre :

- un **diabète insipide vrai** par déficit en ADH : l'administration d'ADH est efficace car le rein est indemne ;

- un **diabète néphrogénique** : l'ADH est ici inefficace.

## C - Le diagnostic différentiel

Le diabète insipide peut être confondu avec une **potomanie**, c'est-à-dire un besoin incoercible d'absorber des boissons alors que l'appareil hypophysaire est indemne.

En cas de potomanie, l'épreuve de restriction hydrique est en général positive.

## D - Les causes

Le diabète insipide est provoqué par les lésions détruisant la région infundibulo-tubérienne :

- traumatismes,
- tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire : méningiome, gliome, craniopharyngiome ;
- maladies générales : ce sont surtout des maladies systémiques. Les moins rares sont : sarcoïdose, hémopathie, histiocytose, méningite.

## Le syndrome de Schwartz-Bartter (SIADH)

La sécrétion d'ADH peut être en excès absolu ou inadaptée par rapport aux besoins, raison pour laquelle on l'appelle « sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique » ou SIADH. Elle entraîne une rétention d'eau dans l'organisme mais uniquement dans le secteur intracellulaire : il n'y a pas d'œdèmes.

## A - Les signes cliniques

Ils réalisent un tableau d'« intoxication par l'eau ».

### 1. L'asthénie

Elle est profonde, permanente et s'accompagne d'une anorexie marquée.

### 2. Les troubles neurologiques

Ils sont au premier plan et comportent : obnubilation, somnolence, confusion, désorientation pouvant évoluer spontanément vers le coma.

### 3. Les signes digestifs

Ils sont à type de nausées, vomissements, constipation.

## B - Les signes biologiques

Ils sont témoins de l'inflation hydrique des différents secteurs de l'organisme et de la perte relative de sel.

### 1. L'hyponatrémie

Symptôme majeur, très souvent à l'origine de la découverte du syndrome. La natrémie est très basse (115 à 120 mmol/l).

Elle est responsable de la baisse de l'osmolalité plasmatique, de la protidémie, de l'hématocrite.

### 2. L'hypernatrurie

La perte de sel est constante, régulière mais ne s'accompagne pas d'une perte équivalente des autres ions.

### 3. La clairance de l'eau libre

Elle est constamment négative. C'est un critère fondamental du diagnostic.

### 4. L'épreuve de restriction en eau

Elle permet toujours d'améliorer la symptomatologie clinique et biologique. A ce titre, c'est une épreuve dont la valeur est à la fois diagnostique et thérapeutique.

### 5. Les dosages de l'ADH

Ils peuvent être faits dans le plasma, les urines, voire dans une tumeur.

L'élévation de l'ADH est la preuve formelle de la SIADH.

## C - Les causes

La SIADH est le plus souvent en rapport avec une sécrétion anormale et inadaptée par une tumeur maligne, mais quelques autres mécanismes doivent être connus :

### 1. Les tumeurs

Cancers : cancer bronchique, cancer de l'estomac ou du pancréas, lymphomes, sarcomes.

### 2. Les causes pulmonaires

Toutes les pathologies sévères peuvent provoquer une SIADH.

### 3. Les causes neurologiques

Ce sont les plus nombreuses. Elles peuvent être :

- tumorales : gliomes, astrocytomes, craniopharyngiomes ;
- infectieuses : méningites purulentes ou tuberculeuses, encéphalite herpétique, polyradiculonévrite ;
- vasculaires : hémorragies cérébrales ou cérébro-méningées ;
- traumatiques ;
- essentielles : SIADH accompagnant un certain nombre de crises d'épilepsie.



# Thyroïde

## POUR COMPRENDRE

### A - Hormones thyroïdiennes

#### Synthèse

La thyroïde sécrète des hormones dont le rôle est d'accélérer les processus cellulaires de l'organisme (fig. 6).

Les hormones sont élaborées à partir de l'iode absorbé par l'organisme et capté par la thyroïde (200 à 300  $\mu\text{g}$  par jour) et un acide aminé aromatique : la **tyrosine**.

Les deux hormones fabriquées par la thyroïde sont la tétraiodothyronine ou thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3) qui est l'hormone active. La T4 sécrétée en plus grande quantité que la T3 est la forme circulante et elle est convertie en T3 par les cellules réceptrices.

#### Effets des hormones thyroïdiennes

Ils se font sentir sur l'organisme tout entier (température, consommation d'oxygène) mais plus particulièrement sur certains tissus : les muscles (surtout le cœur), le système nerveux, le tube digestif (tableau III).

#### Régulation

Le taux circulant des hormones thyroïdiennes est maintenu constant par une régulation hypothalamo-hypophysaire. Lorsque le taux de T4-T3 baisse, l'hypothalamus sécrète de la TRH (thyrotropin releasing hormone) qui entraîne la sécrétion par l'hypophyse de TSH (thyrotropin stimulating hormone) qui stimule la thyroïde. Lorsque le taux de T4 et T3 s'élève, on observe le phénomène inverse.

### B - Pathologie thyroïdienne

- La pathologie hormonale se révèle donc par des syndromes d'hyper ou d'hypothyroïdie. L'hyperthyroïdie s'observe lorsque la glande thyroïde fabrique une trop grande quantité de T4 et T3 : le plus souvent, il s'agit d'une stimulation d'origine immunitaire (maladie de Graves ou de Basedow). L'hypothyroïdie survient lorsque la glande est bloquée ou détruite (chirurgie, pathologie immunitaire).

- La pathologie tumorale comporte le développement de tumeurs plus souvent bénignes (adénomes, kystes) que malignes (cancers). Il faut souligner que seuls les adénomes dits « toxiques » sont susceptibles de sécréter des quantités exagérées de T4 et T3.

- La pathologie immunitaire provoque une inflammation (thyroïdite) qui peut être subaiguë (thyroïdite de De Quervain) ou chronique (thyroïdite de Hashimoto).

C'est par le biais des phénomènes immunitaires qu'on peut aussi voir survenir des hyper ou des hypothyroïdies.

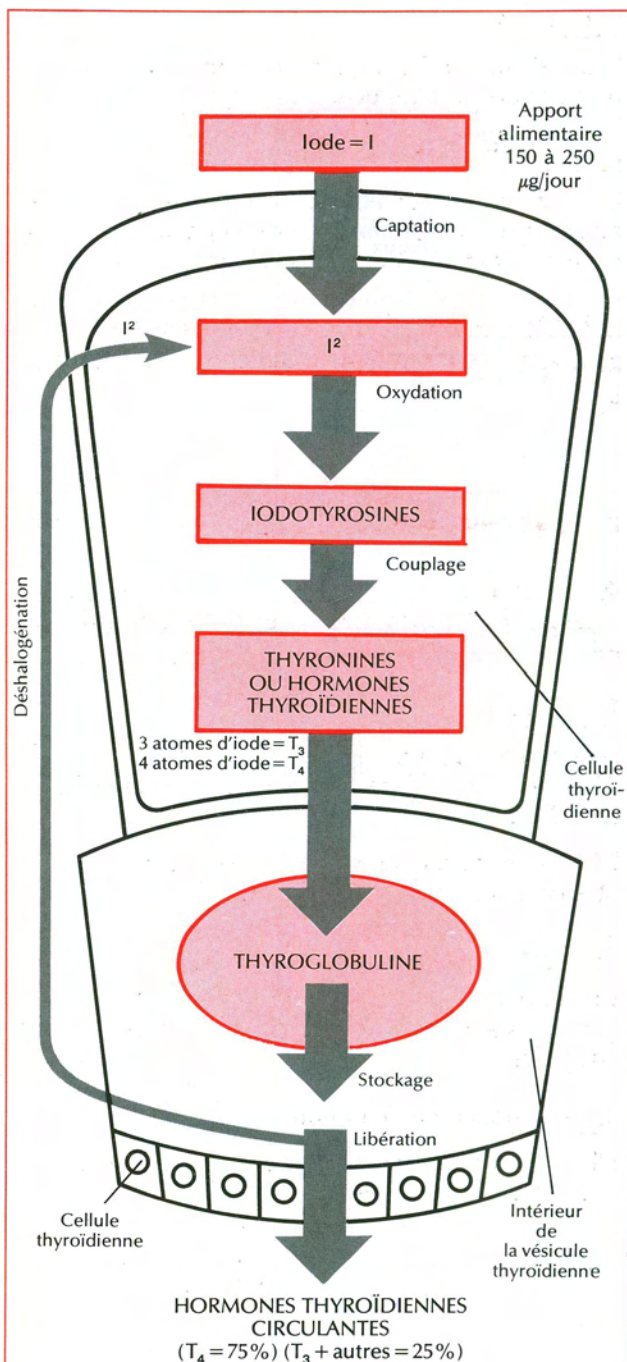


Figure 6.— Biosynthèse et libération des hormones thyroïdiennes (d'après J. Hazard et L. Perlemuter).



Hyperthyroïdies		Hypothyroïdies
<b>Cœur</b>	Tachycardie Débit cardiaque / Troubles du rythme (tachyarythmie)	Bradycardie Débit cardiaque \
<b>Muscles</b>	Décontraction rapide Fatigue	Myotonie Crampes Décontraction lente
<b>Système nerveux</b>	Nervosité Agressivité Hyperémotivité Confusion	Apathie Ralentissement Dépression
<b>Tube digestif</b>	Diarrhée	Constipation
<b>Thermogénèse</b>	Sueurs, soif, chaleur moite des mains Thermophobie	Hypothermie, frilosité
<b>Hématopoïèse</b>	Leucopénie, neutropénie (par excès de catabolisme) Thrombopénie	Anémie (macrocytaire) par insuffisance de production

Tableau III. — Actions viscérales des hormones thyroïdiennes.



# Le syndrome d'hyperthyroïdie (thyrotoxicose)

Le syndrome de thyrotoxicose est lié à la production par la glande thyroïde d'une trop grande quantité d'hormones thyroïdiennes. Les conséquences en sont une **accélération du fonctionnement de tous les organes sensibles aux hormones thyroïdiennes**, mais plus particulièrement le cœur, les muscles striés, les systèmes nerveux et les métabolismes.

## A - Les signes cliniques

### 1. Les manifestations générales

Elles sont dues à l'hypermétabolisme.

- L'asthénie est constante, non spécifique, liée surtout à l'atteinte des muscles.

- L'amaigrissement est plus spectaculaire, entraîné par l'hypercatabolisme. Il réalise une fonte graisseuse mais surtout une diminution de la masse musculaire. Cet amaigrissement s'accompagne souvent d'un appétit augmenté.

- L'hyperthermie est modérée : 37,2 à 37,5 °C.

- La soif est importante et s'accompagne de sueurs profuses et de thermophobie.

### 2. Les troubles cardiaques

La tachycardie et les palpitations peuvent s'accompagner d'arythmie complète, voire d'insuffisance cardiaque.

### 3. Les troubles musculaires

La fatigabilité à l'effort est au premier plan.

### 4. Les troubles digestifs

L'accélération du transit intestinal se traduit par une diarrhée motrice, évoluant par poussées.

### 5. Les troubles nerveux

Le tremblement est rapide, permanent, exagéré par les émotions. On note aussi hyperexcitabilité, nervosité, insomnie avec agressivité, parfois bouffées d'excitation et même délires dans les formes sévères.

## B - Les signes biologiques

Les signes biologiques sont en rapport d'une part avec l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde — ce sont les signes de thyrotoxicose — et d'autre part avec l'étiologie de l'hyperthyroïdie : maladie de Basedow, adénome toxique, goitres nodulaires, hyperthyroïdies avec surcharge iodée.

### 1. Hormones thyroïdiennes

Le taux des hormones thyroïdiennes libres circulantes est élevé (les normes varient légèrement suivant les laboratoires) :

- T4 (tétraiodothyronine) : au-delà de 15  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  de plasma (N=4 à 12) ;

- T3 (triiodothyronine) : au-delà de 200  $\text{ng}/100\text{ ml}$  (N=80 à 180).

### 2. TSH hypophysaire

Le taux de TSH hypophysaire (dosage ultrasensible) est totalement effondré en dessous de 1  $\mu\text{U}/\text{ml}$ . La TSH ne s'élève pas après stimulation par la TRH.

### 3. Signes accessoires

Il existe également des signes accessoires :

- baisse du cholestérol sanguin,
- baisse de la créatine-phosphokinase (CPK),
- glycémie à jeun parfois pathologique,
- lymphopénie (à surveiller pendant le traitement).

## C - Les formes étiologiques du syndrome d'hyperthyroïdie

### 1. La maladie de Basedow

Il s'agit d'une maladie auto-immune frappant surtout la femme à l'âge moyen de la vie. Elle a un caractère génétique.

### 2. L'adénome toxique

Il s'agit d'une tumeur bénigne et sécrétante de la glande thyroïde.

### 3. Les surcharges iodées

Toute inondation de l'organisme par de l'iode peut saturer la glande thyroïde qui, après un moment de blocage (hypothyroïdie), s'échappe en hyperthyroïdie.



#### 4. Les thyrotoxicoses factices

Elles s'observent chez les personnes qui absorbent en cachette des hormones thyroïdiennes pour maigrir.

#### 5. Certaines thyroïdites

Le syndrome d'hyperthyroïdie s'observe à la phase aiguë, au moment où la thyroïde se vide de ses hormones.

### **D - Les examens complémentaires utiles pour le diagnostic**

Ce sont la courbe de fixation de l'iode radioactif, la scintigraphie, l'échographie, les examens immunologiques.

#### 1. Techniques

a) **La courbe de fixation des radio-isotopes par la thyroïde** : l'administration d'iode radioactif (IRA) est suivie d'une captation par la thyroïde que l'on mesure au bout de 2 heures, 6 heures et 24 heures. Normalement, 20 %, puis 40 % sont captés à la 2<sup>e</sup> puis à la 6-7<sup>e</sup> heure et la courbe redescend à la 24<sup>e</sup> heure.

b) **La scintigraphie** peut se faire avec l'IRA ou, mieux, avec le technétium, plus maniable. Elle montre une image de la glande thyroïde.

c) **L'échographie** permet, mieux que la scintigraphie, de montrer la morphologie de la glande thyroïde. En revanche, elle ne permet pas d'évaluer la fonction sécrétoire.

d) **Les examens immunologiques** sont parfois intéressants pour les études cliniques mais ne sont pas utiles au diagnostic de maladie de Basedow : ce sont les dosages des anticorps antithyroïdiens et antimicrosomes.

#### 2. Résultats

a) **Dans la maladie de Basedow** :

- la courbe de fixation montre une captation rapide et élevée de l'iode administré ;
- la scintigraphie montre une répartition homogène dans la glande ;
- l'échographie montre également (à moindre coût) le goitre homogène ;

- le taux des anticorps antithyroïdiens est légèrement positif. Le taux des immunoglobulines stimulantes est élevé.

b) **Dans l'adénome toxique** :

- la courbe de fixation est identique à celle de la maladie de Basedow ;
- la scintigraphie montre un nodule qui fixe tout l'iode, alors que le reste de la thyroïde est freiné, donc peu ou pas visible ;
- l'échographie montre également un nodule plein.

c) **Dans les hyperthyroïdies avec surcharge iodée** :

- la courbe de fixation est plate, la thyroïde étant bloquée par l'iode ;
- la cartographie est donc « blanche » ;
- à l'échographie, la thyroïde est augmentée de volume et homogène ;
- dans ce seul cas, le dosage de l'iodémie ou, mieux, de l'iodurie montre des chiffres beaucoup plus élevés que ne le voudrait le taux de l'hormonémie.

d) **Dans les thyrotoxicoses factices**, provoquées par l'absorption d'hormones thyroïdiennes dans le but de maigrir, le taux élevé d'hormones thyroïdiennes contraste avec la courbe de fixation plate, la cartographie blanche et l'iodurie normale.

## La maladie de Basedow

### **A - Définition**

C'est une variété particulière d'hyperthyroïdie d'origine immunitaire. L'hypersécrétion d'hormones est en rapport avec une stimulation permanente de la glande par les complexes immunitaires qui prennent la place de la TSH hypophysaire sur les récepteurs spécifiques. Les autres signes immunitaires sont l'exophtalmie, le myxoedème prétilial et le vitiligo.

C'est une affection fréquente surtout chez la femme.

### **B - La forme typique**

La forme typique associe cinq signes majeurs : goitre, exophtalmie, tachycardie, tremblement, amaigrissement, et des signes d'accompagnement.



## 1. Les signes cardinaux

### a) Le goitre

Visible dès l'inspection (fig. 7), de volume variable, il est :

- diffus sur les deux lobes de la glande ;
  - homogène, régulier, souple, indolore ;
  - mobile avec les mouvements de la déglutition ;
  - vasculaire (+++) : c'est là son caractère majeur.
- La palpation permet de reconnaître un frémissement très particulier : le thrill et, à l'auscultation, un souffle systolique est retrouvé.

Ce goitre est isolé, sans adénopathie ni signe de compression.

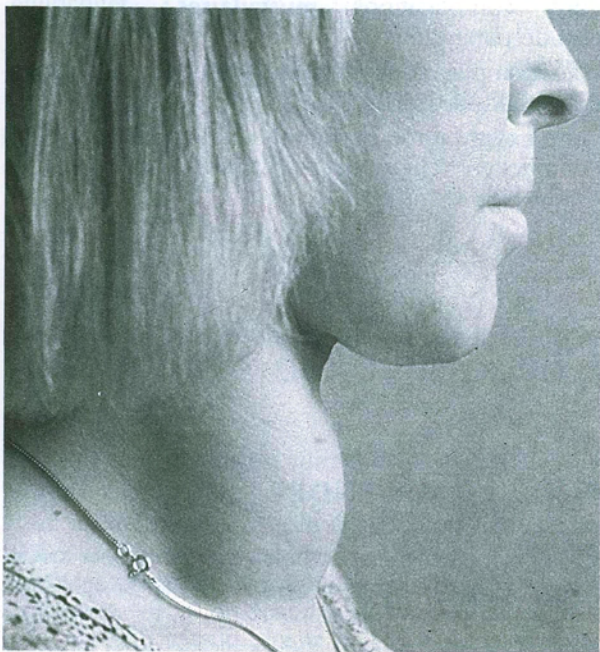


Figure 7. — Maladie de Basedow.  
De profil, le goitre est particulièrement évident (cliché Dr Cénac).

### b) L'exophtalmie

Caractéristique de la maladie de Basedow, elle permet de porter le diagnostic de cette affection (fig. 8). Elle est :

- généralement bilatérale et symétrique ; il existe cependant des formes unilatérales ;
- axile : les yeux ne sont pas déviés de leur axe.

Son importance est mesurée par l'exophtalmomètre de Hertel : elle dépasse le rebord de l'orbite de 18 à 20 mm (N < 16 mm). Au-delà, il s'agit d'exophtalmies sévères.



Figure 8. — Maladie de Basedow.  
De face, ce sont l'éclat du regard et l'exophtalmie qui frappent le plus (cliché Dr Cénac).

Elle s'accompagne de signes qui accentuent l'aspect tragique du regard : rétraction de la paupière supérieure, asynergie oculo-palpébrale (signe de De Graaf), bouffissure et pigmentation des paupières. Dans cette forme non compliquée, il peut y avoir un œdème de la conjonctive (chémose) mais pas de paralysies oculomotrices ni de lésions de la cornée ou du fond d'œil.

### c) La tachycardie

L'accélération de la fréquence cardiaque est un signe constant, de très grande valeur diagnostique.

En l'absence de complications elle est :

- régulière, mais s'exagère aux émotions ;
- rapide : 110 à 120 par minute ;
- permanente ;
- accompagnée de signes d'érithisme cardiaque : palpitations (+++), éclat des bruits du cœur.

### d) Le tremblement

C'est un tremblement :

- involontaire,
- permanent, mais s'exagérant aux émotions, diminuant au repos,
- fin, de faible amplitude, rapide, prédominant aux extrémités et mis en évidence par l'attitude du



serment au membre supérieur et de la pédale au membre inférieur.

#### e) L'amaigrissement

Il est rapide, de plusieurs kilos en quelques semaines, et surtout global, avec perte de graisses et de muscles. Fait essentiel, il contraste avec une conservation de l'appétit.

#### 2. Les autres signes

La **soif** est vive, de plusieurs litres par jour quelquefois.

La **thermophobie** oblige à se découvrir, à dormir la fenêtre ouverte.

L'**hyperthermie** : la température est à 37,3-37,5 °C.

La **diarrhée** est motrice et survient par poussées.

Les **troubles musculaires** (+ +) se manifestent par une diminution de la force musculaire : les malades, fatigables, ne peuvent se relever de la position accroupie ni lorsqu'ils sont assis sur un siège bas (signe du tabouret).

Les **troubles psychiques** sont souvent importants. Instabilité de l'humeur, nervosité, agressivité font partie du tableau de la maladie. Des syndromes anxieux et dépressifs sont fréquents. Des bouffées d'excitation ou de délire sont possibles dans les formes sévères.

### C - Les formes frustes

Les formes frustes sont très fréquentes ; il faut compter sur la valeur de petits signes :

- la chaleur moite des mains,
- les troubles musculaires,
- la dépilation abdomino-pelvienne.

Mais les deux meilleurs signes restent le goitre vasculaire et la tachycardie.

### D - Les formes étiologiques

Les **facteurs immunitaires** : ce sont eux qui sont à l'origine de la maladie de Basedow.

Le **stress** : beaucoup de maladies de Basedow succèdent à un stress brutal, d'autres au contraire à une tension mentale importante et prolongée.

La **surcharge en iode** : l'iode en excès sature d'abord la thyroïde et provoque un blocage hormonal, puis un phénomène d'échappement est suivi d'une synthèse exagérée d'hormones thyroïdiennes.

### E - Les complications

La maladie de Basedow non traitée évolue spontanément vers des complications sévères dont les plus fréquentes sont :

- des complications **cardiaques** : troubles du rythme (extrasystoles, flutter, fibrillation auriculaire, avec tachyarythmie) ; insuffisance cardiaque particulière par l'augmentation du débit ;
- des complications **musculaires** : fatigabilité, pseudo-paralysies ;
- des complications **psychiques** : bouffées d'excitation, confusion mentale ;
- une **exophtalmie maligne** : kératite, œdème de la conjonctive (chémosis), paralysies oculomotrices, troubles de la vision.

## L'hypothyroïdie

### POUR COMPRENDRE

L'hypothyroïdie est une pathologie fréquente qui touche préférentiellement les femmes. Les symptômes sont ceux d'un **ralentissement de l'organisme**, quelle que soit la fonction considérée. Un simple dosage des hormones thyroïdiennes affirme le diagnostic.

#### A - Physiopathologie

Les manifestations cliniques sont en rapport avec le déficit hormonal.

L'insuffisance thyroïdienne est responsable d'une infiltration cutané-muqueuse, composée de mucopolysaccharides, d'acide hyaluronique et de chondroïtine. Cette infiltration diffuse, liée à la diminution du catabolisme de ces substances qui s'accumulent dans tout l'organisme, explique le polymorphisme des manifestations observées.

Les signes biologiques liés à l'hypothyroïdie sont en rapport avec le ralentissement global des phénomènes métaboliques.



## B - Étiologies

Quatre mécanismes sont à l'origine d'une hypothyroïdie :

- insuffisance de production d'hormones thyroïdiennes : par agénésie ou thyroïde ectopique (rarement), par thyroïdectomie totale (le plus fréquemment) ;
- lors d'une destruction de la thyroïde : par atrophie idiopathique (femme ménopausée), par thyroïdite auto-immune (Hashimoto) ou encore par thyroïdite subaiguë de De Quervain ;
- origine iatrogène : prise d'iode en excès responsable d'une inhibition de la captation de l'iode, carence iodée, antithyroïdiens de synthèse (ATS) ;
- origine hypothalamo-hypophysaire : liée à une tumeur ou postchirurgicale.

# Le syndrome d'hypothyroïdie

## A - Les symptômes

### 1. Formes typiques

C'est souvent une femme en période de ménopause qui présente :

#### a) A l'interrogatoire

Un ensemble de signes cliniques acquis, d'apparition progressive :

- une asthénie globale (physique, psychique, intellectuelle et sexuelle) ;
- une chute des cheveux, une diminution de la pilosité du pubis et des aisselles ;
- une frilosité, une hypothermie, une constipation ;
- une voix rauque, des ronflements nocturnes, une hypoacousie souvent bilatérale ;
- des troubles des règles ;
- des crampes musculaires, des paresthésies des extrémités.

#### b) A l'examen clinique

Un visage arrondi, en « pleine lune » avec des paupières infiltrées, un teint pâle et cireux, des rides profondes, un nez élargi, des lèvres massives et une très grosse langue. Parfois, on observe une dépilation de la queue des sourcils.

Une cyanose des lèvres et des pommettes peut être notée ; les cheveux sont secs, ternes et clairsemés.

La thyroïde le plus souvent n'est pas palpable. Parfois un goitre oriente vers une thyroïdite, le plus souvent de Hashimoto. En réalité, le diagnostic est évoqué par :

- **Des signes neurologiques** : une bradycinésie (gestes lents, malhabiles), des réponses lentes, une somnolence : la malade apparaît « lointaine », peu stimuable.

- **Des signes cutané-muqueux et phanériens** :

• au niveau de la peau, sèche, froide, écailleuse, on note une infiltration du derme et de l'hypoderme, responsable d'un faux œdème élastique et ferme, comblant les creux sus-claviculaires, axillaires et inguinaux ;

• au niveau des muqueuses : l'infiltration du larynx est responsable de ronflement et de raucité de la voix, tandis que l'infiltration des muqueuses de l'oreille provoque une surdité ;

• au niveau des phanères : ongles secs, striés et cassants.

- **Des signes musculaires** :

• une infiltration musculaire responsable de masses musculaires tendues, dures et douloureuses ;

• un retard à la décontraction musculaire lors de la recherche des réflexes ostéotendineux.

- **Des signes cardiaques** :

- une bradycardie permanente est souvent notée ;
- la tension artérielle est variable.

- **Des signes digestifs** : la constipation est fréquente, quelquefois opiniâtre.

### 2. Formes frustes ou débutantes

L'insuffisance thyroïdienne est à évoquer, en particulier chez la femme jeune, surtout si elle signale des signes cliniques d'apparition récente :

- une asthénie à l'effort,
- un ralentissement des fonctions intellectuelles,
- une prise de poids inexpliquée,
- une frilosité,
- une constipation,
- une chute des cheveux,
- une sécheresse des téguments, une bouffissure persistante des paupières,
- des crampes musculaires, des paresthésies des extrémités,
- une aménorrhée récente.



### 3. Formes atypiques

En raison du polymorphisme des manifestations observées dans l'hypothyroïdie, un symptôme peut prédominer et conduire à des erreurs diagnostiques ainsi qu'à des difficultés thérapeutiques si l'on méconnaît l'insuffisance thyroïdienne sous-jacente.

Il ne faut pas hésiter à demander un bilan thyroïdien devant :

- un **angor d'effort** (lié à une anémie, à l'hypoxie, à l'hypercholestérolémie), une insuffisance cardiaque (par infiltration myocardique ou liée à une péricardite), des troubles du rythme ;
- un **syndrome dépressif**, une bouffée d'excitation, un trouble du comportement ;
- des **troubles digestifs** : une distension colique ou une hépatomégalie associée à une pâleur et une dépilation qui peuvent aussi bien se voir dans l'insuffisance thyroïdienne que dans l'éthylisme chronique ;
- une **anémie profonde**, normochrome ou hypochrome, sidéropénique ;
- une **hypercholestérolémie** apparemment isolée.

## B - Les examens complémentaires

### 1. Les examens thyroïdiens

Les **hormones thyroïdiennes** :

- Les taux de T4 totale (thyroxine) et T4 libre (fraction efficace de la T4) sont bas. La T3 est également basse, parfois même proportionnellement davantage que le taux de T4.
- Le taux de TSH est élevé, affirmant de manière formelle que l'origine de l'hypothyroïdie est « basse », « périphérique », c'est-à-dire liée à une atteinte de la glande thyroïde.

Les **examens isotopiques** ne sont pas très utiles pour le diagnostic positif car l'hormonémie emporte toujours la conviction.

L'**échographie** est très utile pour préciser la morphologie de la glande thyroïde, homogène dans les surcharges iodées et au contraire très hétérogène au cours des hypothyroïdies par thyroïdites, atrophique dans les involutions.

### 2. Les autres examens

**NFS** : anémie hypochrome ou macrocytaire.

**Cholestérolémie** : élévation de la cholestérolémie totale.

**CPK** : élévation du taux de la créatine phosphokinase.

## C - Le diagnostic de gravité

### 1. Formes habituelles

Le retentissement de l'hypothyroïdie est jugé avant tout sur la gravité de l'état cardiaque :

- **radiographie du thorax** : recherche d'un gros cœur, d'épanchement péricardique ;
- **électrocardiogramme** : microvoltage, recherche d'une ischémie myocardique (+++), de troubles du rythme (bradycardie, blocs de branche, bloc auriculo-ventriculaire).

### 2. Le coma myxoœdémateux

C'est une urgence médicale. Complication rare et grave de l'hypothyroïdie, il touche surtout la femme âgée. Il survient dans les formes non ou mal traitées et son apparition est favorisée par le froid, une infection intercurrente, une agression chirurgicale ou médicamenteuse (barbituriques).

#### a) Clinique

- hypothermie constante, profonde, évocatrice ;
- coma calme, profond, aréflexique, sans signe de localisation ;
- bradycardie, hypotension artérielle, bradypnée, pauses ventilatoires.

#### b) Biologie

- ECG : microvoltage, allongement de QT ;
- biologie : hyponatrémie sévère ( $< 120$  mmol/l), hypovolémie (protidémie basse) et hyperhydratation intracellulaire avec risque d'œdème cérébral ;
- parfois : hypoglycémie, ADH élevée ;
- évolution : décès dans 50% des cas.

## D - Les formes étiologiques

### 1. Hypothyroïdie sans goitre

a) **Myxoœdème primitif ou atrophie thyroïdienne idiopathique**

C'est l'étiologie la plus fréquente, qui concerne préférentiellement les femmes. Le myxoœdème s'associe parfois à d'autres pathologies auto-immunes.



L'athyréose, forme du nouveau-né, est à évoquer devant l'association nanisme dysharmonieux et crétinisme. Elle ne se voit plus en France en raison du dépistage systématique de l'hypothyroïdie chez le nouveau-né.

#### b) Hypothyroïdies post-thérapeutiques

Après chirurgie : exérèse totale pour cancer, subtotale pour Basedow. L'hypothyroïdie est parfois précoce et sévère.

Après iode radioactif : pour Basedow, thyrotoxicose. L'hypothyroïdie peut survenir après plusieurs années d'installation insidieuse ou au contraire dans les 3 premiers mois du traitement et elle peut être réversible. Souvent, symptomatologie musculaire.

Après radiothérapie externe : pour lymphome.

#### c) Insuffisance thyroïdienne d'origine haute (insuffisance antéhypophysaire)

Le myxoedème cutané est moins marqué, la peau est fine, le cheveu est fin, il existe une dépigmentation (aréoles des seins, organes génitaux).

Il faut rechercher d'autres signes d'hypopituitarisme associés.

La TSH est basse alors que la T3 et la T4 sont également basses.

### 2. Hypothyroïdie avec goitre

#### D'origine iatrogène :

- Surcharge en antithyroïdiens de synthèse.
- Médicaments iodés (amiodarone, opacifiants radiologiques). Le diagnostic repose sur des taux élevés de l'iodémie et de l'iodurie alors que les taux de T3 et T4 sont bas. La scintigraphie est « blanche » si elle est faite.
- Sels de lithium.
- Autres médicaments : phénylbutazone, hydan-toïne, sulfamides hypoglycémifiants.

#### Thyroïdites.

## Les thyroïdites

### A - La thyroïdite de Hashimoto

Il s'agit d'une atteinte auto-immune de la glande thyroïde caractérisée par une infiltration lympho-

plasmocytaire. Trois signes dominant :

- le goitre plus ou moins volumineux, hétérogène, généralement indolore, de consistance « caoutchoutée »,
- l'hypothyroïdie,
- la présence d'anticorps antithyroïdiens à taux élevés.

### B - La thyroïdite de De Quervain

L'hypothyroïdie est inconstante et transitoire. Dans 10 % des cas, l'hypothyroïdie sera définitive.

L'étiologie est virale.

La clinique : elle se manifeste par un syndrome grippal, des douleurs cervicales de siège antérieur, souvent très violentes et irradiant vers le cou. Le goitre est ferme, parfois un peu vasculaire au début mais surtout très douloureux (+++). Au début, il y a **hyper** et non pas hypothyroïdie.

La biologie : vitesse de sédimentation élevée, polynucléose modérée et surtout T3, T4 et thyroglobuline élevées au début, en contraste avec une fixation thyroïdienne d'iode 131 basse.

La scintigraphie : elle n'est pas indispensable au diagnostic qui est clinique. Elle est « blanche » (pas de fixation).

L'évolution se fait vers la régression spontanée. Il y a parfois des récives avec risque d'hypothyroïdie, surtout si le traitement est arrêté trop tôt.

## Les goitres, les nodules, les cancers

Lors de l'examen clinique de la thyroïde, les diagnostics de loin les plus fréquents sont ceux de goitre simple et de nodule thyroïdien (fig. 9). Le diagnostic le plus important, à ne jamais méconnaître, est celui de cancer thyroïdien.

### A - Le goitre simple

Le goitre simple, par définition, est une **augmentation isolée du volume de la glande thyroïde**,





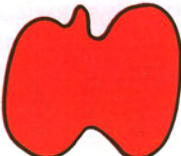













	$T_4$ $FT_4$ $T_3$	FIXATION de $^{131}I$ 2 <sup>e</sup> heure 6 <sup>e</sup> heure 24 <sup>e</sup> heure	VOLUME CLINIQUE THYROÏDIEN	ASPECT DE LA SCINTIGRAPHIE
THYROÏDE NORMALE	→	20% } 30% } NORMAL 40% }		
GOITRE SIMPLE	→	idem		
NODULE FROID	→	idem		
NODULE CHAUD	→	idem		
ADÉNOME TOXIQUE	↗	↗		
MALADIE DE BASEDOW	↗	↗		
GOITRE HÉTÉRO-MULTINODULAIRE	→	→		
GOITRE HÉTÉRO-MULTINODULAIRE TOXIQUE	↗	↗		

Figure 9. — Classification des goitres  
(d'après les données cliniques, hormonales et scintigraphiques).



sans signes d'hyper ni d'hypothyroïdie, sans signes inflammatoires, sans tumeur.

### 1. Cliniquement

Le goitre simple est :

- **diffus**, sur les deux lobes,
- **homogène**, sans nodules,
- **indolore**, sans signes inflammatoires,
- **non vasculaire**, sans souffle ni thrill,
- **isolé** : sans signes de compression ni adénopathies.

### 2. Examens complémentaires

- Les **dosages hormonaux** sont normaux.
- A l'**échographie** : le goitre est diffus et homogène. Son volume est variable et déterminera la nécessité ou non d'un traitement.
- La **scintigraphie** est inutile dans un goitre simple.

## B - Le nodule thyroïdien isolé

Le problème majeur est de ne pas laisser un cancer méconnu.

### 1. Cliniquement

L'examen du nodule permet de noter :

- les **caractères généraux du nodule** :
  - son volume,
  - sa consistance,
  - sa sensibilité,
  - son caractère isolé ou non ;
- l'**existence ou non de signes de compression** :
  - troubles de la voix (voix bitonale),
  - troubles de la déglutition,
  - dyspnée.

On recherche une atteinte loco-régionale :

- des **adhérences** aux plans profonds et superficiels,
- l'**existence d'adénopathies satellites** dans les chaînes cervicales jugulo-carotidiennes, omohyoïdiennes, trapéziennes, spinales.

### 2. Examens complémentaires

L'**échographie**(+ + +) (fig. 10 et 11) permet de noter la nature **liquidienne** ou **solide** du nodule, séparant ainsi les **kystes** des **adénomes** ou **cancers**.

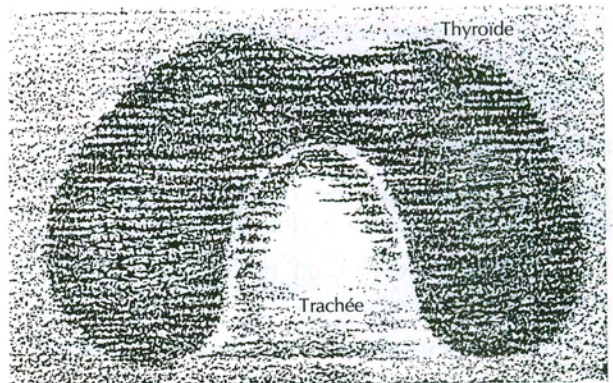


Figure 10. — Aspect échographique d'une thyroïde normale.

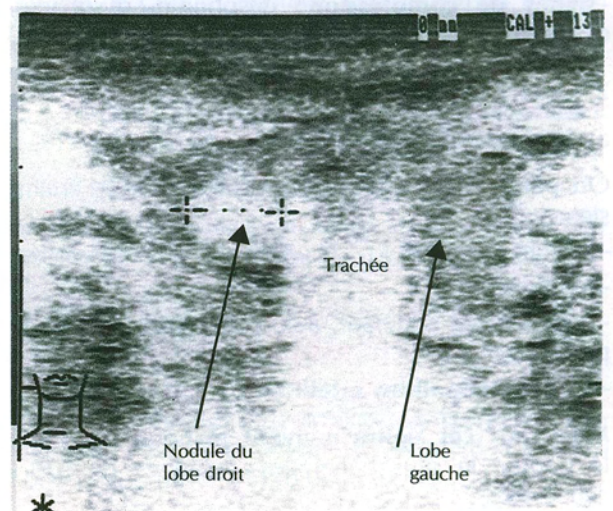


Figure 11. — Échographie thyroïdienne pathologique.

Elle apprécie aussi la taille du nodule et ses connexions avec les tissus avoisinants.

Elle oriente donc le diagnostic et constitue un document permettant le suivi des malades.

La **scintigraphie** sépare les nodules **chauds** qui fixent l'iode radioactif (cf. Adénomes toxiques) des nodules **froids** qui ne fixent pas l'isotope.

Les tumeurs thyroïdiennes malignes ne fixent pas l'iode radioactif.

La **cytoponction thyroïdienne** est un examen qui permet, en ponctionnant la lésion avec une aiguille fine, de retirer quelques cellules qu'on analyse au microscope.

La cytoponction donne d'excellents résultats dans des mains entraînées, et oriente de façon indiscutable vers le diagnostic de cancer.



## C - Le cancer thyroïdien

### 1. Circonstances de découverte

#### a) Nodule thyroïdien

Le cancer thyroïdien est découvert la plupart du temps en explorant un nodule thyroïdien.

Il s'agit plus souvent d'un nodule isolé que d'un goitre multinodulaire.

#### b) Plus rarement, devant des signes d'extension :

- **adénopathies** : typiquement, elles sont fermes ou dures, non adhérentes, « roulant sous le doigt » ;
- **signes de compression** : dysphonie, dysphagie, dyspnée, douleurs médiastinales.

### 2. Orientation diagnostique

#### a) Cliniquement

On pense à un nodule cancéreux devant certains signes :

- nodule **dur** (+ + +),
- indolore,
- **mal limité**, adhérent aux plans superficiels ou profonds,
- avec **adénopathies satellites**.

**Mais tous ces signes peuvent manquer** (+ + +) : le nodule le plus banal en apparence peut être cancéreux.

#### b) Examens complémentaires

L'**échographie** peut montrer une forte hypoéchogénicité.

La **scintigraphie** montre un nodule froid.

La **cytoponction** (+ + +) peut montrer des cellules malignes.

**Seul l'examen histologique extemporané** peut prouver la nature cancéreuse ou non d'un nodule.

# Parathyroïdes

## Le syndrome d'hyperparathyroïdie

### POUR COMPRENDRE

Le syndrome d'hyperparathyroïdie est lié à la production excessive de parathormone.

#### A - Physiologie de la parathormone (PTH)

##### Biosynthèse

La PTH est sécrétée dans les cellules principales des glandes parathyroïdes.

On connaît la localisation du gène de la PTH sur le bras court du chromosome 11, qui contrôle la synthèse de la préproPTH. L'hormone finale comporte 84 acides aminés.

##### Mode d'action de la PTH

La PTH se fixe sur des récepteurs membranaires spécifiques. Elle agit au triple niveau digestif, osseux, rénal en activant l'adénylcyclase, fournissant ainsi des quantités importantes d'AMPc.

- Sur l'intestin

La PTH potentialise les effets du  $1\alpha$ , 25-dihydroxycholecalciférol, dont l'action sur le noyau est de promouvoir la synthèse des protéines du transport calcique.

- Sur l'os

La PTH active les enzymes du transport calcique contenues dans les ostéoblastes et les ostéoclastes. Les effets dépendent de la concentration de l'hormone (cf. ci-dessous).

- Sur le rein

Le taux d'AMPc s'élève dans les urines lorsque le taux de PTH augmente.

##### Effets biologiques

Le rôle de la PTH dépend de sa concentration.

- A faibles concentrations

Elle agit sur le calcium extracellulaire dont le taux de renouvellement est très rapide (40 à 50 fois par jour), provoquant ainsi une **phosphaturie importante** avec **baisse du phosphore sanguin** et une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium. Elle active la  $1\alpha$ -hydroxylase rénale (cf. infra Vitamine D3).



- A concentrations plus importantes

La PTH agit sur les dépôts de P-Ca dans les cellules ou l'os périlacunaires.

- A fortes concentrations

Elle augmente l'activité ostéoclastique, provoquant une résorption osseuse et une **hypercalcémie majeure avec hypercalciurie**

#### Régulation de la sécrétion

La PTH est régulée par le taux du calcium sanguin : toute baisse de la calcémie provoque une sécrétion importante de PTH et toute élévation de la calcémie entraîne l'effet inverse.

#### Interactions hormonales

La PTH n'assure qu'une partie de l'homéostasie phosphocalcique : deux autres substances interviennent : la calcitonine et la vitamine D.

### **B - La calcitonine (CT)**

C'est un neuropeptide sécrété par certaines cellules du système nerveux primitif et qui migrent dans d'autres organes : chez l'homme, dans les cellules C de la thyroïde.

#### Mode d'action

La CT se fixe sur les membranes cellulaires, **principalement des ostéoclastes**, au niveau de récepteurs spécifiques.

#### Effets biologiques

L'effet principal de la calcitonine est l'**inhibition de la résorption osseuse**.

#### Régulation de la sécrétion

Le stimulus essentiel de la sécrétion de CT est l'hypercalcémie qui agirait en provoquant une augmentation de l'adénylcyclase. Il existerait un autre mécanisme impliquant la cholécystokinine et la pentagastrine, en particulier au niveau intestinal.

### **C - Le 1,25-dihydroxycholécalficérol ou vitamine D<sub>3</sub>**

La vitamine D<sub>3</sub>, ou cholécalficérol, est considérée comme une **véritable préhormone**, l'hormone agissant sur le métabolisme phosphocalcique étant la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, appelée 1,25-dihydroxycholécalficérol.

La vitamine D<sub>3</sub> est synthétisée entièrement par l'organisme à partir de l'ergostérol du derme et de l'épiderme.

L'irradiation de l'ergostérol par des rayons UV de 290 à 300 nm produit la formation de vitamine D<sub>3</sub>, ou cholécalficérol, qui doit d'abord être hydroxylée 2 fois pour être active :

- tout d'abord une hydroxylation en C25, qui s'effectue au niveau du foie,
- puis une deuxième hydroxylation en 1 $\alpha$ , menant à la **1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>** qui s'effectue au niveau du rein. Cette substance est le plus puissant métabolite connu de la vitamine D<sub>3</sub>. C'est la véritable hormone active.

#### Effets biologiques

- Sur l'intestin

La 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> augmente la vitesse de transfert et la quantité de calcium absorbée. Cette action est majorée par la PTH.

- Sur l'os

La 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> agit essentiellement sur les ostéoclastes. La PTH est synergique de la vitamine D.

- Sur le rein

La 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> règle en retour les réactions de 1 $\alpha$ -hydroxylation de la vitamine D<sub>3</sub>.

### **A - Les signes cliniques**

Les signes cliniques sont parfois absents, l'hyperparathyroïdie étant découverte de manière fortuite à l'occasion d'un bilan biologique.

#### 1. Les manifestations générales

- L'asthénie est constante, non spécifique.
- Il existe une fatigabilité à l'effort.
- La soif est importante et s'accompagne d'une diurèse accrue (2 à 3 l/jour) qui peut se compliquer d'une déshydratation extra et intracellulaire.

#### 2. Les signes cardiovasculaires

- L'HTA est fréquente.
- La tachycardie (palpitations) et les troubles du rythme sont classiques (à l'ECG, QT raccourci, PR allongé).

#### 3. Les signes digestifs

- L'anorexie, les nausées avec vomissements, les douleurs digestives sont proportionnelles au niveau de la calcémie.
- Des douleurs ulcéreuses et des douleurs de pancréatite chronique peuvent survenir.

#### 4. Les signes urinaires

- Il peut s'agir du syndrome polyuro-polydipsique.
- Les coliques néphrétiques sont bilatérales et récurrentes.

#### 5. Les signes ostéoarticulaires

- Il existe des douleurs osseuses diffuses ou localisées du squelette (bassin, membres inférieurs, crâne), accentuées par la pression et la mobilisation.
- Des tuméfactions osseuses indolores, dures, siègent électivement aux mâchoires.
- Une chute des dents est classique (alvéolyse).
- Les fractures surviennent pour des traumatismes minimes.

#### 6. Les signes neuropsychiques

- Des troubles psychiatriques, dépression, hallucinations sont décrits.
- Une apathie, une hypotonie, une aréflexie ostéo-tendineuse et des formes pseudo-myopathiques existent.

#### 7. Le tableau clinique d'hypercalcémie aiguë

Il réalise un tableau d'urgence médicale :

- troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma,
- vomissements et douleurs abdominales intenses,
- déshydratation intense avec collapsus,
- tachycardie extrême,
- HTA sévère.

### **B - Les signes biologiques**

#### 1. Les paramètres témoins de l'hypersecretion de PTH

La tétrade classique dominée par l'hypercalcémie garde toute sa valeur :

- hypercalcémie ( $> 2,60$  mmol/l),
- hypophosphorémie ( $< 0,8$  mmol/l),
- hyperphosphaturie et diminution du taux de réabsorption tubulaire du phosphore ( $< 80\%$ ),
- hypercalciurie.

On note aussi :

- augmentation de l'AMP cyclique urinaire, secondaire à l'augmentation de la PTH ;
- la PTH intacte 1-84 augmentée dans le plasma signe le diagnostic.

#### 2. Les paramètres témoins de la déminéralisation osseuse

- Augmentation des phosphatases alcalines osseuses plasmatiques.
- Augmentation de l'hydroxyprolinurie des 24 heures.
- Augmentation de l'ostéocalcine.

### **C - Les examens utiles au diagnostic positif**

#### 1. Les radiographies osseuses

On recherche :

- une augmentation globale de la transparence osseuse,
- un grignotage des métaphyses,
- un amincissement des corticales, en particulier une disparition de la lamina dura,
- un amincissement des phalanges,
- une disparition de la houppe phalangienne, des érosions en coup d'ongle, un aspect vermoulu du crâne,
- des géodes bien limitées sans rupture corticale ni réaction périostée,
- des tumeurs osseuses (métaphysaires), des fractures, des déformations.

#### 2. Les radiographies de l'abdomen

Elles montrent souvent une néphrocalcinose : piqueté opaque dans le parenchyme rénal, lié à de multiples calcifications.

#### 3. La biopsie osseuse

Elle est rarement nécessaire en pratique. Elle est réalisée au niveau de la crête iliaque ; elle retrouve deux grands signes :

- une résorption osseuse accrue,
- une intense activité ostéoblastique avec accentuation du tissu fibreux.

### **D - Les formes étiologiques**

#### 1. Les hyperparathyroïdies primitives

L'hyperparathyroïdie est une des plus fréquentes des pathologies du métabolisme phosphocalcique.



Son incidence est d'environ 0,5 à 1/1 000. Les femmes sont atteintes plus souvent que les hommes (3/2). La maladie survient essentiellement dans la sixième décennie de la vie.

#### a) Un adénome unique

C'est la cause la plus fréquente de l'hyperparathyroïdie (environ 80 à 85% des cas).

Le poids normal des parathyroïdes étant de 25 à 35 mg, les adénomes sont compris entre 500 mg et 8 g.

Les adénomes sont développés dans l'une quelconque des 4 parathyroïdes à partir des cellules principales. Dans un certain nombre de cas (10%), les adénomes sont situés dans des parathyroïdes ectopiques.

#### b) Les hyperplasies des glandes parathyroïdes

Elles sont en cause dans 15 à 20% des cas. Elles portent sur l'ensemble des 4 parathyroïdes et surviennent quelquefois de façon isolée, développées à partir des cellules principales. Le plus souvent, ces hyperplasies se produisent dans le cadre des syndromes d'endocrinopathies multiples.

#### c) Le cancer des parathyroïdes

Il n'est en cause que dans 1% des cas. Son diagnostic histologique est souvent difficile.

### 2. L'hyperparathyroïdie secondaire/tertiaire

Elle est secondaire à l'hypocalcémie entraînant une hypersécrétion de PTH (insuffisance rénale chronique ; hypocalcémie par avitaminose D, carence en calcium...). Dans certains cas, l'hyperparathyroïdie secondaire s'autonomise et l'hyperparathyroïdie devient tertiaire.

# Corticosurrénales

## POUR COMPRENDRE

### A - Les hormones surrénales

Les glandes corticosurrénales sécrètent trois types d'hormones : les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes et les androgènes surrénaux. Toutes ces hormones sont fabriquées à partir du cholestérol et forment au début des substances de structures identiques : les précurseurs. Ce n'est qu'ultérieurement que les trois chaînes de synthèse se différencient sous l'influence d'enzymes spécifiques (fig.12).

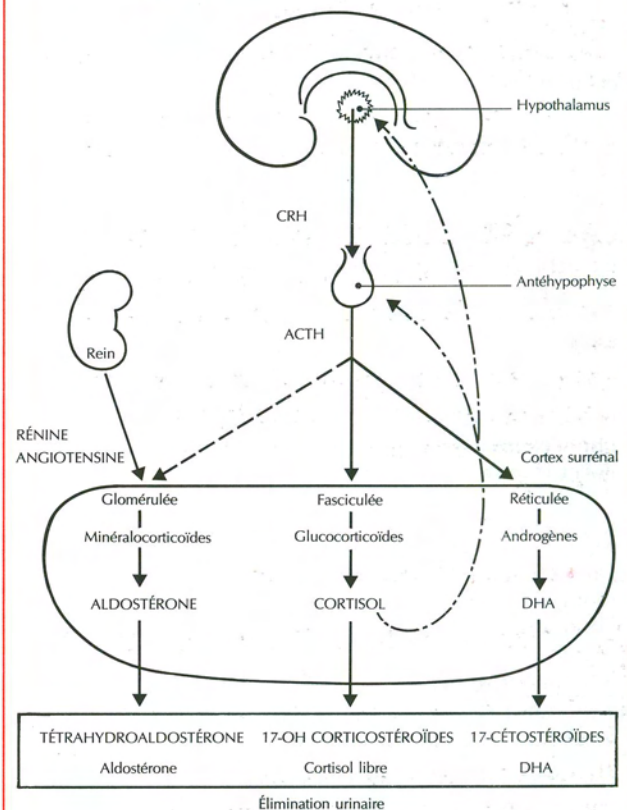


Figure 12. — Corticosurrénale. Les sécrétions hormonales et leurs régulations.

### 1. Les glucocorticoïdes

Ce sont des hormones indispensables à la vie car elles règlent le métabolisme des glucides intracellulaires et une partie du métabolisme hydrosodé.



### Synthèse

Les glucocorticoïdes subissent les effets de 3 hydroxylases et produisent le **cortisol**, encore appelé **hydrocortisone**.

### Effets

Le cortisol permet la néoglucogénèse, c'est-à-dire la reconstitution du glucose à partir des acides aminés. Il aide aussi à la conservation du sel et à la répartition de l'eau dans l'organisme.

### Régulation

Le taux de cortisol est régulé par l'appareil hypothalamo-hypophysaire. Lorsque la cortisolémie baisse dans le sang, l'hypothalamus sécrète de la CRH (corticotropin-releasing hormone) qui, à son tour, entraîne la sécrétion d'ACTH hypophysaire ; cette dernière stimule la corticosurrénale et rétablit le taux de cortisol. En cas d'élévation de la cortisolémie, il y a freinage hypothalamo-hypophysaire et surrénalien.

### 2. Les minéralocorticoïdes

#### Synthèse

L'**aldostérone** est l'hormone qui a pour rôle de réguler les **échanges sodium/potassium** à travers les membranes cellulaires.

#### Effets

Le déficit en aldostérone entraîne une perte de sodium et une accumulation du potassium dans les cellules, alors que l'excès (syndrome de Conn) produit évidemment l'effet inverse.

#### Régulation

La sécrétion d'aldostérone est régulée par le système rénine-angiotensine et non par le taux périphérique de l'hormone.

### 3. Les androgènes

#### Synthèse

Les androgènes d'origine surrénalienne sont dits « faibles » par rapport à la testostérone qui est la véritable hormone mâle. Il n'en reste pas moins qu'un excès d'androgènes est tout à fait capable d'entraîner des phénomènes de virilisation, comme dans les hyperplasies surrénales congénitales.

### Effets

Les androgènes surrénaliens sont responsables de la « puberté surrénale » ou « adrénarche », c'est-à-dire de l'apparition de poils dans les deux sexes (poils dits « ambosexuels »).

### Régulation

La sécrétion des androgènes surrénaliens est sous la dépendance de l'ACTH.

## **B - La pathologie corticosurrénalienne**

### 1. Pathologie hormonale

#### L'insuffisance surrénale

L'insuffisance surrénale, décrite par Thomas Addison en 1856, réalise un « diabète sodé » avec hypoglycémie. La fuite de sel est en rapport avec le double déficit en aldostérone et hydrocortisone.

#### Le syndrome de Cushing

L'excès d'hormones corticosurrénales a été décrit par Harvey Cushing en 1932. Il est le plus souvent en rapport avec une tumeur hypophysaire. L'hyperplasie surrénale primitive est beaucoup plus rare.

#### L'hyperplasie surrénale congénitale

Elle est due à un déficit de l'une des enzymes qui intervient dans la synthèse du cortisol (17, 21 ou 11 $\beta$ -hydroxylase). Le résultat est un déficit relatif dans la synthèse du cortisol qui entraîne en retour une hypersécrétion d'ACTH et donc la synthèse des androgènes surrénaux qui est ainsi privilégiée. La conséquence en est un virilisme plus ou moins accentué.

### 2. Pathologie tumorale

Trois tumeurs peuvent être en cause et responsables d'un syndrome de Cushing :

- l'adénome surrénalien,
- le corticosurrénalome malin,
- la polyadénomatoase.



# L'insuffisance surrénale

## POUR COMPRENDRE

L'insuffisance surrénale est due à l'absence des hormones régulatrices du sel (aldostérone) et du glucose (hydrocortisone).

L'insuffisance surrénale survient lorsque plus de 90% des glandes sont détruits. En l'absence de traitement, la mort survient inéluctablement.

L'**insuffisance en aldostérone** entraîne une perte de sel dans les urines avec pour conséquences :

- une perte d'eau globale et une redistribution vers les cellules (déshydratation à prédominance extracellulaire) ; l'aboutissement en est le collapsus ;
- une hyperkaliémie relative.

L'**insuffisance en hydrocortisone** entraîne une hypoglycémie, un retard à l'élimination de l'eau (opsiurie), des troubles du fonctionnement musculaire (myasthénie, fatigabilité) et hépatique (diminution des réserves glycogéniques).

Ces deux carences hormonales demandent à être traitées d'urgence.

## A - Les signes cliniques

### 1. L'asthénie

Elle est particulière par :

#### a) Son horaire

Le malade est de plus en plus fatigué au cours de la journée et il ne peut plus faire aucun effort le soir ; il est obligé de se coucher tôt. Le lendemain matin, quelques efforts modérés sont possibles au réveil.

#### b) Son intensité

Il s'agit d'une fatigabilité majeure.

Au début, elle limite la durée de l'effort et sa répétition.

Plus tard, elle confine le malade au lit, l'empêche de parler longtemps et même de s'alimenter.

### c) Son type

C'est une asthénie globale :

- **musculaire avant tout** : il n'y a aucun trouble sensitif, moteur, réflexe ; c'est un épuisement rapide de la force musculaire ;

- **psychique** : ces malades sont souvent déprimés, irritables, anxieux ; cette psychasthénie disparaîtra très vite sous traitement ;

- **génitale** : l'impuissance ou la frigidité est le résultat de la psychasthénie et de l'impossibilité à l'effort, mais il existe aussi souvent une aménorrhée.

## 2. La mélanodermie

C'est un signe constant et majeur pour le diagnostic.

### a) La pigmentation cutanée

Elle est faite de **nappes bronzées** sur lesquelles se détachent des macules brun sépia.

Elle est particulièrement marquée à **certaines endroits** :

- les zones découvertes exposées à la lumière (décolleté par exemple) ;
- les zones de frottement (bretelles, ceinture, zone d'appui de l'avant-bras, genoux) ;
- les régions normalement pigmentées : les mamelons des seins apparaissant comme « encrassés », les régions génitales.

Elle est tout à fait **typique aux mains**. La main « addisonienne » est :

- à sa face palmaire, pigmentée au niveau des plis de flexion alors que les éminences thénar et hypothénar sont respectées ;
- à sa face dorsale, pigmentée au niveau des plis de flexion-extension interphalangiens. Les ongles sont entourés d'un halo brun et souvent striés de traînées brunes.

Les **cicatrices** se pigmentent et permettent, par l'interrogatoire, de déterminer l'ancienneté approximative de la maladie.

### b) La pigmentation muqueuse

On la voit bien au niveau de la bouche : elle est faite de petites taches ardoisées ; elle siège au niveau des gencives, des joues, du palais.

**Au total**, la mélanodermie ne laisse pas de place au doute, mais il faut savoir :

- qu'elle est difficilement analysable sur certaines peaux très pigmentées (chez les Noirs, par exemple, qui ont les plis de flexion bruns et des taches ardoisées à l'état normal) ;
- qu'elle peut être peu marquée, voire absente chez certains sujets à peau très pâle ;
- qu'elle s'associe souvent à un vitiligo (15% des cas).

### 3. L'amaigrissement

- Il est important (plusieurs kilos).
- Il est rapide (en quelques mois).
- Il s'accompagne d'une fonte musculaire (+ +).

### 4. L'hypotension

- Elle est parfois annoncée par des lipothymies, des syncopes (mais l'hypoglycémie y joue peut-être un rôle important).
- En tout cas, elle se traduit par une pression artérielle basse systolique ( $\leq 90$  mmHg) et diastolique ( $\leq 50$  mmHg).
- Le pouls est faible mais régulier.

### 5. Les troubles digestifs

Ils sont dominés par l'anorexie.

Les troubles digestifs moins spécifiques sont fréquents : douleurs abdominales, diarrhées, nausées et vomissements, font craindre l'imminence d'une crise aiguë.

## **B - Les examens complémentaires**

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'effondrement des sécrétions surrénaliennes et l'absence de réponse de la glande après stimulation par l'ACTH.

### 1. Les dosages hormonaux

#### **a) L'effondrement des sécrétions surrénaliennes**

Le déficit porte sur les trois lignées : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et androgènes.

- Dans le plasma : le cortisol est effondré à 8 heures du matin, l'aldostérone et les androgènes,  $\Delta^4$ -androstènedione, déhydroépiandrostérone (DHA) et sulfate de DHA, sont également très bas.

- Dans les urines : le cortisol libre urinaire des 24 heures est effondré (+ + +) ainsi que l'aldostéronurie et la tétra-hydroaldostéronurie.

Il est à signaler que les dosages globaux des 17 céto et 17 OH-corticoïdes urinaires sont peu fiables et ont été remplacés par les dosages précédents.

#### **b) L'absence de réponse des glandes surrénales**

L'insuffisance surrénale est attestée par le test au Synacthène® (synACTHène = ACTH synthétique) ; l'injection de 0,25 mg de Synacthène® IM (test immédiat) ou de 1 mg de Synacthène®-retard dans les cas douteux, n'entraîne pas d'élévation notable du taux de cortisol plasmatique, qui normalement double en 1 heure.

### 2. Les autres examens complémentaires

#### **a) Biologiques**

Ils ont pour intérêt de compléter le bilan :

- NFS : éosinophilie ;
- glycémie à jeun : hypoglycémie (se majore à l'effort + + +) ;
- ionogramme sanguin : hyponatrémie et hyperkaliémie font craindre une crise aiguë ;
- ionogramme urinaire : hypernatrurie (diabète sodé).

#### **b) Généraux**

- Radio du thorax : petit cœur en goutte.
- ECG : recherche des signes de microvoltage et hyperkaliémie.

## **C - Les formes cliniques**

Deux formes sont importantes :

### 1. Les crises aiguës

L'insuffisance surrénale aiguë met en jeu immédiatement le pronostic vital.

Cliniquement, elle réalise un **triple tableau** :

- cardiovasculaire avec collapsus,
- neurologique avec adynamie extrême,
- digestif avec nausées et vomissements profus.



Biologiquement, il existe :

- une hyponatrémie,
- une hyperkaliémie,
- une natriurèse massive (diabète sodé),
- une hypoglycémie.

## 2. Les formes frustes

Elles risquent de passer inaperçues.

L'**asthénie** peut être confondue avec celle d'un sujet psychasthénique anxieux, névrotique.

La **mélanodermie** n'est pas spécifique et doit être distinguée de :

- la pigmentation solaire ;
- la mélanose de Riehl ;
- la pigmentation de l'hémochromatose ;
- la pigmentation des métaux lourds.

Les **troubles psychiques** peuvent être au premier plan.

## D - Les étiologies

La **tuberculose des surrénales** reste la cause la plus fréquente en France.

L'**atrophie corticale** (maladie d'Addison) est surtout fréquente dans les pays anglo-saxons.

D'**autres causes** sont possibles : hémochromatose ; envahissement cancéreux bilatéral ; maladie amyloïde ; corticothérapie prolongée.

# Le syndrome de Cushing

## POUR COMPRENDRE

Il s'agit d'une **hyperproduction d'hormones glucocorticoïdes** par les glandes surrénales. Le syndrome de Cushing recouvre en fait la maladie décrite par Harvey Cushing et les autres causes d'hypersecretion d'hormones surrénaliennes.

### La maladie de Cushing

Décrite en 1932 par cet auteur, elle est liée à un adénome corticotrope (sécrétant de l'ACTH) de l'antéhypophyse, cause de la maladie dans plus de 70% des cas.

### Les syndromes de Cushing

Ce sont des hypersécrétions surrénaliennes dues à plusieurs types de causes :

- **tumeurs bénignes** (adénomes) ou **malignes** (corticosurrénalomes) dans environ 15% des cas ;
- **tumeurs malignes d'autres organes** sécrétant des produits dont l'action mime celle de l'ACTH ; ce sont les syndromes de Cushing paranéoplasiques.

Les **syndromes de Cushing idiopathiques** restent assez fréquents (10% des cas environ, selon les statistiques).

### Physiopathologie

Elle est relativement simple, liée à la production en masse de glucocorticoïdes et d'androgènes.

#### L'hyperproduction de glucocorticoïdes :

- L'action sur les glucides provoque un diabète cortisonique modéré.
- L'action sur les protides provoque un catabolisme intense responsable de :
  - l'atrophie cutanée avec vergetures et difficultés de cicatrisation,
  - l'atrophie musculaire,
  - la déminéralisation osseuse.
- L'action sur les lipides provoque une répartition anormale des graisses (mais peut-être cela est-il dû surtout à l'action de l'ACTH).
- L'action sur le sang et le système immunitaire provoque éosinopénie et lymphopénie avec polynucléose.
- L'action minérale est due aux glucocorticoïdes : rétention hydrosodée avec hypertension.

#### L'hyperproduction androgénique est responsable :

- de l'acné ;
- des modifications des phanères ;
- de l'hirsutisme.

## A - Le syndrome clinique d'hypercorticisme

### 1. La forme typique

C'est le syndrome de Cushing de la femme d'âge moyen.





**Figure 13.** — Maladie de Cushing.  
Aspect du visage caractéristique (cliché Dr Cénac).



**Figure 14.** — Syndrome de Cushing (cliché Dr Cénac).

Il se manifeste par **quatre signes essentiels** : changement progressif de la morphologie, hypertension artérielle, diabète et ostéoporose, et par **deux signes importants** mais moins fondamentaux : troubles sexuels et troubles psychiques.

#### a) Les modifications de la morphologie

Ces changements progressifs ne sont pas toujours remarqués par la malade, et des photos antérieures préciseront mieux les différents éléments.

Trois ordres de troubles sont frappants : l'obésité facio-tronculaire, l'amyotrophie et les signes cutanés.

L'**obésité facio-tronculaire** donne à la malade un aspect caractéristique (fig. 13 et 14) :

- le visage est bouffi, arrondi, érythrosique au niveau des pommettes : visage de « pleine lune » ;
- le cou apparaît court, épais ; il existe au niveau de la nuque une boule de graisse dure (formant la bosse de bison) ;
- le tronc est épais, infiltré de graisse au niveau du dos, des épaules, des seins ;
- l'abdomen est déjà moins volumineux ;



Photo faite 1 an avant le début de la maladie.



- la racine des membres est encore épaisse ;
- les fesses sont plates, ainsi qu'avant-bras et jambes.

**Au total**, plus que d'une obésité (la prise de poids n'est pas très importante), il s'agit d'une **répartition anormale des graisses**.

L'**amyotrophie** est souvent considérable, très visible au niveau des membres (mollets en particulier). Elle entraîne une **asthénie musculaire** importante. Elle contraste avec la pléthore facio-tronculaire.

Les **signes cutanés** :

- Les vergetures pourpres siègent surtout sur l'abdomen, à la racine des cuisses, à la partie supérieure des seins, à la racine des bras. Elles sont :
  - longues de plusieurs centimètres,
  - larges,
  - bifides à leurs extrémités,
  - leur direction est horizontale.
- L'hyperpilosité est rarement un véritable hirsutisme. Elle se caractérise par l'apparition d'un duvet fin au niveau du visage (formant des « pattes », des « rouflaquettes »), tandis qu'un peu de barbe peut pousser. Elle peut atteindre les membres, la poitrine. Mais ce n'est que rarement qu'il s'agit d'un virilisme vrai avec calvitie des golfes temporaux et hypertrophie du clitoris (dans ces cas, on doit plutôt suspecter une tumeur surrénale).
- L'acné est, en revanche, fréquente, surtout au niveau du dos, avec séborrhée grasse.
- Les troubles de la cicatrisation sont souvent très importants.

#### b) L'hypertension artérielle

Précoce, à peu près constante, c'est une hypertension :

- permanente,
- stable,
- systolo-diastolique,
- de chiffres en général modérés (au début du moins).

#### c) Le diabète

Il peut être évident, avec polyurie, polydipsie, polyphagie. En règle, il est latent, découvert par les épreuves biologiques.

#### d) L'ostéoporose

A peu près constante, elle se traduit essentiellement par des douleurs vertébrales, pelviennes, incomplètement calmées par le repos ; quelquefois par des fractures spontanées.

Des radiographies du crâne et du squelette permettront d'en préciser l'importance.

#### e) Les autres signes

##### - Les troubles sexuels :

- l'aménorrhée est constante, précoce ;
- les troubles de la libido (dyspareunie, frigidité) manquent rarement.

- Les **troubles psychiques** existent dans la moitié des cas. On devra en tenir compte pour le traitement. Ce sont le plus souvent des syndromes dépressifs sévères et des états mélancoliques vrais, parfois des syndromes d'excitation (états maniaques, délires hallucinatoires).

Les troubles psychiques peuvent être témoin d'un état pathologique antérieur à la maladie et décompensés par celle-ci.

## 2. Les formes cliniques

### a) Les formes symptomatiques

Chacun des signes que nous avons vus peut être au premier plan, mais certains cas sont plus particuliers :

- forme avec **obésité** vraie ;
- forme avec **amaigrissement** (du fait de l'amyotrophie) ;
- forme avec **virilisme** vrai (évoquant une tumeur) ;
- forme **psychiatrique** ;
- les formes avec **pigmentation** de type addisonien sont les plus intéressantes parce qu'elles font soupçonner une origine hypophysaire à la maladie.

### b) Les formes selon le terrain

- **Chez l'homme**, la maladie est 10 fois plus rare que chez la femme, sans hypervirilisation (au contraire impuissance).

- **Chez l'enfant**, la maladie est rare. Elle entraîne un ralentissement ou un arrêt de la croissance. Elle est souvent due à une tumeur.

- **Femme enceinte** : rare mais de pronostic sévère (fréquence ++ des tumeurs)



### c) Les formes étiologiques

L'**adénome hypophysaire corticotrope** est en cause dans 70 à 90 % des cas. Il peut être très petit : la moitié ont une taille inférieure à 5 mm et sont difficiles à objectiver par le scanner.

Les **tumeurs bénignes des glandes surrénales** sont habituellement unilatérales mais il existe des formes polyadénomateuses bilatérales. Le syndrome de Cushing est habituellement glucocorticoïde pur. L'ACTH plasmatique est effondrée. L'imagerie a une importance majeure.

Les **tumeurs malignes des glandes surrénales** donnent des symptômes d'imprégnation par les androgènes (acné, poils, autres signes de virilisation).

Les **hypercorticismes paranéoplasiques**.

## B - Les examens paracliniques

Ils sont indispensables pour affirmer le diagnostic, préciser l'étiologie et donc guider et surveiller le traitement.

### 1. Les examens affirmant le diagnostic

#### a) La mise en évidence des anomalies du cortisol

##### Les dosages statiques

Les **dosages plasmatiques** : l'élévation du taux du cortisol est la marque la plus frappante du syndrome de Cushing. Le cortisol de base à 8 heures du matin est élevé, mais surtout, et ceci est également très caractéristique, les taux de la cortisolémie ne montrent plus de variations au cours des 24 heures : perte du rythme nyctéméral ; ainsi le cortisol de 16 heures est semblable à celui de 8 heures du matin.

Les **dosages urinaires** : l'élévation du taux de cortisol libre urinaire dans les urines de 24 heures est le second stigmate de l'hypercorticisme.

##### Les épreuves dynamiques

Elles permettent de montrer que la glande surrénale échappe à sa régulation.

- Le **test de freinage rapide à la dexaméthasone** consiste à doser la cortisolémie à 8 heures du matin puis à administrer 1 mg de dexaméthasone le soir à minuit. La dexaméthasone est un glucocorticoïde

de synthèse dont l'action frénatrice sur l'antéhypophyse est plus puissante que celle du cortisol. Un nouveau dosage le lendemain à 8 heures montre l'absence de diminution du taux de la cortisolémie par rapport à la veille, ce qui est pathologique. Normalement, la chute de la cortisolémie est supérieure à 50 %.

- Le **test de freinage « faible »** se fait avec 3 mg de dexaméthasone. Il permet de montrer l'absence de freinage sur l'ACTH.

- Le **test de freinage « fort »**, prolongé 4 jours, consiste à donner 2 mg de dexaméthasone quatre fois par jour (8 mg/jour) et à doser cortisolémie, cortisol libre urinaire et ACTH. Il est surtout utile pour distinguer une cause hypophysaire (freinage partiellement efficace, en particulier sur l'ACTH) d'une cause tumorale ou paranéoplasique (absence totale de freinage sur l'ACTH).

#### b) Le diagnostic de maladie de Cushing repose sur la mise en évidence de l'hypersécrétion d'ACTH et de l'adénome

L'**hypersécrétion d'ACTH** : on peut l'évaluer dans le plasma à jeun et au cours de la journée. Non seulement les taux sont élevés mais il n'y a plus de rythme nyctéméral. L'ACTH n'est pas freinée par le test « fort » à la dexaméthasone (3 jours ou 5 jours pendant lesquels on administre 8 mg/jour de dexaméthasone).

Il faut savoir que l'élévation des taux d'ACTH est souvent très difficile à détecter.

La stimulation hypophyso-surrénale par le **test à la métopirone** montre une augmentation souvent importante des sécrétions.

La **mise en évidence de l'adénome corticotrope** : le scanner et l'IRM permettent de montrer l'adénome dans la majorité des cas, mais à condition qu'il soit de taille supérieure à 5 mm de diamètre.

#### c) Le diagnostic de tumeur surrénale repose sur le profil biologique et l'imagerie

Le **profil biologique** des tumeurs est caractérisé par :

- des taux d'ACTH très bas et stimulables, mais les éliminations surrénaliennes ne sont pas influencées,
- des sécrétions surrénaliennes qui ne sont pas non plus freinées par le test fort à la dexaméthasone.

Le caractère malin d'une tumeur surrénale peut parfois être évoqué devant une évolution rapide et



des signes de virilisation. La surrénale sécrète des glucocorticoïdes, des androgènes, parfois des précurseurs des hormones.

L'imagerie comporte le scanner et (ou) la RMN (fig. 15). Elle permet de préciser le caractère unilatéral (habituel) des tumeurs surrénales ou parfois bilatéral (polyadénomatoses).

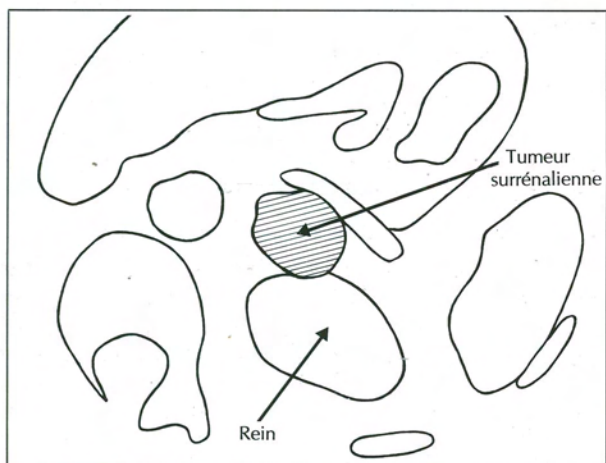
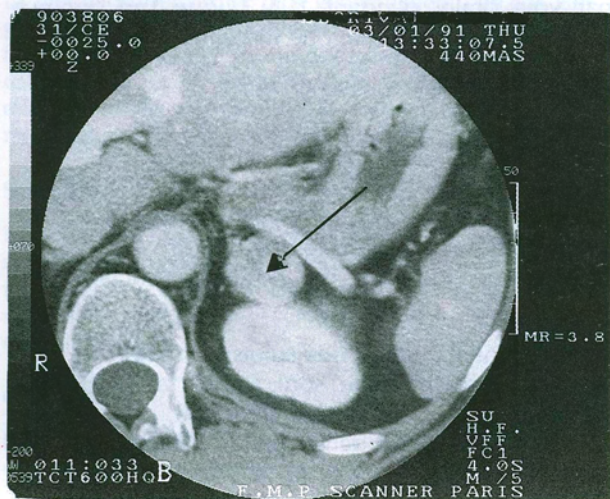


Figure 15. — Tumeur surrénalienne bénigne. Aspect en résonance magnétique nucléaire.

#### d) Origine paranéoplasique d'un syndrome de Cushing

Il a typiquement un profil biologique très spécial :  
- comme dans la maladie de Cushing : présence d'un taux élevé de substance « ACTH-like », évidemment non influencé par les épreuves dynamiques ;

- comme dans les tumeurs : des sécrétions surrénales non frénables ;
- dans le plasma : une alcalose hypokaliémique.

#### 2. Les autres examens

##### a) Les examens courants évaluant l'état général

- NFS : elle peut montrer une polyglobulie.
- Glycémie : un diabète est fréquent.
- Ionogramme sanguin : alcalose hypokaliémique.
- Examens phosphocalciques : recherche de déminéralisation osseuse.
- ECG : évaluation de l'état du cœur (+ + +).

##### b) Les examens suivant l'étiologie

- En cas de maladie de Cushing : retentissement de la tumeur hypophysaire : champ visuel, examen du fond d'œil.
- En cas d'une tumeur surrénale : bilan d'extension locale d'une tumeur surrénalienne par opacifications vasculaires.

## L'hyperaldostéronisme

### POUR COMPRENDRE

**L'aldostérone est l'hormone de la réabsorption du sel.** Tout déficit en aldostérone provoque une insuffisance surrénale avec perte de sel aboutissant, en l'absence de traitement, à la mort par collapsus. En revanche, l'excès d'aldostérone a pour conséquence une rétention sodée avec fuite potassique majeure.

**Les symptômes et les signes de gravité sont liés à cette fuite potassique majeure :** les symptômes sont musculaires (cardiaques + + +) et généraux. Les signes biologiques sont dominés par la fuite potassique.

### A - Les signes cliniques

Quatre signes importants permettent de suspecter le diagnostic :



### 1. Un syndrome polyuro-polydipsique (80 à 90 % des cas)

La polyurie est variable dans son abondance (3 à 5 litres par 24 heures) mais réveille souvent le malade la nuit (pollakiurie nocturne). Les urines sont pâles, peu denses. La polyurie est insensible à l'ADH.

La polydipsie en est la conséquence, provoquée par une soif vive avec sécheresse de la bouche. •

### 2. Une hypertension artérielle

C'est une hypertension :

- **permanente,**
- **modérée,**
- **systolo-diastolique,**
- **s'accompagnant souvent d'hypotension orthostatique** (par lésion hypokaliémique des barorécepteurs).

Cette hypertension est souvent asymptomatique sur le plan cardiovasculaire et seul un symptôme fréquent existe : la céphalée. Paradoxalement, le fond d'œil est généralement peu atteint (altérations presque toujours au stade II).

### 3. Des troubles neuromusculaires

Ils comprennent des accès de paralysie transitoire (25 à 35 % des cas) de type paralysie périodique car ils sont :

- de survenue brutale,
- avec sidération musculaire,
- prédominants aux membres inférieurs,
- sans trouble neurologique objectif,
- de disparition brutale.

### 4. Des crises de tétanie vraie (20% des cas)

Ces crises sont objectivées par un signe de Chvostek et un signe de Trousseau. Elle existent surtout chez la femme.

### 5. Autres signes

D'autres signes sont fréquents mais moins frappants :

- paresthésies des membres inférieurs,
- sensation de « faiblesse musculaire ».

## **B - Les signes biologiques**

### 1. Le meilleur test est celui du freinage de l'aldostérone par surcharge en sodium

L'administration de 150 à 250 mEq/jour de sodium par voie orale, pendant 1 à 3 jours, ne diminue pas la sécrétion plasmatique ni l'élimination urinaire de l'aldostérone.

### 2. Les tests les plus précis

Ce sont ceux des bilans d'entrée-sortie de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  avec des dosages d'aldostérone urinaire et de rénine plasmatique (dosages en position couchée puis debout).

Contrairement à ceux des sujets normaux, les taux de rénine plasmatique sont indétectables ou très faibles en cas de syndrome de Conn, et ne varient pas de la position couchée à l'orthostatisme. Quant aux taux d'aldostérone, ils n'augmentent pas en position debout et restent de toute façon à des niveaux très élevés.

## **C - Les examens préopératoires**

La distinction entre un adénome unilatéral et une polyadénomatose bilatérale est indispensable pour guider la chirurgie et repose sur l'imagerie et le cathétérisme veineux avec dosages hormonaux.

### 1. L'imagerie (scanner ou RMN)

L'imagerie est un examen essentiel, mais ne pouvant reconnaître que les lésions dont la taille est supérieure à 1,5 cm.

### 2. Le cathétérisme veineux avec dosages hormonaux

En cas de suspicion suffisante, la localisation des lésions peut être plus précise par cathétérisme des veines surrenaliennes et comparaison des taux d'aldostérone de chaque côté.



# Médullosurrénales

## POUR COMPRENDRE

La médullosurrénale (et plus généralement certains ganglions sympathiques sécréteurs) sécrète deux hormones faisant partie de la catégorie des catécholamines : l'**adrénaline** (AD) et la **noradrénaline** (NA), dont le rôle essentiel est le maintien de la pression artérielle et la mobilisation énergétique en cas d'agression.

### Synthèse

La NA et l'AD sont synthétisées à partir de la phénylalanine par hydroxylation puis décarboxylation. Les produits intermédiaires sont les métanéphrines et normétanéphrines. La NA est également synthétisée par les terminaisons des neurones.

### Catabolisme

Le terme métabolique commun est l'acide vanylmandélique dont l'élimination est inférieure à 7mg/24 h.

### Effets physiologiques

Les catécholamines agissent sur des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  : les  **$\alpha$ -récepteurs** provoquent surtout une vasoconstriction, en particulier splanchnique et des muscles lisses, tandis que les  **$\beta$ -récepteurs** entraînent les effets contraires. Suivant l'équipement de l'organe en tel ou tel type de récepteurs, les conséquences ne sont pas les mêmes.

Les deux effets majeurs sont cependant : une hypertension artérielle et une hyperglycémie.

### En pathologie

L'excès de sécrétion de catécholamines s'observe au cours de tumeurs dites « chromaffines », car elles fixent certains colorants, mais qui en réalité fabriquent des catécholamines : les **phéochromocytomes**.

La décharge d'adrénaline qui en résulte peut être très dangereuse par l'hypertension artérielle brutale qu'elle entraîne ; dans un deuxième temps, la relaxation secondaire et très rapide des vaisseaux peut provoquer un collapsus.

## Le phéochromocytome

### A - Les signes cliniques

#### 1. Les formes habituelles

L'**hypertension paroxystique** ne s'observe que dans 45% des phéochromocytomes.

La crise est souvent déclenchée par un **effort**, une **émotion**, un changement brusque de position (passage en décubitus latéral), la palpation douce de l'abdomen (+ + +).

Elle débute **brutalement**.

Elle se manifeste par une tétrade : douleur, pâleur, sueurs, palpitations.

La **douleur** est typiquement ascendante :

- crampes des jambes,
- douleur abdominale et lombaire,
- douleur thoracique angineuse angoissante,
- céphalée atroce.

En fait, la douleur n'est pas toujours aussi typique.

La **pâleur** est impressionnante.

Les **sueurs** sont constantes, succédant à la phase douleur-pâleur. Elles s'accompagnent souvent alors d'une vasodilatation avec rougeur du visage.

Les **palpitations** sont à début brutal, s'accompagnant d'angoisse.

La **pression artérielle** au cours des crises atteint des chiffres très élevés (pouvant doubler les chiffres de base).

La crise peut se compliquer d'accidents (œdème aigu du poumon, hémorragie cérébrale ou cérébro-méningée).

**Au total**, cette crise est assez typique. On ne la confondra pas avec :

- les poussées hypertensives au cours des syndromes hyperalgiques ;



- les poussées hypertensives des néphropathies ;
- les accidents déclenchés par la prise d'inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO) ;
- les poussées d'HTA provoquées par certains aliments (café, fromages fermentés) ou par certains médicaments (péthidine, imipramine, cocaïne, réserpine, méthysergide ou « stimulants » quels qu'ils soient).

## 2. Les formes fréquentes

### **a) L'hypertension artérielle permanente (60 % des cas)**

Elle a pour caractéristiques d'être :

- observée chez un sujet jeune,
- à chiffres élevés (maximale à 25 et plus),
- instable,
- mal tolérée sur le plan cardiaque et neurologique,
- peu sensible au traitement médical.

### **b) Les formes avec crises d'hypotension et collapsus**

L'hypotension orthostatique : la tension chute de façon plus ou moins profonde, mais de manière durable (plus de 5 minutes) (en rapport avec un dérèglement des barorécepteurs).

### **c) Le collapsus :**

- Il est souvent provoqué (épreuves pharmacologiques, chirurgie, grossesse et accouchement).
- Il semble en rapport avec l'hypovolémie (la vasoconstriction déclenche une adaptation du contenu : s'il survient une vasodilatation brutale, le collapsus se déclenche) et avec un blocage ganglionnaire.
- Il est grave (souvent mortel autrefois).

## 3. Les formes cliniques

### **a) Formes symptomatiques**

- Formes où dominent les manifestations cardiaques :
  - angine de poitrine et même infarctus du myocarde peuvent survenir alors même qu'il n'y a pas de maladie coronarienne (rôle direct des catécholamines sur le cœur) ;
  - troubles du rythme cardiaque (+ + +) : tachycardie sinusale, supraventriculaire, contractions ventriculaires prématurées.
- Formes avec manifestations métaboliques importantes :
  - formes pseudo-hyperthyroïdiennes où dominent

les signes adrénérergiques : sueurs, palpitations, amaigrissement, tremblement ;

· formes avec diabète : l'hyperglycémie est habituelle au cours des phéochromocytomes mais peut être assez importante pour réaliser un diabète chez les malades prédisposés.

### **b) Formes selon le terrain**

Les phéochromocytomes s'observent de l'enfance à l'âge de 60 ans environ ; ils sont un peu plus fréquents chez la femme.

### **c) Formes étiologiques**

- Phéochromocytomes isolés : 90 % sont bénins, 10 % malins.
- Phéochromocytomes dans le cadre de maladies générales :
  - polyendocrinopathies malignes multiples,
  - maladie de Recklinghausen,
  - neuroangiomatose de Von Hippel - Lindau.

### **d) Formes topographiques (+ + +)**

Ce sont les plus importantes car leur diagnostic est difficile et la chirurgie en est délicate.

- Formes intra-abdominales : 80 % :
  - surrénaliennes et de l'abdomen supérieur : 40 %,
  - organe de Zuckerkandl : 30 %,
  - vessie : 15 %.
- Formes thoraciques : 10 à 20 %.
- Formes cervicales : < 2 %.

## **B - Les examens paracliniques**

Les examens paracliniques ont pour objectifs de faire le diagnostic de phéochromocytome et de localiser la lésion en vue de la chirurgie.

### 1. Les dosages biologiques de base

#### **a) Les catécholamines urinaires des 24 heures**

##### Technique

C'est le dosage le plus important mais il doit être fait dans de bonnes conditions .



### Précautions (+ + +)

- Patient au repos strict.
- Ne prenant aucun médicament, en particulier antihypertenseurs tels que méthyldopa et clonidine.
- Ne subissant pas d'examen radiographique avec produits de contraste.
- Urines recueillies totalement (dosage simultané de la créatininurie des 24 heures pour vérifier que le recueil a été complet).
- Dosage à refaire éventuellement le jour d'une crise hypertensive.

### Résultats

- Les **catécholamines libres totales** (adrénaline, noradrénaline, dopamine, méthyldopa) sont augmentées (N= 100 à 150  $\mu\text{g}/\text{jour}$ ) largement au-delà de 250 à 300  $\mu\text{g}/\text{jour}$ . Le dosage séparé des différentes catécholamines est très utile car l'augmentation de l'élimination de l'adrénaline ( $> 50 \mu\text{g}/\text{jour}$ ) est parfois le seul signe en cas de polyendocrinopathie néoplasique.

- Les **métanéphrines totales** (+ + +) : le bloc des métanéphrines est toujours pathologique en cas de phéochromocytome ; c'est probablement le meilleur dosage.

Les métanéphrines peuvent être proportionnellement plus augmentées que les catécholamines en cas de phéochromocytome malin.

Le bloc des métanéphrines est normalement inférieur à 1,3 mg/jour.

- L'**acide vanylmandélique** (VMA) est le terme commun du catabolisme des catécholamines. Il est normalement inférieur à 7 mg/jour. Il n'est guère de phéochromocytome sans augmentation nette des métanéphrines et du VMA.

### **b) Les catécholamines plasmatiques**

Les taux des catécholamines plasmatiques sont supérieurs aux taux normaux ( $< 500 \text{ pg/ml}$ ), dépassant souvent 2 000  $\text{pg/ml}$ . Cependant, la grande variabilité des taux plasmatiques fait que ce dosage ne peut être que complémentaire du dosage des catécholamines urinaires.

### **c) La glycémie**

Elle est souvent supérieure à la normale, l'intolérance au glucose étant liée à l'hypersécrétion des catécholamines. En revanche, un vrai diabète est rare et ne survient que chez les malade prédisposés.

## 2. Les test dynamiques

Ils ne sont pratiquement plus employés parce que peu fiables ou dangereux.

## 3. La mise en évidence de la tumeur

### **a) Les tumeurs abdominales**

- La tomодensitométrie est l'examen majeur. Il permet de visualiser toutes les tumeurs de plus de 2 cm de diamètre. Au-dessous de cette dimension, le diagnostic est difficile, même avec l'IRM.

- La scintigraphie à la MIBG (méthyl-iodo-benzyl-guanidine) peut, dans ces cas, être très démonstrative.

### **b) Les tumeurs extra-abdominales**

Outre le scanner, la scintigraphie à la MIBG et même les artériographies sélectives, pour montrer la tumeur appendue à son pédicule vasculaire, peuvent être très utiles.



# Ovaire

## POUR COMPRENDRE

De la puberté à la ménopause, l'activité ovarienne est cyclique. Elle sera rythmée par la croissance de 400 ovules environ. Chaque cycle dure en moyenne 28 jours, le premier jour du cycle étant, par convention, le premier jour de l'écoulement menstruel ou règles.

### A - L'ovaire est commandé par l'axe hypothalamo-hypophysaire

Au niveau hypothalamique, la sécrétion de GnRH (gonadotrophin releasing hormone) est pulsatile avec des pics de sécrétion toutes les 90 à 120 minutes. **Cette pulsativité de la GnRH est indispensable à la stimulation de l'hypophyse.**

Des variations pathologiques de la fréquence des pics entraînent des modifications du rapport LH/FSH : la diminution de fréquence entraîne une diminution de la LH et une élévation de la FSH.

Les variations cycliques des sécrétions hormonales ovariennes sont responsables de modifications des organes récepteurs (caractères sexuels secondaires, organes génitaux externes, seins).

L'ensemble de ces modifications correspond au cycle menstruel qui comporte quatre phases : folliculaire, ovulatoire, lutéale, menstruelle (fig. 16).

### B - La dynamique des sécrétions hormonales au cours du cycle menstruel

#### 1. La phase folliculaire

L'ovaire est composé d'un tissu exocrine élaborant les gamètes (ou ovules) et d'un tissu endocrine produisant des hormones stéroïdes : œstrogènes, progestérone et androgènes.

La phase folliculaire est caractérisée par une **production d'œstrogènes** par les cellules de la thèque interne : durant cette phase, qui dure deux semaines, la production d'œstrogènes augmente progressivement.

Surtout, la FSH induit le développement de ses propres récepteurs au niveau des cellules de la thèque interne.

Ainsi au cours de cette phase, la FSH va devenir de plus en plus active sur ses cellules cibles, entraînant :

- une production progressivement croissante d'œstrogènes,
- la synthèse des récepteurs à la LH dont l'apparition et le nombre croissant permettent la synthèse des stéroïdes.

L'augmentation de l'œstradiol circulant diminue la pulsativité de la GnRH, et donc augmente la proportion de FSH par rapport à la LH.

#### 2. L'ovulation

Lorsque la sensibilité hypophysaire à la GnRH est maximale, survient le **pic de LH**, brusque augmentation de la libération de LH, alors même que la sécrétion de GnRH n'est ni plus ample ni plus fréquente.

En même temps, la sensibilité folliculaire à la LH est maximale et le pic de LH provoque la rupture folliculaire ou ovulation. L'ovule expulsé est capté par le pavillon de la trompe et progresse vers la cavité utérine où il s'implantera après éventuelle fécondation.

#### 3. La phase lutéale

Elle est caractérisée par la **formation du corps jaune** qui dépend de la LH :

- les cellules de la granulosa deviennent les cellules lutéales granuleuses ;
- d'autres cellules, provenant de la thèque interne, restent à la périphérie : ce sont les cellules lutéales thécales.

La **progestérone** est sécrétée par le corps jaune.

C'est la progestérone, agissant après imprégnation œstrogénique, qui est responsable des modifications des récepteurs, notamment utérins. L'action de la progestérone est indispensable à la préparation de l'endomètre à la nidation. En fin de cycle, et en l'absence de grossesse, le corps jaune devient fibreux et régresse, en même temps que les hormones ovariennes (œstrogènes, progestérone) et hypophysaires (FSH, LH) diminuent. Cette diminution est due en grande partie à l'action inhibitrice de la progestérone sur l'hypothalamus.

L'**inhibine** d'origine ovarienne a une action inhibitrice prédominante sur la FSH.

#### 4. La phase menstruelle

L'apparition des **règles** est due à la diminution de production des hormones ovariennes (œstrogènes et progestérone) : il y a nécrose et élimination de la partie superficielle de l'endomètre.

Les **cycles anovulatoires** sont physiologiquement fréquents, notamment avant 18 ans et après 35 ans. Bien qu'il n'y ait pas de phase lutéale, et donc malgré l'absence d'imprégnation en progestérone, la phase menstruelle survient néanmoins. Elle est alors liée à la seule diminution des œstrogènes.



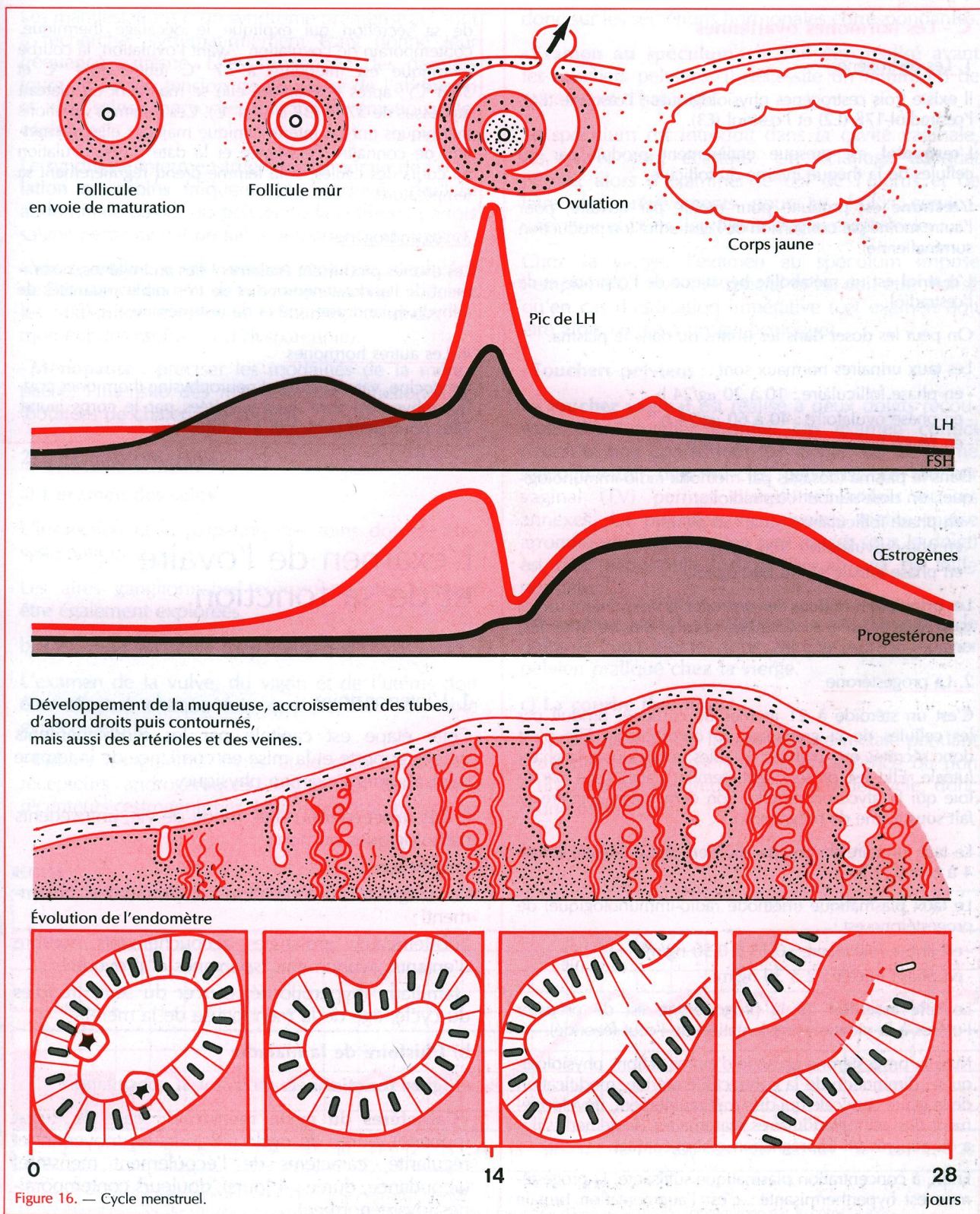


Figure 16. — Cycle menstruel.



## C - Les hormones ovariennes

### 1. Les œstrogènes

Il existe trois œstrogènes physiologiques : l'œstrone (E1), l'œstradiol-17 $\beta$  (E2) et l'œstriol (E3).

L'**œstradiol** est presque entièrement produit par les cellules de la thèque interne du follicule.

L'**œstrone** est produite pour moitié par l'ovaire, pour l'autre moitié par conversion de l'œstradiol (ou production surrénalienne).

L'**œstriol** est un métabolite hépatique de l'œstrone et de l'œstradiol.

On peut les doser dans les urines ou dans le plasma.

Les taux urinaires normaux sont :

- en phase folliculaire : 10 à 20  $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ ,
- en phase ovulatoire : 40 à 60  $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ ,
- en phase lutéale : 20 à 40  $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ .

Dans le plasma (dosages par méthode radio-immunologique), on dose surtout l'œstradiol :

- en phase folliculaire : 50 à 150 pg/ml,
- en phase ovulatoire : 300 pg/ml
- en phase lutéale : 60 à 200 pg/ml.

Les **principales actions** des œstrogènes s'expriment sur les caractères sexuels secondaires : peau, graisses, muscles, organes génitaux et seins.

### 2. La progestérone

C'est un stéroïde à 21 atomes de carbone, produit par les cellules de la granulosa du corps jaune. Elle n'est donc sécrétée en quantités notables que pendant la phase lutéale. Elle est presque entièrement catabolisée par le foie qui la glycuconjugué. Son élimination urinaire se fait sous forme de prégnandiol.

Le taux urinaire de prégnandiol (en phase lutéale) est de 4 à 6 mg/24 h.

Le taux plasmatique (méthode radio-immunologique) de progestérone est :

- en phase folliculaire : 0,15 à 0,50 ng/ml,
- en phase lutéale : 2 à 30 ng/ml.

Le **rôle essentiel** de la progestérone est de préparer l'utérus à la nidation (implantation de l'œuf fécondé).

Mais la progestérone possède d'autres actions physiologiques : diminution de la contractilité utérine, modification de la glaire cervicale qui disparaît rapidement, développement des acini glandulaires mammaires (seulement s'il y a eu auparavant imprégnation œstrogénique).

Enfin, à concentration plasmatique suffisante, la progestérone est hyperthermisante : c'est l'augmentation brutale

de sa sécrétion qui explique le décalage thermique, contemporain de l'ovulation. Avant l'ovulation, la courbe thermique est inférieure à 37 °C (entre 36,4 °C et 36,8 °C) ; après l'ovulation, elle se maintient en plateau au-dessus de 37 °C (37 à 37,4 °C). Ces minimales variations thermiques ont un intérêt clinique majeur : elles permettent de connaître l'existence et la date d'une ovulation au cours des cycles, si la femme prend régulièrement sa température.

### 3. Les androgènes

Les ovaires produisent également des androgènes, notamment de l'androstènedione et de très faibles quantités de déhydroépiandrostérone et de testostérone.

### 4. Les autres hormones

Ocytocine, vasopressine et neurophysine (hormones post-hypophysaires) sont aussi sécrétées par le corps jaune. Elles pourraient participer à la lutéolyse.

## L'examen de l'ovaire et de sa fonction

### A - L'examen clinique

#### 1. L'interrogatoire

Cette étape est capitale par les renseignements qu'elle apporte et la mise en confiance de la femme pour aborder l'examen physique.

a) **Les antécédents** : âge, mode de vie, antécédents pathologiques ou non :

- médicaux ;
- chirurgicaux (interventions abdominales notamment) ;
- obstétricaux : grossesses, accouchements, nombre d'enfants, avortements (spontanés et provoqués) ;
- familiaux (hyperpilosité, cancer du sein, troubles du cycle, âge de la ménopause de la mère).

#### b) L'histoire de la maladie

- **Signes fonctionnels** motivant la consultation.

- **Caractères du cycle menstruel** : date de début (puberté), durée du cycle (28 jours en moyenne) et régularité, caractères de l'écoulement menstruel (abondance, durée : 4 jours), douleurs contemporaines (dysménorrhée).



Les manifestations d'un syndrome prémenstruel sont à rechercher systématiquement étant donné leur fréquence extrême. Elles surviennent les derniers jours du cycle : tension douloureuse de l'abdomen et des seins ; nervosité, instabilité émotionnelle, céphalées.

Le syndrome intermenstruel contemporain de l'ovulation est moins fréquemment retrouvé : douleur abdominale basse, ou pelvienne latéralisée ; parfois saignement vaginal de faible abondance et fugace.

- **Vie sexuelle** : avant l'examen physique, s'enquérir de l'existence ou non de relations sexuelles. Préciser les difficultés éventuelles (frigidité, douleurs au moment des rapports ou dyspareunie).

- **Ménopause** : préciser les modalités de la ménopause, l'intensité des manifestations fonctionnelles (bouffées de chaleur nocturnes).

## 2. L'examen physique

### a) L'examen des seins

L'inspection et la palpation des seins doivent être systématiques.

Les aires ganglionnaires correspondantes doivent être également explorées.

### b) L'examen sur table gynécologique

L'examen de la vulve, du vagin et de l'utérus doit être effectué chaque fois que possible sur table gynécologique.

- **Vulve** : les grandes lèvres et le clitoris sont des récepteurs androgéniques, les petites lèvres des récepteurs œstrogéniques. Leur inspection renseigne

donc sur les sécrétions hormonales correspondantes.

- **Examen au spéculum** : il doit être réalisé avant les touchers pelviens. Il nécessite un minimum de matériel et d'habitude.

Le spéculum est introduit dans la cavité vaginale, les valves sont écartées. Un éclairage adéquat permet alors d'examiner le col de l'utérus et de faire des prélèvements pour les frottis cervico-vaginaux et pour l'étude de la glaire cervicale.

Chez la vierge, l'examen au spéculum impose l'emploi d'un matériel spécial et ne doit être réalisé qu'en cas d'indication impérative (cet examen doit être alors confié à un gynécologue).

### - Touchers pelviens :

Le **toucher vaginal** est réalisé à deux doigts recouverts d'un doigtier lubrifié. Un examen correct nécessite une coopération de la part de la femme (décontraction des muscles pelviens). Le toucher vaginal (TV) permet d'explorer l'utérus et ses annexes. La palpation des ovaires (petite masse arrondie sensible que l'on sent passer sous le doigt) est très inconstante lorsque l'ovaire est de taille normale.

Le **toucher rectal** permet également d'explorer le corps de l'utérus et les annexes. C'est le seul toucher pelvien pratiqué chez la vierge.

### c) La courbe thermique

La prise matinale de la température rectale pendant plusieurs cycles renseigne sur la présence ou non d'un décalage thermique en milieu de cycle, donc d'une ovulation (fig. 17).

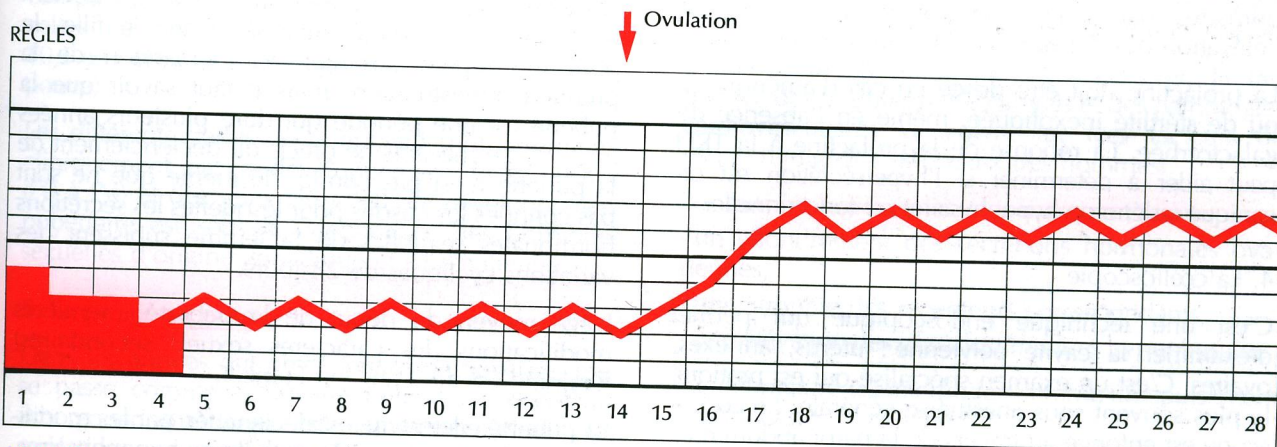


Figure 17. — Courbe thermique au cours d'un cycle menstruel normal. Le décalage thermique du 14<sup>e</sup> jour est contemporain de l'ovulation et de l'apparition d'une sécrétion de progestérone par le corps jaune.



## B - Les examens complémentaires

### 1. Les frottis cervico-vaginaux

Ils doivent être réalisés systématiquement lors d'une première consultation gynécologique, lors de l'examen au spéculum. Le prélèvement se fait au niveau du cul-de-sac vaginal postérieur, de l'exocol et de l'endocol. Les frottis sont fixés puis colorés. Les cellules observées sont des cellules vaginales desquamées. L'aspect normal des cellules varie avec la période du cycle menstruel. **En phase folliculaire** (imprégnation œstrogénique), on observe une augmentation progressive du nombre des cellules éosinophiles à noyau pycnotique. **Après l'ovulation, en phase lutéale**, l'index de pycnose et d'éosinophilie diminue, les cellules se plicaturent. L'étude du frottis apporte donc un reflet des sécrétions hormonales ovariennes cycliques. En outre, c'est l'examen de base pour le dépistage du cancer du col de l'utérus.

### 2. L'échographie pelvienne

Elle permet l'étude morphologique et les mensurations de l'utérus et des ovaires. La pratique des échographies par voie vaginale a permis d'augmenter le rendement de cet examen en donnant des images plus précises, surtout en cas d'obésité.

### 3. Les dosages hormonaux

Les dosages hormonaux et l'interprétation de leurs résultats sont du domaine spécialisé. Les dosages urinaires sont moins pratiqués que les dosages plasmatiques.

Le diagnostic de ménopause et des aménorrhées primaires par dysgénésie gonadique repose sur l'élévation des dosages de LH et de FSH de base.

La prolactine doit être dosée en cas d'aménorrhée ou de stérilité inexplicée, même en l'absence de galactorrhée. La réponse de la prolactine à la TRH peut aider à déterminer si l'hypersécrétion est organique (adénome hypophysaire) ou fonctionnelle.

### 4. La coelioscopie

C'est une technique endoscopique qui permet d'examiner la cavité pelvienne : utérus, annexes, ovaires. C'est un examen spécialisé qui est pratiqué le plus souvent sous anesthésie générale. Le coelioscope est enfoncé au travers de la paroi abdominale médiane, par une courte incision : il comporte une optique et un système d'éclairage.

## Les étapes de la vie génitale

### 1. A la naissance

L'ovaire répond à la stimulation hypophysaire post-natale par l'augmentation de l'œstradiol et de la 17-hydroxyprogestérone. Entre 3 et 10 mois, les taux d'œstradiol sont du même ordre qu'en phase pubertaire et significativement plus élevés que chez le garçon.

### 2. Pendant l'enfance

Les taux d'œstradiol baissent et restent identiques dans les deux sexes pendant l'enfance.

### 3. En période prépubertaire survient l'adrénarche

C'est l'augmentation de sécrétion des androgènes par la surrénale :

- les taux de DHA sont multipliés par 4 à 6 ans ;
- l'androstènedione augmente plus tardivement, à 8-9 ans ;
- la testostérone augmente peu (1,5 fois) de même que l'œstradiol d'origine surrénalienne.

Le profil de l'adrénarche est identique dans les deux sexes mais plus précoce chez la fille. Elle est responsable de l'apparition de la pilosité ambossexuelle (commune aux deux sexes), au niveau des aisselles par exemple.

### 4. La période pubertaire

La puberté est « l'époque de la vie où l'on devient propre à l'acte de génération ». Chez la fille, le point de repère essentiel est l'apparition de la première menstruation, mais il faut savoir que la puberté est une période qui dure plusieurs années (fig. 18). Le mécanisme précis du déclenchement de la puberté n'est pas connu, de même que ne sont pas connues les raisons pour lesquelles les sécrétions hormonales sexuelles de la femme subissent des variations cycliques de 28 jours.

L'âge moyen du début de la puberté (premières modifications des caractères sexuels secondaires) féminine est de 9 ans (en France).

La puberté elle-même est déclenchée par les modifications des sécrétions hypothalamo-hypophysaires. Elles commencent par l'apparition de pics de



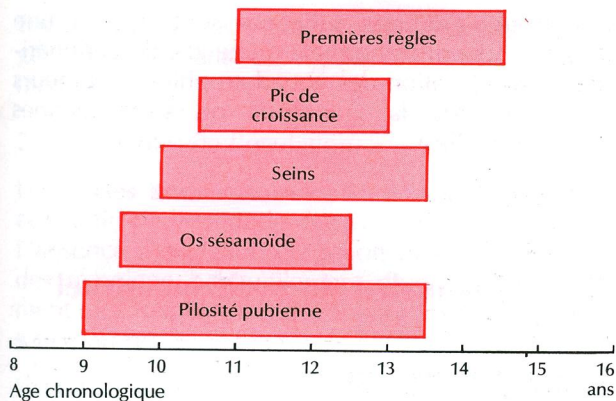


Figure 18. — Puberté féminine. Ages extrêmes (d'après M.P. Roy).

sécrétions nocturnes de GnRH (pendant la phase IV du sommeil). Puis leur amplitude augmente et des pics diurnes apparaissent.

La prolactine voit son taux doubler sous l'effet stimulateur des œstrogènes.

Le signe le plus précoce est le développement mammaire (9 ans) suivi de l'apparition de la pilosité pubienne.

Les premières règles surviennent à 11 ans. Les premiers cycles sont très souvent anovulatoires.

Le pic de croissance (accélération de la vitesse de croissance) s'étale sur deux à trois ans (10,5 à 13 ans).

L'âge osseux : fait important, il existe des variations physiologiques de l'âge chronologique (âge d'état civil) pubertaire, mais l'âge osseux (déterminé en comparant la radiographie de la main du sujet à celles de l'atlas de Greulich et Pyle) est fixe : 10,5 ans chez la fille (apparition du sésamoïde du pouce).

Les différents stades de la puberté sont déterminés cliniquement par le développement de la pilosité (P0 à P4) et des seins (S0 à S4). Le développement pubertaire est sous la dépendance des hormones sexuelles d'origine gonadique et surrénalienne.

## 5. La préménopause

Dans les années qui précèdent la ménopause, tout se passe comme si l'ovaire perdait sa réceptivité aux gonadostimulines : durant cette période, les ovulations se raréfient, alors que les follicules involutifs sont fréquents.

Cette phase de « préménopause », plus ou moins longue et marquée, est caractérisée par le déficit en progestérone et ses conséquences :

- accentuation du syndrome prémenstruel,
- perturbations du cycle (raccourci ou allongé) et de l'abondance des règles,
- développement de fibromes utérins et de mastoses ou fibroadénomes des seins favorisés par le déséquilibre œstroprogestatif.

Puis, progressivement, les ovaires involuent et subissent une transformation fibreuse. Les deux manifestations cliniques majeures sont la disparition des règles, brutalement, ou après une phase de spanioménorrhée, et les bouffées de chaleur : presque constantes (8 cas sur 10), ce sont des bouffées vasomotrices, avec rougeur diffuse du visage, sueurs avec parfois paresthésies des membres, crampes, céphalées, vertiges. Elles ont une très nette prédominance nocturne.

## 6. La ménopause

La ménopause signifie la disparition physiologique des règles. Mais on admet que ce terme recouvre une période de plusieurs années de la vie génitale féminine, précédant la disparition des menstruations et lui succédant. L'âge moyen de la disparition des règles est, en France, de 50 ans.

Les modifications morphologiques, au niveau des caractères sexuels secondaires, sont marquées par une atrophie de l'utérus, du vagin, de la vulve et, dans une moindre mesure, des seins.

Il existe aussi de fréquentes perturbations psychiques : nervosité, insomnie, instabilité émotionnelle.

L'ostéopénie physiologique va s'accroître, la fréquence des troubles métaboliques et des pathologies cardiovasculaires va augmenter (ces facteurs de risque rejoignant alors ceux des hommes).

Les faits biologiques les plus marquants sont :

- un effondrement des sécrétions hormonales ovariennes,
- une atrophie des récepteurs correspondants,
- une élévation des gonadostimulines hypophysaires.

La ménopause est interprétée comme un épuisement des fonctions ovariennes.

L'ensemble de ces troubles justifie une thérapeutique hormonale substitutive de la ménopause.



# La pathologie ovarienne

## A - Les anomalies de la puberté féminine

Il peut s'agir d'avance ou de retard pubertaire.

### 1. Le retard pubertaire

Il correspond dans la plupart des cas à un retard simple, dans un contexte familial (même anomalie chez la mère).

Dans d'autres cas, le dosage des gonadotrophines permet d'orienter vers une cause hypothalamo-hypophysaire (FSH et LH basses) ou ovarienne (FSH et LH élevées).

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques peuvent relever d'une insuffisance antéhypophysaire avec retard staturo-pondéral qui doit faire rechercher une tumeur (craniopharyngiome) ou bien une agénésie des bulbes olfactifs avec anosmie (syndrome de Kallman-De Morsier).

Ils peuvent également avoir une origine hypothalamique tumorale, ou psychogène (anorexie mentale).

Le test à la LH-RH met alors en évidence une réponse hypophysaire à la stimulation.

### 2. Les avances pubertaires

Elles se définissent par l'apparition de signes de puberté avant 8 ans.

La **pubarche précoce** (apparition des poils pubiens) est assez fréquente et dans la grande majorité des cas idiopathique, en dehors des rares cas secondaires à un syndrome virilisant.

La **thélarche précoce** (développement prématuré isolé des seins) est elle aussi le plus souvent idiopathique et ne mérite aucun traitement.

La **précocité pubertaire vraie** est d'origine centrale, le plus souvent sans cause décelable. Elle s'accompagne d'une élévation des gonadotrophines.

Elle doit faire rechercher une tumeur hypothalamique, un hamartome, des séquelles d'encéphalopathie, le syndrome de Mac Cune-Albright.

Les **pseudo-pubertés précoces** sont dues à une activité endocrine anormale d'une glande périphérique (sans élévation des gonadotrophines) : tumeurs ovariennes (de la granulosa) ou surrénaliennes (exceptionnelles).

## B - Les anomalies du cycle menstruel

### 1. Les troubles des règles

L'**écoulement menstruel** peut être anormalement abondant (ménorragie) ou insuffisant (oligoménorrhée), irrégulièrement espacé ou avec des intervalles de plus en plus longs (spanioménorrhée).

L'**aménorrhée** est la disparition de l'écoulement menstruel en dehors de la grossesse et de la ménopause. Elle peut être primaire ou secondaire.

L'aménorrhée est dite **primaire** lorsqu'il n'y a jamais eu de règles auparavant ; elle peut être due à :

- une anomalie chromosomique : syndrome de Turner (caryotype XO),
- une malformation (imperforation de l'hymen, absence de vagin, malformation utérine) alors que l'évolution pubertaire est par ailleurs normale.

Dans d'autres cas, elle entre dans le cadre des retards pubertaires.

Les aménorrhées **secondaires** relèvent de quatre types de causes :

- générales (infections sévères, tuberculose, cirrhose hépatique, etc.) ;
- utérines (synéchies) ;
- ovariennes : rares en dehors de la ménopause précoce ; à part, la dystrophie ovarienne dont l'origine, haute ou basse, est mal connue ;
- surtout hypothalamo-hypophysaires :
  - hypersécrétion de prolactine,
  - tumeur hypothalamo-hypophysaire,
  - les autres causes hypophysaires d'aménorrhée sont plus ou moins associées à d'autres déficits antéhypophysaires et liées à une tumeur, une infiltration hypothalamo-hypophysaire (sarcoïdose, hémochromatose, histiocytose X), une nécrose hémorragique de l'hypophyse (syndrome de Sheehan), un diverticule arachnoïdien (syndrome de selle turcique vide) plus rarement.



# Testicule

Enfin, l'origine peut être hypothalamique, psychogène pouvant entrer dans le cadre de l'anorexie mentale.

## 2. Les troubles de l'ovulation

Les **cycles anovulatoires** sont fréquents au début et à la fin de la période d'activité génitale féminine. L'absence d'ovulation en dehors de ces deux périodes témoigne habituellement d'un dysfonctionnement des sécrétions de gonadostimulines (insuffisance du pic de LH et/ou de FSH).

On insiste actuellement sur la fréquence des **dysoovulations** : l'ovulation a lieu mais son déroulement est anormal (retard et insuffisance de la variation thermique). Le corps jaune formé ne sécrète pas de quantités normales de progestérone : il existe alors une insuffisance lutéale avec hyperœstrogénie relative.

Les conséquences sont :

- d'une part, un syndrome prémenstruel intense (prise de poids, asthénie, nervosité, douleurs et gonflement mammaires ou mastodynies, mastose pseudo-kystique pouvant à la longue favoriser le développement d'un cancer du sein) ;
- d'autre part, une stérilité.

## 3. La stérilité

La stérilité féminine, en dehors des cas d'anomalie de l'ovulation, peut être due à des causes génitales mécaniques : **sténoses tubaires** d'origine malformatrice, infectieuse ou séquelles de chirurgie, malformation utérine.

## C - Les anomalies de la ménopause

On parle de **ménopause précoce** lorsqu'elle s'installe entre 35 et 45 ans. Il existe alors une notion familiale, mais il faut en pratique toujours éliminer une autre cause d'aménorrhée secondaire, en particulier la grossesse.

L'**atrophie vulvo-vaginale** (et en partie du trigone vésical) due à la carence œstrogénique est très souvent responsable de dyspareunie (douleurs lors des rapports sexuels), de dysurie avec pollakiurie.

On admet également que c'est la carence œstrogénique qui est responsable du développement progressif de l'**ostéoporose** et de l'**athérosclérose**.

## POUR COMPRENDRE

### A - La physiologie du testicule normal

La physiologie du testicule normal possède deux aspects : endocrine et exocrine.

#### 1. Le testicule endocrine

Il est formé par le tissu interstitiel composé des cellules de Leydig : elles sécrètent la testostérone (principal androgène testiculaire). Cette sécrétion obéit à la commande hypophysaire gonadostimulante : ICSH (interstitial cell stimulating hormone), équivalent masculin de la LH (luteinizing hormone). Cette gonadostimuline est soumise à un rétrocontrôle négatif par les androgènes.

#### 2. Le testicule exocrine

Il est spermato-formateur mais possède deux types de cellules : les cellules **germinales**, dont l'évolution dans les tubes séminifères aboutit aux spermatozoïdes, et les cellules de **Sertoli**, véritable tissu de soutien des tubes séminifères, qui auraient en outre une action endocrine (transport des androgènes vers les tubes séminifères, par synthèse de l'ABP = androgen binding protein) (fig. 19).

Le testicule exocrine est sous la commande de la FSH (follicle stimulating hormone). Le rétrocontrôle s'effectuerait sous l'action d'une hormone, l'inhibine, produite par les cellules de Sertoli des tubes séminifères. (L'existence de ce facteur est à peu près certaine chez l'homme.)

#### 3. Les relations entre testicule endocrine et exocrine

La production d'androgènes est nécessaire à la maturation des cellules des tubes séminifères.

#### 4. La testostérone

C'est la principale hormone sécrétée par le testicule endocrine. Son action masculinisante se développe après transport plasmatique sur la TeBG (testosterone binding globulin) et transformation par les tissus cibles en dihydrotestostérone, grâce à une enzyme : la 5- $\alpha$ -réductase. On considère actuellement que la dihydrotestostérone est le métabolite actif de la testostérone.



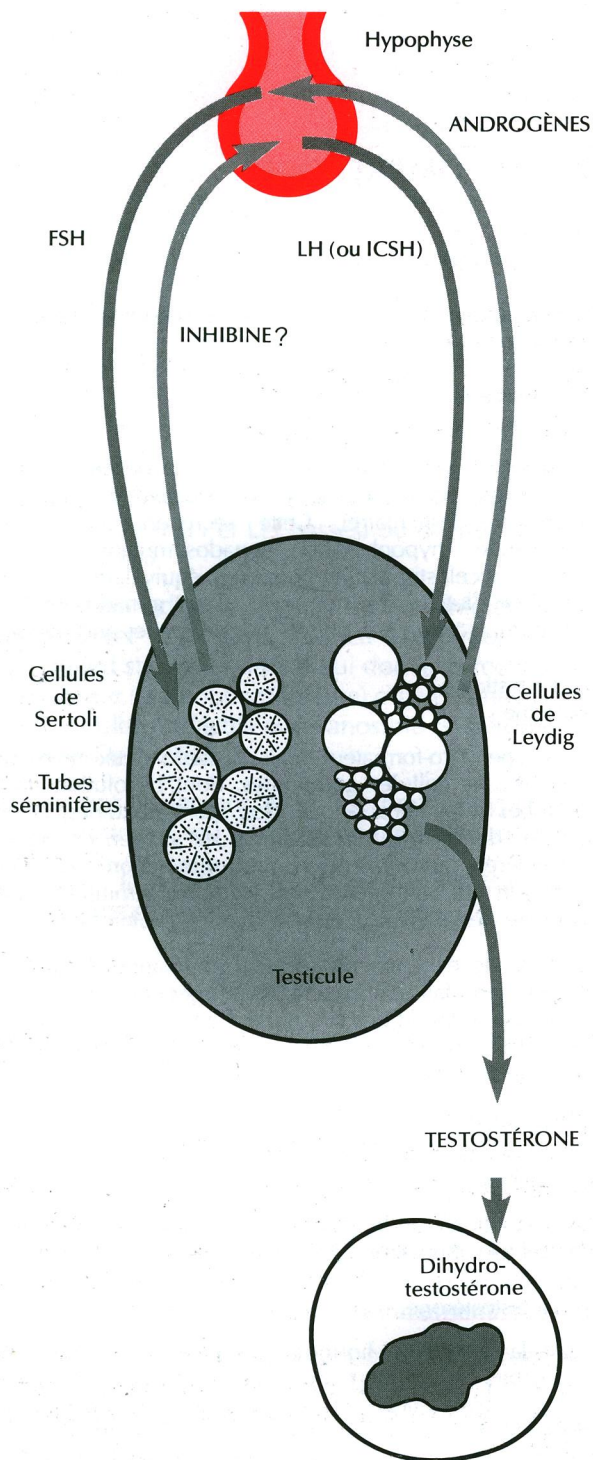


Figure 19. — Fonction testiculaire normale.

## B - La puberté masculine

La puberté est « l'époque de la vie où l'on devient propre à l'acte de génération ». L'accroissement de la sécrétion gonadotrope hypothalamo-hypophysaire provoque la maturation testiculaire et la sécrétion androgénique responsable du développement des caractères sexuels secondaires.

L'augmentation de volume des testicules est le premier signe précédant d'un an environ l'apparition des caractères sexuels secondaires. L'âge moyen en France est de 12 ans (fig. 20), mais le développement dure plusieurs années à vitesse décroissante. Le développement de la verge et du scrotum débute à 13 ans en moyenne, peu avant celui de la pilosité pubienne. Cette pilosité est d'abord triangulaire et ne prend la forme losangique caractéristique que plusieurs années après. La pilosité axillaire apparaît un peu après la pilosité pubienne et avant les pilosités faciales, des membres et du tronc. Les variations individuelles de ces dernières sont considérables.

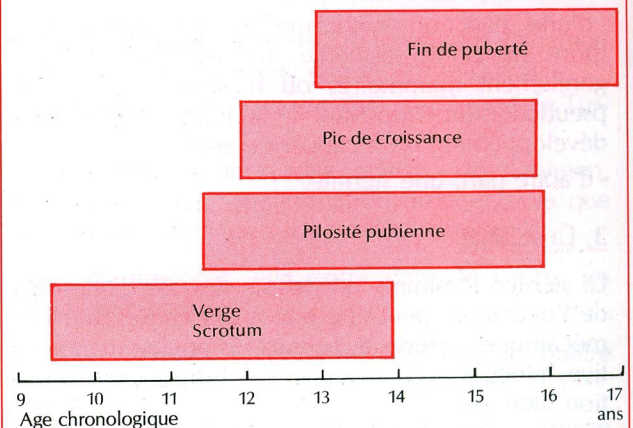


Figure 20. — Puberté masculine. Ages extrêmes (d'après W.A. Marshall).

D'autres modifications sont également importantes : mue de la voix, séborrhée, augmentation de la masse musculaire, développement de la prostate, premières éjaculations. La période pubertaire est marquée par une poussée de croissance, constante, surtout pendant les deux premières années, avec élargissement du diamètre biacromial.

Fait important : il existe des variations de l'âge chronologique (âge d'état civil) pubertaire, mais l'âge osseux (déterminé en comparant la radiographie de la main du sujet à celles de l'atlas de Greulich et Pyle) est remarquablement fixe : 13 ans chez le garçon (apparition du sésamoïde du pouce).

Toutes ces modifications morphologiques coïncident avec une élévation des hormones circulantes : FSH, LH, testostérone.



## C - La pathologie endocrine testiculaire

La pathologie endocrine testiculaire est liée à l'incapacité, partielle ou totale, du testicule à sécréter les hormones mâles.

Celles-ci sont la **testostérone** et accessoirement la **delta-4 androstènedione** et la **déhydroépiandrosterone** (DHA).

Il est évident que la pathologie endocrine du testicule ne peut se manifester **qu'à la puberté**, date à laquelle la glande se met à sécréter ces hormones sous l'action de la stimulation hypophysaire par FSH/LH. Le déclenchement de la sécrétion de FSH/LH est lui-même sous la dépendance de la LHRH hypothalamique dont la sécrétion pulsatile marque le début de la puberté.

Il existe donc deux types d'hypogonadismes :

### 1. Les hypogonadismes centraux

Dans ces hypogonadismes centraux, la sécrétion de LHRH ne se déclenche pas (syndrome de Kallmann-De Morsier) ; il en est évidemment de même au cours des insuffisances hypophysaires puisque FSH et LH manquent.

Dans ce type d'hypogonadisme, deux faits majeurs doivent être retenus :

- d'une part, la diminution possible de l'hormone de croissance : ce sont des **hypogonadismes de petite taille** dans les insuffisances hypophysaires, mais non dans les syndromes hypothalamiques ;
- d'autre part, l'intégrité du testicule (fertilité possible sous traitement).

### 2. Les hypogonadismes périphériques ou testiculaires

Ils sont liés à une atteinte du testicule lui-même. Dans ce cadre, on distingue :

- les atteintes testiculaires **d'origine génétique** : les plus fréquentes sont chromosomiques (syndrome de Klinefelter XXY ou mosaïques) ;
- les atteintes testiculaires **acquises** : traumatismes, infections, maladies générales, etc.

Ces **hypogonadismes de grande taille** sont expliqués par l'absence d'hormones mâles à la puberté, donc de soudure des cartilages de conjugaison, et par la présence d'une sécrétion normale d'hormone de croissance.

Les conséquences communes de tous les hypogonadismes sont la **diminution ou l'absence des caractères sexuels secondaires**.

Lorsque l'absence des caractères sexuels secondaires se produit à l'âge de la puberté, on l'appelle **impubérisme** ; lorsqu'elle est diagnostiquée plus tard, on l'appelle **eunuchoïdisme**.

## L'hypofertilité ou la stérilité

L'absence d'hormones mâles entraîne l'impossibilité pour le testicule de produire des spermatozoïdes. Elle peut donc être temporaire, car sensible au traitement si l'hypogonadisme est d'origine hypothalamo-hypophysaire, ou définitive si les lésions sont testiculaires.

## L'examen d'un sujet atteint d'hypogonadisme

### A - L'examen clinique

#### 1. Les organes génitaux

Les **testicules** : la recherche du siège des testicules (ectopie ? cryptorchidie ?), l'examen de leur volume, de leur consistance et de leur sensibilité sont essentiels.

Les **cordons** : l'examen permet de noter l'existence ou non d'une dilatation veineuse (varicocèle).

La **verge** : il est important de noter non seulement ses dimensions mais aussi l'aspect de la veine dorsale et l'emplacement de l'orifice de l'urètre.

Le **scrotum** : les deux points importants sont la pigmentation et l'aspect des plis.

La **prostate** : accessible au toucher rectal, il faut noter son volume et sa consistance.

#### 2. Les caractères sexuels secondaires

La **morphologie** : l'aspect masculin ou féminin est déterminé par un ensemble : les diamètres des épaules et bitrochantériens, le rapport du segment supérieur (tête-pubis) au segment inférieur (grand trochanter-sol), le périmètre thoracique.

La **répartition de la graisse** : chez l'homme, elle est à répartition thoracique et abdominale ; chez la femme, elle se situe sur le bassin, les hanches et les fesses.

Les **muscles** : plus volumineux et puissants chez l'homme.



La **pilosité** : chez l'homme : barbe, moustache, thorax, ligne blanche abdominale, losange pubien, bras et cuisses ; chez la femme : uniquement en triangle sur le pubis.

La **peau** : épaisse et rêche chez l'homme ; fine et douce chez la femme.

La **voix** : grave chez l'homme (développement des muscles des cordes vocales) ; de tonalité élevée chez la femme.

Le **caractère** : plus agressif et dominateur chez l'homme.

### 3. Les anomalies somatiques

Les hypogonadismes d'origine chromosomique comportent souvent des anomalies somatiques qu'il faut rechercher :

- à l'extérieur : mains, coudes, genoux, face, cou, pieds ;
- à l'intérieur : cœur, reins.

### 4. Le niveau intellectuel

On l'apprécie par le contact avec le patient, le niveau d'études, la profession.

Il est d'autant plus bas que les anomalies chromosomiques sont plus importantes.

**En conclusion**, l'examen clinique permet de reconnaître :

- l'eunuchoidie (syndrome des eunuques), réalisant une certaine féminisation de l'homme ;
- le pseudo-hermaphrodisme masculin qui provoque une féminisation poussée.

## **B - Les examens paracliniques**

### 1. Les dosages hormonaux

Les **dosages des hormones hypophysaires** (FSH et LH) sont les plus importants car ils permettent de distinguer les hypogonadismes testiculaires où FSH et LH sont élevées (+++) des hypogonadismes hypothalamo-hypophysaires où FSH et LH sont basses.

Des dosages répétés peuvent être utiles pour montrer la perte de la pulsatilité de la sécrétion hypophysaire.

Le **test à la LHRH** peut être très utile pour prouver l'atteinte hypophysaire.

Les **dosages de la testostérone** n'ont d'intérêt que pour affirmer l'insuffisance hormonale.

### 2. Le spermogramme

- Volume normal de l'éjaculat : 3 à 4 ml.
- Spermatozoïdes : 100 millions/ml.
- Mobilité : 70%.
- Formes normales : plus de 50%.

On parle d'oligospermie si la concentration est inférieure à 20 millions, et d'azoospermie en l'absence de spermatozoïdes.

### 3. Le caryotype

C'est un examen fondamental car il peut seul analyser la constitution génétique du sujet (N = 46 XY).

## **Les hypogonadismes : le syndrome de Klinefelter**

### **A - Définition**

Il s'agit d'un hypogonadisme par insuffisance testiculaire, décrit par Klinefelter et Reifenstein en 1942. Les différentes anomalies somatiques sont liées à la présence d'un chromosome X supplémentaire. La formule chromosomique la plus fréquente est 46,XXY ; une mosaïque 46,XY/47,XXY est également fréquente (10% des cas).

On admet que le syndrome de Klinefelter frappe 1 mâle sur 500.

### **B - Orientation diagnostique**

#### 1. Circonstances de découverte

**Avant la puberté**, le syndrome de Klinefelter n'est en général reconnu que devant un retard scolaire, des anomalies somatiques, un micropénis.

**A la puberté**, on évoque le syndrome de Klinefelter :

- soit devant des manifestations d'hypogonadisme :
  - développement testiculaire insuffisant,
  - retard et (ou) absence du système pileux,
  - gynécomastie ;



- soit lors d'un examen systématique (visite scolaire, visite d'incorporation militaire), parfois motivé par un déficit mental.

## 2. Symptômes

Les éléments les plus frappants sont les suivants.

La **morphologie** : les sujets sont d'assez grande taille (> 1,75 m) mais d'aspect eunuchoïde et surtout le sujet est macroskèle, c'est-à-dire que les membres inférieurs paraissent très grands pour sa taille.

### Les **organes génitaux** :

Les testicules sont caractéristiques (+ + +) : petits, de taille inférieure à 2 cm, de consistance ferme ou dure, peu ou pas sensibles.

La verge est souvent normalement développée mais elle peut être de taille inférieure à la normale, un micropénis n'étant pas exceptionnel.

### Les **caractères sexuels secondaires** :

Les poils sont rares et clairsemés : barbe et moustache sont absents, la dépilation axillaire et pubienne n'est pas totale. Les cheveux sont fins, de disposition féminine.

La gynécomastie est fréquente (40% des cas), le plus souvent bilatérale, mais parfois asymétrique.

La musculature est de type féminin ainsi que la répartition des graisses.

Les **anomalies somatiques** sont nombreuses. Les plus caractéristiques sont : la brièveté du IV<sup>e</sup> métacarpien, le V<sup>e</sup> doigt crochu, l'implantation basse des cheveux, la voûte du palais ogivale, l'hypertélorisme.

On peut rattacher à ces anomalies la fréquente association avec un diabète sucré, une hyperlipidémie.

En revanche, il n'y a pas d'anosmie.

Le **niveau intellectuel** est souvent médiocre avec des performances scolaires et (ou) professionnelles insuffisantes.

## 3. Examens complémentaires

Le diagnostic repose sur le **caryotype** : la formule chromosomique la plus fréquente est 47,XXY (85% des cas) mais on peut trouver une mosaïque 46,XY/47,XXY ou des formules avec XXXY ou XXYY (cette dernière semblant associée à une plus grande fréquence de la délinquance).

L'**examen histologique** du testicule peut être utile dans les formes incomplètes et les mosaïques. Il montre :

- des tubes séminifères hyalinisés,
- un tissu leydigien hyperplasique,
- un interstitium sclérosé.

### **Examens biologiques**

- Le dosage des FSH/LH permet de confirmer qu'il s'agit d'une insuffisance testiculaire d'origine basse car leur taux est élevé.

- Le dosage de la testostérone plasmatique montre des taux bas pour l'âge, mais n'a pas de réel intérêt pratique.

Le **spermogramme** montre une azoospermie ou une oligoasthénospermie profonde. Dans quelques cas de syndromes de Klinefelter, une spermatogénèse réduite a été observée.



# Hypoglycémie

## POUR COMPRENDRE

Le glucose est le carburant des cellules, plus particulièrement du cerveau. Le taux constant du glucose sanguin, à 5,5 mmol/l (1 g/l) est indispensable pour garantir un fonctionnement sans problèmes de l'organisme. Cette constance de la glycémie résulte d'un équilibre entre les divers facteurs régulateurs.

Il y a hypoglycémie quand la glycémie est inférieure à 0,50 g/l (2,75 mmol/l).

### A - Régulation glycémique

Un **seul** facteur est **hypoglycémiant** dans l'organisme : c'est l'**insuline**, produite par les îlots de Langerhans du pancréas endocrine. Elle fait pénétrer le glucose dans les cellules consommatrices. Seul le cerveau peut utiliser le glucose sans insuline.

**Plusieurs** facteurs sont **hyperglycémiant**s, agissant à divers niveaux :

- sur le foie qui est le seul réservoir de glucose mobilisable : l'**adrénaline** et le **glucagon** qui stimulent la libération de glucose à partir du glycogène hépatique ;
- sur l'ensemble de l'organisme : le **cortisol** et, de façon moins immédiate, l'**hormone de croissance**.

### B - Causes des hypoglycémies

On observe une hypoglycémie en cas d'excès d'insuline ou de défaut des hormones hyperglycémiantes.

#### L'excès d'insuline

**Excès spontané (hypoglycémies spontanées) :**

- il peut être organique et s'observer en cas de tumeur insulinosécrétrice (insulinome) ou de tumeurs malignes apparentées ;
- il peut également être réactionnel à une ingestion d'une trop grande quantité de sucre (hypoglycémie réactive ou fonctionnelle). L'hypoglycémie est ici modérée et évidemment retardée par rapport à l'ingestion de sucre.

**Hypoglycémies provoquées :** l'excès d'insuline chez le diabétique est dû à une administration trop importante d'insuline ou de sulfamides hypoglycémiant par rapport aux besoins.

#### Le défaut des hormones hyperglycémiantes

On peut observer des hypoglycémies, parfois sévères, en cas d'insuffisance hypophysaire ou surrénale.

### C - Conséquences des hypoglycémies

La chute de la glycémie, quelle qu'en soit la cause, entraîne des **signes de souffrance cellulaire**. Les cellules cérébrales sont les plus sensibles, expliquant les signes neurologiques observés lors d'une hypoglycémie.

Une **décharge de catécholamines**, surtout d'adrénaline, pour lutter contre l'hypoglycémie, explique les signes vasomoteurs observés (pâleur, sueurs, poussée tensionnelle) et l'élévation secondaire de la glycémie par suite de la glycogénolyse hépatique.

**Au total**, l'hypoglycémie clinique se traduit par des signes de souffrance cérébrale et par des signes adrénergiques.

## Le syndrome hypoglycémique

L'hypoglycémie se manifeste par des symptômes d'apparition brutale, paroxystiques, sévères. Les manifestations sont expliquées par une glycopénie cérébrale provoquant des symptômes neuropsychiatriques et, d'autre part, par des signes adrénergiques.

### A - La crise hypoglycémique

#### 1. Prodromes

a) **L'interrogatoire** révèle :

- sensation d'asthénie profonde, impression de malaise sans perte de connaissance ;
- sensation de faim impérieuse (fringale), de nausées, de vertiges ;
- pâleur, sueurs, palpitations, tremblements brutaux, parfois céphalées ;
- modification brutale de l'humeur (anxiété, logorhée).



## b) Les signes adrénérergiques

- signes généraux : asthénie, prostration, lipothymies, crampes, paresthésies ;
- signes neurovégétatifs : sueurs froides, diffuses et abondantes ; pâleur du visage ; tremblements des extrémités ; tachycardie ; palpitations ;
- signes digestifs : crampes épigastriques, sensation de faim douloureuse.

c) **Les signes neuropsychiatriques** liés à la glycopénie, souvent présents, polymorphes, témoignent de la souffrance des neurones cérébraux lors de l'hypoglycémie. Ce sont :

- **activité psychiatrique** : sanglots, propos incohérents ( + + + ) ; parfois : cris, agressivité, menaces, voies de fait, refus d'examen ; plus rarement : hallucinations variées ;

### - signes neurologiques :

- crises comitiales : tous les types sont possibles et le traitement antiépileptique est inefficace ;
- troubles moteurs d'origine centrale : paraplégie, hémip légie, aphasie, paralysie d'une paire crânienne ; démarche titubante ; désorientation spatiale ;
- troubles sensitifs : déficit sensitif plus rarement observé ; paresthésies, troubles sensitifs objectifs ;
- syndrome cérébelleux (dysarthrie, démarche pseudo-ébrio use).

L'amnésie suivant ces manifestations est complète après correction de l'hypoglycémie.

## 2. Le coma hypoglycémique

### a) Survenue

Il peut survenir brutalement mais aussi faire suite à une crise d'hypoglycémie en l'absence de traitement d'urgence. Lorsque le coma est léger, il peut s'accompagner de signes d'agitation. Ailleurs, il est profond et calme.

### b) A l'examen clinique

Certains signes sont fréquents mais peu spécifiques : faciès pâle ou congestif, respiration normale et régulière ; pouls rapides et réguliers avec TA normale, température basse.

Sont plus caractéristiques :

- sueurs profuses ; hypertonie avec hyperréflexivité ostéotendineuse, trismus ;
- signe de Babinski bilatéral.

**Au total**, devant tout coma, toute manifestation clinique inexpliquée surtout à caractère neuropsychique, il faut doser en urgence la glycémie.

## **B - Le diagnostic de certitude**

### 1. Techniques

- Glycémie capillaire avec lecture par bandelette optique.
- Glycémie veineuse couplée si possible avec un dosage de l'insuline (à visée étiologique).

### 2. Résultat

Une glycémie inférieure à 3 mmol/l (0,5 g/l) signe une hypoglycémie.

Remarques :

- souvent les signes cliniques persistent alors que la glycémie s'est normalisée ;
- les maladies hypoglycémiques peuvent survenir à un seuil de glycémie variable d'un sujet à l'autre.

## Les étiologies des hypoglycémies spontanées

## **A - Les hypoglycémies organiques**

Le diagnostic d'hypoglycémie organique repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens biologiques.

### 1. L'interrogatoire

#### a) Circonstances de survenue des malaises

- Manifestations hypoglycémiques survenant à jeun, lors d'une absence de repas.
- Gravité des malaises hypoglycémiques.

Le point le plus important est l'existence de signes neurologiques sévères lors de l'hypoglycémie.



## b) La triade de Whipple

Elle comporte trois éléments :

- grande sensibilité au jeûne ou à l'espacement des repas ;
- hypoglycémie à jeun franche ( $< 3 \text{ mmol/l}$ ) ;
- correction des troubles lors d'apports sucrés.

## 2. L'examen clinique

Il est le plus souvent très pauvre mais doit être approfondi, à la recherche d'une masse abdominale.

## 3. Les examens biologiques

- Glycémie à jeun inférieure à  $3 \text{ mmol/l}$ .
- Glycémies veineuses et capillaires répétées, couplées avec le dosage de l'insuline ; un rapport insulinémie ( $\mu\text{U/ml}$ ) sur glycémie ( $\text{mg}/100 \text{ ml}$ ) supérieur à 0,75 est évocateur d'un insulinome.
- Hyperglycémie provoquée per os (HGPO) sur 3 ou 5 heures avec dosages couplés de la glycémie et de l'insulinémie : typiquement, on constate une mauvaise tolérance clinique ; la courbe est plate.

Le régime hypoglucidique et hypocalorique (régime de Conn) est mal toléré, aboutissant à une hypoglycémie (qu'on doit pouvoir traiter immédiatement). C'est le meilleur test. Fait à l'hôpital, sous surveillance stricte, il permet de diagnostiquer la plupart des insulinomes.

## 4. Les causes

### a) Excès d'insuline ou de substances à action insulinique

- Tumeurs pancréatiques : tumeur bêta-langerhansienne.
- Tumeurs extrapancréatiques :
  - tumeurs mésoenchymateuses, hématomes,
  - cancers digestifs, carcinome surrénalien,
  - lymphomes, autres cancers (ovaire, poumon, rein).

### b) Insuffisance du système hyperglycémiant antéhypophysaire

- Hypoglycémie postalcoolique : chez les éthyliques indemnes de cirrhose mais très dénutris.
- Hypoglycémie par atteinte hépatique sévère (cancer, hépatites cytotoxiques).
- Hypoglycémie surrénale (maladie d'Addison).
- Insuffisance antéhypophysaire.

## B - Les hypoglycémies spontanées fonctionnelles (ou poststimulatives ou réactionnelles)

### 1. Les arguments en faveur d'une hypoglycémie fonctionnelle

Les malaises surviennent après apports glucidiques et sont rythmés par les repas.

Les manifestations sont mineures, marquées par l'importance des signes adrénergiques.

La fréquence des malaises diminue après régime restrictif en hydrates de carbone ou parfois après fractionnement des repas.

### 2. Les étiologies des hypoglycémies fonctionnelles

#### a) Hypoglycémie chez l'obèse

L'absorption de glucides provoque une sécrétion insulinique brutale et élevée qui entraîne une baisse de la glycémie à la deuxième heure.

#### b) Syndrome postgastrectomie

L'absorption rapide des sucres suivie d'un hyperinsulinisme précoce provoque une chute de la glycémie à la deuxième heure.

#### c) Hypoglycémie neurovégétative

Étiologie la plus fréquente, elle survient chez les patients neurotoniques, sous l'influence d'une hypertonie vagale.

#### d) Hypoglycémie factice

Elle s'observe surtout chez les femmes jeunes, appartenant au milieu paramédical, ou en contact avec des diabétiques, prenant en cachette des sulfamides ou se faisant des injections d'insuline.

## L'hypoglycémie survenant chez un diabétique

L'hypoglycémie dépend de l'inadaptation du traitement, qu'il s'agisse d'insuline, de sulfamides ou de diététique, aux circonstances de la vie.



## A - Chez un diabétique non insulino-dépendant

### 1. Circonstances

a) **Facteurs favorisant l'hypoglycémie** : effort physique, insuffisance alimentaire, excès d'alcool.

b) **Insuffisance rénale ou hépatique**

c) **Association médicamenteuse** : salicylés, bêtabloquants non cardiosélectifs, phénylbutazone.

### 2. Signes cliniques et traitement

Ils sont identiques à ceux qui sont observés lors d'une hypoglycémie spontanée.

## B - Chez un diabétique insulino-dépendant

L'hypoglycémie peut s'observer dans les circonstances suivantes :

- réduction des apports glucidiques : maladie intercurrente, repas omis ;
- effort physique important ;
- erreurs de doses d'insuline, mauvaise répartition des doses d'insuline ou erreur de type ;
- mauvaise résorption de l'insuline (lipodystrophies) ;
- mauvaise adaptation des doses d'insuline ;
- association avec des médicaments hypoglycémisants.

# Diabète insulino-dépendant non compliqué

## POUR COMPRENDRE

Le diabète insulino-dépendant (DID), ou diabète de type I, ou diabète maigre, est caractérisé par la disparition totale ou presque totale de la sécrétion d'insuline par le pancréas endocrine. Cette carence insulinique est responsable d'une hyperglycémie majeure et d'une évolution fatale en l'absence de traitement. Le traitement par l'insuline permet une vie pratiquement normale, compte tenu des servitudes du traitement. Cependant, une hyperglycémie chronique expose aux complications microangiopathiques (rétinopathie et néphropathie), et un mauvais équilibre métabolique favorise en outre la neuropathie et l'atteinte artérielle (macroangiopathie).

### A - Prévalence de la maladie

Dans les pays développés, la prévalence est variable : environ 0,25 pour 100 en France, soit 140 000 personnes environ, atteintes de DID.

### B - Incidence

La moyenne pour la France est de 4 pour 100 000. Certains facteurs modifient l'incidence du DID :

- l'**âge** : chez l'enfant, l'incidence est nettement plus élevée entre 10 et 15 ans ;
- l'**ethnie** : l'incidence est plus élevée chez les sujets caucasiens que chez les non caucasiens dans certaines régions des États-Unis, et plus forte chez les Indiens pimas ;
- la **saison** : il existe une liaison entre l'incidence du diabète et la saison : l'automne et l'hiver favorisent la survenue du DID sans qu'on ait d'explication claire à ce phénomène ;
- les **facteurs socio-économiques** : ils varient selon les pays. Ainsi, l'incidence du diabète est plus forte dans les classes défavorisées au Danemark, alors que l'inverse est vrai à Montréal.

### C - Étiologie

#### 1. Diabètes primitifs

Ils sont liés à un certain nombre de facteurs :



- **l'hérédité** : l'isolement de marqueurs génétiques, en particulier dans le système HLA, montre que les risques sont très augmentés lorsque les sujets sont porteurs des antigènes HLA-DR 3, DR 4 et d'un résidu Asp en position 57 de la chaîne HLA-DQ $\beta$  ;

- des **facteurs d'environnement** : des virus (grippe, coxsackie, écho, rubéole, varicelle, etc.) et des facteurs alimentaires (nitrosamines) ont été mis en évidence à l'origine de diabètes ;

- des **médicaments** : certains médicaments peuvent favoriser la survenue d'un diabète : corticoïdes, éthinylestradiol contenu dans les « pilules » anticonceptionnelles, phénytoïne, diurétiques thiazidiques, diazoxide, etc. ;

- les **agressions** et les **stress** : toute agression sévère (accident, chirurgie, maladie) peut provoquer l'apparition d'un DID.

## 2. Diabètes secondaires

- **Maladies endocriniennes** : acromégalie, syndrome de Cushing, hyperthyroïdie.

- **Pancréatites chroniques** : le diabète survient lorsque plus de 80 % des cellules  $\beta$  ont été détruites par la pancréatite.

- **Hémochromatose** : le diabète est en général tardif, lié à la surcharge ferrique et irréversible.

## D - Physiopathologie

Le DID est provoqué par des mécanismes auto-immuns de destruction des cellules  $\beta$  langerhansiennes. Les conséquences découlent de la carence insulinaire liée à cette destruction.

Les **mécanismes** font intervenir des immunocytes, des anticorps anti-îlots, une réaction immunitaire anti-cellules  $\beta$ .

Les **conséquences** sont liées à la carence insulinaire rapidement totale, tout au moins chez les diabétiques juvéniles (avant 20 ans). Dans d'autres cas, il persiste une petite réserve mais insuffisante pour répondre aux besoins. Ces conséquences sont de trois ordres :

- **l'hyperglycémie**, liée à l'absence de pénétration du glucose à l'intérieur des cellules utilisatrices (surtout muscles, tissu adipeux, foie, rein) : elle entraîne une polyurie osmotique de plusieurs litres par 24 heures et une perte concomitante d'ions ;

- la **cétose**, en rapport avec la lipolyse, dont les produits finaux sont les « corps cétoniques » : acide  $\beta$ -hydroxybutyrique et acide acétylacétique ;

- **l'acidose** : c'est la conséquence de l'accumulation des acides organiques.

# La forme habituelle

## A - Le diagnostic du DID

### 1. Circonstances d'apparition

Le début est rapide, voire brutal dans 80 % des cas. Dans 15 % des cas, c'est plus progressivement, chez un diabétique jusqu'ici non insulino-dépendant, connu et surveillé, qu'apparaissent des signes d'insulino-dépendance.

### 2. Signes cliniques

#### a) Les signes fonctionnels et généraux

Ils sont stéréotypés. Il existe une polyurie importante, une polydipsie parallèle. La polyphagie est moins constante mais elle contraste avec un amaigrissement rapide de plusieurs kilos. Cette perte de poids porte aussi bien sur la masse adipeuse que sur les muscles, ce qui explique l'asthénie des diabétiques.

#### b) Les signes physiques

Le contraste entre l'intensité des signes généraux et fonctionnels et la pauvreté des signes physiques est évocateur du diagnostic de maladie métabolique, donc du DID.

### 3. Signes biologiques

Deux signes sont mis en évidence immédiatement, qui permettent le diagnostic.

#### a) La glycosurie

Elle est retrouvée au moyen des bandelettes spécifiques (Kéto-Diabur test<sup>®</sup> 5000 et Kéto-diaxix<sup>®</sup>).

Elle est importante (+++ ou > 15 g/l).

#### b) L'hyperglycémie (+++)

Dans cette forme de DID, elle est comprise entre 2 et 4 g/l (11 à 22 mmol/l) et mise immédiatement en évidence par les bandelettes spécifiques (BM-test-glycémie 20/800 Haemo-Glukotest<sup>®</sup>, Glucostix<sup>®</sup>...).

Ces deux éléments seront retrouvés dans le bilan biologique demandé au laboratoire pour évaluer la gravité immédiate.

#### c) L'hémoglobine glycosylée (A1 ou A1c)

Il s'agit du dosage de la fraction de l'hémoglobine (Hb) qui « trappe » le glucose de façon proportion-



nelle à la glycémie. Comme la vie du globule rouge est de 120 jours, l'HbA1c reflète la glycémie moyenne sur une période d'environ 2 à 3 mois.

Le taux normal est de 4 à 5 % de la totalité des Hb ; en cas de diabète, le taux atteint 10 % et même plus.

L'HbA1c est plus utile pour le suivi du diabète que pour son diagnostic.

## B - L'évolution

Elle dépend d'une double menace.

### 1. L'existence d'un facteur déclenchant

Recherche d'un virus, d'un médicament, d'une agression infectieuse (pulmonaire, urinaire, dermatologique) qu'il faudrait traiter immédiatement car la présence d'un tel facteur aggrave le diabète qui, lui-même, aggrave le facteur déclenchant.

### 2. Les signes d'acidocétose imminente

**Cliniquement**, on recherche :

- des troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées ;
- des troubles neurologiques : obnubilation, somnolence ;
- des troubles respiratoires : dyspnée ample et profonde ;
- des signes débutants de déshydratation.

**Biologiquement**, on recherche :

- la présence de corps cétoniques (cétonurie) en abondance accompagnant la glycosurie ;
- au laboratoire : une hyponatrémie, une baisse des bicarbonates au-dessous de 16 mEq/l, une baisse éventuelle du pH sanguin.

## Les formes cliniques

### A - La forme de l'enfant

Chez l'enfant, le DID est particulier par :

- la **brutalité fréquente du début**, souvent par des

troubles digestifs, des douleurs abdominales pseudo-appendiculaires, voire une acidocétose inaugurale ;

- la **fréquence des rémissions spontanées** (lune de miel), avec malheureusement des rechutes à plus ou moins brève échéance ;

- la **difficulté d'adapter le traitement**, du fait de la variabilité des glycémies chez l'enfant ;

- les problèmes d'**éducation familiale** et le rejet de sa maladie par l'enfant, surtout au moment de la puberté.

### B - La forme du sujet âgé

La fréquence du DID augmente régulièrement chez le sujet âgé. Il fait suite en général à une période assez longue de diabète traité par hypoglycémifiants oraux.

Le **début** est presque toujours progressif, sauf lorsqu'un diabète non encore insuliné est décompensé par une affection virale, un traumatisme ou l'injection de corticoïdes.

La **symptomatologie** est moins bruyante que chez le sujet jeune ; en particulier la polyuro-polydipsie est souvent moins prononcée. En revanche, l'asthénie est plus importante.

### C - La forme de la femme enceinte

Le DID peut être déclenché par la grossesse. Les risques majeurs sont l'avortement, la mort du fœtus in utero, les malformations.

## Le pronostic général du diabète insulino-dépendant

Les diabétiques ne meurent plus de leur diabète depuis la découverte de l'insuline (1922). Ils peuvent mener une vie pratiquement normale, compte tenu des contraintes du traitement par injections quotidiennes.

Ils sont menacés d'un certain nombre d'accidents et de complications.



## A - Les accidents aigus

### 1. Les hypoglycémies

Elles surviennent en cas d'inadéquation entre les doses d'insuline et les besoins (efforts physiques, alimentation).

### 2. L'acidocétose (+ + +)

Elle se produit en cas d'insuffisance des doses d'insuline : arrêt intempestif en cas de nausées, vomissements, fièvre, arrêt de l'alimentation ; ou absence d'augmentation des doses en cas de besoin (infections, traumatismes, stress, etc.).

### 3. Le coma hyperosmolaire

Il est provoqué, le plus souvent d'ailleurs en cas de DNID, par une déshydratation aiguë.

## B - Les accidents chroniques (micro et macroangiopathie) (cf. p. 305)

Ils sont d'autant plus fréquents et sévères que :

- le diabète est plus ancien ;
- le contrôle glycémique est mauvais ;
- la génétique du patient est défavorable ;
- les facteurs de risque sont importants (tabac, alcoolisme) ;
- il existe déjà des complications micro ou macroangiopathiques ;
- le malade ne comprend pas et accepte mal son traitement.

# Diabète non insulindépendant

## POUR COMPRENDRE

Le diabète non insulindépendant (DNID), ou diabète de type II, est la forme la plus fréquente du diabète sucré (70 à 80 % des cas).

C'est une affection hétérogène au triple plan pathogénique, clinique et biologique, mais dont l'unité est réalisée par une hyperglycémie chronique. La classification internationale (OMS, 1979) ajoute que le DNID peut être obèse ou non obèse. L'évolution spontanée du DNID ne se fait pas vers l'acidocétose.

En revanche, l'hyperglycémie chronique est responsable des complications à long terme (micro et macroangiopathie) analogues à celles du DID, qui font toute la gravité de la maladie.

Il y a diabète lorsque la glycémie dosée dans le plasma à jeun par la méthode à la glucose oxydase est supérieure à 1,40 g/l (7,7 mmol/l) (critères de l'OMS).

## A - Prévalence de la maladie

La prévalence est de 2 à 2,5% en France.

## B - Incidence

L'incidence (nombre de nouveaux cas chaque année) dépend de plusieurs facteurs :

- l'âge : l'incidence augmente avec l'âge ;
- l'ethnie : l'incidence est beaucoup plus forte dans certaines ethnies (par exemple 2 500 pour 100 000 chez les Indiens Pimas entre 20 et 50 ans) ;
- l'environnement ;
- les facteurs personnels : en dehors de l'hérédité, dont nous verrons l'importance étiologique, c'est l'obésité qui est certainement le facteur d'importance majeure dans la survenue du DNID.

## C - Étiologie

### 1. Diabètes primitifs

Il est hors de doute que les facteurs génétiques jouent un rôle majeur dans l'apparition du DNID. La concordance entre jumeaux identiques est beaucoup plus importante que dans le DID, et elle n'est pas liée au surpoids. La période qui sépare l'apparition du diabète chez les jumeaux est inférieure à 5 ans.



Les **facteurs personnels** retrouvés sont :

- l'obésité, probablement parce qu'elle augmente l'insulinorésistance ;
- la grossesse qui serait plus un révélateur de prédisposition génétique qu'un facteur étiologique ;
- les femmes ayant eu de gros enfants, de poids de naissance supérieur à 4 kg.

L'**environnement** : contrairement aux idées reçues et assimilées par la population, le diabète n'apparaît pas lié à des habitudes alimentaires particulières.

L'activité physique joue un rôle protecteur.

## 2. Diabètes secondaires

Ils surviennent dans les mêmes conditions que le DID.

## **D - Physiopathologie**

Les **mécanismes** du DNID sont :

- l'**insulinorésistance** : au cours du DNID, on met en évidence une insulinorésistance périphérique importante au niveau des cellules adipeuses et musculaires ;
- la **carence sécrétoire en insuline** : chez la plupart des sujets atteints de DNID, on constate que :
  - les niveaux plasmatiques de l'insulinémie de base sont élevés — conséquence probable de l'insulinorésistance périphérique ;
  - les réponses insuliniques lors de la charge en glucose sont diminuées, car il y a une altération importante de la capacité de sécrétion de l'insuline par les cellules  $\beta$ .

L'hyperglycémie chronique est la résultante de ces phénomènes. Elle possède elle-même une forte toxicité vis-à-vis de la cellule  $\beta$ .

Les **conséquences** :

- la **microangiopathie** : l'hyperglycémie chronique provoque :
  - épaissement des membranes des microvaisseaux et fragilité particulière des parois,
  - augmentation de la viscosité sanguine, de l'adhésivité et de l'agrétabilité plaquettaires, contribuant à l'ischémie des tissus en aval ;
- la **macroangiopathie** résulte de l'épaississement des parois des moyens et des gros vaisseaux aboutissant à une artériosclérose diffuse ; les artères les plus atteintes sont les coronaires, les artères des membres inférieurs et les artères cérébrales ;
- l'**atteinte du système nerveux** est la conséquence d'une déviation métabolique dont les phénomènes intimes sont encore mal connus (rôle de l'accumulation intracellulaire de sorbitol).

# Le diagnostic

## **A - Les circonstances de découverte**

### 1. L'examen systématique

C'est la circonstance la plus fréquente de découverte du DNID, à la médecine du travail ou pour une autre raison par le médecin traitant.

### 2. Une complication du diabète

Une complication du diabète peut parfaitement être révélatrice :

- une complication **microangiopathique** : parfois troubles de la vision, protéinurie ;
- une atteinte **macrovasculaire** : artérite, coronarite, complication neurologique (douleurs des membres inférieurs, mal perforant) ;
- une complication **intercurrente** : infection cutanée, urinaire ou pulmonaire.

## **B - Le diagnostic clinique**

Aucun signe clinique n'est spécifique du DNID. Le faisceau d'arguments qu'on réunit est destiné autant à faire le diagnostic positif que le diagnostic de gravité. Il faut soigneusement s'attacher à préciser :

### 1. Les antécédents

L'**enquête familiale** : l'existence d'autres diabètes dans la famille est un élément précieux pour évaluer la pénétrance du DNID ; il peut s'agir des parents directs mais il faut savoir rechercher, des deux côtés, des ascendants et des descendants, même éloignés.

Les **antécédents personnels** : coronarite, artérite, hypertension artérielle, infections à répétition, troubles neurologiques.

Les **antécédents gynéco-obstétricaux** : antécédents d'avortements spontanés, nombre de grossesses, poids de naissance des enfants (+ + +).

Le **mode de vie** : habitudes alimentaires, boissons, tabac.



## 2. L'examen clinique

Un certain nombre de points sont d'importance capitale : le rapport poids/taille, la pression artérielle, l'examen neurologique (réflexes ostéotendineux, sensibilités), la recherche de lésions cutanées (infections, mycoses), la recherche de marqueurs génétiques associés : maladie de Dupuytren, psoriasis.

## **C - Le diagnostic biologique**

Il repose sur l'existence d'une hyperglycémie chronique.

### 1. Dosage de la glycémie

Le diagnostic de diabète est certain lorsque deux glycémies à jeun, dans le plasma veineux, dosées par la glucose-oxydase, sont supérieures à 1,40 g/l (7,7 mmol/l).

### 2. Hyperglycémie provoquée par voie orale (+ + +)

#### a) Indications

Elle n'est justifiée que lorsque deux glycémies de base sont situées entre 1,20 g/l (6,6 mmol/l) et 1,40 g/l (7,7 mmol/l).

#### b) Technique

Il faut respecter les critères de l'OMS (1979-1985). Elle doit être faite après une période d'alimentation normale, après 12 heures de jeûne, au repos, en l'absence de prise de médicaments pouvant perturber le dosage. La quantité de glucose standard ingérée est de 75 g.

#### c) Résultats

- Les critères de diabète sont : glycémie supérieure à 2 g/l 2 heures après l'administration du glucose. Une glycémie intermédiaire doit également être supérieure à 2 g/l.

- L'intolérance au glucose : lorsque la glycémie à la deuxième heure est inférieure à 2 g/l, mais supérieure à 1,40 g/l, on parle d'intolérance au glucose.

## **D - Les éléments du pronostic immédiat**

Devant un diabète non insulino-dépendant, le facteur de risque majeur est l'évolution possible à court

terme vers la nécessité de traiter le patient par de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou insulino-requérant).

Les éléments de prédiction reposent sur :

### 1. L'état clinique du patient

Les deux points importants sont l'âge de début du diabète et le poids.

Un sujet a d'autant plus de risques de voir son diabète évoluer vers l'insulino-dépendance que la maladie a débuté à un âge jeune.

Le DNID évolue d'autant plus vite vers l'insulino-dépendance que le poids est moins élevé.

Les deux meilleurs éléments prédictifs immédiats de l'insulino-requérance sont l'amaigrissement récent avec diminution des masses musculaires et l'asthénie d'effort. Bien entendu, l'apparition de signes cardinaux (soif, polyurie) témoignerait de l'hyperglycémie majeure permanente.

### 2. Le degré du déséquilibre glycémique

Les glycémies sont constamment supérieures à 2-2,50 g/l (11 à 15 mmol/l) malgré une diététique bien suivie.

La glycosurie est permanente, supérieure à 50 g/24 h.

Surtout, l'hémoglobine glycosylée est supérieure de 150% à ses valeurs de base, témoignant d'un déséquilibre datant de plus de 6 semaines.

### 3. La réserve insulinique endogène

Elle est mesurable par le test au glucagon. L'injection de 1 mg de glucagon par voie IM (ou IV) provoque une sécrétion insulinique immédiate (2<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> minutes). Le dosage peut se faire sur l'insulinémie ou, mieux, le peptide C (qui n'est pas perturbé par la présence éventuelle d'anticorps anti-insuline).

Les taux sont nuls et ne s'élèvent pas dans le DID ; au cours du DNID, les taux de base du peptide C sont variables mais la réponse au glucagon est diminuée et retardée.

## **E - Les facteurs de risque lointains**

Le DNID est une maladie métabolique chronique dont les conséquences ne se font jour qu'à long



terme. L'atteinte micro et macroangiopathique est liée à des facteurs familiaux et personnels. Le pronostic dépend aussi du stade auquel on voit le patient.

### 1. Facteurs familiaux (diabètes familiaux et gravité)

Le DNID reconnaît une gravité d'autant plus grande qu'il existe de nombreux diabètes dans la famille et que ces diabètes sont compliqués.

### 2. Facteurs personnels liés au diabète et au diabétique (facilité du contrôle)

Certains DNID sont de traitement facile : stabilité des glycémies et bons résultats obtenus par le traitement diététique et les médicaments (sulfamides et/ou biguanides).

D'autres diabètes sont au contraire plus fluctuants et plus résistants au traitement.

Les facteurs liés au patient sont des facteurs psychologiques, sociaux et des facteurs de risque associés. Un des éléments fondamentaux dans le pronostic du diabète est la capacité de prise en charge de l'affection par le patient lui-même : compréhension des autocontrôles glycémiques et du savoir-faire dans l'adaptation de la diététique, des médicaments, et prévention des complications (yeux, reins, système nerveux).

La présence de risques associés (tabagisme, alcoolisme chronique) aggrave évidemment le pronostic.

### 3. Existence actuelle de complications

Le pronostic lointain du DNID est lié à l'existence ou non de complications au moment où le diagnostic est fait. Il faut donc évaluer ou rechercher les éléments suivants.

#### **a) La gravité éventuelle d'une microangiopathie :**

- au niveau des yeux : fond d'œil avec angiographie à la fluorescéine à la recherche d'une rétinopathie ;
- au niveau des reins : recherche d'une microprotéinurie, d'une infection urinaire à bas bruit ;
- au niveau du système nerveux : recherche d'une atteinte sensitivo-motrice, d'un mal perforant plantaire.

#### **b) La recherche d'une macroangiopathie :**

- au niveau des coronaires : ECG systématique ;
- au niveau des artères des membres inférieurs : recherche d'une artérite (pouls périphériques, Doppler) ;

- au niveau des artères cérébrales : recherche d'une atteinte carotidienne (souffles, Doppler).

#### **c) La présence de complications associées :**

- infections chroniques : infection urinaire, affections cutanées (pyodermites, mycoses) ;
- maladies métaboliques : hyperlipidémies (indépendantes de l'équilibre glycémique), hyperuricémie ;
- affections à déterminisme génétique : psoriasis, maladie de Dupuytren.

**En conclusion**, on peut constater tous les intermédiaires entre le DNID qui se manifeste par une hyperglycémie modérée et non évolutive et le DNID avec une micro et une macroangiopathie évoluées menaçant le sujet :

- au plan fonctionnel (rétinopathie et artérite) ;
- au plan vital (coronaropathie et néphropathie).

## **F - Les formes cliniques**

### 1. Diabètes secondaires

On observe un diabète secondaire lors de certaines affections ou prises de médicaments.

#### **a) Maladies**

Pancréatites :

- la pancréatite aiguë s'accompagne presque toujours d'une intolérance au glucose ; cette dernière disparaît en général complètement après la guérison de la pancréatite ;
- les pancréatites chroniques, dès lors qu'elles évoluent, détruisent progressivement les îlots de Langerhans.

Maladies endocriniennes : toutes les maladies avec un hyperfonctionnement du système hyperglycémiant : acromégalie, Cushing, hyperthyroïdie, phéochromocytome.

#### **b) Médicaments**

Corticoïdes : le DNID est une contre-indication à l'usage de ces produits car l'aggravation du DNID, voire le déclenchement d'un DID, est possible.

Estroprogestatifs : le dépistage d'un DNID est indispensable lors de la première prescription d'une pilule contraceptive contenant de l'éthinylestradiol ou un progestatif dérivé de la noréthistérone ou du norgestrel. Le déclenchement d'un DID vrai est rare.





c) **Agressions** (chirurgie, traumatismes, infections)

Le rôle déclenchant ou aggravant de tels événements est connu. Quelquefois, le DNID passe par un stade insulino-nécessitant. Le diabète s'améliore, voire guérit, après l'épisode aigu.

2. Diabète selon le terrain

a) **Diabète non insulino-dépendant du sujet jeune**

Ce diabète (MODY ou *maturity onset diabetes of the young*) est particulier par l'existence de formes familiales, son apparition chez un sujet jeune de 25 à 30 ans, la discrétion de ses signes cliniques, l'absence d'évolution spontanée vers la cétose.

L'évolution se fait sur plusieurs années, le plus souvent vers un DID.

b) **Grossesse**

L'existence d'un DNID au cours de la grossesse peut correspondre à deux situations :

- un DNID connu,
- l'apparition d'un DNID au cours de la grossesse (diabète gestationnel).

3. Diabète et troubles nutritionnels

Certains sujets en polycarence nutritionnelle sévère, particulièrement dans les pays pauvres, développent un DNID de gravité variable, disparaissant en général lors de la renutrition. Ce diabète correspond à une classification spéciale de l'OMS.

4. Diabète et acanthosis nigricans

Il s'agit d'une forme particulière de diabète. Les malades ont une obésité, un acanthosis nigricans (pigmentation noire de certaines régions du corps : cou, aisselles) et un diabète avec hyperinsulinisme majeur lié à l'absence génétique de récepteurs de l'insuline.

# Complications aiguës du diabète

## Le coma acidocétosique

### POUR COMPRENDRE

Le coma acidocétosique est défini par l'association d'un état clinique avec perte progressive de conscience, et d'un état biologique avec baisse du pH au-dessous de 7,20 (acidose) en rapport avec l'apparition puis l'augmentation des taux de « corps cétoniques » (acide  $\beta$ -hydroxybutyrique et acide acétylacétique) dans le sang puis les urines (cétose).

#### A - Physiopathologie

L'ensemble des phénomènes résulte d'un seul mécanisme : le déficit en insuline qui empêche la pénétration cellulaire de glucose.

La séquence des événements est stéréotypée : hyperglycémie, glycosurie, perte d'eau avec déshydratation, d'abord extracellulaire, puis intracellulaire entraînant la soif, perte de sodium et de potassium, lipolyse entraînant une cétose et une acidose métabolique.

#### 1. L'hyperglycémie

Deux **mécanismes** essentiels sont en cause : l'absence de pénétration de glucose dans les cellules, en rapport avec le manque d'insuline, et l'augmentation de la néoglucogénèse et la glycogénolyse massive.

**Conséquences** : l'hyperglycémie entraîne une hyperosmolarité plasmatique (Posm) très importante ; l'hyperosmolarité entraîne un appel d'eau cellulaire vers le secteur vasculaire.

#### 2. La déshydratation

**Mécanisme** : c'est l'hyperglycémie qui entraîne une glycosurie dès lors que le seuil rénal du glucose, en général de 1,80 g/l (10 mmol/l), est dépassé. Une molécule de glucose filtrée par le rein entraîne 18 molécules d'eau, ce qui explique l'importance de la perte hydrique dans les hyperglycémies importantes et prolongées.

Au cours d'un coma acidocétosique, la perte d'eau est en moyenne de 5 à 10% du poids du corps, soit 5 à 6 litres pour un adulte de corpulence moyenne.



**Conséquences :** outre les mécanismes de compensation (soif, antidiurèse), la déshydratation entraîne l'apparition d'une insulino-résistance due à la diminution du nombre des récepteurs de l'insuline et à une diminution de leur capacité de fixation de l'hormone.

### 3. Les pertes électrolytiques

**Perte de  $\text{Na}^+$  :** c'est une perte massive et passive par le rein, liée au fait que le  $\text{Na}^+$  accompagne l'élimination du glucose et des corps cétoniques.

La perte de sodium est en moyenne de 7 à 8 mmol/kg, soit 500 mmol (12 g) pour 70 kg ; elle peut atteindre 800 mmol ( $\approx$  20 g).

**Perte de  $\text{K}^+$  :** le catabolisme azoté secondaire à la protéolyse massive libère de grandes quantités de potassium (200 à 800 mmol, soit 7 à 30 g), en moyenne 500 mmol, soit 17 g.

### 4. L'acidocétose (cétocétose)

La **cétose** est la conséquence de la lipolyse due à l'absence de pénétration intracellulaire du glucose. Le terme catabolique de la lipolyse est la production de « corps cétoniques », en réalité acide  $\beta$ -hydroxybutyrique, acide acétylacétique et rejet d'acétone par les voies respiratoires.

L'**acidose** est une acidose dite métabolique, due à l'accumulation des acides. L'acidose se complète lorsque les bicarbonates sont insuffisants pour compenser l'inflation par les acides organiques : le pH descend nettement en dessous de 7,20.

## B - Étiologie

La carence aiguë en insuline peut être **spontanée** comme dans les diabètes révélés par une acidocétose. C'est souvent le cas chez le sujet très jeune.

Le plus souvent, l'acidocétose est **provoquée** par un facteur déclenchant :

- les erreurs de traitement du diabétique ;
- les facteurs de décompensation du diabète qui sont nombreux et doivent être recherchés systématiquement : infections, viroses, mycoses, maladies générales sous-jacentes ; toute pathologie peut précipiter la survenue d'une acidocétose, qu'elle soit inflammatoire, vasculaire, cancéreuse ou métabolique ;
- les traumatismes physiques et les interventions chirurgicales sont des causes fréquentes de déséquilibre aigu du diabète ;
- les stress psychologiques.

## A - La phase de début : cétose sans acidose (« précoma »)

### 1. Clinique

L'aggravation du diabète est en général progressive sur plusieurs jours, mais la période de début peut être très courte (quelques heures) chez certains malades, tels le sujet très jeune ou la femme enceinte. Elle est marquée par une asthénie croissante, une anorexie et l'aggravation des signes cardinaux du diabète. Les symptômes de décompensation sont :

- des signes digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales ;
- des signes respiratoires : polypnée sans cause apparente ;
- des signes nerveux : somnolence, obnubilation.

### 2. Biologie

#### a) Au lit du diabétique

On peut constater, au moyen des bandelettes spécifiques (BM-test, Glucostix®), l'hyperglycémie importante, au-delà de 4 g/l (22 mmol/l). Elle s'accompagne évidemment d'une glycosurie massive (Kéto-Diastix®, Kéto-Diabur test® 5000) et d'une cétonurie qui signe la décompensation cétosique.

#### b) Au laboratoire

L'hyperglycémie est confirmée.

L'acidose peut être débutante : les bicarbonates sont encore normaux ou légèrement abaissés entre 20 et 27 mmol/l, le pH sanguin est entre 7,30 et 7,40. Un degré de plus est atteint lorsque les bicarbonates sont compris entre 12 et 20 mmol/l et le pH entre 7,20 et 7,30.

L'ionogramme sanguin n'apporte pas d'éléments particuliers, sinon des chiffres encore normaux de natrémie et kaliémie.

## B - Le coma acidocétosique

### 1. Clinique

Le malade est dans un coma calme, de profondeur variable, flasque avec aréflexie ostéotendineuse, sans signes de localisation neurologique.



La **déshydratation** est globale (+ + +) :

- extracellulaire avec peau sèche, gardant le pli et, surtout, chute de la pression artérielle, pouvant aller jusqu'au collapsus ;
- intracellulaire avec sécheresse des muqueuses, hypotonie des globes oculaires et fièvre parfois.

Les **signes respiratoires** sont très particuliers car ils frappent la vue, l'ouïe et l'odorat du médecin :

- la vue : il existe une polypnée rapide et ample, régulière (au-delà de 20 cycles par minute) avec des durées égales pour l'inspiration et l'expiration qui sont séparées par des pauses de durée égale (rythme à 4 temps de Kussmaul) ;
- l'ouïe : polypnée bruyante, s'entendant de loin ;
- l'odorat : l'haleine dégage une odeur de fruit suri (pomme ou poire au choix...).

## 2. Biologie

### a) **Au lit du malade**

Les éléments sont les mêmes que dans la phase débutante : hyperglycémie au-delà de 4 g. Les urines doivent être recueillies par sondage : il existe une glycosurie et une cétonurie massives.

### b) **Au laboratoire**

- Hyperglycémie.
- Hyponatrémie le plus souvent.
- Kaliémie normale.
- Bicarbonates au-dessous de 15 mmol/l.
- pH au-dessous de 7,20.
- L'urée atteint souvent des chiffres élevés jusqu'à 1,80 g/l (30 mmol/l).

## 3. Évolution et complications

### a) **Évolution favorable**

Le traitement permet d'éviter la plupart des complications. Actuellement, moins de 1% des diabétiques meurent d'un coma acidocétosique.

### b) **Complications possibles**

Elles s'observent surtout chez les sujets âgés ou ayant un état général déficient : collapsus, insuffisance rénale, troubles du rythme cardiaque liés à une hypokaliémie.

Au cours de la grossesse : avortement spontané, mort fœtale.

# Le coma hyperosmolaire

## POUR COMPRENDRE

C'est un coma caractérisé par une situation biologique particulière : hyperglycémie supérieure à 6 g/l (33 mmol/l), déshydratation massive avec osmolarité plasmatique supérieure à 350 mOsm/l et absence complète ou presque complète de cétose, le pH restant supérieur à 7,20 et les bicarbonates supérieurs à 15 mOsm/l.

## A - Physiopathologie

### 1. Mécanismes

Deux mécanismes particuliers prédominent :

- **hyperglycémie massive** qui entraîne une déshydratation rapide avec insuffisance rénale fonctionnelle par hypovolémie et élévation du seuil rénal du glucose ;
- **absence de cétose** qui ne reconnaît pas d'explication simple ni vérifiée mais qui est caractéristique.

Le pH sanguin montre une acidose modérée, avec des bicarbonates vers 15 mmol/l, liée à la rétention des phosphates et des sulfates et à l'hyperproduction des lactates.

### 2. Conséquences

La **déshydratation massive** est liée à la perte d'eau dans les urines, aggravée par le fait qu'il existe souvent une hypo ou une adipsie par atteinte des noyaux diencephaliques régulant la soif. La perte d'eau dépasse facilement 10 litres.

### La perte ionique :

- la perte de  $\text{Na}^+$  entraîne presque toujours une hyponatrémie dont il faut tenir compte lors d'un apport d'eau (risque de passage de l'eau vers le secteur cellulaire plus concentré) ;
- la perte de  $\text{K}^+$  avoisine 600 à 1 000 mmol (25 à 40 g) et risque de s'aggraver lors de la mise en route du traitement.

## B - Étiologie

**Terrain :** le coma hyperosmolaire survient la plupart du temps chez des sujets de plus de 60 ans, atteints de diabète non insulino-dépendant, volontiers traités par des sulfamides hypoglycémifiants.



#### Facteurs favorisants :

- les facteurs hyperglycémiant : stress, agression (traumatisme, maladies générales, infections fébriles, surtout à virus : grippe + + +, etc.) ;
- la prescription de médicaments hyperglycémiant : corticoïdes, diurétiques thiazidiques, hydantoïnes ;
- les causes de déshydratation : vomissements, diarrhées, sueurs abondantes souvent provoquées par de la fièvre, diurétiques, polyuries.

## A - Les signes cliniques

Le développement du coma hyperosmolaire est progressif. Le tableau complet associe quatre ordres de signes : généraux, digestifs, neurologiques, déshydratation.

### 1. Signes généraux

L'**altération de l'état général** : le coma hyperosmolaire est marqué par une asthénie croissante confinant rapidement à l'adynamie.

La **fièvre** est d'intensité variable, liée à la déshydratation.

La **polyurie** contraste avec l'absence de soif.

### 2. Signes neurologiques

Les **troubles de la conscience** : il s'agit d'un coma de profondeur variable allant de l'obnubilation profonde au coma carus.

L'**examen clinique** peut montrer des signes objectifs : asymétrie des réflexes ostéotendineux, signe de Babinski, témoignant de la souffrance cérébrale. Contrairement au coma acidocétosique, il n'y a pas de dyspnée, ni d'odeur acétonique de l'haleine.

### 3. Signes de déshydratation

Ils sont évidents, extra et intracellulaires, comme dans le coma acidocétosique, avec réduction du poids, sécheresse des muqueuses, disparition des sueurs, peau flasque, fripée, gardant le pli, yeux cernés, hypertension artérielle.

### 4. Troubles digestifs

Ils sont d'intensité variable mais peuvent égarer le diagnostic lorsqu'ils sont au premier plan : nausées, vomissements, douleurs abdominales.

## B - Les signes biologiques

### 1. Hyperglycémie

L'hyperglycémie est toujours très élevée, dépassant 10 g/l (55 mmol/l).

### 2. Hyperosmolarité

Elle est provoquée par l'élévation extrême de la glycémie et se situe au-delà de 330 mOsm. Elle peut être calculée par la formule :

Osmolarité =  $(\text{Na}^+ \text{ (mmol/l)} + 13) \times 2 + \text{glycémie (mmol/l)}$

### 3. Hypernatrémie

La natrémie est souvent élevée mais elle peut être normale ou basse. En effet, la perte de sel est parfois masquée par la perte concomitante d'eau ; la perte de Na est en moyenne de 10 mmol/kg (0,20 g/kg).

### 4. Hypokaliémie

La perte de potassium avoisine 9 à 10 mmol/kg, soit 600 à 700 mmol, pour un homme de 70 kg (25 à 30 g). Elle peut être masquée au début et se révéler lors de la mise en route du traitement.

### 5. Autres troubles

- Acidose métabolique modérée.
- Les bicarbonates sont entre 15 et 20 mmol/l.
- Élévation modérée de l'urée sanguine, entre 8 et 10 mmol/l.
- Les signes d'hémoconcentration sont en rapport avec l'intensité de la déshydratation.

## C - L'évolution et les complications

L'âge du sujet est déterminant dans le pronostic. Le pronostic est grevé d'accidents de trois ordres : cardiovasculaires, rénaux, neurologiques.

### 1. Accidents cardiovasculaires

Collapsus, infarctus du myocarde, thromboses artérielles et veineuses et coagulation intravasculaire disséminée.



## 2. Accidents rénaux

Oligoanurie fonctionnelle fréquente, le plus souvent réversible. L'anurie et l'insuffisance rénale aiguë sont rares et ne s'observent que chez des malades ayant des reins déjà lésés.

## 3. Accidents neurologiques

Le plus grave est l'œdème cérébral, expliquant parfois la mort subite de ces patients alors même que l'évolution clinique et biologique semblait favorable. Cela semble dû au développement d'une hyperosmolarité à l'intérieur des cellules nerveuses, qui attirent l'eau lorsque l'hyperosmolarité plasmatique diminue.

# Le coma avec acidose lactique

## POUR COMPRENDRE

L'acidose lactique est un état métabolique se traduisant par une baisse du pH sanguin (inférieur à 7,25) en rapport avec une accumulation plasmatique de lactates artériels (supérieurs à 5 mmol/l).

## A - Physiopathologie

### 1. Mécanismes

Lors de la glycolyse aérobie, l'ion lactate est un produit accessoire du catabolisme en équilibre avec le pyruvate. Deux mécanismes expliquent l'accumulation de lactate :

- le **blocage de la glycolyse aérobie** qui provoque une accumulation de pyruvate et donc une déviation métabolique vers le lactate ; l'anoxie tissulaire, quelle que soit sa cause, est grande pourvoyeuse de lactates ;
- le **blocage de la néoglucogénèse** : le lactate est « recyclé » lorsque les acides aminés sont intégrés lors de la néoglucogénèse. Tout blocage de la néoglucogénèse, soit par affection hépatique, soit médicamenteux (metformine), conduit à une augmentation des lactates.

### 2. Conséquences

Le taux des lactates est normalement de 0,6 à 1 mmol/l et le taux du pyruvate de 0,1 mmol/l ; en cas d'accumulation, les lactates peuvent atteindre 2 à 5 mmol/l, provoquant ainsi une acidose métabolique sévère.

## B - Étiologie

### 1. Terrain

Le plus souvent il s'agit de sujets âgés, ayant un diabète non insulino-dépendant, traité par des biguanides.

### 2. Cause déclenchante

La plupart du temps, il s'agit d'une affection provoquant une hypoperfusion des tissus ; les quatre causes les plus fréquentes sont :

- insuffisance cardiaque,
- insuffisance respiratoire,
- insuffisance rénale,
- insuffisance hépatique.

## A - Les signes cliniques

D'apparition parfois progressive, ailleurs brutale, le tableau de l'acidose lactique est d'emblée très alarmant avec des signes généraux sévères : adynamie, hypothermie et déshydratation.

Cinq ordres de signes sont présents :

- des **signes digestifs** : des douleurs abdominales, sans signes objectifs à l'examen, sont très fréquentes ;
- des **signes nerveux** : obnubilation croissante, puis coma ;
- des **signes cardiovasculaires** : chute de la TA avec pincement de la différentielle aboutissant au collapsus ;
- des **signes respiratoires** : dyspnée rapide, ample et profonde, ressemblant au rythme de Kussmaul mais sans odeur acétonique de l'haleine ;
- des **troubles musculaires** : les crampes et douleurs musculaires constituent un signe d'appel important au début de l'acidose lactique.

## B - Les signes biologiques

Quatre éléments caractéristiques permettent le diagnostic :

- l'**hyperglycémie** est constante mais modérée entre 2,5 et 3,5 g/l (13,5 à 18 mmol/l) ; elle ne s'accompagne pas de glycosurie importante ;
- l'**acidose métabolique** est constante et d'importance majeure ; le pH est inférieur à 7,10 avec un effondrement des bicarbonates au-dessous de 10 mmol/l ;



- le « **trou anionique** » : l'acide lactique remplace le déficit en bicarbonates et en  $\text{Cl}^-$ , ce qui explique que la colonne des anions soit très inférieure à celle des cations ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), avec une différence d'au moins 16 mmol ;

- le **taux plasmatique d'acide lactique** est élevé (de 2 à 5 mmol).

## C - L'évolution et le pronostic

Le coma par acidose lactique demeure un accident très sévère, surtout chez le sujet âgé. La mortalité avoisine encore 50 % des cas.

# Complications chroniques du diabète

## POUR COMPRENDRE

Le diabète, quel que soit son type, insulinodépendant (DID) ou non insulinodépendant (DNID), est susceptible de provoquer des complications à moyen et long terme. C'est la raison pour laquelle on peut considérer qu'il n'y a pas de « **petit diabète** » : un DID bien traité et suivi peut se compliquer moins vite et moins gravement qu'un DNID laissé à lui-même. Le DID provoque des complications fonctionnelles (atteintes des yeux et du système nerveux) peut-être plus précoces et plus sévères et une complication vitale (atteinte rénale) plus fréquente chez le sujet jeune ; en revanche, le DNID entraîne probablement plus de manifestations cardiovasculaires parce qu'il évolue plus silencieusement et plus longtemps chez des sujets moins assidûment traités.

### A - Les complications directement en rapport avec les troubles métaboliques du diabète

Le diabète est une maladie métabolique dont le facteur physiopathologique majeur est l'**hyperglycémie**. A cela, il faut ajouter les hyperlipidémies, l'hyperuricémie, volontiers associées, et l'hyperinsulinisme thérapeutique, de connaissance plus récente.

Ainsi, les mécanismes qui sous-tendent les complications du diabète sont variés, mais les cibles sont essentiellement les artères et le système nerveux.

#### 1. Les complications vasculaires

Les manifestations vont être distinctes suivant le type d'atteinte vasculaire :

- la **macroangiopathie** réalise l'atteinte des grosses artères, coronaires, artères cérébrales, artères des membres inférieurs ; l'hypertension artérielle est une conséquence majeure de la macroangiopathie ;

- la **microangiopathie** est l'atteinte des artéioles : bien qu'elle soit parfaitement diffuse, ses conséquences se manifestent avant tout sur la rétine et les reins.

#### 2. Les atteintes du système nerveux

La physiopathologie en est encore plus complexe et encore imparfaitement élucidée. En dehors d'une atteinte vasculaire, les troubles métaboliques y jouent un rôle important.



### 3. Les complications cutanées

Sans être tout à fait spécifiques, certaines affections cutanées semblent très liées au diabète qu'elles peuvent révéler.

#### B - Les complications associées

Leur fréquence fait penser qu'elles ne sont pas uniquement le fait du hasard ou d'un terrain fragilisé, mais qu'elles sont liées au diabète par des facteurs génétiques. Ce sont :

- certaines complications cutanées,
- des maladies métaboliques,
- des affections immunologiques.

#### C - Les complications intercurrentes du diabète

Le terrain diabétique est fragile et on peut observer un certain nombre de complications infectieuses ou associées qui peuvent déséquilibrer le diabète et que le diabète peut aggraver. Ce sont les complications infectieuses pulmonaires, urinaires et cutanées, qu'elles soient d'origines bactériennes, virales ou mycosiques.

#### D - En pratique, la surveillance du diabétique est indispensable

Au cours de l'évolution du diabète, il faut distinguer la possibilité de survenue de :

- **complications vitales** : néphropathie, principale cause de mort chez le sujet jeune ; coronaropathie chez le sujet à partir de 40 ans ;
- **complications fonctionnelles** : rétinopathie, neuropathie, artérites.

Le bilan d'un sujet atteint de diabète doit être périodique (tous les ans) afin de dépister le plus tôt possible ces manifestations, afin de prévenir leur aggravation et de les traiter.

#### E - L'éducation des diabétiques

Elle joue un rôle majeur dans la prévention des complications :

- pratique des autocontrôles glycémiques,
- adaptation thérapeutique par le diabétique lui-même,
- prise en charge méthodique et régulière en milieu spécialisé.

## La microangiopathie diabétique

### A - Physiopathologie générale

#### 1. La microangiopathie résulte avant tout de l'hyperglycémie chronique

Ce fait a été démontré expérimentalement et par les études épidémiologiques prospectives, en particulier aux États-Unis (études du Wisconsin), au Danemark et aux Pays-Bas.

L'hyperglycémie favorise en effet deux types de troubles :

- **l'atteinte de la paroi des microvaisseaux** : il existe un épaissement de cette paroi, lié à l'anomalie de synthèse des glycoprotéines de structure et, en même temps, une fragilisation globale des parois ; ces deux éléments ont pour conséquence un ralentissement du flux vasculaire, une hyperperméabilité capillaire, source d'exsudats et une fragilisation des parois à l'origine d'hémorragies ;

- **une modification du contenu vasculaire** : présence de nombreuses hématies en rouleaux, hyperadhésivité et hyperagréabilité des plaquettes sanguines, augmentation de la coagulabilité intravasculaire ; ces éléments favorisent l'obstruction de microvaisseaux, provoquant une ischémie d'aval.

#### 2. Les autres facteurs de développement de la microangiopathie

**Certains sont dépendants du patient.** La microangiopathie est liée en partie à des facteurs génétiques qui favorisent l'éclosion de l'atteinte artérielle ou, au contraire, protègent de celle-ci. Ces facteurs ne jouent d'ailleurs pas automatiquement de la même façon sur la rétine ou le rein.

**D'autres sont dépendants du diabète.** La microangiopathie se développe d'autant plus que le diabète est plus ancien. La durée du diabète est facile à évaluer en cas de DID, mais, souvent, elle est beaucoup plus longue qu'on ne la calcule en cas de DNID.

**D'autres enfin dépendent du traitement.** Un mauvais contrôle glycémique favorise le développement des complications microvasculaires mais il semble aussi qu'un hyperinsulinisme thérapeutique pourrait permettre le stockage des lipides à l'intérieur des cellules et augmenter le risque vasculaire.



## B - La rétinopathie

### 1. Épidémiologie

La rétinopathie apparaît en moyenne après une dizaine d'années d'évolution du diabète. Elle est d'autant plus fréquente que le diabète a été mal équilibré.

La prévalence de la rétinopathie est de 97,5 % après 15 ans d'évolution du DID et de 65 % en cas de DNID. Les formes les plus graves (rétinopathie proliférante) atteignent 40 % de DID et 25 % de DNID.

### 2. Physiopathologie

#### a) Les mécanismes

L'atteinte microvasculaire s'exprime par une fragilisation des parois responsable de deux manifestations :

- les **microanévrismes**, pratiquement spécifiques de la rétinopathie diabétique : ils s'obstruent mais ne se rompent jamais ;
- l'extrasation du contenu vasculaire, responsable d'**hémorragies** et d'**exsudats**.

Les modifications du contenu vasculaire (plasma, éléments figurés du sang, facteurs de la coagulation) expliquent l'obstruction des vaisseaux.

#### b) Les conséquences

On reconnaît actuellement quatre aspects à la rétinopathie :

- la **rétinopathie ischémique débutante** (*background retinopathy*) est d'abord limitée à des zones d'hypoperfusion ; puis apparaissent les microanévrismes caractéristiques ; parallèlement peuvent se développer des microhémorragies et des exsudats autour des capillaires ;
- la **maculopathie diabétique** peut se développer rapidement ; elle peut être de trois types : exsudative, ischémique, oedémateuse ;
- la **rétinopathie préproliférante** : l'obstruction microartérielle s'ajoute à l'obstruction capillaire ; les veines sont dilatées ; outre les lésions de la rétinopathie débutante, il existe de nombreuses hémorragies et des exsudats cotonneux ; la menace est le développement de néovaisseaux ;
- la **rétinopathie proliférante** est caractérisée par la présence de néovaisseaux qui sont une réaction à l'ischémie. Ces vaisseaux sont fragiles et saignent facilement.

### 3. Clinique

L'examen des yeux chez un diabétique doit comporter :

- la **mesure de l'acuité visuelle** (non corrigée et corrigée), avec si possible une évaluation de la vision des couleurs ;
- l'examen du **segment antérieur** (cornée, conjonctive, iris) ;
- la recherche d'une **cataracte** débutante ;
- la prise de la **pression oculaire** au tonomètre (recherche d'un glaucome) ;
- l'examen du **fond d'œil** à l'ophtalmoscope ;
- la pratique systématique d'une **angiographie à la fluorescéine** (fig. 21 et 22).

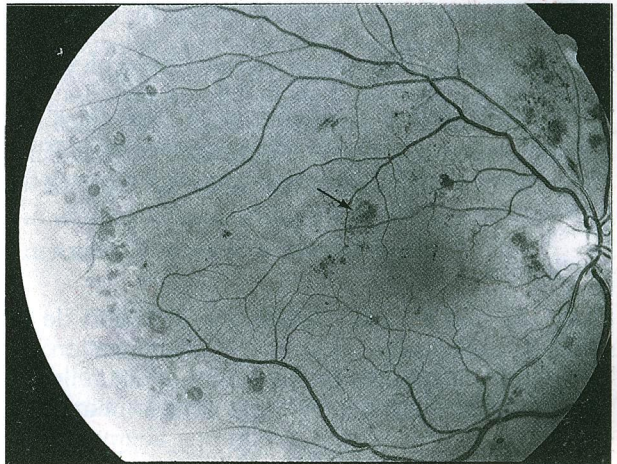


Figure 21. — Rétinopathie diabétique. Aspect angiographique.

→ Microhémorragie

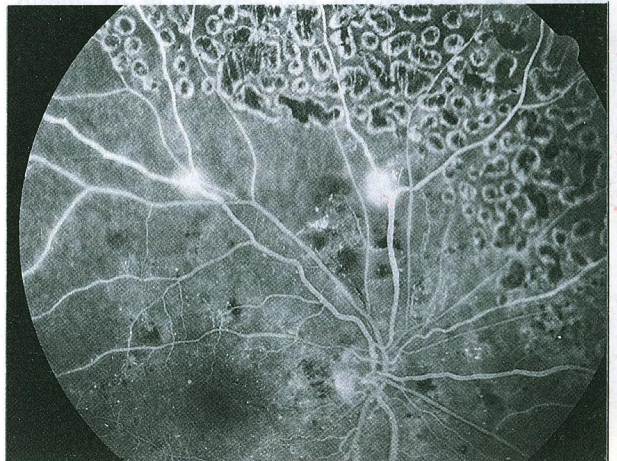


Figure 22. — Angiographie rétinienne : image de rétinopathie diabétique.

→ Photocoagulation au laser

--- Microanévrismes



La classification des lésions répond à une double nécessité : disposer d'un document de base pour pouvoir apprécier l'évolutivité et surtout décider d'un traitement local.

#### 4. Évolution et pronostic

Le développement progressif des lésions de rétinopathie est inéluctable en l'absence de traitement.

Le terme est la perte de la vision.

Les traitements modernes du diabète et le laser permettent de ralentir considérablement, voire d'éviter, les complications oculaires les plus sévères.

### **C - La néphropathie**

#### 1. Épidémiologie

La néphropathie diabétique survient après plusieurs années d'évolution du diabète. Elle est liée, comme la rétinopathie, à l'hyperglycémie. Les facteurs personnels semblent encore plus déterminants dans son apparition que ceux qui interviennent sur la rétinopathie.

#### 2. Clinique

**Phase de début :** seule existe une élévation de la filtration glomérulaire liée à une augmentation de la taille des reins ; ces modifications structurelles et fonctionnelles persistent plusieurs années chez 25 à 40 % des patients. Il peut exister une augmentation transitoire de la microprotéinurie.

**Phase d'état :** la microprotéinurie est permanente, entre 25 et 250 mg/24h, soit entre 30 et 70  $\mu\text{g}/\text{min}$ . La filtration glomérulaire demeure élevée. Il peut apparaître une hypertension artérielle modérée.

**Phase tardive :** à ce stade apparaissent progressivement toutes les manifestations de la néphropathie diabétique :

- réduction du flux plasmatique rénal,
- protéinurie permanente,
- altération progressive des fonctions rénales,
- développement d'un syndrome néphrotique,
- apparition d'une hypertension artérielle permanente.

#### 3. Évolution et pronostic

Les fonctions rénales peuvent demeurer normales pendant de nombreuses années. L'aggravation est annoncée par l'apparition d'une protéinurie permanente et l'installation de l'hypertension artérielle.

## La macroangiopathie diabétique

### **A - Épidémiologie**

Plusieurs études prospectives permettent de penser que, statistiquement parlant, les diabétiques ont une surmortalité vasculaire. Celle-ci est essentiellement en rapport avec la survenue, plus précoce que chez des sujets non diabétiques, de coronarites et d'accidents cérébrovasculaires (Keen et Jarrett, 1984 ; Jarrett et Shipley, 1985).

#### 1. Les facteurs de risque les plus récemment mis en évidence

Le risque semble plus important dans le DID.

Le risque est majeur lorsque le diabète, quel que soit son type, s'associe à une atteinte rénale.

Certaines populations sont plus atteintes que d'autres : des études américaines et britanniques montrent une nette surmortalité des diabétiques alors que d'autres études, polonaise (Krolewski, 1977) et japonaises (Hirata, Kawate), ne montrent pas de surmortalité vasculaire par rapport à une population générale.

#### 2. Les facteurs de risque surajoutés

Hypertension artérielle, cholestérol total, tabac, ont valeur prédictive d'augmentation du risque ; cette valeur est aussi importante que dans la population générale non diabétique.

### **B - Physiopathologie**

#### 1. Les facteurs généraux de l'artériosclérose

La macroangiopathie diabétique reconnaît évidemment les mêmes facteurs d'artériosclérose que ceux qui sont retrouvés dans une population non diabétique ; cependant, il existe une plus grande fréquence d'hypercholestérolémie totale et d'hyperuricémie.

#### 2. L'hyperinsulinisme

On insiste actuellement sur le rôle délétère de l'hyperinsulinisme chronique sur les parois vasculaires.



## C - La coronarite

### 1. Épidémiologie

L'angine de poitrine touche entre 2 et 5 % des diabétiques ; l'incidence de l'infarctus du myocarde serait de 3 à 4 %.

### 2. Clinique

On peut observer toutes les formes de coronarite :

- **angor d'effort** : objectiver l'ischémie myocardique en dehors de l'effort repose sur l'ECG d'effort, l'échocardiographie et surtout la scintigraphie myocardique au thallium ;
- **angor de Prinzmetal** : angor spastique nocturne, toujours à la même heure, pouvant s'accompagner de troubles du rythme et de syncopes ;
- **ischémie silencieuse** : la coronaropathie doit être recherchée systématiquement car les formes latentes sont très fréquentes, surtout chez le sujet âgé ;
- **infarctus du myocarde** : il est fréquent, parfois bruyant ; il est surtout fréquemment découvert à l'ECG systématique.

### 3. Évolution et pronostic

La coronaropathie du diabétique a mauvaise réputation, en particulier l'infarctus du myocarde lorsqu'il provoque une décompensation du diabète : les risques de collapsus et d'insuffisance cardiaque sont augmentés.

Au cours du DNID mal contrôlé, la survenue d'une coronaropathie indique le plus souvent qu'une insulinothérapie est devenue indispensable (+ + +).

### 4. Principes du traitement

Outre le traitement habituel de la coronarite ou de l'infarctus, les mesures les plus importantes sont :

- la suppression du tabac,
- le meilleur contrôle glycémique possible,
- des précautions concernant une éventuelle rétinopathie lorsqu'un traitement anticoagulant est nécessaire.

## D - L'hypertension artérielle

### 1. Épidémiologie

Elle est très fréquente (30 % chez l'homme et 35 % chez la femme), plus peut-être au cours du DNID,

pratiquement constante dès lors qu'il existe un diabète ancien et une protéinurie. Elle aggrave le pronostic car elle retentit sur les lésions du fond d'œil et du rein.

### 2. Clinique

Il s'agit d'une HTA permanente, systolo-diastolique, le plus souvent modérée vers 160/95, tout au moins au début de son évolution.

L'HTA nécessite un examen complet de l'arbre vasculaire (ECG, Doppler des artères cervicales et des membres inférieurs) et éventuellement une angiographie numérisée des artères rénales.

### 3. Évolution et pronostic

Les accidents de l'HTA sont essentiellement cérébro-vasculaires et coronariens ; on craint aussi l'aggravation de l'atteinte rénale. De mauvais pronostic sont :

- une TA diastolique supérieure à 100 mmHg,
- une coronarite associée,
- des séquelles d'accidents vasculaires,
- une artérite des membres inférieurs,
- des calcifications artérielles diffuses.

## E - L'artérite des membres inférieurs

### 1. Épidémiologie

L'artérite des membres inférieurs touche également les deux sexes, alors qu'elle est beaucoup plus fréquente chez l'homme en l'absence de diabète.

### 2. Clinique

L'artérite diabétique peut se manifester sous diverses formes, de gravité inégale :

- il n'est pas rare que l'artérite soit silencieuse ; elle est alors découverte lors d'un examen systématique, clinique ou radiologique (calcifications artérielles) ;
- la claudication intermittente est le symptôme le plus fréquent ; elle doit être évaluée de façon précise (intensité, périmètre de marche, écho-Doppler) ;
- la gangrène distale :
  - la gangrène sèche distale est révélée par une douleur pénible, localisée à un orteil ou au bord latéral du pied ; la zone douloureuse est froide et violacée, ce qui la distingue d'une atteinte neuropathique, chaude, indolore et normalement colorée (+ + +) ;



· plus rarement, il s'agit d'une gangrène humide avec zone centrale nécrotique entourée d'une inflammation extensive, de pronostic moins bon.

### 3. Évolution et pronostic

Le pronostic dépend de l'état de l'arbre vasculaire dans son ensemble tel que, outre l'examen clinique et ultrasonographique, l'angiographie numérisée peut le montrer.

## **F - Les autres atteintes artérielles**

### 1. Les atteintes cervicales et cérébrales

Elles sont assez fréquentes et doivent être recherchées systématiquement.

La prévention des accidents passe par la maîtrise de la pression artérielle.

### 2. Les atteintes pelviennes

Les obstructions du carrefour aortique et surtout des artères honteuses peuvent être à l'origine d'une impuissance d'origine vasculaire qu'il faut savoir dépister et traiter.

## **La neuropathie diabétique**

### **A - Épidémiologie**

La survenue d'une neuropathie diabétique est liée à trois facteurs majeurs :

- l'ancienneté du diabète,
- le mauvais contrôle glycémique,
- des facteurs personnels, probablement génétiques.

On peut admettre qu'environ 10 % des diabétiques ont une neuropathie avérée et que 25 % au total ont une neuropathie détectable.

## **B - Physiopathologie**

### 1. Les mécanismes

Deux mécanismes sont impliqués dans la survenue d'une neuropathie : les troubles métaboliques et l'ischémie nerveuse.

#### **a) Les troubles métaboliques**

Deux troubles métaboliques sont en rapport avec l'hyperglycémie chronique :

- la déviation du catabolisme du glucose vers la voie des polyols, menant à une accumulation de sorbitol dans les parois des axones ;
- la diminution du taux de myo-inositol neuronal, source habituelle et importante de l'énergie du nerf.

#### **b) L'ischémie nerveuse**

Elle est la conséquence de la microangiopathie diffuse et de l'obstruction des microvaisseaux irriguant le système nerveux.

### 2. Les conséquences

Ces phénomènes entraînent des troubles du fonctionnement des diverses fibres nerveuses :

- grosses fibres : abaissement de la perception des vibrations, détectable au bioesthésiomètre ou vibromètre,
- petites fibres : diminution du seuil de perception thermique, détectable au thermo-esthésiomètre.

## **C - Les manifestations de la neuropathie**

Elles sont diverses, de gravité inégale, mais très gênantes car les traitements dont on dispose ne peuvent être que symptomatiques.

### 1. Neuropathie périphérique

#### **a) Neuropathie sensitive**

Elle est diffuse, généralement symétrique, associant des paresthésies, une hyperesthésie, des crampes, des sensations de brûlure, surtout au niveau des pieds.

Certains territoires sont électivement atteints : fémoro-cutané (réalisant une meralgie paresthésique), crural.



### b) Neuropathie motrice proximale

Il s'agit d'une atteinte bilatérale et symétrique, frappant plus particulièrement les racines, avec amyotrophie importante.

### c) Neuropathie motrice diffuse

Il s'agit en réalité de tableaux de polynévrites généralement à début progressif, associant des douleurs, une atteinte musculaire avec diminution de la force musculaire et amyotrophie, et une abolition des réflexes ostéotendineux.

### d) Mononévrites et multinévrites

Elles associent des douleurs, une atteinte motrice et des troubles réflexes dans un territoire donné ; tous les territoires peuvent être atteints : crural, membres supérieurs et paires crâniennes.

## 2. Neuropathie végétative

Les fibres non myélinisées peuvent être atteintes, surtout au cours des DID anciens et très mal contrôlés. Le fonctionnement automatique d'un certain nombre d'appareils devient anormal, avec des conséquences parfois graves.

### a) Neuropathie vasculaire

L'**atteinte sympathique** se manifeste par une hypotension orthostatique souvent sévère avec malaises importants ; il existe souvent une vasodilatation cutanée avec une peau rouge et chaude.

L'**atteinte parasympathique** s'exprime par une tachycardie sinusale, une inadaptation lors du passage de la position couchée à la position debout.

### b) Neuropathie digestive

Deux ordres de troubles sont fréquents :

- la **gastroparésie diabétique** : elle provoque anorexie, nausées, vomissements qui sont les témoins d'un syndrome de pseudo-sténose du pylore par non-évacuation de l'estomac ;
- la **diarrhée motrice** : elle est souvent importante, faite de 6 à 12 selles par 24 heures, évoluant par poussées, sans signes infectieux ou de malabsorption.

### c) Neuropathie génito-urinaire

L'**impuissance** survient en règle après des années de DID mal contrôlé. C'est la manifestation la plus fréquente de la neuropathie ; à son origine,

interviennent, outre l'atteinte neuropathique, les lésions vasculaires et les facteurs psychologiques.

La diminution des érections nocturnes en est le premier signe. L'impuissance neurogène se développe ensuite assez vite et devient définitive. Elle peut dans certains cas s'accompagner d'éjaculation rétrograde.

Les **manifestations urinaires** : l'espacement progressif des mictions, avec jet faible et prolongé, la miction par regorgement et, plus tard, la rétention témoignent de l'atonie vésicale progressive.

## 3. Le pied diabétique (+ + +)

C'est la principale cause d'infirmité chez le diabétique.

### a) Les causes

Les lésions des pieds sont dues à trois facteurs :

- la diminution de la vascularisation (macro et microangiopathie) ;
- les lésions neurologiques entraînant une triple conséquence : diminution de la sensibilité, donc des défenses, une hypotonie musculo-aponévrotique avec déformations du pied, ce qui provoque des appuis anormaux, et enfin une déminéralisation des os du pied ;
- le défaut de soins : traumatismes, mauvaise hygiène.

### b) Les lésions du pied neuropathique diabétique

Au **début**, ce sont : une peau sèche, des fissures, des ampoules ou des cors au niveau des points d'appui, des irritations au niveau des zones de frottement.

On doit rechercher des anomalies de l'appui (avant-pied plat, pied creux), faire les soins locaux, expliquer au patient l'importance de l'hygiène des pieds.

Le **mal perforant plantaire** est la lésion la plus spectaculaire. Il s'agit d'une ulcération indolore, survenant électivement sur un pied ayant des points d'appui anormaux. Cette lésion chronique est creusante et, comme elle est indolore, le patient a tendance à la négliger.

Le pied est dans son ensemble bien coloré, chaud, avec des artères battantes et des dilatations veineuses (très différent du pied froid et cyanosé constaté lors des complications d'origine vasculaire).



**Le pied de Charcot :** il s'agit d'un ensemble de déformations réalisant un pied de forme cubique par effondrement de la voûte plantaire et raccourci par impaction les uns dans les autres des métatarsiens et des os de l'avant-pied. Il est souvent le siège d'un ou plusieurs maux perforants.

## Les complications cutanées

### A - Le prurit

Le prurit témoigne presque toujours d'un mauvais équilibre du diabète, en particulier au cours du DNID. Souvent, il est génital. Il résiste aux traitements locaux et ne cède qu'au traitement correct du diabète.

### B - La dermopathie diabétique

La dermopathie diabétique est liée à la microangiopathie cutanée. C'est en réalité une dermopathie ischémique. Elle se manifeste sous forme de taches brunes, non saillantes, de 0,2 à 12 mm de diamètre sur les membres inférieurs (crêtes tibiales + + +).

### C - La nécrobiose lipoïdique

Ce sont des papules nodulaires de 1 à 3 mm de diamètre, de couleur jaunâtre, non douloureuses, situées à la face antérieure des jambes ; elles sont scléro-atrophiantes.

### D - La bullose diabétique

Très rare, elle réalise une éruption de bulles indolores au niveau des mains et des pieds. Elle disparaît spontanément sans cicatrices.

### E - Le granulome annulaire

C'est une lésion ronde ou ovale, légèrement saillante, de quelques millimètres de diamètre, siégeant sur le dos des mains ou des pieds, non douloureuse.

Beaucoup d'auteurs nient toute relation étiologique avec le diabète.

## Les complications associées

Elles sont particulièrement intéressantes à connaître car elles font partie de ces affections au cours desquelles on accorde une grande importance aux marqueurs génétiques.

### A - Les complications cutanées

#### 1. Le psoriasis

Lorsqu'on recherche l'affection au cours du diabète, surtout DNID, la prévalence du psoriasis se situe entre 10 et 25%.

#### 2. La maladie de Dupuytren

La prévalence au cours du diabète est de 12 à 30 % contre 5 % chez le sujet non diabétique.

#### 3. L'acanthosis nigricans

En réalité, il s'agit ici d'une entité associant une maladie cutanée (l'acanthosis nigricans), une obésité, un diabète avec hyperinsulinisme majeur mais inefficace du fait de l'absence génétique de récepteurs à l'insuline.

### B - Les complications métaboliques

#### 1. Les hyperlipidémies

On peut certes observer une hypercholestérolémie et surtout une hypertriglycéridémie au cours de diabètes mal équilibrés. Cependant, même au cours des diabètes normoglycémiques, la fréquence des hyperlipidémies semble plus importante que dans la population générale.



## 2. L'hyperuricémie

L'association au diabète est loin d'être rare. En cas d'hyperlipidémie associée, il s'agit d'un « syndrome trimétabolique ».

## 3. L'hypercaroténémie

Elle est fréquente au cours des diabètes mal équilibrés, par inhibition de la transformation du carotène en vitamine A. Ce fait entraîne une coloration jaunâtre des paumes et des plantes.

## **C - Les complications immunologiques**

Au cours du DID, il n'est pas exceptionnel de rencontrer : une maladie de Basedow, une thyroïdite de Hashimoto, une anémie de Biermer, une sclérose en plaques.

# Les complications intercurrentes

## **A - Les infections bactériennes**

Elles sont fréquentes et souvent sévères, en rapport avec une diminution de l'immunité cellulaire d'autant plus importante que l'hyperglycémie est élevée.

### 1. Les infections pulmonaires

Les infections bactériennes banales ont actuellement pris le pas sur la tuberculose.

### 2. Les infections urinaires

Elles sont très fréquentes, surtout chez la femme, et doivent être dépistées systématiquement. Elles peuvent en effet réaliser plusieurs tableaux :

- une pyélonéphrite aiguë fébrile,
- une cystite douloureuse,
- une infection latente, sans signes cliniques.

L'existence d'une infection urinaire non dépistée peut entraîner des complications rénales : néphropathie interstitielle et nécrose papillaire.

## 3. Les infections cutanées

Ce sont :

- les staphylococcies (furoncles, anthrax) qui doivent faire penser systématiquement au diabète sucré ;
- les streptococcies (érysipèle).

## **B - Les viroses**

La grippe, les viroses respiratoires et, chez le sujet jeune, les virus les plus banals (oreillons, rubéole) peuvent être sévères.

## **C - Les mycoses**

Du fait de leur fréquence chez le diabétique, on a voulu faire jouer un rôle à l'hyperglycémie dans le développement des mycoses cutanées, surtout les mycoses des plis. On peut en effet observer dermatophytes, monilias, trichophyties, erythrasma. De fait, ces mycoses guérissent d'autant plus vite et mieux que le diabète est équilibré. Au cours d'un DNID, la persistance des mycoses peut indiquer que le diabète est devenu insulino-réquant.

# Conclusion

Le catalogue des complications susceptibles de survenir chez le diabétique ne doit pas faire oublier qu'un patient bien suivi et bien traité a pratiquement la même espérance de vie qu'un sujet non diabétique.

Les **complications vitales**, en particulier rénales, ne s'observent en pratique que chez des diabétiques ne pouvant ou ne voulant pas subir les contraintes de l'autosurveillance et d'un bilan périodique.

Les **complications fonctionnelles**, rétinopathie, neuropathie, artérites, peuvent voir leur fréquence et leur gravité très nettement diminuées en cas de surveillance médicale correcte.

Les bilans périodiques ont pour rôle de reprendre l'éducation du diabétique et de dépister des complications encore traitables.

Depuis 1922, les diabétiques insulino-dépendants ne meurent plus d'acidocétose. Le médecin doit essayer de les aider à ne pas devenir infirmes.



# Obésité

## POUR COMPRENDRE

L'obésité se définit par un excès de masse grasse, avec un poids supérieur de 20 % au poids idéal ou un BMI (*body mass index* ou indice de masse corporelle) supérieur à 27.

L'obésité est une maladie fréquente des pays industrialisés ; elle concerne 20 % des adultes en France.

### A - Pathogénie

Elle est multifactorielle :

- **facteurs de prédisposition** génétiques et (ou) constitutionnels : antécédents familiaux, stress, niveau bas des dépenses énergétiques ; environnementaux : sédentarité, niveau socio-économique, système et composition alimentaire, style de vie ;
- **facteurs de déclenchement** : changement de statut hormonal (grossesse, ménopause, « pilule »), stress, changement de vie, troubles du comportement alimentaire, dépression et traitement médicamenteux ;
- **facteurs d'entretien** : hyperplasie du tissu adipeux, stress.

### B - Les deux formes cliniques : androïde et gynoïde

#### Forme androïde

Elle survient surtout chez l'homme ou chez la femme en période postménopausique.

L'accumulation de la masse grasse se fait dans la partie haute du corps.

Cette obésité expose aux complications cardiovasculaires (HTA, angor, artérite, insuffisance cardiaque) et aux troubles métaboliques (diabète, hypertriglycéridémie) et respiratoires.

#### Forme gynoïde

Elle s'observe chez la femme en période d'activité génitale.

La masse grasse est accumulée sur la partie inférieure du corps.

Les complications sont essentiellement mécaniques (arthrose, douleurs lombaires, insuffisance respiratoire).

### C - Étiologies

Il faut retenir les **formes communes primitives** qui sont les plus fréquentes, accompagnées de troubles du comportement alimentaire (hyperphagie, boulimie, grignotage...).

Les **autres formes** sont des formes rares génétiques, des formes secondaires à une pathologie hypothalamo-hypophysaire, et les formes secondaires à une maladie endocrinienne.

## Définition

L'obésité se définit comme un excès de masse grasse. Il s'agit d'un sujet dont le poids est supérieur de 20 % au poids idéal théorique ou dont l'indice de masse corporelle (BMI) est supérieur à 27.

La **formule de Lorentz** permet de calculer le poids idéal théorique :

$$P = (\text{taille en cm} - 100) - \frac{(\text{taille en cm} - 150)}{4 \text{ (femme) ou } 2 \text{ (homme)}}$$

Le **BMI** (*body mass index* ou index de Quetelet) s'obtient de la façon suivante :

$$\text{BMI} = P/T^2 \quad (N = 19 \text{ à } 25) \\ P = \text{poids en kg ; } T = \text{taille en m.}$$

Normalement, le BMI est inférieur à 25 chez l'homme et à 23 chez la femme.

Il existe plusieurs degrés de gravité :

- degré 1 = BMI > 27 : surpoids ;
- degré 2 = BMI > 30 : obésité modérée ;
- degré 3 = BMI > 40 : obésité sévère.



# Les deux principales formes d'obésité

On distingue deux formes d'obésité selon la répartition de la surcharge pondérale par rapport à une ligne virtuelle passant au niveau de L4-L5. On mesure le rapport du tour de taille W (*waist*) sur le tour de hanche H (*hip*).

Normalement, le rapport W/H est égal à 0,8.

## A - Obésité androïde

Elle survient surtout chez l'homme, chez la femme en postménopause et chez le garçon prépubère. Les masses graisseuses s'accumulent sur la partie haute du corps au-dessus d'une ligne horizontale passant par les épines iliaques antérieures et supérieures.

L'adiposité intéresse l'abdomen, le tronc, la ceinture scapulaire, le cou, la face, la nuque.

Le rapport W/H est supérieur à 0,8.

## B - Obésité gynoïde

Elle atteint les femmes en période d'activité génitale, le jeune à puberté retardée. Les oestrogènes favorisent la localisation des masses grasses sur la moitié inférieure du corps au-dessous d'une ligne passant par l'ombilic.

Le rapport W/H est inférieur à 0,8.

# Le retentissement de l'obésité

## A - Les manifestations cardiovasculaires

Le patient peut présenter des douleurs thoraciques en rapport avec une insuffisance coronarienne, une dyspnée, des œdèmes des membres inférieurs en rapport avec une insuffisance cardiaque, une HTA, des douleurs d'artérite, des varices, des phlébites.

## B - Les manifestations respiratoires

Ce sont une dyspnée d'effort, puis de repos, des apnées du sommeil (syndrome de Pickwick qui associe à l'obésité une hypersomnolence diurne, une hypoventilation alvéolaire et une insuffisance cardiaque droite) et un syndrome restrictif respiratoire avec cœur pulmonaire chronique.

## C - Les manifestations ostéoarticulaires

On peut observer un affaissement des voûtes plantaires, un genu valgum, des douleurs du dos et des articulations à horaire mécanique.

Des troubles de la charnière lombosacrée, des troubles de la coxofémorale (arthrose par souffrance mécanique) et, parfois, une goutte qui entraîne des douleurs inflammatoires au niveau du premier orteil et des coudes peuvent également se voir.

## D - Les signes digestifs

Les patients présentent des troubles digestifs comme un pyrosis en rapport avec un reflux gastro-œsophagien, des douleurs de colique hépatique par calcul biliaire.

## E - Les troubles psychiques

Les obèses sont souvent anxio-dépressifs, avec des troubles sexuels.

## F - Les autres symptômes

Infections des poils, cystites, incontinence urinaire, hernies ombilicales, hernies de la ligne blanche, vergetures, ulcères variqueux peuvent s'observer.

# Les signes biologiques

## A - Le métabolisme glucidique

On peut observer une intolérance aux hydrates de carbone (voir DNID).



Parallèlement, les taux d'insuline sont élevés (> 50 mUI/ml) et ces sujets sont appelés hyperinsuliniques avec résistance à l'insuline.

## **B - Les troubles lipidiques**

On constate une hypertriglycémie (triglycérides > 2 g/l) avec augmentation des VLDL et baisse des HDL.

## **C - Une hyperuricémie**

# Les formes étiologiques

## **A - Les formes communes primitives**

Ce sont les plus fréquentes ; elles sont constitutionnelles, familiales ou acquises. Le comportement

alimentaire présente différents aspects : hyperphagie, boulimie, grignotage.

## **B - Les formes secondaires**

### 1. A une pathologie hypothalamo-hypophysaire

Il peut s'agir d'une pathologie postchirurgicale, d'une tumeur (craniopharyngiome), d'un traumatisme crânien, d'encéphalites.

Les obésités hypothalamiques par lésion du noyau ventro-médian entraînent une hyperphagie et un hyperinsulinisme (syndrome de Babinski-Fröhlich).

Les obésités génétiques avec malformation et hypogonadisme sont très rares (syndrome de Laurence-Moon-Biedl).

### 2. A une maladie endocrinienne

Hypothyroïdies, acromégalie, maladie de Cushing, insulinome peuvent être responsables d'une obésité.