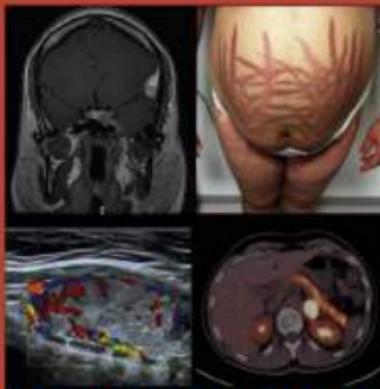


# Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques



5<sup>e</sup> édition



Réussir son DFASM

## Les connaissances clés + entraînements corrigés

- + Inclus : les rangs de connaissances
- + Banque d'images : toutes les illustrations en ligne
- + Recommandations en ligne



## **Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques**

## Chez le même éditeur

### *Dans la même collection*

**Activité physique et sportive : facteur de santé**, par le Collège français des enseignants en médecine et traumatologie du sport et de l'exercice physique (CFEMTSEP), 2019, 96 pages.

**Anatomie et cytologie pathologiques**, par le Collège français des pathologistes (CoPath), 3<sup>e</sup> édition, 2019, 416 pages.

**Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie**, par le Collège hospitalo-universitaire français de chirurgie maxillofaciale et stomatologie, 5<sup>e</sup> édition, 2021, 432 pages.

**Dermatologie**, par le Collège des enseignants en dermatologie de France (CEDEF), 7<sup>e</sup> édition, 2017, 472 pages.

**Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques**, par le Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques (CEEDMM), 5<sup>e</sup> édition, 2021, 568 pages.

**Gériatrie**, par le Collège national des enseignants de gériatrie (CNEG), 5<sup>e</sup> édition, 2021, 400 pages.

**Gynécologie obstétrique**, par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), 5<sup>e</sup> édition, 2021, 696 pages.

**Hématologie**, par la Société française d'hématologie, 4<sup>e</sup> édition, 2021, 400 pages.

**Hépato-gastro-entérologie – Chirurgie digestive**, par la Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie (CDU-HGE), 4<sup>e</sup> édition, 2018, 536 pages.

**Imagerie médicale** par le Collège National des Enseignants de Biophysique et de Médecine Nucléaire et le Collège des enseignants de radiologie de France, 2<sup>e</sup> édition, 2019, 704 pages.

**Immunopathologie**, par le Collège des enseignants d'immunologie, 2018, 328 pages.

**Maîtriser la LCA en anglais – Méthodologie et entraînement**, par le Collège universitaire des enseignants de santé publique (CUESP), 5<sup>e</sup> édition, 2019, 248 pages.

**Médecine cardio-vasculaire**, par le Collège national des enseignants de cardiologie (CNEC) et la Société française de cardiologie (SFC), 2019, 560 pages.

**Médecine intensive, réanimation, urgences et défaillances viscérales aigües**, par le Collège des enseignants de médecine intensive – réanimation (CEMIR), 7<sup>e</sup> édition, 2021, 904 pages.

**Médecine légale – Médecine du travail**, par la Société française de médecine légale, le Collège des enseignants hospitalo-universitaires de médecine et santé au travail. 2019, 272 pages.

**Médecine physique et de réadaptation**, par le Collège français des enseignants universitaires de médecine physique et de réadaptation (COFEMER), 6<sup>e</sup> édition, 2018, 312 pages.

**Neurochirurgie**, par le Collège de neurochirurgie, 2<sup>e</sup> édition, 2019, 272 pages.

**Neurologie**, par le Collège des enseignants de neurologie, 6<sup>e</sup> édition, 2021, 624 pages.

**Nutrition**, par le Collège des enseignants de nutrition, 4<sup>e</sup> édition, 2021, 280 pages.

**Ophthalmologie**, par le Collège des ophtalmologues universitaires de France (COUF), 5<sup>e</sup> édition, 2021, 336 pages.

**ORL**, par le Collège français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. 4<sup>e</sup> édition, 2017, 432 pages.

**Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales**, par l'Association française des enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL), 6<sup>e</sup> édition, 2019, 504 pages.

**Pédiatrie**, par le Collège national des professeurs de pédiatrie, 8<sup>e</sup> édition, 2021, 936 pages.

**Rhumatologie**, par le Collège français des enseignants en rhumatologie (COFER), 7<sup>e</sup> édition, 2020, 624 pages.

**Santé publique**, par le Collège universitaire des enseignants de santé publique (CUESP), 4<sup>e</sup> édition, 2019, 472 pages.

**Urologie**, par le Collège français des enseignants d'urologie (CFEU), 5<sup>e</sup> édition, 2021, 440 pages.

# **Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques**

Sous l'égide du CEEDMM

**Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète  
et maladies métaboliques**

Coordonné par :

**Pr N. Chevalier**

PU-PH, responsable du département  
d'endocrinologie-diabétologie et reproduction,  
centre hospitalier universitaire de Nice,  
université Côte-d'Azur

**5<sup>e</sup> édition**

Elsevier Masson

# Table des matières

Les auteurs .....	XV
Avant-propos .....	XIX
Note de l'éditeur .....	XXI
Compléments en ligne : banque d'images .....	XXIII
Abréviations .....	XXV

## Connaissances

<b>1 Item 36 Contraception .....</b>	3
I. Description et mode d'action des différentes classes de contraception hormonale .....	4
A. Cœstroprogestatifs .....	4
B. Progestatifs seuls .....	6
II. Aspects pratiques de la prescription du traitement contraceptif .....	7
A. Cœstroprogestatifs .....	7
B. Microprogestatifs .....	7
III. Contre-indications des contraceptifs oraux .....	7
A. Contre-indications aux cœstroprogestatifs .....	7
B. Contre-indications aux microprogestatifs .....	8
IV. Indications et sélection des utilisatrices .....	8
V. Efficacité des différents moyens contraceptifs hormonaux .....	9
A. Indice de Pearl .....	9
B. Interactions médicamenteuses .....	9
C. Cas particulier de l'adolescente .....	9
VI. Tolérance des contraceptifs oraux .....	10
A. Cœstroprogestatifs .....	10
B. Microprogestatifs .....	11
VII. Surveillance de la contraception .....	11
A. Examen clinique .....	11
B. Surveillance biologique .....	12
C. Surveillance gynécologique .....	12
VIII. Contraception hormonale chez les femmes à risque .....	12
A. Femmes diabétiques .....	12
B. Femmes avec dyslipidémie .....	12
C. Femmes à risque de thrombose veineuse .....	13
D. Femmes hypertendues .....	14
IX. Contraception d'urgence .....	15
<b>2 Item 38 Infertilité du couple : conduite de la première consultation .....</b>	17
I. Généralités, définitions, prévalences .....	18
II. Interrogatoire .....	18
A. Pour le couple .....	18
B. Chez la femme .....	19
C. Chez l'homme .....	19
III. Examen clinique .....	20
A. Chez la femme .....	20
B. Chez l'homme .....	21
IV. Examens complémentaires orientés .....	23
A. Exploration hormonale et morphologique de première intention chez la femme .....	23
B. Exploration de première intention chez l'homme .....	23
C. Test post-coital (ou test de Hühner) .....	25
V. Étiologie de l'infertilité du couple .....	26
A. Chez la femme .....	26
B. Chez l'homme .....	27
VI. Conclusion .....	29

V

<b>3 Item 42 Aménorrhée .....</b>	31
Introduction .....	32
I. Conduite diagnostique .....	33
A. Aménorrhée primaire .....	33
B. Aménorrhée secondaire .....	35
II. Étiologie des aménorrhées .....	38
A. Aménorrhées avec carence œstrogénique secondaire à un déficit gonadotrope d'origine organique ou fonctionnelle .....	38
B. Insuffisances ovariques primitives .....	40
C. Aménorrhées secondaires associées à une hyperandrogénie .....	41
D. Aménorrhées par anomalie utérine .....	43
<b>4 Item 50 Pathologie génito-scrotale chez le garçon et chez l'homme : cryptorchidie .....</b>	47
Cryptorchidie chez l'enfant .....	48
I. Définition .....	48
II. Prévalence .....	48
III. Clinique .....	48
IV. Explorations .....	49
V. Diagnostic étiologique .....	49
VI. Traitement chirurgical .....	49
VII. Suivi pédiatrique .....	49
Cryptorchidie à l'âge adulte .....	50
I. Risques .....	50
II. Circonstances de découverte et examen clinique .....	50
III. Examens complémentaires .....	50
<b>5 Item 124 Ménopause et andropause .....</b>	53
Ménopause .....	54
I. Définition et diagnostic .....	54
A. Définition .....	54
B. Diagnostic .....	55
II. Conséquences de la ménopause .....	55
A. À court terme .....	56
B. À moyen terme .....	56
C. À long terme .....	57
III. Traitement hormonal de la ménopause, bénéfices et risques .....	57
A. Bénéfices du traitement hormonal de la ménopause .....	57
B. Risques du traitement hormonal de la ménopause .....	58
IV. Moyens thérapeutiques .....	59
A. Œstrogènes .....	59
B. Progestérone ou progestatifs .....	60
V. Contre-indications et indications du traitement hormonal de la ménopause .....	60
A. Contre-indications .....	60
B. Indications et mise en route du traitement hormonal de la ménopause .....	61
VI. Surveillance et durée du traitement .....	62
A. Après quelques mois de traitement .....	62
B. À moyen terme .....	63
VII. Alternatives thérapeutiques au traitement hormonal .....	63
A. Modulateurs spécifiques du récepteur des œstrogènes (SERM) .....	63
B. Autres molécules .....	63
VIII. Conclusion .....	64
Andropause .....	65
I. Symptômes conduisant à une consultation médicale .....	67
II. Affirmer l'hypogonadisme .....	67
III. Différencier un hypogonadisme hypogonadotrope d'une insuffisance testiculaire primitive .....	68
IV. Diagnostic différentiel .....	68
V. Hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis à l'âge adulte .....	69
VI. Conséquences à court, moyen et long terme d'un déficit androgénique lié à l'âge non traité .....	70

<b>6</b>	<b>Item 126 Trouble de l'érection .....</b>	73
	I. Physiologie .....	73
	II. Définition .....	74
	III. Conduite diagnostique devant un trouble de l'érection.....	74
	A. Bilan initial .....	74
	B. Bilan secondaire .....	77
	IV. Étiologie .....	77
	V. Prise en charge thérapeutique d'un trouble de l'érection .....	78
	A. Prise en charge d'un trouble endocrinien .....	78
	B. Traitements pharmacologiques d'un trouble de l'érection .....	79
<b>7</b>	<b>Item 128 Ostéopathies fragilisantes .....</b>	81
	I. Définition .....	82
	II. Classification .....	83
	III. Étiologie .....	84
	A. Hypogonadismes .....	84
	B. Hyperthyroïdies et traitements par hormones thyroïdiennes.....	87
	C. Hypercortisolisme et corticothérapie .....	87
	D. Hyperparathyroïdie primitive.....	89
	IV. Caractéristiques des ostéoporoses chez l'homme .....	92
	A. Au niveau de la définition .....	92
	B. Au niveau épidémiologique.....	92
	C. Au niveau étiologique.....	92
	D. Au niveau thérapeutique .....	92
<b>8</b>	<b>Item 219 Pathologie du fer chez l'adulte et l'enfant : hémochromatose .....</b>	95
	I. Définition .....	96
	II. Physiopathologie .....	97
	A. Rappel sur le métabolisme du fer .....	97
	B. Aspects génétiques.....	99
	III. Manifestations cliniques .....	99
	A. Atteinte hépatique .....	100
	B. Atteinte cardiaque .....	100
	C. Atteinte endocrinienne .....	100
	D. Atteinte articulaire .....	101
	E. Atteinte cutanée .....	101
	IV. Diagnostic de l'hémochromatose .....	101
	A. Suspicion d'hémochromatose .....	101
	B. Dépistage familial .....	104
	V. Stades de l'hémochromatose primitive .....	104
	VI. Prise en charge thérapeutique .....	105
	A. Moyens thérapeutiques .....	106
	B. Stratégie thérapeutique .....	107
	C. Résultats .....	107
<b>9</b>	<b>Item 222 Facteurs de risque cardiovasculaire, prévention.....</b>	109
	<b>Item 223 Dyslipidémies .....</b>	109
	I. Définitions .....	111
	A. Notion de facteur de risque .....	111
	B. Prévention primaire et secondaire .....	111
	II. Facteurs de risque à prendre en compte .....	112
	A. Facteurs de risque non modifiables .....	112
	B. Facteurs de risque modifiables .....	112
	C. Méthodes d'estimation du risque vasculaire individuel .....	113
	III. Tabac .....	115
	A. Prévalence du tabagisme en France .....	115
	B. Risque cardiovasculaire et tabac .....	115
	IV. Hyperlipidémies .....	115
	A. Rappel succinct sur le métabolisme lipidique .....	115
	B. Relations .....	116

## Table des matières

C. Diagnostic positif d'une hyperlipidémie.....	116
D. Diagnostic étiologique d'une hyperlipidémie.....	119
<b>V. Hypertension artérielle et risque cardiovasculaire .....</b>	<b>124</b>
A. Définition .....	124
B. Prévalence et risque cardiovasculaire .....	124
C. Bilan diagnostique étiologique et évolutif face à une HTA.....	125
<b>VI. Diabète et risque cardiovasculaire .....</b>	<b>125</b>
<b>VII. Prise en charge du risque cardiovasculaire .....</b>	<b>125</b>
A. Principes généraux .....	125
B. Sevrage du tabac .....	126
C. Activité physique .....	126
D. Diététique .....	127
E. Médicaments hypolipidémiants .....	128
F. Principes du traitement médicamenteux des hypercholestérolémies isolées.....	128
G. Principes du traitement médicamenteux des hypertriglycéridémies et des hyperlipidémies mixtes.....	132
H. Médicaments antihypertenseurs .....	134
I. Antiagrégants plaquettaires .....	134
J. Prise en charge du risque cardiovasculaire lors du diabète .....	135
<b>10 Item 224 Hypertension artérielle de l'adulte : causes endocriniennes .....</b>	<b>137</b>
Introduction .....	139
I. Principes du dépistage de l'hypertension artérielle d'origine endocrinienne .....	139
II. Hyperaldostéronisme primaire .....	141
A. Dépistage de l'hyperaldostéronisme primaire .....	141
B. Diagnostic positif de l'hyperaldostéronisme primaire .....	142
C. Diagnostic étiologique et principes thérapeutiques dans l'hyperaldostéronisme primaire .....	142
III. Phéochromocytome .....	143
A. Présentation clinique .....	144
B. Diagnostic positif .....	144
C. Imagerie .....	144
D. Enquête génétique .....	144
E. Traitement .....	145
IV. Autres causes rares d'hypertension artérielle endocrine .....	145
<b>11 Item 240 Hypoglycémie chez l'adulte et l'enfant .....</b>	<b>147</b>
Introduction .....	148
I. Définition .....	148
II. Physiopathologie .....	148
III. Symptômes d'hypoglycémie .....	149
A. Signes adrénériques .....	149
B. Signes de neuroglucopénie .....	149
C. Coma hypoglycémique .....	150
IV. Étiologie .....	150
A. Hypoglycémies chez le diabétique .....	150
B. Insulinomes .....	150
<b>12 Item 241 Goitre, nodules thyroïdiens et cancers thyroïdiens .....</b>	<b>157</b>
Goître .....	158
I. Définition .....	158
II. Épidémiologie .....	158
III. Facteurs favorisants .....	159
IV. Démarche diagnostique .....	159
A. Interrogatoire .....	160
B. Examen clinique .....	160
C. Biologie .....	160
D. Échographie thyroïdienne .....	161
V. Diagnostic étiologique .....	161
A. Principaux risques évolutifs d'un goître .....	162
B. Principales causes de goître .....	164
VI. Prise en charge thérapeutique .....	164

<b>Nodules thyroïdiens</b>	165
I. Définition, contexte	165
II. Épidémiologie	166
III. Mode de découverte	166
IV. Enjeux du diagnostic et de la prise en charge	166
V. Stratégie diagnostique	166
A. Évaluation initiale	167
B. Évaluation secondaire	169
VI. Prise en charge	170
<b>Cancers thyroïdiens</b>	171
I. Mode de découverte	171
II. Anatomie pathologique	172
III. Prise en charge thérapeutique initiale	172
IV. Prise en charge thérapeutique suivant le type de cancer	173
A. Cancers thyroïdiens différenciés papillaires ou vésiculaires	173
B. Cancers anaplasiques	176
C. Cancers médullaires	176
<b>13 Item 242 Hyperthyroïdie</b>	179
I. Définition	180
II. Syndrome de thyrotoxicose	180
A. Manifestations cliniques	180
B. Diagnostic	182
C. Complications de la thyrotoxicose	182
III. Étiologie des hyperthyroïdies	183
A. Hyperthyroïdies d'origine auto-immune	183
B. Nodules thyroïdiens hypersécrétants	186
C. Hyperthyroïdies iatrogènes	187
D. Thyroïdite subaiguë de De Quervain	188
E. Thyrotoxicose gestationnelle transitoire	189
F. Causes rares	189
IV. Formes cliniques des thyrotoxicoses selon le terrain	189
A. Chez l'enfant	189
B. Chez la femme enceinte	189
C. Chez la personne âgée	190
V. Traitement des thyrotoxicoses	190
A. Moyens thérapeutiques	191
B. Indications	193
C. Traitement des formes particulières	194
<b>14 Item 243 Hypothyroïdie</b>	197
I. Définition et prévalence de l'hypothyroïdie	198
A. Définition	198
B. Prévalence	199
II. Séméiologie de l'hypothyroïdie	199
A. Symptômes généraux de l'hypothyroïdie primaire	199
B. Symptômes généraux de l'insuffisance thyréotrope	200
C. Complications	201
D. Palpation de la glande thyroïde	201
E. Cas particulier : hypothyroïdie durant la grossesse	202
F. Anomalies biologiques non spécifiques	202
III. Étiologie des hypothyroïdies	202
A. Étiologie de l'hypothyroïdie primaire	202
B. Étiologie et facteurs de risque de l'insuffisance thyréotrope	206
IV. Traitement	206
A. Moyens et objectifs thérapeutiques	206
B. Situations cliniques	208
<b>15 Item 244 Adénome hypophysaire</b>	211
Introduction	212
I. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un syndrome tumoral	214

## Table des matières

A. Syndrome tumoral hypophysaire clinique .....	214
B. Imagerie tumorale hypophysaire : IRM .....	215
<b>II. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un syndrome d'hypersécrétion .....</b>	<b>221</b>
A. Hyperprolactinémie .....	221
B. Acromégalie (excès d'hormone de croissance, GH) .....	224
C. Hypercortisolisme (ou syndrome de Cushing) .....	227
<b>III. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un tableau d'insuffisance antéhypophysaire .....</b>	<b>232</b>
A. Aspect clinique caractéristique du panhypopituitarisme chez l'adulte .....	232
B. Signes liés aux déficits des fonctions hypophysaires .....	233
C. Bilan hypophysaire fonctionnel .....	234
D. Diabète insipide .....	236
E. Imagerie .....	237
<b>16 Item 245 Insuffisance surrénale chez l'adulte et l'enfant .....</b>	<b>239</b>
<b>Insuffisance surrénale lente .....</b>	<b>241</b>
I. Épidémiologie et sémiologie .....	241
II. Signes cliniques .....	242
A. Insuffisance surrénale primaire .....	243
B. Signes biologiques .....	243
C. Particularités de l'insuffisance surrénale centrale (corticotrope) .....	243
III. Diagnostic .....	244
A. Diagnostic positif .....	244
B. Diagnostic étiologique .....	246
IV. Prise en charge thérapeutique .....	250
A. Traitement substitutif .....	250
B. Traitement de la cause .....	251
C. Éducation thérapeutique du patient .....	251
D. Surveillance .....	252
<b>Insuffisance surrénale aiguë .....</b>	<b>252</b>
I. Quand l'évoquer? .....	252
A. Clinique .....	252
B. Biologie .....	253
II. Comment la confirmer? .....	253
A. Diagnostic positif .....	253
B. Diagnostic étiologique .....	253
III. Causes .....	254
IV. Prise en charge .....	254
A. Au domicile du patient .....	254
B. À l'hôpital .....	254
C. Traitement préventif .....	255
<b>Arrêt d'une corticothérapie .....</b>	<b>255</b>
I. Signes cliniques .....	255
II. Conduite à tenir .....	256
<b>17 Item 246 Gynécomastie .....</b>	<b>259</b>
I. Définition .....	259
II. Physiopathologie .....	260
III. Démarche diagnostique .....	260
A. S'agit-il d'une gynécomastie ou d'une adipomastie? .....	260
B. Quelle est l'étiologie de cette gynécomastie? .....	262
IV. Traitement .....	265
A. Traitement des gynécomasties pubertaires .....	265
B. Traitement des gynécomasties idiopathiques de l'adulte .....	265
<b>18 Item 247 Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte.</b>	
<b>Complications .....</b>	<b>267</b>
<b>Diagnostic d'un diabète sucré .....</b>	<b>269</b>
I. Diagnostic .....	269
II. Classification nosologique .....	270

X

<b>Diabète de type 1 .....</b>	271
I. Épidémiologie .....	271
II. Physiopathologie .....	272
A. Prédisposition génétique .....	272
B. Facteurs environnementaux .....	272
C. Processus auto-immuns .....	273
III. Signes cliniques .....	273
A. Présentation clinique initiale habituelle .....	273
B. Formes du diabète de type 1 .....	274
C. Affirmer le diagnostic de diabète de type 1 .....	274
IV. Évolution .....	275
A. Histoire naturelle du diabète de type 1 .....	275
B. Maladie chronique .....	275
V. Prise en charge thérapeutique .....	276
A. Principes généraux .....	276
B. Autosurveillance glycémique .....	277
C. Surveillance .....	278
D. Traitement insulinique .....	279
E. Traitement non insulinique .....	281
VI. Cas particuliers .....	281
A. Diabète de l'enfant et de l'adolescent .....	281
B. Diabète au féminin .....	282
C. Diabète en situation de jeûne .....	283
<b>Diabète de type 2 .....</b>	283
I. Épidémiologie .....	283
II. Physiopathologie .....	284
A. Facteurs génétiques .....	285
B. Glucotoxicité .....	285
C. Lipotoxicité .....	286
III. Signes cliniques et dépistage .....	287
A. Signes cliniques .....	287
B. Dépistage par la glycémie veineuse à jeun .....	287
C. Diagnostics différentiels .....	288
IV. Évolution .....	288
V. Traitement .....	289
A. Principes généraux .....	289
B. Surveillance glycémique .....	289
C. Prise en charge thérapeutique .....	294
<b>Complications dégénératives et métaboliques du diabète .....</b>	300
I. Physiopathologie des complications vasculaires .....	300
II. Rétinopathie diabétique .....	301
A. Épidémiologie .....	302
B. Physiopathologie .....	302
C. Dépistage et surveillance .....	302
D. Diagnostic de gravité .....	304
E. Traitement .....	306
F. Autres complications oculaires .....	307
III. Néphropathie diabétique .....	308
A. Épidémiologie .....	308
B. Physiopathologie .....	308
C. Dépistage .....	310
D. Diagnostic .....	311
E. Classification .....	311
F. Traitement .....	313
G. Autres complications rénales, infections urinaires .....	315
IV. Neuropathie diabétique .....	315
A. Épidémiologie .....	315
B. Physiopathologie .....	316
C. Dépistage .....	316
D. Classification .....	316
E. Diagnostic, présentation clinique .....	317
F. Traitement .....	321

## Table des matières

V. Macroangiopathie .....	322
A. Épidémiologie .....	322
B. Dépistage et évaluation du risque .....	322
C. Diagnostic et présentation clinique .....	324
D. Traitement .....	324
VI. Pied diabétique .....	326
A. Physiopathologie .....	326
B. Dépistage .....	326
C. Prévention .....	327
D. Mal perforant plantaire, ou plaie neuropathique .....	327
E. Ischémie ou nécrose .....	329
F. Lésions complexes .....	329
G. Dermohypodermite nécrosante .....	329
H. Conduite à tenir en urgence devant une plaie de pied diabétique .....	330
VII. Autres complications .....	332
A. Peau et diabète .....	332
B. Infections et diabète .....	334
C. Foie et diabète .....	334
D. Articulations et diabète .....	335
E. Dents et diabète .....	335
VIII. Complications métaboliques du diabète .....	337
A. «Coma» cétoacidosique .....	337
B. Coma hyperosmolaire .....	340
C. Hypoglycémies .....	341
Annexe .....	343
Check-list du guide HAS «Parcours de soins – Diabète de type 2 de l'adulte » .....	343
<b>19 Item 253 Obésité de l'enfant et de l'adulte .....</b>	<b>347</b>
<b>Obésité de l'adulte .....</b>	<b>349</b>
I. Définitions .....	349
II. Épidémiologie .....	350
III. Physiopathologie et histoire naturelle .....	351
A. Physiopathologie : régulation de la balance énergétique .....	351
B. Histoire naturelle .....	352
IV. Étiologie .....	353
A. Obésités génétiques .....	353
B. Obésité commune .....	353
C. Obésités secondaires .....	354
V. Évaluation du sujet obèse .....	355
A. Entretien initial .....	355
B. Examen physique .....	356
C. Examens complémentaires .....	357
VI. Complications de l'obésité .....	357
VII. Prise en charge thérapeutique .....	359
A. Principes .....	360
B. Éducation thérapeutique .....	360
C. Objectifs thérapeutiques .....	360
D. Conseils alimentaires .....	360
E. Prendre en charge les troubles du comportement alimentaire .....	361
F. Conseils en activité physique .....	361
G. Traitements pharmacologiques de l'obésité .....	362
H. Chirurgie de l'obésité (chirurgie bariatrique) .....	362
Obésité de l'enfant et de l'adolescent .....	367
I. Définition du surpoids et de l'obésité en pédiatrie .....	367
II. Épidémiologie .....	368
III. Étiologie et histoire naturelle .....	368
A. Obésités dites génétiques .....	368
B. Obésité commune .....	369
IV. Complications de l'obésité .....	370
A. Complications somatiques .....	371
B. Retentissement psychologique .....	372

V.	Approche clinique . . . . .	372
A.	Interrogatoire . . . . .	372
B.	Examen clinique . . . . .	373
C.	Examens complémentaires . . . . .	374
VI.	Traitemen t . . . . .	374
A.	Objectifs de la prise en charge . . . . .	374
B.	Prise en charge . . . . .	375
<b>20</b>	<b>Item 255 Diabète gestationnel . . . . .</b>	<b>377</b>
I.	Rappels physiologiques . . . . .	378
II.	Prise en charge du diabète connu avant la grossesse, ou diabète prégestationnel . . . . .	378
A.	Principes . . . . .	378
B.	Risques de la grossesse diabétique . . . . .	379
III.	Prise en charge des hyperglycémies découvertes pendant la grossesse (diabète gestationnel, diabète avéré découvert pendant la grossesse) . . . . .	384
A.	Définition des hyperglycémies découvertes pendant la grossesse . . . . .	384
B.	Risques . . . . .	385
C.	Dépistage du diabète gestationnel . . . . .	385
D.	Traitemen t du diabète gestationnel . . . . .	386
E.	Après l'accouchement . . . . .	388
<b>21</b>	<b>Item 267 Désordres hydroélectrolytiques : hypocalcémie, dyskaliémie, hyponatrémie . . . . .</b>	<b>389</b>
<b>Hypocalcémie . . . . .</b>		<b>392</b>
I.	Diagnostic clinique . . . . .	393
II.	Examens complémentaires à réaliser devant une hypocalcémie . . . . .	394
III.	Causes de l'hypocalcémie . . . . .	395
A.	Hypoparathyroïdie . . . . .	395
B.	Pseudo-hypoparathyroïdie . . . . .	395
C.	Déficit en vitamine D . . . . .	396
IV.	Traitemen t de l'hypocalcémie . . . . .	397
A.	Hypocalcémie aiguë symptomatique . . . . .	397
B.	Hypocalcémie chronique . . . . .	398
<b>Hyperkaliémie, hypokaliémie : causes endocrines . . . . .</b>		<b>398</b>
I.	Hyperkaliémie . . . . .	398
A.	Acidose et insulinopénie . . . . .	398
B.	Hypoaldostéronisme . . . . .	399
C.	Pseudo-hypoaldostéronisme . . . . .	400
II.	Hypokaliémie . . . . .	400
A.	Dénutrition sévère . . . . .	400
B.	Insulinothérapie et troubles digestifs . . . . .	401
C.	Hyperaldostéronisme et hypercortisolisme . . . . .	402
D.	Polyurie . . . . .	402
E.	Hypomagnésémies . . . . .	402
F.	Blocage de la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase . . . . .	403
<b>Hyponatrémies d'origine endocrinienne, SIADH . . . . .</b>		<b>403</b>
I.	Définition . . . . .	403
II.	Physiopathologie de l'hormone antidiurétique, ou vasopressine . . . . .	404
III.	Diagnostic positif du SIADH . . . . .	405
A.	Diagnostic clinique . . . . .	405
B.	Diagnostic biologique . . . . .	405
IV.	Diagnostic différentiel d'une hyponatrémie . . . . .	406
A.	Hyponatrémies normo-osmolaire et hyperosmolaire . . . . .	406
B.	Hyponatrémie hypo-osmolaire hypovolémique . . . . .	406
C.	Hyponatrémie hypo-osmolaire hypervolémique . . . . .	406
D.	Hyponatrémie hypo-osmolaire normovolémique . . . . .	406
V.	Diagnostic étiologique d'un SIADH . . . . .	407
A.	Causes iatrogènes . . . . .	407
B.	Causes neurologiques . . . . .	408
C.	Affections pulmonaires . . . . .	408

## Table des matières

---

D. Tumeurs malignes.....	408
E. Cas particulier de l'intoxication aiguë par l'eau .....	408
<b>VI. Traitement de l'hyponatrémie .....</b>	<b>408</b>
A. Traitement d'urgence de l'hyponatrémie sévère .....	408
B. Moyens thérapeutiques devant un SIADH .....	409
C. Indications thérapeutiques dans le SIADH .....	409
<b>22 Item 268 Hypercalcémie .....</b>	<b>411</b>
I. Rappels physiologiques .....	412
II. Définition biologique .....	414
III. Clinique .....	415
IV. Diagnostic étiologique .....	416
A. Hypercalcémies PTH-dépendantes.....	416
B. Hypercalcémies PTH-indépendantes .....	421
V. Traitement .....	423
A. Traitement de l'hyperparathyroïdie primaire .....	423
B. Traitement médical de l'hypercalcémie .....	424
<b>23 Item 308 Tumeurs neuroendocrines du pancréas .....</b>	<b>427</b>
I. Définitions .....	428
II. Grades histopronostiques .....	428
III. Présentation clinique .....	429
IV. Imagerie conventionnelle et fonctionnelle.....	430
<b>II Entraînement</b>	
<b>24 Dossiers cliniques progressifs .....</b>	<b>435</b>
Énoncés et questions .....	435
Réponses .....	457
<b>25 Questions isolées .....</b>	<b>465</b>
Énoncés et questions .....	465
Réponses .....	471
<b>Index .....</b>	<b>475</b>

# ELSEVIER

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex

[www.elsevier-masson.fr](http://www.elsevier-masson.fr)

*Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*, 5<sup>e</sup> édition, par le Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques.

© 2021, Elsevier Masson SAS

ISBN : 978-2-294-77358-7

e-ISBN : 978-2-294-77379-2

Tous droits réservés.

Les praticiens et chercheurs doivent toujours se fonder sur leur propre expérience et connaissances pour évaluer et utiliser toute information, méthodes, composés ou expériences décrits ici. Du fait de l'avancement rapide des sciences médicales, en particulier, une vérification indépendante des diagnostics et dosages des médicaments doit être effectuée. Dans toute la mesure permise par la loi, Elsevier, les auteurs, collaborateurs ou autres contributeurs déclinent toute responsabilité pour ce qui concerne la traduction ou pour tout préjudice et/ou dommages aux personnes ou aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de toutes les méthodes, les produits, les instructions ou les idées contenus dans la présente publication.

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



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

# Les auteurs

## Coordination de l'ouvrage

Pr N. Chevalier, PU-PH, responsable du département d'endocrinologie-diabétologie et reproduction, centre hospitalier universitaire de Nice, université Côte-d'Azur.

## Comité éditorial

Pr G. Raverot Pr, PU-PH, chef du service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, Fédération d'endocrinologie, Groupement hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon.

Pr A. Bachelot, PU-PH, service d'endocrinologie et médecine de la reproduction, IE3M, hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Sorbonne université, présidente du Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques (CEEDMM).

Pr E. Larger, PU-PH, chef du service de diabétologie, hôpital Cochin, Groupement hospitalier APHP5, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, université René-Descartes.

Pr P. Gourdy, PU-PH, service de diabétologie, maladies métaboliques et nutrition, centre hospitalier universitaire de Toulouse, université Toulouse 3.

Pr M. Joubert, PU-PH, service d'endocrinologie-diabétologie, centre hospitalier universitaire de Caen-Normandie, université de Caen-Normandie.

## Groupe « Situations de départ » et Fiches LISA

Dr L. Potier, MCU-PH, service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, université de Paris.

xv

Pr F. Andreelli, PU-PH, service de diabétologie-métabolismes, Sorbonne université, Paris.

Dr S. Barraud, PHU, service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, université de Reims Champagne-Ardennes.

Dr B. Bouillet, MCU-PH, service d'endocrinologie-diabétologie-maladies métaboliques-nutrition, université de Bourgogne.

Dr L. Cazabat-Sage, MCU-PH, service d'endocrinologie, université de Versailles Saint-Quentin.

Dr S. Espiard, MCU-PH, service d'endocrinologie-diabétologie-métabolisme et nutrition, université de Lille.

Dr E. Feigerlova, MCU-PH, service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, université de Lorraine.

Dr M. Haissaguerre, MCU-PH, service d'endocrinologie et d'oncologie endocrinienne, université de Bordeaux.

Dr S. Tatulashvili, PHU, service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, université Sorbonne Paris Nord.

Dr P. Thuillier, PHU, service d'endocrinologie-diabète-maladies métaboliques, université de Bretagne occidentale.

## Auteurs

Pr A. Bachelot, Paris.

Dr B. Bouillet, Dijon.

Pr F. Borson-Chazot, Lyon.

Pr P. Chanson, Paris, Bicêtre.

Pr N. Chevalier, Nice.

Pr E. Cosson, Bondy.

Pr R. Desailloud, Amiens.

Pr E. Disse, Lyon.  
Pr B. Gatta-Cherifi, Bordeaux.  
Pr P. Gourdy, Toulouse.  
Pr L. Groussin-Rouiller, Paris.  
Pr M. Joubert, Caen.  
Pr P. Kamenicky, Paris, Bicêtre.  
Pr V. Kerlan, Brest.  
Pr E. Larger, Paris.  
Pr H. Lefebvre, Rouen.  
Pr G. Raverot, Lyon.  
Pr Y. Reznik, Caen.  
Pr R. Roussel, Paris.  
Pr A. Tabarin, Bordeaux.  
Pr F. Trémollières, Toulouse.  
Pr M.-Ch. Vantyghem, Lille.  
Pr B. Vergès, Dijon.  
Pr D. Vezzosi, Toulouse.

#### Comité éditorial de la précédente édition

Pr N. Chevalier, Nice.  
Pr P. Kamenicky, Paris, Bicêtre.  
Pr E. Larger, Paris.  
Pr R. Roussel, Paris.  
Pr G. Raverot, Lyon (Coordination).

XVI

#### Auteurs ayant participé aux éditions précédentes

Dr L. Amar, Paris.  
Pr A. Bachelot, Paris.  
Dr E. Baudin, Paris, Villejuif.  
Pr B. Bauduceau, Paris.  
Dr A. Bennet, Toulouse.  
Pr J. Bertherat, Paris.  
Pr H. Bihan, Bobigny, Paris.  
Pr F. Borson-Chazot, Lyon.  
Pr P. Bouchard, Paris.  
Dr C. Bouvattier, Paris.  
Pr J. Bringer, Montpellier.  
Pr E. Brucker, Paris.  
Pr T. Brue, Marseille.  
Pr J.-C. Carel, Paris.  
Pr P. Caron, Toulouse.  
Pr F. Castinetti, Marseille.  
Dr L. Cazabat-Sage, Paris.  
Pr N. Chabbert-Buffet, Paris.  
Pr O. Chabre, Grenoble.  
Pr Ph. Chanson, Paris, Bicêtre.

Pr S. Christin-Maitre, Paris.  
Pr B. Conte-Devolx, Marseille.  
Pr E. Cosson, Bondy.  
Pr C. Courtillot, Paris.  
Pr B. Delemer, Reims.  
Pr R. Desailloud, Amiens.  
Pr D. Dewailly, Lille.  
Pr F. Duron, Paris.  
Dr S. Eskenazi, Paris.  
Dr E. Feigerlova, Nancy.  
Pr P. Féniel, Nice.  
Dr G. de Filippo, Paris, Bicêtre.  
Pr B. Gatta-Cherifi, Bordeaux.  
Pr J.-F. Gautier, Paris.  
Pr N. Germain, Saint-Étienne.  
Pr L. Groussin-Rouiller, Paris.  
Dr L. Guignat, Paris.  
Pr S. Hadjadj, Nantes.  
Pr A. Hartemann, Paris.  
Dr C. Hurel, Caen.  
Pr N. Jeandidier, Strasbourg.  
Pr P. Kamenicky, Paris, Bicêtre.  
Pr V. Kerlan, Brest.  
Pr M. Klein, Nancy.  
Pr E. Kuhn, Paris, Bicêtre.  
Pr J.-M. Kuhn, Rouen.  
Pr E. Larger, Paris.  
Pr P. Lecomte, Tours.  
Pr L. Leenhardt, Paris.  
Pr H. Lefebvre, Rouen.  
Pr A. Linglart, Paris, Bicêtre.  
Pr R. Marechaud, Poitiers.  
Pr Ph. Moulin, Lyon.  
Pr P. Niccoli-Sire, Marseille.  
Pr J. Orgiazz, Lyon.  
Pr A. Penfornis, Corbeil-Essonnes.  
Pr P.-F. Plouin, Paris.  
Pr M. Pugeat, Lyon.  
Pr M.-L. Raffin-Sanson, Paris.  
Pr G. Raverot, Lyon.  
Pr Y. Reznik, Caen.  
Pr C. Ribot, Toulouse.  
Dr L. Rocher, Paris, Bicêtre.  
Pr P. Rodien, Angers.  
Pr V. Rohmer, Angers.  
Pr R. Roussel, Paris.  
Dr S. Salenave, Paris, Bicêtre.

Pr A. Tabarin, Bordeaux.  
Pr D. Taieb, Marseille.  
Pr I. Tauveron, Clermont-Ferrand.  
Pr P. Thieblot, Clermont-Ferrand.  
Pr M.-P. Tissier, Limoges.  
Pr P. Touraine, Paris.  
Dr F. Trémollière, Toulouse.  
Pr A. Vambergue, Lille.  
Pr M.-Ch. Vantyghem, Lille.  
Pr D. Vezzosi, Toulouse.  
Pr B. Vialettes, Marseille.  
Pr T. Walter, Lyon.  
Pr J.-L. Wemeau, Lille.  
Pr G. Weryha, Nancy.  
Pr J. Young, Paris, Bicêtre.

# Avant-propos

Notre précédent « poly » a été mis à disposition des étudiants en octobre 2019, à un moment où la réforme du second cycle (R2C) débutait avec un nouveau programme, de nouvelles exigences pédagogiques et de possibles évolutions docimologiques (*Key Feature Problems*, ECOS, TCS). En l'absence d'arbitrage final, nous avions pris la décision de publier notre Référentiel afin de donner accès à tout étudiant entrant en deuxième cycle à une version actualisée et restructurée, malgré une définition des objectifs de rang A (nécessaire à tout futur praticien) et de rang B (nécessaires à un futur interne de la spécialité en début d'Internat) restée à la seule discréption de notre Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM).

Afin de répondre aux travaux les plus récents de la R2C, qui s'appliquera pleinement aux étudiants entrant en deuxième cycle en septembre 2021, notre Collège a choisi d'entreprendre une refonte de son « poly » en intégrant les données actualisées de la R2C : objectifs de rang A et de rang B, situations de départ (clés indispensables pour la réussite future des ECOS); tout en mettant à jour certaines recommandations, notamment celles sur la prise en charge thérapeutique du patient diabétique (en attendant la mise à jour de celles de la Haute Autorité de Santé).

Ce nouvel ouvrage reprend tout ce qui a fait son succès et s'appuie sur des fondations solides construites par les comités de rédaction successifs coordonnés par le Pr Jacques Young lors des trois précédentes éditions et par le Pr Gérald Raverot pour la dernière édition. Comme vous le verrez, la nouvelle équipe a fait le choix de maintenir volontairement certains objectifs dits de rang C pour aider à la compréhension de certains points difficiles ou pour certains des étudiants les plus curieux ou souhaitant continuer leur cursus dans le DES d'endocrinologie-diabète-nutrition (à ne pas confondre avec le futur EDN !).

Comme les précédentes éditions, ce référentiel demeure « /a » référence pour tout enseignant de notre discipline. Nous tenons à remercier tous les enseignants de notre spécialité ainsi que les collègues des spécialités sœurs ayant contribué à cet ouvrage.

XIX

**Pr Nicolas Chevalier**

Coordinateur de l'ouvrage

**Pr Anne Bachelot**

Présidente du CEDDM

# Note de l'éditeur

Dans le respect de la Réforme du deuxième cycle des études médicales (R2C), les connaissances rassemblées dans cet ouvrage sont hiérarchisées en rang A, rang B et rang C à l'aide de balises et d'un code couleur :

- A** Connaissances fondamentales que tout étudiant doit connaître en fin de deuxième cycle.
- B** Connaissances essentielles à la pratique mais relevant d'un savoir plus spécialisé que tout interne d'une spécialité doit connaître au premier jour de son DES.
- C** Connaissances spécifiques à un DES donné (troisième cycle).

Au sein des tableaux de hiérarchisation des connaissances, les objectifs grisés avec astérisque \* ne sont pas abordés dans l'ouvrage (dans la version ebook de l'ouvrage, cette information est signalée uniquement par l'astérisque \*)

# Compléments en ligne : banque d'images

Accédez à la banque d'images de cet ouvrage : l'**ensemble des illustrations** y sont regroupées et accessibles facilement via un **moteur de recherche**. Et retrouvez d'autres fonctionnalités. Pour accéder à cette base iconographique, connectez-vous sur <http://www.em-consulte/e-complement/476972> et suivez les instructions pour activer votre accès.

# Abréviations

<b>ACE</b>	Antigène carcinoembryonnaire
<b>ACTH</b>	Hormone adrénocorticotrope
<b>ADH</b>	<i>Antidiuretic Hormone</i>
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AET</b>	Apports énergétiques totaux
<b>AFD</b>	Association française des diabétiques
<b>AFLD</b>	Agence française de lutte contre le dopage
<b>Afssaps</b>	Agence nationale de sécurité sanitaire et des produits de santé, actuellement HAS (Haute Autorité de Santé)
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>AIT</b>	Accident ischémique transitoire
<b>AJD</b>	Aide aux jeunes diabétiques
<b>AMA</b>	Agence mondiale antidopage
<b>AMH</b>	Hormone antimüllerienne
<b>AMIR</b>	Anomalies microvasculaires intrarétiniennes
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>AMP</b>	Assistance médicale à la procréation
<b>ANAES</b>	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
<b>ANC</b>	Apports nutritionnels conseillés
<b>AOMI</b>	Artériopathie des membres inférieurs
<b>APECED</b>	<i>Autoimmune Polyendocrinopathy Ectodermal Dystrophy</i>
<b>Apo</b>	Apolipoprotéine
<b>ARA II</b>	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
<b>ATS</b>	Antithyroïdiens de synthèse
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>AVTE</b>	Accident veineux thromboembolique
<b>AZF</b>	<i>Azoospermia Factor</i>
<b>BK</b>	Bacille de Koch
<b>BMI</b>	<i>Body Mass Index (IMC)</i>
<b>BMU</b>	<i>Bone Multicellular Unit</i>
<b>CaSR</b>	<i>Calcium Sensor</i>
<b>CBG</b>	<i>Corticosteroid Binding Globulin</i>
<b>CFA</b>	Compte des follicules antraux
<b>CFTR</b>	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
<b>CLU</b>	Cortisol libre urinaire
<b>CMH</b>	Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CMV</b>	Cytomégalovirus
<b>cp.</b>	Comprimé
<b>CPK</b>	Créatine phosphokinase
<b>CRH</b>	<i>Corticotropin Releasing Hormone</i>
<b>CRP</b>	<i>C-Reactive Protein</i>
<b>DALA</b>	Déficit androgénique lié à l'âge
<b>DET</b>	Dépense énergétique totale
<b>DEXA</b>	<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>
<b>DHEA</b>	Déhydroépiandrostérone
<b>DHT</b>	Dihydrotestostérone

<b>DID</b>	Diabète insulinodépendant
<b>DIU</b>	Dispositif intra-utérin
<b>DMO</b>	Densité minérale osseuse
<b>DMT1</b>	<i>Divalent Metal Transporter 1</i>
<b>DOTANOC</b>	DOTA <sup>0</sup> <i>I</i> -Na <sup>3</sup> -octréotide
<b>DOTATOC</b>	DOTA <sup>0</sup> -Phe <sup>1</sup> -Tyr <sup>3</sup> octréotide
<b>DPP-4</b>	<i>Dipeptidyl Peptidase 4</i>
<b>DS</b>	Déviation standard
<b>DSD</b>	<i>Disorder of Sex Development</i>
<b>DXA</b>	<i>Dual energy X-ray Absorptiometry</i>
<b>EAL</b>	Exploration d'une anomalie lipidique
<b>ECBU</b>	Examen cytobactériologique des urines
<b>ECG</b>	Électrocardiogramme
<b>EMG</b>	Électromyogramme
<b>ETP</b>	Éducation thérapeutique du patient
<b>FA</b>	Fibrillation auriculaire
<b>FC</b>	Fréquence cardiaque
<b>FDG</b>	Déoxyglucose marqué au fluor
<b>F-DOPA</b>	F-dihydroxyphénylalanine
<b>FISH</b>	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
<b>FIV</b>	Fécondation in vitro
<b>FLU</b>	Cortisol libre urinaire
<b>FMR</b>	<i>Fragile X Mental Retardation</i>
<b>FMT</b>	Fréquence maximale théorique
<b>FMTC</b>	<i>Familial Medullary Thyroid Carcinoma</i>
<b>FSH</b>	<i>Follicle Stimulating Hormone</i>
<b>GAD</b>	Décarboxylase de l'acide glutamique
<b>GH</b>	<i>Growth Hormone</i> , hormone de croissance
<b>GHRH</b>	<i>Growth Hormone Releasing Hormone</i>
<b>GLP-1</b>	<i>Glucagon-Like Peptide 1</i>
<b>GLP-1 RA</b>	Agoniste des récepteurs du GLP-1
<b>GNAS</b>	Sous-unité activatrice des protéines G
<b>GnRH</b>	Hormone libératrice de la gonadotrophine (anciennement dénommée LHRH)
<b>HAP</b>	Hyperaldostéronisme primaire
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glyquée
<b>hCG</b>	Hormone gonadotrophine chorionique humaine
<b>HDL</b>	<i>High-Density Lipoprotein</i>
<b>HDLC</b>	HDL-cholestérol
<b>HGPO</b>	Hyperglycémie par voie orale
<b>HHA</b>	Hypogonadisme hypogonadotrophique acquis à l'âge adulte
<b>HHM</b>	<i>Humoral Hypercalcemia of Malignancy</i>
<b>HLA</b>	<i>Human Leucocytes Antigens</i>
<b>HMG</b>	<i>Human Menopausal Gonadotropin</i>
<b>HTLV</b>	<i>Human T-Lymphotropic Virus</i>
<b>HU</b>	Hauteur utérine
<b>IA2</b>	<i>Islet Antigen Number 2</i>
<b>IAC</b>	Insémination intra-utérine avec sperme du conjoint
<b>ICA</b>	Anticorps anti-îlots
<b>ICSI</b>	Insémination intracytoplasmique du spermatozoïde

<b>IDL</b>	<i>Intermediate-Density Lipoproteins</i>
<b>iDPP-4</b>	Inhibiteurs de la <i>Dipeptidyl Peptidase 4</i>
<b>IEC</b>	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
<b>IgA</b>	Immunoglobuline A
<b>IGF</b>	<i>Insulin-like Growth Factor</i>
<b>IGFBP3</b>	<i>Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3</i>
<b>IM</b>	Intramusculaire
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle (BMI)
<b>INSL3</b>	<i>Insulin-Like 3 (Leydig Cell)</i>
<b>IPS</b>	Indice de pression systolique
<b>IR</b>	Indice de résistance
<b>IRC</b>	Insuffisance rénale chronique
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>iSGLT2</b>	Inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2
<b>ITL</b>	Index de testostérone libre
<b>IV</b>	Intraveineuse
<b>IVG</b>	Interruption volontaire de grossesse
<b>LADA</b>	<i>Latent Autoimmune Diabetes in Adult</i>
<b>LCS</b>	liquide cérébrospinal
<b>LDL</b>	<i>Low-Density Lipoprotein</i>
<b>LDLc</b>	LDL-cholestérol
<b>LH</b>	Hormone luténisante
<b>LHRH</b>	<i>Luteinising Hormone Releasing Hormone</i> , gonadolibérine (désormais dénommée GnRH)
<b>L-T4</b>	Lévothyroxine
<b>MAP</b>	Menace d'accouchement prématûré
<b>MAPA</b>	Mesure automatisée de la pression artérielle
<b>MET</b>	<i>Metabolic Equivalent of Task</i>
<b>MIBG</b>	Méta-iodobenzyl-guanidine
<b>MIIBI</b>	Méthoxy-isobutyl-isonitrile
<b>MODY</b>	<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>
<b>NASH</b>	<i>Non Alcoholic Steatosis Hepatitis</i>
<b>NEM</b>	Néoplasie endocrinienne multiple
<b>NF1</b>	Neurofibromatose de type 1
<b>NFS</b>	Numération-formule sanguine
<b>NPH</b>	<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>
<b>OAT</b>	Oligo-asthénो-térato-spermie
<b>OCT</b>	Tomographie en cohérence optique
<b>OMPK</b>	Ovaies polycystiques
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>OPGR</b>	Ostéoprotégérine
<b>PA</b>	Pression artérielle
<b>PAD</b>	Pression artérielle diastolique
<b>PADAM</b>	Déficit androgénique partiel de l'homme âgé
<b>PAN</b>	Péri-artérite noueuse
<b>PAS</b>	Pression artérielle systolique
<b>PKC</b>	Protéine kinase C
<b>PPAR</b>	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>
<b>PRL</b>	Prolactine
<b>PSA</b>	Antigène spécifique de la prostate
<b>PTH</b>	Parathormone

## Abréviations

---

<b>PTHrp</b>	<i>PTH-related peptide</i>
<b>QS</b>	Quantité suffisante
<b>RA</b>	Risque absolu
<b>RAI</b>	Recherche d'agglutinines irrégulières
<b>RAR</b>	Rapport aldostérone/rénine
<b>RCIU</b>	Retard de croissance intra-utérin
<b>RCP</b>	Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>RD</b>	Rétinopathie diabétique
<b>RDNP</b>	Rétinopathie diabétique non proliférante
<b>RDP</b>	Rétinopathie diabétique proliférante
<b>RR</b>	Risque relatif
<b>SA</b>	Semaines d'aménorrhée
<b>SAP</b>	Seringue électrique auto-pousseuse
<b>SDH</b>	Succinate déshydrogénase
<b>SDHEA</b>	Sulfate de déhydroépiandrostérone
<b>SERM</b>	Modulateurs spécifiques du récepteur des œstrogènes
<b>SFBMN</b>	Société française de biophysique et médecine nucléaire
<b>SGLT2</b>	<i>Sodium Glucose cotransporter type 2</i>
<b>SHBG</b>	<i>Sex-Hormone Binding Globulin</i>
<b>SHOX</b>	<i>Short Stature Homeobox Gene</i>
<b>SOPK</b>	Syndrome des ovaires polykystiques
<b>SOPMK</b>	Syndrome des ovaires polymicrokystiques
<b>SPECT</b>	Gamma caméra
<b>SPECT/CT</b>	Couplage scintigraphie et scanner
<b>T</b>	Testostérone
<b>T3</b>	Triiodothyronine
<b>T3L</b>	T3 libre
<b>T4</b>	Tétraiodothyronine
<b>T4L</b>	T4 libre
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TeBG</b>	<i>Testosterone-Estradiol Binding Globulin</i>
<b>TEP</b>	Tomographie par émission de positons
<b>TEP-TDM</b>	Caméra TEP couplée à un scanner
<b>TESE</b>	<i>TEsticular Sperm Extraction</i>
<b>TfR</b>	<i>Transferrine Receptor</i>
<b>TG</b>	Triglycérides
<b>Tg</b>	Thyroglobuline
<b>THM</b>	Traitement hormonal de la ménopause
<b>THS</b>	Traitement hormonal substitutif
<b>TIRADS</b>	<i>Thyroid Imaging Reporting and Data System</i>
<b>TNE</b>	Tumeurs neuroendocrines
<b>TNE-DP</b>	Tumeurs neuroendocrines duodénopancréatiques
<b>TPO</b>	Thyroperoxydase
<b>TRAK</b>	<i>TSH-Rezeptor-AutoantiKörper</i>
<b>TRH</b>	<i>Thyrotropin Releasing Hormone</i>
<b>TSH</b>	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i> , ou thyréostimuline
<b>TT</b>	Testostérone totale
<b>UH</b>	Unités hounsfield
<b>UI</b>	Unités internationales
<b>VCN</b>	Vitesse de conduction nerveuse

---

## Abréviations

<b>VHB</b>	Virus de l'hépatite B
<b>VHL</b>	Von Hippel-Lindau
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b>VLDL</b>	<i>Very Low-Density Lipoprotein</i>
<b>VO<sub>2</sub></b>	Consommation d'oxygène
<b>VS</b>	Vitesse de sédimentation
<b>ZnT8</b>	<i>Zinc Transporter 8</i>

# CHAPITRE 1

## Item 36 Contraception

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

### Situations de départ

- 78 Acné.
- 257 Prescrire une contraception et contraception d'urgence.
- 352 Expliquer un traitement au patient (adulte, enfant, adolescent).

### Hiérarchisation des connaissances

Connaissances

3

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Définition	Connaître les différentes modalités de contraceptions existantes
A	Définition	Connaître les différents types de contraceptions hormonales estroprogestatives, leur voie d'administration et leur classification
A	Définition	Connaître les différents types de contraceptions hormonales progestatives, leurs voies d'administration
A	Définition	Connaître les différents types de contraception d'urgence
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les mécanismes d'action de la contraception estroprogestative, progestative, d'urgence et intra-utérine
A	Définition	Connaître les contraceptions barrières (et notamment le préservatif masculin) et naturelles
A	Prise en charge	Connaître les contre-indications de la contraception estroprogestative, progestative, intra-utérine
B	Prise en charge	Connaître les critères de choix en première intention de la contraception estroprogestative
B	Prise en charge	Connaître les éléments à explorer lors de l'entretien et de l'examen clinique avant la prescription d'une contraception hormonale et intra-utérine
A	Suivi et/ou pronostic	Connaître la tolérance et les effets indésirables des différents contraceptifs hormonaux
B	Prise en charge	Prescrire les examens complémentaires recommandés à l'initiation d'une contraception estroprogestative
B	Prise en charge	Savoir prescrire les différentes contraceptions disponibles y compris la contraception d'urgence

▶

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Suivi et/ou pronostic	Connaître les niveaux d'efficacité des différentes stratégies contraceptives et des contraceptions d'urgence (indice de Pearl)
B	Prise en charge	Connaître et savoir expliciter à la patiente la conduite à tenir en cas d'oubli de pilule
B	Prise en charge	Être capable d'expliquer à la patiente les avantages et inconvénients des différentes contraceptions
A	Suivi et/ou pronostic	Connaître les interactions potentielles médicamenteuses
B	Suivi et/ou pronostic	Connaître les éléments de suivi (cliniques et biologiques) d'une contraception hormonale ou intra-utérine
B	Prise en charge	Savoir prescrire une contraception chez les femmes à risque vasculaire
B	Prise en charge	Connaître les modalités de prescription chez la jeune femme mineure
A	Définition	Connaître les différents modes de stérilisation féminine et masculine et l'existence d'une législation

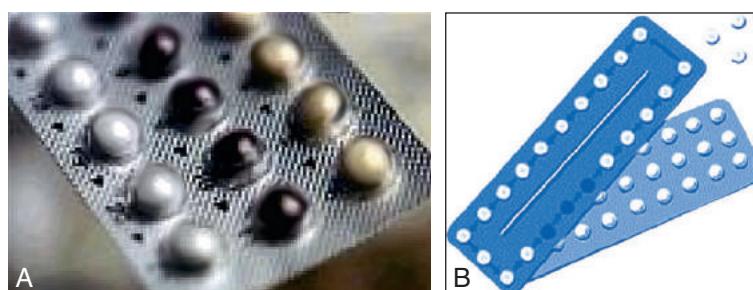
## I. Description et mode d'action des différentes classes de contraception hormonale

### A. Oestroprogesteratifs

#### 1. Composition des oestroprogesteratifs

4

- A Les oestroprogesteratifs (ou contraceptifs oraux combinés ou pilules combinées) contiennent :
- un oestrogène synthétique, l'éthinyl-oestradiol, dont le dosage varie de 15 à 50 µg, ou un dérivé du 17β-oestradiol (œstradiol 1,5 mg ou valérate d'œstradiol à dose variable), administré à dose constante ou à dose variable, d'où le terme de pilule monophasique (un seul dosage), biphasique ou triphasique (fig. 1.1) ;
  - un progestatif dérivé de la 19-nortestostérone, dont il existe trois générations<sup>1</sup> :
    - première génération, dérivé de la testostérone : noréthistérone et lynesténol, qui ne sont plus disponibles;
    - deuxième génération : lévonorgestrel et norgestrel;
    - troisième génération : désogestrel, gestodène et norgestimate.



**Fig. 1.1. A** Plaquettes de pilules.

(Source : CEEDMM, 2021.)

<sup>1</sup> La quatrième génération correspond à la drospirénone, qui est associée à un surrisque d'accidents thromboemboliques veineux, raison pour laquelle la HAS ne la recommande pas dans la stratégie de prise en charge contraceptive en première intention.

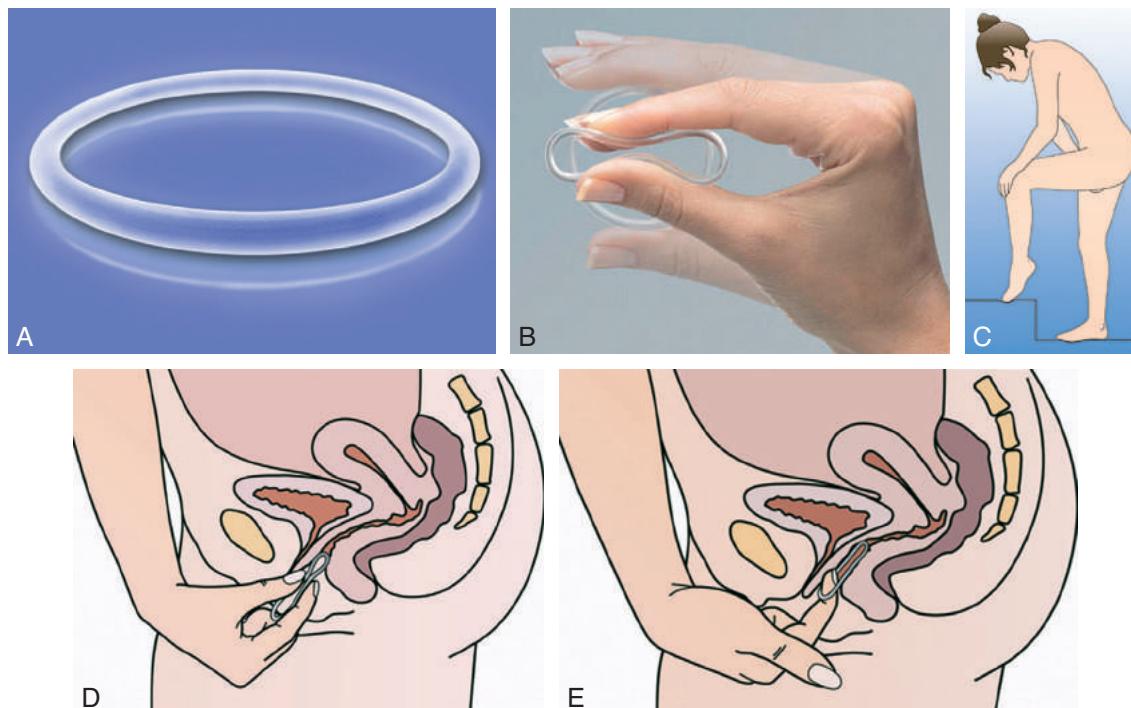
Contrairement aux premiers progestatifs, les progestatifs de deuxième et troisième générations ont une très forte affinité pour le récepteur de la progestérone et une plus faible affinité pour le récepteur des androgènes. Ils ont une activité antigonadotrope majeure, ayant permis de réduire la dose d'éthinyl-oestradiol.

Les autres voies d'administration des œstroprogestatifs sont la voie transdermique (patch, [fig. 1.2](#)) et vaginale (anneau, [fig. 1.3](#)). Ces formulations par voie extradigestive gardent les mêmes effets indésirables et contre-indications que les voies orales.



**Fig. 1.2. A** Patch œstroprogestatif type Evra®.

(Source : CEEDMM, 2021.)

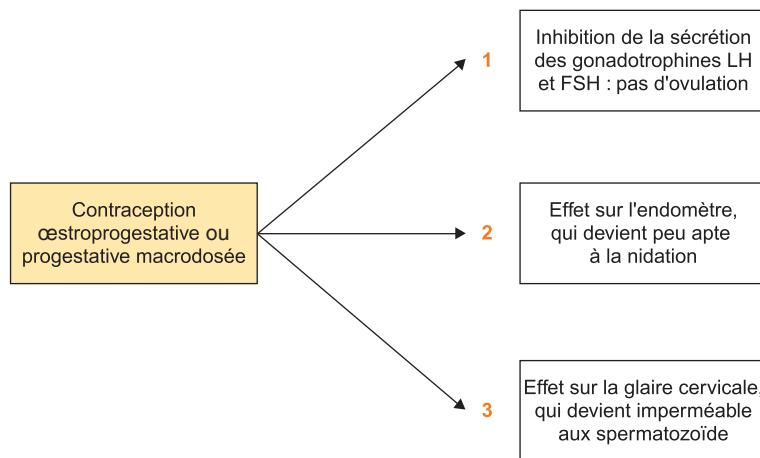


**Fig. 1.3. A** Anneau vaginal type Nuvaring®.

(Source : CEEDMM, 2021.)

## 2. Mode d'action

**B** L'effet principal des œstroprogestatifs est d'inhiber l'ovulation, essentiellement par l'effet du progestatif, mais le progestatif joue aussi un rôle important vis-à-vis de la glaire cervicale et de l'endomètre (fig. 1.4). Les œstrogènes régulent les saignements.



**Fig. 1.4. A** Mécanismes d'action des contraceptifs oraux.

Les microprogestatifs agissent surtout sur « 2 » et « 3 ». (Source : CEEDMM, 2021.)

## B. Progestatifs seuls

### 1. Microprogestatifs

- A** Ils contiennent un progestatif administré per os en continu.
- B** Ils agissent principalement au niveau utérin (glaire cervicale et endomètre) et diminuent la mobilité des spermatozoïdes. Cependant, certains microprogestatifs, notamment le désogestrel, ont également une activité antigenadotrope plus ou moins importante qui peut participer à l'action contraceptive.

### 2. Macroprogestatifs

- A** Les macroprogestatifs sont habituellement utilisés dans le traitement des pathologies endométriales ou mammaires bénignes.
- B** Certains d'entre eux ont un fort pouvoir antigenadotrope et sont donc utilisables en contraception. Ils n'ont cependant pas l'AMM. Ils peuvent être utilisés quand les œstroprogestatifs sont contre-indiqués.

### 3. Autres modes d'administration

- A** La mise en place d'implants progestatifs dans le bras permet une administration continue de progestatif. En France, le Nexplanon®, qui est commercialisé comme implant valable pour 3 ans, délivre de l'étonogestrel.

Enfin, il existe également trois dispositifs intra-utérins (DIU) qui délivrent des doses variables d'un progestatif, le lévonorgestrel, pour une durée de 3 à 5 ans.

## II. Aspects pratiques de la prescription du traitement contraceptif

### A. Oestroprogestatifs

La première plaquette est commencée le premier jour des règles ou à n'importe quel moment du cycle (*quick start*) ; dans ce dernier cas, la femme n'est pas protégée pendant les 7 premiers jours de la plaquette.

Les plaquettes suivantes sont reprises après 7 jours d'arrêt entre chaque cycle d'utilisation de 21 jours. Certaines pilules sont conditionnées pour une prise en continu : soit 21 comprimés de pilule plus 7 comprimés placebo, soit, dans le cas de certaines pilules minidosées, 24 comprimés actifs puis 4 comprimés placebo (ou 26 puis 2 pour la pilule au valérat d'oestradiol).

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

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

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

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

### B. Microprogestatifs

Les microprogestatifs sont administrés *en continu* et doivent impérativement être pris *toujours à la même heure*. Le retard dans la prise ne doit pas dépasser 3 heures, à l'exception des comprimés contenant du désogestrel, pour lequel une durée de 12 heures est admise.

**B** Au-delà, une contraception mécanique est indispensable pendant au moins une semaine.

## III. Contre-indications des contraceptifs oraux

### A. Contre-indications aux oestroprogestatifs

#### 1. Contre-indications absolues

**A** Les contre-indications absolues sont les suivantes :

- accidents (ou antécédents d'accidents) thromboemboliques artériels ou veineux;
- prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses veineuses ou artérielles;
- alitement prolongé ou situation à risque thromboembolique (certaines situations chirurgicales);
- pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère;
- lupus évolutif, connectivites, porphyries;
- migraine avec aura;
- hypertension artérielle non contrôlée;

- diabète de type 1 compliqué (de micro- ou de macroangiopathie) ou d'une durée de plus de 20 ans;
- diabète de type 2;
- tumeur maligne connue ou suspectée du sein, de l'utérus ou autre tumeur hormonodépendante;
- affections hépatiques sévères ou récentes;
- hémorragies génitales non diagnostiquées.

## 2. Contre-indications relatives

Les contre-indications relatives sont les suivantes :

- tabagisme après l'âge de 35 ans;
- diabète de type 1 non compliqué, dyslipidémie;
- obésité;
- tumeurs bénignes du sein ou de l'utérus;
- hyperprolactinémie sans diagnostic étiologique préalable;
- inducteurs enzymatiques — il s'agit ici plus d'une perte d'efficacité (cf. infra);
- fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie;
- drépanocytose, maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), syndrome hémolytique et urémique (SHU).

## B. Contre-indications aux microprogestatifs

8

Elles sont représentées par les cancers du sein ou de l'endomètre, l'insuffisance hépatique et les accidents thromboemboliques veineux récents.



### Acétate de cyprotérone

**C** L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse à activité androgénique dont l'indication, chez la femme, est réservée au traitement des hirsutismes majeurs d'origine non tumorale avec retentissement sur la vie psychoaffective et/ou sociale.

Il a été utilisé en France, hors AMM, pour le traitement de l'hyperandrogénie non sévère, de l'acné (dans la molécule Diane® 35), du syndrome des ovaires polykystiques, de l'alopecie androgénique, de l'endométriose, mais également comme contraceptif.

Des études cas-témoins ont rapporté une fréquence anormalement augmentée des méningiomes chez les patientes traitées par de l'acétate de cyprotérone à des doses élevées et sur des durées prolongées. Ce risque augmente avec la dose (relation dose-effet) et diminue à l'arrêt du traitement sans se normaliser complètement.

## IV. Indications et sélection des utilisatrices

**B** En l'absence de contre-indication absolue aux œstroprogestatifs, de lésion gynécologique et/ou de troubles des règles qui nécessitent une exploration diagnostique préalable, si le choix de la patiente est une contraception hormonale, il est recommandé d'utiliser une pilule œstroprogestative (<40 µg d'éthynodiol) avec un progestatif de deuxième génération. On

choisira en premier lieu une pilule monophasique et remboursée par la Sécurité sociale — par exemple : Minidril® ou Optidril® dosées à 30 µg d'éthinyloestradiol ; ou Lovavulo® ou Optilova® dosées à 20 µg d'éthinyloestradiol.

Le choix de la contraception chez une femme à risque vasculaire doit être plus précisément discuté (cf. infra).

Après l'âge de 35 ans et surtout après 40 ans, compte tenu du risque plus important de certaines pathologies (notamment thromboembolique et mammaire), le type de contraception doit être réévalué en fonction du terrain de chaque femme.

## V. Efficacité des différents moyens contraceptifs hormonaux

### A. Indice de Pearl

**A** L'efficacité d'une méthode contraceptive est évaluée par l'indice de Pearl, qui représente le taux de grossesse pour 100 couples exposés à un mode de contraception sur une durée de 12 mois. Un indice de Pearl à 1 % indique la survenue d'une grossesse parmi les 100 couples exposés à ce type de contraception sur la période d'1 an.

Il n'y a pas de différence notable d'efficacité contraceptive entre les différents œstroprogestatifs. On estime que l'indice de Pearl le plus faible est obtenu pour l'implant puis pour le DIU et les combinaisons œstroprogestatives, entre 0,2 et 0,6 %. Cet indice augmente en revanche très largement en utilisation courante, avec un taux de 2 % pour le DIU et de 6 à 7 % pour les combinaisons œstroprogestatives.

### B. Interactions médicamenteuses

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

### C. Cas particulier de l'adolescente

**B** Malgré des campagnes d'information, on note une sous-utilisation ou une mauvaise utilisation de la contraception orale chez les adolescentes. Un travail de prévention sur ce sujet, avec en particulier une information sur la contraception d'urgence (cf. infra), est indispensable afin de réduire le nombre d'interruptions volontaires de grossesse. Le DIU n'est plus une contre-indication chez la nullipare, tant que l'indication est correctement posée et la surveillance régulière. Enfin, il faut toujours penser à la prévention des infections sexuellement transmissibles (IST), en insistant systématiquement sur l'intérêt du préservatif, qui reste le seul mode de prévention.

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

## VI. Tolérance des contraceptifs oraux

### A. Oestroprogestatifs

#### 1. Effets secondaires mineurs

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

#### 2. Tolérance métabolique

Une augmentation des triglycérides, une altération possible du métabolisme glucidique et des modifications variables du cholestérol, en fonction du progestatif utilisé et de la dose d'éthinyloestradiol, justifient la surveillance métabolique.

#### 3. Hémostase

Les oestroprogestatifs activent la coagulation mais augmentent la fibrinolyse.

Le risque de thrombose semble surtout lié à un terrain prédisposant qu'il faudra dépister (thrombophilie) par l'interrogatoire, en cherchant des antécédents personnels et familiaux d'accident veineux thromboembolique. Au moindre doute, une consultation auprès d'un spécialiste de l'hémostase s'impose.

10

Cependant, le risque absolu reste très faible : il passe de 1 pour 10 000 par an chez les non-utilisatrices à 3 à 4 pour 10 000 femmes par an chez les utilisatrices de pilule oestroprogestative de deuxième génération, et 6 à 8 pour 10 000 femmes par an lorsque la pilule est de troisième génération (désogestrel ou gestodène) ou contient de la drospirénone ou de l'acétate de cyprotérone. Ce surrisque concerne également les anneaux vaginaux oestroprogestatifs et les patchs contraceptifs.

#### 4. Tolérance vasculaire

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

Une association entre l'utilisation de la contraception orale et la survenue d'accidents vasculaires coronariens ou cérébraux a été notée, mais ce risque est faible et tient essentiellement à un tabagisme associé qui multiplie le risque par 11 et surtout à la présence d'une hypertension artérielle. Le risque artériel sous pilule oestroprogestative est 10 fois plus faible que le risque veineux.

#### 5. Risque carcinologique

##### Cancer de l'ovaire

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

##### Cancer de l'endomètre

Le risque diminue de 50 % avec les pilules combinées.

### Cancer du sein

Certaines études semblent indiquer l'association à une très faible augmentation du risque de cancer du sein.

## B. Microprogestatifs

Les microprogestatifs ont une moins bonne tolérance gynécologique que les œstroprogestatifs. Le principal inconvénient est la survenue de troubles des règles : *spotting*, irrégularités menstruelles ou aménorrhée. Ils peuvent augmenter légèrement l'acné ou l'hirsutisme.

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

Ils n'ont en revanche pas d'effet secondaire métabolique. Ils peuvent être prescrits chez les femmes à risque vasculaire.

## VII. Surveillance de la contraception

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

- des événements pouvant diminuer l'efficacité de leur contraception : traitement concomitant ou autres inducteurs enzymatiques, oubli, épisode de vomissements ou de diarrhée ;
- de la conduite à tenir (oubli de pilule) ;
- des signes évoquant une complication des œstroprogestatifs et de la nécessité de consulter rapidement, notamment : céphalée, déficit sensitivomoteur, douleur et/ou œdème d'un membre inférieur, dyspnée, douleur thoracique ;
- des circonstances pouvant augmenter le risque de survenue des complications vasculaires, notamment : tabagisme, surpoids, chirurgie, alitement, voyage en avion prolongé, et prévention par hydratation et mobilisation régulière, etc.

**C** On rappelle également que les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique induisant une malabsorption (*bypass gastrique*) ne peuvent pas utiliser de contraception orale.

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



## A. Examen clinique

**A** La réalisation d'un frottis cervico-utérin n'est pas utile avant le 25<sup>e</sup> anniversaire en absence de symptômes, et l'examen gynécologique n'est pas systématique chez les femmes très jeunes asymptomatiques.

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

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

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

## B. Surveillance biologique

### 1. **Pati<sup>e</sup>nte sans antécédent vasculaire et/ou métabolique**

**B** Dans les cas d'absence d'antécédent personnel ou familial métabolique, de maladie thromboembolique ou de tabagisme, et si l'examen clinique est normal, on réalisera simplement un dosage de cholestérol total, des triglycérides et de la glycémie à jeun, 3 à 6 mois après le début de la prise de la pilule œstroprogestative, puis tous les 5 ans si ce bilan est normal et en l'absence de fait nouveau. Le bilan biologique préthérapeutique n'est donc pas systématique.

### 2. **Facteurs de risque**

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

## C. Surveillance gynécologique

**A** Il faut rechercher des métrorragies et des *spotting*s, pouvant apparaître plus particulièrement dans les premiers mois d'utilisation. Elles cèdent généralement spontanément dans les 6 premiers mois, notamment par la régularisation de la prise de pilule si celle-ci était mal prise, et il n'y a pas lieu, dans ces conditions, d'interrompre le traitement. Si les saignements persistent ou apparaissent après utilisation prolongée, la recherche d'une cause organique s'impose (notamment infection mais aussi lésion endométriale).

L'utilisation d'une contraception orale ne modifie pas le rythme de réalisation des frottis si aucune anomalie ne justifie leur réalisation plus précocement. Le frottis cervico-utérin est réalisé à partir du 25<sup>e</sup> anniversaire et jusqu'à 64 ans. Deux frottis sont réalisés à 1 an d'intervalle puis tous les 3 ans en cas de normalité.

## VIII. Contraception hormonale chez les femmes à risque

### A. Femmes diabétiques

**B** La contraception de la femme diabétique pose le problème du risque métabolique et vasculaire, mais une contraception efficace est indispensable car les grossesses doivent être impérativement planifiées (cf. Item 255 – Diabète gestationnel).

### B. Femmes avec dyslipidémie

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

La pilule peut être prescrite jusqu'à 3 g/l de cholestérolémie totale à condition qu'il n'y ait pas d'autres facteurs de risque vasculaire (tabac), que la femme ait moins de 35 ans et qu'il y ait prescription suivie d'une diététique adaptée (pauvre en graisses saturées).

## C. Femmes à risque de thrombose veineuse

### 1. Facteurs prédisposants

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

En dehors de ces anomalies, les antécédents personnels et l'existence d'antécédents familiaux de thrombose veineuse représentent également un facteur de risque ainsi que certaines circonstances favorisantes telles que l'obésité, un acte chirurgical (justifiant l'interruption des œstroprogesteratifs au moins 1 mois avant) ou l'immobilisation prolongée (alitement, fracture, etc.).

### 2. Dépistage des femmes à risque

Un interrogatoire orienté doit permettre de sélectionner les patientes dites à risque, en fonction de leurs antécédents personnels et/ou familiaux (tableau 1.1, ANSM, février 2014).

**Tableau 1.1. B Dépistage de sujets à risque vasculaire (ANSM, février 2014).**

<i>Si vous cochez l'une des cases de cette section, ne prescrivez pas de contraceptifs hormonaux combinés</i>	
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle des antécédents personnels ou un événement actuel de thrombose, par exemple une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, un angor ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle un trouble personnel connu de la coagulation ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle des antécédents de migraine avec aura ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle un diabète avec complications vasculaires ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle une pression artérielle très élevée, par exemple une pression systolique $\geq 160$ mmHg ou une pression diastolique $\geq 100$ mmHg ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle une hyperlipidémie importante ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle une intervention chirurgicale majeure ou une période d'immobilisation prolongée prévue ? Si tel est le cas, suspendre l'utilisation et conseiller une méthode de contraception non hormonale au moins pendant les 4 semaines précédant l'intervention ou l'immobilisation et les 2 semaines suivant le retour à une mobilité complète.
<i>Si vous cochez l'une des cases de cette section, vérifiez avec la patiente la pertinence de l'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné</i>	
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle un IMC supérieur à $30 \text{ kg/m}^2$ ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle plus de 35 ans ?
<input type="checkbox"/>	La patiente fume-t-elle ? Si la patiente fume et est âgée de plus de 35 ans, il est impératif de lui conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle une pression artérielle élevée, par exemple une pression systolique entre 140 et 159 mmHg ou une pression diastolique entre 90 et 99 mmHg ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle un parent proche ayant présenté un événement thromboembolique à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ?
<input type="checkbox"/>	La patiente ou quelqu'un de sa famille proche présente-t-il une lipidémie élevée ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle des migraines ?
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie ?
<input type="checkbox"/>	La patiente est-elle diabétique ?

(Suite)

**Tableau 1.1. Suite.**

<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle accouché au cours des semaines précédentes ?
<input type="checkbox"/>	La patiente est-elle sur le point de faire un long voyage aérien (plus de 4 heures) ou effectue-t-elle des trajets quotidiens de plus de 4 heures ?
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle toute autre maladie susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique) ?
<input type="checkbox"/>	La patiente utilise-t-elle tout autre médicament susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, etc.) ?
<i>La présence de plus d'un facteur de risque peut remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'une contraception œstroprogestative. Il faut garder en mémoire que les facteurs de risque de chaque patiente peuvent évoluer avec le temps. Il est important d'utiliser ce document à chaque consultation.</i>	

(Source : Document d'aide à la prescription des contraceptifs hormonaux combinés. ANSM, février 2014.)

Le type de thrombose, notamment son intensité, les récidives, l'âge de survenue (avant ou après 45 ans), la recherche d'un facteur favorisant, l'existence de fausses couches à répétition et les antécédents familiaux de thrombose avant 45 ans conduisent à la recherche d'une pathologie thrombophilique prédisposante. Les examens hématologiques suivants doivent alors être demandés chez les femmes à risque avant la mise sous pilule œstroprogestative (HAS, juillet 2013) :

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

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

14

**3. Prescription**

**A** En cas d'antécédent thromboembolique ou d'anomalie de l'hémostase, les œstrogènes sont contre-indiqués et le recours à un micro- ou à un macroprogestatif pourra être envisagé après avis d'un spécialiste de l'hémostase.

**D. Femmes hypertendues**

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

L'hypertension artérielle est une contre-indication aux œstroprogestatifs.

## IX. Contraception d'urgence

**A** La contraception d'urgence est définie comme l'utilisation, après un rapport sexuel non protégé, d'une méthode pour empêcher une grossesse éventuelle. Il existe trois possibilités : deux contraceptions d'urgence hormonales (lévonorgestrel et ulipristal acétate) ou la possibilité de pose d'un dispositif intra-utérin.

La contraception d'urgence s'utilise en l'absence de contraception, en cas d'oubli de contraception orale ou d'un incident de préservatif, mais son efficacité dépend de la précocité de son utilisation. La contraception d'urgence ne doit pas représenter une contraception régulière et doit obligatoirement conduire à l'instauration d'une contraception fiable et adaptée.

La contraception d'urgence hormonale s'utilise de la façon suivante :

- soit une prise unique de lévonorgestrel, 1 cp. à 1,5 mg, dès que possible après le rapport sexuel non protégé et au plus tard 72 heures après, et ce à n'importe quelle période du cycle ;
- soit une prise unique d'ulipristal acétate, 1 cp. à 30 mg, dès que possible après le rapport sexuel non protégé et au plus tard 120 heures après, et ce à n'importe quelle période du cycle.

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

Il n'existe aucune contre-indication au lévonorgestrel, qui peut être obtenu en pharmacie sans ordonnance conformément à la directive européenne du 31 mars 1992. Il est délivré gratuitement sans ordonnance pour les femmes mineures en pharmacie, dans les centres de planning familial et au lycée par les pharmaciens et les infirmières scolaires.

L'ulipristal acétate a une efficacité légèrement supérieure mais surtout nettement prolongée par rapport au lévonorgestrel. En revanche, son prix est plus élevé que le lévonorgestrel. Il est délivré en pharmacie sans ou avec ordonnance (remboursé à 65 % dans ce cas), ou dans les centres de planning familial.

### Points clés

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

**Pour en savoir plus**

---

	Contraceptifs oraux œstroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1 <sup>re</sup> ou 2 <sup>e</sup> génération. HAS, novembre 2012. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptis_oraux_3_g_fiche_bum.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptis_oraux_3_g_fiche_bum.pdf</a>
	Contraception : prescriptions et conseils aux femmes. HAS, juillet 2013, mise à jour juillet 2019. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_maj_contraception_prescription-conseil-femmes-060215.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_maj_contraception_prescription-conseil-femmes-060215.pdf</a>
	Contraception d'urgence. Fiche Mémo. HAS, juillet 2015. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/fiche-contraception-urgence.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/fiche-contraception-urgence.pdf</a>
	Acétate de cyprotérone : l'Agence européenne des médicaments finalise l'évaluation sur le risque de méningiomes initiée par la France. ANSM, février 2020. <a href="https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-cyproterone-lagence-europeenne-des-medicaments-finalise-evaluation-sur-le-risque-de-meningiomes-initiee-par-la-france">https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-cyproterone-lagence-europeenne-des-medicaments-finalise-evaluation-sur-le-risque-de-meningiomes-initiee-par-la-france</a>

## Connaissances

---

Contraceptifs oraux œstroprogestatifs. préférez les « pilules » de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération. HAS, novembre, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptis\\_oraux\\_3\\_g\\_fiche\\_bum.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptis_oraux_3_g_fiche_bum.pdf); 2012.

Contraception. prescriptions et conseils aux femmes. HAS, juillet 2013, mise à jour juillet, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e\\_maj\\_contraception\\_prescription-conseil-femmes-060215.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_maj_contraception_prescription-conseil-femmes-060215.pdf); 2019.

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

Acétate de cyprotérone : l'Agence européenne des médicaments finalise l'évaluation sur le risque de méningiomes initiée par la France. ANSM, février, <https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-cyproterone-lagence-europeenne-des-medicaments-finalise-levaluation-sur-le-risque-de-meningiomes-initiee-par-la-france>; 2020.

16.e1

# Item 38

## Infertilité du couple : conduite de la première consultation

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

### *Situations de départ*

- 33 Difficulté à procréer.
- 41 Gynécomastie.
- 63 Troubles sexuels et troubles de l'érection.
- 78 Acné.
- 94 Troubles du cycle menstruel.
- 164 Anomalie de l'examen clinique mammaire.

### *Hiérarchisation des connaissances*

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître la définition de la fertilité, fécondité, fécondabilité d'un couple	
A	Définition	Connaître la définition d'un couple infertile	
B	Épidémiologie, prévalence	Connaître la fertilité et fécondité dans la population générale	Intégrer l'effet de l'âge sur la fertilité
B	Diagnostic positif	Connaître les éléments de l'interrogatoire et de l'examen clinique chez la femme	
B	Diagnostic positif	Connaître les éléments de l'interrogatoire et de l'examen clinique chez l'homme	
B	Étiologie	Connaître l'orientation diagnostique en fonction du contexte et des manifestations associées	Connaître les présentations cliniques orientant vers une origine particulière d'infertilité
B	Examens complémentaires	Connaître le bilan de première intention d'une infertilité féminine et/ou masculine	
B	Examens complémentaires	Principes d'interprétation d'un spermogramme	Conditions de recueil, respect des conditions pré-analytiques, principales anomalies...
B	Étiologie	Connaître les principales causes d'infertilité chez la femme	
B	Étiologie	Connaître les principales causes d'infertilité chez l'homme	

## I. Généralités, définitions, prévalences

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

**B** Dans la population générale, 70 % des grossesses souhaitées sont obtenues après 6 mois et 90 % après un an. En France, un couple sur sept (14 %) consulte pour désir d'enfants.

**A** Le terme de **stérilité** ne peut être employé que si la situation d'infertilité est définitive (ménopause, castration bilatérale, etc.).

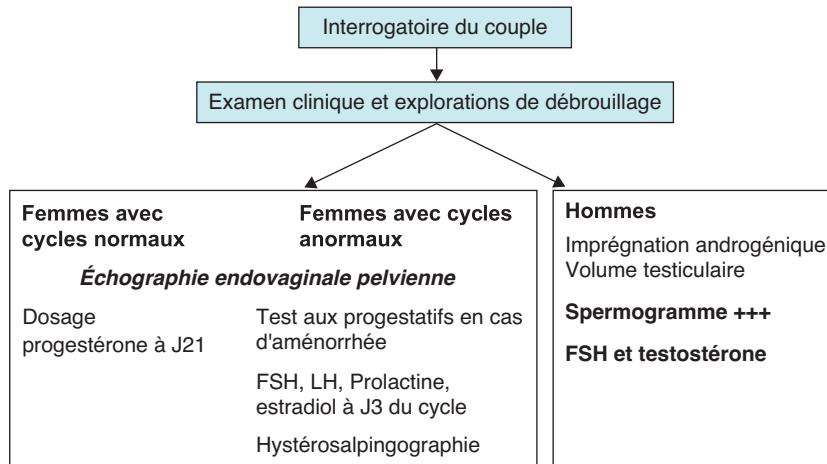
La fertilité d'un couple dépend de la fécondité de l'un et de l'autre partenaire : l'évaluation en parallèle des deux membres du couple est obligatoire (+++).

La fécondabilité de la femme se définit par la probabilité de grossesse en fonction des moments du cycle. Elle est au mieux de 25 % par cycle d'exposition. La fécondité est la capacité à se reproduire.

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

L'exploration d'un couple infertile doit donc être menée parallèlement chez les deux partenaires (fig. 2.1), même en cas de cause évidente chez l'un des deux partenaires.

18



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

(Source : CEEDMM, 2021.)

## II. Interrogatoire

### A. Pour le couple

L'interrogatoire porte sur :

- la durée de vie commune, avec/sans contraception ;
- La fréquence des rapports sexuels, leur programmation en préovulatoire ou non ;
- la revue des antécédents médicaux et des traitements antérieurs ou en cours ainsi que des explorations préalablement réalisées.

## B. Chez la femme

### 1. Âge au moment de la consultation

L'âge est un élément capital du pronostic (+++) : la fécondité se détériore après 35 ans, la fécondité maximale étant observée à 28 ans. Elle est très faible après 40 ans.

On interrogera sur l'âge de la puberté et des premières règles, le caractère régulier des cycles menstruels (25 à 35 jours, 28 ± 2 jours) ou irrégulier en l'absence de tout traitement.

### 2. Ancienneté de l'infertilité

L'ancienneté de l'infertilité sera recherchée ainsi que son caractère primaire ou secondaire, c'est-à-dire la notion d'une grossesse antérieure ou non, avec le même ou un autre partenaire, y compris la recherche de fausses couches spontanées : interruption de grossesses préalablement documentées par un dosage d'hCG (gonadotrophine chorionique humaine) ou une échographie.

On recherchera également des IVG anciennes (+++).

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

On recherche des infections génitales (salpingites) et des curetages utérins (post-partum, post-abortum).

### 4. Antécédents infectieux

Antécédents infectieux, tels que les infections sexuellement transmissibles.

19

### 5. Douleurs pelviennes

La présence de douleurs pelviennes au moment des règles ou lors des rapports est évocatrice d'endométriose ou de séquelles infectieuses.

### 6. Conditions de vie

Le stress, une alimentation selective avec éviction des lipides, un régime restrictif et/ou une activité sportive intense (compétition, jogging, plus de 6 à 7 heures par semaine) peuvent induire une infertilité (cf. aussi « Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle », Item 42 – Aménorrhée).

La recherche d'addictions est nécessaire (tabac, alcool, cannabis, etc.).

### 7. Antécédents iatrogènes ovariens et pelviens

- Radiothérapie pelvienne (++) ou hypothalamo-hypophysaire.
- Chimiothérapies gonadotoxiques (++)
- Antécédents de chirurgie pelvienne : ovarienne et/ou utérine, en particulier du col utérin.

## C. Chez l'homme

### 1. Troubles de la libido et de l'érection

Entraînant des rapports sexuels peu fréquents ou incomplets.

## **2. Antécédents de pathologie testiculaire**

Antécédents de cryptorchidie (+++) (cf. Item 50 – Pathologies génito-scrotales), de traumatisme testiculaire ou d'infection testiculaire bilatérale (orchite ourlienne).

## **3. Antécédents chirurgicaux pelvien et scrotal**

Des antécédents de hernie inguinale bilatérale opérée doivent faire évoquer une lésion chirurgicale des canaux déférents et/ou de la vascularisation testiculaire à l'origine d'une atrophie testiculaire. Des antécédents de chirurgie du col vésical ou, surtout, une paraplégie ou un diabète ancien avec neuropathie végétative peuvent entraîner une éjaculation rétrograde dans la vessie.

## **4. Antécédents médicaux**

Recherche d'antécédents médicaux, tels que les infections sexuellement transmissibles, les sinusites et bronchites à répétition (pouvant faire suspecter une mucoviscidose).

## **5. Recherche d'exposition aux toxiques et aux causes iatrogènes**

Il s'agit de la prise de toxiques ou une éventuelle exposition professionnelle (solvants organiques, pesticides, autres perturbateurs endocriniens), les addictions (alcool, tabac ++, cannabis, héroïne, sport de compétition — dopage à la testostérone et/ou aux anabolisants +++). Les traitements passés (chimiothérapie, radiothérapie abdominopelvienne ou hypophysaire +++) ou en cours seront détaillés.

# **III. Examen clinique**

## **A. Chez la femme**

L'examen clinique évalue :

- la taille et le poids, avec le calcul de l'IMC ;
- les signes éventuels d'hyperandrogénie (hirsutisme, acné, séborrhée) ;
- l'aspect de la peau (acanthosis nigricans signant une insulino-résistance, cf. Item 42 – Aménorrhée) ;
- une galactorrhée provoquée (++) évoquant une hyperprolactinémie (cf. Item 42 – Aménorrhée et Item 244 – Adénome hypophysaire) ;
- d'éventuelles bouffées de chaleur (en faveur d'une insuffisance ovarienne prématuée).

Sont également évalués à l'examen gynécologique :

- la trophicité vaginale ;
- l'état apparent du col utérin ;
- la présence de gros fibromyomes utérins.

## B. Chez l'homme

Les éléments suivants sont recherchés :

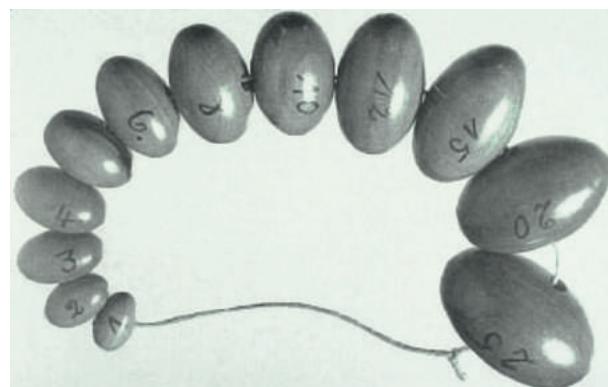
- la taille et le poids pour calculer l'IMC ;
- des signes d'hypoandrisme : faible pilosité, faible masse musculaire, adiposité augmentée ;
- des cicatrices de gestes chirurgicaux (plis inguinaux, scrotum, cryptorchidie) ;
- une gynécomastie ;
- un aspect gynoïde, eunukoïde ;
- autres signes : hypospadias, infection du méat, autres anomalies de la verge.

Un examen général sera aussi effectué avec toucher rectal en cas d'antécédent infectieux récent, pour rechercher une prostatite subaiguë.

Le volume testiculaire (++) — 80 % du volume des testicules sont constitués par les tubes séminifères — est un élément capital du bilan initial. Il est apprécié au mieux à l'aide d'un orchidomètre de Prader (fig. 2.2) ou, à défaut, mesuré en centimètres avec un mètre ruban. Chez l'adulte, le volume normal est de 15 à 20 ml.

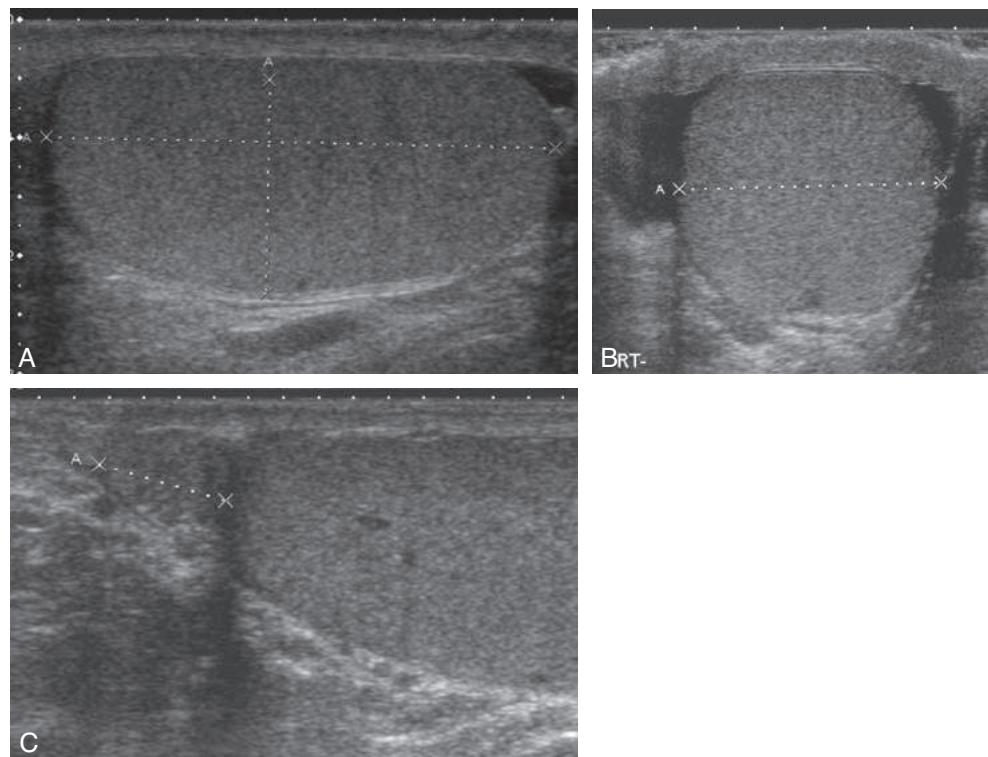
La palpation testiculaire permet de préciser la fermeté, l'asymétrie et la sensibilité. La palpation du cordon spermatique permet de rechercher les déférents (impression de corde tendue) et, en position latérale des testicules, les épididymes, avec parfois perception d'un kyste. Cet examen permet aussi la recherche de varicocèle — dont la responsabilité dans l'infertilité est discutée.

En cas d'azoospermie, l'examen clinique doit être toujours complété par une échographie testiculaire (fig. 2.3 et 2.4).



**Fig. 2.2. B** Orchidomètre de Prader.

Il permet la mesure clinique du volume testiculaire. (Source : CEEDMM, 2021.)



**Fig. 2.3.** **B** Échographie de testicule normal.

22

A. et B. Aspect échographique d'un testicule adulte normal (coupes longitudinale et transversale, respectivement). C. Image échographique de la tête d'un épидidyme normal. (Source : CEEDMM, 2021.)



**Fig. 2.4.** **B** Azoospermie obstructive.

Dilatation avec aspect kystique de la tête épидidymaire dans le cadre d'une azoospermie obstructive. (Source : CEEDMM, 2021.)

## IV. Examens complémentaires orientés

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

#### 1. Exploration hormonale (+++)

En cas d'aménorrhée ou d'irrégularités menstruelles, on cherche d'abord à préciser leur mécanisme (cf. Item 42 – Aménorrhée).

Les dosages indispensables dans un premier temps sont ceux de l'oestradiol (ou estradiol, abrégé « E2 »)<sup>2</sup>, de LH, de FSH et de prolactine plasmatiques.

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

Le dosage de l'AMH n'est pas nécessaire dans le bilan d'infertilité et ne donne pas un bon pronostic de la fertilité naturelle.

#### 2. Échographie pelvienne (+++)

C'est un examen non invasif qui occupe une place prépondérante dans l'évaluation d'une femme infertile. Réalisée par voie endovaginale, l'échographie précise la taille et l'aspect des ovaires et permet d'évaluer le compte des follicules antraux (CFA) — avec les échographies modernes (fig. 2.5), facteur pronostique :

- C CFA < 5/ovaire : pronostic moins bon ;
  - 5/ovaire < CFA < 20/ovaire : plutôt bon pronostic ;
  - CFA > 20/ovaire : en faveur d'un syndrome des ovaires polymicrokystiques avec un aspect en couronne et parfois une hypertrophie du stroma ovarien (cf. Item 40, Aménorrhée).
- B L'échographie permet aussi de mesurer l'épaisseur de la muqueuse utérine et de montrer la présence d'éventuels polypes ou fibromes.

#### 3. Hystérographie

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

Elle est réalisée en phase folliculaire moyenne vers le 8<sup>e</sup>–10<sup>e</sup> jour du cycle. Elle permet d'appréhender la cavité utérine, l'état et la perméabilité des trompes ainsi que le passage plus ou moins facile du produit de contraste dans la cavité péritonéale (fig. 2.6).

### B. Exploration de première intention chez l'homme

#### 1. Spermogramme (+++) et spermocytogramme

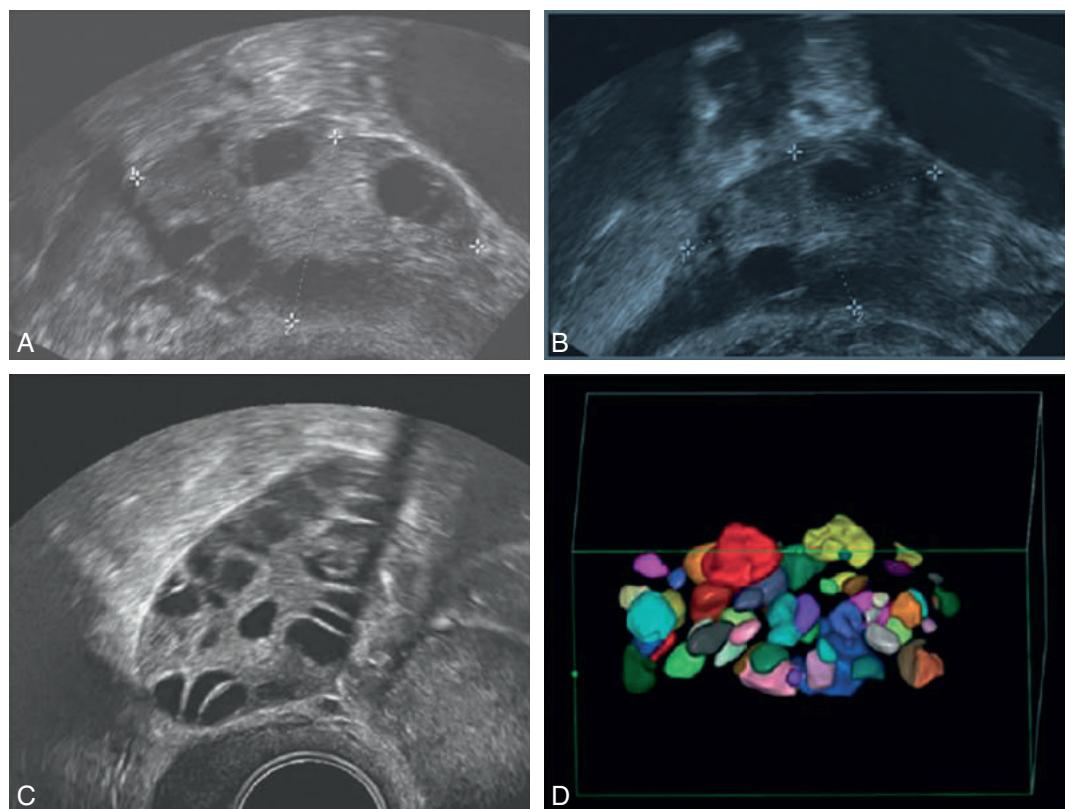
C'est l'examen fondamental chez l'homme.

Le sperme doit être émis au laboratoire, par masturbation, après un délai d'abstinence de 3 à 5 jours.

Les trois paramètres essentiels sont :

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

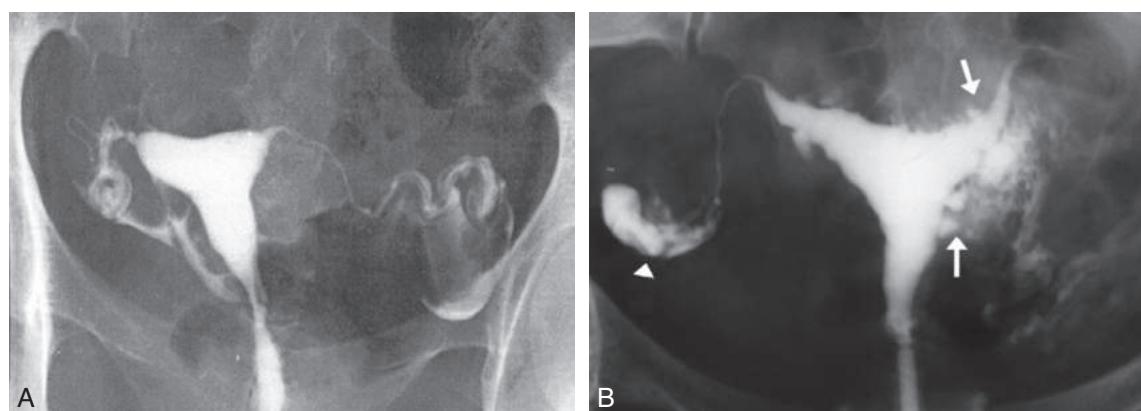
<sup>2</sup> L'oestradiol s'abrége en « E2 » car il possède deux groupes hydroxyle.



24

**Fig. 2.5.** **B** Aspects échographiques des ovaires normaux et pathologiques.

**A.** Ovaire droit normal chez une femme de 25 ans explorée dans le cadre d'une infertilité masculine. Noter la taille normale ( $5 \text{ cm}^2$ , volume 6 ml) avec quelques follicules antraux dont le comptage en trois dimensions a montré un chiffre normal de dix follicules par ovaire. **B.** Aspect échographique d'un ovaire chez une femme de 34 ans atteinte d'insuffisance ovarienne primitive. Noter la petite taille ( $3 \text{ cm}^2$ , volume 4 ml) avec un nombre réduit de follicules antraux (moins de quatre follicules par ovaire). **C.** Aspect en échographie bidimensionnelle de l'ovaire droit chez une femme de 21 ans avec un syndrome des ovaires polykystiques. Noter une surface de  $8 \text{ cm}^2$  nettement augmentée (normale  $< 6 \text{ cm}^2$ ) et de nombreux follicules antraux de moins de 10 mm. **D.** Comptage folliculaire précis réalisé par l'échographie tridimensionnelle montrant un CFA > 20/ovaire. (Source : CEEDMM, 2021.)

**Fig. 2.6.** **B** Hystérographie.

**A.** Hystérographie normale. **B.** Hydrosalpynx droit et adénomyose (spicules des bords et du fond utérin : flèches). (Source : CEEDMM, 2021.)

**Tableau 2.1.** **B** Valeurs normales du spermogramme selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (modifiées en 2010).

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

Normes établies pour une abstinence sexuelle de 2 à 7 jours.

(Source : OMS, 2010.)

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

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

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

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

## 2. Exploration hormonale (+++)

Elle doit être réalisée systématiquement en cas d'oligospermie inférieure à 10 millions/ml ou d'azoospermie. Chez l'homme, l'exploration hormonale simple permet de diagnostiquer un déficit gonadotrope hypothalamo-hypophysaire ou une insuffisance testiculaire primitive par les dosages de testostérone totale, de LH, de FSH. La prolactine doit être mesurée en cas de troubles de la libido avec dysfonction sexuelle ou bien de gynécomastie (cf. Item 246) non expliquée ou devant toute insuffisance gonadotrope.

## C. Test post-coïtal (ou test de Hühner)

**C** Bien qu'encore réalisé par certaines équipes en France, son intérêt est très discuté. Il est réalisé près de 2 heures après un rapport sexuel, en période péri-ovulatoire, après une abstinence de 3 à 4 jours. Il explore l'interaction entre mucus cervical et spermatozoïdes, déposés lors du rapport, dans la glaire de qualité optimale en période péri-ovulatoire. Il est fait pour dépister une pathologie de la glaire cervicale, préciser les caractéristiques de mobilité de spermatozoïdes *in vivo* et rechercher une incompatibilité immunologique entre le sperme et le mucus cervical.

## V. Étiologie de l'infertilité du couple

### A. Chez la femme

#### 1. Anovulations (+++) et dysovulations

**B** L'anovulation est une cause très fréquente d'infertilité féminine (près de 20 % des cas d'infécondité du couple). Son diagnostic est le plus souvent évident devant l'existence d'une aménorrhée ou d'irrégularités menstruelles (cf. Item 42 – Aménorrhée), mais des cycles réguliers n'éliminent pas une anovulation.

Les ovulations de mauvaise qualité (dysovulations) peuvent parfois refléter une infertilité ; elles sont caractérisées par une phase lutéale courte et/ou défective, avec une sécrétion insuffisante de progestérone. Par fréquence décroissante, il peut s'agir (cf. Item 42 – Aménorrhée) :

- d'un syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPK) ;
- d'une hyperprolactinémie ;
- d'une baisse de la réserve ovarienne, voire d'une insuffisance ovarienne primitive ;
- d'un déficit gonadotrope d'origine hypophysaire (FSH et LH basses) ;
- d'un déficit gonadotrope de cause hypothalamique, en particulier psycho-nutritionnelle (stress, activité physique intense, restriction alimentaire et pondérale) ou tumorale.

#### 2. Obstacles mécaniques

##### Anomalies du col utérin et insuffisance de glaire cervicale

26

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

##### Obstacle et anomalies utérines

Ce sont les malformations utérines avec cloisonnement ou des synéchies infectieuses ou secondaires à des manœuvres endo-utérines du post-partum ou après une interruption de grossesse. Elles sont visualisées par l'hystérosalpingographie et, de plus en plus, par l'échographie avec produit de contraste. En deuxième intention, la visualisation de la cavité utérine par hystéroskopie permet le diagnostic et parfois le traitement (synéchie de petite taille).

Dans d'autres cas, il peut s'agir de polypes muqueux, de fibromes sous-muqueux ou d'une hyperplasie endométriale.

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

##### Obstacle tubaire

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

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

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

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

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

### 3. Endométriose

**B** Une endométriose modérée, asymptomatique n'est que rarement la cause de l'infertilité. Des lésions endométriosiques sont retrouvées chez 50 % des femmes consultant pour « infertilité idiopathique ».

Le diagnostic est parfois évoqué devant l'existence de douleurs pelviennes, soit menstruelles soit coïtales (dyspareunie profonde), ou après réalisation d'une hystérographie qui montre des images plus ou moins typiques — diverticules du segment interstitiel des trompes (images en « boule de gui »), images d'angulation ou de rétention ampullaire — ou sur des lésions visibles à l'échographie pelvienne. L'IRM pelvienne est l'examen de référence pour le bilan des lésions. L'hystérosalpingographie peut cependant être normale, ce qui justifie la réalisation d'une cœlioscopie chez une femme présentant une infécondité inexplicable lorsqu'il y a des signes d'appel. Cette dernière montrera des foyers d'endométriose (grains bleutés) plus ou moins nombreux, uni- ou bilatéraux, pouvant être localisés y compris dans le péritoine ou les ovaires (kystes). La cœlioscopie permet de préciser le stade de l'endométriose (en plus de l'IRM pelvienne), d'en découvrir les sites lésionnels et de les traiter.

## B. Chez l'homme

### 1. Azoospermies

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

Il ne faut pas oublier les antécédents de cryptorchidie (+++) (cf. Item 50).

#### Azoospermies sécrétaires dites aussi non obstructives

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

##### Diagnostic

L'azoospermie est presque toujours non obstructive lorsque le volume testiculaire est petit (< 10 ml). Le plus souvent la concentration plasmatique de FSH est élevée en raison d'une atteinte testiculaire mais il peut, plus rarement, s'agir d'un hypogonadisme hypogonadotrophique.

Dans certains cas, des patients porteurs d'authentiques azoospermies sécrétaires peuvent présenter un volume testiculaire et une concentration plasmatique de FSH proches de la normale.

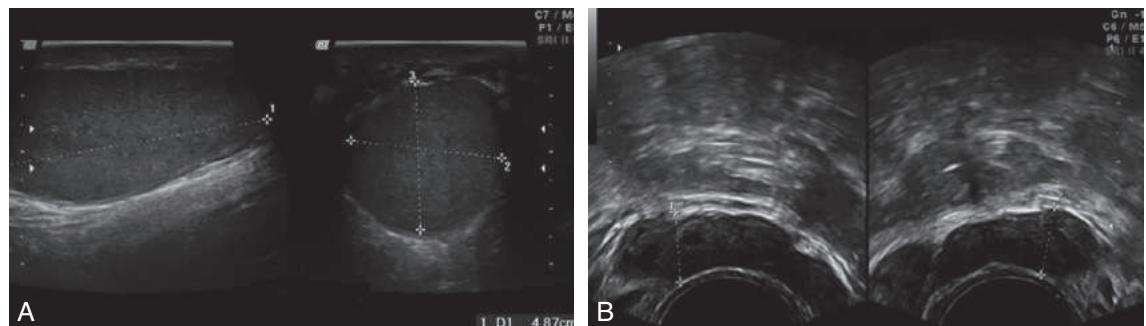
##### Étiologie

Chez ces patients, le caryotype (+++), obligatoire en première intention, permet souvent le diagnostic de syndrome de Klinefelter (formule caryotypique 47,XXY ou mosaïque 46,XY/47,XXY) qui s'associe quasi constamment avec un volume testiculaire < 2 ml, voire < 1 ml.

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

**B** Une échographie testiculaire (fig. 2.7) permet d'éliminer un cancer testiculaire, plus fréquent dans ces cas.

**C** Une exploration chirurgicale avec biopsie testiculaire et extraction de spermatozoïdes (TESE, *TEsticular Sperm Extraction*) permet parfois de réaliser une ICSI (*IntraCytoplasmic Sperm Injection*).



**Fig. 2.7. B Échographies testiculaires et des organes génitaux internes.**

A. Échographie testiculaire normale. B. Échographie des voies spermatiques : présence de deux vésicules séminales normales. (Source : CEDMM, 2021.)

**B** Les déficits gonadotropes congénitaux ou acquis sont aussi une cause d'azoospermie non obstructive mais, chez ces patients, c'est le tableau d'hypogonadisme qui domine le plus souvent et le diagnostic est confirmé par les dosages hormonaux (baisse de la testostérone avec FSH et LH anormalement normaux ou bas). Dans la grande majorité des cas, ces patients consultent pour des troubles de la libido avec dysfonction sexuelle et très rarement pour une infertilité. Il s'agit d'une cause rare (moins de 5 % des cas) mais curable par un traitement médical simple (gonadotrophines exogènes).

### Azoospermies excrétoires, obstructives ou par obstacle

28

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

#### Diagnostic

Ce diagnostic est toujours évoqué lorsque le volume gonadique et la concentration plasmatique de FSH sont normaux.

Un examen clinique soigneux de l'appareil excréteur (épididymes, déferents, vésicules séminales et prostate) permet parfois de dépister la cause mais leur recherche fait toujours appel à une échographie scrotale et des organes génitaux internes.

#### Principales causes

**C** Parmi les causes congénitales, il faut insister sur les agénésies bilatérales des canaux déferents (+++). Le diagnostic repose sur la non-perception de canaux déferents à la palpation, associée à une distension de la tête et une atrophie du corps de l'épididyme, confirmées à l'échographie. Cette affection est le plus souvent secondaire à une anomalie biallélique du gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), qui est aussi responsable de la mucoviscidose. Dans sa forme sévère, le diagnostic est évident devant des anomalies de la fonction pancréatique exocrine, des infections bronchopulmonaires sévères et une agénésie congénitale des déferents, responsable d'azoospermie.

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

Les obstacles épидidymaires acquis, dont l'origine infectieuse n'est le plus souvent que présumée (gonocoque, *Chlamydia*), représentent l'étiologie principale des azoospermies excrétoires. Chez ces patients, le déferent est souvent palpable, parfois gros ou présentant des nodules.

## 2. Oligo-asthénospermie (OAT)

**B** Les oligo-asthénospermies représentent une des causes les plus fréquentes d'infécondité masculine.

### Diagnostic

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

Les OAT constituent un simple symptôme dont les causes sont le plus souvent inconnues, mais dans certains cas génétiques.

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

### Traitements

**C** Le plus souvent, ce sera le recours à une technique d'assistance médicale à la procréation : IAC (insémination de la femme avec le sperme du conjoint réalisée en intra-utérin), FIV (fécondation in vitro), ICSI (injection intracytoplasmique du spermatozoïde), en particulier lors d'un problème immunologique ou d'une mobilité très basse ou absente.

L'âge de la femme joue un rôle essentiel dans le choix thérapeutique.

## VI. Conclusion

**B** L'infertilité est un motif fréquent de consultation puisqu'il concerne un couple sur sept environ. Les causes sont multiples et touchent autant la femme que l'homme. Elles doivent être recherchées par une exploration minutieuse, en parallèle toujours chez les deux membres du couple. L'exploration est orientée toujours lors de la première consultation dont le rôle est fondamental. Elle doit permettre d'évaluer en première ligne : la sexualité du couple, l'âge de la femme, l'état tubaire et utérin, la présence et la qualité de l'ovulation chez la partenaire féminine, et, chez l'homme, la qualité du sperme et l'absence d'hypogonadisme. La détermination des facteurs étiologiques orientera toujours la prise en charge. Celle-ci peut aller de l'abstention thérapeutique (exploration normale, infertilité récente et femme jeune) aux techniques les plus sophistiquées d'aide médicale à la procréation. En cas d'anomalie du caryotype ou génétique, un conseil génétique est impératif.

### Points clés

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

# CHAPITRE 3

## Item 42 Aménorrhée

### Introduction

- I. Conduite diagnostique
- II. Étiologie des aménorrhées

### Situations de départ

- 24 Bouffées de chaleur.
- 25 Hypersudation.
- 26 Anomalies de la croissance staturo-pondérale.
- 33 Difficulté à procréer.
- 40 Écoulement mamelonnaire.
- 63 Troubles sexuels et troubles de l'érection.
- 78 Acné.
- 79 Hirsutisme.
- 80 Alopécie et chute des cheveux.
- 94 Troubles du cycle menstruel.
- 113 Puberté précoce ou retardée.
- 164 Anomalie de l'examen clinique mammaire.

Connaissances

31

### Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Savoir définir une aménorrhée et une spanioménorrhée	Aménorrhée primaire ou secondaire, spanioménorrhée
B	Éléments physio-pathologiques	Connaître la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien	
A	Diagnostic positif	Démarche diagnostique devant une aménorrhée primaire ou secondaire	
B	Étiologie	Connaître les deux principaux diagnostics en cas d'absence d'utérus à l'échographie	
B	Étiologie	Connaître les deux principales causes d'aménorrhée secondaire d'origine utérine	
B	Étiologie	Connaître les principales causes d'insuffisance ovarienne	Anomalies du caryotype, prémutation <i>FRM1</i> , auto-immunes, iatrogènes
B	Étiologie	Connaître les principales causes d'insuffisance gonadotrope	
B	Étiologie	Connaître les principales causes d'aménorrhée avec hyperandrogénie	
B	Étiologie	Savoir diagnostiquer une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle et en connaître les principales étiologies	
B	Étiologie	Connaître les principales étiologies des hyperprolactinémies	

## Introduction

**A** L'aménorrhée est un motif fréquent de consultation.

Elle est arbitrairement définie par l'absence de cycle menstruel chez la fille après l'âge de 16 ans avec ou sans développement pubertaire (aménorrhée primaire) ou par son interruption chez une femme préalablement réglée (aménorrhée secondaire).

La distinction classique entre aménorrhées primaires et secondaires est artificielle puisque leurs causes sont en partie communes. Elle souligne simplement que les premières relèvent surtout de causes chromosomiques et génétiques, les secondes de causes acquises (fig. 3.1).

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

En dehors de ces périodes, l'existence de cycles menstruels réguliers témoigne du bon fonctionnement global de l'axe gonadotrope, des ovaires et de l'intégrité utérine. Toute interruption du cycle menstruel au-delà d'un mois, même après arrêt d'une contraception orale, est anormale et justifie une enquête étiologique.

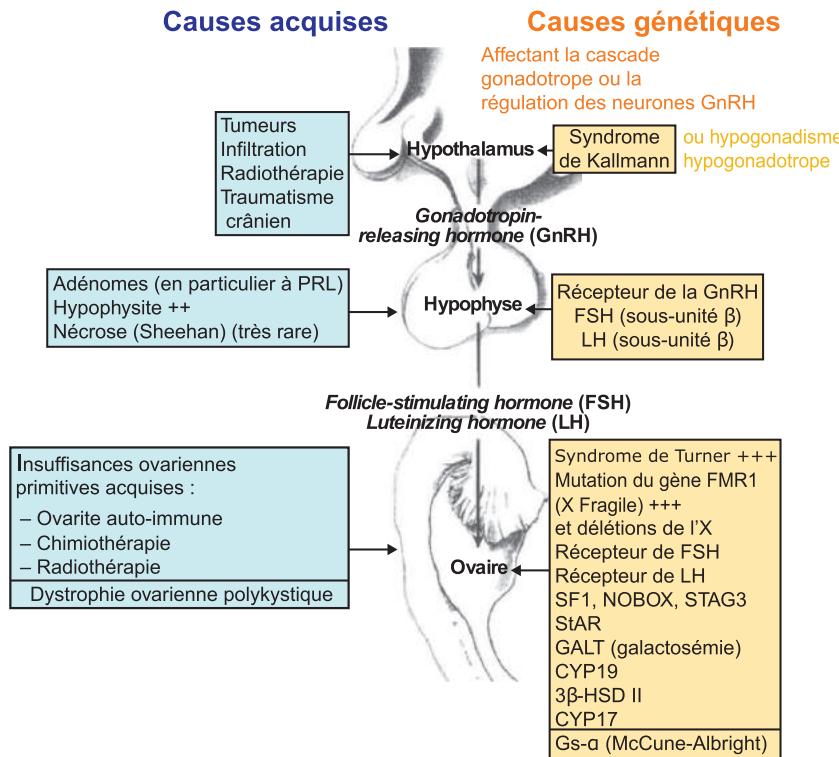
Un traitement oestroprogestatif sans exploration préalable est donc toujours illégitime (+++).

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

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

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

32



**Fig. 3.1. B** Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les principales causes des aménorrhées affectant cet axe sont indiquées. À droite : causes génétiques. À gauche : lésions acquises. (Source : CEEDMM, 2021.)

## I. Conduite diagnostique

### A. Aménorrhée primaire

#### 1. Interrogatoire

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

L'interrogatoire permet aussi de rechercher une carence nutritionnelle liée ou non à une maladie chronique (+++).

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

##### Développement pubertaire

Il précisera le développement pubertaire complètement absent ou quasi « normal » avec un développement mammaire qui est fonction de la sécrétion ovarienne d'oestradiol. Ce développement s'apprécie selon les stades de Tanner ([tableaux 3.1](#) et [3.2](#), [fig. 3.2](#)).

33

**Tableau 3.1.** A Développement mammaire (S) selon Tanner.

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

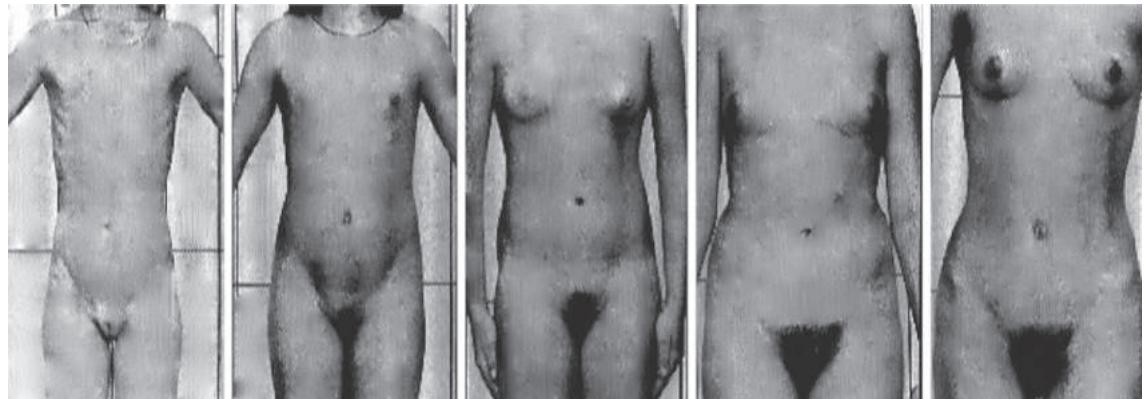
(Source : CEDDM, 2021.)

**Tableau 3.2.** A Pilosité pubienne (P) selon Tanner.

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

(Source : CEDMM, 2021.)

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• S2 <math>11,5 \pm 1,1</math> ans</li> <li>• S3 <math>12,1 \pm 1,1</math> ans</li> <li>• S4 <math>13,1 \pm 1,1</math> ans</li> <li>• S5 <math>15,3 \pm 1,7</math> ans</li> <li>• Ménarche <math>13,5 \pm 1,1</math> ans</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• P2 <math>11,6 \pm 1,2</math> ans</li> <li>• P3 <math>12,3 \pm 1,1</math> ans</li> <li>• P4 <math>12,9 \pm 1,1</math> ans</li> <li>• P5 <math>14,4 \pm 1,2</math> ans</li> </ul> |
|--|--|



**Fig. 3.2.** **B** Développement des caractères sexuels chez la fille.

S, seins ; P, pilosité pubienne. (Source : CEEDMM, 2021.)

34

L'exploration hormonale de première intention comprend le dosage de l'œstradiol, de la FSH et de la LH. En cas de gonadotrophines basses, après avoir éliminé une tumeur hypothalamo-hypophysaire et une dénutrition, on recherchera une anosmie et d'autres signes évoquant le syndrome de Kallmann ([encadré 3.1](#)).

**B** En cas de gonadotrophines hautes, la petite taille et le syndrome malformatif (inconstant) feront évoquer un syndrome de Turner dont le diagnostic sera confirmé par la réalisation d'un caryotype (formule 45,X ou mosaïque 45,X/46,XX).

### Encadré 3.1

#### Causes génétiques d'hypogonadismes hypogonadotropiques

**B** Les hypogonadismes hypogonadotropiques congénitaux et le syndrome de Kallmann sont une cause d'aménorrhée primaire avec gonadotrophines basses. Ces maladies se révèlent dans moins de 30 % des cas par une absence complète de développement pubertaire; en revanche, l'aménorrhée primaire est quasi constante. S'il s'agit d'un syndrome de Kallmann, s'associe à l'hypogonadisme hypogonadotrope une absence ou une diminution de la perception des odeurs (anosmie/hyposmie). Dans les syndromes de Kallmann, l'hypogonadisme résulte d'une anomalie de la migration des neurones à GnRH de la placode olfactive vers le noyau arqué pendant la vie embryonnaire, qui ne sont pas en position anatomique permettant une stimulation des gonadotrophines hypophysaires LH et FSH (anomalie de migration due notamment à la mutation du gène *KAL1* codant l'anosmine). À l'IRM, les bulbes olfactifs sont absents ou hypoplastiques.

L'existence d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénital ou d'un syndrome de Kallmann chez une femme consultant pour aménorrhée primaire impose une enquête et un conseil génétique rigoureux car les formes autosomiques dominantes pouvant être transmises à la descendance sont fréquentes.

Plusieurs autres mutations ont été décrites, que ce soit sur le récepteur de la GnRH, de la FSH, de la LH ou d'autres acteurs impliqués dans la régulation hypothalamo-hypophysaire de l'axe gonadotrope. Selon la mutation, le développement pubertaire sera plus ou moins complet, et donc pourront exister des formes d'oligo-/spanioménorrhée.

Sur le plan hormonal, en fonction de l'atteinte gonadotrope, l'œstradiol et les gonadotrophines peuvent être effondrés ou atteindre des valeurs proches de celles d'une phase folliculaire.

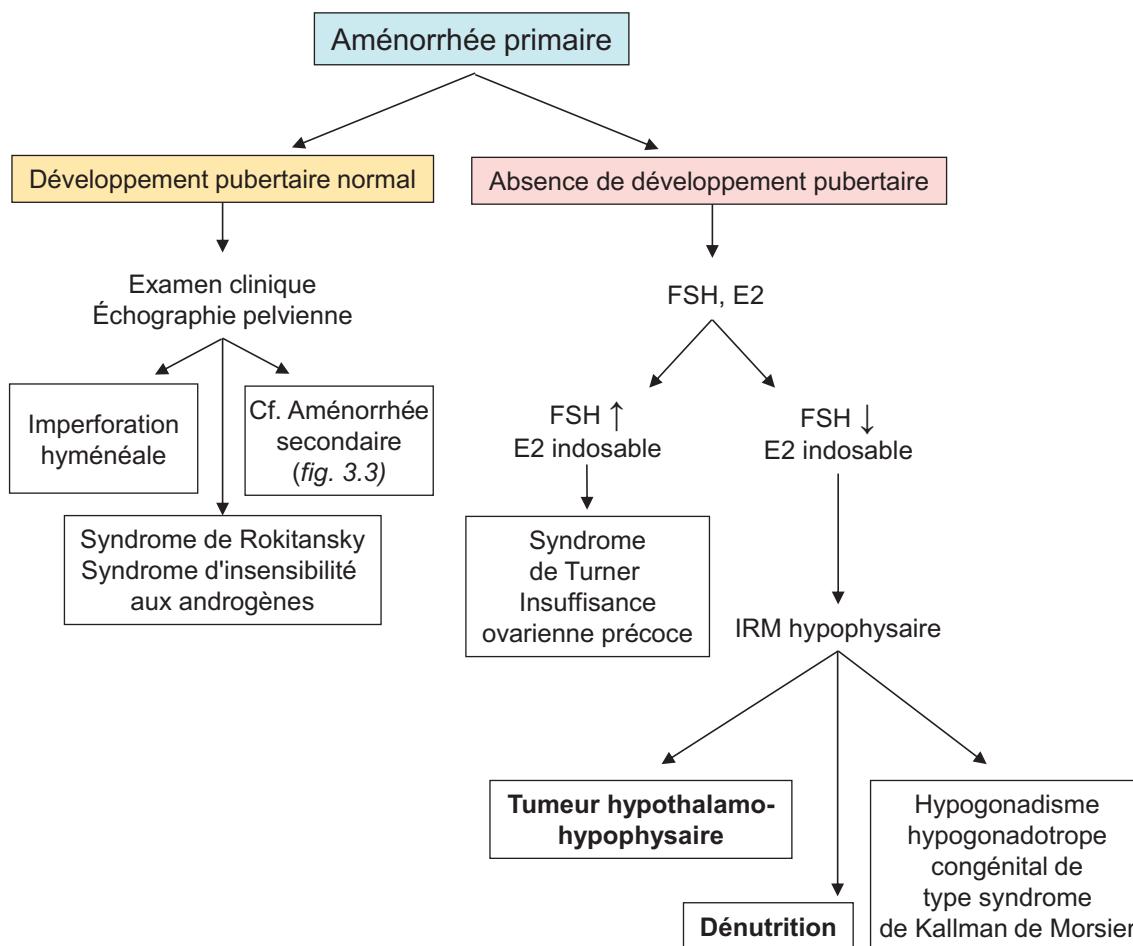
## Examen gynécologique

Ⓐ Il a pour but de visualiser le degré de pilosité. Dans certains cas, il peut évaluer la perméabilité et la trophicité du vagin et du col.

Il sera complété par une échographie pelvienne de bonne qualité ou une IRM pelvienne qui précisera la présence, la taille et la position des gonades et l'existence ou non d'un utérus (avec la taille et l'aspect pré- ou post-pubère).

L'absence d'utérus, souvent associée à un vagin borgne, orientera vers un syndrome de Rokitansky ou un trouble de l'hormonosynthèse ou de la réceptivité aux androgènes (syndrome d'insensibilité aux androgènes). Dans ce dernier cas, le caryotype révèle une formule 46,XY.

Devant une aménorrhée primaire chez une adolescente ayant par ailleurs un développement pubertaire et chez qui l'échographie retrouve un utérus, il peut s'agir d'un hématocolpos, soit une accumulation des règles en intra-utérin en lien avec une imperforation de l'hymen. En dehors de ce diagnostic, la démarche diagnostique, après avoir vérifié l'absence de grossesse et d'une agénésie utérine, sera similaire à celle d'une aménorrhée secondaire (fig. 3.3).



**Fig. 3.3. Ⓛ Arbre décisionnel devant une aménorrhée primaire.**

(Source : CEEDMM, 2021.)

## B. Aménorrhée secondaire

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

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

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

## 1. Interrogatoire

L'interrogatoire recherchera :

- des causes évidentes comme une grossesse (adolescentes +++);
- certaines prises médicamenteuses (antidopaminergiques élevant la prolactine, comme par exemple des antinauséeux, des neuroleptiques; macroprogesteratifs, entraînant une aménorrhée par atrophie de l'endomètre), une corticothérapie ou des traitements inhibant la commande hypothalamo-hypophysaire (chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire, radiothérapie), des traitements gonadotoxiques (radiothérapie, chimiothérapie +++, chirurgie ovarienne);
- une maladie endocrinienne ou chronique (par exemple, maladie cœliaque) pouvant retentir sur l'axe gonadotrope, le fonctionnement ovarien ou l'état nutritionnel;
- l'histoire gynécologique et obstétricale, qui sera utile pour dater l'ancienneté de l'aménorrhée;
- des bouffées de chaleur, inconstantes, qui feront suspecter une insuffisance ovarienne;
- des douleurs pelviennes cycliques orientant vers une cause utérine, d'autant plus qu'il existe une notion de geste endo-utérin (curetage, IVG).

36

## 2. Examen clinique

Devant toute aménorrhée, la mesure du poids et de la taille avec l'établissement de l'indice de masse corporelle (Poids/Taille<sup>2</sup>) est nécessaire pour dépister une carence nutritionnelle relative (+++). Elle sera complétée par une enquête nutritionnelle, évaluant la quantité de lipides ingérés et le degré d'activité physique, surtout si l'IMC est inférieur à 21 kg/m<sup>2</sup>.

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

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

L'examen gynécologique, lorsqu'il est réalisable, est important pour apprécier l'état des muqueuses et visualiser le col et la glaire.

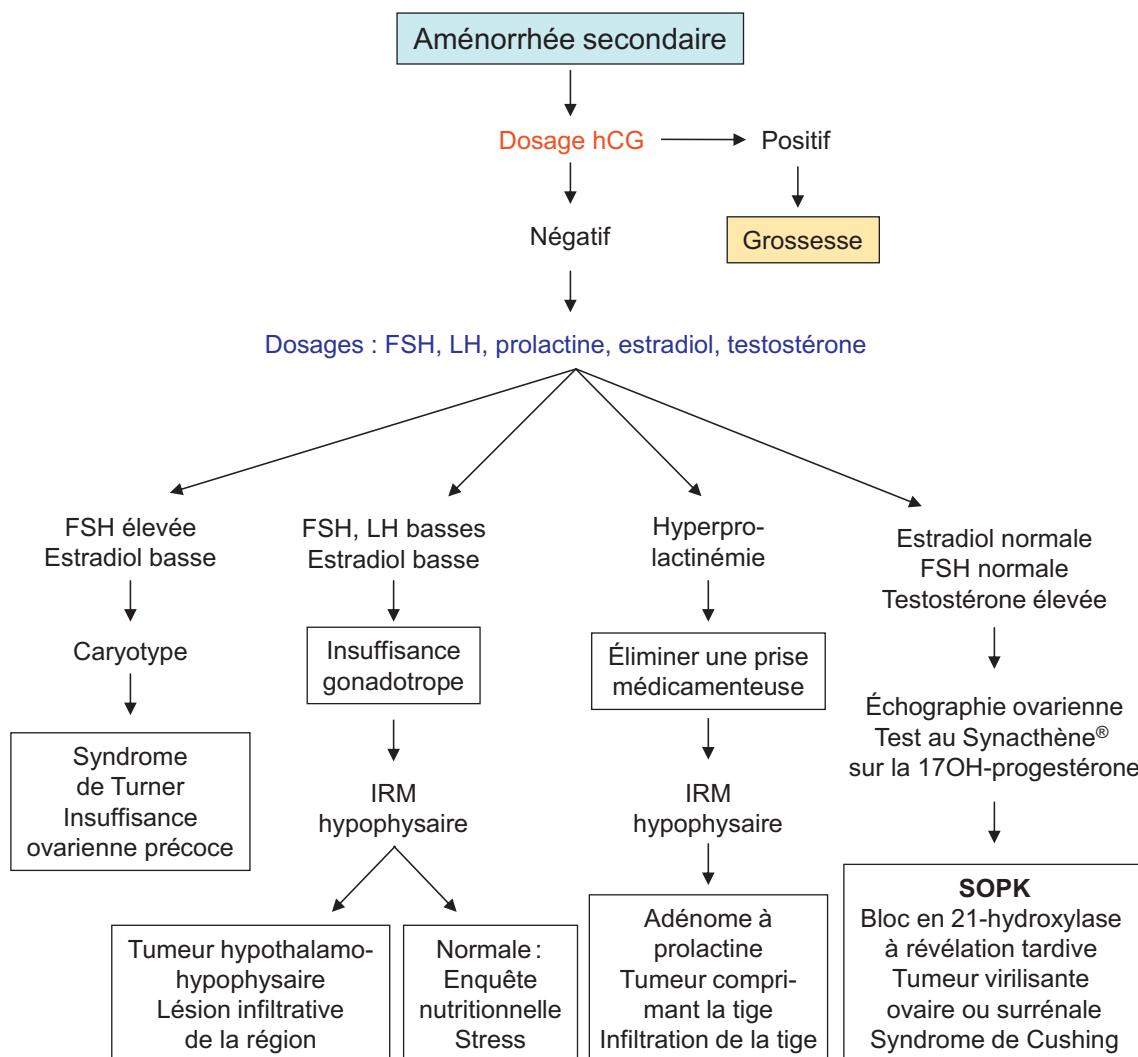
Les signes de carence œstrogénique sont présents lorsque l'atteinte gonadotrope ou ovarienne est profonde. L'aménorrhée s'accompagne alors d'une sécheresse de la muqueuse vaginale, possiblement responsable d'une dyspareunie.

Le test aux progestatifs est classique mais n'a pas beaucoup d'intérêt dans la démarche étiologique ; il a pour but d'apprecier la sécrétion ovarienne d'œstradiol d'une femme en aménorrhée. Il consiste en l'administration d'un progestatif pendant 10 jours. Ce test, qui rend compte de l'imprégnation par les œstrogènes de l'endomètre, est dit positif si surviennent des règles dans les 5 jours suivant l'arrêt du progestatif. Il est au contraire négatif lorsque la carence œstrogénique est sévère, et cela indépendamment de sa cause. Le test aux progestatifs est négatif en cas de carence œstrogénique profonde et ancienne ou de grossesse.

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

Les premiers examens complémentaires auront pour but :

- d'écartier une grossesse méconnue : hCG ;
- puis de rechercher les causes les plus fréquentes (fig. 3.4), par dosages de prolactine, œstradiol (E2), FSH, LH  $\pm$  testostérone totale :
  - hyperprolactinémie :
  - prolactinémie élevée ;
  - E2 bas ;
  - LH basse ;
  - FSH basse ou « normale » ;
  - syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) :
  - E2 comme dans un début de phase folliculaire : par exemple, E2 entre 30 et 70 pg/ml (valeurs seulement indicatives) ;
  - LH normale ou augmentée ;
  - FSH un peu basse ou normale ;
  - testostérone totale normale ou un peu augmentée ;



**Fig. 3.4.** Arbre décisionnel devant une aménorrhée secondaire.

(Source : CEEDMM, 2021.)

- déficit gonadotrope :
  - E2 bas;
  - concentrations de LH et de FSH basses ou non élevées (c'est-à-dire « dans les normes » mais non cycliques, inadaptées);
- insuffisance ovarienne :
  - E2 bas;
  - concentrations élevées de LH et surtout de FSH ( $\text{FSH} >> \text{LH}$ ).

Ces pathologies reconnaissables par leur profil hormonal représentent la grande majorité des causes d'aménorrhée secondaire (cf.[fig. 3.4](#)) (+++).

## II. Étiologie des aménorrhées

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

**B** (*Estradiol bas, gonadotrophines « normales » ou basses.*)

Synonymes : hypogonadisme hypogonadotrophique, dénommé aussi hypogonadisme central.

#### 1. Aménorrhée d'origine hypothalamique avec prolactine normale

38

La cause la plus fréquente d'aménorrhée hypothalamique est l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle secondaire à une restriction calorique associée ou non à une activité physique intense (+++) : incapacité de l'hypothalamus à libérer la GnRH avec une pulsatilité de fréquence et d'amplitude compatibles avec la physiologie de la reproduction. Bien que très souvent classées comme psychogènes, elles semblent très souvent en rapport avec un apport calorique insuffisant et/ou une activité physique excessive et associées à des perturbations des paramètres reflétant l'état nutritionnel et des troubles du comportement alimentaire (cf. Item 71).

Dans les cas extrêmes, des pertes de poids importantes (moins de 66 % du poids idéal ou  $\text{IMC} < 16 \text{ kg/m}^2$ ) sont associées à un déficit gonadotrope profond. C'est le cas de l'anorexie mentale.

Le tableau le plus fréquent d'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle, plus difficile à diagnostiquer, est observé chez des femmes jeunes apparemment de poids normal consultant pour un arrêt des règles mais dont les apports nutritionnels, en particulier en lipides, sont insuffisants par rapport à leur dépense énergétique. Ces patientes ont une diminution significative de leur masse grasse qui participe probablement à la genèse du déficit gonadotrope fonctionnel.

Une IRM de la région hypothalamo-hypophysaire est utile pour écarter une éventuelle tumeur ou infiltration. Le diagnostic d'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle doit être établi après avoir éliminé une cause organique.

#### 2. Atteintes organiques de l'hypothalamus

Elles dominent les préoccupations diagnostiques et une IRM doit être réalisée devant toute aménorrhée hypothalamique, même en l'absence de stigmates cliniques ou biologiques d'atteinte des autres fonctions antéhypophysaires ou posthypophysaires.

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

Les tumeurs en cause sont essentiellement les craniopharyngiomes (+++). Les processus infiltratifs les plus fréquentes sont la sarcoïdose, les infundibulo-hypophysites et l'histiocytose.

### **3. Aménorrhée hypothalamo-hypophysaire secondaire à une hyperprolactinémie (+++)**

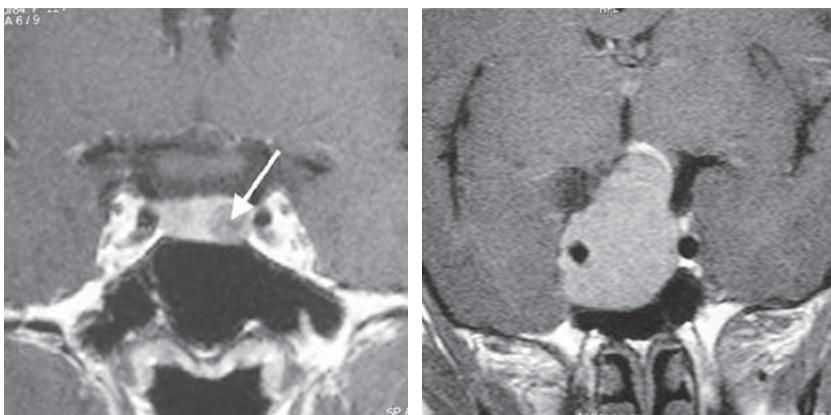
Cette cause est également traitée dans le chapitre consacré aux adénomes hypophysaires (cf. Item 244 – Adénome hypophysaire).

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

En l'absence de prise de médicaments hyperprolactinémiants, les hyperprolactinémies résultent le plus souvent de l'existence de tumeurs, comme des adénomes à prolactine surtout (fig. 3.5) et des tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire comme des macroadénomes hypophysaires, des craniopharyngiomes ou des méningiomes qui peuvent induire une hyperprolactinémie de déconnexion.

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

Bien que les causes d'hyperprolactinémies se situent fréquemment à l'étage hypophysaire, l'effet antgonadotrope de la prolactine s'exerce de façon prédominante, sinon exclusive, au niveau hypothalamique par diminution de la sécrétion hypothalamique de GnRH.



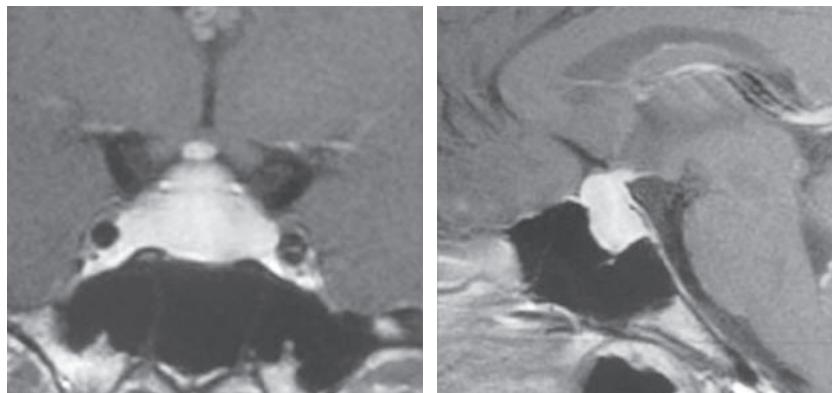
**Fig. 3.5. B** Microadénome et macroadénome à prolactine révélés par une aménorrhée secondaire.  
(Source : CEDMM, 2021.)

### **4. Aménorrhées par déficits gonadotropes d'origine hypophysaire**

Ces déficits d'origine hypophysaire sont beaucoup plus rares que les atteintes hypothalamiques. Sur le plan étiologique, le très rare syndrome de Sheehan résulte classiquement d'une nécrose hypophysaire du post-partum à la suite d'un accouchement hémorragique avec collapsus vasculaire. Le tableau clinique associe une aménorrhée du post-partum et une absence de montée laiteuse. Les déficits gonadotrope et lactotrope en sont la cause chez ces patientes qui présentent, en majorité, une insuffisance antéhypophysaire globale.

En fait, une grande majorité des aménorrhées par déficit gonadotrope du post-partum est due à une atteinte auto-immune de l'hypophyse. Ces hypophysites lymphocytaires (++) peuvent, comme la nécrose hypophysaire, se révéler par une absence de montée laiteuse et une aménorrhée du post-partum, mais il manque la notion étiologique d'accouchement hémorragique.

L'IRM hypophysaire permet de suspecter le diagnostic en montrant une grosse hypophyse en hypersignal spontané, parfois d'allure pseudotumorale (fig. 3.6), ou, inversement, une selle turcique vide. De même, l'existence d'une insuffisance antéhypophysaire dissociée est en faveur de ce diagnostic.



**Fig. 3.6. B** Aspect en IRM d'une hypophysite lymphocytaire révélée par une aménorrhée du post-partum.

(Source : CEEDMM, 2021.)

## B. Insuffisances ovariennes primitives

40

Les insuffisances ovariennes primitives regroupent différentes affections ovariennes ayant comme dénominateur commun une atteinte de la folliculogenèse. La signature biologique constante est l'élévation de la FSH, ce qui correspond donc à un hypogonadisme hypergonadotrope. Si l'épuisement du capital folliculaire se complète avant l'âge de la puberté, la présentation clinique sera celle d'une absence complète de développement mammaire avec une aménorrhée primaire. Lorsque la disparition des follicules ovariens a lieu pendant ou après la puberté, on observera un développement variable des seins avec une aménorrhée primaire, primo-secondaire ou secondaire, avec ou sans bouffées de chaleur, dyspareunie (cf. Item 58). Les dosages hormonaux mettent en évidence une élévation des concentrations des gonadotrophines, surtout de FSH, avec des taux plasmatiques d'oestradiol souvent bas traduisant l'épuisement complet du capital folliculaire.

Devant toute insuffisance ovarienne primitive ne pouvant être expliquée par une atteinte chirurgicale, une chimiothérapie ou une radiothérapie, il est nécessaire de rechercher en premier lieu une anomalie du caryotype (syndrome de Turner et autres anomalies caryotypiques associées à une insuffisance ovarienne primitive), une anomalie du gène *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation*), responsable du syndrome de l'X fragile (encadré 3.2), et une atteinte auto-immune.

**Encadré 3.2****Item 45 – Spécificités des maladies génétiques, à propos (...) d'une maladie d'instabilité : le syndrome de l'X fragile**

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

**B** Une cause fréquente et mal connue d'insuffisance ovarienne primitive (IOP) est la pré-mutation X fragile. Le diagnostic de cette cause d'IOP est essentiel étant donné les risques potentiels pour la descendance, en particulier de sexe masculin.

**Rappels**

Le syndrome de l'X fragile est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire. Sa prévalence est estimée à un cas pour 3 500 chez les hommes et un cas pour 8 000 chez les femmes. Il se transmet selon une hérédité liée au chromosome X, impliquant qu'il n'y a pas de transmission père-fils mais des mères (conduitrices, présymptomatiques ou avec IOP) vers les fils. Cette pathologie a un mode de transmission particulier car le nombre de sujets atteints augmente au fil des générations. L'X fragile est lié à une anomalie du gène *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1*) situé sur le bras long du chromosome X en Xq27.3 au niveau du locus *FRAXA*. Le gène *FMR1* code la protéine FMRP qui est assez ubiquitaire mais dont le rôle est encore mal défini. Le premier exon du gène *FMR1* contient une répétition de triplets CGG. Un sujet normal a de 3 à 50 triplets CGG (l'allèle le plus fréquent contient 30 répétitions); dans ce cas, leur transmission est stable d'une génération à l'autre. Les anomalies génétiques responsables de la pathologie correspondent le plus souvent à une expansion instable de ces triplets CGG (maladie dite d'instabilité). En fonction du nombre de répétitions et de leur état de méthylation, on parle de pré-mutation (51 à 199 triplets CGG) ou de mutation complète (200 à plus de 1 000 triplets CGG); la mutation complète s'associe à une hyperméthylation des triplets CGG et a pour conséquence l'absence de transcription du gène *FMR1*.

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

**Relation entre insuffisance ovarienne prématuée (IOP) et X fragile**

Il existe une relation entre la survenue d'une IOP et la présence de la pré-mutation X fragile. La prévalence de la pré-mutation est de 0,8 à 7,5 % chez les femmes présentant une IOP sporadique et de 13 % chez celles ayant une forme familiale (+++).

La recherche de pré-mutation de *FMR1* chez toute femme avec IOP de moins de 40 ans doit donc être systématique.

**Conseil génétique chez la patiente et sa famille**

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

**C. Aménorrhées secondaires associées à une hyperandrogénie**

Dans l'immense majorité des cas, il s'agit d'un syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPK) (+++). Ces anovulations se caractérisent par l'absence de pic cyclique de LH et de sécrétion de progestérone. La sécrétion d'œstradiol persiste mais elle est alors non cyclique, contrairement à une femme normale. La clinique est dominée par les anomalies du cycle menstruel : aménorrhée, spioménorrhée depuis les premières règles, ces troubles peuvent alterner chez une même patiente.

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

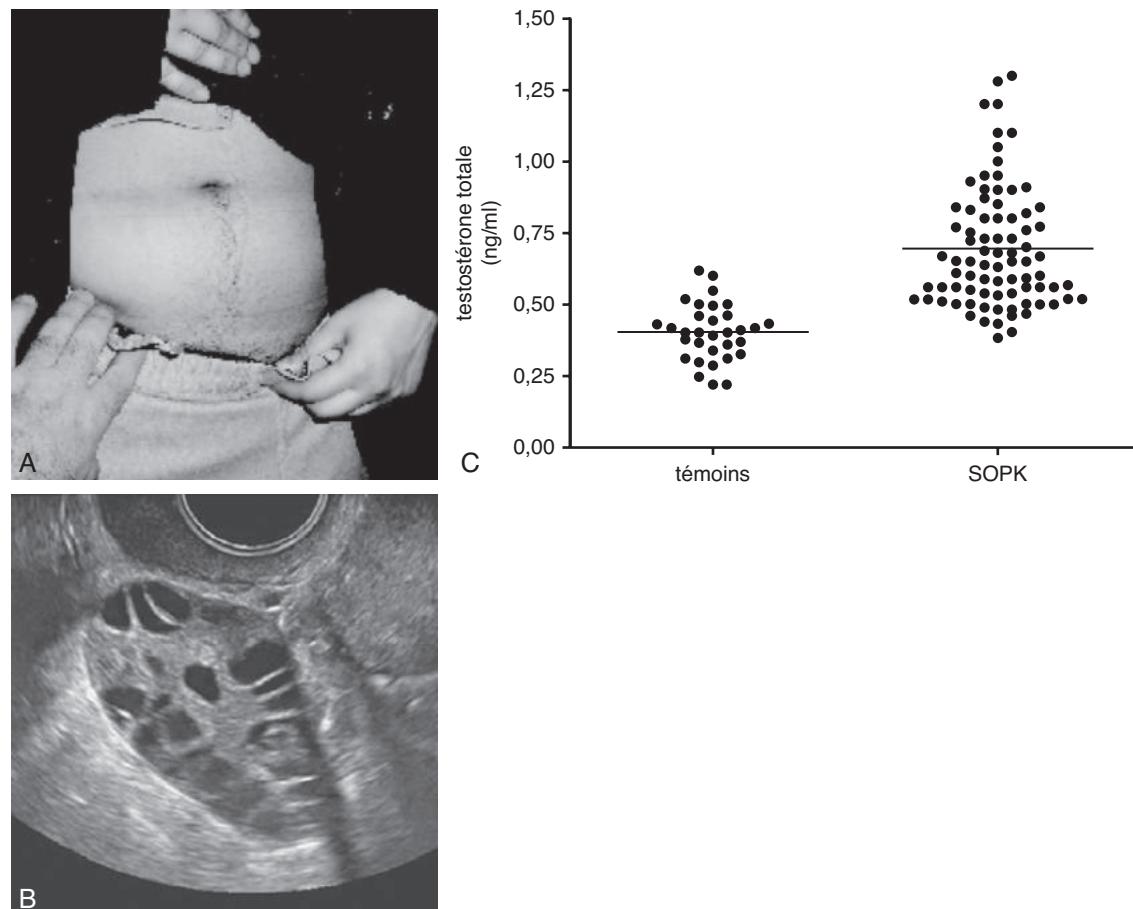
## 1. Anovulations chroniques avec signes d'hyperandrogénie : syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (+++)

Par sa fréquence (5 à 10 % des femmes en âge de procréer), cette maladie constitue une cause majeure d'anovulation (cf. Item 38 – Infertilité du couple).

Sur le plan clinique, l'histoire est caractéristique si elle associe, depuis la puberté, des irrégularités menstruelles suivies d'aménorrhée avec acné et hirsutisme (fig. 3.7); le surpoids est présent dans près de 50 % des cas. L'insulinorésistance est présente dans environ 50 % des cas. Rarement, il existe un acanthosis nigricans, qui témoigne d'une résistance à l'insuline importante — ce signe clinique est péjoratif au plan du pronostic métabolique (risque de diabète gestationnel et de diabète de type 2 : cf. Item 247 et Item 255).

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

42



**Fig. 3.7. B Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).**

A. Hirsutisme. B. Hypertrophie ovarienne multikystique. C. Concentration de testostérone totale chez des patientes avec SOPK comparativement à des femmes normales cyclées prélevées en début de cycle. (Source : CEEDMM, 2021.)

- deux des éléments sur les trois ci-dessous, suffisants pour établir le diagnostic (+++):
  1. hyperandrogénie clinique : séborrhée, acné, hirsutisme, et/ou hyperandrogénie biologique (testostérone circulante élevée) ;
  2. oligo-/anovulation chronique ;
  3. hypertrophie ovarienne à l'échographie (volume supérieur à 10 ml), multifolliculaire (classiquement, d'après le consensus de Rotterdam, le seuil en faveur du SOPK est de plus de 20 follicules par ovaire : CFA > 20/ovaire — avec les nouveaux appareils d'échographie) ;
- après exclusion (+++) d'autres causes plus rares d'hyperandrogénie (bloc en 21-hydroxylase modéré dit « non classique » ou « à révélation tardive », tumeur de l'ovaire sécrétant des androgènes, syndrome de Cushing) et d'anovulations secondaires (notamment à une hyperprolactinémie).

## 2. Aménorrhées d'origine tumorale ovarienne

Toute hyperandrogénie sévère peut être responsable d'une aménorrhée.

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

Si la concentration plasmatique de testostérone dépasse 2 à 3 fois la concentration normale, il faut réaliser impérativement une imagerie ovarienne pour détecter une tumeur sécrétant des androgènes.

## 3. Aménorrhées par pathologie de la surrénale

Le syndrome de Cushing, quelle que soit sa cause, est une étiologie classique d'aménorrhée, qui peut être associée à une hyperandrogénie. Ce diagnostic doit être évoqué devant des signes d'hypercortisolisme (prise de poids, classique obésité faciotronculaire, vergetures pourpres, amyotrophie, etc.) (cf. Item 244 – Adé nome hypophysaire).

Les hyperandrogénies surréna liennes d'origine tumorale responsables d'aménorrhée s'accompagnent très souvent d'une virilisation d'évolution rapide, avec ou sans hypercortisolisme. Une fois évoqué, le diagnostic de tumeur de la surrénale sera facilement confirmé par un scanner des surrénales car ces tumeurs sont dans la majorité des cas volumineuses.

Finalement, un déficit enzymatique de la surrénale en 21-hydroxylase modéré peut se dévoiler par une aménorrhée ou une oligo-/spanioménorrhée accompagnée, comme le SOPK, de signes d'hyperandrogénie.

Les formes à révélation tardive de déficits en 21-hydroxylase sont le principal diagnostic différentiel du SOPK.

Ce diagnostic sera envisagé d'autant plus que le taux basal prélevé le matin (à distance d'un traitement par les corticoïdes) de 17-hydroxyprogesterone dans le sérum est supérieur à 10 ng/ml. Le diagnostic sera confirmé au plan génétique par le séquençage du gène codant la 21-hydroxylase (CYP21A2), ce qui est essentiel pour le conseil génétique de cette maladie.

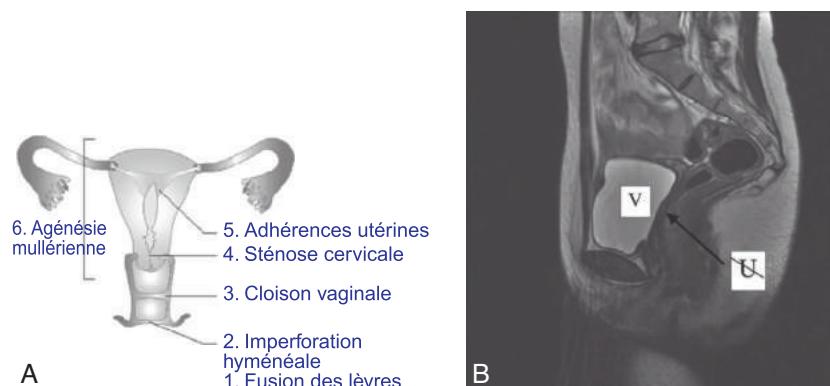
## D. Aménorrhées par anomalie utérine

Les anomalies congénitales du tractus génital pouvant être responsables d'une aménorrhée primaire ne sont pas exceptionnelles. Les signes d'accompagnement seront fonction du siège et du degré de la malformation (fig. 3.8). Une imperforation hyménale ou une malformation

vaginale seront suspectées chez une jeune fille ayant un développement pubertaire normal et des douleurs pelviennes cycliques. Elles seront confirmées par l'examen gynécologique complété par l'imagerie voire une endoscopie des organes génitaux. Une agénésie de l'utérus (fig. 3.8) sera évoquée devant un tableau similaire sans douleurs.

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

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



44

**Fig. 3.8. A** Aménorrhées par anomalie utérine.

A. Principales causes utérines d'aménorrhée. B. Agénésie utérine (visualisée en IRM) révélée par une aménorrhée primaire.

V, vessie pleine ; U, absence d'utérus. (Source : CEEDMM, 2021.)

### Points clés

- L'aménorrhée : un symptôme que tout médecin doit connaître.
- Chez toute femme normale, après la puberté, avant la ménopause et en dehors de la grossesse, les règles doivent être régulières. C'est-à-dire qu'elles doivent survenir tous les 28 jours en moyenne (la normale est entre 26 et 31 jours). Cette régularité indique que l'utérus, les ovaires, l'hypophyse et l'hypothalamus de la femme fonctionnent normalement et sont donc indemnes d'une maladie.
- On appelle aménorrhée une interruption des règles (aménorrhée secondaire) chez une femme préalablement réglée, ou la non-survenue de règles chez une adolescente (aménorrhée primaire).
- En dehors de la grossesse, de la lactation et de la ménopause, l'aménorrhée est toujours pathologique. Elle doit faire consulter un spécialiste du domaine après en avoir discuté avec le médecin traitant.
- Aucune pilule « pour régulariser les règles » ne doit être prescrite avant d'avoir trouvé la cause de l'aménorrhée. En effet, la pilule œstroprogestative ne fait que provoquer des règles artificielles qui vont rassurer à tort les adolescentes et les femmes. De ce fait, la maladie sous-jacente qui a provoqué l'interruption des règles va continuer à évoluer sans traitement.
- Les aménorrhées ou oligo/spanioménorrhées sont donc le témoin de l'existence d'une maladie de l'utérus, des ovaires, des surrénales ou de la région hypothalamo-hypophysaire (cf. fig. 3.1).

- • Dans la recherche d'une cause d'aménorrhée, certains dosages hormonaux sont essentiels comme les mesures de l'oestradiol et des hormones hypophysaires LH, FSH et la prolactine. On écarte aussi systématiquement une grossesse (+++ : dosage d'hCG dans le sang ou test urinaire de grossesse).
- Les anomalies les plus fréquentes à l'origine d'une aménorrhée ou d'une oligoménorrhée d'origine hypothalamo-hypophysaire sont des tumeurs bénignes ou d'autres lésions de l'hypophyse.
- C'est la raison pour laquelle on est amené, lorsque la LH et FSH sont abaissées, à faire une image de l'hypophyse par IRM. Les adénomes hypophysaires sécrètent souvent de la prolactine qui, lorsqu'elle est à des taux excessifs dans le sang, peut entraîner un écoulement mammaire (galactorrhée), non expliqué par l'allaitement, et s'associe à l'interruption des règles.
- Une autre cause fréquente d'aménorrhée hypothalamique, surtout chez l'adolescente, est une masse grasse insuffisante, qui s'évalue par l'indice de masse corporelle (IMC) : Poids (en kg)/Taille<sup>2</sup> (en m<sup>2</sup>) ; chez ces femmes, l'IMC est inférieur à 21. Cette situation est le plus souvent liée à une restriction alimentaire inappropriée (surtout en matières grasses), fréquemment associée à une activité physique excessive.
- Au niveau ovarien, la plus fréquente des maladies responsables d'oligo- ou aménorrhée est le syndrome des ovaires micropolykystiques. C'est une maladie très fréquente qui touche 5 à 10 % des femmes. Cette affection chronique commence souvent à l'âge de la puberté par l'association très typique que sont l'espacement ou l'interruption des règles avec assez souvent des signes évoquant une sécrétion excessive d'hormones masculines par l'ovaire (testostérone) : acné, séborrhée (peau et cheveux gras) voire hirsutisme (pilosité excessive du visage, « moustache », favoris, des seins, du pubis vers l'ombilic, etc.). Le diagnostic de cette maladie ovarienne fréquente se fait par l'« histoire des règles », jamais régulières (en dehors des phases de la vie sous pilule, avec « règles régulières » artificielles), l'examen, les dosages hormonaux et l'échographie ovarienne.
- Un autre diagnostic de maladie de l'ovaire à poser devant une aménorrhée est l'insuffisance ovarienne pré-maturée, dont le diagnostic hormonal est en général très facile (élévation de l'hormone FSH plasmatique).
- Enfin, citons les causes utérines plus rares qui peuvent être la conséquence de lésions de l'utérus infectieuses et surtout traumatiques (IVG ou manœuvres chirurgicales après un accouchement difficile).

# CHAPITRE 4

## Item 50 Pathologie génito-scrotale chez le garçon et chez l'homme : cryptorchidie

### Situations de départ

- 26 Anomalies de la croissance staturo-pondérale.
- 33 Difficulté à procréer.
- 41 Gynécomastie.
- 63 Troubles sexuels et troubles de l'érection.
- 328 Annonce d'une maladie chronique.

### Hiérarchisation des connaissances

Connaissances

47

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Diagnostic positif	Savoir faire le diagnostic à partir de l'interrogatoire et de l'examen clinique des principales pathologies génito-scrotales*
A	Identifier une urgence	Connaître l'urgence de la prise en charge d'une torsion du testicule, d'une fasciite nécrosante des organes génitaux externes, d'un paraphymosis*.
B	Contenu multimédia	Bourse transilluminable, Bourse non transilluminable*
A	Diagnostic positif	Savoir faire le diagnostic de l'orchi-épididymite*
B	Examens complémentaires	Connaître les examens complémentaires à réaliser en cas d'orchi-épididymite*
A	Prise en charge	Connaître la prise en charge de l'orchi-épididymite*
B	Prise en charge	Connaître les principes généraux de la prise en charge d'une torsion du testicule, d'une fasciite nécrosante des organes génitaux externes, d'un phymosis, d'un paraphymosis*
A	Diagnostic positif	Hydrocèle, kyste du cordon : diagnostic*
B	Examens complémentaires	Connaître les indications et non indications de l'imagerie devant une hydrocèle*
A	Diagnostic positif	Testicule non descendu : diagnostic
B	Examens complémentaires	Connaître les indications d'imagerie devant un testicule non descendu
B	Prise en charge	Prise en charge de la cryptorchidie
A	Diagnostic positif	Infections prépuciales, phimosis et paraphimosis : diagnostic*

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Prise en charge	Infections prépuciales, phimosis et paraphimosis : principes de la prise en charge*
A	Diagnostic positif	Torsion du cordon spermatique*
B	Examens complémentaires	Indication et diagnostics différentiels de l'imagerie de torsion du cordon spermatique*
A	contenu multimédia	Photographie d'un phimosis et d'un paraphimosis*

## Cryptorchidie chez l'enfant

- I. Définition
- II. Prévalence
- III. Clinique
- IV. Explorations
- V. Diagnostic étiologique
- VI. Traitement chirurgical
- VII. Suivi pédiatrique

### I. Définition

48

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

### II. Prévalence

**C** La cryptorchidie est très fréquente et touche chaque année 20 % des prématurés, 3 % des nouveau-nés et 1 % des garçons à l'âge d'un an.  
Dans 20 % des cas, la cryptorchidie est bilatérale.  
L'origine de ce défaut de migration du testicule reste le plus souvent inconnue.

### III. Clinique

**A** L'examen clinique recherche des éléments associés à la cryptorchidie :

- micropénis (verge < 2 cm chez un nouveau-né à terme);
- hypospadias;
- autres anomalies : de la ligne médiane, cardiaques, rénales.

Des antécédents familiaux seront recherchés.

## IV. Explorations

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

En cas de cryptorchidie bilatérale, l'urgence est d'éliminer une anomalie du développement sexuel (DSD, *Disorder of Sex Development*) à caryotype 46,XX, dont la plus fréquente est représentée par le bloc enzymatique en 21-hydroxylase.

## V. Diagnostic étiologique

**C** Devant une cryptorchidie, le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital doit être évoqué : il est isolé ou associé à d'autres déficits antéhypophysaires dans le cadre d'un hypopituitarisme congénital. Dans cette dernière situation, il existe souvent un micropénis, un ictere prolongé et des hypoglycémies qui sont une **urgence diagnostique et thérapeutique chez le nouveau-né**.

L'anorchidie est rare, sa physiopathologie est mal comprise.

Quand la cryptorchidie s'associe à un hypospadias, on doit rechercher des anomalies du développement sexuel : dysgénésies testiculaires par défaut précoce du développement testiculaire et présence le plus souvent de dérivés mullériens à l'échographie pelvienne, insensibilité partielle aux androgènes. La cryptorchidie est une anomalie de développement très souvent retrouvée dans les syndromes polymalformatifs.

Il existe des arguments biologiques et épidémiologiques suggérant le rôle d'une exposition pendant la grossesse à des molécules chimiques ayant une activité de perturbateurs endocriniens dans la survenue de la cryptorchidie et des autres anomalies du tractus génital masculin. Le lien de causalité chez un individu donné reste néanmoins difficile à démontrer en dehors d'exposition accidentelle (exemple du Distilbène®).

## VI. Traitement chirurgical

**B** L'abaissement chirurgical avec orchidopexie est à réaliser vers l'âge de 2 ans, en sachant que dans deux tiers des cas la descente testiculaire se fait spontanément dans la première année de vie.

Au-delà de 2 ans, l'abaissement chirurgical est indispensable car la position intra-abdominale du testicule perturbe la spermatogenèse avec risque d'hypofertilité ou d'infertilité à l'âge adulte, et augmente le risque de cancer.

## VII. Suivi pédiatrique

Même si le bilan étiologique initial est négatif, il est impératif de surveiller attentivement l'âge de l'apparition de la puberté chez tous les enfants cryptorchides opérés et de réévaluer la fonction testiculaire et gonadotrope à ce moment, en ayant à l'esprit la possibilité de révélation tardive d'un hypogonadisme hypogonadotrope partiel ou d'une insuffisance testiculaire (cf. Item 37 – Infertilité du couple).

# Cryptorchidie à l'âge adulte

- I. Risques
- II. Circonstances de découverte et examen clinique
- III. Examens complémentaires

## I. Risques

**B** Les conséquences potentielles d'une cryptorchidie de l'adulte sont : l'hypogonadisme, l'infertilité et le cancer du testicule.

## II. Circonstances de découverte et examen clinique

**A** La cryptorchidie peut être découverte par l'examen systématique scrotal ou des orifices inguinaux, lors de l'exploration pour une infertilité ou devant des signes d'hypogonadisme. L'examen scrotal note le caractère uni- ou bilatéral de la cryptorchidie, le volume testiculaire à l'aide de l'orchidomètre, l'absence de masse tumorale suspecte dans la bourse. Des signes endocriniens doivent être recherchés : gynécomastie (cf. Item 244), signes d'hypogonadisme.

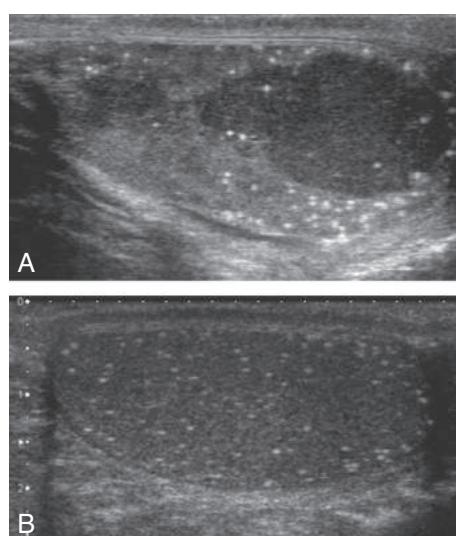
## III. Examens complémentaires

50

**B** Devant une cryptorchidie, l'exploration hormonale recherche un hypogonadisme : FSH, LH, testostérone totale.

Le dosage d'hCG est indiqué devant une tumeur testiculaire révélée par la palpation ou bien l'échographie.

L'échographie scrotale permet la localisation du ou des testicules ectopique(s), précise le volume des testicules et recherche des calcifications (fig. 4.1) ou une tumeur. Le spermogramme recherche une azoospermie ou une oligospermie.



**Fig. 4.1. B** Microlithiasies testiculaires.

Aspects échographiques de microlithiasies testiculaires. Leur nombre supérieur à cinq doit inciter à la vigilance compte tenu de leur association fréquente à des lésions testiculaires malignes. (Source : CEEDMM, 2021.)

**Points clés**

- Toute cryptorchidie nécessite une exploration endocrinienne précoce, à la recherche notamment d'une hyperplasie congénitale des surrénales (bloc en 21-hydroxylase) quand la cryptorchidie est bilatérale.
- La chirurgie est indiquée avant 12 à 18 mois.
- Les patients opérés de cryptorchidie doivent être suivis et revus à la puberté afin d'évaluer le retentissement sur les fonctions gonadiques.
- Toute cryptorchidie peut être associée à une infertilité, un hypogonadisme, un risque secondaire de cancer testiculaire à l'âge adulte.

Connaissances

# CHAPITRE 5

## Item 124 Ménopause et andropause

### Ménopause

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

### Andropause

- I. Symptômes conduisant à une consultation médicale
- II. Affirmer l'hypogonadisme
- III. Différencier un hypogonadisme hypogonadotrope d'une insuffisance testiculaire primitive
- IV. Diagnostic différentiel
- V. Hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis à l'âge adulte
- VI. Conséquences à court, moyen et long terme d'un déficit androgénique lié à l'âge non traité

### Situations de départ

- 21 Asthénie.
- 24 Bouffées de chaleur.
- 25 Hypersudation.
- 26 Anomalies de la croissance staturo-pondérale.
- 33 Difficulté à procréer.
- 41 Gynécomastie.
- 63 Troubles sexuels et troubles de l'érection.
- 94 Troubles du cycle menstruel.
- 113 Puberté précoce ou retardée.
- 306 Dépistage et prévention ostéoporose.
- 320 Prévention des maladies cardiovasculaires.

### Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Définition	Définition de la péri-ménopause et de la ménopause
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître les caractéristiques épidémiologiques de la ménopause naturelle
B	Diagnostic positif	Savoir définir et diagnostiquer une insuffisance ovarienne prématurée
A	Diagnostic positif	Connaître les éléments cliniques positifs et/ou biologiques qui permettent de poser le diagnostic de ménopause
A	Diagnostic positif	Connaître les symptômes du syndrome climatérique
B	Diagnostic positif	Savoir distinguer des bouffées de chaleur typiques et atypiques
A	Diagnostic positif	Connaître les signes d'hypo-estrogénie, d'hyper-estrogénie

Rang	Rubrique	Intitulé
B	Éléments physio-pathologiques	Connaître les effets de la ménopause à court, moyen et long terme
B	Prise en charge	Connaître les principes du traitement hormonal de la ménopause (THM)
B	Prise en charge	Connaître les examens complémentaires nécessaires avant utilisation d'un THM
B	Prise en charge	Connaître les contre-indications du THM
B	Prise en charge	Connaître la balance bénéfice-risque du THM en cas de ménopause naturelle et en cas d'insuffisance ovarienne prématûre et les alternatives au THM
B	Prise en charge	Savoir informer des mesures éducatives et hygiéno-diététiques de la femme ménopausée
A	Diagnostic positif	Savoir que toute métrorragie chez une femme ménopausée doit être explorée afin d'éliminer un cancer endométrial
A	Définition	Connaître la définition de l'andropause ou du déficit androgénique lié à l'âge
B	Éléments physio-pathologiques	Connaître l'évolution de la fonction testiculaire avec l'âge
A	Diagnostic positif	Connaître les éléments cliniques positifs et/ou biologiques qui permettent de poser le diagnostic d'andropause
B	Diagnostic positif	Connaître les principaux diagnostics différentiels des déficits androgéniques liés à l'âge
B	Éléments physio-pathologiques	Connaître les effets à court, moyen et long terme d'un déficit androgénique lié à l'âge non traité

# Ménopause

## I. Définition et diagnostic

### A. Définition

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

La ménopause survient en moyenne vers l'âge de 51 ans, et en moyenne un an plus tôt chez les femmes fumeuses. Elle est précédée d'une phase dite de préménopause ([encadré 5.1](#)) qui est caractérisée par une irrégularité des cycles, d'abord raccourcis puis allongés, une dysovulation puis une anovulation, qui s'installe environ 5 ans avant l'interruption définitive des règles, et parfois déjà quelques bouffées de chaleur.

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

**Encadré 5.1****La préménopause**

**A** Il s'agit d'un état transitoire chez la femme de 40 à 50 ans, où la fonction exocrine de l'ovaire diminue progressivement, avec raréfaction des ovulations précédant leur disparition totale, tandis que persiste de façon incomplète et dissociée sa fonction endocrine. La préménopause peut elle-même être divisée en trois phases.

**Première phase dite de «phase folliculaire courte»**

**B** Cette phase s'installe vers l'âge de 41 à 43 ans. Le premier signe clinique de l'installation de la préménopause est un raccourcissement de la durée des cycles par raccourcissement de la phase folliculaire. Les taux plasmatiques de FSH commencent à s'élever, alors que les taux plasmatiques d'oestradiol (E2) et de LH, le pic ovulatoire de gonadotrophines et la sécrétion de progestérone sont encore normaux. Cette période correspond à une nette réduction de la fertilité.

**Seconde phase dite de «corps jaune inadéquat»**

Elle est caractérisée par l'appauvrissement progressif du capital folliculaire en nombre et en qualité, et par l'inefficacité croissante de la FSH. Les cycles sont longs, les ovulations tardives, la phase lutéale raccourcie et le taux de progestérone diminué. Il existe souvent une hyperœstrogénie relative. Le déséquilibre, aux dépens de la progestérone, favorise œdème (syndrome prémenstruel) et hyperplasie. L'irrégularité des cycles peut être corrigée par l'administration séquentielle d'un progestatif à titre substitutif, du 16<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle.

**Troisième phase**

Elle se traduit par une anovulation. Elle est le témoin de l'épuisement folliculaire. Les concentrations plasmatiques de FSH approchent des valeurs observées après la ménopause. Les fluctuations imprévisibles du taux d'oestradiol aboutissent à des hémorragies de privation irrégulières et espacées. L'administration d'un progestatif 10 jours par mois permet de régulariser les «règles».

**B. Diagnostic**

55

Le diagnostic est clinique : aménorrhée (avec bouffées de chaleur) de plus d'un an chez une femme de plus de 50 ans. *Aucune exploration biologique ne doit être réalisée pour affirmer le diagnostic, sauf en cas d'hystérectomie*, où la femme est obligatoirement aménorrhéique — il faut alors doser simultanément l'oestradiolémie (< 20 pg/ml) et la FSH (élévée, > 40 UI/l).

**B** Pour faire le diagnostic sans attendre systématiquement un an d'aménorrhée, on peut proposer un traitement par progestatif, administré seul, sans œstrogène, 10 jours par mois pendant 3 mois consécutifs ; l'absence de saignement à l'arrêt du progestatif signe dans ce contexte l'hypo-œstrogénie et donc la ménopause.

**A** Avant l'âge de 45 ans de façon systématique et entre 45 et 50 ans en l'absence de présentation clinique typique, le dosage de FSH chez une femme en aménorrhée est systématique pour ne pas méconnaître une autre étiologie de l'aménorrhée

La survenue de l'aménorrhée avec un taux de FSH élevé avant l'âge de 40 ans est pathologique et rentre dans le cadre d'une insuffisance ovarienne prématûrée (IOP), nécessitant des explorations spécialisées (cf. Item 42 – Aménorrhée).

Le terme de ménopause précoce ne doit plus être utilisé et doit être remplacé par celui d'IOP.

**II. Conséquences de la ménopause**

Les conséquences de la ménopause sont résumées dans le tableau 5.1.

**Tableau 5.1.** **B** Conséquences de l'hypo-oestrogénie de la ménopause.

À court terme	À long terme
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bouffées de chaleur</li> <li>– Asthénie, dépression</li> <li>– Sécheresse cutanéomuqueuse</li> <li>– Troubles fonctionnels urinaires</li> <li>– Douleurs ostéoarticulaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Augmentation du risque cardiovasculaire</li> <li>– Déminéralisation osseuse, risque de fractures</li> </ul>

(Source : CEDMM, 2021.)

## A. À court terme

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

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

56

## B. À moyen terme

- B** La ménopause s'accompagne de douleurs ostéoarticulaires fréquentes (environ 40 %), en particulier au niveau des poignets, qui sont liées à la diminution des œstrogènes.

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

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

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

La perte osseuse au cours de la ménopause se surajoute à la perte physiologique de la masse osseuse liée au vieillissement. L'ostéoporose post-ménopausique, liée à la carence œstrogénique, touche surtout l'os trabéculaire, spongieux (vertèbres et poignets), alors que

l'ostéoporose sénile atteint surtout l'os cortical (os longs). L'*ostéodensitométrie* est l'examen de référence pour évaluer le risque fracturaire (pour ses indications et ses modalités de remboursement : cf. Item 128 – Ostéopathies fragilisantes).

## C. À long terme

### 1. Risque cardiovasculaire et ménopause

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

### 2. Ménopause et système nerveux central

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

## III. Traitement hormonal de la ménopause, bénéfices et risques

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) consiste à administrer des œstrogènes chez une femme ménopausée dans le but de contrebalancer les effets de la carence œstrogénique. Il doit être distingué du traitement hormonal substitutif (THS) donné chez une femme jeune pour compenser un déficit œstrogénique (hypogonadismes, qu'ils soient hypergonadotrophiques ou hypogonadotrophiques) et ramener aux taux physiologiques par rapport à une femme de même âge, son taux d'œstradiol.

Un traitement progestatif est associé à l'œstrogénothérapie pour contrecarrer l'effet prolifératif des œstrogènes au niveau endométrial et éviter la survenue d'un cancer de l'endomètre.

L'association de progestérone ou d'un progestatif avec les œstrogènes est impérative chez les femmes non hystérectomisées.

## A. Bénéfices du traitement hormonal de la ménopause

Les bénéfices du THM sont résumés dans le tableau 5.2.

### 1. Bénéfices à court terme

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

**Tableau 5.2.** B Bénéfice du traitement de la ménopause.

Dans l'immédiat	À moyen terme	À long terme
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Suppression des bouffées de chaleur</li> <li>– Sensation de confort physique et psychique</li> <li>– Amélioration de la vie sexuelle</li> <li>– Récupération du dynamisme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Protection contre l'atrophie cutanéomuqueuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Protection contre l'ostéoporose</li> <li>– Effet cardiovasculaire et neurologique ?</li> </ul>

(Source : CEDMM, 2021.)

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

## 2. Bénéfices à long terme

### Prévention de l'ostéoporose

Les œstrogènes entraînent :

- une diminution de la résorption osseuse : de nombreuses études ont montré une moindre diminution de la perte osseuse chez les femmes ménopausées traitées par les œstrogènes (augmentation de 2 à 5 % de la densité minérale osseuse dans les premières années de traitement) ;
- une diminution de l'incidence des fractures ostéoporotiques (diminution de 40 % des fractures du rachis, du poignet et du col fémoral après 5 ans de traitement).

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

58

### Prévention du cancer du côlon

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

### Prévention cardiovasculaire

Un objectif longtemps revendiqué du THM était la prévention des événements cardiovasculaires, mais il n'est pas formellement démontré à ce jour.

### Prévention des troubles cognitifs

L'effet bénéfique du THM n'est pas démontré sur la fonction cognitive chez les femmes de plus de 65 ans.

## B. Risques du traitement hormonal de la ménopause

### 1. Cancer du sein

Son risque de survenue est corrélé à la durée du traitement et à la dose :

- il augmente après 5 ans de traitement ;
- il est d'autant plus important que les femmes sont âgées ;
- il est en moyenne augmenté de 20 à 30 % par le THM après 10 ans d'utilisation.

En chiffres absolus, à l'échelon individuel, le risque de cancer du sein reste minime. Sur 10 000 femmes sans traitement de ménopause, 450 présenteront un cancer du sein entre 50 et 70 ans, alors que sous THM pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires pour 10 000 femmes est de 8. Ce risque n'est présent que chez les utilisatrices en cours de traitement. Il disparaît après l'arrêt du THM, en 2 ans. Le risque de cancer du sein est légèrement supérieur chez les femmes prenant une association d'oestrogènes et de progestatifs que chez celles prenant des oestrogènes seuls.

## 2. Accidents veineux thromboemboliques (AVTE)

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

Lorsque les oestrogènes sont administrés par voie transcutanée, ils ne semblent pas être associés à un risque supérieur d'AVTE.

## 3. Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

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

## 4. Lithiases biliaires

59

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

# IV. Moyens thérapeutiques

## A. Oestrogènes

En France, l'oestrogène utilisé est surtout l'oestrogène naturel, appelé 17 $\beta$ -oestradiol. Il peut être administré par voie orale, par voie percutanée (gel) ou par voie transdermique (patch).

Les oestrogènes administrés par voie percutanée ou transdermique ont l'avantage d'éviter le premier passage hépatique. Cette voie limite l'augmentation des facteurs de la coagulation, ce qui explique peut-être l'absence de surrisque d'accidents veineux thromboemboliques, alors que la voie orale est associée à un excès de risque. Les gels sont appliqués sur les cuisses et/ou le ventre mais jamais les seins. La dose quotidienne de 17 $\beta$ -oestradiol permettant une prévention de l'ostéoporose est de 1 à 2 mg per os ou de 50 à 100  $\mu$ g par voie transdermique.

*Le 17 $\beta$ -oestradiol est habituellement administré au minimum 25 jours par mois,* généralement associé à de la progestérone ou à un progestatif, au moins les 12 derniers jours, parfois en continu (tableau 5.3). Le traitement continu permet de ne pas induire de saignements de privation. En l'absence d'utérus (hystérectomie), le traitement oestrogénique peut être administré seul. Au contraire en présence d'un utérus, l'association à de la progestérone ou un progestatif est obligatoire afin de prévenir le risque d'hyperplasie de l'endomètre et donc de cancer de l'endomètre.

**A** L'adaptation de la dose d'oestrogène se fait sur la clinique et non sur des dosages hormonaux. Les signes de sous-dosages ou de surdosages sont mentionnés dans le tableau 5.4. Les signes de sous-dosage en oestrogène sont essentiellement la persistance des bouffées de chaleur, les signes de surdosage sont la tension mammaire.

**Tableau 5.3.** **B** Schémas de traitement.

Traitement séquentiel	Traitement combiné discontinu	Traitement combiné continu*
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>\text{Estradiol}</math> de J1 à J25 du mois</li> <li>– Progestérone ou progestatif de J14 à J25 du mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>\text{Estradiol}</math> et progestérone ou progestatif de J1 à J25 du mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>\text{Estradiol}</math> et progestérone avec un progestatif tous les jours sans interruption</li> </ul>

\* « Traitement sans saignements de privation ».

(Source : CEDMM, 2021.)

**Tableau 5.4.** **A** Comment apprécier le dosage d'œstrogènes ?

Signes de surdosage en œstrogènes	Signes de sous-dosage en œstrogènes
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tension douloureuse des seins</li> <li>– Prise de poids</li> <li>– Gonflement abdominal</li> <li>– Nervosité, irritabilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Persistance ou réapparition des bouffées de chaleur</li> <li>– Fatigue</li> <li>– Céphalées</li> <li>– Manque de tonus, état dépressif</li> <li>– Douleurs articulaires</li> <li>– Troubles urinaires</li> <li>– Sécheresse vaginale</li> </ul>

(Source : CEDMM, 2021.)

## B. Progestérone ou progestatifs

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

Ils peuvent être administrés per os, par voie vaginale ou rarement en transdermique.

Une hémorragie de privation survient lors de la période d'interruption du THM chez environ 20 % des femmes traitées. Ce saignement est fonctionnel et ne justifie donc pas d'exploration. Si les saignements surviennent pendant la période des 25 jours de traitement, ils doivent être considérés comme possiblement organiques et déclencher des explorations (échographie pelvienne, hystéroskopie) à la recherche d'une cause comme un polype ou un cancer endométrial.

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

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

### A. Contre-indications

#### 1. Cancer du sein et de l'endomètre

Le cancer du sein est un cancer hormonodépendant dont la prolifération est favorisée par les œstrogènes. Il contre-indique formellement l'utilisation d'une œstrogénothérapie.

Un cancer du sein doit être systématiquement éliminé avant toute prescription d'œstrogènes par l'examen clinique et la réalisation d'une mammographie.

Le dépistage du cancer du sein sera, par ailleurs, un élément essentiel de la surveillance du traitement hormonal de la ménopause. Les antécédents familiaux de cancer du sein, en particulier parmi les apparentés au premier degré (mère, sœur), peuvent constituer une contre-indication relative.

Il existe également d'autres tumeurs œstrogénodépendantes connues ou suspectées, par exemple le cancer de l'endomètre, qui représentent autant de contre-indications au THM.

## 2. Antécédents thromboemboliques

### Artériels

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

### Veineux

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

## 3. Autres

Les autres contre-indications du THM sont :

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

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

## B. Indications et mise en route du traitement hormonal de la ménopause

### 1. Interrogatoire et examen clinique rigoureux (tableau 5.5)

L'interrogatoire :

- confirme la réalité de la ménopause et apprécie l'importance des signes de carence œstrogénique;
- recherche les facteurs de risque cardiovasculaire et les antécédents thromboemboliques veineux ou artériels;
- recherche les antécédents personnels et familiaux de cancer du sein ou de l'endomètre.

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

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

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

**Tableau 5.5.** **B** Bilan avant la prescription d'un traitement hormonal de la ménopause.

Interrogatoire	Examen physique	Mammographie	Bilan sanguin
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antécédents personnels et familiaux :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• de cancer</li> <li>• métaboliques</li> <li>• vasculaires</li> </ul> </li> <li>– Signes de carence œstrogénique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Poids, pression artérielle</li> <li>– Palpation des seins</li> <li>– Examen gynéologique</li> <li>– Frottis cervicovaginal</li> </ul>	– Systématique	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cholestérol</li> <li>– Triglycérides</li> <li>– Glycémie</li> </ul>

(Source : CEDMM, 2021.)

## 2. En pratique



### Haute Autorité de la Santé (juillet 2014)

**B** La HAS propose un maintien des remboursements des traitements de ménopause mais recommande des doses minimales et une durée limitée. La HAS rappelle que les risques connus de ces traitements se confirment et recommande un traitement aux doses les plus ajustées et le plus court possible, réévalué au moins chaque année.

62

### En présence de troubles fonctionnels

Lorsque des troubles fonctionnels liés à la carence œstrogénique sont gênants ou considérés comme tels, un THM peut être instauré en première intention, si la patiente le souhaite, à la dose minimale efficace et tant que durent les symptômes. Dans cette indication, le bénéfice/risque du THM reste favorable à court terme (moins de 5 ans).

### En présence de risques élevés d'ostéoporose

Chez les femmes ménopausées ayant un risque élevé de fractures ostéoporotiques et éventuellement après mesure de la densité minérale osseuse (DMO), un THM peut être administré en deuxième intention en cas d'intolérance ou de contre-indications aux autres traitements indiqués dans l'ostéoporose (cf. Item 128 – Ostéopathies fragilisantes).

Le THM doit être instauré à la ménopause, le plus précocement possible.

### En l'absence de trouble fonctionnel

Chez les femmes ne présentant ni trouble fonctionnel ni facteur de risque d'ostéoporose, le THM ne doit pas être prescrit de manière systématique. Il doit être décidé au cas par cas, en fonction de la situation et des souhaits de la femme, en l'informant de l'ensemble des bénéfices attendus et des risques potentiels.

## VI. Surveillance et durée du traitement

### A. Après quelques mois de traitement

Une nouvelle consultation est nécessaire à 3–6 mois, pour évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement, pour vérifier le bon dosage de l'œstrogénothérapie (tableau 5.4) :

- une dose insuffisante d'œstrogènes se traduit par une persistance des bouffées de chaleur, éventuellement d'autres symptômes du climatère et une sécheresse vaginale;
- le surdosage en œstrogènes est très souvent accompagné de l'apparition de tension et de douleurs mammaires (mastodynies); dans ce cas, la dose d'œstrogènes doit être diminuée.

## B. À moyen terme

La surveillance comprend, outre l'examen clinique tous les 6 à 12 mois, une mammographie tous les 2 ans et un frottis cervicovaginal tous les 3 ans. L'échographie pelvienne voire l'hystéroskopie seront réalisées en cas de saignements utérins anormaux.

À l'heure actuelle, la durée recommandée de traitement est de 5 ans, avec réévaluation tous les ans du rapport bénéfice/risque. L'arrêt du traitement est mieux supporté quand il est progressivement dégressif.

## VII. Alternatives thérapeutiques au traitement hormonal

Ces alternatives sont utiles en cas de contre-indications au THM classique.

### A. Modulateurs spécifiques du récepteur des œstrogènes (SERM)

Il s'agit de molécules capables de se comporter comme des anti-œstrogènes dans certains tissus cibles et comme des œstrogènes dans d'autres tissus. Un exemple est le raloxifène qui possède les effets bénéfiques de l'œstradiol au niveau de l'os et du système cardiovasculaire, alors qu'il se comporte comme un anti-œstrogène au niveau de l'endomètre et du sein. Parmi ses inconvénients, sous raloxifène, les bouffées de chaleur persistent, voire sont augmentées, et il existe des effets prothrombotiques (RR = 3) proche du THM. Ce produit n'est pas pris en charge par la Sécurité sociale.

### B. Autres molécules

La tibolone est un progestatif qui a une activité triple : œstrogénique, progestative et androgénique. Il diminue les bouffées de chaleur, améliore la trophicité vaginale et la DMO. Toutefois, il a les contre-indications des œstrogènes sur le cancer du sein, les effets métaboliques délétères des nor-stéroïdes et un effet prothrombotique. Ce produit n'est pas pris en charge par la Sécurité sociale.

Lorsque les bouffées de chaleur sont très symptomatiques, en cas de contre-indication aux œstrogènes, plusieurs molécules peuvent être proposées : certains proposent des traitements par bêta-alanine ou par des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine à faible dose qui on fait la preuve de leur efficacité contre placebo chez des femmes ayant une contre-indication au THM. Les dérivés de soja contenant des phyto-œstrogènes n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité.

En cas d'ostéoporose, outre une thérapeutique vitaminocalcique, un traitement par les bisphosphonates peut être proposé (cf. Item 128 – Ostéopathies fragilisantes).

### À ne pas oublier

Chez toutes les femmes ménopausées, surtout celles ayant une contre-indication ou une non-indication aux œstrogènes, il est possible de proposer un traitement local par œstrogènes (ovules ou crèmes) afin de préserver une bonne trophicité du tractus urogénital.

À l'instauration du THM, il est nécessaire :

- de réaliser le dépistage et la prise en charge des différents facteurs de risque cardiovasculaire, de façon à limiter la survenue d'événements cardiovasculaires indésirables, favorisés par la carence œstrogénique chronique; l'arrêt du tabac doit être envisagé;
- de promouvoir un exercice physique régulier, une alimentation riche en calcium et un régime supplémenté en vitamine D, afin de limiter les autres facteurs de risque d'ostéoporose et d'ostéoporose.

## VIII. Conclusion

Le THM a été préconisé très largement dans les années 1980–1990 à beaucoup de femmes ménopausées. La publication d'études prospectives randomisées versus placebo a permis ces vingt dernières années de confirmer l'efficacité de ce traitement sur la prévention du risque fracturaire lié à l'ostéoporose ménopausique, mais elle a fait apparaître un surrisque vasculaire avec des œstrogènes par voie orale, surtout chez des femmes à risque vasculaire, ainsi qu'une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées.

L'efficacité du traitement sur les manifestations climatériques est supérieure à toute autre thérapeutique. Ainsi, la prescription du THM est à envisager chez toute femme symptomatique qui le souhaite, à condition qu'elle ne présente pas de contre-indication, que la nécessité du traitement soit régulièrement évaluée et que la patiente soit clairement informée des bénéfices et risques du traitement.

### Points clés

- La ménopause est un processus physiologique, survenant vers l'âge de 51 ans, défini par la disparition des règles depuis au moins un an, associé à un syndrome climatérique (bouffées de chaleur). Biologiquement, l'œstradiol est bas, les gonadotrophines (FSH++) élevées, en rapport avec la perte du capital folliculaire.
- Le diagnostic est cependant clinique et ne nécessite pas de dosages hormonaux, sauf en cas d'antécédent d'hystérectomie.
- Les conséquences de la carence œstrogénique sont : un syndrome climatérique associant bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale, troubles du sommeil et de l'humeur; une perte osseuse favorisant les fractures ostéoporotiques; un risque cardiovasculaire plus important.
- Les effets du THM ont été récemment réévalués par de nombreuses études anglo-saxonnes : il améliore notamment le syndrome climatérique et donc la qualité de vie; il diminue la résorption osseuse et prévient les fractures (mais l'effet protecteur est limité à la période d'utilisation).
- Dans les études anglo-saxonnes randomisées, réalisées chez des femmes de plus de 60 ans recevant des œstrogènes oraux et un progestatif de synthèse peu utilisé en France, il n'a été observé ni effet protecteur sur la survenue des événements cardiovasculaires (coronariens ou vasculaires cérébraux), tant en prévention primaire que secondaire, ni effet démontré sur la fonction cognitive.
- Le traitement hormonal est associé à une augmentation de 20 à 30 % de l'incidence du cancer du sein et, en cas de traitement œstrogénique oral, à un doublement du risque d'accident veineux thromboembolique.

- Le rapport bénéfice/risque du THM doit donc être discuté de façon individuelle, et si l'indication est retenue (après vérification des contre-indications), on recommande maintenant de proposer le THM pour une période limitée et de renforcer par ailleurs les conseils hygiéno-diététiques (exercice, apport vitaminocalcique, arrêt du tabac).
- On utilise le 17 $\beta$ -œstradiol par voie percutanée ou orale, 20 jours par mois, associé à la progestérone naturelle ou à un dérivé non androgénique, au minimum 12 jours par mois.
- La réévaluation du traitement et de son indication doit être au moins annuelle et la surveillance mammaire attentive (examen clinique tous les 6 mois, mammographie tous les 2 ans).

### Pour en savoir plus



Traitements hormonaux de la ménopause. HAS, juillet 2014.  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause)

## Andropause

**A** Le terme « andropause » est couramment utilisé pour désigner la baisse de la testostérone circulante à partir de l'âge de 40 ans chez l'homme. Un autre terme en vogue est celui d'« hypogonadisme » de l'homme âgé ou de déficit androgénique partiel du sujet âgé — connu sous le sigle anglais de PADAM (*Partial Androgen Deficiency in Aged Male*) ou DALA (déficit androgénique lié à l'âge) en français.

**B** Des études transversales et longitudinales ont en fait montré que chez la majorité des hommes mûrs ou âgés, la baisse de la testostérone circulante est inconstante ou relativement modérée lorsqu'ils sont en bonne santé et non obèses. De plus, pour une tranche d'âge donnée, il existe une importante variabilité des valeurs des concentrations de testostérone chez les hommes normaux (fig. 5.1). L'obésité et des comorbidités associées, en particulier vasculaires, peuvent entraîner une diminution de la testostérone.

Le mécanisme de la baisse de la testostérone chez l'homme âgé n'est pas connu avec précision, mais il semble qu'il comprenne à la fois une atteinte de la commande hypophysaire et une altération directe des fonctions testiculaires intervenant dans la sécrétion de testostérone.

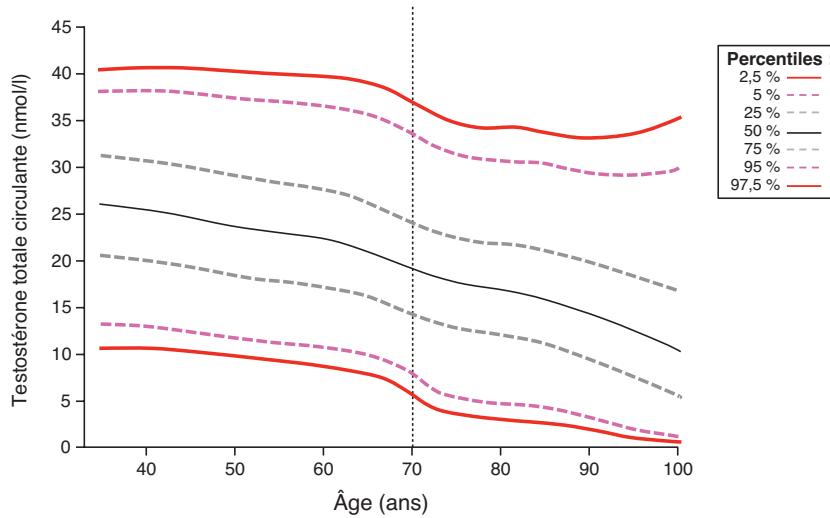
Une baisse cliniquement significative de la testostérone totale circulante ne semble concerner qu'une minorité d'hommes (4,1 % dans l'étude EMAS, *European Male Aging Study*). Mais la prévalence augmente avec l'âge : 0,6 % entre 50 et 59 ans, 3,2 % entre 60 et 69 ans et 5,1 % entre 70 et 79 ans.

Le rôle du médecin est d'identifier les situations où la baisse de la testostérone est cliniquement significative : c'est-à-dire qu'elle altère la qualité de vie de façon spécifique et/ou révèle un hypogonadisme réel. Dans ces cas s'impose toujours une enquête étiologique et les symptômes peuvent être améliorés par une androgénothérapie (fig. 5.2).

Traitements hormonaux de la ménopause. HAS, juillet,  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1754596/fr/  
traitements-hormonaux-de-la-menopause](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause); 2014.

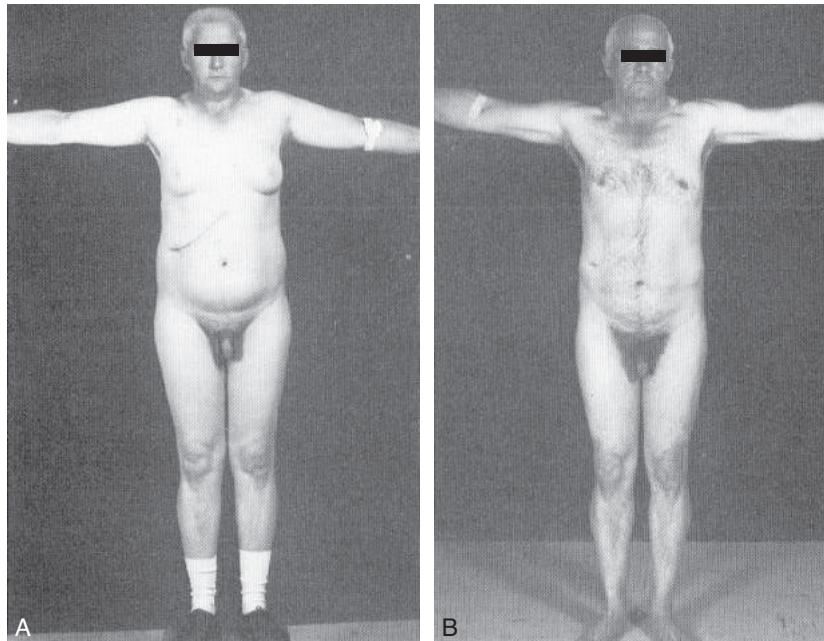
Connaissances

65.e1



**Fig. 5.1. B** Évolution de la concentration de testostérone totale circulante chez des hommes en fonction l'âge.

(Source : CEEDMM, 2021, adapté de Handelsman, 2015.)



**Fig. 5.2. C** Hypogonadisme.

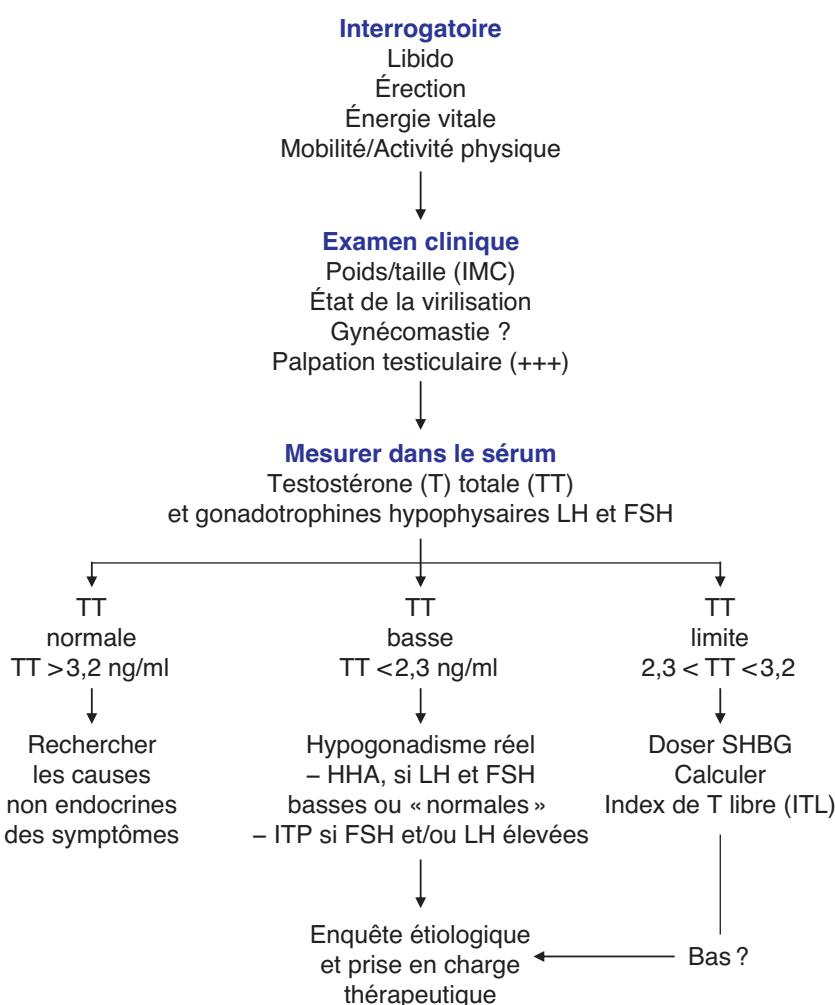
A. Hypogonadisme typique chez un homme de 57 ans chez qui a été découvert un syndrome de Klinefelter devant son aspect (caryotype 47,XXY). À l'interrogatoire, le patient signalait une libido quasiment inexiste depuis des décennies. Noter l'aspect gynoïde et la gynécomastie. B. À droite, modification de l'aspect du patient après traitement par la testostérone. (Source : CEEDMM, 2021.)

## I. Symptômes conduisant à une consultation médicale

**A** Les symptômes révélant un hypogonadisme chez l'homme sont variables. Certains, par leur spécificité, sont évocateurs, comme la diminution de la libido et de l'activité sexuelle. D'autres bien qu'orientant vers la recherche d'un hypogonadisme sont moins spécifiques, comme les troubles de l'érection. Ces derniers peuvent en effet survenir très souvent chez des sujets eugonadiques (avec testostérone plasmatique normale) mais avec des comorbidités. Enfin, des symptômes très peu spécifiques comme le manque d'entrain, la diminution de la force et de l'activité physiques et la dépression ont été associés à l'« andropause », mais leur valeur sémiologique est remise en cause.

## II. Affirmer l'hypogonadisme

Pour démontrer l'existence d'un hypogonadisme, il faut mettre en évidence une baisse significative de la testostérone circulante (fig. 5.3).



**Fig. 5.3. A** Conduite à tenir devant un homme se plaignant de signes d'hypogonadisme.

HHA : hypogonadisme hypogonadotrophique acquis ; ITP : insuffisance testiculaire primitive. (Source : CEEDMM, 2021.)

Les seuils diagnostiques ont été beaucoup discutés dans la littérature médicale au cours de ces trente dernières années. Il existe à l'heure actuelle des consensus des sociétés savantes internationales (endocrinologie, urologie) :

- le diagnostic d'hypogonadisme pourrait être raisonnablement suspecté en dessous d'une testostérone totale de **3,2 ng/ml [11 nmol/l]**;
- pour certains experts, une valeur inférieure à **2,3 ng/ml [8 nmol/l]** serait associée de façon significative à des signes cliniques évoquant un déficit en testostérone et aurait une très bonne spécificité.

Le dosage de la testostérone totale est suffisant dans la plupart des cas, le dosage de testostérone biodisponible ne devant pas être réalisé. En cas de doute dans l'interprétation du dosage (en particulier en situation d'obésité), le dosage de la SHBG avec calcul de la fraction libre de testostérone peut s'avérer utile.

### III. Différencier un hypogonadisme hypogonadotrope d'une insuffisance testiculaire primitive

Une fois que le diagnostic positif d'hypogonadisme réel est établi, la deuxième étape est d'en déterminer le cadre étiologique, c'est-à-dire de préciser s'il s'agit d'une atteinte testiculaire primitive ou d'un déficit hypophysaire en gonadotrophines.

Cette étape fait appel à la mesure des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH :

- en présence d'une baisse de la testostérone totale, lorsque la concentration de ces deux hormones hypophysaires est élevée, il s'agit d'une **insuffisance testiculaire primitive**, ou hypogonadisme hypergonadotrope (le plus souvent avec une  $FSH > LH$ );
- si la testostérone totale est basse et si LH et/ou FSH sont dans les valeurs normales (inappropriées) ou basses, on est en face d'un **hypogonadisme hypogonadotrope (central)**.

**B** Dans cette dernière éventualité, il est obligatoire d'évaluer l'ensemble des fonctions anté-hypophysaires pour ne pas méconnaître une insuffisance hypophysaire et tout particulièrement une insuffisance corticotrope par déficit en ACTH qui pourrait exposer le patient à une décompensation aiguë (cf. Item 245 – Insuffisance surrénale). Une autre priorité est de dépister une hyperprolactinémie (cf. Item 244 – Adénome hypophysaire). Dans ce contexte, une imagerie par IRM de la région hypothalamo-hypophysaire doit être réalisée pour dépister un processus expansif de la région hypothalamo-hypophysaire (+++).

### IV. Diagnostic différentiel

Devant un profil hormonal d'insuffisance testiculaire primitive, il faudra, à l'aide de l'interrogatoire et de l'examen clinique, rechercher des arguments en faveur des étiologies indiquées dans le tableau 5.6. Des antécédents de traumatisme de la région scrotale seront recherchés ainsi que des traitements gonadotoxiques (chimiothérapie  $\pm$  radiothérapie) ou des infections. La palpation du volume testiculaire sera systématique à la recherche d'une hypotrophie. Lorsque le volume testiculaire est très diminué ( $< 4 \text{ ml}$ ), il est utile de demander un caryotype pour dépister une maladie chromosomique ayant pu passer inaperçue (cf. fig. 5.2).

**Tableau 5.6.** **B** Étiologie des insuffisances testiculaires primitives pouvant être découvertes à l'âge adulte.

Causes lésionnelles	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Toxiques et traumatiques (les plus fréquentes) :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• chimiothérapie anticancéreuse (+++) (chez l'enfant ou l'adulte)</li> <li>• radiations ionisantes (+++) (chez l'enfant ou l'adulte)</li> <li>• alcoolisme chronique (+++)</li> <li>• perturbateurs endocriniens</li> <li>• traumatisme testiculaire bilatéral</li> <li>– Castration chirurgicale bilatérale</li> <li>– Torsion testiculaire bilatérale</li> <li>– Orchites ourliennes</li> <li>– Autres : gonococcie, sarcoïdose, polyendocrinopathies auto-immunes</li> </ul> </li> </ul>
Malformations, dysgénésies	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cryptorchidie bilatérale</li> </ul>
Causes chromosomiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Syndrome de Klinefelter (+++) (caryotype 47,XXY dans plus de 90 % des cas)</li> <li>– Anomalies des gonesomes plus rares (47,XYY, 48,XXYY, etc.)</li> <li>– Hommes 46,XX avec translocation d'une portion du chromosome Y contenant la séquence de détermination testiculaire <i>SRY</i></li> <li>– Anomalies des autosomes (délétions, translocations)</li> </ul>
Insuffisance testiculaire liée à la sénescence	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Avec déficit de l'axe hypothalamo-hypophysaire, appelé aussi déficit androgénique partiel des hommes âgés ou « Andropause »</li> </ul>
Causes génétiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Exceptionnellement révélées à l'âge adulte</li> </ul>

(Source : CEEDEMM, 2021.)

## V. Hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis à l'âge adulte

69

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis à l'âge adulte (HHA) ont pour causes les plus fréquentes les adénomes hypophysaires (cf. Item 244 – Adénome hypophysaire), en particulier les prolactinomes, ainsi que d'autres processus tumoraux de la région comme les craniopharyngiomes, les méningiomes, etc.

Cependant, il ne faut pas oublier que d'autres étiologies peuvent être en cause comme les processus infiltratifs ou les surcharges (respectivement les hypophysites ou l'hémochromatose). À côté des classiques lésions chirurgicales et radiothérapeutiques de la région sellaire, une origine post-traumatique est de plus en plus recherchée (accident de la voie publique avec traumatisme crânien). Certains traitements médicamenteux peuvent aussi provoquer des HHA : citons les corticoïdes, les analogues de la GnRH utilisés dans le traitement du cancer de la prostate ou les stéroïdes anabolisants utilisés en automédication, dans le cadre du dopage ou pour améliorer les « performances sexuelles ».

Les causes les plus importantes d'HHA sont résumées dans le tableau 5.7.

**A** Les manifestations cliniques de l'HHA dépendent de la profondeur et de la durée du déficit gonadotrope. Un des meilleurs signes cliniques est la perte de la libido.

Cette baisse de la libido s'accompagne parfois ou est confondue avec des troubles de l'érection.

L'examen clinique peut être sans particularité quand l'HHA est récent.

La diminution de la pilosité et du volume testiculaire tout comme la diminution des masses musculaires n'interviennent que lorsque le déficit en gonadotrophines hypophysaires est ancien et profond, comme dans certains cas d'adénomes hypophysaires.

**B** L'exploration hormonale montre habituellement une baisse importante de la testostérone totale sérique associée à une baisse des gonadotrophines, mais ces dernières peuvent demeurer dans l'intervalle des valeurs de référence pour l'âge.

**Tableau 5.7.** **B** Étiologie des hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis.

Tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Craniopharyngiome</li> <li>– Adénomes hypophysaires de tous types</li> <li>– Dysgerminomes, gliomes</li> <li>– Métastase hypophysaire (avec diabète insipide)</li> </ul>
Processus infiltratifs hypothalamo-hypophysaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hémochromatose (surtout par mutation de <i>HFE</i>, à révélation tardive)</li> <li>– Sarcoïdose</li> <li>– Hypophysite lymphocytaire ou infundibulite</li> <li>– Histiocytose</li> </ul>
Causes iatrogéniques et traumatiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire</li> <li>– Radiothérapie hypophysaire ou encéphalique</li> <li>– Traumatisme crânien (prévalence peut-être sous-estimée)</li> </ul>
Causes fonctionnelles	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hyperprolactinémie</li> <li>– Carence nutritionnelle (anorexie mentale, maladies chroniques, activité physique excessive avec malnutrition relative)</li> <li>– Hypercortisolisme (Cushing), quelle qu'en soit l'étiologie</li> <li>– Tumeurs testiculaires ou surréaliennes sécrétant des œstrogènes (gynécomastie associée)</li> <li>– Médicamenteuses : androgènes ou anabolisants (dopage), œstroprogesteratifs agonistes de la GnRH (pour traitement de cancer de la prostate), corticoïdes à forte dose</li> </ul>

(Source : CEEDMM, 2021.)

## VI. Conséquences à court, moyen et long terme d'un déficit androgénique lié à l'âge non traité

Les principaux effets du déficit androgénique lié à l'âge non traité sont résumés dans le tableau 5.8. Ils ne sont pas limités à la seule fonction de reproduction (diminution de la sexualité et de la libido, moindre rendement de la gamétogenèse).

Il existe des modifications de la composition corporelle avec diminution de la masse maigre, augmentation de la masse grasse et diminution de la force musculaire.

Il existe un risque accru de chutes, indépendamment des indices de performance physique et de fragilité. La prévalence de l'ostéoporose est plus élevée chez les hommes ayant des taux bas de testostérone, avec notamment une augmentation du risque de fractures non vertébrales (cf. Item 128 – Ostéopathies fragilisantes).

La plupart des études ont conclu à un effet du déficit androgénique sur l'aggravation du déclin cognitif et une augmentation des symptômes dépressifs.

Il existe une intrication forte entre l'hypogonadisme masculin lié à l'âge et l'existence d'un syndrome métabolique avec augmentation de l'insulinorésistance et du risque de diabète de type 2 incident.

Enfin, il a été montré dans de nombreuses études que des taux bas de testostérone étaient significativement corrélés à la survenue d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux ou d'autres atteintes vasculaires fatales ou non fatales, avec un surrisque de mortalité cardiovasculaire chez les patients dont les taux de testostérone sont inférieurs à 8 nmol/l [230 ng/dl] : × 2,3 de manière globale et × 3,2 chez les patients symptomatiques. Pour autant, il est probable que le déficit androgénique soit plus un marqueur de risque cardiovasculaire qu'un facteur de risque cardiovasculaire en lui-même.

**Tableau 5.8.** **B** Signes cliniques le plus fréquemment observés en cas d'hypogonadisme masculin lié à l'âge.

Symptômes les plus spécifiques	Symptômes plus généraux
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diminution du désir sexuel et de l'activité sexuelle</li> <li>– Diminution des érections spontanées</li> <li>– Dysfonction érectile</li> <li>– Bouffées de chaleur, hypersudation</li> <li>– Diminution du volume testiculaire</li> <li>– Dépilation pubienne, diminution de la fréquence de rasage</li> <li>– Augmentation de l'IMC, majoration de l'adiposité viscérale</li> <li>– Perte de taille, fractures à basse cinétique, diminution de la densité minérale osseuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Perte d'élan vital, manque d'initiative et de motivation</li> <li>– Éjaculation retardée</li> <li>– Diminution de la masse musculaire et de la force musculaire</li> <li>– Diminution des performances physiques</li> <li>– Anémie modérée (normochrome, normocytaire)</li> <li>– Humeur dépressive, irritabilité</li> <li>– Difficultés de concentration, troubles mnésiques</li> <li>– Somnolence, troubles du sommeil</li> </ul>

### Points clés

- Chez la majorité des hommes mûrs ou âgés, la baisse de la testostérone est inconstante ou modérée lorsqu'ils sont en bonne santé et non obèses.
- L'obésité et les comorbidités sont un facteur fréquent de baisse de la testostérone.
- La majorité des symptômes associés à l'« andropause » sont non spécifiques et peu influencés par l'administration de testostérone.
- Les signes plus spécifiques d'hypogonadisme sont les troubles de l'érection avec diminution de l'érection matinale et diminution des pensées sexuelles.
- La mise en évidence d'une baisse de la testostérone totale circulante impose la recherche d'une cause avant toute androgénothérapie.
- L'hypogonadisme lié à l'âge est associé à un surrisque d'ostéoporose, de syndrome métabolique et d'événements cardiovasculaires.

Connaissances

71

### Pour en savoir plus

- Basaria S, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363:109–22.
- Handelsman DJ, et al. Age-specific population centiles for androgen status in men. *Eur J Endocrinol* 2015;173:809–17.
- Huhtaniemi IT. Andropause – Lessons from the European Male Ageing Study. *Ann Endocrinol (Paris)* 2014;75:128–31.
- Rastrelli G, et al. EMAS Study Group. Development of and recovery from secondary hypogonadism in aging men: prospective results from the EMAS. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3172–82.
- Snyder PJ, et al. Testosterone Trials Investigators. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016;374:611–24.
- Wu FC, et al. EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363:123–35.

# CHAPITRE 6

## Item 126 Trouble de l'érection

- I. Physiologie
- II. Définition
- III. Conduite diagnostique devant un trouble de l'érection
- IV. Étiologie
- V. Prise en charge thérapeutique d'un trouble de l'érection

### Situations de départ

- 21 Asthénie.
- 24 Bouffées de chaleur.
- 33 Difficulté à procréer.
- 41 Gynécomastie.
- 63 Troubles sexuels et troubles de l'érection.
- 113 Puberté précoce ou retardée.
- 306 Dépistage et prévention ostéoporose.
- 320 Prévention des maladies cardiovasculaires.

Connaissances

73

### Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif	
A	Définition	Savoir définir les différents types de dysfonction érectile et connaître leurs étiologies	Organique, psychogène, mixte, iatrogène	
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître les structures anatomiques et les mécanismes de l'érection		
B	Diagnostic positif	Savoir faire le bilan clinique d'une dysfonction érectile	Caractérisation, sévérité, retentissement, couple, facteurs favorisants	
B	Diagnostic positif	Savoir diagnostiquer une maladie de Lapeyronie		
A	Identifier une urgence	Savoir identifier un priapisme		
B	Étiologie	Connaître les causes du priapisme	Priapisme à bas débit, priapisme à haut débit	
A	Examens complémentaires	Connaître le bilan de première intention d'une dysfonction érectile		

### I. Physiologie

**B** L'érection est un processus neuro-tissulo-vasculaire qui survient lors d'un stimulus sensoriel érotique parvenant à l'hypothalamus ou de manière réflexe. Il induit une inhibition du tonus sympathique et une libération d'oxyde nitrique (NO) à partir des terminaisons nerveuses et de l'endothélium érectile. Cette relaxation des muscles lisses permet le remplissage des sinusoides

caverneux et le développement de l'érection. L'inhibition du drainage veineux est un phénomène passif lié à la compression des plexus veineux par les sinusoides caverneux dilatés et qui contribue au maintien de l'érection. Ainsi, le processus complexe de l'érection nécessite une dilatation artérielle et une relaxation des muscles lisses (cf. infra).

En résumé, l'érection nécessite :

- un réseau vasculaire fonctionnel (le trouble de l'érection est un marqueur vasculaire clinique);
- un appareil musculaire lisse fonctionnel;
- une réduction suffisante du retour veineux;
- un signal nerveux fonctionnel;
- un environnement hormonal adéquat;
- un psychisme adéquat.

## II. Définition

**A** Le trouble de l'érection, ou dysfonction érectile, est défini comme une incapacité persistante à obtenir ou à maintenir une érection permettant un rapport sexuel satisfaisant.

Il résulte souvent de facteurs multiples et intriqués.

L'âge est un facteur de risque majeur, dont l'influence s'explique par :

- des déficits neurosensoriels d'installation progressive;
- une baisse progressive, physiologique, du taux de testostérone;
- l'apparition de comorbidités associées : maladies cardiovasculaires, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémies et prise médicamenteuse (usage d'antihypertenseurs notamment).

L'insuffisance rénale, la dialyse rénale, les troubles mictionnels, la chirurgie ou les traumatismes pelviens, la consommation d'alcool et de tabac, les états anxiodépressifs sont aussi des facteurs de risque de trouble de l'érection, qui peut être alors le seul indicateur d'une comorbidité.

74

## III. Conduite diagnostique devant un trouble de l'érection

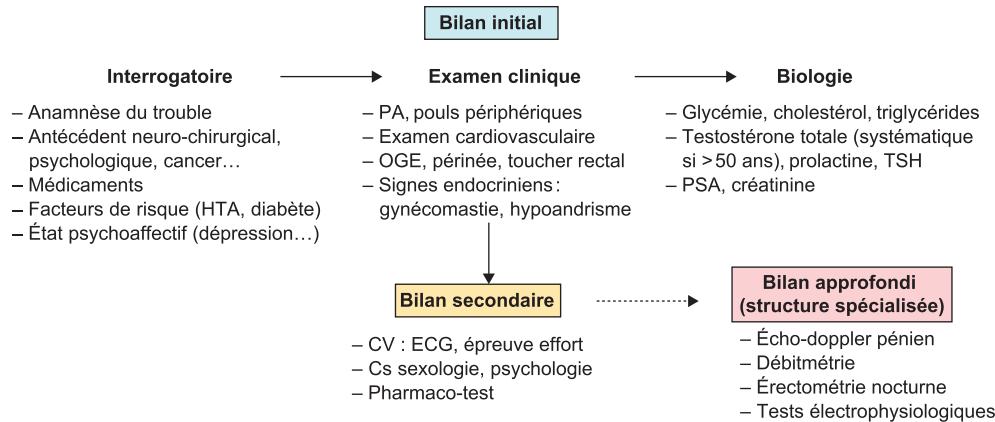
**B** La conduite diagnostique est schématisée dans la figure 6.1.

Ses objectifs sont :

- de préciser l'importance du trouble et son retentissement sur la qualité de vie dans tous ses paramètres (psychoaffectif, conjugal et socioprofessionnel);
- de rechercher des éléments anamnestiques, cliniques et médicamenteux en faveur de l'étiologie de la dysfonction érectile;
- d'identifier ou de dépister des facteurs de risque d'un trouble de l'érection par l'interrogatoire et les examens paracliniques ou biologiques.

### A. Bilan initial

Ces investigations sont résumées par le « bilan initial » (fig. 6.1). La synthèse de ces éléments permet d'établir le profil du patient ainsi que la stratégie thérapeutique envisagée.



**Fig. 6.1. B** Conduite diagnostique devant un dysfonctionnement érectile.

OGE, organes génitaux externes ; Cs, consultation ; CV, bilan cardiovasculaire. (Source : CEEDMM, 2021.)

## 1. Critères diagnostiques et pronostiques d'un trouble de l'érection

Diagnostic positif : le trouble de l'érection est d'abord un diagnostic d'interrogatoire, qui permet de confirmer la plainte du patient sur le manque de rigidité de son érection.

Il importe d'emblée de distinguer le trouble de l'érection d'autres troubles sexuels :

- perte du désir sexuel (en posant au patient la question de son intérêt pour la sexualité) ;
- troubles de l'éjaculation (trop rapide, retardée voire absente ?) ;
- douleurs lors des rapports (pendant l'érection, l'éjaculation ?) ;
- anomalies morphologiques ressenties par le patient (dysmorphophobie) ou réelles (petite verge, déformation, asymétrie des corps caverneux ou maladie de La Peyronie, à vérifier lors de l'examen clinique).

## 2. Caractérisation du trouble érectile

Le trouble de l'érection confirmé, d'autres critères diagnostiques et pronostiques sont alors recherchés :

- le caractère primaire (existant depuis le début de la vie sexuelle) ou secondaire (acquis après une vie sexuelle satisfaisante) du trouble érectile ;
- le caractère brutal (qui impose de rechercher une circonstance déclenchante), qui est en faveur d'une cause psychologique prédominante, ou progressif, qui oriente davantage vers une cause organique ;
- le caractère permanent ou situationnel (selon le lieu, la partenaire) ;
- la persistance d'érections nocturnes et/ou matinales spontanées en dehors de toute stimulation sexuelle, qui est en faveur d'une intégrité neuro-tissulo-vasculaire : l'interrogatoire recherchera un trouble psychogène à l'origine de la dysfonction ;
- la sévérité du trouble érectile, qui s'apprécie :
  - par le délai entre l'apparition du trouble et la consultation (la difficulté de la prise en charge semble corrélée à la longueur de ce délai) ;
  - par l'existence ou non d'une capacité érectile résiduelle (avec une rigidité suffisante pour la pénétration), évaluable par les scores EHS (*Erection Hardness Score*) et IIEF (*International Index Of Erectile Function*) ;
  - par la capacité d'érections provoquées (masturbation).

### 3. Recherche des pathologies et facteurs pouvant favoriser ou aggraver un trouble érectile

La recommandation actuelle est la recherche systématique d'antécédents et/ou de symptômes qui évoquent autant une pathologie organique que psychologique : des difficultés psychologiques peuvent à elles seules déclencher ou aggraver un trouble érectile et bénéficier de traitements spécifiques.

L'interrogatoire recherchera :

- un trouble psychogène personnel (anxiété, croyances erronées, antécédent de violences sexuelles);
- l'existence de complexes identitaires (identité de genre);
- un trouble relationnel (conjugopathie, timidité envers la partenaire, anxiété de performance);
- une anomalie génitale réelle (malformatrice) ou supposée (syndrome du « petit pénis », dysmorphophobie);
- des antécédents abdominopelviens (chirurgie, irradiation, traumatisme);
- un diabète (l'état de son équilibre et l'existence de complications);
- tous les facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, syndrome métabolique, surcharge pondérale, dyslipidémie, tabagisme, sédentarité);
- une pathologie cardiovasculaire (angor, insuffisance cardiaque), le trouble érectile pouvant être un signe avant-coureur d'une coronaropathie ignorée;
- des maladies neurologiques (maladie de Parkinson, sclérose en plaques), des séquelles de traumatisme médullaire ;
- l'existence de troubles mictionnels, en rapport le plus souvent avec une hypertrophie bénigne de la prostate ;
- des signes évocateurs de déficit androgénique, notamment une perte ou une diminution du désir sexuel, une diminution de la pilosité, une diminution de la qualité et du nombre des érections spontanées matinales et nocturnes — les autres signes (fatigabilité, troubles de l'humeur) étant moins spécifiques et se retrouvant dans bon nombre de maladies chroniques ;
- une endocrinopathie, liée de façon plus rare à un trouble de l'érection (hypo- ou hyperthyroïdie, insuffisance surrénale lente);
- des troubles du sommeil (+++) : apnées du sommeil, insomnie ;
- la liste des traitements, dont certains ont des effets secondaires néfastes sur la sexualité ;
- un syndrome dépressif ;
- l'existence de troubles addictifs : toxicomanie, alcool, addiction sexuelle ;
- enfin, tous les éléments du contexte psychoaffectif et relationnel entourant le patient et qui précèdent l'apparition du trouble de l'érection.

### 4. Examen clinique

Il est recommandé chez tous les patients consultant pour un trouble de l'érection.

L'examen urogénital apprécie les caractères sexuels secondaires (recherche d'une gynécomastie, d'un hypoandrisme, de petits testicules) et recherche d'éventuelles anomalies du pénis, en particulier l'existence de plaques péniciennes traduisant une maladie de La Peyronie. Un toucher rectal après 50 ans sera systématiquement pratiqué.

L'examen cardiovasculaire recherchera en particulier des signes vasculaires (HTA, pouls, souffle artériel), notamment la disparition des pouls orientant vers une cause vasculaire.

L'examen neurologique recherche des signes de neuropathie (sensibilité du périnée et des membres inférieurs).

Outre les signes évoqués plus haut, d'autres signes endocriniens sont explorés (anomalie du champ visuel évocatrice d'une tumeur hypophysaire).

## 5. Bilan biologique

- A** Le bilan minimal recommandé dans le cadre du bilan initial est essentiellement biologique :
- glycémie à jeun ;
  - bilan lipidique ;
  - NFS, ionogramme, créatinémie ;
  - bilan hépatique ;
  - recherche d'un déficit androgénique en cas de facteurs de risque ou de signes cliniques évocateurs (baisse du désir sexuel, des érections nocturnes et matinales), avec un dosage initial de la testostéronémie totale le matin (cf. Item 120 – Andropause).

Les autres examens seront orientés selon les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique (recherche d'une endocrinopathie dont les dysthyroïdies et l'hyperprolactinémie ; évaluation de l'état cardiovasculaire...) (cf. [fig. 6.1](#)).

## B. Bilan secondaire

- C** Le « bilan secondaire » apportera des précisions sur les possibilités thérapeutiques en fonction du contexte psychique et somatique (cf. [fig. 6.1](#)).

Une consultation sexologique et/ou psychologique sera envisagée, au niveau individuel mais aussi au niveau conjugal.

Une épreuve pharmacologique sera réalisée par une injection intracaverneuse de prostaglandine E1 (alprostadil) ou par une prise orale d'inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (IPDE5). Il teste la réactivité des tissus érectiles à un puissant agent érectogène et apporte des éléments tant diagnostiques (un test négatif est en faveur de lésions vasculaires ou tissulaires sévères) que pronostiques (test négatif de mauvais pronostic) et étiologiques (test positif en faveur d'une origine neurologique et/ou psychogène). Mais il existe des faux négatifs (stress) et des faux positifs (causes endocriniennes et neurologiques).

## IV. Étiologie

- B** Les causes sont résumées dans le [tableau 6.1](#).

**Tableau 6.1. B Étiologie des dysfonctions érectiles.**

Causes vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cardiopathie ischémique, artérite des membres inférieurs</li> <li>– Facteurs de risque : HTA (+++), dyslipidémie, tabac, obésité, sédentarité</li> </ul>
Causes endocriniennes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diabète</li> <li>– Hypogonadisme</li> <li>– Hyperprolactinémie</li> <li>– Hyper- ou hypothyroïdie</li> <li>– Insuffisance surrénale lente</li> </ul>
Causes génito-pelviennes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hyperplasie bénigne de prostate</li> <li>– Fibrose des corps caverneux (maladie de La Peyronie)</li> <li>– Chirurgie pelvienne (prostatectomie +++)</li> <li>– Irradiation pelvienne</li> </ul>

(Suite)

**Tableau 6.1.** Suite.

Causes traumatiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Traumatisme crânien, médullaire (+++)</li> <li>– Traumatisme pénien</li> <li>– Fracture du bassin</li> </ul>
Causes neuropsychiatriques	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Affections dégénératives, inflammatoires, tumeurs du système nerveux central, ischémie cérébrale, atteinte des cordons de la moelle</li> <li>– Neuropathie autonome</li> <li>– Anxiété, dépression, psychose...</li> </ul>
Maladies chroniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insuffisance rénale</li> <li>– Insuffisance cardiaque</li> <li>– Cancer</li> <li>– Maladies inflammatoires chroniques</li> </ul>
Causes iatrogènes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antihypertenseurs (+++) (bêtabloquants, diurétiques thiazidiques, spironolactone, méthyldopa, clonidine)</li> <li>– Hypolipidémiants (fibrates)</li> <li>– Psychotropes (benzodiazépines, antipsychotiques, inhibiteurs de la recapture de sérotonine)</li> <li>– Opiacés, héroïne, cocaïne, alcool</li> <li>– Hormones (antiandrogènes, stéroïdes anabolisants, kéroconazole)</li> </ul>
Facteurs de risque non médicaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Âge (+++)</li> <li>– Environnement (stress)</li> <li>– Facteurs socio-économiques</li> </ul>
Causes psychogènes	

(Source : CEDMM, 2021.)

## V. Prise en charge thérapeutique d'un trouble de l'érection

◆ Le traitement étiologique d'un trouble de l'érection n'est possible que dans un nombre réduit de cas. Il s'agit essentiellement :

- des troubles psychogènes purs (psychothérapie individuelle ou de couple, psychotropes) ;
- d'une étiologie chirurgicalement curable (pathologie artérielle traumatique) ;
- d'une cause endocrinienne.

Le plus souvent, le trouble de l'érection résulte de facteurs multiples et associés, justifiant leur prise en charge spécifique et préalable à toute introduction thérapeutique (modification d'un traitement antihypertenseur, optimisation glycémique, arrêt du tabac, prise en charge psycho-sexologique, etc.).

Nous aborderons ici la prise en charge d'un trouble endocrinien à l'origine d'un trouble de l'érection et les traitements pharmacologiques.

### A. Prise en charge d'un trouble endocrinien

Un hypogonadisme biologiquement prouvé (baisse de la libido associée au trouble de l'érection et à une testostéronémie basse < 3 ng/ml) sera substitué par des androgènes administrés par voie intramusculaire ou transdermique.

Le niveau de preuve de l'efficacité d'un traitement androgénique pour un trouble de l'érection isolé sans hypogonadisme avéré reste faible. Le traitement androgénique est contre-indiqué en cas de nodule prostatique palpable, de PSA > 3 ng/ml ou de signes compressifs urologiques, et sa mise en place nécessitera une surveillance clinique régulière du volume prostatique et des PSA. Une surveillance du bilan hépatique et de l'hématocrite devra aussi être réalisée.

L'hypogonadisme secondaire à une hyperprolactinémie sera corrigé le plus souvent grâce au traitement par agoniste dopaminergique (bromocriptine, quinagolide, cabergoline).

## B. Traitements pharmacologiques d'un trouble de l'érection

Le traitement pharmacologique de première intention sera le traitement oral par les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 (IPDE5). Ces molécules bloquent la dégradation enzymatique du GMPc dans les corps caverneux et induisent une relaxation des fibres musculaires lisses et une vasodilatation pénienne. Elles ont prouvé leur efficacité dans l'amélioration des troubles de l'érection chez le non-diabétique comme chez le diabétique à la condition d'une nécessaire stimulation sexuelle préalable. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 6.2.

Les études cliniques n'ont pas montré d'aggravation d'une coronaropathie par les IPDE5, mais l'usage d'un dérivé nitré par un patient porteur d'un trouble de l'érection contre-indique formellement les IPDE5 (risque d'hypotension artérielle majeure).

En cas d'intolérance ou de contre-indication aux IPDE5, d'autres molécules orales pourront être utilisées, telles que l'apomorphine ou la yohimbine (tableau 6.2). L'ensemble de ces traitements pharmacologiques oraux connaît malheureusement un taux d'abandon important, notamment en raison de leur non-remboursement. L'administration de prostaglandines par voie intra-urétrale ou intracaverneuse peut être envisagée.

Le dispositif vacuum est une alternative intéressante en seconde intention, peu coûteuse et efficace, mais sa diffusion se heurte aux résistances psychologiques du patient ou de sa partenaire.

**Tableau 6.2.** Traitements spécifiques d'un trouble de l'érection.

79

Traitements	Molécules ou dispositifs	Place	Voie d'administration	Efficacité	Effets indésirables	Remarques
Inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5	– Sildénafil – Tadalafil – Vardénafil – Avanafil	1 <sup>re</sup> intention	Orale	60–70 %	Céphalées, flushes, dyspepsie, myalgies	Contre-indication : association aux dérivés nitrés (hypotension artérielle majeure !)
Drogues vasoactives	– Alprostadil – Prostaglandines E1	2 <sup>e</sup> intention	Intracaverneuse ; Intra-urétrale (Vitaros crème)	80–90 % 50–60 %	Douleur pénienne, priapisme	Contre-indication si hypocoagulabilité Pas d'association aux IPDE5 en raison du risque majoré de priapisme
Agoniste dopaminergique	– Apomorphine	1 <sup>re</sup> intention	Sublinguale	40–50 %	Nausées, somnolence	Pas de contre-indication
Antagoniste $\alpha_2$ -adrénergique	– Yohimbine	1 <sup>re</sup> intention	Orale	40 % = placebo	HTA	Faible efficacité
Érecteur à dépression (vacuum)	– Pompe à vide mécanique avec anneau pénien	2 <sup>e</sup> intention	Locale	70 %	Traumatisme pénien	Peu coûteux
Prothèse pénienne	– Rigide ou expansible	3 <sup>e</sup> intention	Locale	70–90 %	Infection	

(Source : CEDDM, 2021.)

Les drogues vasoactives, administrées par voie intracaverneuse, seront utilisées en seconde intention après échec des traitements oraux. Elles fournissent un taux de succès élevé mais s'accompagnent d'effets indésirables parfois handicapants (cf.tableau 6.2) et d'un taux d'abandon pouvant atteindre 68 % dans les 3 mois après leur introduction. Elles sont remboursées par les caisses dans certaines circonstances précises.

Les prothèses péniques posées chirurgicalement constituent une solution de dernière intention lorsque toutes les autres thérapeutiques ont échoué. Il s'agit de prothèses soit rigides, soit expansibles. Elles apportent l'indice de satisfaction le plus élevé parmi les traitements du trouble de l'érection et une solution définitive au trouble de l'érection. Elles peuvent engendrer des complications aiguës ou chroniques, de type infectieux ou par défaillance mécanique.

**Points clés**

- Les troubles de l'érection s'associent souvent à des facteurs de risque multiples et intriqués, tels que l'âge, les comorbidités (affections cardiovasculaires, diabète, HTA, dyslipidémies), les états anxiodépressifs, le tabac et l'alcool.
- L'anamnèse du trouble de l'érection, l'interrogatoire précisant l'histoire médicale, sexuelle, psychologique et relationnelle du patient ainsi qu'un examen clinique soigneux permettront d'évaluer la sévérité du trouble de l'érection et d'orienter la thérapeutique en fonction d'une cause psychogène, vasculaire, neurologique ou endocrinienne du trouble de l'érection.
- Le bilan initial évaluera les paramètres métaboliques et hormonaux, le bilan secondaire la composante psycho-sexologique individuelle et de couple, le risque cardiovasculaire et les capacités érectiles par une injection intracaverneuse.
- Le diabète et l'hypogonadisme constituent les principales causes endocriniennes d'un trouble de l'érection et doivent être recherchés systématiquement après 50 ans.
- Le traitement pharmacologique de première ligne utilise les inhibiteurs des phosphodiestérases de type 5 par voie orale et, en cas d'échec, les drogues vasoactives par voie intracaverneuse.

# CHAPITRE 7

## Item 128 Ostéopathies fragilisantes

- I. Définition
- II. Classification
- III. Étiologie
- IV. Caractéristiques des ostéoporoses chez l'homme

### Situations de départ

- 200 Dysalcémie.
- 306 Dépistage et prévention ostéoporose.
- 352 Expliquer un traitement au patient (adulte, enfant, adolescent).

### Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître la définition de l'ostéoprose (densitométrique et fractures)	Définition OMS
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître l'épidémiologie des fractures ostéoporotiques	Connaître le sex-ratio
B	Éléments physiopathologiques	Connaître la physiopathologie de l'ostéoporose primitive	Carence œstrogénique, héritabilité et activités en charge DMO, vieillissement et antécédent de fractures, hyperparathyroïdie secondaire
A	Étiologie	Connaître les causes d'ostéoporose primitive et secondaire	
A	Diagnostic positif	Connaître les indications de l'ostéodensitométrie et des autres examens d'imagerie	
A	Diagnostic positif	Connaître le bilan biologique de 1 <sup>re</sup> intention	
A	Prise en charge	Connaître les différentes mesures hygiéno-diététiques	
B	Prise en charge	Connaître les principes du traitement médicamenteux d'une ostéoporose	
B	Examens complémentaires	Connaître la sémiologie en radio d'une fracture ostéoporotique	
A	Contenu multimédia	Exemple d'ostéoporose avec fracture vertébrale sur une radiographie	
B	Contenu multimédia	Exemple d'ostéoporose avec fracture vertébrale sur une IRM	
A	Définition	Définition de l'ostéomalacie	
A	Diagnostic positif	Connaître les signes cliniques et biologiques devant faire évoquer le diagnostic d'ostéomalacie	

## I. Définition

**A** L'ostéoporose est définie comme une fragilité excessive du squelette liée à une diminution du contenu minéral osseux et/ou à des altérations de la microarchitecture osseuse qui augmentent le risque de fracture.

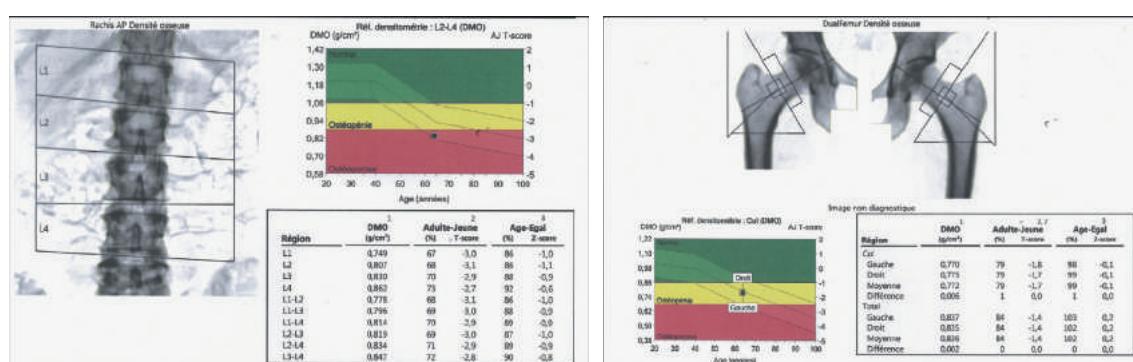
La relation établie entre la baisse de la densité minérale osseuse (DMO) et l'augmentation du risque de fracture a conduit, en 1994, à une définition « densitométrique » de l'ostéoporose, sur la base d'un *T-score* inférieur à – 2,5 écarts types de la valeur moyenne de l'adulte jeune. Il faut remarquer que cette définition n'est valable que pour les femmes et pour une mesure de densité osseuse réalisée par absorption biométrique biphotonique à rayons X, ou DXA (*Dual energy X-ray Absorptiometry*), sur les sites osseux axiaux (vertèbres, extrémité supérieure du fémur, col du fémur) (fig. 7.1 et 7.2).



82

**Fig. 7.1. B** Quatre modèles de densitomètres.

(Source : General Electric et HOLOGIC.)



**Fig. 7.2. B** Densitométrie chez une patiente ménopausée sans traitement.

Déminéralisation osseuse prédominante au rachis (*T-score* au niveau L1-L4 : – 2,9). (Source : CEEDMM, 2021.)

## II. Classification

**A** L'ostéoporose est une pathologie à prépondérance féminine, mais n'épargne pas les hommes, chez lesquels elle représente un problème relativement commun. Les ostéoporoses sont divisées en deux catégories. On distingue l'ostéoporose primitive « commune », dite ostéoporose post-ménopausique, qui est la forme la plus commune, des ostéoporoses dites secondaires. Ces dernières peuvent relever d'étiologies multiples ([tableau 7.1](#)). Les principales endocrinopathies entraînant un risque accru d'ostéoporose sont d'abord celles qui exposent à une diminution de la production des stéroïdes sexuels (hypogonadisme). D'autres hormones sont impliquées dans la régulation du remodelage osseux ou, de façon plus globale, dans l'homéostasie du calcium. Des anomalies de leur production peuvent favoriser le développement d'une ostéoporose. C'est le cas des hyperthyroïdies, de l'hypercortisolisme, de l'hyperparathyroïdie, qui constituent les causes endocriniennes les plus fréquentes des ostéoporoses secondaires. Des données récentes objectivent une augmentation du risque fracturaire chez les patients atteints d'un diabète de type 1, de même que chez ceux porteurs d'un diabète de type 2.

**Tableau 7.1. A Ostéoporoses secondaires.**

Pathologies endocrines	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypogonadisme</li> <li>– Syndrome de Cushing</li> <li>– Hyperthyroïdie</li> <li>– Hyperparathyroïdie</li> <li>– Diabète de type 1 et de type 2</li> </ul>
Pathologies digestives	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Malabsorption (maladie cœliaque)</li> <li>– Entérocolopathie inflammatoire chronique</li> <li>– Cirrhose biliaire primitive</li> <li>– Chirurgie bariatrique</li> </ul>
Pathologies générales	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Arthrite rhumatoïde</li> <li>– Polyarthrite ankylosante</li> <li>– Lupus érythémateux disséminé</li> <li>– Myélome multiple</li> <li>– Mastocytose</li> <li>– Insuffisance rénale, hémodialyse chronique</li> </ul>
Causes génétiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ostéogenèse imparfaite</li> <li>– Mutations du récepteur aux œstrogènes*</li> <li>– Mutations du gène de l'aromatase*</li> <li>– Homocystinurie</li> </ul>
Causes médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Corticothérapie</li> <li>– Hormones thyroïdiennes (doses freinatrices)</li> <li>– Agonistes de la GnRH</li> <li>– Inhibiteurs de l'aromatase</li> <li>– Anticonvulsivants</li> <li>– Anticalcineurines (ciclosporine A, tacrolimus)</li> <li>– Chimiothérapie</li> <li>– Héparines non fractionnées</li> <li>– Antirétroviraux</li> </ul>
Autres causes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alcoolisme, tabagisme</li> <li>– Tubulopathie rénale avec hypercalciurie</li> <li>– Immobilisation</li> <li>– VIH</li> </ul>

\* Chez l'homme.

(Source : CEEDMM, 2021.)

## III. Étiologie

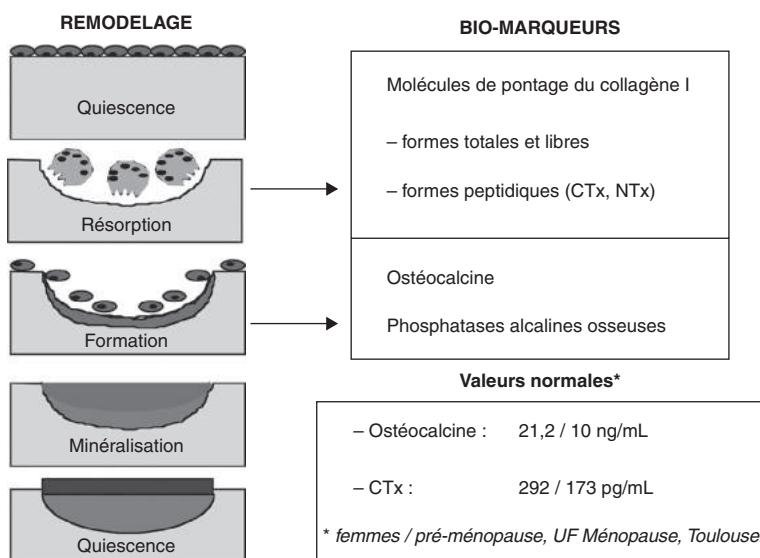
### A. Hypogonadismes

- B** La carence œstrogénique provoque une augmentation de l'ostéoclastogenèse et l'activation des ostéoclastes, qui augmentent la résorption osseuse et donc la perte osseuse.
- A** La gravité de l'atteinte osseuse dépend de l'intensité et de la durée de l'hypogonadisme.

#### 1. Anorexie mentale

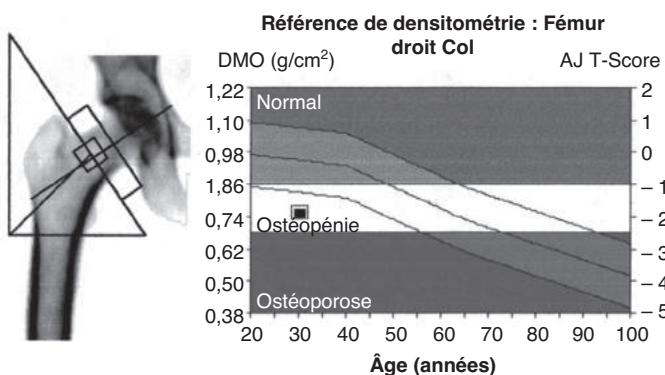
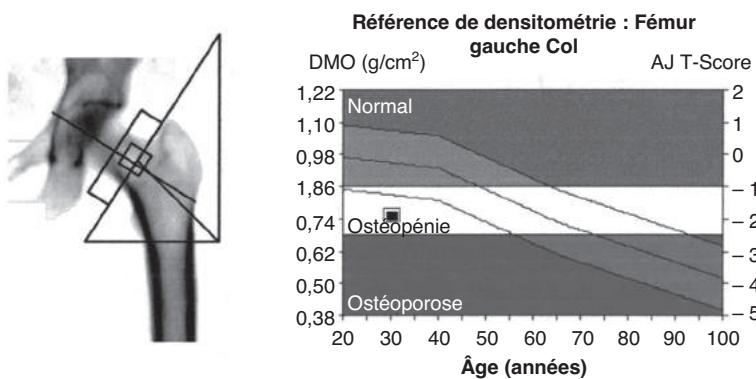
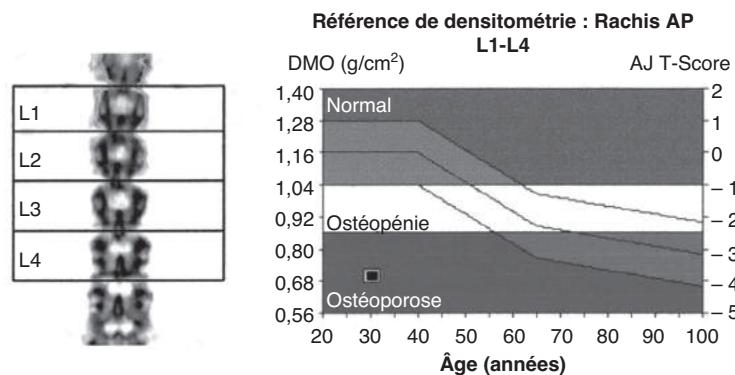
- B** Il s'agit d'une ostéoporose à bas niveau de remodelage. Les marqueurs biochimiques de la formation osseuse (isoenzyme des phosphatases alcalines, ostéocalcine, P1NP) sont le plus souvent diminués. Les marqueurs de la résorption (CTx, NTx) ne sont pas informatifs dans cette indication (fig. 7.3).
- A** L'origine de l'ostéoporose est multifactorielle même si la carence œstrogénique reste le principal facteur de perte osseuse, en particulier sur le site vertébral.
- B** Les troubles nutritionnels à l'origine d'une diminution de l'IGF-1, de carences calciques et d'une hypoprotidémie jouent un rôle aggravant. Un hypercortisolisme est également souvent retrouvé, malgré l'absence d'apparence cushingoïde en l'absence de substrat graisseux disponible (fig. 7.4).

Le traitement repose sur la prise en charge multidisciplinaire de l'anorexie mentale proprement dite. La substitution œstrogénique doit être la règle, le plus rapidement possible et lorsque le diagnostic est établi. Elle repose le plus souvent sur l'utilisation d'une pilule œstroprogestative bien que les données les plus récentes témoignent d'un bénéfice osseux plus marqué avec l'œstradiol administré par voie cutanée. Elle n'a qu'un effet limité sur la DMO mais permet de limiter la perte osseuse, en particulier chez les jeunes filles les plus maigres. Le gain pondéral n'est associé à une amélioration de la DMO que s'il permet un retour des cycles menstruels spontanés.



**Fig. 7.3. B Biomarqueurs osseux.**

Ces valeurs sont données à titre indicatif et ne peuvent pas être généralisées à l'ensemble de la population.  
(Source : CEEDMM, 2021.)



**Fig. 7.4.** **B** Densitométrie chez une patiente atteinte d'une anorexie mentale restrictive avec aménorrhée primaire.

Déminalisation osseuse prédominant au rachis (T-score au niveau L1-L4 : -3,9). (Source : CEDMM, 2021.)

## 2. Activité physique intensive

**A** Les femmes sportives soumises à une activité physique trop intense peuvent développer une hypo-oestrogénie d'origine hypothalamique (cf. Item 40 – Aménorrhée).

Les facteurs conditionnant l'atteinte osseuse sont :

- le type et l'importance de l'activité sportive : marathon, danse classique (jusqu'à 60 % d'aménorrhée), demi-fond, triathlon, gymnastique, cyclisme ;

- l'importance et la fréquence des troubles du cycle menstruel;
- des apports alimentaires réduits ou insuffisants.

**B** L'atteinte osseuse est de répartition inégale. Les contraintes mécaniques stimulent l'ostéoformation sur des sites porteurs; à l'inverse, l'hypo-oestrogénie est responsable d'une résorption osseuse généralisée, bien qu'à prédominance rachidienne. Il existe également une plus grande fréquence des fractures de fatigue, qui sont favorisées par la diminution de la DMO. L'ostéoporose est réversible avec le retour à la reprise spontanée des cycles menstruels, souvent lors de la réduction de l'activité physique.

En l'absence de possibilité de diminution de l'activité physique, la mise en route d'un traitement hormonal substitutif représente une solution de choix.

### 3. Pathologies hypophysaires

**A** Toute lésion hypophysaire (tumorale, infiltrante, iatrogène, traumatique, etc.) provoquant une atteinte (réversible ou irréversible) de la fonction gonadotrope peut avoir des conséquences osseuses.

**B** En dehors de leur impact sur l'axe gonadotrope, les atteintes hypophysaires n'ont pas d'impact propre sur le remodelage osseux, à l'exception des adénomes corticotropes dont l'impact osseux est secondaire à l'hypercortisolisme.

### 4. Hypogonadismes iatrogènes

**A** Tous les traitements diminuant la production des œstrogènes (ou des androgènes chez l'homme) constituent des facteurs potentiels d'augmentation du risque fracturaire. C'est le cas des agonistes de la GnRH, utilisés dans le cadre de pathologies utérines (endométriose, fibromes) ou prostatiques, et des inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein. Une mesure de la DMO est préconisée avant ces traitements, la perte osseuse pouvant être rapide, pour permettre une prévention adaptée en fonction du niveau de risque.

**B** À l'arrêt du traitement par les agonistes de la GnRH, on observe une réversibilité de la perte osseuse d'autant plus complète qu'il s'agit de femmes jeunes et présentant initialement une DMO normale.

### 5. Dysgénésies gonadiques

**A** Le syndrome de Turner est la dysgénésie gonadique féminine la plus fréquente (cf. Item 40 – Aménorrhée).

Une diminution de la DMO est fréquente dans le syndrome de Turner, bien qu'elle puisse être liée en partie à la petite taille des pièces osseuses.

**B** Au cours de l'adolescence, le déficit osseux apparaît s'accentuer du fait de l'hypogonadisme, avec une augmentation du remodelage osseux secondaire à la carence œstrogénique. Chez l'adulte non traité, l'insuffisance ovarienne accentue la perte osseuse et il existe une augmentation du risque de fracture.

Le traitement est avant tout fondé sur la correction de l'hypogonadisme; l'œstrogénisation est proposée dès que le diagnostic est posé, actuellement le plus souvent en association avec un traitement à l'hormone de croissance de manière à améliorer le pronostic statural. À l'âge adulte, la poursuite d'un traitement œstroprogesteratif permet la prévention de la perte osseuse. La DMO vertébrale chez ces patientes bien traitées n'apparaît pas significativement différente de celle des sujets contrôles après ajustement pour la taille staturale.

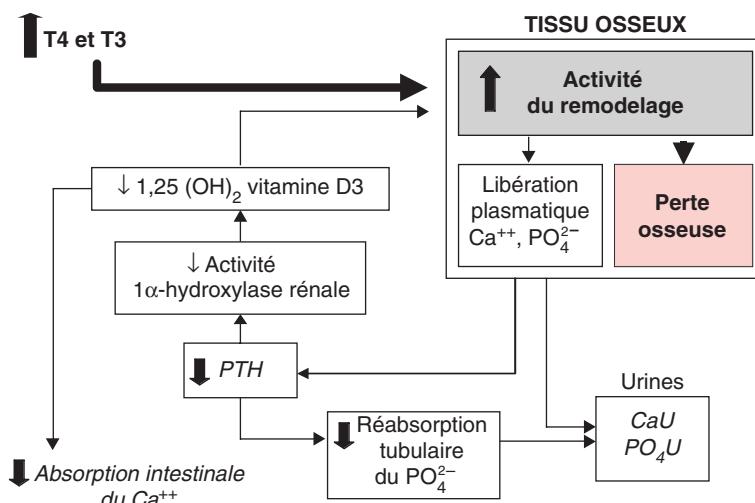
## B. Hyperthyroïdies et traitements par hormones thyroïdiennes

**A** L'hyperthyroïdie constitue une cause classique d'ostéoporose secondaire même si la prise en charge actuelle fait que les signes osseux sont exceptionnellement révélateurs ou au premier plan. Ceci justifie le dosage systématique de la TSH dans la recherche étiologique d'une ostéoporose secondaire.

**B** Les hormones thyroïdiennes augmentent le remodelage osseux (fig. 7.5) du fait d'une augmentation du recrutement des unités élémentaires de remodelage et de leur fréquence d'activation. Il existe une balance négative entre résorption et formation osseuse qui prédomine sur l'os cortical.

Une diminution de la DMO de 10 à 20 % par rapport à des sujets de même âge et de même sexe a été rapportée dans beaucoup d'études chez les sujets hyperthyroïdiens. La prévalence des fractures attribuables à l'hyperthyroïdie reste mal appréciée, bien qu'un antécédent d'hyperthyroïdie soit un facteur de risque classique de la fracture du col du fémur chez le sujet âgé.

**A** En l'absence d'hyperthyroïdie biologique, le risque osseux du traitement par hormones thyroïdiennes chez le patient hypothyroïdien n'a jamais été prouvé. L'administration de doses élevées d'hormones thyroïdiennes, telle qu'est réalisée dans le traitement du cancer thyroïdien différencié hormonodépendant, est en revanche susceptible d'augmenter le risque d'os-



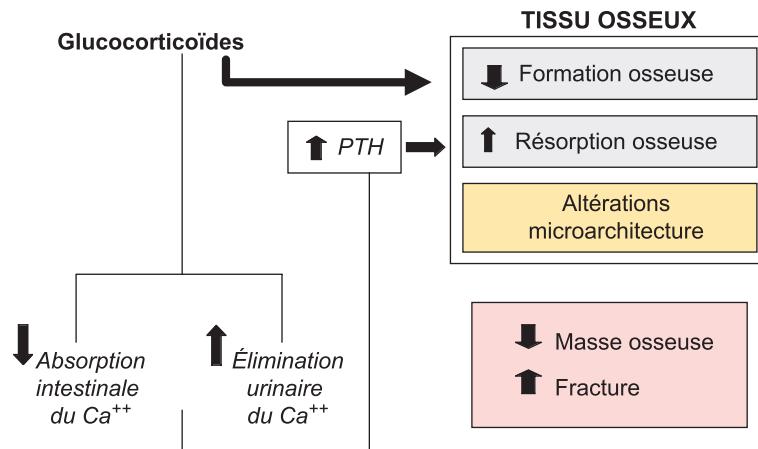
**Fig. 7.5. B** Effets des hormones thyroïdiennes sur le tissu osseux et le métabolisme phosphocalcique ( $\text{Ca}^{++}$ ).

CaU, calciurie;  $\text{PO}_4\text{U}$ , phosphaturie. (Source : CEEDMM, 2021.)

téoporose et doit conduire à une évaluation régulière.

## C. Hypercortisolisme et corticothérapie

**A** L'ostéoporose vertébrale est une des complications classiques d'un excès de corticoïdes, surtout chez la femme. Elle est souvent silencieuse, avant l'apparition de tassements vertébraux «en salve», et doit faire l'objet d'une prévention systématique.



**Fig. 7.6. B** Effets des glucocorticoïdes sur le tissu osseux et le métabolisme phosphocalcique ( $\text{Ca}^{++}$ ).  
(Source : CEEDMM, 2021.)

**B** Les effets osseux des glucocorticoïdes sont complexes, résultant d'effets directs sur le tissu osseux et d'effets indirects sur l'homéostasie calcique et la production des stéroïdes sexuels (fig. 7.6). Au niveau du tissu osseux, les corticoïdes inhibent la fonction ostéoblastique et favorisent leur apoptose comme celle des ostéocytes, qui ont un rôle important dans la qualité de l'os. Ils favorisent par ailleurs l'activité ostéoclastique et donc la résorption osseuse par différents mécanismes, tels qu'une augmentation de la production du RANKL (facteur de l'ostéoclastogenèse) et une diminution de l'ostéoprotégérine (OPGR), inhibiteur de l'ostéoclastogenèse. La réduction de l'absorption intestinale du calcium et l'augmentation des pertes urinaires de calcium induites par l'excès de glucocorticoïdes favorisent par ailleurs un hyperparathyroïdisme secondaire, dont les conséquences osseuses sont encore amplifiées par l'augmentation de la sensibilité des cellules osseuses à la PTH. Enfin, un taux excessif de glucocorticoïdes favorise un hypogonadisme et peut, dans certaines causes, diminuer également la production des androgènes surrenaux.

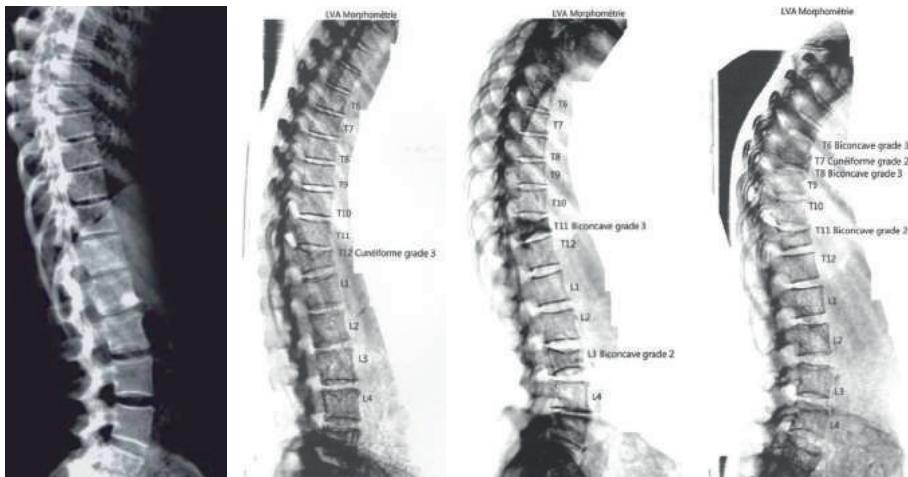
L'ostéoporose induite par l'hypercortisolisme est essentiellement une ostéoporose à bas niveau de remodelage mais avec tendance à l'hyperrésorption.

La diminution du volume osseux s'accompagne d'altérations de la microarchitecture trabéculaire, qui joue un rôle majeur dans la fragilité osseuse. On peut ainsi observer des fractures à DMO normale.

**A** La diminution de la masse osseuse intéresse surtout les sites trabéculaires (corps vertébraux, côtes, radius) et apparaît de façon rapide, dans la première année de l'exposition aux corticoïdes. L'intensité de la perte osseuse reste difficile à prévoir au plan individuel. Les fractures vertébrales sont fréquentes chez les sujets exposés à un excès de glucocorticoïdes et sont présentes chez 20 % à près de 80 % des sujets atteints d'un syndrome de Cushing, quelle que soit sa cause (fig. 7.7 à 7.9).

**B** Plusieurs études cas-témoins ont permis d'objectiver une augmentation du risque de fractures, surtout vertébrales mais aussi non vertébrales, chez les sujets ayant reçu une corticothérapie à partir de dose supérieure à 7,5 mg de prednisolone par jour. La réversibilité de l'atteinte osseuse, après correction de l'hypercortisolisme ou arrêt de la corticothérapie, reste encore un sujet débattu en l'absence de données longitudinales suffisantes.

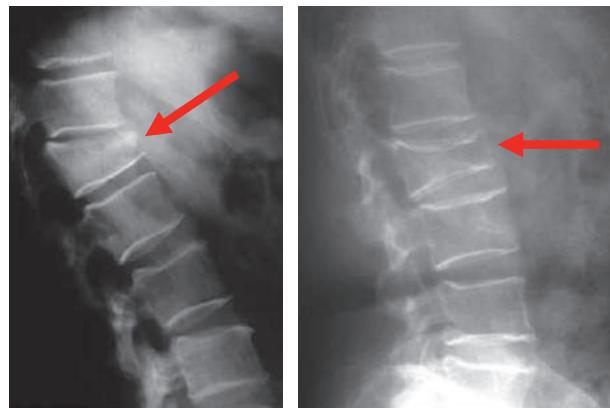
**A** Chez les sujets devant débuter une corticothérapie, la prévention de l'ostéoporose justifie, avant le traitement, une évaluation précise du statut osseux (mesure de la DMO vertébrale et fémorale par DXA) et une recherche de tous les facteurs de risque (statut nutritionnel et vitamino-calcique, activité physique, tabagisme, hypogonadisme, etc.) pouvant être corrigés. La dose de corticoïdes sera la plus faible possible, en donnant la préférence, chaque fois que possible, aux voies non orales et aux molécules à durée de vie courte.



**Fig. 7.7.** **B** Plusieurs images de fractures vertébrales (tassemements vertébraux) sur la morphométrie vertébrale (comparativement à la première image de gauche, normale).

(Source : CEDMM, 2021.)

89



**Fig. 7.8.** **B** Images radiologiques de tassemements vertébraux (flèches rouges).

(Source : CEDMM, 2021.)

**B** Il faut proposer systématiquement une supplémentation vitaminocalcique. Les doses de calcium prescrites dépendent des apports alimentaires et, dans le syndrome de Cushing, de la calciurie, souvent élevée.

Les bisphosphonates tout comme le tériparatide ont une AMM pour le traitement de l'ostéoporose cortico-induite.

Un traitement de l'ostéoporose est préconisé en cas de corticothérapie de plus de 3 mois avec des doses d'équivalent prednisone supérieure à 7,5 mg par jour si  $T\text{-score} \leq -1,5$  sur au moins un site.

## D. Hyperparathyroïdie primitive

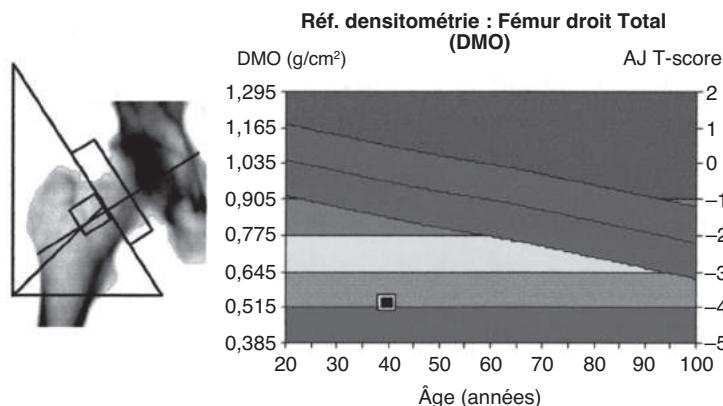
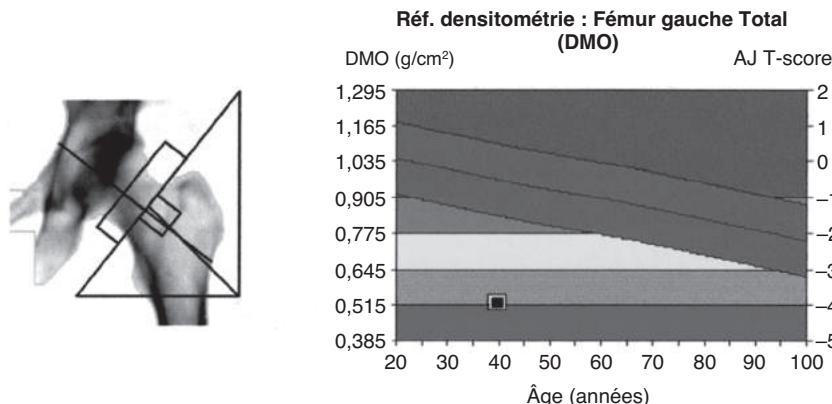
**A** (Cf. Item 266 – Hypercalcémie.)

L'hyperparathyroïdie est responsable d'ostéoporose, même lorsqu'elle est asymptomatique, et serait présente, en fonction du site osseux mesuré, chez 12 à 52 % des patients.

**B** La production continue de PTH stimule l'ostéoclastogenèse et donc la résorption osseuse, en augmentant d'une part la différenciation des ostéoclastes à partir de leurs précurseurs hématopoïétiques et, d'autre part, l'activité des ostéoclastes matures. Cet effet est indirect et passe par l'ostéoblaste, qui joue un rôle pivot tant dans les actions cataboliques que dans les actions anaboliques de la PTH sur l'os. Cette action prédomine au niveau de l'os cortical (tiers proximal du radius, fémur), l'os trabéculaire (vertèbres) étant en principe conservé. Une atteinte vertébrale est néanmoins souvent présente, notamment chez la femme en début de ménopause car l'hyperparathyroïdie primitive est l'endocrinopathie la plus fréquente de la femme ménopausée (prévalence de l'ordre de 1 %) (fig. 7.10).

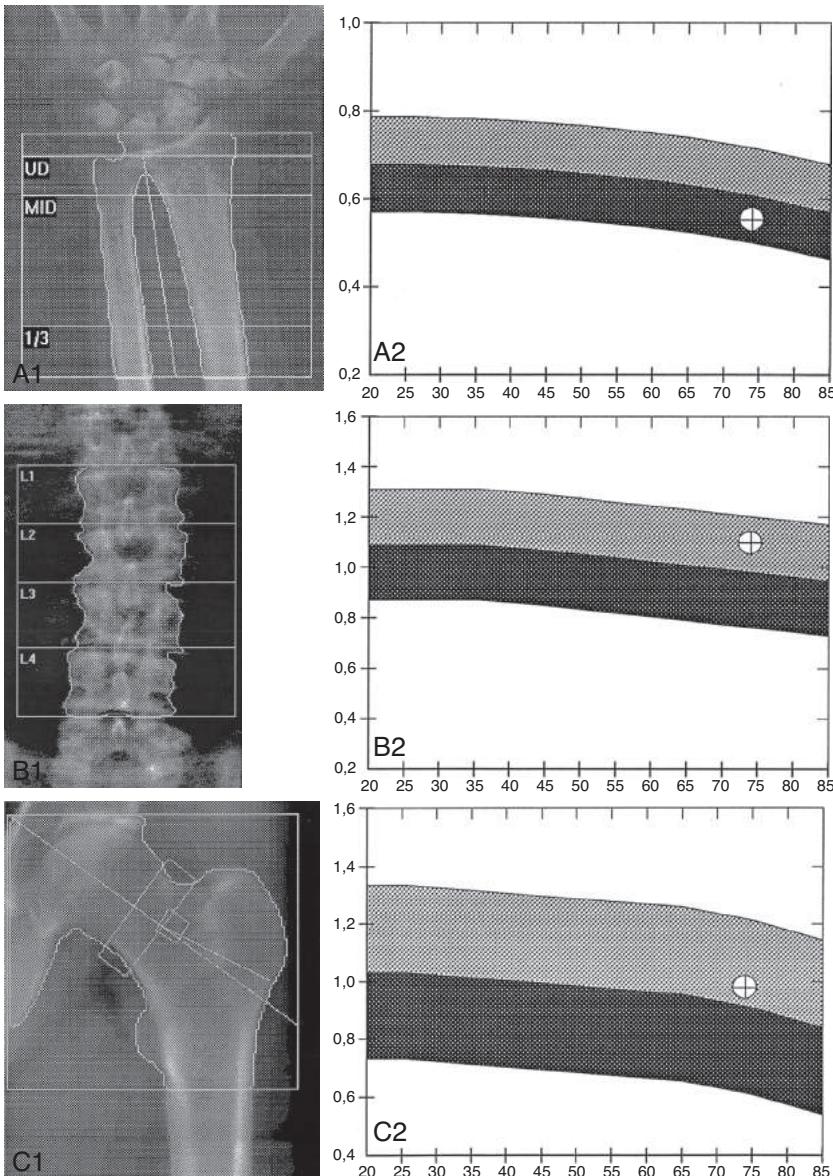
**A** La diminution de la masse osseuse reste souvent limitée, de l'ordre de 10 % par rapport aux valeurs normales pour l'âge, avec une évolution au plan individuel qui reste difficile à prédire. L'évolution de la masse osseuse après traitement est le plus souvent favorable, et son importance est fonction du type d'os (plus importante au niveau vertébral que périphérique), de la gravité de l'hyperparathyroïdie (taux de PTH et des phosphatases alcalines) et du niveau d'atteinte initiale.

90



**Fig. 7.9. B** Densitométrie fémorale chez un patient atteint d'une maladie de Cushing compliquée d'une ostéoporose fracturaire.

(Source : CEEDMM, 2021.)



**Fig. 7.10.** **B** Densitométrie chez un patient atteint d'une hyperparathyroïdie primaire.

A. Ostéoporose radiale (*T-score* au tiers proximal du radius :  $-2,6$ ). B. Masse osseuse normale au rachis (*T-score* :  $+0,1$ ). C. Masse osseuse normale au fémur total (*T-score* :  $-0,7$ ). (Source : CEEDMM, 2021.)

L'augmentation du risque fracturaire chez les patients ayant une hyperparathyroïdie primitive reste un sujet débattu en l'absence de données concluantes. Les fractures intéressent le plus souvent les vertèbres et l'extrémité inférieure du radius, les métacarpes, mais rarement le col du fémur.

**B** L'atteinte osseuse constitue un des éléments essentiels de décision de la conduite à tenir lorsque l'hyperparathyroïdie primitive est asymptomatique : la constatation d'un *T-score* inférieur à  $-2,5$  est considérée comme une indication au traitement chirurgical.

Lorsque le traitement chirurgical n'est pas possible (pour différentes raisons), l'utilisation d'un agent antiostéoclastique (oestrogènes, raloxifène, bisphosphonates) ou de calcimimétique (cinacalcet) pourra être discutée en fonction de la situation clinique, si le risque de fracture est avéré ou s'il existe déjà des fractures. En cas de non-indication du traitement chirurgical,

une simple surveillance de l'état osseux et une réévaluation périodique (1 ou 2 ans) du risque fracturaire sont conseillées.

## IV. Caractéristiques des ostéoporoses chez l'homme

### A. Au niveau de la définition

**A** Il n'existe pas de valeur de *T-score* reconnue pour définir l'ostéoporose masculine. Des données transversales suggèrent que des valeurs absolues de la DMO seraient associées au même niveau de risque fracturaire dans les deux sexes. Par assimilation, la définition de l'ostéoporose chez l'homme correspond à un *T-score* inférieur ou égal à -2,5.

### B. Au niveau épidémiologique

**B** Parmi les fractures de l'extrémité supérieure du fémur, 25 à 30 % surviennent chez l'homme, et la prévalence des fractures vertébrales découvertes radiologiquement est similaire dans les deux sexes, affectant 10 à 12 % des individus. En revanche, la fracture du radius distal (de type Pouteau-Colles) est beaucoup plus rare chez l'homme que chez la femme, ce qui s'explique avant tout par une taille des pièces osseuses plus importante chez les hommes que chez les femmes.

92

### C. Au niveau étiologique

**A** Les ostéoporoses secondaires sont en revanche plus fréquentes chez l'homme que chez la femme (30 à 70 % des cas). Les causes principales sont :

- l'hypercortisolisme ;
- l'hypogonadisme (congénital ou acquis dont iatrogène avec, en particulier, le traitement du cancer de la prostate par castration chimique par analogue de la GnRH ou chirurgicale) ;
- l'alcoolisme.

#### Points clés

- Les pathologies endocriniennes représentent l'étiologie principale des ostéoporoses secondaires de la femme.
- Toutes les situations entraînant un hypogonadisme prolongé exposent à un risque accru d'ostéoporose.
- La carence œstrogénique provoque une augmentation du remodelage osseux au bénéfice de la résorption osseuse.
- Un traitement par hormones thyroïdiennes à doses suppressives de la sécrétion de la TSH augmente la perte osseuse corticale et accroît le risque d'ostéoporose fémorale.
- Les traitements par hormones thyroïdiennes à doses substitutives n'augmentent pas le risque d'ostéoporose.
- L'atteinte osseuse de l'hypercortisolisme est précoce et prédomine sur l'os trabéculaire (tassemens vertébraux).
- L'évaluation du risque fracturaire est nécessaire chez tout sujet atteint de syndrome de Cushing ou d'hypercortisolisme.
- Dans une hyperparathyroïdie primitive asymptomatique, l'existence d'une ostéoporose (*T-score* < -2,5) fait partie des critères de l'indication chirurgicale.
- L'ostéoporose doit être recherchée systématiquement chez l'homme, au même titre que chez la femme, en cas d'hypogonadisme ou d'hypercortisolisme.

## D. Au niveau thérapeutique



Bon usage du médicament. Les médicaments de l'ostéoporose. HAS, juin 2014.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs\\_osteoporose\\_v2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs_osteoporose_v2.pdf)



Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. GRIO.  
<http://www.grio.org/documents/page240/recosoppm2018-revrhum.pdf>

- B** Les bisphosphonates et le tériparatide disposent d'une AMM dans le traitement de l'ostéoporose masculine.

### *Pour en savoir plus*

Bon usage du médicament. Les médicaments de l'ostéoporose. In: HAS, juin; 2014. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs\\_osteoporose\\_v2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs_osteoporose_v2.pdf).

Actualisation. des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. In: GRIO; 2018. <http://www.grio.org/documents/page240/recosoppm2018-revrhum.pdf>.

# CHAPITRE 8

## Item 219 Pathologie du fer chez l'adulte et l'enfant : hémochromatose

- I. Définition
- II. Physiopathologie
- III. Manifestations cliniques
- IV. Diagnostic de l'hémochromatose
- V. Stades de l'hémochromatose primitive
- VI. Prise en charge thérapeutique

### Situations de départ

- 21 Asthénie.
- 24 Bouffées de chaleur.
- 41 Gynécomastie.
- 63 Troubles sexuels et troubles de l'érection.
- 164 Anomalie de l'examen clinique mammaire.
- 207 Ferritine : baisse ou augmentation.
- 208 Hyperglycémie.
- 279 Consultation de suivi d'une pathologie chronique.
- 281 Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient diabétique de type 2 ou ayant un diabète secondaire.
- 306 Dépistage et prévention ostéoporose.
- 328 Annonce d'une maladie chronique.

Connaissances

95

### Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Définition	Définition de la carence martiale
A	Définition	Définition d'une surcharge en fer
B	Éléments physio-pathologiques	Principes généraux du métabolisme du fer
B	Éléments physio-pathologiques	Connaître les deux principaux sites anatomiques en cause dans une carence d'absorption du fer (estomac, grêle proximal)
A	Diagnostic positif	Connaître les signes cliniques de la carence martiale
B	Diagnostic positif	Connaître les signes cliniques d'une surcharge en fer
A	Diagnostic positif	Connaître les situations devant faire évoquer une carence martiale chez l'enfant
B	Contenu multimédia	Photographies d'anomalies des ongles liées à la carence en fer



Rang	Rubrique	Intitulé
B	Contenu multimédia	Photographies d'un exemple typique de mélanodermie
A	Diagnostic positif	Connaître les paramètres biologiques permettant d'affirmer une carence martiale
A	Diagnostic positif	Connaître les paramètres biologiques permettant d'affirmer une surcharge en fer
B	Diagnostic positif	Connaître les diagnostics différentiels d'une anémie par carence martiale
A	Étiologie	Connaître les causes principales d'une carence martiale chez l'adulte et chez l'enfant
B	Étiologie	Connaître les causes principales d'une surcharge en fer chez l'adulte et chez l'enfant
A	Examens complémentaires	Connaître le bilan de première intention d'une carence martiale
B	Examens complémentaires	Connaître le bilan de première intention d'une surcharge en fer et les indications de la biopsie hépatique et de l'IRM hépatique
A	Examens complémentaires	Connaître les examens à réaliser en première intention devant une carence martiale chez l'enfant
A	Prise en charge	Connaître les principes du traitement de la carence martiale chez l'adulte et l'enfant
B	Prise en charge	Connaître les principes du traitement de la surcharge en fer

## I. Définition

96

**A** L'hémochromatose primitive ou héréditaire est une maladie génétique conduisant à une surcharge en fer. Il s'agit de la maladie génétique la plus fréquente dans la population blanche. Sa prévalence est de 3 à 5 pour 1 000 personnes, mais la pénétrance de la mutation principale touchant le gène *HFE* (C282Y) est faible et variable.

Non traitée, elle s'accompagne fréquemment d'une atteinte endocrinienne, notamment d'un diabète, liée à la cytotoxicité du fer stocké en excès. La morbidité de la mutation n'est pas réellement évaluée au plan épidémiologique, mais les formes sévères peuvent conduire à une cirrhose et à une augmentation de la mortalité.

L'hémochromatose primitive doit être distinguée des nombreuses autres causes de surcharge en fer ([tableau 8.1](#)).

**Tableau 8.1. A Causes de surcharge en fer.**

Hémochromatoses génétiques ou primitives	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mutations de <i>HFE</i> (&gt; 95 %)</li> <li>– Mutations d'autres gènes (plus rares)</li> </ul>
Surcharges en fer secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Transfusionnelles : <ul style="list-style-type: none"> <li>• thalassémie</li> <li>• anémie sidéroblastique</li> </ul> </li> <li>– Surcharge alimentaire</li> <li>– Maladie hépatique chronique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• hépatite B ou C</li> <li>• hépatopathie alcoolique</li> <li>• porphyrie cutanée tardive</li> <li>• stéatose hépatique</li> </ul> </li> </ul>
Causes diverses	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hemosidérose africaine (alimentaire)</li> <li>– Acéroléoplasminémie</li> <li>– Atransferrinémie congénitale</li> </ul>

(Source : CEDDM, 2021.)

## II. Physiopathologie

### A. Rappel sur le métabolisme du fer

**C** Du fait de sa capacité à échanger des électrons en situation aérobie, le fer est indispensable au fonctionnement cellulaire, notamment à la synthèse de l'ADN, à la respiration cellulaire et au transport de l'oxygène. L'excès de fer conduit, cependant, à des dommages tissulaires en catalysant la conversion du peroxyde d'hydrogène en radicaux libres susceptibles d'attaquer les membranes cellulaires, les protéines et l'ADN.

**B** Le stock normal de fer est de 35 à 45 mg/kg chez l'homme, un peu inférieur chez la femme avant la ménopause (environ 35 mg/kg). La majorité du fer est incorporée dans l'hémoglobine (60 %), tandis que 10 à 15 % sont retrouvés dans la myoglobine musculaire et les cytochromes (10 %). Le fer circulant, lié à la transferrine, ne représente qu'une faible proportion (1 %). Le foie (1 000 mg) et les macrophages du tissu réticulo-endothélial constituent les principaux sites de stockage du fer.

#### 1. Dans les conditions physiologiques

De 1 à 2 mg de fer sont éliminés chaque jour par la transpiration et la desquamation des cellules cutanées et intestinales ou, chez la femme, pendant les règles. Cette perte est compensée par l'apport alimentaire. L'absorption intestinale du fer s'effectue au niveau du duodénum. Le fer alimentaire, réduit à l'état ferreux, est capté au pôle apical de l'entérocyte puis internalisé grâce au transporteur membranaire DMT1 (*Divalent Metal Transporter 1*). Il peut alors être stocké dans l'entérocyte sous forme de ferritine ou être relargué dans la circulation au pôle basolatéral grâce à la ferroportine (fig. 8.1A). Dans le sang, le fer circule lié à la transferrine. Le complexe est capté par les cellules utilisatrices, en particulier l'hépatocyte, grâce aux récepteurs de la transferrine (TfR1 et TfR2) et s'accumule dans les cellules sous forme de ferritine. Les macrophages récupèrent le fer ferrique des erythrocytes vieillissants et le refixent sur la transferrine pour une distribution aux tissus.

Il n'y a pas de régulation de l'élimination du fer : c'est donc son absorption intestinale qui conditionne le stockage du fer dans l'organisme et explique qu'une dysrégulation de l'absorption puisse conduire à une surcharge en fer.

L'expression des transporteurs (DMT1 et ferroportine) dépend donc des stocks de fer intracellulaire.

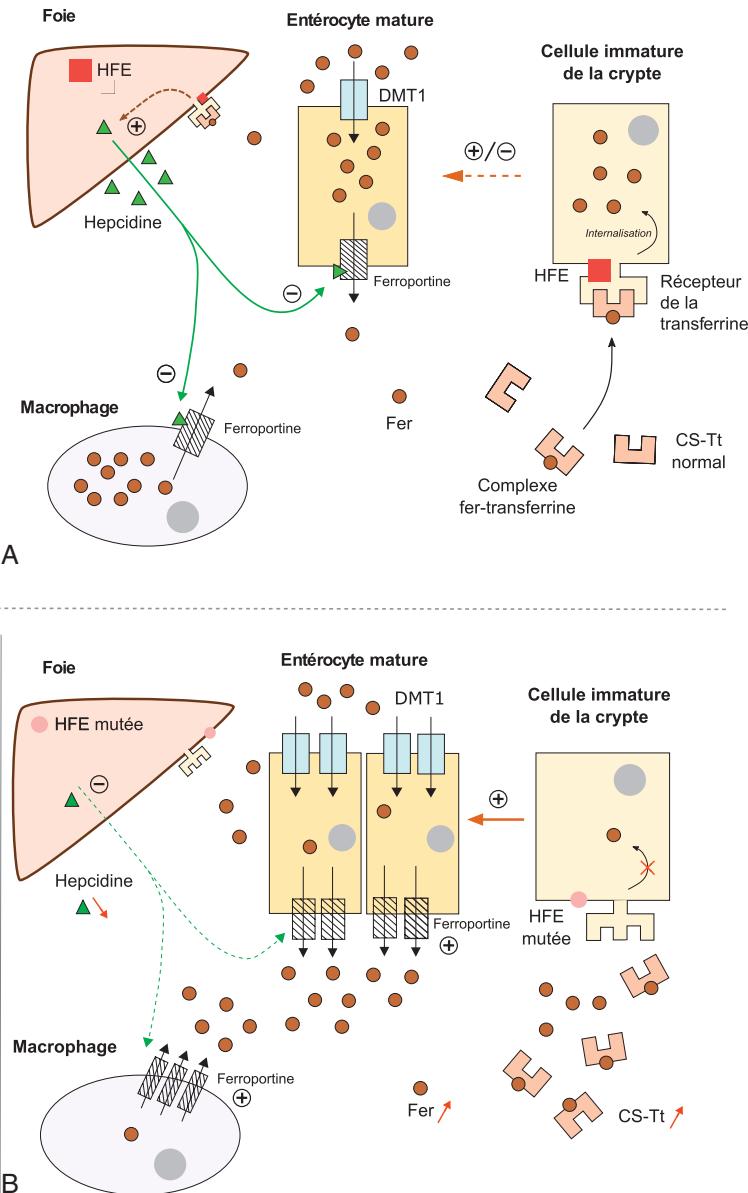
L'hepcidine, peptide de 25 acides aminés synthétisé par le foie, est l'hormone de régulation de l'absorption du fer. Elle agit sur la ferroportine pour inhiber le transport du fer, entraînant une diminution de son absorption et une augmentation de sa rétention dans les macrophages et les cellules de Kupffer (macrophages résidents du foie). La synthèse de l'hepcidine diminue lorsque les besoins en fer augmentent.

#### 2. Dans l'hémochromatose primitive

L'expression des transporteurs DMT1 et ferroportine est augmentée de manière inappropriée, ce qui conduit à une absorption de fer supérieure aux pertes journalières et à son accumulation progressive dans l'organisme (fig. 8.1B).

L'hepcidine est effondrée, d'où une majoration du transport en fer ; le mécanisme par lequel les protéines impliquées dans la survenue d'une hémochromatose régulent l'expression de l'hepcidine est mal connu.

En cas d'inflammation, la synthèse de l'hepcidine est augmentée. De ce fait, dans les anémies inflammatoires, il existe une diminution de l'absorption du fer et une rétention élevée dans le système macrophagique.



**Fig. 8.1. B** Métabolisme du fer chez l'adulte.

**A.** Dans les conditions normales, l'appréciation des besoins en fer de l'organisme par les cellules immatures de la crypte dépend de la concentration intracellulaire du fer, capté par l'intermédiaire du récepteur de la transferrine qui interagit avec la protéine HFE. Les cellules immatures de la crypte, programmées par cette information, se transforment en entérocytes matures. L'activité des transporteurs DMT1 et ferroportine basolatérale permet d'absorber une quantité de fer équivalente aux pertes journalières. L/hepcidine réduit l'absorption du fer par les entérocytes et les macrophages ; sa concentration augmente quand le fer sérique est trop élevé.

**B.** Les mécanismes conduisant à la surcharge en fer au cours de l'hémochromatose primitive ne sont pas totalement élucidés. L'une des hypothèses est que le produit du gène muté *HFE* ne peut interagir correctement avec le récepteur de la transferrine, ce qui limiterait la captation du fer circulant lié à la ferritine par les cellules immatures de la crypte, conduisant à une déplétion relative de leur contenu en fer. De ce fait, les entérocytes matures exprimeraient les transporteurs DMT1 et ferroportine de manière inappropriée pour compenser le déficit présumé en fer, et cela conduirait à une absorption exagérée du fer. De nombreux travaux suggèrent le rôle central de l/hepcidine dans la genèse de la surcharge ferrique. Au niveau des hépatocytes, son expression est normalement activée par l'augmentation en fer sérique, notamment via la protéine HFE : elle est effondrée au cours de l'hémochromatose, d'où une libération inadaptée du fer par les entérocytes et les macrophages. (Source : CEEDMM, 2021.)

## B. Aspects génétiques

L'hémochromatose primitive, représentant plus de 95 % des cas, est liée au gène HFE. Il code une protéine du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, HLA3. Deux mutations ponctuelles, C282Y et H63D, ont été identifiées.

◆ La mutation C282Y (Cys 282 Tyr : remplacement, en position 282, d'une cystéine par une tyrosine) est la plus fortement associée à l'hémochromatose. *En France, 90 % des patients porteurs d'une hémochromatose sont homozygotes pour la mutation C282Y* (hémochromatose de type 1). La transmission s'effectue sur un mode autosomique récessif mais la pénétrance est incomplète et l'expressivité variable. L'hétérozygotie simplex C282Y n'a pas d'expression clinique.

La seconde mutation H63D du gène HFE (His 63 Asp : remplacement, en position 63, d'une histidine par un acide aspartique) n'est impliquée qu'en cas d'association à la précédente chez des patients hétérozygotes composites C282Y/H63D.

D'autres mutations touchant d'autres gènes ont également été identifiées (hepcidine, ferroportine, hémojuvénile, récepteur de la transferrine) ; elles sont exceptionnelles.

## III. Manifestations cliniques

■ Le fer s'accumule progressivement dans le foie, le cœur et les tissus endocrines. Les premiers symptômes sont observés entre 40 et 50 ans chez l'homme. Chez la femme, l'accumulation du fer est retardée par les menstruations et la maladie ne devient généralement patente qu'après la ménopause. Les facteurs de variabilité de l'expression de la maladie sont, outre le sexe, les facteurs génétiques, qui conditionnent le degré de surcharge en fer, et les facteurs d'environnement (rôle aggravant d'une hépatopathie préexistante ou d'un alcoolisme chronique associé). La pénétrance clinique de l'homoygotie C282Y étant très faible, un pourcentage élevé de patients n'aura aucune expression phénotypique de la maladie. En pratique, il est impossible de prédire quels sujets homozygotes pour la mutation C282Y évolueront vers une hémochromatose symptomatique.

Dans sa forme historique, symptomatique, le tableau clinique de l'hémochromatose associe une mélanodermie diffuse (fig. 8.2), un diabète sucré, une hépatomégalie (ou « cirrhose bronzée » avec diabète), une cardiomyopathie, des arthralgies et d'autres endocrinopathies (tableau 8.2).



**Fig. 8.2. ■ Hémochromatose associée à une mélanodermie.**

(Source : CEEDMM, 2021.)

**Tableau 8.2.** **B** Fréquence des signes et symptômes lors du diagnostic d'une hémochromatose symptomatique.

Anomalies fonctionnelles hépatiques	75 %
Asthénie, adynamie	74 %
Mélanodermie	70 %
Diabète	48 %
Impuissance	45 % (hommes)
Arthralgies	44 %
Anomalies ECG	31 %

(Source : CEDMM, 2021.)

À l'heure actuelle, le diagnostic est le plus souvent effectué à un stade plus précoce voire présymptomatique ; l'enjeu est alors de prévenir la survenue des complications. En effet, en l'absence de cirrhose ou de diabète, la maladie n'entraîne pas de réduction significative de l'espérance de vie. La fréquence respective des signes et symptômes présents au moment du diagnostic clinique est donnée dans le tableau 8.2. L'association d'une asthénie inexplicable, d'arthralgies et d'une élévation des aminotransférases ALAT est considérée comme évocatrice — c'est la règle des trois « A ».

## A. Atteinte hépatique

100

Une élévation modérée des enzymes hépatiques, prédominant sur les ALAT, et/ou une hépatomégalie sont observées chez 95 % des patients symptomatiques. L'évolution vers une cirrhose et ses complications explique 90 % des décès dus à l'hémochromatose. Les patients cirrhotiques porteurs d'une hémochromatose ont un risque de carcinome hépatocellulaire de 5 % par an.

## B. Atteinte cardiaque

L'hémochromatose s'accompagne d'un risque de cardiopathie dilatée.

**C** Elle peut également provoquer des troubles du rythme à type notamment de fibrillation auriculaire. La sévérité de l'atteinte myocardique n'est pas corrélée à celle des autres organes. L'atteinte cardiaque peut être responsable d'une mort subite.

## C. Atteinte endocrinienne

### 1. Diabète (+++)

L'hémochromatose peut être responsable d'un diabète. Le risque de diabète est d'autant plus important que le patient a déjà une atteinte hépatique. Le mécanisme principal est une accumulation pancréatique du fer, conduisant à des phénomènes oxydatifs et favorisant la survenue d'une apoptose des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, les cellules  $\alpha$  responsables de la sécrétion de glucagon restant normales, comme la sécrétion exocrine. Il s'agit donc essentiellement d'un *diabète lié à une insulinopénie* ; mais la surcharge en fer pourrait également être responsable d'une *insulinorésistance*. Une fois déclaré, le diabète évolue en effet pour son propre compte ; il n'y a généralement pas de régression avec la déplétion martiale.

## 2. Hypogonadisme hypogonadotrope (+++)

C'est la cause la plus fréquente d'endocrinopathie au cours de l'hémochromatose, en dehors du diabète. L'hypogonadisme peut se révéler par une impuissance chez l'homme, une aménorrhée chez la femme, une perte de la libido ou une ostéoporose. Il s'agit d'une *insuffisance gonadotrope* liée à une accumulation de fer dans l'hypophyse touchant préférentiellement les cellules gonadotropes. Les saignées ne permettent pas d'obtenir une récupération.

## D. Atteinte articulaire

L'arthropathie est fréquente, survenant chez un tiers à deux tiers des patients. L'atteinte la plus caractéristique est une arthrite chronique touchant les deuxième et troisième métacaropalangagiennes, responsable d'une « poignée de main douloureuse ». Les interphalangiennes proximales, les poignets, les genoux, les chevilles, les épaules et les hanches peuvent aussi être affectés. Le mécanisme en est mal connu.

L'hémochromatose est une cause importante de chondrocalcinose (+++).

## E. Atteinte cutanée

La mélanodermie (cf. fig. 8.2) survient tardivement au cours de l'évolution, conduisant à une coloration grisâtre ou brune des téguments, parfois limitée aux zones découvertes (visage, cou, dos des mains, avant-bras, partie inférieure des jambes) et aux parties génitales. Elle est souvent visible sur la muqueuse buccale.

101

## IV. Diagnostic de l'hémochromatose

- B** La découverte du gène *HFE* a profondément modifié la stratégie diagnostique. Il faut cependant se rappeler que la mutation C282Y à l'état homozygote n'est pas suffisante pour produire la maladie. On doit différencier deux situations :
- la suspicion d'hémochromatose devant des manifestations cliniques ou paracliniques ;
  - le dépistage familial chez un patient asymptomatique apparenté au premier degré à un sujet génétiquement atteint.

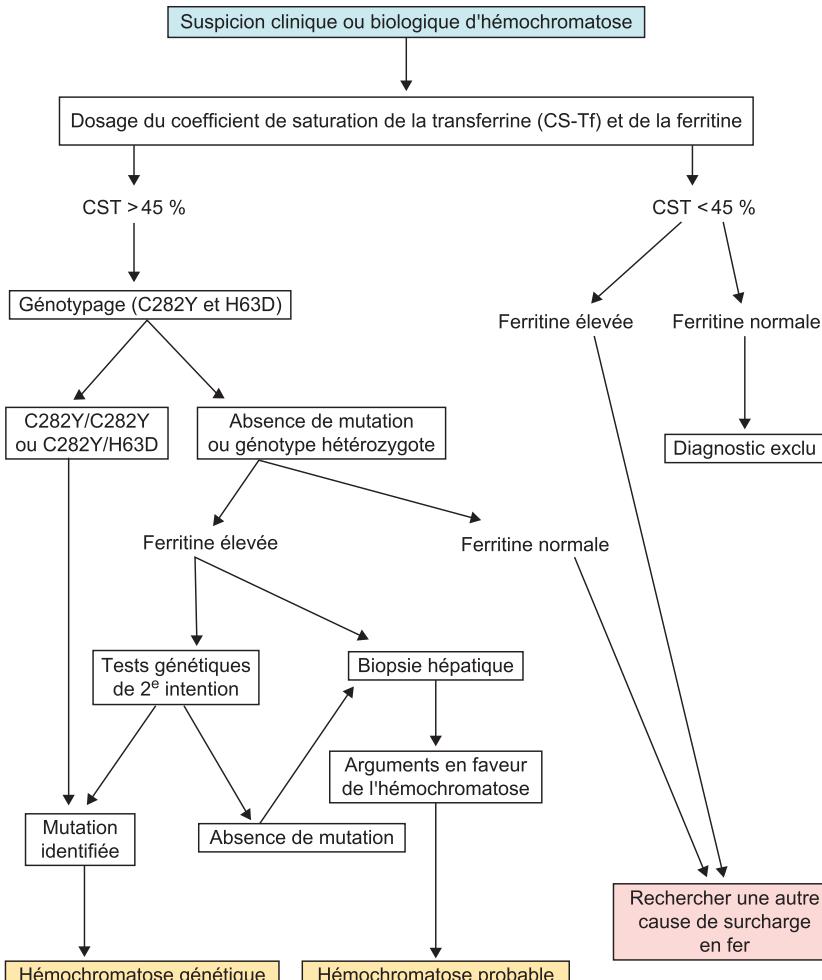
## A. Suspicion d'hémochromatose

La stratégie diagnostique est schématisée sur la figure 8.3.

### 1. Première étape

La première étape consiste à affirmer biochimiquement l'anomalie du métabolisme du fer. Il faut mesurer le coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf), qui constitue le marqueur le plus sensible et spécifique de la maladie (++) pour un seuil fixé à 45 %.

Le dosage de la concentration plasmatique de la ferritine permet d'estimer les réserves en fer de l'organisme. Une valeur supérieure à 300 µg/l chez l'homme et à 200 µg/l chez la femme est en faveur d'une surcharge en fer, mais de fausses augmentations sont observées au cours des pathologies inflammatoires.



**Fig. 8.3. A Diagnostic d'une hémochromatose génétique : arbre décisionnel.**  
(Source : CEEDMM, 2021.)

Par ailleurs, au cours de l'hémochromatose, la ferritinémie n'augmente que tardivement lorsque survient la surcharge hépatique en fer. Son dosage permet d'apprecier le stade évolutif de la maladie (+++).

#### CS-Tf supérieur à 45 %

À cette condition, la suspicion d'hémochromatose primitive est forte. L'élévation de la ferritinémie renforce cette présomption mais sa normalité n'élimine pas le diagnostic (+++).

#### CS-Tf inférieur à 45 %

À cette condition, l'hémochromatose primitive peut être éliminée. La constatation fréquente d'une ferritinémie élevée associée à un CS-Tf bas doit faire évoquer une autre cause de surcharge en fer (cf. tableau 8.1), en particulier l'hépatosidérose dysmétabolique, ou NASH (*Non Alcoholic Steatosis Hepatitis*), observée au cours des syndromes d'insulinorésistance, associant une élévation des ALAT, des  $\gamma$ GT et de la ferritinémie à un foie stéatosique à l'échographie : il s'agit d'une cause fréquente de surcharge en fer, susceptible d'évolution vers la fibrose et la cirrhose hépatiques.

Les autres causes sont exceptionnelles, représentées par l'acéruléoplasminémie héréditaire, associant diabète, surcharge hépatique en fer et signes neurologiques (syndrome extrapyramidal, ataxie, démence).

## 2. Deuxième étape

**A** La deuxième étape consiste à rechercher une mutation C282Y ou H63D du gène *HFE*, par analyse génétique, après consentement écrit du patient.

### Patient homozygote C282Y ou hétérozygote composite

**C** Si le patient est homozygote C282Y +/- ou hétérozygote composite C282Y/H63D, le diagnostic d'hémochromatose est acquis (*HFE1*). La ferritinémie permet d'estimer la surcharge ferrique et d'orienter la prise en charge (tableau 8.3).

Lorsque la ferritinémie est élevée, il existe un risque de retentissement viscéral et métabolique. Il est indispensable de pratiquer des examens complémentaires : glycémie à jeun, dosage des transaminases, échographie abdominale, ECG et, en fonction du contexte clinique, radiographies articulaires, échographie cardiaque, bilan hormonal avec dosage de testostérone chez l'homme, ostéodensitométrie osseuse s'il existe des cofacteurs d'ostéoporose.

En fonction des résultats, il sera nécessaire de confier le patient à un spécialiste. Le recours au spécialiste est systématique si la ferritine est supérieure à 1 000 µg/l, pour discuter la réalisation d'examens complémentaires (mesure de la surcharge hépatique en fer par IRM quantitative). La ponction-biopsie hépatique (cf. encadré) n'est pratiquée qu'en cas de suspicion de fibrose et pour rechercher des signes de gravité (cirrhose, carcinome hépatocellulaire).

### Patient hétérozygote simplex ou absence de mutation

Si la recherche de mutation est négative ou si le patient est hétérozygote simplex pour C282Y ou H63D, il faut être très critique vis-à-vis du diagnostic d'hémochromatose.

Il faut se souvenir qu'une élévation du CS-Tf n'est pas totalement spécifique de l'hémochromatose (tableau 8.4). Il faut donc toujours confronter les données clinicobiologiques.

Si le contexte est très évocateur et qu'il existe une élévation persistante de la ferritinémie, on évoquera une autre forme d'hémochromatose héréditaire (hémochromatose juvénile, mutation du gène du récepteur de la transferrine, tableau 8.2), à rechercher par des tests

**Tableau 8.3.** **C** Bilan complémentaire à pratiquer après confirmation du diagnostic d'hémochromatose.\*

<b>Évaluation initiale</b>	Interrogatoire Examen clinique Bilan martial : CS-Tf et ferritine			
<b>Résultats du bilan martial</b>	CS-Tf < 45 % Ferritine normale (stade 0)*	CS-Tf > 45 % Ferritine normale (stade 1)*	CS-Tf > 45 % Ferritine élevée Pas de symptômes (stade 2)*	CS-Tf > 45 % Ferritine élevée Symptômes (stades 3 et 4)*
<b>Bilan à pratiquer</b>	Pas d'examens complémentaires		Rechercher une atteinte : <ul style="list-style-type: none"> <li>• pancréatique (glycémie à jeun)</li> <li>• hépatique (transaminases, échographie)</li> <li>• cardiaque (échographie pour les stades 3-4)</li> <li>• gonadique (dosage de testostérone chez l'homme)</li> <li>• osseuse (ostéodensitométrie si cofacteurs d'ostéoporose)</li> </ul>	
Orienter vers un spécialiste en fonction de la clinique et des résultats du bilan (en particulier si ferritinémie > 1 000 µg/l)				

\* Cf. infra, tableau 8.5.

(Source : CEEDMM, 2021.)

**Tableau 8.4.** **B** Causes d'élévation du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf).

- Hémochromatoses génétiques ou primitives
- Supplémentations martiales excessives
- Anémies hémolytiques
- Dysérythropoïèses
- Cytolyses majeures (hépatite C)
- Insuffisances hépatocellulaires
- Surcharges en fer secondaires

(Source : CEDMM, 2021.)

génétiques de seconde intention. En pareil cas, on proposera le plus souvent une ponction-biopsie hépatique qui pourra donner des arguments en faveur d'une probable hémochromatose héréditaire (index de surcharge ferrique, distribution hépatocytaire du fer).

### Place de la biopsie hépatique

- B** La biopsie hépatique, autrefois couramment utilisée pour le diagnostic, n'est donc utilisée actuellement que :
- soit à visée diagnostique, en cas d'anomalie ferrique avec enquête génétique négative ;
  - soit à visée pronostique, en cas de suspicion d'atteinte hépatique sévère.

## B. Dépistage familial

104

Le dépistage est proposé de manière systématique chez les apparentés du premier degré. Compte tenu du caractère généralement tardif des manifestations cliniques, il est réalisé chez le jeune adulte. Un bilan martial perturbé conduit d'emblée à la réalisation d'un test génétique pour confirmer le diagnostic. La normalité du bilan martial n'exclut pas le diagnostic. On peut proposer :

- une surveillance régulière du bilan martial ;
- un conseil et un dépistage génétiques qui, dans le cadre de la loi sur le dépistage des apparentés sains des patients porteurs de maladie génétique, seront réalisés avec l'aide du patient, chargé d'informer les apparentés et après accord de ces derniers, par un généticien ou un spécialiste œuvrant dans le cadre d'un réseau spécialisé (cf. tableau 8.3).

## V. Stades de l'hémochromatose primitive

On identifie cinq stades (+++) (tableau 8.5) :

- les stades 0 à 2 correspondent aux phases présymptomatiques de la maladie ;
- les stades 3 et 4 sont des stades symptomatiques avec retentissement métabolique ou viscéral.

**Tableau 8.5.** C Différents stades de l'hémochromatose primitive.

Stade 0	Hémochromatose asymptomatique Absence de toute expression phénotypique (CS-Tf < 45 % et ferritinémie normale)
Stade 1	Augmentation du CS-Tf (> 45 %) sans élévation de la ferritinémie
Stade 2	Augmentation du CS-Tf > 45 % et du taux de ferritinémie <i>sans</i> expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique
Stade 3	Augmentation du CS-Tf > 45 % et du taux de ferritinémie avec expression clinique pouvant compromettre la qualité de vie (asthénie, impuissance, arthropathie, diabète, hépatopathie non cirrhotique, troubles du rythme cardiaque, mélanoïdème)
Stade 4	Augmentation du CS-Tf > 45 % et du taux de ferritinémie avec expression clinique pouvant compromettre le pronostic vital (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, diabète requérant de l'insuline, insuffisance cardiaque)

(Source : CEEDMM, 2021.)

## VI. Prise en charge thérapeutique

B La prise en charge est conditionnée par le stade de la maladie (cf. tableau 8.5) et ses objectifs sont à la fois d'éliminer l'excès de fer (traitement d'induction ou d'attaque) et d'éviter la reconstitution des stocks de fer (traitement d'entretien) (tableau 8.6).

105

**Tableau 8.6.** C Prise en charge thérapeutique de l'hémochromatose.

	Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stades 3 et 4
Traitement	Pas de traitement		Traitement déplétif par saignées (sans dépasser 550 ml) : <ul style="list-style-type: none"> <li>– phase d'induction hebdomadaire : objectif → ferritine &lt; 50 µg/l</li> <li>– phase d'entretien par saignées tous les 2 à 4 mois pour maintenir une ferritinémie &lt; 50 µg/l</li> </ul>	Traitement des complications en fonction de la clinique
Suivi	Tous les 3 ans : <ul style="list-style-type: none"> <li>– interrogatoire</li> <li>– examen clinique</li> <li>– ferritinémie et CS-Tf</li> </ul>	Tous les ans : <ul style="list-style-type: none"> <li>– interrogatoire</li> <li>– examen clinique</li> <li>– ferritinémie et CS-Tf</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– En phase d'induction : contrôle mensuel de la ferritinémie jusqu'au seuil de 300 µg/l chez l'homme et 200 µg/l chez la femme</li> <li>– En dessous : contrôle toutes les deux saignées</li> <li>– En phase d'entretien : contrôle de la ferritine toutes les deux saignées, contrôle de l'hémoglobinémie 1 semaine avant la saignée</li> </ul>	Suivi des complications en fonction de la clinique (dépistage du CHC, bilan de diabète, etc.)

CHC, carcinome hépatocellulaire.

(Source : CEEDMM, 2021.)

## A. Moyens thérapeutiques

### 1. Saignées

Les saignées constituent le traitement de référence. Elles ont démontré leur efficacité sur la survie des patients et la régression d'un certain nombre de complications liées à la surcharge martiale (tableau 8.7). De plus, elles permettent d'éviter l'installation de complications irréversibles, si l'observance est satisfaisante.

Les contre-indications permanentes à la réalisation des saignées sont l'anémie sidéroblastique, la thalassémie majeure et les cardiopathies sévères non liées à l'hémochromatose.

Les contre-indications temporaires sont :

- l'hypotension artérielle (PAS < 100 mmHg);
- une concentration d'hémoglobine < 11 g/dl;
- la grossesse;
- une artériopathie sévère des membres inférieurs;
- une fréquence cardiaque < 50/min ou > 100/min.

Dans ces situations ou lorsque le réseau veineux insuffisant ne permet pas la réalisation des saignées, on pourra avoir recours à l'érythraphérèse ou au traitement chélateur.

**Tableau 8.7. B** Bénéfices attendus des saignées.

Asthénie	Amélioration importante
Mélanodermie	Disparition
Perturbations du bilan hépatique	Normalisation
Hépatomégalie	Résolution habituelle
Hépatalgies	Disparition sauf pathologie hépatobiliaire
Cirrhose	Irréversible
Cardiomyopathie	Amélioration partielle, non certaine
Arthralgies	Amélioration partielle
Hypogonadisme	Peu réversible
Diabète	En général irréversible

106

(Source : CEDMM, 2021.)

### 2. Autres traitements

#### Érythraphérèse

L'érythraphérèse permet, à l'aide d'un séparateur de cellules, de soustraire en une seule fois un volume plus important d'hématies que les saignées.

#### Traitement par chélation du fer

**C** Le traitement par chélation du fer constitue une alternative de seconde intention dans les cas de contre-indication permanente ou temporaire ou de non-faisabilité des saignées. La déféroxamine (Desféral®) dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'hémochromatose primitive. Compte tenu de son coût, de ses effets indésirables potentiels (réactions érythémateuses au point d'injection, manifestations allergiques locales ou générales), du mode d'administration (voie parentérale), elle est réservée aux formes non curables par saignées.

### 3. Mesures associées

**B** L'approche thérapeutique doit également comporter :

- des conseils diététiques visant à supprimer les boissons alcoolisées, notamment tant que la désaturation n'est pas obtenue, et à éviter l'apport en vitamine C qui favorise l'absorption du fer; en revanche, un régime pauvre en fer n'est pas indiqué;
- le traitement symptomatique des complications viscérales et métaboliques, lorsqu'elles sont présentes. Leur prise en charge n'est pas différente de celle des mêmes pathologies survenant chez des patients ne présentant pas d'hémochromatose.

En cas de diabète, la surveillance sur le taux de l'hémoglobine glyquée est faussée du fait des saignées (+++).

## B. Stratégie thérapeutique

**C** La relation entre intensité de la surcharge martiale, risque de survenue des complications (notamment diabète, cirrhose) et surrisque de mortalité est bien démontrée. De ce fait, il est recommandé d'entreprendre les saignées dès que la ferritinémie est supérieure à 300 µg/l chez l'homme et 200 µg/l chez la femme, c'est-à-dire pour les stades 2, 3 et 4 (cf. tableaux 8.3 et 8.5).

Les stades 3 et 4 imposent aussi la prévention et le traitement éventuel des atteintes viscérales et métaboliques.

Les stades 0 et 1 ne requièrent aucun traitement.

### 1. Traitement d'induction

107

Au cours du traitement d'induction, le rythme des saignées est hebdomadaire; il peut être adapté au niveau de la ferritinémie et à la tolérance du patient. Le traitement d'induction doit être poursuivi jusqu'à ce que la ferritinémie soit < 50 µg/l. Le volume de sang prélevé varie avec le poids du sujet et ne doit pas dépasser 550 ml. La surveillance régulière vise surtout à contrôler l'évolution de la réduction de la surcharge martiale et à éviter la survenue d'une anémie.

### 2. Traitement d'entretien

Lorsque la ferritinémie est inférieure à 50 µg/l, on passe au traitement d'entretien, dont l'objectif est de maintenir la ferritine au même taux, en espaçant les saignées tous les 2 à 4 mois en fonction des patients.

## C. Résultats

La déplétion martiale entraîne une amélioration de l'état général, en 3 à 6 mois, avec atténuation de la mélanodermie, régression de l'hépatomégalie en l'absence de cirrhose et amélioration de l'état myocardique, mais elle entraîne peu de changement de l'état articulaire (cf. tableau 8.7).

En cas de cirrhose évoluée, une transplantation hépatique peut être envisagée, mais le résultat de la transplantation est moins bon dans cette indication, du fait notamment des complications cardiaques.

Le diabète ne disparaît pas avec la déplétion martiale, qui facilite cependant son équilibration. On observe une mauvaise réponse de l'insuffisance gonadique, qui doit être compensée par un traitement hormonal substitutif en l'absence de contre-indication.

Points clés

- La physiopathologie de l'hémochromatose a été éclaircie par la découverte de l'hepcidine, nouveau régulateur du métabolisme du fer. Néanmoins, de nombreuses inconnues persistent encore.
- La suspicion diagnostique existe dès que le coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) est > 45 %.
- La forme génétique la plus fréquente est due à la mutation homozygote C282Y du gène HFE.
- La recherche de complications est systématique dès que la ferritine est élevée.
- Le traitement par saignées dès que la ferritine est élevée a pour but d'éviter les complications.
- Les principales complications sont le diabète, la cirrhose et le cancer du foie, l'hypogonadisme, les atteintes articulaires.
- Le dépistage génétique a radicalement modifié la stratégie diagnostique.

*Pour en savoir plus*



Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1). HAS, juillet 2005.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche\\_de\\_synth\\_350se\\_hfe-1\\_finale.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synth_350se_hfe-1_finale.pdf)

## Connaissances

---

Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE  
(hémochromatose de type 1). HAS, juillet 2005.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche\\_de\\_synth\\_350se\\_hfe-1\\_finale.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synth_350se_hfe-1_finale.pdf).

108.e1

## Item 222

# Facteurs de risque cardio-vasculaire, prévention

## Item 223

# Dyslipidémies

- I. Définitions
- II. Facteurs de risque à prendre en compte
- III. Tabac
- IV. Hyperlipidémies
- V. Hypertension artérielle et risque cardiovasculaire
- VI. Diabète et risque cardiovasculaire
- VII. Prise en charge du risque cardiovasculaire

### *Situations de départ*

109

- 42 Hypertension artérielle.
- 51 Obésité et surpoids.
- 57 Prise de poids.
- 195 Analyse du bilan lipidique.
- 207 Ferritine : baisse ou augmentation.
- 208 Hyperglycémie.
- 252 Prescription d'un hypolipémiant.
- 266 Consultation de suivi d'un patient polymédiqué.
- 279 Consultation de suivi d'une pathologie chronique.
- 280 Prescription d'une insulinothérapie, consultation de suivi, éducation d'un patient diabétique de type 1.
- 281 Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient diabétique de type 2 ou ayant un diabète secondaire.
- 282 Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient hypertendu.
- 285 Consultation de suivi et éducation thérapeutique d'un patient avec un antécédent cardiovasculaire.
- 320 Prévention des maladies cardiovasculaires.
- 352 Expliquer un traitement au patient (adulte, enfant, adolescent).
- 354 Évaluation de l'observance thérapeutique.

### Hiérarchisation des connaissances

#### Item 222 – Facteurs de risque cardiovasculaire, prévention

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Définition	Définition de la prévention cardiovasculaire primaire, secondaire et primo-secondaire
A	Définition	Facteurs de risque majeurs, indépendants, modifiables (tabac, HTA, diabète, dyslipidémie) et non modifiables (âge, sexe masculin, héritéité)
A	Définition	Agrégation de facteurs de risque et facteurs de risque indirects (obésité, sédentarité, syndrome métabolique)
A	Définition	Stratégies individuelles de prévention : mesures hygiéno-diététiques et traitements médicamenteux
B	Prévalence, épidémiologie	Prévalence, risque cardiovasculaire associé et pourcentage de pathologies cardiovasculaires évitables en cas de prise en charge des facteurs de risque majeurs modifiables (HTA, tabac, diabète, dyslipidémie), connaître l'existence de scores (sans savoir le calculer)
B	Éléments physio-pathologiques	Rôle de l'alcool dans le risque cardiovasculaire
B	Éléments physio-pathologiques	Rôle des facteurs psychosociaux dans le risque cardiovasculaire
B	Éléments physio-pathologiques	Rôle de l'hypertriglycéridémie dans le risque cardiovasculaire
B	Étiologie	Expliquer l'influence de l'excès de poids dans le risque cardiovasculaire
A	Prise en charge	Connaître le bénéfice de l'activité physique pour la prise en charge du risque cardiovasculaire
B	Prise en charge	Décrire la quantité d'activité physique à conseiller en prévention cardiovasculaire primaire
A	Suivi et/ou pronostic	Connaître l'efficacité de la prévention cardiovasculaire centrée sur le patient en soins primaires

110

#### Item 223 – Dyslipidémies

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Évaluation du risque cardiovasculaire global	
A	Définition	Connaître les trois grands types de dyslipidémies	Hypercholestérolémie pure, hypertriglycéridémie pure, hyperlipidémie mixte
B	Éléments physio-pathologiques	Connaître les relations entre lipides et athérosclérose	
A	Dépistage	Quand dépister une dyslipidémie ?	
A	Diagnostic positif	Diagnostic positif et classification des dyslipidémies	Exploration d'une anomalie lipidique, valeurs seuils, classification simplifiée
A	Contenu multimédia	Connaître les manifestations cliniques des dyslipidémies : xanthélasma	
A	Étiologie	Connaître les principales causes d'hyperlipidémies secondaires	Endocrinopathies, maladies rénales, atteintes hépatiques, médicaments
B	Examens complémentaires	Quel bilan biologique faire à la recherche d'une dyslipidémie secondaire	
A	Prise en charge	Connaître les principes du traitement des dyslipidémies	
A	Prise en charge	Connaître les règles hygiénodiététiques	Recommandations diététiques adaptées en cas de dyslipidémies

## I. Définitions

### A. Notion de facteur de risque

**A** Il s'agit d'une situation associée à une majoration du risque de survenue de complications cardiovasculaires ischémiques. Il peut s'agir :

- d'un état physiologique (vieillissement, ménopause) ;
- d'un état pathologique (HTA, diabète, obésité abdominale) ;
- d'une habitude de vie (tabagisme, sédentarité).

S'il existe un lien de causalité directe entre l'agent et la maladie, il s'agit d'un authentique « facteur de risque ».

Pour que le facteur de risque soit cliniquement pertinent, il doit satisfaire plusieurs conditions :

- intensité de la relation ;
- gradient de risque élevé pour chaque écart type de variation du facteur ;
- relation dose-effet : le risque de développer la maladie augmente proportionnellement selon le niveau d'exposition au facteur de risque ;
- indépendance : l'association entre le facteur de risque et la maladie persiste quel que soit le niveau des autres facteurs de risque — la relation persiste en analyse multivariée ;
- concordance : association établie par plusieurs études épidémiologiques convergentes ;
- séquence temporelle : l'exposition au facteur de risque précède la maladie ;
- cohérence physiopathologique : caractère plausible de l'association sur des données expérimentales ;
- réversibilité : la correction du facteur de risque lors d'études contrôlées permet de prévenir la maladie ou d'en réduire l'incidence ; cette démonstration essentielle établit formellement la preuve de la causalité.

### B. Prévention primaire et secondaire

#### 1. Prévention primaire

La prévention primaire consiste à éviter la survenue ultérieure d'un accident cardiovasculaire en corrigeant les facteurs de risque identifiés chez des patients indemnes de tout événement cardiovasculaire.

#### 2. Prévention secondaire

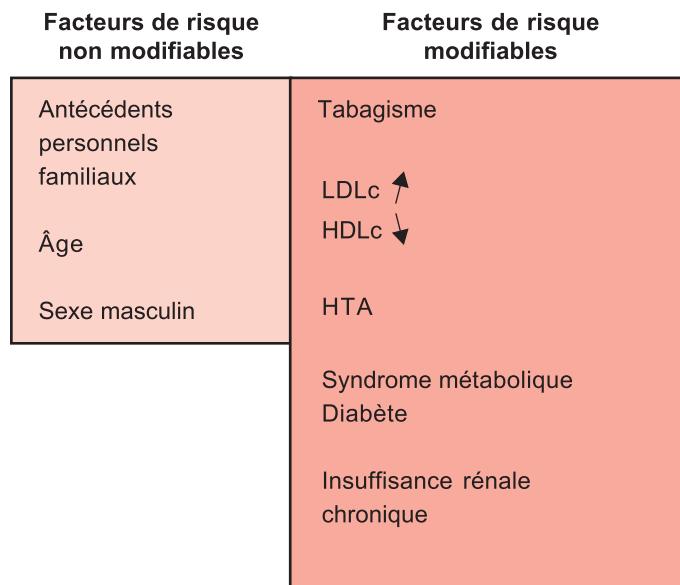
La prévention secondaire consiste à éviter la survenue d'un accident cardiovasculaire chez des patients ayant déjà présenté un accident cardiovasculaire en corrigeant les facteurs de risque identifiés et en agissant sur la maladie cardiovasculaire constituée.

La notion de prévention secondaire et primaire est complétée par le classement des patients en fonction du **risque cardiovasculaire** (cf. infra).

Les patients en prévention secondaire sont par définition à haut risque cardiovasculaire ou à très haut risque dans les nouvelles recommandations européennes. Il existe des situations où les patients sont à haut risque mais en prévention primaire ; c'est le cas par exemple des patients qui ont une sténose de la carotide supérieure à 50 % ou un cumul de facteur de risque exceptionnel.

## II. Facteurs de risque à prendre en compte

Les facteurs de risque cardiovasculaire modifiables et non modifiables sont représentés dans la [figure 9.1](#) (Afssaps, 2005).



**Fig. 9.1.** A Présentation synthétique des principaux facteurs de risque cardiovasculaire.  
(Source : CEEDMM, 2021.)

### A. Facteurs de risque non modifiables

Ils doivent être pris en considération car ils déterminent puissamment le niveau de risque absolu et donc l'amplitude du bénéfice absolu après une intervention :

- homme âgé de 50 ans ou plus ;
- femme âgée de 60 ans ou plus ou ménopausée ;
- antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce :
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou le frère ;
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou la sœur.

### B. Facteurs de risque modifiables

Leur identification participe à l'estimation du risque et ce sont eux qui constituent la cible des actions de prévention :

- tabagisme en cours (dès 1 cigarette par jour ou sevré depuis moins de 3 ans) ;
- hypercholestérolémie avec LDL-cholestérol (LDL-c) élevé ;
- HDL-cholestérol (HDLc) inférieur à 0,40 g/l [1 mmol/l], quel que soit le sexe ;
- hypertension artérielle ;
- diabète, traité ou non, et syndrome métabolique (cf. infra) ;
- insuffisance rénale chronique.

À l'inverse, le HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/l [1,5 mmol/l] constitue un facteur de protection : soustraire alors « un risque » à la somme des facteurs de risque cardiovasculaire.

## C. Méthodes d'estimation du risque vasculaire individuel

### 1. Concept

L'estimation du risque vasculaire du sujet consiste à recenser l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire — ils ont un caractère multiplicatif — et à déduire ainsi la probabilité de survenue d'une complication ischémique. Les facteurs de risque ont un effet synergique sur le niveau de risque.

L'estimation du risque peut être quantitative, exprimée en probabilité de présenter une complication en 10 ans, en employant des équations multifactorielles. Le principe de ces équations est d'éliminer les facteurs redondants. De nombreuses équations sont utilisables. L'équation la plus connue est celle tirée de l'étude de Framingham (États-Unis), pour laquelle des modèles récents ont été proposés. Cette équation a tendance à surestimer le risque dans les pays à bas risque.

L'équation européenne issue du projet SCORE concerne les pays à faible incidence de complications cardiovasculaires, mais elle n'estime que la mortalité cardiovasculaire (fig. 9.2) ; la mortalité représente 30 % de la globalité des événements ischémiques. C'est cette équation qui a été retenue en France pour classifier le risque cardiovasculaire.

### 2. Estimation du risque en pratique

#### Interrogatoire

L'interrogatoire consiste à :

- recueillir des antécédents familiaux cardiovasculaires ;
- rechercher des antécédents personnels ischémiques ou des signes fonctionnels évocateurs tels qu'angor, AOMI (artériopathie des membres inférieurs), AIT (accident ischémique transitoire) ;
- recueillir des facteurs de risque cardiovasculaire.

#### Examen

L'examen consiste à :

- rechercher un athérome asymptomatique : pouls périphérique, souffles vasculaires ;
- rechercher un athérome infraclinique :
  - ECG basal : recherche de troubles de repolarisation, de séquelles de nécrose, d'hypertrophie ventriculaire gauche électrique ;
  - échographie de la carotide : la mesure de l'épaisseur intima-média de la carotide et la recherche systématique de plaques ne sont pas recommandées en pratique courante dans la stratification du risque.

### 3. Estimation du risque absolu (défini par la probabilité de présenter la maladie dans un laps de temps donné)

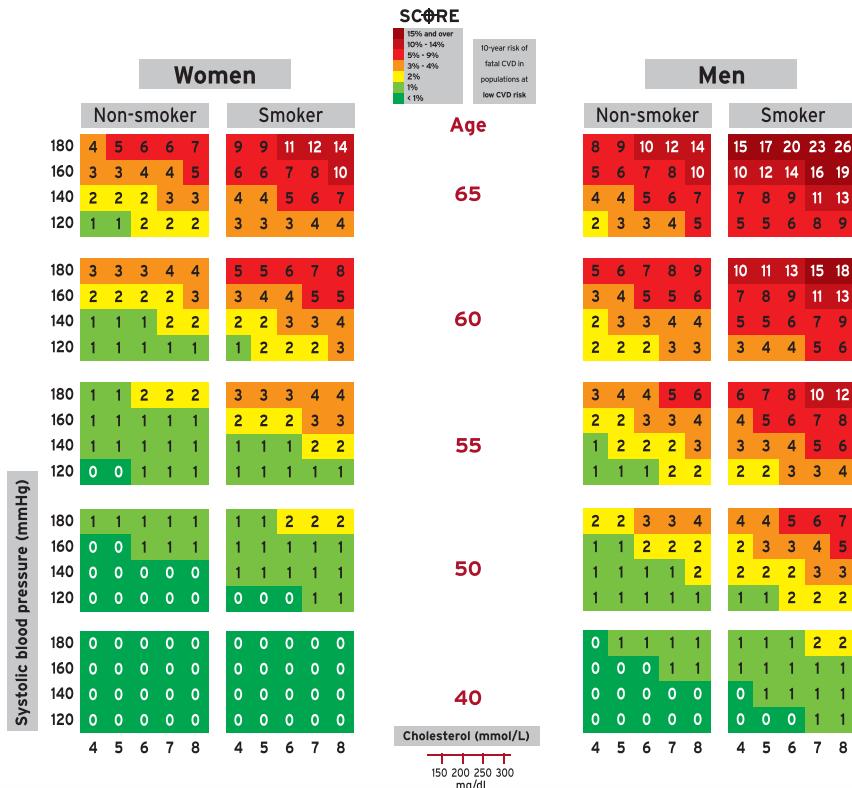
Elle repose sur l'utilisation d'équations ou de tables ou la simple sommation des facteurs de risque cardiovasculaire :

- un risque d'événement voisin de 10 % à un horizon de 10 ans est considéré comme faible ;
- un risque supérieur à 20 % est considéré comme important — c'est le niveau de risque coronarien observé dans les suites d'un infarctus du myocarde ;
- un risque entre 10 et 20 % est considéré comme intermédiaire ;
- un risque supérieur à 30 % est un risque majeur.

Lors de l'estimation du risque, il faut prendre en compte le risque coronarien et le risque d'AVC (un tiers du risque coronaire), le poids relatif de ce dernier s'accentuant avec le vieillissement.

# SCORE - European Low Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



114

## How do I use the SCORE charts to assess CVD risk in asymptomatic persons?

1. Use the **low risk charts** in Andorra, Austria, Belgium\*, Cyprus, Denmark, Finland, France, Germany, Greece\*, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Luxembourg, Malta, Monaco, Poland, the Netherlands\*, Norway, Portugal, San Marino, Slovenia, Spain\*, Sweden\*, Switzerland and the United Kingdom.

Use the **high risk charts** in other European countries. Of these, some are at **very high risk** and the charts may underestimate risk in these. These include Albania, Algeria, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, Egypt, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Latvia, FYR Macedonia, Moldova, Russian Federation, Syrian Arab Republic, Tajikistan, Turkmenistan, Ukraine and Uzbekistan.

\*Updated, re-calibrated charts are now available for Belgium, Germany, Greece, The Netherlands, Spain, Sweden and Poland.

2. Find the cell nearest to the person's age, cholesterol and BP values, bearing in mind that risk will be higher as the person approaches the next age, cholesterol or BP category.

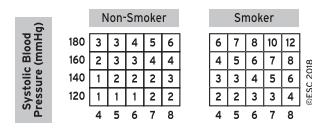
3. Check the qualifiers

4. Establish the total 10 year risk for fatal CVD.

## Relative Risk Charts

Note that a low total cardiovascular risk in a young person may conceal a high relative risk; this may be explained to the person by using the relative risk chart. As the person ages, a high relative risk will translate into a high total risk. More intensive lifestyle advice will be needed in such persons. This chart refers to relative risk, not percentage risk, so that a person in the top right corner is at 12 times higher risk than a person in the bottom left corner.

Another approach to explaining risk to younger persons is to use cardiovascular **risk age**. For example, in the high risk chart, a 40 year old male hyper-tensive smoker has a risk of 4%, which is the same as a 65 year old with no risk factors, so that his risk age is 65. This can be reduced by reducing his risk factors.



## Risk estimation using SCORE: Qualifiers

- The charts should be used in the light of the clinician's knowledge and judgement, especially with regard to local conditions.
- As with all risk estimation systems, risk will be over-estimated in countries with a falling CVD mortality rate, and under-estimated if it is rising.
- At any given age, risk appears lower for women than men. However, inspection of the charts shows that their risk is merely deferred by 10 years, with a 60 year old woman resembling a 50 year old man in terms of risk.
- Risk may be higher than indicated in the chart in:
  - Sedentary or obese subjects, especially those with central obesity
  - Those with a strong family history of premature CVD
  - Socially deprived individuals and those from some ethnic minorities
  - Individuals with diabetes: the SCORE charts should only be used in those with type 1 diabetes without target-organ damage. Other diabetic subjects should be risk-reduced by 10 years.
  - Those with low HDL cholesterol\* or increased triglyceride, fibrinogen, apoB, Lp(a) levels and perhaps increased high-sensitivity CRP.
  - Asymptomatic subjects with evidence of pre-clinical atherosclerosis, for example plaque on ultrasoundography.
  - Those with moderate to severe chronic kidney disease (GFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

\*Note: HDL cholesterol impact on risk in both sexes, at all ages, and at all level of risk. This effect can be estimated using the electronic version of SCORE, HeartScore, which has been updated to include HDL cholesterol level.

Visit [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)  
For the interactive version of the SCORE risk charts

Source: European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice 2016  
Eur J Prev Cardiol. 2016 Jul;23(11):NP1-NP96. doi: 10.1177/2047487316653709

 **EAPC**  
European Association  
of Preventive Cardiology  




**Fig. 9.2. A Table SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) : risque de décès cardiovasculaire en 10 ans (table pour les régions d'Europe dite à « faible risque », dont la France).**

(Source : European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice 2016. Eur J Prev Cardiol 2016 ; 23(11) : NP1–96 (version 2016). With permission of Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).)

### III. Tabac

#### A. Prévalence du tabagisme en France

Dans la population adulte, 30 % fument régulièrement, 50 % des jeunes de 18 à 24 ans. Chez les femmes enceintes, 25 % continuent à fumer pendant leur grossesse.

#### B. Risque cardiovasculaire et tabac

Parmi les fumeurs ayant débuté à l'adolescence et poursuivant leur intoxication, 50 % mourront du fait de complications directement liées au tabagisme. La relation dose-effet (complications ischémiques) est continue et se manifeste dès la première cigarette quotidienne dans les études épidémiologiques puissantes. Même le tabagisme passif accroît le risque de complication vasculaire ischémique.

La diminution du risque ischémique après sevrage est rapide : abaissement des deux tiers du surcroît de risque à l'issue de la première année et retour quasiment au risque de base après la troisième année de sevrage. Le tabagisme agit surtout par son mécanisme prothrombotique, ce qui explique l'effet nocif précoce et le bénéfice rapide lors du sevrage.

Le tabac prédispose plus particulièrement au risque de maladie coronarienne et d'artériopathie des membres inférieurs :

- RR = 3 de maladie coronarienne chez les fumeurs (>20 cigarettes par jour) par rapport aux non-fumeurs ;
- RR = 5 d'infarctus du myocarde et de mort subite chez les grands fumeurs inhalant la fumée ;
- RR = 2 à 7 d'AOMI selon les études et l'intensité de la consommation ;
- RR = 1,5 à 2 d'AVC.

La poursuite du tabagisme après l'apparition de la maladie aggrave fortement le pronostic : dans le cas de la maladie coronarienne avérée, le risque de décès ou la nécessité d'une intervention itérative sont multipliés par un facteur 1,5 à 2,5 en cas de tabagisme persistant.

L'association tabagisme et contraception œstroprogesterative comporte une nocivité particulière par majoration du risque thromboembolique.

### IV. Hyperlipidémies

#### A. Rappel succinct sur le métabolisme lipidique

**B** On décrit plusieurs lipoprotéines, qui sont des particules en charge du transport des lipides dans le plasma :

- les chylomicrons, synthétisés dans la cellule intestinale, qui transportent les lipides d'origine alimentaire ;
- les VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*), synthétisées dans le foie, contenant du cholestérol et des triglycérides ; ceux-ci sont hydrolysés dans la circulation en IDL (*Intermediate Density Lipoproteins*) puis en LDL (*Low Density Lipoproteins*) ;
- les LDL sont captées au niveau des cellules périphériques et hépatiques par un récepteur spécifique, le LDL-récepteur qui est, entre autres, sous le contrôle de la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) ;

- les HDL (*High Density Lipoproteins*), produites par le foie, qui jouent un rôle essentiel dans la captation du cholestérol dans les tissus périphériques pour le rapporter au foie en vue de sa dégradation (voie de retour du cholestérol).

Parmi, les enzymes clés du métabolisme lipidique, citons la lipoprotéine lipase, qui est en charge de la dégradation des triglycérides au sein des chylomicrons et des VLDL.

## B. Relations

La morbi-mortalité cardiovasculaire est associée à :

- une augmentation du LDL-cholestérol (LDLc);
- une augmentation des triglycérides (TG);
- une diminution du HDL-cholestérol (HDLc).

L'hypertriglycéridémie constitue un facteur de risque cardiovasculaire moins puissant que l'augmentation du LDLc. L'hypertriglycéridémie alliée à un taux de HDL-cholestérol diminué est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire (dans le cadre du syndrome métabolique).

La diminution du HDLc est un marqueur de risque indépendant puissant, en revanche des données récentes suggèrent que ce ne serait pas un facteur de risque indépendant. On insiste de plus en plus sur la fonctionnalité des HDL, qui peut être altérée dans certaines situations cliniques (diabète, par exemple). Le dosage du HDLc demeure utile en prédition cardiovasculaire mais, en revanche, normaliser sa concentration ne constitue plus une cible.

Les facteurs de risque cardiovasculaire favorisent l'athérosclérose, dont les conséquences sont la sténose artérielle ischémique chronique (angor d'effort, claudication intermittente...) et les pathologies vasculaires aigües par rupture de la plaque d'athérome (syndrome coronaire aigu, AVC ischémique, ischémie aiguë d'un membre inférieur...) (cf. Item 218). La physiopathologie de l'athérosclérose est complexe et ne rentre pas dans le cadre de ce chapitre. En résumé, HTA, tabagisme, diabète et dyslipidémies induisent des dysfonctions endothéliales et le dépôt des lipoprotéines athérogènes (principalement les LDL). Le temps de séjour allongé et l'environnement inflammatoire local provoquent l'oxydation des LDL dans la paroi artérielle, qui ne sont alors plus reconnues par le récepteur LDL-R. L'hypothèse physiopathologique majeure implique le recrutement de macrophages (entre autres types cellulaires) au niveau de la plaque naissante, qui, via des récepteurs de type SR-A, internalisent les LDL oxydées et se transforment en cellules spumeuses (chargées de gouttelettes cytoplasmiques d'esters de cholestérol), marqueur histologique des plaques d'athérome.

## C. Diagnostic positif d'une hyperlipidémie

### 1. Signes évocateurs

#### Hypercholestérolémies

**A** Parfois, des dépôts lipidiques banals sont observés :

- arc cornéen (valeur sémiologique avant 60 ans);
- xanthélasma (valeur sémiologique avant 60 ans) ([fig. 9.3](#)).

Plus rarement, des xanthomes sont retrouvés :

- xanthomes tendineux :
  - extenseurs des doigts ([fig. 9.4](#));
  - tendons calcanéens ([fig. 9.5](#));
- xanthomes plans cutanés, xanthomes tubéreux (uniquement les formes homozygotes) ([fig. 9.6](#)).



**Fig. 9.3. A Xanthélasma.**

(Source : CEDMM, 2021.)



**Fig. 9.4. A Xanthomes tendineux, extenseurs des doigts.**

(Source : CEDMM, 2021.)



**Fig. 9.5. A Xanthomes achilléens.**

(Source : CEDMM, 2021.)



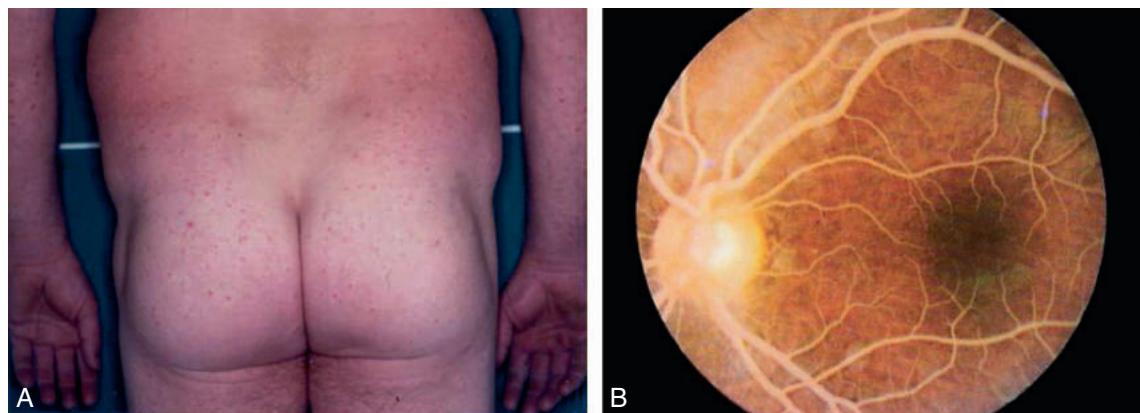
**Fig. 9.6. A Xanthomes tubéreux.**

(Source : CEEDMM, 2021.)

### Hypertriglycéridémies

Exceptionnellement, un syndrome hyperchylomicronémique peut être observé : hépatomégalie stéatosique, douleurs abdominales, xanthomatose éruptive, lipémie rétinienne ([fig. 9.7](#)).

118



**Fig. 9.7. A Syndrome hyperchylomicronémique.**

A. Xanthomatose éruptive. B. Lipémie rétinienne. (Source : CEEDMM, 2021.)

## 2. Complications des hyperlipidémies

### Hypercholestérolémies

Complications athéromateuses parfois révélatrices de l'hyperlipidémie : insuffisance coronaire (infarctus du myocarde), artériopathie des membres inférieurs, AVC.

### Hypertriglycéridémies

Rarement, une pancréatite aiguë peut être observée, surtout lors des hyperchylomicronémies. Le risque est majoré selon la triglycéridémie : on considère classiquement que le risque se manifeste pour des triglycérides  $> 10 \text{ g/l}$ . Il dépend principalement des antécédents personnels et de l'intensité maximale des pics de triglycéridémie.

### 3. Bilan lipidique

Ce bilan est orienté dans le cadre :

- d'une enquête familiale devant une dyslipidémie chez un apparenté ;
- d'une pathologie associée ou d'une prescription induisant une dyslipidémie secondaire ;
- de la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque coexistant (estimation du risque cardio-vasculaire absolu).

Ses modalités de réalisation sont les suivantes :

- il doit être effectué après 12 heures de jeûne ;
- étant prescrit devant un facteur de risque cardiovasculaire ou une complication, il se doit d'être complet pour mieux stratifier le risque et il doit être répété en cas d'anomalies pour confirmation ;
- si les anomalies lipidiques ne sont pas suffisamment importantes pour justifier un traitement, le bilan lipidique doit alors être contrôlé tous les 3 ans, sauf pour les diabétiques de type 2 chez qui il doit être vérifié annuellement ;
- comme l'âge est un facteur de risque, il est logique que le bilan lipidique soit contrôlé systématiquement vers la cinquantaine chez les hommes et la soixantaine chez les femmes.

L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) comporte :

- une mention de l'aspect du sérum (les hypertriglycéridémies comportent systématiquement un aspect trouble du sérum) ;
- le dosage du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-cholestérol (HDLc) ;
- le calcul du LDL-cholestérol (LDLc) par dosage direct ou avec la formule de Friedewald (avec Ct correspondant au cholestérol total) :
  - $LDLc = Ct - HDLc - TG/5 [g/l]$  (formule utilisable si TG < 3,4 g/l) ;
  - $LDLc = Ct - HDLc - TG/2,19 [mmol/l]$  (formule utilisable si TG < 3,9 mmol/l).

Le calcul du LDL-cholestérol est indispensable pour affirmer le caractère athérogène d'une hyperlipidémie. En cas de triglycérides > 3,4 g/l [3,9 mmol/l], la formule de Friedewald n'est plus valide pour calculer le LDL-cholestérol : il faut alors réaliser un dosage direct du LDL-cholestérol.

## D. Diagnostic étiologique d'une hyperlipidémie

### 1. Hyperlipidémies secondaires

Les hyperlipidémies secondaires s'améliorent avec un traitement à visée étiologique, sans employer d'hypolipémiants, ici inutiles voire dangereux dans certaines situations — par exemple, risque d'effet secondaire musculaire sous statine lors de l'hypothyroïdie.

Une hyperlipidémie peut se rencontrer dans les situations suivantes.

#### Endocrinopathies

##### *Hypothyroïdie*

C'est l'une des principales causes d'hyperlipidémie secondaire. Elle est caractérisée par une hypercholestérolémie avec augmentation du LDL-cholestérol et aussi du HDL-cholestérol.

##### *Hypercortisolisme*

Il s'accompagne d'une augmentation des triglycérides et d'une diminution du HDL-cholestérol.

#### Maladies rénales

##### *Insuffisance rénale*

Elle s'accompagne d'une augmentation des triglycérides.

### **Syndrome néphrotique**

Il est à l'origine d'une augmentation du cholestérol et des triglycérides.

### **Atteinte hépatique**

#### **Cholestase**

Il est observé, lors d'une cholestase, une augmentation du cholestérol qui peut être importante.

### **Médicaments**

Plusieurs médicaments peuvent occasionner des hyperlipidémies :

- la cyclosporine (hypercholestérolémie prépondérante avec interaction médicamenteuse prévisible sous statine);
- les corticoïdes (augmentation des triglycérides, effet sur le cholestérol variable);
- les œstrogènes par voie orale (éthinod-œstradiol à dose contraceptive, hypertriglycéridémie avec HDLc conservé);
- les rétinoïdes (essentiellement sur un terrain prédisposé à une hyperlipidémie combinée familiale);
- l'interféron alpha;
- certains antirétroviraux : ils peuvent générer des hypertriglycéridémies majeures, le plus souvent chez des malades prédisposés;
- les neuroleptiques : certains de troisième génération (hypertriglycéridémie prépondérante);
- les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants non sélectifs sans activité sympathomimétique intrinsèque (hypertriglycéridémie discrète);
- certains traitements anticancéreux : inhibiteurs mTOR qui peuvent entraîner une augmentation du cholestérol (LDL-cholestérol) et des triglycérides.

120

### **Bilan minimal d'identification d'une dyslipidémie secondaire**

- B** Les examens sont guidés par le contexte et la clinique : TSH, créatininémie, protéinurie, bandelette urinaire  $\pm$  phosphatases alcalines.

### **À part, l'hyperlipidémie associée au diabète de type 2 et au syndrome métabolique**

- A** Il ne s'agit pas précisément d'une hyperlipidémie secondaire dans la mesure où la dyslipidémie observée au cours du diabète de type 2 ne régresse pas après normalisation de la glycémie. Cette dyslipidémie fréquente est associée à l'état d'insulinorésistance notée au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2.

Le syndrome métabolique, avec ou sans diabète de type 2, est très fréquent, observé dans 10 à 25 % de la population adulte et témoigne d'un état d'insulinorésistance. Son diagnostic est retenu encas de présence d'**au moins trois des cinq facteurs suivants** (critères NCEP/ATP III) ([tableau 9.1](#)) :

- obésité androïde : périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme ;
- triglycérides  $\geq 1,5 \text{ g/l}$  ;
- HDL-cholestérol bas : < 0,40 g/l chez l'homme, < 0,50 g/l chez la femme ;
- pression artérielle  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$  (ou hypertension artérielle traitée) ;
- glycémie à jeun  $\geq 1,10 \text{ g/l}$ .

Le syndrome métabolique est associé à un risque cardiovasculaire augmenté.

**Tableau 9.1.** A Définition du syndrome métabolique (critères NCEP III).

Facteur de risque	Niveau seuil
Obésité abdominale – Homme – Femme	Tour de taille (+++) > 102 cm > 88 cm
Triglycérides	≥ 1,5 g/l
HDL-cholestérol – Homme – Femme	< 0,4 g/l < 0,5 g/l
Pression artérielle	≥ 130/85 mmHg
Glycémie à jeun	≥ 1,10 g/l

Le surpoids et l'obésité sont associés à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique ; cependant, l'obésité androïde est mieux corrélée au syndrome que l'indice de masse corporelle (IMC) : la mesure du tour de taille est recommandée pour identifier le syndrome métabolique.

(Source : CEDMM, 2021.)

## 2. Hyperlipoprotéinémies primaires

Les hyperlipidémies primaires sont classifiées en :

- hypercholestérolémies isolées ;
- hypertriglycéridémies isolées ;
- hyperlipidémies mixtes.

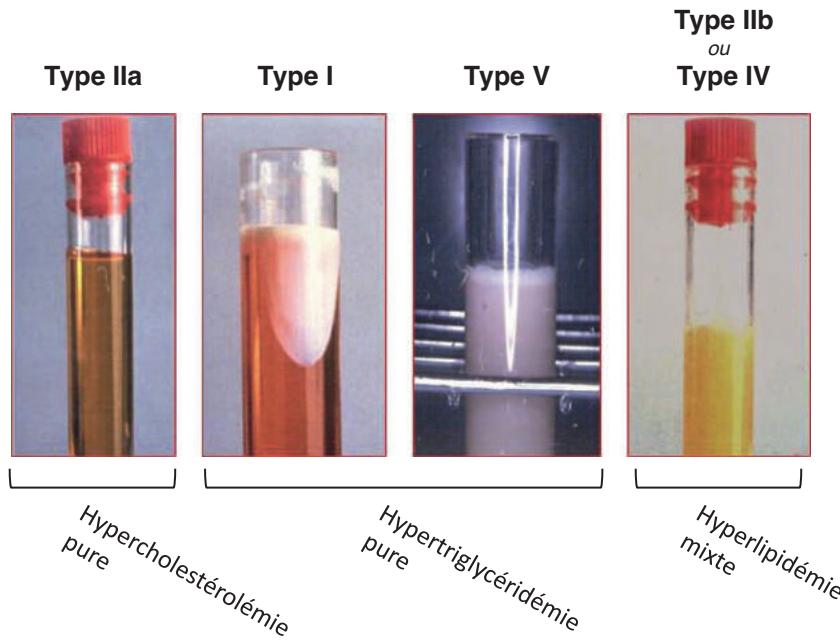
Il existe, par ailleurs, une classification historique, la classification de Fredrickson, fondée sur le phénotype lipidique (fig. 9.8). Les classifications des hyperlipidémies primaires sont présentées sur le tableau 9.2.

B Il faut savoir que pour plusieurs hyperlipidémies, un même génotype peut, selon le contexte environnemental, correspondre à plusieurs phénotypes lipidiques. Le phénotype lipidique correspond donc à une situation instantanée qui ne permet pas nécessairement de préjuger du mécanisme physiopathologique sous-jacent.

**Tableau 9.2.** A Classification des hyperlipoprotéinémies.

Classification simplifiée	Classification de Fredrickson
Hypercholestérolémie pure	Hypercholestérolémie pure familiale (IIa) Hypercholestérolémie pure polygénique (IIa)
Hypertriglycéridémie pure	Hyperchylomicroémie (I) Hypertriglycéridémie familiale (IV) Hyperlipidémie de type V (I + IV)
Hyperlipidémie mixte	Hyperlipidémie familiale combinée (IIb ou IIa ou IV) Dysbétalipoprotéinémie (III)

(Source : CEDMM, 2021.)



**Fig. 9.8. Phénotypes des plasmas.**

- Hyperlipidémie de type IIa : sérum limpide en cas d'hypercholestérolémie pure, quelle que soit son intensité.
- Hypertriglycéridémie pure : hyperlipidémie de type I : couche crémeuse correspondant à une élévation des chylomicrons; hyperlipidémie de type V : anneau crémeux et sérum de couleur blanchâtre correspondant à une élévation des chylomicrons (I) et des VLDL (IV).
- Hyperlipidémie mixte : exemple d'hyperlipidémie familiale combinée, de type IV ou de type IIb, sérum trouble du fait de l'accumulation de VLDL.

122

(Source : CEDMM, 2021.)

### Hypercholestérolémie isolée

#### *Hypercholestérolémie pure familiale (type IIa)*

**A** Il s'agit d'une maladie familiale liée à une mutation monogénique. Il peut s'agir d'une mutation :

- du gène du récepteur des LDL (environ 80 %) (mutation inactivatrice à transmission autosomique dominante);
- du gène de l'ApoB100 (5 à 10 %) (mutation inactivatrice);
- du gène PCSK9 (< 5 %) (mutation gain de fonction).

L'hypercholestérolémie familiale peut se présenter sous la **forme homozygote** ou sous la **forme hétérozygote**.

#### Forme homozygote

Cette forme est rare : sa fréquence est de l'ordre d'un cas pour 500 000 (doubles hétérozygotes, homozygotes lorsque consanguinité).

Caractéristiques inhérentes à cette forme :

- $\text{LDLc} > 4 \text{ g/l}$  (6 à 10 g/l);
- dépôts lipidiques dès l'enfance : xanthomatose cutanéotendineuse (xanthomes plans, tubéreux et tendineux majeurs);
- complications cardiovasculaires ischémiques dès la première décennie; en l'absence de traitement : décès vers l'âge de 20 ans;
- fréquence (+++) des rétrécissements aortiques athéromateux supravalvulaires.

### Forme hétérozygote

Sous cette forme, 50 % des récepteurs sont fonctionnels ; la prévalence atteint 0,2 % dans la population générale et 3 % parmi les individus ayant un infarctus du myocarde.

Caractéristiques liées à la forme hétérozygote du gène du récepteur des LDL :

- LDLC compris entre 2 et 4,0 g/l (phénotype IIa) ;
- xanthomes tendineux présents dans 30 % des cas seulement ;
- complications cardiovasculaires ischémiques précoces en l'absence d'hypocholestérolémiant efficace :
  - chez l'homme : vers 40 à 50 ans ;
  - chez la femme : vers 50 à 60 ans.

En cas d'hypercholestérolémie familiale, il sera important de faire un dépistage d'une hypercholestérolémie chez les apparentés au premier degré.

### *Hypercholestérolémies polygéniques (type IIa)*

Caractéristiques de ces hypercholestérolémies :

- absence d'hérédité familiale mendélienne ;
- physiopathologie inconnue ;
- fréquence élevée : elle représente la majorité des hypercholestérolémies modérées ;
- facteurs favorisants ou aggravants, tels que les erreurs de régime (riche en cholestérol et en graisses saturées) ;
- complications cardiovasculaires plus tardives que dans l'hypercholestérolémie familiale, puisque l'installation de l'hypercholestérolémie est survenue seulement vers la quarantaine.

### Hypertriglycéridémie isolée

#### *Hyperchylomicronémies primitives familiales*

**B** Les formes avec hyperchylomicronémie exclusive (type I) sont exceptionnelles. Cette hyperchylomicronémie est secondaire à une anomalie génétique responsable d'un déficit d'activité de la lipoprotéine lipase (enzyme responsable de la dégradation des chylomicrons et des VLDL).

#### *Hypertriglycéridémie familiale*

Les caractéristiques de ce type d'hyperlipidémie sont les suivantes :

- fréquence rare ;
- transmission autosomique dominante ;
- accumulation de VLDL endogène (type IV) ;
- dépendance au surpoids ;
- pas de xanthomes ;
- risque de décompensation sur un mode de syndrome hyperchylomicronémique (type V = type I [chylomicrons] + type IV [VLDL]) ;
- caractère athérogène débattu.

### Hyperlipidémies combinées familiales

**A** Ce sont les dyslipidémies les plus fréquentes : 1 à 2 % de la population générale ; elles affectent 10 % des sujets présentant un infarctus avant 60 ans.

Caractéristiques de ces hyperlipidémies :

- transmission héréditaire non mendélienne oligogénique ;
- jamais de xanthomes ;
- intrication avec un syndrome métabolique ;
- révélation tardive à l'âge adulte mais d'autant plus précocement qu'il existe une obésité ;

- phénotypes lipidiques variables dans la même famille et fluctuant chez un même individu au fil du temps, type IIb principalement (augmentation du LDLc et des triglycérides) mais aussi type IIa (augmentation isolée du LDLc) ou type IV (augmentation isolée des triglycérides);
- derrière cette hétérogénéité phénotypique, un trait commun des hyperlipidémies combinées est l'augmentation d'une sous-classe particulière de LDL, dites LDL petites et denses (*small dense LDL*) ; leur synthèse est favorisée par l'hypertriglycéridémie et leur pouvoir athérogène est élevé ; les LDL petites et denses sont retrouvées également dans le syndrome métabolique et le diabète de type 2 et rendraient compte, pour partie, de l'augmentation du risque cardiovasculaire associé à ces deux pathologies ; l'analyse des sous-classes de LDL n'est toutefois pas encore possible en pratique courante ;
- complications cardiovasculaires fonction de l'intensité de la dyslipidémie.

Les différents phénotypes lipidiques peuvent être rencontrés chez un même sujet au fil du temps et, simultanément, chez au moins un apparenté au premier degré.

### Dysbétalipoprotéinémie (type III)

**B** Hyperlipidémie combinée rare, caractérisée par une élévation harmonieuse de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

## V. Hypertension artérielle et risque cardiovasculaire

### A. Définition

124

Pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg **et/ou** pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg, confirmée au minimum par deux mesures lors de trois consultations successives sur une période de 3 à 6 mois.

**A** Les techniques de mesure sont d'une part l'automesure tensionnelle et, d'autre part, la MAPA (mesure automatisée de la pression artérielle). Sa valeur pronostique apparaît supérieure à celle de la mesure effectuée au cabinet médical. Elle permet de s'affranchir de l'HTA « blouse blanche ». Les seuils sont décalés :

- de 5 mmHg en automesures isolées : **135/85 mmHg** ;
- de 10 mmHg en MAPA moyennée sur 24 heures : **130/80 mmHg**.

### B. Prévalence et risque cardiovasculaire

L'HTA affecte 40 % de la population adulte. Sa probabilité de survenue est d'autant plus élevée qu'il existe un syndrome métabolique sous-jacent (cf. [tableau 9.2](#)).

Le lien entre niveau tensionnel et risque cardiovasculaire est continu : il n'y a pas de seuil individualisé en dessous duquel le risque peut être considéré comme nul. La relation entre pression artérielle et risque cérébral est beaucoup plus étroite que la relation entre pression artérielle et risque coronarien. À niveau tensionnel égal, l'HTA est grevée d'un pronostic d'autant plus péjoratif qu'elle s'associe à :

- une hypertrophie ventriculaire gauche (électrique, échographique) ;
- une glomérulopathie, attestée par une élévation de la microalbuminurie avant le stade de l'IRC.

## C. Bilan diagnostique étiologique et évolutif face à une HTA

(Cf. Item 221 – Hypertension artérielle de l'adulte.)

- Un examen clinique, avec recherche de facteurs provoquant ou aggravant une HTA.
- Un bilan biologique comportant ionogramme sanguin, créatininémie avec débit de filtration glomérulaire estimé, glycémie à jeun, bilan lipidique et protéinurie — la recherche de la microalbuminurie n'est recommandée que chez le sujet diabétique.
- Un électrocardiogramme de repos.

## VI. Diabète et risque cardiovasculaire

Le risque relatif de complications coronariennes ischémiques est plus élevé chez la femme (RR = 3–4) que chez l'homme (RR = 2–3).

Le risque relatif d'AOMI (avec des formes généralement infrapoplitées) est particulièrement élevé lors du diabète : RR = 5.

L'augmentation du risque relatif d'AVC (RR = 2–3) correspond en grande partie à une fréquence accrue de lacunes (atteintes des petites artères perforantes) en lien étroit avec l'HTA.

Dans le diabète de type 1, le risque n'apparaît qu'après 15 à 20 ans d'évolution et essentiellement lorsqu'il existe une atteinte rénale concomitante avec protéinurie.

Dans le diabète de type 2, la maladie coronarienne peut précéder fréquemment l'émergence du diabète proprement dit, du fait du long passé de syndrome métabolique.

L'ancienneté du diabète favorise la survenue de manifestations coronariennes ischémiques, dont cliniquement silencieuses. Puisque l'insuffisance coronarienne est plus souvent silencieuse chez les sujets diabétiques (risque relatif de coronaropathie sans douleur typique 2 fois plus élevé), les sujets diabétiques à très haut risque cardiovasculaire sont soumis à des tests de dépistage (+++). Ce dépistage n'est pas systématique car il n'a pas été établi qu'il débouchait sur un bénéfice cardiovasculaire mais réalisé seulement chez les malades ayant une très forte probabilité de lésion coronaire.

L'intensité du risque demeure fonction du nombre de facteurs de risque surajoutés, de leur ancienneté et de leur intensité. Ainsi, le niveau de risque cardiovasculaire est moins prononcé s'il n'y a pas de syndrome métabolique associé. La survenue d'une néphropathie avérée avec IRC évoluée ou protéinurie correspond à un risque cardiovasculaire élevé.

Il n'existe pas de valeur seuil de la glycémie conditionnant le risque de complications macrovasculaires. L'hyperglycémie en elle-même est un facteur de risque cardiovasculaire de complication macrovasculaire bien moins puissant que pour le risque de complication microvasculaire. Il est établi qu'un contrôle glycémique strict permet de réduire le risque cardiovasculaire dans le diabète de type 1 ; la preuve est moins formelle dans le diabète de type 2. En revanche, l'HTA majore puissamment le risque d'AVC.

## VII. Prise en charge du risque cardiovasculaire

### A. Principes généraux

#### 1. Concepts

On ne traite pas un bilan lipidique ou des mesures manométriques mais une personne ayant un risque de complication ischémique.

L'efficience du traitement est donc fonction du niveau de risque absolu de chaque individu. Une maladie métabolique chronique implique un traitement chronique, d'autant plus que le risque cardiovasculaire s'accroît en vieillissant.

La découverte d'une pathologie métabolique majorant le risque cardiovasculaire, telle que le diabète ou une dyslipidémie, justifie un dépistage familial (+++).

La mise en route d'un traitement de prévention cardiovasculaire au long cours doit comporter un temps d'information permettant une prise de conscience des enjeux, de la rentabilité du traitement et de la balance bénéfices/risques.

En situation de risque intermédiaire et d'hésitation sur la mise en route d'un traitement au long cours, il peut être utile de s'appuyer alors sur une recherche d'athérome infraclinique prématûré.

Certains médicaments sont pourvoyeurs d'effets secondaires dont certains potentiellement dangereux (par exemple, un risque hémorragique sous antiagrégants); le ratio bénéfice/risque et le coût doivent être pris en compte et pas seulement le bénéfice potentiel.

## 2. Stratégie

Les mesures diététiques sont systématiques en prévention secondaire et primaire.

L'obtention d'un sevrage du tabac est une mesure majeure.

La mise en œuvre des mesures non médicamenteuses ne doit pas retarder l'initiation d'un traitement pharmacologique chez les patients dont le risque cardiovasculaire est élevé.

L'efficacité, la tolérance et l'observance des traitements doivent être surveillées. Le rapport risque/bénéfice doit être réévalué au décours de l'évolution au long cours du malade.

## B. Sevrage du tabac

126

En dehors d'épisées de dépression caractérisée, lors desquels le sevrage du tabac ne doit être envisagé qu'après stabilisation de l'état neuropsychique, le conseil minimal d'aide à l'arrêt du tabac s'adresse à tous les patients. La dépendance à la nicotine doit être évaluée lors d'un projet de sevrage; une aide au sevrage par substituts nicotiniques est recommandée.

## C. Activité physique

L'activité physique exerce des effets métaboliques sur :

- le développement de la masse musculaire et la réduction de la masse grasse, induisant :
  - une réduction de l'insulinorésistance;
  - une diminution particulière de la triglycéridémie et une augmentation du HDLc;
- le système cardiovasculaire avec :
  - une diminution de la pression artérielle au repos;
  - un allongement du périmètre de marche pour les AOMI;
  - un meilleur pronostic des complications coronariennes ischémiques, probablement via des mécanismes de préconditionnement.

Sa préconisation est systématiquement associée aux mesures diététiques car elle potentialise l'efficacité de ces dernières.

La prescription doit être adaptée à chaque individu et à ses capacités : en cas de très haut risque, il est prudent de vérifier auparavant l'épreuve d'effort.

Il faut préconiser, dans la mesure du possible, une activité régulière sous forme de trois séances hebdomadaires de 30 à 45 minutes, à 75 % de la VO<sub>2</sub> maximale (consommation d'oxygène). Si cet optimum ne peut être obtenu, une activité physique moindre est néanmoins justifiée.

## D. Diététique

### 1. Mesures lipidiques globales

La liste des mesures préconisées est la suivante :

- avoir un apport quotidien en graisses alimentaires <35 % de l'apport calorique total ;
- réduire les acides gras saturés ( $\leq 8\text{--}10 \%$ ) et maintenir les apports d'acide gras *trans* aussi bas que possible ;
- privilégier l'apport des graisses mono-insaturées (15 %) ;
- encourager la consommation d'acides gras *n*-3 à longues chaînes (poissons gras, noix, aliments enrichis en oméga 3) ;
- limiter la dose quotidienne de cholestérol (<300 mg par jour) ;
- la consommation de fruits et légumes sera encouragée (en raison de leur effet antioxydant).

### 2. Mesures non lipidiques

Ces mesures, qui portent également sur l'HTA, sont les suivantes :

- favoriser l'apport de fruits et légumes (riches en antioxydants et en fibres) ;
- la consommation régulière de noix, noisettes, amandes a montré un bénéfice cardiovasculaire lors d'un essai d'intervention randomisé ;
- modérer l'apport sodé (<6 à 8 g par jour) : éviter les excès de charcuterie, conserves, plats préparés, poissons fumés, fruits de mer ; ne pas resaler les plats ;
- limiter la consommation d'alcool à moins de trois équivalents verres de vin par jour et ne pas la proscrire sauf en cas de dépendance ;
- modérer les apports en sucres simples, en particulier le fructose ;
- encourager une réduction pondérale, même limitée, en réduisant l'apport calorique de 20 % en cas de surpoids ou de syndrome métabolique.

### 3. Mesures diététiques propres aux hypertriglycéridémies

#### Hypertriglycéridémies modérées

Insister sur la réduction du surpoids, avec apports caloriques équilibrés modérément hypocaloriques (- 20 %) (+++) et la majoration concomitante de l'activité physique.

Procéder à un test d'éviction de l'alcool et des sucres simples, selon la règle suivante :

- suspension de la consommation d'alcool pendant une semaine ;
- réduction des apports glucidiques :
  - <45 % du total calorique ;
  - en particulier des sucres simples (fructose et monosaccharide particulièrement hypertriglycéridémiants).

#### Hypertriglycéridémies majeures (hyperchylomicronémies)

Dans ces formes rares, une prise en charge par une équipe spécialisée est recommandée. En complément des mesures diététiques habituelles des hypertriglycéridémies (cf. supra), on mettra en place un régime hypolipidique à moins de 20 g de graisses par jour. On pourra utiliser des huiles constituées de triglycérides à chaîne moyennes (absorbées directement, sans passer par la voie des chylomicrons).

En situation de décompensation avec une triglycéridémie à plus de 30 g/l, il s'agit d'une urgence nutritionnelle avec mise en place d'une diète hydrique transitoire jusqu'à normalisation ou stabilisation de la triglycéridémie.

## E. Médicaments hypolipidémiants

**B** Les différentes classes de ces médicaments et leurs principales caractéristiques sont présentées dans le tableau 9.3, ainsi que leurs mécanismes d'action, leur efficacité, leurs indications, les effets indésirables et les contre-indications.

Les interactions médicamenteuses, les associations possibles avec les autres agents hypolipidémiants et le niveau de preuve de leur efficacité cardiovasculaire sont indiqués pour chaque classe d'agent hypocholestérolémiant sur le tableau 9.4 (sauf les anti-PCSK9, encadré 9.1).

## F. Principes du traitement médicamenteux des hypercholestérolémies isolées

### 1. Introduction du traitement

- **A** En prévention primaire, si le LDL-cholestérol reste élevé (au-dessus de l'objectif) après 3 à 6 mois au minimum de diététique bien conduite.
- En prévention secondaire, avec prise médicamenteuse d'emblée, après une complication ischémique ou en cas de risque équivalent.

### 2. Objectifs lipidiques

Les objectifs thérapeutiques pour la population générale, en termes de LDL-cholestérol, dépendent du profil de risque cardiovasculaire du patient (consensus SFE-SFD-NSFA, 2016). L'estimation du niveau de risque se fera à l'aide du calcul du risque SCORE ou du nombre de facteurs de risque cardiovasculaire. La liste des différents facteurs de risque cardiovasculaire figure sur le tableau 9.5. Les différents niveaux de risque cardiovasculaire et leurs critères sont présentés sur le tableau 9.6.

128

#### En prévention primaire

Les objectifs de LDL-cholestérol sont :

- < 1,90 g/l [4,9 mmol/l] en cas de risque cardiovasculaire faible ;
- < 1,30 g/l [3,4 mmol/l] en cas de risque cardiovasculaire intermédiaire ;
- < 1,00 g/l [2,6 mmol/l] en cas de risque cardiovasculaire élevé ;
- < 0,70 g/l [1,8 mmol/l] en cas de risque cardiovasculaire très élevé.

#### En prévention secondaire

L'objectif de LDL est < 0,70 g/l [1,8 mmol/l].

#### À part, l'hypercholestérolémie familiale

La situation est différente : en effet, le risque vasculaire élevé de cette pathologie et la précoceité de l'hypercholestérolémie justifient un traitement plus précoce. L'objectif se situe à :

- LDLC < 1,6 g/l chez les enfants ;
- LDLC < 1,3 g/l chez les adultes traités précocement sans facteurs de risque cardiovasculaire additionnels ;
- LDLC < 1,0 g/l chez les adultes traités tardivement avec facteurs de risque cardiovasculaire additionnels ;
- LDLC < 0,70 g/l, en prévention secondaire.

**Tableau 9.3.** **B** Médicaments hypolipidémiants (sauf les anti-PCSK9).

	Statines (+++)	Ézétimibe	Résines	Fibrates	Acides gras oméga 3
DCI (nom commercial)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Simvastatine (Zocor®, Lodatals®)</li> <li>– Pravastatine (Elisor®, Vasten®)</li> <li>– Fluvastatine (Lescol®, Fractal®)</li> <li>– Atorvastatine (Tahor®)</li> <li>– Rosuvastatine (Crestor®)</li> </ul>	– Ézétimibe (Ezetrol®)	– Colestyramine (Questran®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fénofibrate (Lipanthyl®)</li> <li>– Gemfibrozil (Lipur®)</li> <li>– Bézafibrate (Befizal®)</li> <li>– Ciprofibrate (Lipanor®)</li> <li>+ Génériques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Acides gras <i>n</i>-3 polyinsaturés (Maxepa®, Omacor®)</li> </ul>
Mode d'action	<p>↓ Synthèse de cholestérol hépatocytaire ↑ Récepteurs LDL</p>	<p>↓ Absorption du cholestérol par l'entérocyte ↑ Récepteurs LDL</p>	<p>↓ Réabsorption des sels biliaires ↑ Expression des récepteurs LDL</p>	<p>Activateurs des PPAR<math>\alpha</math> : ↓ Production des VLDL ↑ Clairance plasmatique des TG ↑ Production des HDL</p>	<p>↓ Production des VLDL ↑ Clairance plasmatique des TG</p>
Effets lipidiques	<p>↓ LDLc (25 à 45 %) ↓ TG (5 à 20 %) ↑ HDLc (0 à 5 %)</p>	↓ LDLc (20 %)	↓ LDLc (20 %) ↑ TG	<p>↓ TG (20 à 40 %) ↓ LDLc (0 à 10 %) ↑ HDLc (5 à 25 %)</p>	↓ TG (10 à 30 %)
Principaux effets secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Myalgies</li> <li>– ↑ CPK (rhabdomyolyse rare)</li> <li>Changer de molécule</li> <li>Titrer la posologie</li> <li>– ↑ Transaminases (cas rares d'hépatite)</li> <li>– Surrisque de diabète de type 2 (RR = 1,10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Myalgies</li> <li>– Troubles digestifs dyspeptiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Digestifs : <ul style="list-style-type: none"> <li>• constipation</li> <li>• météorisme</li> <li>• nausées</li> <li>• gastralgie</li> </ul> </li> <li>– Doses progressives pour limiter les effets digestifs</li> <li>– Diminue l'absorption des vitamines liposolubles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Myalgies</li> <li>– ↑ CPK (rhabdomyolyse rare)</li> <li>– ↑ Transaminases (cas rares d'hépatite)</li> <li>– Pancréatites</li> <li>– ↑ Crétininémie</li> <li>– ↑ Homocystéinémie</li> <li>– Lithiases biliaires si traitement prolongé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Digestifs : <ul style="list-style-type: none"> <li>• nausées</li> <li>• éructations</li> </ul> </li> </ul>
Principales contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypersensibilité à l'un des composants</li> <li>– Grossesse</li> <li>– Allaitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypersensibilité à l'un des composants</li> <li>– Grossesse</li> <li>– Allaitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Obstacle biliaire complet</li> <li>– Constipation</li> <li>– Phénylcétonurie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Grossesse</li> <li>– Allaitement</li> <li>– Insuffisance rénale</li> <li>– Insuffisance hépatique</li> </ul>	

PPAR, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor ; AGL, acides gras libres ; Lp(a), lipoprotéine (a) ; CPK, créatine phosphokinase.  
(Source : CEEDMM, 2021.)

**Tableau 9.4.** **B** Médicaments hypocholestérolémiants (sauf les anti-PCSK9) : interactions médicamenteuses, associations possibles avec les autres agents hypolipidémiants et niveau de preuve cardiovasculaire.

	Statines (+++)	Ézétimibe	Résines	Fibrates	Acides gras oméga 3
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Risque d'interactions médicamenteuses avec des molécules métabolisées par CYP3A4 (sauf avec pravastatine et rosuvastatine)</li> <li>– Perturbation de la pharmacocinétique des immuno-supresseurs (moindre avec pravastatine et rosuvastatine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ciclosporine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ↓ Absorption intestinale de nombreux médicaments si prise simultanée</li> <li>– À prendre 1 h 30 avant ou 3 h après tout autre médicament (+++)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antivitamines K : ↑ leur action Nécessité de ↓ la posologie de 25 à 30 %</li> <li>– Gemfibrozil : interférences (++) avec la pharmacocinétique de nombreuses molécules</li> </ul>	
Association possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Proposées avec : ézétimibe, colestyramine</li> <li>– Rosuvastatine 20 mg ne peut être associée aux fibrates</li> <li>– Contre-indiqué avec gemfibrozil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Statines</li> <li>– Colestyramine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Synergique avec tous les hypocholestérolémiants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gemfibrozil contre-indiqué avec les statines</li> </ul>	– Synergique
Niveau de preuve cardiovasculaire	+++	+	++	+	Plusieurs essais dont les résultats sont contradictoires

CYP3A4, cytochrome P450 3A4.

(Source : CEEDMM, 2021.)

**Encadré 9.1****B Inhibiteurs de la PCSK9**

La PCSK9 est la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9. Ses inhibiteurs sont de nouveaux agents hypocholestérolémiants puissants. Ils réduisent le taux de LDL-cholestérol de 60 % ou plus. Ils réduisent par ailleurs le taux plasmatique de Lp(a).

Les deux molécules disponibles en France sont l'alirocumab (Praluent®) et l'évolocumab (Repatha®).

Ce sont des traitements injectables (par voie sous-cutanée) administrés toutes les 2 semaines.

Indications limitées :

- aux formes d'hypercholestérolémies très sévères : hypercholestérolémie familiale homozygote, hypercholestérolémies familiales pour lesquelles une LDL-aphérèse est indiquée — LDL-aphérèse : technique d'épuoration sanguine extracorporelle permettant d'extraire le LDL-cholestérol;
- aux patients ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de syndrome coronarien aigu récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés ( $\text{LDL-cholestérol} \geq 0,70 \text{ g/l}$ ) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée (traitement à associer à ce traitement optimisé).

Traitements commencés seulement par un spécialiste (endocrinologue, médecine interne, cardiologue).

**Tableau 9.5. A Facteurs de risque cardiovasculaire principaux à considérer en cas de dyslipidémie (consensus SFE-SFD-NSFA, 2016).**

Âge ( $\geq 50$ ans chez l'homme, $\geq 60$ ans chez la femme)
Antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire ischémique ( $\leq 55$ ans chez le père ou un parent du premier degré, $\leq 60$ ans chez la mère ou une parente du premier degré)
Tabagisme (actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans)
Hypertension artérielle
$\text{HDLc} \leq 0,4 \text{ g/l} [\leq 1,0 \text{ mmol/l}]$
Diabète de type 2 (ou diabète de type 1 de plus de 15 ans ou chez un patient de plus de 40 ans)
Insuffisance rénale ( $\text{DFG} < 45 \text{ ml/min}$ , $< 60 \text{ ml/min}$ chez l'adulte jeune)

(Source : CEEDMM, 2021.)

**Tableau 9.6. A Niveaux de risque cardiovasculaire.**

Niveau de risque cardiovasculaire	
Faible	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>- 0 \% \leq \text{SCORE} &lt; 1 \%</math></li> <li>Ou : 0–1 FRCV</li> </ul>
Intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>- 1 \% \leq \text{SCORE} &lt; 5 \%</math></li> <li>Ou : 2 FRCV</li> <li>Diabète sans autre FRCV</li> </ul>
Élevé	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>- 5 \% \leq \text{SCORE} &lt; 10 \%</math></li> <li>Ou : <math>\geq 3</math> FRCV</li> <li>Diabète + 1 FRCV</li> <li><math>\text{DFG} &lt; 60 \text{ ml/min}</math></li> </ul>
Très élevé	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\text{SCORE} \geq 10 \%</math></li> <li>Prévention secondaire</li> <li>Diabète + <math>\geq 2</math> FRCV ou atteinte d'un organe cible</li> </ul>

% SCORE = risque de décès cardiovasculaire en 10 ans selon la table SCORE (cf. fig. 9.2) ; CV, cardiovasculaire ; FRCV, facteur de risque cardiovasculaire.

(Source : CEEDMM, 2021.)

### 3. Traitement médicamenteux

- On commencera un traitement par statine, en première intention.
- Le choix de la statine sera fait en fonction du taux de LDLC initial et de l'objectif visé. L'intensité des différentes statines est reportée sur le [tableau 9.7](#).
- Si l'objectif est non atteint sous statines à dose maximale, associer de l'ézétimibe voire de la colestyramine.
- En cas d'intolérance aux statines : utiliser l'ézétimibe voire la colestyramine.
- Anti-PCSK9 : dans les hypercholestérolémies familiales sévères (avis spécialisé).

**Tableau 9.7. A Intensité des différentes statines.**

Intensité faible	Intensité modérée	Intensité élevée
↓ LDLC < 30 %	30 % < ↓ LDLC < 50 %	↓ LDLC > 50 %
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fluvastatine 20–40 mg</li> <li>– Pravastatine 10–20 mg</li> <li>– Simvastatine 10 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Atorvastatine 10–20 mg</li> <li>– Fluvastatine 80 mg</li> <li>– Pravastatine 40 mg</li> <li>– Simvastatine 20–40 mg</li> <li>– Rosuvastatine 5–10 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Atorvastatine 40–80 mg</li> <li>– Rosuvastatine 20 mg</li> </ul>

(Source : CEDMM, 2021.)

## G. Principes du traitement médicamenteux des hypertriglycéridémies et des hyperlipidémies mixtes

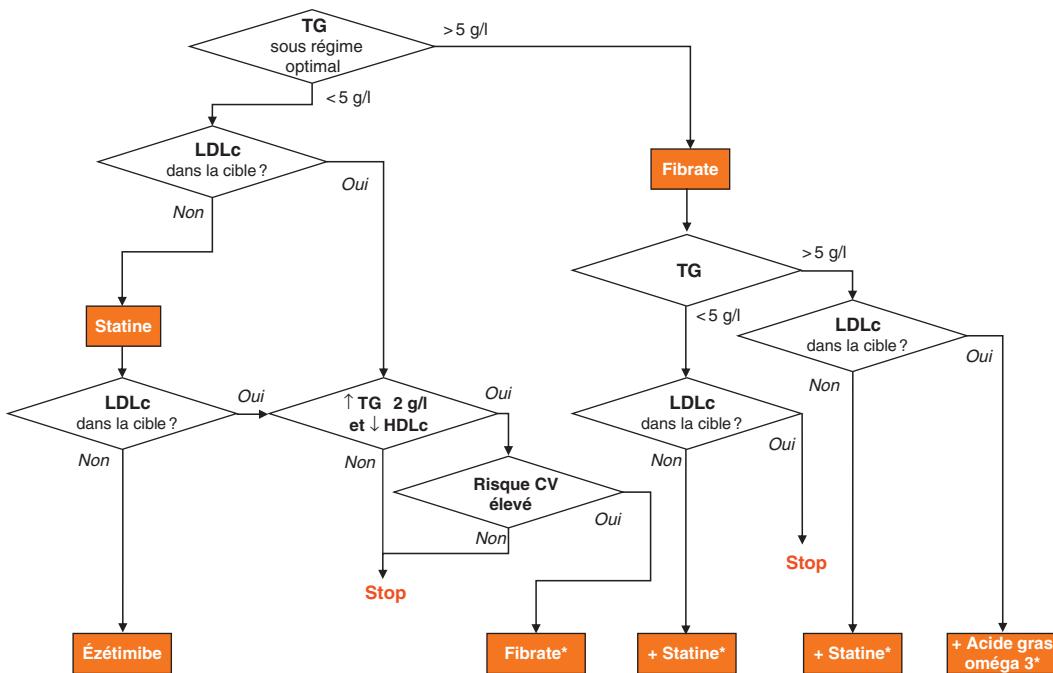
132

### 1. Hypertriglycéridémie isolée (fig. 9.9)

- Valeur de triglycérides considérée comme normale : < 1,5 g/l [1,7 mmol/l].
- Importance des mesures diététiques : limiter aliments et boissons sucrés ; limiter ou arrêter l'alcool ; consommation de poissons gras riches en oméga 3.
- En cas d'hypertriglycéridémie sévère (> 5 g/l [5,6 mmol/l]) :
  - l'objectif est de réduire les triglycérides < 5 g/l pour réduire le risque de pancréatite ;
  - commencer un traitement par fibrate ;
  - si le taux de triglycérides reste élevé sous fibrates, on pourra y associer des acides gras oméga 3.

### 2. Hyperlipidémie mixte (fig. 9.9)

- Dans la dyslipémie mixte l'**objectif sur le LDLC reste prioritaire** (dans la mesure où les triglycérides sont en règle < 5 g/l [5,6 mmol/l]).
- On aura donc recours aux statines pour atteindre l'objectif de LDL-cholestérol (éventuellement statines + ézétimibe si nécessaire).
- Une fois l'objectif de LDL-cholestérol atteint, il pourra être proposé d'ajouter un traitement par fibrate (fénofibrate préférentiellement ; jamais par le gemfibrozil) chez les patients à haut risque cardiovasculaire dont le taux de triglycérides est supérieur ou égal à 2,0 g/l et dont le HDL-cholestérol est bas (< 0,40 g/l chez l'homme, < 0,50 g/l chez la femme) ([fig. 9.9](#)).



**Fig. 9.9. A** Algorithme de prise en charge des hypertriglycéridémies et hyperlipidémies mixtes.

\* Sur avis spécialisé. (Source : CEDDMM, 2021, d'après le consensus SFE-SFD-NSFA, 2016.)

## Principes d'adaptation du traitement

133

L'habitude est de commencer les hypolipémiants à faible posologie et de l'augmenter ultérieurement en fonction de l'efficacité et de la tolérance, jusqu'à l'obtention d'un taux de LDL inférieur à la valeur cible.

L'utilisation de fortes doses voire d'une association d'hypolipémiants est à envisager au cas par cas, après avis spécialisé, en veillant à la tolérance et à l'observance du traitement.

## Surveillance de l'efficacité du traitement hypolipidémiant

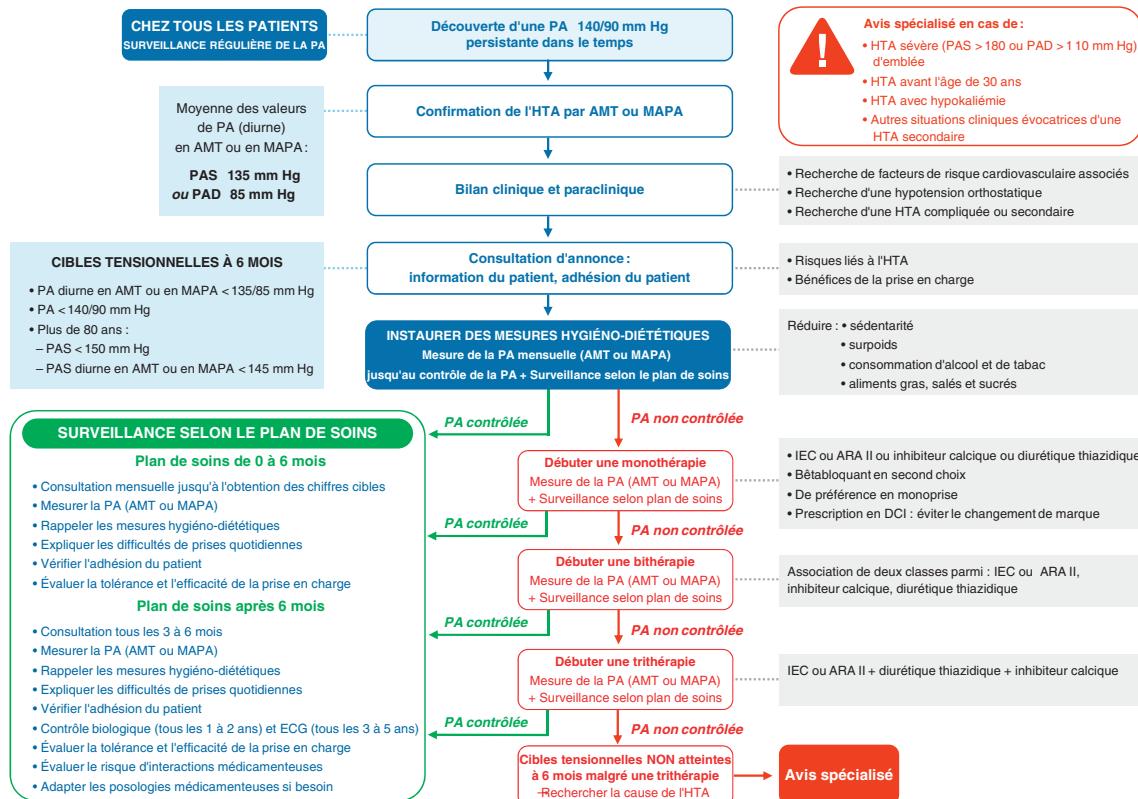
- Pratiquer un bilan lipidique 2 à 3 mois après la mise en route du traitement afin de vérifier que les objectifs lipidiques sont atteints puis annuellement.
  - Informer le patient de ces objectifs.
  - Si les objectifs thérapeutiques sont atteints, le bilan lipidique est réalisé 1 à 2 fois par an.
  - Si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints, modification de la thérapeutique et bilan lipidique de contrôle 2 mois plus tard, jusqu'à l'obtention des objectifs thérapeutiques.

## Surveillance de la tolérance du traitement hypolipidémiant

- Tolérance clinique : douleurs musculaires en particulier.
  - Tolérance biologique :
    - dosage des transaminases, avant, dans les 3 mois qui suivent l'instauration du traitement et une dernière fois après 1 an;
    - dosage des CPK, seulement en cas de myalgies et/ou de situation à risque majoré (associations médicamenteuses, comorbidités, antécédent d'intolérance).

## H. Médicaments antihypertenseurs

La HAS a publié un algorithme de prise en charge de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte (hors grossesse) en 2016 (fig. 9.10); pour le détail de la stratégie thérapeutique et le choix des traitements hypertenseurs, nous renvoyons l'étudiant à l'Item 221 traité dans l'ouvrage du Collège national des enseignants de cardiologie et de la Société française de cardiologie (CNEC-SFC) dans la même collection.



**Fig. 9.10. A** Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte, hors grossesse.

AMT, automesure tensionnelle ; MAPA, mesure ambulatoire de la pression artérielle ; ARA II, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Nous remercions la Haute Autorité de santé de nous avoir autorisés à reproduire ces extraits. Il est également consultable sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) rubrique Toutes nos publications

## I. Antiagrégants plaquettaires

### 1. Prévention secondaire

Indication systématique, sauf contre-indications absolues.

L'association clopidogrel-aspirine doit être systématique pendant le mois suivant la mise en place d'un stent et pendant l'année suivant l'implantation d'un stent actif. Il existe un risque important d'accident thrombotique dans les 10 jours suivant la suspension de la double association. L'association aspirine-clopidogrel ne doit pas être interrompue sans concertation multidisciplinaire préalable.

L'association aspirine-clopidogrel n'a pas montré de supériorité par rapport au clopidogrel seul en prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux.

Le prasugrel et le ticagrelor ont montré une supériorité face au clopidogrel lors des syndromes coronariens aigus.

## 2. Prévention primaire

Chez le diabétique ou chez l'hypertendu, l'utilisation systématique des antiagrégants en prévention primaire est l'objet de controverses. Le rapport risque/bénéfice de l'aspirine à faible dose n'a pas été formellement établi dans ces situations.

Par rapport à l'aspirine, le clopidogrel comporte une moindre toxicité gastrique et un risque hémorragique similaire.

## J. Prise en charge du risque cardiovasculaire lors du diabète

Cf. Item 245 – Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte.

### Points clés

Les principaux facteurs de risque modifiables sont le tabagisme, le LDLc élevé, l'hypertension artérielle et le diabète, auxquels on peut rajouter le HDLc bas (marqueur de risque).

Le risque global peut être calculé par des équations de risque, comme celles de Framingham ou SCORE. Dans les recommandations, l'évaluation du risque se fait toutefois par le décompte des facteurs de risque. La relation entre tabac et risque cardiovasculaire est continue et existe aussi dans le tabagisme passif. Le risque est majoré en association à la contraception oestroprogestative.

La démarche diagnostique dans l'hyperlipidémie, l'hypertension artérielle et le diabète comprend plusieurs étapes : le diagnostic positif (exploration d'une anomalie lipidique dans les dyslipidémies, valeur de l'automesure tensionnelle dans l'hypertension artérielle), le diagnostic des formes secondaires (savoir les identifier) et l'identification du risque du patient. Cette identification conditionne la thérapeutique.

La prise en charge du risque vasculaire comprend le sevrage tabagique (les patchs à la nicotine peuvent être utilisés en prévention secondaire), les conseils d'activité physique, les mesures diététiques et le traitement adapté de chaque facteur de risque.

Dans les hyperLDLémies, le traitement de première intention est une statine. Les cibles de LDLc ne sont pas définies avec certitude en dessous de 1 g/l de LDLc. Dans le diabète de type 2, le traitement de choix pour débuter est la metformine. Dans l'hypertension artérielle, une des cinq classes d'antihypertenseurs peut être utilisée en première intention sauf cas particulier (par exemple, en post-infarctus : utilisation des bêtabloquants) ; en bithérapie de l'hypertension artérielle, il faut associer un médicament du groupe bêta-bloquant/ARA II/IEC avec un des médicaments du groupe diurétiques/thiazidiques/inhibiteur calcique.

### Pour en savoir plus

	Belliard S, Bonnet F, Bouhanick B, et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults Working group commissioned by the the French Society of Endocrinology (SFE) Francophone Society of Diabetes (SFD), The New French Society of Atherosclerosis (NSFA). Diabetes & Metabolism 2016; 42 : 398–408. <a href="https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01479057/document">https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01479057/document</a>
	HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Fiche Mémo. Septembre 2016. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta_mel.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta_mel.pdf</a>

Béliard S, Bonnet F, Bouhanick B, et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults Working group commissioned by the the French Society of Endocrinology (SFE) Francophone Society of Diabetes (SFD), The New French Society of Atherosclerosis (NSFA). *Diabetes & Metabolism*

2016 ; 42 : 398–408. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01479057/document>

HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Fiche Mémo. Septembre 2016. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche\\_memo\\_hta\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta_mel.pdf)

## Item 224

# Hypertension artérielle de l'adulte : causes endocriniennes

### Introduction

- I. Principes du dépistage de l'hypertension artérielle d'origine endocrinienne
- II. Hyperaldostéronisme primaire
- III. Phéochromocytome
- IV. Autres causes rares d'hypertension artérielle endocrine

### *Situations de départ*

- 24 Bouffées de chaleur.
- 25 Hypersudation.
- 41 Gynécomastie.
- 42 Hypertension artérielle.
- 50 Malaise/perte de connaissance.
- 51 Obésité et surpoids.
- 57 Prise de poids.
- 78 Acné.
- 79 Hirsutisme.
- 80 Alopécie et chute des cheveux.
- 118 Céphalée.
- 138 Anomalie de la vision.
- 143 Diplopie.
- 156 Ronflements.
- 165 Palpitations.
- 182 Analyse de la bandelette urinaire.
- 195 Analyse du bilan lipidique.
- 201 Dyskaliémie.
- 202 Dysnatrémie.
- 252 Prescription d'un hypolipémiant.
- 266 Consultation de suivi d'un patient polymédiqué.
- 279 Consultation de suivi d'une pathologie chronique.
- 280 Prescription d'une insulinothérapie, consultation de suivi, éducation d'un patient diabétique de type 1.
- 281 Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient diabétique de type 2 ou ayant un diabète secondaire.
- 282 Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient hypertendu.
- 285 Consultation de suivi et éducation thérapeutique d'un patient avec un antécédent cardiovasculaire.

- 320 Prévention des maladies cardiovasculaires.
- 328 Annonce d'une maladie chronique.
- 352 Expliquer un traitement au patient (adulte, enfant, adolescent).
- 354 Évaluation de l'observance thérapeutique.

### *Hierarchisation des connaissances*

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Définition de l'HTA*	Définitions HAS et SFHTA (seuils : consultation, MAPA, automesure, grades de sévérité)
A	Prévalence, épidémiologie	Épidémiologie de l'HTA, HTA facteur de risque cardiovasculaire majeur*	Prévalence, liens (âge, obésité, diabète...), complications cardiovasculaires, répartition HTA essentielle et secondaire
B	Éléments physio-pathologiques	Physiopathologie de l'HTA*	Principaux mécanismes (rénine-dépendants ou volo-dépendants), facteurs environnementaux
A	Diagnostic positif	Mesure de la pression artérielle*	Connaître les méthodes de mesure de la PA (consultation, automesure, MAPA) et interpréter
A	Diagnostic positif	Évaluation initiale d'un patient hypertendu*	Circonstances de découverte, interrogatoire, risque cardiovasculaire, examen clinique
A	Examens complémentaires	Examens complémentaires de première intention*	Bilan biologique minimal, ECG
A	Suivi et/ou pronostic	Complications de l'HTA, retentissement sur les organes cibles*	Neurosensorielles, cardiovasculaires, rénales
A	Diagnostic positif	Connaître les signes d'orientation en faveur d'une HTA secondaire	Savoir mener l'examen clinique et prescrire les examens complémentaires permettant d'évoquer une HTA secondaire
A	Étiologie	Connaître les principales causes d'HTA secondaire	Néphropathies parenchymateuses, HTA rénovasculaire, causes endocriniennes, coarctation de l'aorte...
B	Diagnostic positif	Connaître la démarche diagnostique en cas de suspicion d'HTA secondaire	Clinique, biologie, imagerie
A	Identifier une urgence	Reconnaître une urgence hypertensive et une HTA maligne*	Définition d'une crise hypertensive et d'une urgence hypertensive
B	Définition	Définition d'une HTA résistante*	Connaître les facteurs de résistance (non-observance, sel, syndrome d'apnées du sommeil, médicaments ou substances hypertensives...)
A	Prise en charge	Connaître les objectifs de la consultation d'annonce*	Intérêts et objectifs de la prise en charge, modification du style de vie, prise en charge des autres facteurs de risque
A	Prise en charge	Connaître la stratégie du traitement médicamenteux de l'HTA*	Traitement initial, classes thérapeutiques, adaptation, surveillance, chiffres cibles de PA
A	Prise en charge	Connaître les principaux effets indésirables et contre-indications des traitements antihypertenseurs*	

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Prise en charge	Connaître les situations cliniques particulières pouvant orienter le choix du traitement antihypertenseur*	
A	Prise en charge	Connaître les particularités du traitement antihypertenseur du sujet âgé de plus de 80 ans*	
B	Prise en charge	Prise en charge d'une urgence hypertensive*	
B	Suivi et/ou pronostic	Plan de soins à long terme et modalités de suivi d'un patient hypertendu*	Savoir évaluer l'efficacité du traitement, la tolérance au traitement et l'observance du patient
B	Prise en charge	Principes de prise en charge d'une HTA secondaire	HTA rénovasculaire et HTA endocrinien
A	Définition	Connaître la définition de l'HTA chez l'enfant et l'existence de normes pédiatriques*	
A	Diagnostic positif	Mesure de la pression artérielle chez l'enfant*	Connaître les indications de mesure de la PA chez l'enfant (examen systématique annuel après 3 ans, en cas de FDR) et en connaître les modalités (brassards adaptés, abaques pour l'âge et le sexe)
B	Étiologie	Connaître les principales causes d'HTA chez l'enfant*	

## Introduction

139

**A** L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une moyenne de pression artérielle (PA)  $\geq 140/90$  mmHg (systolique/diastolique) à partir de mesures cliniques répétées, réalisées au cabinet médical. La Haute Autorité de Santé (HAS) autorise également son diagnostic sur une moyenne diurne  $\geq 135/85$  mmHg obtenue en automesure ambulatoire ou en mesure ambulatoire automatisée (MAPA).

Le bilan de l'HTA vise à vérifier sa permanence, à préciser par l'interrogatoire et l'examen la situation vasculaire (prévention primaire ou secondaire) et le retentissement de l'HTA (dont l'hypertrophie ventriculaire gauche ou d'autres anomalies de l'ECG), à identifier les autres facteurs de risque cardiovasculaire, ainsi qu'à dépister des éléments d'orientation vers une HTA secondaire. Les deux principaux intérêts de l'identification des causes endocriniennes d'HTA sont d'une part que le traitement de l'affection causale peut guérir l'HTA et, d'autre part, que ces maladies sont à l'origine d'autres comorbidités qui pourront être reconnues et traitées.

## I. Principes du dépistage de l'hypertension artérielle d'origine endocrinienne

Les examens paracliniques minimaux recommandés par l'HAS qui doivent, idéalement, être réalisés avant la prescription d'un traitement antihypertenseur sont indiqués dans le tableau 10.1. Les causes d'hypertension artérielle d'origine endocrinienne sont listées dans le tableau 10.2. Nous ne détaillerons pas ici les causes apparentées d'origine iatrogène.

**Tableau 10.1.** A Bilan initial de l'HTA.

Tests et procédures	
Mesure à jeun de potassium ( $K^+$ )	Si possible sans garrot pour éviter une hémolyse et ne pas méconnaître une hypokaliémie
Mesure à jeun de créatinine	Le débit de filtration glomérulaire est estimé par les formules MDRD ou CKD-EPI
Mesure à jeun du glucose	
Mesure à jeun de cholestérol total, HDL-cholestérol et triglycérides	Le LDL-cholestérol est calculé à partir de ces fractions lipidiques
Recherche par bandelette réactive d'hématurie et de protéinurie	À quantifier sur 24 heures si le test est positif
Électrocardiogramme (12 dérivations)	

(Source : CEDMM, 2021.)

**Tableau 10.2.** A Étiologie de l'HTA d'origine endocrine.

Type	Sous-types
Hyperminéralocorticismes primaires	Hyperaldostéronisme primaire par maladie bilatérale des surrénales (hyperplasie bilatérale) ou adénome de Conn
HTA endocrines iatrogènes	Contraception oestroprogestative Corticostéroïdes Réglirose et apparentés
Tumeurs sécrétant des catécholamines	Phéochromocytomes Paragangliomes
Syndrome de Cushing	ACTH-dépendant ou ACTH-indépendant
Acromégalie Hyperthyroïdie Hyperparathyroïdie	

140

(Source : CEDMM, 2021.)

Les causes d'HTA d'origine endocrinienne sont présentes chez une minorité de patients hypertendus. Leur prévalence est d'environ 8 % pour l'hyperaldostéronisme primaire et moins de 1 % pour les phéochromocytomes et autres tumeurs chromaffines sécrétant des catécholamines (paragangliomes). On conçoit donc qu'il n'est pas envisageable de réaliser un dépistage systématique de l'hypertension artérielle d'origine endocrine à l'aide d'outils biologiques. Le seul bilan systématique à visée endocrinienne recommandé est la mesure de la kaliémie à jeun, du fait de la fréquence de l'hyperaldostéronisme primaire. En revanche, il sera recommandé de rechercher une cause endocrinienne (au même titre que d'autres causes d'HTA secondaires) dans les situations suivantes, où leur prévalence est plus élevée :

- HTA sévère de grade 3 (PA systolique  $\geq 180$  mmHg ou PA diastolique  $\geq 110$  mmHg) ;
- HTA résistante (HTA non contrôlée malgré les règles hygiéno-diététiques et au moins trois médicaments antihypertenseurs à doses optimales) ;
- HTA avec hypokaliémie ( $\text{kaliémie} \leq 3,7 \text{ mmol/l}$ ) qui évoque un hyperaldostéronisme primaire avec fuite urinaire de potassium (kaliurèse inappropriée) ;
- sujet jeune (moins de 30 ans) ;
- HTA avec tumeur surrénalienne de découverte fortuite (incidentalome surrénalien) ;
- retentissement vasculaire disproportionné par rapport à l'intensité de l'hypertension, qui évoque un hyperaldostéronisme primaire du fait des effets propres de l'aldostérone sur les vaisseaux ;

- antécédent familial d'HTA précoce ou de complications cardiovasculaires avant 40 ans ;
- antécédent familial au premier degré d'hypertension artérielle d'origine endocrinienne ;
- signes cliniques associés évoquant une endocrinopathie.

## II. Hyperaldostéronisme primaire

### A. Dépistage de l'hyperaldostéronisme primaire

L'hyperaldostéronisme primaire est la cause la plus fréquemment responsable d'HTA endocrinienne, avec une prévalence de l'ordre de 8 à 10 %. Elle correspond à deux grandes entités : l'adénome de Conn, tumeur bénigne du cortex surrénalien représentant une maladie surrénalienne unilatérale, et l'hyperplasie bilatérale dans laquelle la production excessive et non contrôlée d'aldostérone dépend des deux glandes surrénales.

Le dépistage de l'hyperaldostéronisme primaire repose sur la mesure couplée des concentrations d'aldostérone et de rénine plasmatiques.

**C** Il est important de rappeler que de nombreuses conditions sont susceptibles d'influencer l'activité du système rénine-angiotensine et donc de perturber ce bilan, à la fois chez des patients hypertendus essentiels, mais également chez des patients présentant un hyperaldostéronisme primaire, et donc être responsable de faux positifs et faux négatifs du dépistage.

Ainsi, la production d'aldostérone et l'activité du système rénine-angiotensine sont influencées par la posture, les apports sodés et le tonus sympathique.

**A** Il est important de réaliser le dépistage dans des conditions standardisées concernant les apports en sodium et l'absence de médicaments interférents avec le tonus sympathique, avec la production de rénine ou d'aldostérone ainsi que la liaison de cette dernière à son récepteur.

**C** Par ailleurs, une kaliémie basse freine la sécrétion d'aldostérone et peut être à l'origine de faux négatifs du dépistage.

Ceci implique les précautions pré-analytiques suivantes :

- demander que les patients ne fassent pas de régime désodé préalable et s'assurer que la natriurèse, qui reflète les apports sodés, est supérieure à 75 mmol/24 heures ;
- une kaliémie supérieure à 3 mmol/l est donc souhaitable et peut justifier une supplémentation orale avant le prélèvement ;
- les conditions de recueil recommandées sont un prélèvement matinal (non nécessairement au réveil) en position assise depuis au moins 15 minutes.

**B** Idéalement le traitement devra être mené en l'absence de tout traitement antihypertenseur : les bêtabloquants diminuent la sécrétion de rénine ; les IEC et ARA II augmentent la sécrétion de rénine ; les diurétiques augmentent la sécrétion de rénine ; les inhibiteurs calciques dihydropyridines augmentent la production de rénine suite à la baisse de la tension artérielle et diminuent celle d'aldostérone par défaut de synthèse dont les étapes sont calcium-dépendantes ; les antihypertenseurs centraux baissent la sécrétion de rénine et d'aldostérone.

**C** La sévérité de l'hypertension conduit parfois à prescrire un antihypertenseur sans attendre que l'analyse biologique soit faite, ou bien le diagnostic peut être évoqué chez un patient déjà traité. Si le niveau tensionnel justifie un traitement hypertenseur, il est recommandé d'utiliser des inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques et des vasodilatateurs alphabloquants. Un traitement par bêtabloquants peut être maintenu si son arrêt est jugé dangereux chez un patient coronarien, en sachant qu'il expose au risque de faux positif (diminution de la sécrétion de rénine).

Notons par ailleurs que l'insuffisance rénale diminue la sécrétion de rénine du fait de la réduction néphronique et de la rétention en eau et en sel. Enfin, citons les anti-inflammatoires

non stéroïdiens qui induisent une rétention hydrosodée, la contraception orale contenant de l'éthinyl-oestradiol qui augmente la synthèse hépatique de l'angiotensinogène.

## B. Diagnostic positif de l'hyperaldostéronisme primaire

**A** La signature biologique de l'hyperaldostéronisme primaire est une concentration d'aldostérone plasmatique élevée en présence d'une concentration de rénine plasmatique basse, résultant en une élévation du rapport aldostérone/rénine.

**C** Lorsque le rapport aldostérone/rénine est augmenté, du fait à la fois d'une diminution de la concentration de rénine et d'une augmentation de la concentration plasmatique d'aldostérone, le diagnostic positif hyperaldostéronisme primaire est très vraisemblable et sera confirmé par une deuxième mesure. Par contre, le rapport aldostérone/rénine s'il possède une bonne sensibilité expose au risque de faux positif, notamment du fait d'une baisse de la concentration de rénine sans élévation de la concentration plasmatique d'aldostérone (HTA à rénine basse).

Dans ce cas, il est nécessaire de réaliser des tests de confirmation de l'hyperaldostéronisme primaire. Ceux-ci sont réalisés en milieu spécialisé; ils cherchent à démontrer une autonomie de la sécrétion d'aldostérone. Les conditions de réalisation de ces tests sont les mêmes que pour la mesure du rapport aldostérone/rénine. Parmi les tests possibles, la Société française d'endocrinologie recommande le test de charge sodée intraveineuse, réalisant une expansion volumique par un apport de sel aigu par voie veineuse. L'expansion volumique doit physiologiquement entraîner une réduction de la production d'aldostérone après quelques heures; l'absence de freination caractérise hyperaldostéronisme primaire. L'alternative, notamment en cas de contre-indication, est le test au captopril, qui entraîne un blocage aigu de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et doit physiologiquement entraîner une baisse de la concentration d'aldostérone plasmatique. L'absence de freination de la sécrétion d'aldostérone caractérisera sa sécrétion autonomisée.

**B** Par ailleurs, la mesure du rapport aldostérone/rénine permet d'éliminer d'autres causes d'HTA secondaires perturbant ce rapport, tels que :

- hyperaldostéronisme secondaire, caractérisé par une modification du rapport avec augmentation de la sécrétion d'aldostérone et augmentation de la concentration de rénine; dans ce cas de figure, la production d'aldostérone est secondaire à la sécrétion non régulée de rénine;
- autres cas d'hyperminéralocorticisme (engendré par un autre stéroïde que l'aldostérone), pour lesquels la concentration d'aldostérone et la concentration de rénine sont toutes les deux diminuées; c'est le cas de figure engendré par une consommation excessive de réglisse qui contient de l'acide glycyrrhizique, certaines tumeurs surréaliennes secrétant d'autres minéralocorticoïdes, etc.

## C. Diagnostic étiologique et principes thérapeutiques dans l'hyperaldostéronisme primaire

Le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire est conditionné par son étiologie, notamment la production unilatérale ou bilatérale d'aldostérone par le cortex surréalien.

### Sécrétion unilatérale d'aldostérone

En cas de sécrétion unilatérale, il s'agit généralement d'un adénome de Conn, tumeur bénigne du cortex surréalien qui peut faire l'objet d'une exérèse chirurgicale (surrénalectomie unilatérale).

**C** Celle-ci permet la guérison complète de l'HTA et de l'hypokaliémie chez environ 50 % des patients. Chez les autres patients, on observe généralement une diminution de l'intensité de l'HTA et la disparition de l'hypokaliémie. Les causes d'échecs relatifs de la chirurgie sont notamment liées à un âge avancé du patient, une ancienneté de l'hypertension artérielle et à la présence d'une insuffisance rénale. Il est donc possible dans ces cas d'envisager un traitement médical plutôt que chirurgical.

#### Sécrétion bilatérale d'aldostérone

**B** Dans l'hyperplasie bilatérale, un traitement médical est recommandé. La molécule de première intention est la spironolactone, diurétique épargneur de potassium, qui se lie au récepteur minéralocorticoïde et empêche l'aldostérone d'activer son récepteur.

**C** Cette molécule se lie également aux récepteurs des androgènes et de la progestérone et peut donc être responsable d'effets secondaires à type de gynécomastie, hypogonadisme masculin, troubles menstruels chez la femme. En cas d'effets secondaires, on pourra proposer en deuxième intention de l'epléronone qui possède une activité antagoniste minéralocorticoïde plus sélective et donc moins d'effets secondaires.

#### Outils diagnostiques

Les outils principaux qui peuvent être utilisés pour faire le diagnostic de maladie surrénalienne uni- ou bilatérale sont le scanner surrénalien et le cathétérisme des veines surrénales. Le scanner est l'examen le plus simple à réaliser, mais les adénomes de Conn sont souvent de petite taille ( $< 1 \text{ cm}$ ) et un scanner normal n'élimine pas l'adénome de Conn. A contrario, les glandes surrénales des sujets de plus de 50 ans sont souvent le siège de nodules aspécifiques qui peuvent être unurre. Le cathétérisme des veines surrénales vise à doser dans l'effluent surrénalien la concentration d'aldostérone et à la comparer entre côté droit et côté gauche, une sortie unilatérale étant le témoin d'une maladie potentiellement curable par la chirurgie. Il s'agit néanmoins d'un examen invasif très spécialisé avec des difficultés de cathétérisme, notamment de la veine surrénalienne droite. L'examen est particulièrement utile, en cas de scanner douteux, chez un sujet pour lequel l'indication opératoire pourrait être portée en cas de maladie unilatérale. Chez un sujet jeune ( $< 40 \text{ ans}$ ) avec un hyperaldostéronisme primaire et un nodule surrénalien strictement unilatéral, il est possible de se servir au cathétérisme.

### III. Phéochromocytome

**A** Ces tumeurs synthétisent des catécholamines telles que l'adrénaline et la noradrénaline ainsi que leurs métabolites : les métanéphrines. L'adrénaline et la noradrénaline exercent un effet cardiovasculaire vasoconstricteur et tachycardisant : elles élèvent la PA par la stimulation des récepteurs vasculaires  $\alpha$ -adrénergiques et par la stimulation du système rénine-angiotensine ; elles accélèrent le cœur par l'effet cardiaque  $\beta$ -adrénergique. Les phéochromocytomes dérivent de la médullosurrénale.

Les tumeurs sécrétantes qui dérivent de ganglions sympathiques sont appelées paragangliomes et siègent du pelvis à la base du crâne. Ceux-ci peuvent secréter ou non des catécholamines et n'entraînent donc pas obligatoirement une HTA.

**C** La production excessive de catécholamines et l'association à une hypertension artérielle sont d'autant moins fréquentes que les paragangliomes sont situés en situation thoracique ou cervicale.

## A. Présentation clinique

**A** L'expression la plus fréquente de ces tumeurs est l'HTA, particulière par sa variabilité. La triade caractéristique de Ménard a une forte spécificité. Elle associe céphalées souvent pulsataires, sueurs et palpitations liées à une tachycardie associée à une hypertension artérielle. Elle manque par contre de sensibilité puisqu'environ seulement un tiers des patients porteurs de phéochromocytome présente cette triade.

Une hypertension artérielle sévère, intermittente et notamment caractérisée par l'alternance de phases d'hypertension et d'hypotension est évocatrice. Les phéochromocytomes sont néanmoins responsables d'hypertension artérielle d'intensité variable voire minime et peuvent ainsi être découverts de manière fortuite, devant un incidentalome surrénalien chez un patient pour lequel on avait au préalable diagnostiqué une hypertension artérielle essentielle banale.

## B. Diagnostic positif

Le diagnostic repose sur la mesure des métoxyamines (encore appelées métanéphrines) dans le plasma ou les urines de 24 heures. Les catécholamines (adrénaline, noradrénaline) sont produites de façon intermittente par le phéochromocytome, et le stress les élève de façon non spécifique, si bien que la mesure des catécholamines a une médiocre valeur diagnostique. De plus, du fait de leur demi-vie, leur concentration plasmatique peut être normale en cas de sécrétion intermittente. Les métanéphrines ont au contraire une demi-vie longue et sont produites en permanence par les phéochromocytomes.

**B** Un stress aigu majeur tel que la phase aiguë d'un infarctus du myocarde ou une insuffisance rénale peuvent entraîner une élévation des métanéphrines responsable de faux positifs. Des valeurs modérément élevées peuvent également être observées dans l'HTA essentielle.

144

## C. Imagerie

**C** L'imagerie précise le nombre, le siège et les rapports de la (ou des) tumeur(s), et détecte d'éventuelles métastases.

**B** Les phéochromocytomes de l'adulte sont bénins, uniques dans la majorité des cas et de grande taille donc faciles à localiser par scanner ou IRM.

**A** Les paragangliomes, les tumeurs multiples et les phéochromocytomes malins associés à des métastases sont généralement dépistés par TDM-TAP. Divers outils d'imagerie fonctionnelle peuvent également être proposés avec divers traceurs. Ceux-ci incluent la scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine (MIBG), la TEP au fluorodésoxyglucose (FDG) — dont la positivité n'est pas synonyme de malignité dans les phéochromocytomes —, la TEP à la F-DOPA et la TEP-DOTATOC ou TEP-DOTANOC — visualisant les récepteurs de la somatostatine. La stratégie d'utilisation de ces outils varie selon le contexte (forme sporadique ou non, localisation, suspicion de malignité) mais leur réalisation n'est pas obligatoire en cas de phéochromocytome unique à l'imagerie de coupe dans une forme sporadique.

## D. Enquête génétique

**B** Environ 40 % des phéochromocytomes sont secondaires à une anomalie génétique germinale susceptible d'être transmise au sein des familles. Celle-ci peut s'intégrer dans un contexte syndromique (neurofibromatose de type 1, maladie de von Hippel-Lindau, néoplasie endocrinienne multiple de type 1, etc.) ou non, mais une anomalie génétique est retrouvée dans environ 20 % des formes apparemment sporadiques. De fait, il est recommandé de

systématiquement dépister une maladie génétique devant un phéochromocytome ou un paragangliome même en l'absence d'antécédent familial évident.

La cause la plus fréquente de phéochromocytome et paragangliome est la mutation des différentes unités de l'enzyme succinate déshydrogénase (SDH).

**C** La perte de fonction de ces gènes induit une hypoxie tissulaire responsable de la sécrétion réactionnelle de facteurs tissulaires angiogéniques qui aboutissent à la formation de tumeurs au niveau du tissu chromaffine.

**B** Parmi les autres causes génétiques citons les mutations du gène *RET*, qui sont responsables de néoplasies endocrinien multiples de type 2 (carcinome médullaire thyroïdien, hyperparathyroïdie primaire).

## E. Traitement

**A** Le traitement du phéochromocytome est l'exérèse chirurgicale.

**C** Celle-ci expose au risque de fluctuations tensionnelles majeures durant l'intervention chirurgicale (instabilité hémodynamique peropératoire) liées au relargage massif de catécholamines lors de la manipulation de la tumeur. Il est donc indispensable de réaliser un bilan préopératoire du retentissement vasculaire, de préparer les patients en essayant de normaliser tant que se peut la PA avant la chirurgie grâce à des alphabloquants. Le traitement par chirurgie doit être encadré par une équipe anesthésique entraînée, qui pourra réaliser un monitoring tensionnel permanent et réaliser des traitements par drogues hypertensives et hypotensives d'action rapide pour limiter l'instabilité hémodynamique et la morbidité peropératoire.

Environ 10 % des phéochromocytomes sont malins, mais la mise en évidence de malignité est difficile sur le plan histopathologique, son diagnostic n'étant porté qu'en présence d'une invasion régionale de la tumeur ou de métastases à distance. Il est donc essentiel de réaliser un suivi prolongé de tout patient opéré d'un phéochromocytome, même en cas de rémission complète. Celui-ci est réalisé grâce à la clinique et au dosage des métanéphrines.

## IV. Autres causes rares d'hypertension artérielle endocrine

### Acromégalie

**B** L'HTA est fréquente dans l'acromégalie et peut être améliorée par la correction de l'hypersécrétion de l'hormone de croissance (cf. Item 244 – Adénome hypophysaire).

**C** Rappelons que l'hypertension artérielle isolée ne justifie pas un dépistage biologique de l'acromégalie, mais que celui-ci est justifié si elle est associée à d'autres comorbidités telles qu'apnées du sommeil, diabète de type 2, douleurs articulaires diffuses, syndrome du canal carpien, trouble de l'articulé dentaire, céphalées diffuses et chroniques, hypersudation et manifestation morphologique typique (élargissement des extrémités). Dans ces conditions, le dépistage biologique repose sur le dosage de l'IGF-1.

### Syndrome de Cushing

**B** Le syndrome de Cushing, indépendamment de son étiologie, peut également entraîner une hypertension artérielle (cf. Item 244 – Adénome hypophysaire).

**C** Rappelons que le syndrome de Cushing ne doit être dépisté devant une hypertension artérielle que s'il existe également des symptômes cliniques évocateurs, et ce d'autant plus que ceux-ci sont spécifiques (distribution faciotronculaire des graisses, amyotrophie, fragilité cutanée ou capillaire, vergetures pourpres, ostéoporose chez un sujet jeune).

**B** Dans ce cas, le dépistage repose selon les conditions en un seul des tests suivants : recueil des urines de 24 heures pour mesure du cortisol libre urinaire et de la créatininurie, test de freinage minute avec 1 mg de dexaméthasone ou dosage du cortisol salivaire après un recueil entre 23 h et 0 h, lorsque ce dosage est disponible.

### Autres

L'hypertension artérielle peut également être rencontrée dans l'hyperthyroïdie et l'hyperparathyroïdie primaire.

### Points clés

- L'enquête initiale d'une HTA (interrogatoire, examen clinique, dosage de la kaliémie) a pour but de ne pas méconnaître une HTA secondaire potentiellement curable, parmi lesquelles les HTA endocrines.
- Les causes surréaliennes d'HTA sont les hyperaldostéronismes primaires (HAP), les phéochromocytomes et les syndromes de Cushing.

#### Hyperaldostéronismes primaires

- L'HAP est la cause d'HTA endocrine la plus fréquente (5 % des cas d'HTA) et potentiellement curable par la chirurgie.
- L'HAP est associé à un surrisque cardiovasculaire et rénal par rapport à l'HTA essentielle.
- L'HAP doit être dépisté systématiquement par la mesure de la kaliémie et recherché en cas d'HTA résistant au traitement, chez un sujet jeune, avec un retentissement vasculaire disproportionné par rapport à la sévérité de l'HTA.
- Le dépistage de l'HAP repose sur la mesure en position assise du rapport aldostérone/rénine plasmatique qui est élevé. Celui-ci doit idéalement être réalisé avant la mise sous traitement antihypertenseur ou après un *wash-out* des drogues interférant avec le système rénine-angiotensine. On ne conservera que les calcabloqueurs et les alphabloqueurs. La contraception orale et un régime désodé strict peuvent également perturber la biologie du système rénine-angiotensine.
- La différenciation entre production unilatérale (adénome) ou bilatérale (hyperplasie bilatérale) d'aldostérone conditionne les indications thérapeutiques (bilatérale : traitement médical par antagoniste du récepteur minéralocorticoïde; unilatérale : possible surrenalectomie unilatérale), mais est difficile, ne repose pas sur le seul scanner et doit être réalisée en milieu très spécialisé.

#### Phéochromocytome

- Le phéochromocytome est une cause rare d'HTA d'intensité variable, parfois très sévère mais parfois d'allure banale.
- Envisagé devant un incidentalome surrénalien d'allure non corticale au scanner, le diagnostic de phéochromocytome repose sur le dosage des métanéphrines plasmatiques ou urinaires.
- Le traitement du phéochromocytome est chirurgical, par une équipe anesthésique entraînée, après préparation tensionnelle par des alphabloquants.
- Le phéochromocytome est la tumeur endocrine répondant le plus fréquemment à un déterminisme génétique et doit donc bénéficier d'une enquête génétique systématique.

### Pour en savoir plus



HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Fiche Mémo. Septembre 2016.  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche\\_memo\\_hta\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta_mel.pdf)

## Connaissances

---

HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Fiche Mémo. Septembre, [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche\\_memo\\_hta\\_\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta__mel.pdf); 2016.

146.e1

# CHAPITRE 11

## Item 240 Hypoglycémie chez l'adulte et l'enfant<sup>3</sup>

### Introduction

- I. Définition
- II. Physiopathologie
- III. Symptômes d'hypoglycémie
- IV. Étiologie

Connaissances

### Situations de départ

- 21 Asthénie.
- 24 Bouffées de chaleur.
- 25 Hypersudation.
- 26 Anomalies de la croissance staturo-pondérale.
- 50 Malaise/perte de connaissance.
- 57 Prise de poids.
- 113 Puberté précoce ou retardée.
- 118 Céphalée.
- 138 Anomalie de la vision.
- 143 Diplopie.
- 165 Palpitations.
- 209 Hypoglycémie.
- 279 Consultation de suivi d'une pathologie chronique.
- 328 Annonce d'une maladie chronique.

147

### Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif	
B	Physiopathologie	Connaître les mécanismes de régulation de la glycémie		
B	Symptômes	Connaître les signes cliniques de l'hypoglycémie	Différencier les signes neuroglucopéniques et adrénériques	
A	Identifier une urgence	Savoir reconnaître un coma hypoglycémique		
A	Étiologie	Connaître les médicaments du diabète pouvant provoquer une hypoglycémie chez le diabétique		
A	Étiologie	Connaître les principales étiologies d'hypoglycémie organique	Médicaments, insuffisances (hépatique, rénale, surrénales)	
A	Identifier une urgence	Planifier la prise en charge, mesures urgentes chez l'adulte et l'enfant		

<sup>3</sup> Seules les hypoglycémies chez l'adulte sont traitées dans ce chapitre. Nous renvoyons le lecteur au Référentiel de Pédiatrie pour ce qui concerne les hypoglycémies chez l'enfant.

## Introduction

**A** Le diagnostic d'une hypoglycémie est généralement aisé dans le contexte du diabète traité par insuline (cf. Item 247 – Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte), sulfonylurées (sulfamides hypoglycémiants) ou glinides. Les hypoglycémies postprandiales immédiates, réactives, après chirurgie du pylore ou surtout après chirurgie de restriction de l'estomac sont également de diagnostic facile.

En dehors de ce contexte, le diagnostic peut être difficile. Il est souvent porté par excès, en particulier chez des patients qui viennent en consultation avec la ferme conviction d'avoir des « hypoglycémies ». Cela peut conduire à la réalisation d'examens inutiles, coûteux et non dépourvus de risques. Ainsi, les « hypoglycémies » dites fonctionnelles — manifestations neurovégétatives en l'absence d'hypoglycémie, éventuellement rythmées par la prise alimentaire — restent un diagnostic incertain, qu'on ne devrait pas évoquer en l'absence d'hypoglycémie veineuse documentée.

La démarche diagnostique devant une symptomatologie évocatrice d'hypoglycémie chez un sujet non diabétique demande par conséquent beaucoup de rigueur tant à l'étape du diagnostic positif de l'hypoglycémie qu'à celle du diagnostic étiologique. L'étape du diagnostic étiologique est dominée par la recherche d'un insulinome, cause la plus fréquente des hypoglycémies organiques de l'adulte.

### I. Définition

148

Le diagnostic d'hypoglycémie repose sur la constatation simultanée de signes de neuroglucopénie et d'une **glycémie veineuse** (et pas seulement capillaire) basse, ainsi que sur la correction des symptômes lors de la normalisation de la glycémie : c'est la triade de Whipple. Dans cette définition, deux points méritent l'attention :

- les symptômes et la glycémie basse doivent être simultanés. Ainsi, une glycémie basse isolée ne suffit pas à porter le diagnostic. En effet, la glycémie veineuse normale d'un sujet sain après 72 heures de jeûne peut atteindre chez certains sujets 0,40 g/l (essentiellement chez des jeunes femmes minces). Il faut cependant noter que chez certains patients présentant des hypoglycémies à répétition dans le cadre d'hypoglycémies organiques, des mécanismes d'adaptation se mettent en place et des valeurs basses pathologiques de glycémie peuvent ne pas s'accompagner des signes cliniques habituels ;
- les symptômes spécifiques de neuroglucopénie doivent être différenciés de ceux, peu spécifiques et inconstants, de la réaction adrénnergique qui précèdent et accompagnent l'hypoglycémie.

Le niveau seuil de glycémie habituellement retenu pour le diagnostic d'une hypoglycémie en dehors du diabète est de **0,50 g/l [2,75 mmol/l]**.

Chez le diabétique, la valeur retenue est de 0,60 g/l [3,3 mmol/l].

### II. Physiopathologie

**B** Plusieurs systèmes hormonaux participent au maintien de la glycémie entre 0,60 et 0,90 g/l [3,3 à 5,0 mmol/l] à jeun et 1,20 à 1,30 g/l [6,7 à 7,2 mmol/l] après les repas. Lors d'un jeûne prolongé, la glycémie baisse et le cerveau utilise d'autres substrats, essentiellement les corps cétoniques.

Les principales hormones qui ont un effet significatif sur la glycémie sont :

- l'insuline, principal facteur hypoglycémiant, dont la concentration s'élève après le repas et diminue pendant le jeûne ;
- les facteurs de croissance apparentés à l'insuline, IGF-1 et IGF-2, dont l'effet hypoglycémiant n'est significatif que pour des concentrations très fortes, pharmacologiques ou tumorales ;
- les hormones dites de contre-régulation, qui ont un effet hyperglycémiant :
  - le glucagon ;
  - l'hormone de croissance (GH) ;
  - les catécholamines ;
  - le cortisol ;
  - plus accessoirement, la somatostatine.

Lors de la baisse de la glycémie induite par une injection d'insuline chez des témoins, on observe une graduation selon la profondeur de l'hypoglycémie, avec successivement :

- le glucagon, l'adrénaline et l'hormone de croissance sont d'abord sécrétés, puis enfin le cortisol ;
- les symptômes apparaissent lorsque la glycémie baisse en dessous de 0,55 g/l [3 mmol/l] et les troubles cognitifs en dessous de 0,35 g/l [2 mmol/l].

Lors de la répétition des épisodes d'hypoglycémie, en particulier chez le diabétique traité par insuline, les seuils de sécrétion des hormones de contre-régulation s'abaissent et les symptômes neurovégétatifs s'atténuent ou sont retardés, de sorte que les symptômes de dysfonction cérébrale sont au premier plan.

Une hypoglycémie chez l'adulte peut être la conséquence :

- d'une sécrétion inappropriée d'insuline ;
- ou, plus rarement :
  - d'un défaut de sécrétion d'une des hormones de contre-régulation, en particulier le cortisol ;
  - d'un déficit de néoglucogenèse (insuffisance hépatique ou rénale sévère) ;
  - d'un défaut de substrat (cachexie).

### III. Symptômes d'hypoglycémie

#### A. Signes adrénnergiques

Ce sont les signes de la réaction adrénnergique (neurovégétative) à l'hypoglycémie :

- anxiété, tremblements, sensation de chaleur ;
- nausées ;
- sueurs ;
- pâleur ;
- tachycardie, palpitations.

#### B. Signes de neuroglucopénie

Ces signes sont la manifestation d'une dysfonction focale ou généralisée du système nerveux. Ils sont multiples, mais généralement similaires d'un épisode à l'autre chez un même patient :

- troubles de concentration, fatigue, troubles de l'élocution, du comportement, ou symptômes psychiatriques francs ;

- troubles moteurs, hyperactivité, troubles de la coordination des mouvements, tremblements, hémiparésie, diplopie, paralysie faciale, etc. ;
- troubles sensitifs, paresthésies d'un membre, paresthésies péribuccales ;
- troubles visuels ;
- convulsions focales ou généralisées ;
- confusion.

Ces symptômes neuroglucopéniques témoignent d'une cause organique à l'hypoglycémie. En effet les «hypoglycémies fonctionnelles» n'entraînent classiquement pas de signes neuroglucopéniques.

## C. Coma hypoglycémique

**A** Au maximum, le coma hypoglycémique présente souvent les caractéristiques suivantes :

- de profondeur variable, pouvant aller jusqu'à des comas très profonds ;
- de survenue rapide, précédé des signes classiques d'hypoglycémie ;
- souvent agité, tonique ;
- avec parfois des signes d'irritation pyramidale et une hypothermie ;
- chez un patient pâle et couvert de sueurs.

Chez tout patient présentant des troubles de conscience de quelque profondeur que ce soit, il est de règle de mesurer immédiatement la glycémie.

Ces symptômes sont souvent favorisés par le jeûne et l'exercice physique ; le coma est souvent précédé de symptômes mineurs.

150

## IV. Étiologie

### A. Hypoglycémies chez le diabétique

Les hypoglycémies les plus fréquentes surviennent chez les diabétiques traités par de l'insuline et des hypoglycémiants oraux (insulino-sécrétagogues). Ces causes sont traitées dans l'Item 247 – Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte.

### B. Insulinomes

L'insulinome est la première cause tumorale d'hypoglycémie (+++).

Avant d'envisager cette hypothèse et de discuter la réalisation éventuelle d'une épreuve de jeûne, on évoquera et/ou éliminera les causes évidentes d'hypoglycémie organique :

- causes médicamenteuses, essentiellement chez les sujets âgés et polymédicamentés : certaines quinolones, le pentamidine, la quinine, l'indométabacine... ;
- une insuffisance viscérale, en particulier hépatique ou rénale ;
- une insuffisance surrénalienne ou corticotrope méconnue (réalisation d'un test au Synacthène®) ;
- tumeur mésenchymateuse (généralement volumineuse et diagnostiquée avant l'apparition des hypoglycémies) sécrétant des facteurs hypoglycémiants.

**C** Même si l'insulinome est une tumeur rare (moins de 5 cas par million et par an), il est la plus fréquente des tumeurs neuroendocrines fonctionnelles du pancréas (cf. Item 308 – Tumeurs neuroendocrines du pancréas).

L'insulinome est le plus souvent une tumeur de petite taille (90 % font moins de 2 cm et 30 % moins de 1 cm), ce qui rend parfois le diagnostic topographique préopératoire difficile.

Il s'agit habituellement d'une tumeur bénigne. Elle est maligne dans seulement 10 % des cas et la malignité ne peut être affirmée de façon certaine que par la présence de métastases.

Enfin, l'insulinome est souvent isolé et sporadique. Il peut cependant s'inscrire, chez 5 % des patients, dans un contexte de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1). Il sera alors volontiers multiple ou associé à d'autres tumeurs neuroendocrines pancréatiques sécrétantes ou non. Il faudra alors rechercher les autres atteintes extrapancréatiques de la NEM1 (hyperparathyroïdie et adénome hypophysaire en particulier).

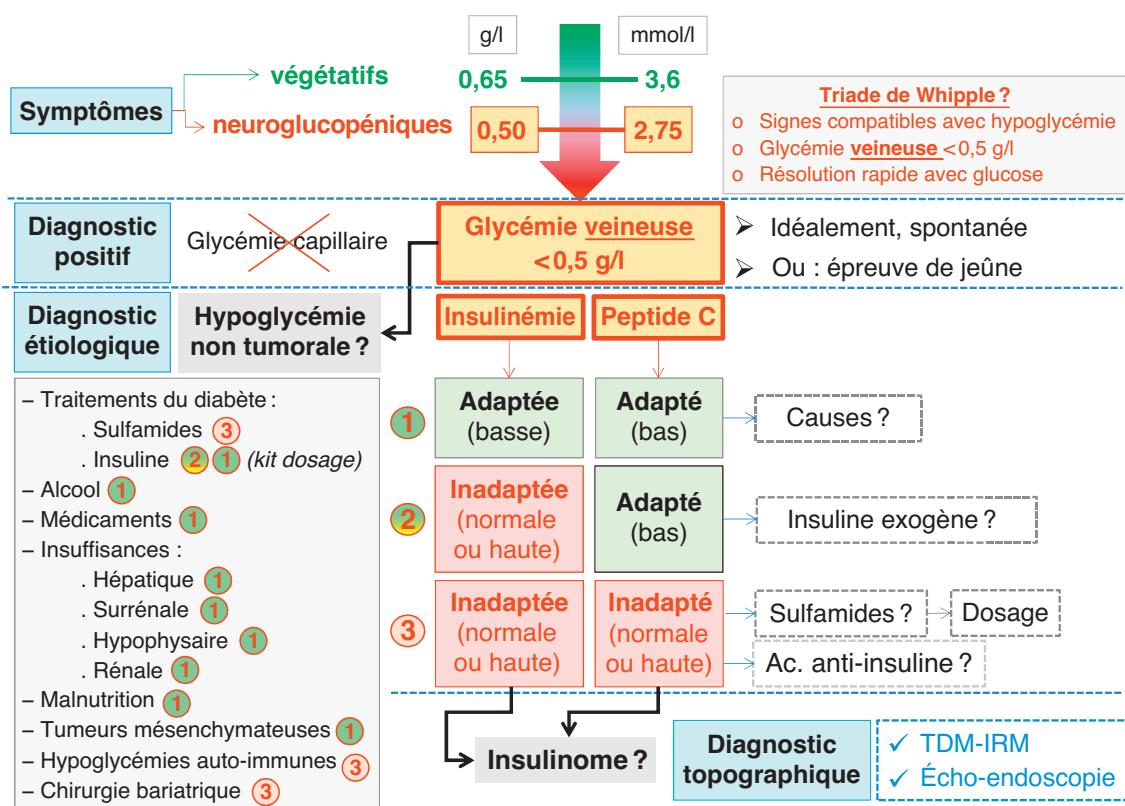
## 1. Clinique

L'insulinome entraîne des épisodes d'hypoglycémie, parfois très épisodiques, chez des adultes souvent jeunes et bien portants. La symptomatologie est souvent dominée par les manifestations adrénnergiques. Les signes de neuroglucopénie sont rarement au premier plan et souvent mal rapportés par le patient. L'interrogatoire doit impérativement les rechercher. Le diagnostic est ainsi souvent retardé, même chez des patients ayant de fréquents épisodes hypoglycémiques; certains patients reçoivent pendant plusieurs années des diagnostics neurologiques ou psychiatriques divers. Les épisodes d'hypoglycémie surviennent plus volontiers à jeun ou à l'effort. Les malaises nocturnes sont également évocateurs. La répétition des épisodes peut s'accompagner d'une prise de poids, souvent modérée, chez 30 % des patients.

## 2. Diagnostic

Les étapes du diagnostic sont représentées figure 11.1.

151



**Fig. 11.1.** C Étapes du diagnostic d'une hypoglycémie.

Les chiffres 1, 2 et 3 indiquent le profil biologique attendu pour l'insulinémie et le peptide C pour les différentes causes d'hypoglycémie. (Source : CEEDMM, 2021.)

## Diagnostic positif

Le diagnostic positif d'insulinome (**tableau 11.1**) repose sur la mise en évidence d'une sécrétion inappropriée d'insuline et de peptide C en présence d'une glycémie veineuse basse, lors d'une hypoglycémie spontanée ou, lorsque le prélèvement lors d'une hypoglycémie spontanée n'a pas été possible, lors d'une épreuve de jeûne. L'épreuve de jeûne de 72 heures doit impérativement être réalisée en hospitalisation sous surveillance médicale et paramédicale stricte en raison du risque élevé d'hypoglycémies graves. Lors d'une hypoglycémie veineuse inférieure à 0,45 g/l, une concentration d'insuline, de peptide C et de pro-insuline mesurable et donc inappropriée permettra d'affirmer le diagnostic de sécrétion inappropriée d'insuline. Lors de l'hypoglycémie, on observera parallèlement, au cours du jeûne, chez ces patients avec une sécrétion inappropriée d'insuline, des niveaux bas de  $\beta$ -hydroxybutyrate plasmatiques en raison de l'action puissamment anticétogène de l'insuline.

L'**encadré 11.1** présente les paramètres biologiques d'une épreuve de jeûne mettant en évidence une sécrétion inappropriée d'insuline chez une patiente présentant un insulinome.

**Tableau 11.1. C Critères diagnostiques d'une hypoglycémie liée à un insulinome.**

Critères cliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Malaise survenant à jeun, à distance des repas ou après un effort</li> <li>– Signes cliniques neuroglycopéniques</li> <li>– Signes cliniques de riposte adrénalique</li> <li>– Réversibilité des signes cliniques après apport de sucres rapides</li> <li>– Absence de prise de sulfamides hypoglycémiants ou de glinides</li> </ul>
Critères biologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lors d'une glycémie veineuse : <math>\leq 0,45 \text{ g/l} [ &lt; 2,50 \text{ mmol/l}]</math></li> <li>– Insulinémie inappropriée (= non freinée)</li> <li>– Pro-insuline plasmatique inappropriée (= non freinée)</li> <li>– Peptide C plasmatique inapproprié (= non freiné)</li> <li>– <math>\beta</math>-hydroxybutyrate plasmatique bas</li> <li>– Dosage de sulfamides hypoglycémiants et de glinides : recherche négative</li> </ul>

152

### Encadré 11.1

#### C Épreuve de jeûne typique chez une patiente présentant un insulinome

Patiente âgée de 53 ans, poids 61 kg, taille 1,65 m.

Elle décrit depuis 6 mois des malaises d'allure hypoglycémiques associant sueurs, pâleur et syndrome confusionnel disparaissant rapidement avec le resucrage.

Épreuve de jeûne stoppée à 11 h le premier jour du jeûne en raison d'une hypoglycémie veineuse associée à des signes cliniques.

Signes cliniques	J1	Glycémie	Insuline	Peptide C	Pro-insuline	$\beta$ -hydroxybutyrate
Absence	8 h	0,47 g/l <sup>a</sup>	4,0 mU/l	1,8 ng/ml	105 pmol/l	230 $\mu\text{mol/l}$
Asthénie, diplopie, sueurs	11 h	0,35 g/l <sup>b</sup>	6,2 mU/l	1,9 ng/ml	111 pmol/l	577 $\mu\text{mol/l}$

<sup>a</sup> La glycémie basse au début de l'épreuve de jeûne ne suffit pas au diagnostic, en l'absence de symptômes.

<sup>b</sup> Les symptômes de neuroglucopénie, avec glycémie basse à 11 h, conduisent à l'arrêt immédiat de l'épreuve de jeûne et au resucrage **après prélèvement veineux**. L'insulinémie est dans les limites des normes proposées par le laboratoire mais totalement inadaptée à la glycémie : elle devrait être indosable pour une telle glycémie. Le peptide C dosable prouve que l'hypoglycémie n'est pas due à une injection inavouée d'insuline. L'absence de sulfamides hypoglycémiants ou de glinides dans le plasma prouve que l'hypoglycémie n'est pas la conséquence de la prise de sulfonylurées.

## Diagnostic différentiel

Différents diagnostics différentiels sont à évoquer en fonction de la biologie hormonale au moment de l'hypoglycémie.

En premier lieu, il faut penser à une **prise cachée d'insuline ou de sulfonylurées**. Ces hypoglycémies « factices » sont souvent le fait de patients proches du milieu médical ou proches d'un diabétique, ayant souvent des antécédents psychiatriques. Exceptionnellement, l'administration cachée est le fait d'un tiers, dans un but criminel ou dans le cadre d'un syndrome de Münchhausen « par procuration ».

Chez les patients qui ont des prises cachées d'insuline lors de l'épreuve de jeûne, le plus souvent le tableau biologique est le suivant : hypoglycémie avec une insuline dosable voire très augmentée, alors que le peptide C et la pro-insuline sont indosables. Toutefois, certains analogues de l'insuline utilisés dans le traitement du diabète rendent parfois le diagnostic d'hypoglycémies factices plus difficile, car l'insuline injectée n'est pas reconnue par le dosage utilisé. On aura alors une hypoglycémie avec insulinémie, peptide C et pro-insulinémie indosables.

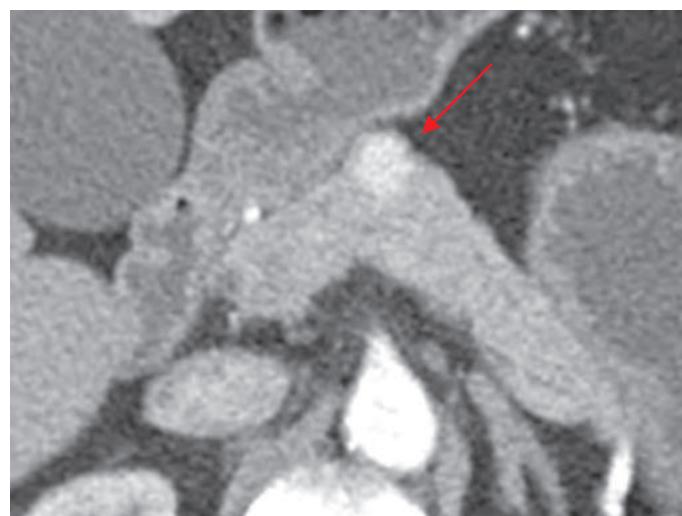
Chez les patients qui ont des prises cachées de sulfonylurées ou de glinides, le tableau biologique est le suivant : hypoglycémie avec une insuline et un peptide C dosables, similaire au tableau de l'insulinome. Il est par conséquent indispensable de doser les sulfonylurées et les glinides lors de l'hypoglycémie à la moindre suspicion.

Les autres diagnostics différentiels sont représentés par les causes auto-immunes (sécrétion d'anticorps anti-insuline ou anti-récepteur de l'insuline), les tumeurs mésenchymateuses sécrétant des peptides hypoglycémiant (IGF-2, par exemple) ou, enfin, des maladies rares du métabolisme pouvant être diagnostiquées à l'âge adulte.

## Diagnostic topographique

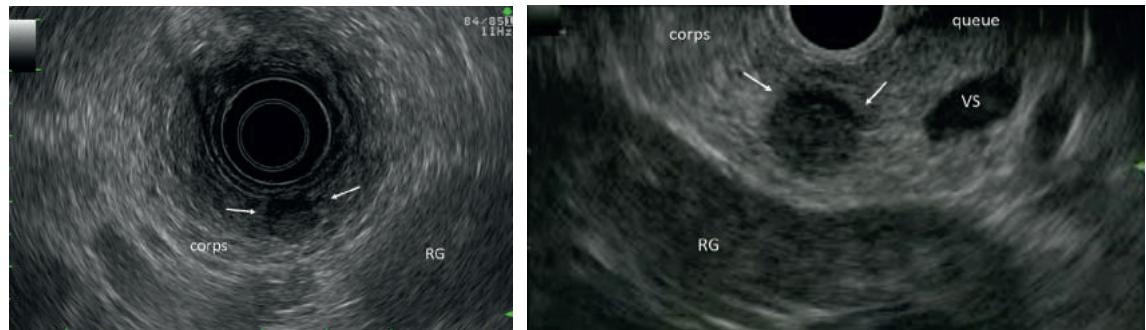
C'est une étape parfois difficile chez des patients dont les tumeurs sont de petite taille et dans un organe profond. Il est néanmoins nécessaire, avant de proposer une chirurgie, de localiser la tumeur et de pouvoir affirmer qu'elle est unique.

Deux examens dominent cette étape : le scanner en coupes fines du pancréas avec coupes en phase artérielle précoce (fig. 11.2) et l'écho-endoscopie, qui n'a de valeur que si elle est faite par un médecin habitué à ce diagnostic (fig. 11.3). L'échoendoscopie permet également



**Fig. 11.2.** Diagnostic topographique d'insulinome : scanner pancréatique avec injection de produit de contraste, temps artériel.

Lésion nodulaire hypervasculaire centimétrique du corps du pancréas (flèche rouge). (Source : CEEDMM, 2021.)



**Fig. 11.3.** Diagnostic topographique d'insulinome : écho-endoscopie pancréatique.

- a. Insulinome de 5 mm (flèche blanche) de la face antérieure du corps du pancréas. b. Insulinome de 10 mm (flèche blanche) de la jonction corps-queue du pancréas.  
RG : rein gauche; VS : veine splénique.

de préciser au chirurgien les rapports entre la tumeur et la voie biliaire principale. Les autres examens ne sont indiqués que lorsque ces deux techniques ne permettent pas d'identifier la lésion. Les chirurgiens complètent les données de l'imagerie préopératoire par la palpation peropératoire voire par une échographie peropératoire du pancréas.

### 3. Traitement

154

Le traitement de l'insulinome repose sur l'exérèse chirurgicale de la tumeur.

En attendant la chirurgie, des traitements médicamenteux peuvent permettre de normaliser la glycémie. Le médicament le plus prescrit en première intention dans cette indication est le diazoxide. Ce médicament bloque la sécrétion d'insuline via l'ouverture des canaux potassiques des cellules  $\beta$  pancréatiques. Les analogues de la somatostatine de première génération peuvent également être utilisés avec une efficacité chez environ 50 % des patients.

#### Recommandation de la Société française d'endocrinologie portant sur le diagnostic des hypoglycémies organiques (2013)

◆ Chez un patient ayant présenté une triade de Whipple, une glycémie veineuse  $\leq 0,45 \text{ g/l}$  associée à une insulinémie  $\geq 3 \text{ mUI/l}$  et à un peptide C  $\geq 0,6 \text{ ng/ml}$  avec absence de prise de sulfamide ou de glinide permet d'affirmer le **diagnostic d'hypoglycémie par sécrétion inappropriée d'insuline**.

#### Points clés

- Évoquer une hypoglycémie organique est parfois difficile en raison du caractère non spécifique des symptômes.
- Le diagnostic positif d'une hypoglycémie repose sur la constatation simultanée de signes cliniques évocateurs et d'une glycémie veineuse  $\leq 0,45 \text{ g/l}$ .
- Le diagnostic positif d'une sécrétion inappropriée d'insuline repose sur la mise en évidence d'une glycémie veineuse basse associée à une sécrétion inadaptée d'insuline et de peptide C (sans prise de sulfamides hypoglycémiants ou de glinides).
- Devant une sécrétion inappropriée d'insuline, l'insulinome est le diagnostic étiologique le plus fréquent.
- On éliminera une insuffisance surrénale ou corticotrope avant toute épreuve de jeûne.

Pour en savoir plus

	Conférence de consensus de la Société Française d'Endocrinologie sur l'hypoglycémie du sujet non diabétique, 2011. <a href="http://www.sfendocrino.org/article.php?id=46#list3_13">http://www.sfendocrino.org/article.php?id=46#list3_13</a>
	Cryer PE, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2009; 94 : 709–28. <a href="https://academic.oup.com/jcem/article/94/3/709/2596247">https://academic.oup.com/jcem/article/94/3/709/2596247</a>
	Baudin E, et al. Insulinome malin : caractérisation et traitement, Recommandations de la Société française d'endocrinologie et du Groupe d'étude des tumeurs endocrines. <i>Annales d'Endocrinologie</i> 2013 ; 74 : 523–33. <a href="https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0003426613001078?token=52EE9579C371D3EF3C0571569A5DE3BAD0F02AB0C3E5F6B4780299F3FB87164965B0630E5FF851889E3E13CEBAD8706D">https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0003426613001078?token=52EE9579C371D3EF3C0571569A5DE3BAD0F02AB0C3E5F6B4780299F3FB87164965B0630E5FF851889E3E13CEBAD8706D</a>

# CHAPITRE 12

## Item 241 Goitre, nodules thyroïdiens et cancers thyroïdiens

Connaissances

157

### Goitre

- I. Définition
- II. Épidémiologie
- III. Facteurs favorisants
- IV. Démarche diagnostique
- V. Diagnostic étiologique
- VI. Prise en charge thérapeutique

### Nodules thyroïdiens

- I. Définition, contexte
- II. Épidémiologie
- III. Mode de découverte
- IV. Enjeux du diagnostic et de la prise en charge
- V. Stratégie diagnostique
- VI. Prise en charge

### Cancers thyroïdiens

- I. Mode de découverte
- II. Anatomie pathologique
- III. Prise en charge thérapeutique initiale
- IV. Prise en charge thérapeutique suivant le type de cancer

### Situations de départ

- 17 Amaigrissement.
- 21 Asthénie.
- 24 Bouffées de chaleur.
- 25 Hypersudation.
- 148 Goitre ou nodule thyroïdien.
- 165 Palpitations.
- 194 Analyse du bilan thyroïdien.
- 225 Découverte d'une anomalie cervico-faciale à l'examen d'imagerie médicale.
- 284 Consultation de suivi et éducation thérapeutique d'un patient avec hypothyroïdie.
- 328 Annonce d'une maladie chronique.
- 352 Expliquer un traitement au patient (adulte, enfant, adolescent).

### Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Définition du goitre	Définir un goitre et ses différents types
A	Examens complémentaires	Connaître l'indication des examens d'imagerie devant un goitre, des nodules	
B	Éléments physio-pathologiques	Connaître les principaux facteurs favorisants de goître, de nodules, de cancer	Iode, tabac, lithium...

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Diagnostic positif	Connaître les trois principaux diagnostics étiologiques de goîtres	Basedow, Hashimoto, thyroïdite subaiguë de De Quervain
A	Diagnostic positif	Connaître les trois principales complications évolutives d'un goître	Hyperthyroïdie, compression, cancer
A	Examens complémentaires	Connaître les examens complémentaires à réaliser en première intention en présence d'un goître	TSH, échographie...
A	Définition	Connaître la définition d'un nodule thyroïdien	
A	Diagnostic positif	Connaître les deux problématiques à résoudre en présence d'un nodule thyroïdien	Sécrétant ? Malin ?
A	Diagnostic positif	Connaître les éléments de l'interrogatoire et de l'examen clinique permettant la découverte et l'évaluation initiale d'un nodule	
A	Examens complémentaires	Connaître les examens complémentaires de première intention pour explorer un nodule thyroïdien	TSH, calcitonine
B	Examens complémentaires	Connaître la place de la cytologie dans la prise en charge d'un nodule thyroïdien	
B	Définition	Connaître les principaux types histologiques des cancers thyroïdiens	
B	Prise en charge	Connaître les principes de la prise en charge du goître et des nodules (à l'exception du cancer)	Savoir ne pas prescrire d'opothérapie

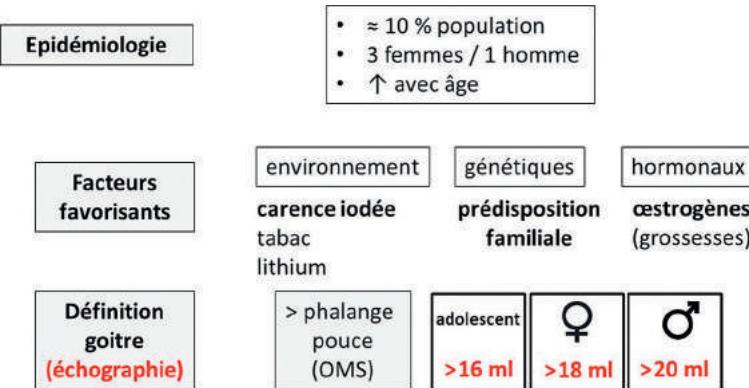
# Goître

## I. Définition

- A On parle de goître devant une augmentation du volume thyroïdien diffuse ou localisée (goître nodulaire). Le volume thyroïdien normal varie suivant l'âge et la surface corporelle.
- B Les critères échographiques sont un volume thyroïdien  $> 16 \text{ ml}$  chez l'adolescent,  $> 18 \text{ ml}$  chez la femme et  $> 20 \text{ ml}$  chez l'homme.
- A En pratique clinique, on convient de parler de goître lorsqu'à la palpation la surface de chacun des lobes excède celle de la dernière phalange du pouce (définition OMS). L'existence d'un goître ne préjuge pas du fonctionnement thyroïdien.

## II. Épidémiologie

- C Il s'agit d'une pathologie rencontrée chez plus de 10 % de la population, touchant 3 fois plus souvent les femmes que les hommes et dont la prévalence augmente avec l'âge (fig. 12.1).



**Fig. 12.1.** **B** Définition, facteurs de risque, épidémiologie des goitres.

(Source : CEDMM, 2021.)

### III. Facteurs favorisants

**B** La déficience iodée, même relative, constitue le principal facteur goitrigène. Elle augmente, en effet, la sensibilité du parenchyme thyroïdien à l'effet trophique de la TSH et favorise aussi la production intrathyroïdienne de facteurs de croissance tissulaire. L'apport iodé optimal est de 100 à 150 µg par jour chez l'adulte. Chez la femme enceinte, il est de 200 à 250 µg par jour.

En France, l'apport iodé journalier, longtemps insuffisant, a été optimisé grâce à l'instauration d'une supplémentation en iode du sel de table (qui ne concerne pas la cuisine de collectivité : cantines, restaurants, plats cuisinés...) et à la diversification alimentaire.

Les apports journaliers en iode restent insuffisants chez la femme enceinte.

Une prédisposition familiale est souvent retrouvée. Plusieurs gènes de prédisposition ont été identifiés mais il s'agit d'une affection multigénique qui ne justifie pas de dépistage.

Les follicules thyroïdiens ont des récepteurs pour les œstrogènes : les goitres apparaissent en général à la puberté, augmentent pendant la grossesse et en cas de multiparité, surtout en cas de carence iodée.

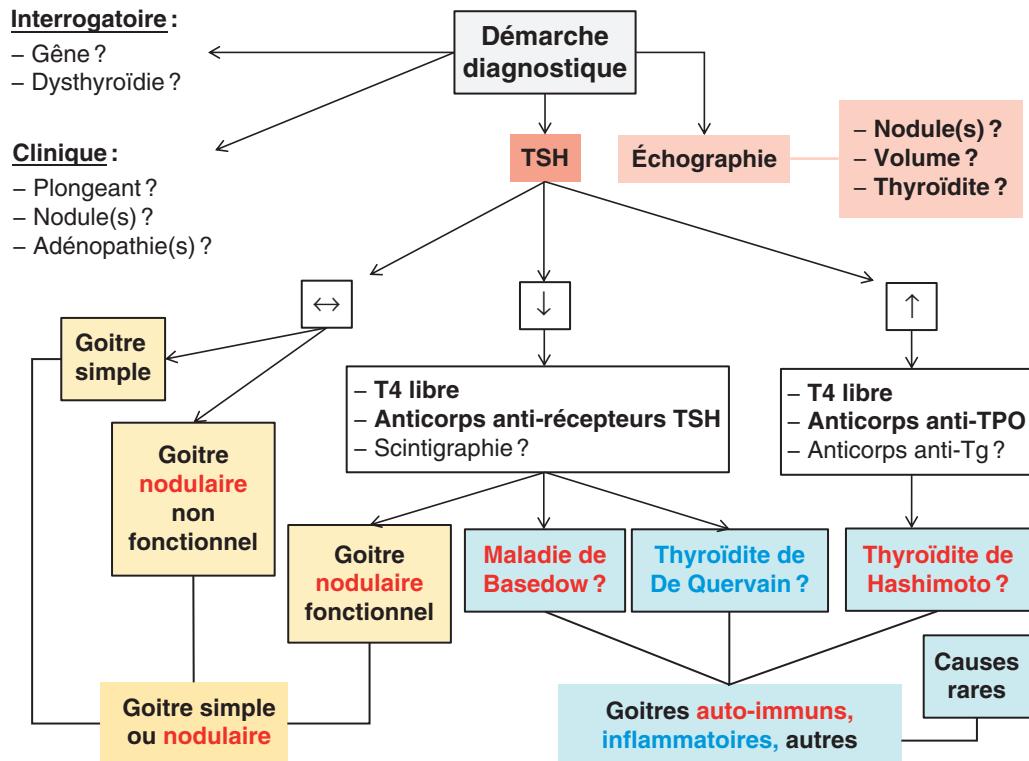
Le tabac, qui contient notamment des thiocyanates, est goitrigène, mais n'augmente pas le risque de cancer thyroïdien.

Le lithium, qui se comporte comme un antithyroïdien de synthèse, peut favoriser la survenue d'un goitre.

### IV. Démarche diagnostique

**A** La démarche diagnostique est résumée dans la [figure 12.2](#).

Les goitres peuvent être découverts par le patient, l'entourage, le médecin lors d'une consultation ou fortuitement lors d'un examen d'imagerie (échographie ou scanner). La démarche diagnostique doit permettre d'évaluer les caractéristiques du goitre, de rechercher d'éventuelles complications et d'éliminer une authentique pathologie thyroïdienne dont le goitre peut être la première manifestation.

**Fig. 12.2.** A Démarche diagnostique devant un goitre.

(Source : CEEDMM, 2021.)

## A. Interrogatoire

Il précise les antécédents familiaux de maladie thyroïdienne, l'existence d'une gêne fonctionnelle (déglutition, respiratoire) ou d'éventuels symptômes de dysthyroïdie.

## B. Examen clinique

La palpation cervicale retrouve l'hypertrophie thyroïdienne ascensionnant à la déglutition, apprécie l'importance du goitre, son caractère homogène ou non, la présence éventuelle d'adénopathies. Il faut rechercher le caractère plongeant du goitre, que l'on suspecte lorsque le pôle inférieur des lobes n'est pas perçu lors de la déglutition. On recherche des signes de dysthyroïdie (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie).

## C. Biologie

- En première intention : dosage de la TSH.
- En deuxième intention, si la TSH est anormale :
  - dosage de T4 pour quantifier l'importance de la dysfonction hormonale ;
  - si TSH augmentée, dosage des anticorps anti-thyropéroxidases ou anti-thyroglobuline (en cas de négativité des anticorps anti-TPO) à la recherche d'une thyroïdite auto-immune de Hashimoto ;
  - si TSH basse, suivant le contexte :
    - goitre diffus, sujet jeune : dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH pour éliminer une maladie de Basedow ;

- goître plurinodulaire : scintigraphie thyroïdienne à la recherche d'un goître multinodulaire toxique.

## D. Échographie thyroïdienne

Surtout utile lorsque le goître est irrégulier, à la recherche de nodules, elle permet aussi d'apprécier l'aspect du parenchyme à la recherche d'une thyroïdite (aspect hypoéchogène), de mesurer le volume du goître et de suivre son évolution. Il s'agit d'un examen opérateur-dépendant.

## V. Diagnostic étiologique

Dans l'immense majorité des cas, il s'agit d'un goître simple pouvant avoir évolué vers une forme multinodulaire. Ce terme désigne les hypertrophies de la thyroïde normofonctionnelles (sans hyperthyroïdie ni hypothyroïdie), non inflammatoires (pas de thyroïdite), débutant généralement à l'adolescence mais pouvant être diagnostiquées plus tardivement.

Initialement, l'hypertrophie est diffuse et homogène (fig. 12.3), le plus souvent modérée. Le parenchyme est souple, régulier. La TSH est normale et les anticorps antithyroïdiens négatifs permettent d'exclure une thyroïdite auto-immunitaire ou une maladie de Basedow.

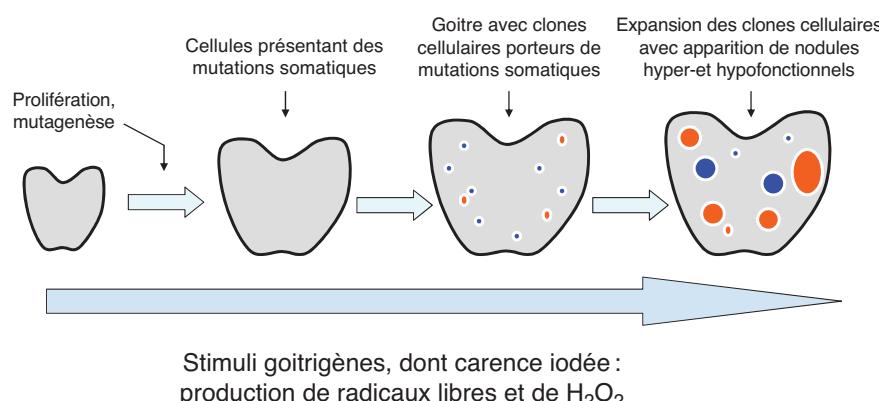
Au fil des années et des décennies, le goître se remanie et certaines cellules acquièrent des mutations activatrices ou oncogéniques conduisant à l'apparition de nodules fonctionnels et de nodules non fonctionnels (fig. 12.4). C'est au stade de goître plurinodulaire (fig. 12.5)



161

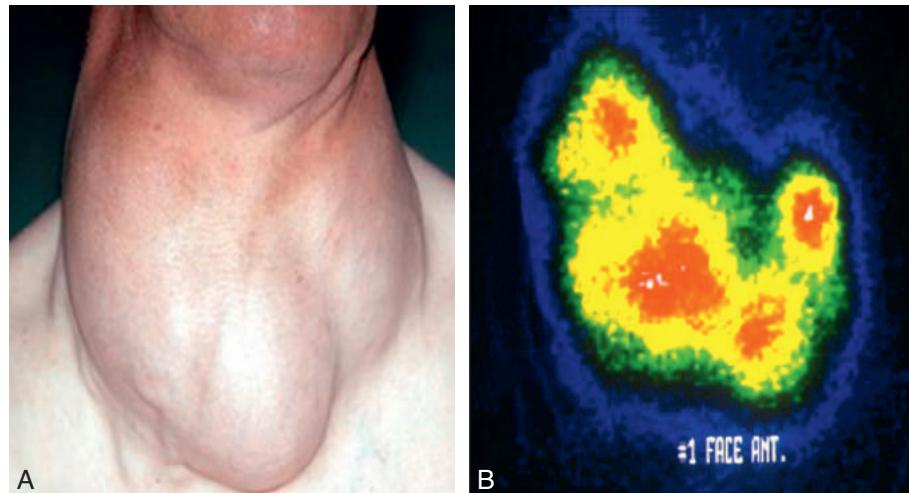
**Fig. 12.3. A** Goître diffus.

(Source : CEDMM, 2021.)



**Fig. 12.4. A** Hypothèse de transformation nodulaire d'un goître.

(Source : CEDMM, 2021.)



**Fig. 12.5. A** Goitre multinodulaire autonomisé.

**A.** Goître multinodulaire. TSH basse. **B.** Scintigraphie. Zones « chaudes » liées à des nodules hyperfonctionnels.  
(Source : CEEDMM, 2021.)

qu'apparaît le risque de complications liées principalement au volume du goitre (risque de compression), au risque d'autonomisation progressive due aux nodules hyperfonctionnels (hyperthyroïdie), de survenue d'un cancer (nodules non fonctionnels).

162

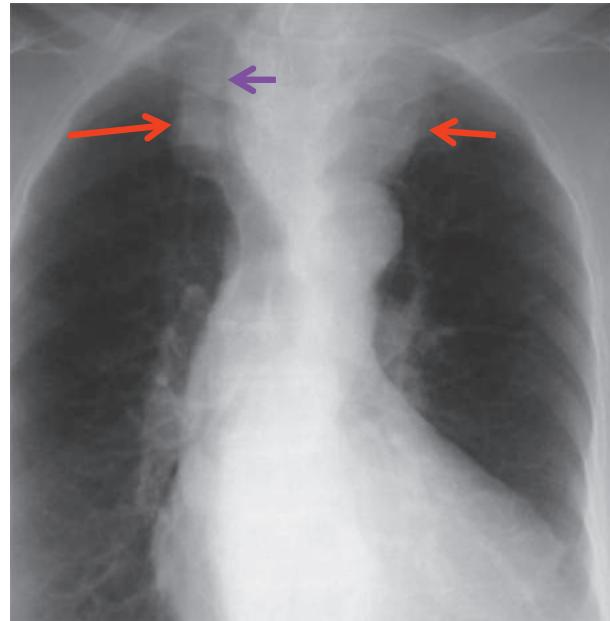
## A. Principaux risques évolutifs d'un goitre

### 1. Hyperthyroïdie

En raison de l'augmentation progressive de volume des nodules hyperfonctionnels, le goitre s'autonomise avec survenue d'une hyperthyroïdie qui reste longtemps fruste (TSH basse, dosages de T4 et T3 normaux) puis évolue vers la thyrotoxicose avec risque de complications cardiaques. La scintigraphie retrouve une alternance de plages fixantes et hypofixantes confirmant le goître multinodulaire toxique. Il s'agit de la première cause d'hyperthyroïdie chez le sujet âgé. Le passage en hyperthyroïdie peut être déclenché par une injection iodée lors d'un scanner par exemple. Il n'est pas rare que des manifestations cardiaques (troubles du rythme à type de fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque) révèlent un goître autonomisé méconnu (cf. Item 242 – Hyperthyroïdie).

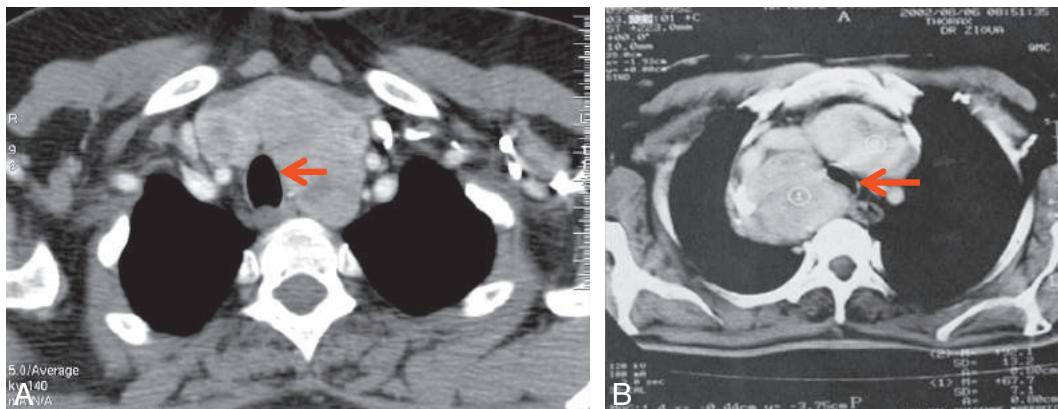
### 2. Compression des organes de voisinage

Elle se marque par des troubles de la déglutition, une gêne respiratoire, plus rarement des signes de compression veineuse (turgescence jugulaire, circulation collatérale). À l'échographie, la partie basse du goitre n'est pas visualisée. La radiographie du thorax retrouve un élargissement du médiastin supérieur et une déviation trachéale (fig. 12.6), mais des informations plus précises sont données par le scanner (fig. 12.7) ou l'IRM, qui seront toujours demandés par le chirurgien en préopératoire. La scintigraphie thyroïdienne peut aider à apprécier l'importance du prolongement médiastinal.



**Fig. 12.6.** A Radiographie de trachée montrant un élargissement du médiastin supérieur (flèches rouges) et une déviation trachéale (flèche violette) sous l'effet d'un goitre plongeant.

(Source : CEEDMM, 2021.)



**Fig. 12.7.** A Scanner cervicothoracique à la recherche d'une compression trachéale.

A. Déviation trachéale sans diminution du calibre trachéal (flèche). B. Volumineux goitre comprimant la trachée (flèche). (Source : CEEDMM, 2021.)

### 3. Cancer thyroïdien

Un cancer thyroïdien est présent dans 4 à 5 % des goitres plurinodulaires. Les nodules suspects à l'échographie doivent bénéficier d'une cytoponction (cf. infra, section « Nodules thyroïdiens »).

## B. Principales causes de goitre

### 1. Maladie de Basedow

Le diagnostic est le plus souvent évoqué chez une femme jeune, présentant un goitre diffus, une hyperthyroïdie, associée à d'éventuels signes extrathyroïdiens (orbitopathie). Le dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH confirme le diagnostic.

### 2. Thyroïdite subaiguë de De Quervain

Le début est brutal, le goitre est douloureux, très ferme, souvent irrégulier avec des signes biologiques d'inflammation (augmentation de la protéine C-réactive). Une hyperthyroïdie transitoire est possible par lyse cellulaire (relargage des hormones thyroïdiennes préformées, stockées dans la colloïde).

### 3. Thyroïdite auto-immunitaire de Hashimoto

Elle est caractérisée par l'association d'un goitre, d'une hypothyroïdie et d'anticorps antithyroïdiens à un titre élevé : anticorps anti-peroxydase (TPO) et/ou anti-thyroglobuline (Tg).

### 4. Autres causes

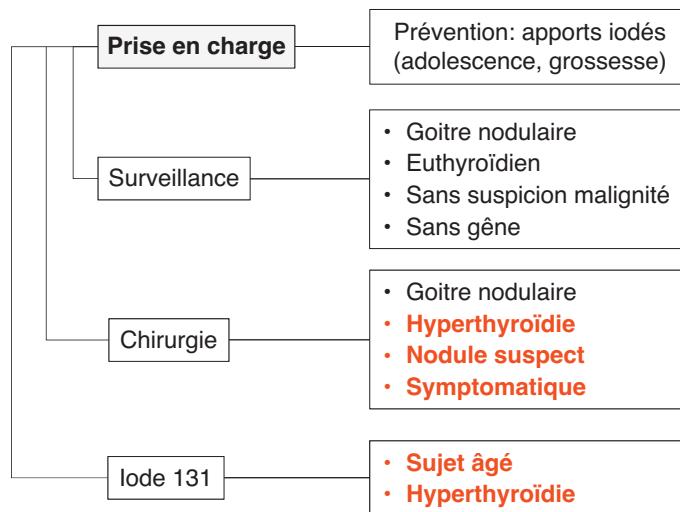
**C** Les autres causes sont exceptionnelles :

- trouble de l'hormonosynthèse en relation avec diverses anomalies moléculaires (transporteur de l'iode, TPO, deshalogénase, pendrine, Tg). Le diagnostic est évoqué par le contexte familial, l'ancienneté du goitre depuis la petite enfance avec souvent hypothyroïdie congénitale ;
- sécrétion inappropriée de TSH : la TSH normale ou modérément augmentée s'accompagne de dosages de T4 et T3 élevés. Cette discordance biologique peut être liée à un adénome thyrotrope ou un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (cf. Item 242 – Hyperthyroïdie).

## VI. Prise en charge thérapeutique

**B** Le meilleur traitement (fig. 12.8) est la prévention par apport iodé suffisant pendant l'adolescence et la grossesse. L'intérêt d'un traitement thyroxinique au stade de goître simple ou pendant la grossesse est discuté. Au stade de goître nodulaire, les lésions sont irréversibles et les traitements thyroxiniques contre-indiqués car ils peuvent entraîner une hyperthyroïdie, le goître étant, le plus souvent, déjà partiellement autonome.

Les goîtres multinodulaires euthyroïdiens, non compressifs, sans suspicion de malignité peuvent bénéficier d'une surveillance. Dès que les goîtres deviennent symptomatiques (gêne cervicale), en cas d'évolution vers une hyperthyroïdie ou de nodule thyroïdien suspect, il faut envisager un traitement radical, le plus souvent chirurgical. L'alternative, en cas d'hyperthyroïdie, chez un sujet âgé ou en mauvais état général est l'administration d'une dose thérapeutique d'iode 131, qui a l'avantage d'être un traitement non invasif, très efficace pour la correction de l'hyperthyroïdie, et de permettre aussi d'obtenir une réduction du volume du goître de l'ordre de 30 à 40 %. Une préparation médicamenteuse par antithyroïdiens de synthèse est recommandée en cas d'hyperthyroïdie, avant la chirurgie ou l'administration d'iode radioactif, pour améliorer l'état général du patient et faciliter la tolérance du traitement. Avant toute décision thérapeutique, les diverses possibilités de prise en charge thérapeutiques ou de surveillance sont présentées au patient et discutées au cas par cas.

**Fig. 12.8. B Prise en charge des goitres.**

(Source : CEEDMM, 2021.)

**Points clés**

- Les goitres diffus homogènes s'organisent au fil des décennies en goitres plurinodulaires.
- Au stade plurinodulaire, les goitres peuvent être responsables de complications : compression locale, hyperthyroïdie, cancer thyroïdien.
- Le dosage de la TSH est l'examen de première intention.
- Beaucoup des goitres simples de l'adulte peuvent bénéficier de la seule surveillance. La chirurgie des goitres est particulièrement indiquée pour les goitres symptomatiques, hyperfonctionnels ou morphologiquement suspects.
- L'iode 131 constitue une alternative thérapeutique pour les goitres compressifs, hyperfonctionnels des sujets âgés et fragiles.

## Nodules thyroïdiens

### I. Définition, contexte

**A** On désigne sous le nom de nodule une hypertrophie localisée de la glande thyroïde, de forme généralement arrondie ou ovaire. La majorité des nodules thyroïdiens sont bénins. Un certain nombre d'entre eux (de l'ordre de 5 %) sont des cancers, généralement de très bon pronostic; 10 % des nodules sont hyperfonctionnels à risque d'hyperthyroïdie. Pour la pathologie nodulaire thyroïdienne, on considère que les nodules sont soit bénins soit malins, et que la transformation d'un nodule bénin en nodule malin n'est pas possible (ou excessivement rare). Cette notion justifie la possibilité de suivi des nodules considérés comme bénins par la stratégie d'exploration actuellement proposée.

## II. Épidémiologie

**C** Il s'agit d'une pathologie très fréquente, touchant 3 à 4 fois plus souvent les femmes que les hommes. La prévalence clinique (nodules palpables) est de 4 à 7 % chez la femme et 1 à 2 % chez l'homme. La prévalence échographique est beaucoup plus élevée, de l'ordre de 20 %. La prévalence des nodules augmente avec l'âge et, au-delà de 50 ans, plus de 50 % des femmes ont un ou des nodules thyroïdiens à l'échographie.

## III. Mode de découverte

**A** Le nodule peut être découvert à la palpation cervicale par le patient ou son médecin (40 à 50 % des cas) mais, de plus en plus souvent (30 à 40 % des cas), il s'agit d'une découverte fortuite lors d'un examen d'imagerie (échographie, scanner, scintigraphie, TEP) et cette proportion est en constante augmentation. Une dysthyroïdie est révélatrice dans 10 à 15 % des cas.

## IV. Enjeux du diagnostic et de la prise en charge

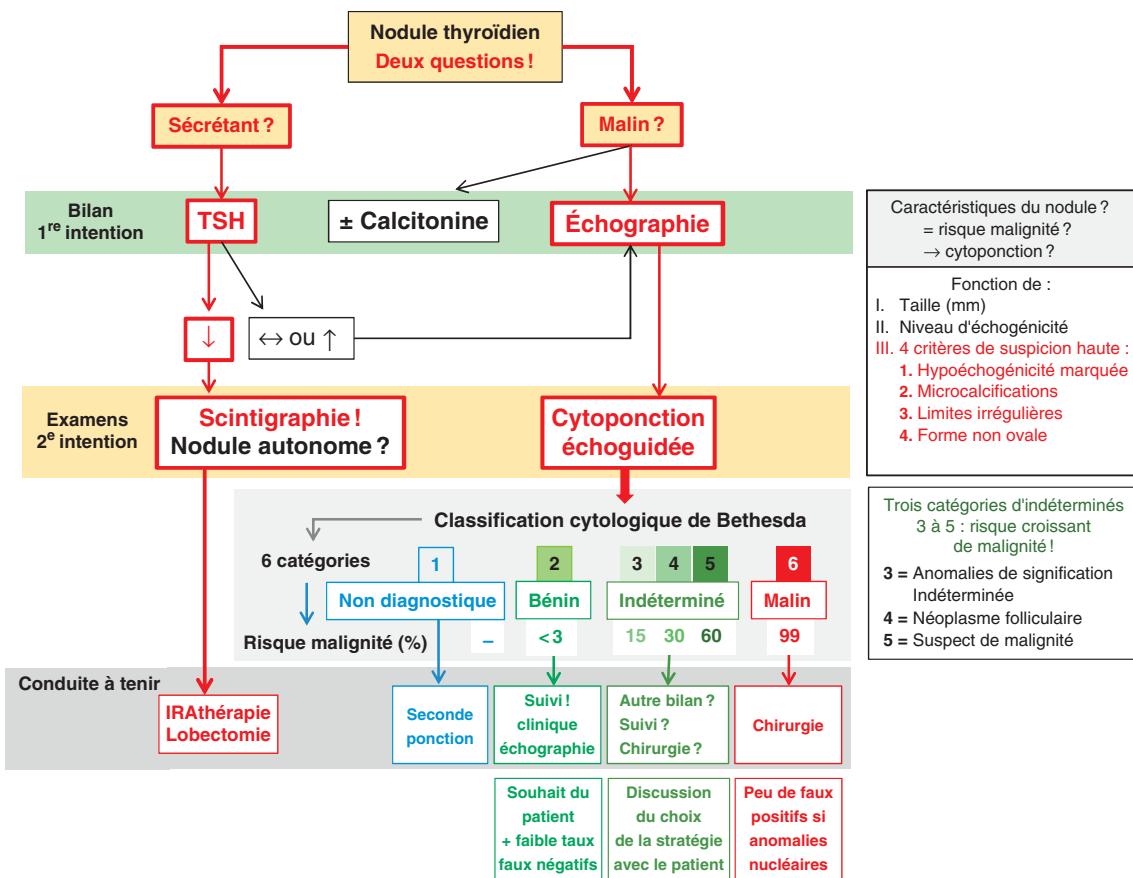
On observe dans tous les pays industrialisés une augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens qui a été multipliée par 6 au cours des 30 dernières années aux dépens des petits cancers, sans changement de la mortalité.

**C** La proportion de microcancers papillaires est ainsi passée de 5 à 50 %, alors que l'incidence des cancers de plus de 40 mm ne s'est pas modifiée. Cette augmentation, parfois qualifiée de « surdiagnostic » est rattachée à la découverte dans les pièces opératoires de microcancers papillaires indolents qui évoluent rarement (1/15). Les études autopsiques rapportent la présence de microcancers papillaires chez 10 à 35 % des patients âgés décédés d'autre cause. Cet important réservoir explique qu'en Corée, le dépistage systématique par échographie des nodules et leur prise en charge chirurgicale ait conduit à une multiplication par un facteur 15 de l'incidence des cancers thyroïdiens. Ce programme qui conduisait à découvrir de façon fortuite des microcancers papillaires a été interrompu car il n'apportait pas de bénéfice au patient. Ces constatations se rapprochent de ce qui est décrit pour les cancers de la prostate.

Ces éléments ont conduit en 2017 à la mise en place d'une *task force* internationale qui déconseille les échographies thyroïdiennes systématiques, demande de ne pas explorer les micronodules (< 10 mm) et de bien peser la balance bénéfice-risque avant chirurgie pour limiter le surdiagnostic et les conséquences des chirurgies inutiles : santé (complications opératoires), qualité de vie (diagnostic de cancer, traitement substitutif), coûts.

## V. Stratégie diagnostique

**A** L'objectif est de dépister un nodule hyperfonctionnel à risque d'hyperthyroïdie et de ne pas passer à côté d'un cancer ([fig. 12.9](#)). Il n'est pas utile d'explorer les nodules de moins de 1 cm de diamètre sauf contexte particulier.



**Fig. 12.9.** A Arbre décisionnel devant un nodule thyroïdien.

(Source : CEDMM, 2021.)

## A. Évaluation initiale

### 1. Interrogatoire

Il précise les antécédents personnels (notamment irradiation cervicale dans l'enfance), familiaux (cancers thyroïdiens médullaires notamment), d'éventuels symptômes d'hyperthyroïdie.

### 2. Palpation cervicale

Elle précise les caractéristiques du nodule : isolé ou non, consistance, volume, évolutivité et recherche des adénopathies. Le caractère très ferme ou dur, irrégulier, la présence de signes compressifs ou d'adénopathies sont suspects mais inconstants et la plupart du temps les nodules cancéreux ne diffèrent pas à l'examen clinique des nodules bénins. L'évolutivité et la taille ne sont pas synonymes de malignité même s'il faut méfier des nodules de plus de 3 ou 4 cm de diamètre ou de ceux qui augmentent rapidement de volume (plus de 20 % en un an).

### 3. Bilan initial

Il repose sur :

- l'échographie thyroïdienne (fig. 12.10 et 12.11) :

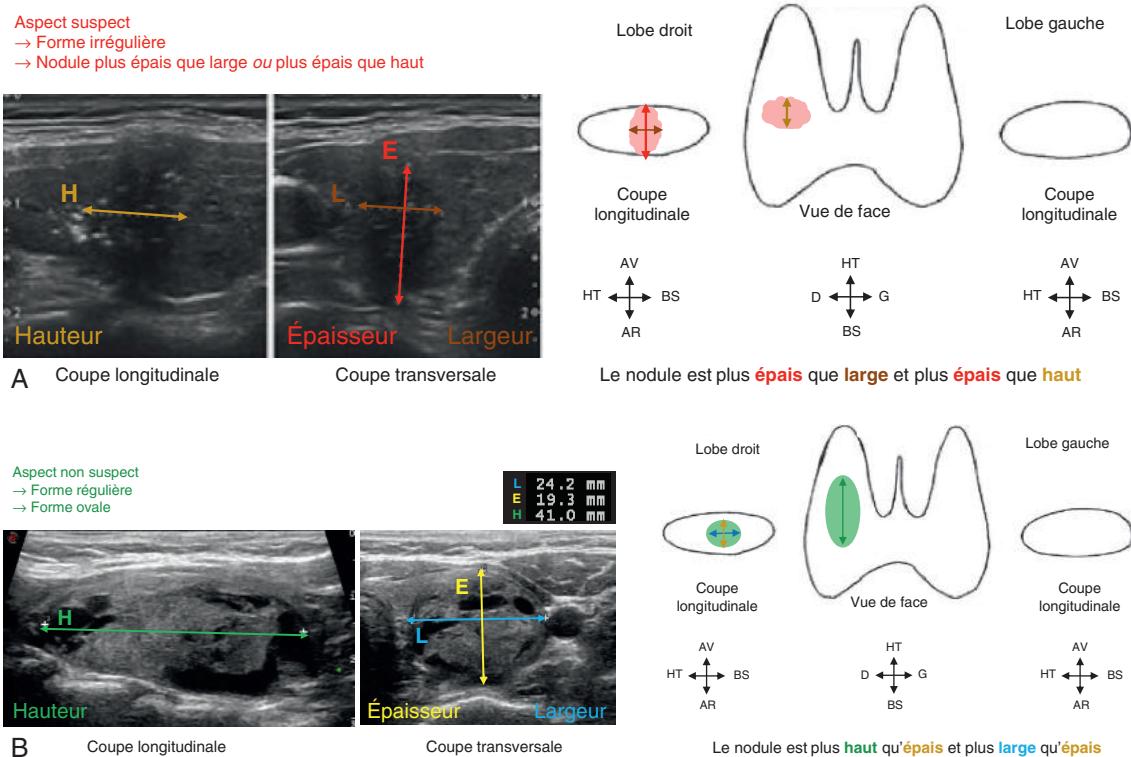
	<b>EU-TIRADS 2</b> <b>Bénin</b>	Kyste simple
	<b>EU-TIRADS 3</b> <b>Bas risque</b>	Nodule isoéchogène bien limité
	<b>EU-TIRADS 4</b> <b>Risque intermédiaire</b>	Nodule modérément hypoéchogène, à marges régulières
	<b>EU-TIRADS 5</b> <b>Haut risque</b>	Nodule très hypoéchogène, plus haut que large à marges irrégulières

**Fig. 12.10.** A Échographie thyroïdienne : classification EU-TIRADS 2017.

**A.** EU-TIRADS 2 : bénin. Kyste simple. **B.** EU-TIRADS 3 : bas risque. Nodule isoéchogène bien limité. **C.** EU-TIRADS 4 : risque intermédiaire. Nodule modérément hypoéchogène, à marges régulières. **D.** Nodule très hypoéchogène, plus haut que large à marges irrégulières. (Source : CEEDMM, 2021.)

- plus sensible que la palpation;
- **B** on doit disposer d'une échographie dédiée, réalisée par un opérateur entraîné (sondes de très hautes fréquences, examen des aires ganglionnaires) qui réalisera un schéma pour numérotter les nodules, ce qui permettra d'assurer le suivi. Les résultats de l'échographie sont cotés pour chaque nodule selon un score (actuellement l'Eu-TIRADS) qui donne une estimation du risque de malignité et varie, à titre indicatif, de 0 à 87 % entre les scores Eu-TIRADS 2 à 5. Les principaux facteurs pris en compte pour l'estimation du score sont l'hypoéchogenicité des nodules, la présence de microcalcifications, le caractère mal limité ou la forme non ovale;
- **A** les nodules purement kystiques sont bénins;
- le dosage de TSH à la recherche d'une dysthyroïdie;
- le dosage de la calcitonine (CT) dans le but de dépister précocement un cancer médullaire de la thyroïde (CMT). L'intérêt d'un dosage systématique de calcitonine devant tout nodule est controversé en raison de la faible fréquence des CMT et de la possibilité de faux positifs. Les recommandations actuelles (françaises de 2011 et américaines de 2016)

sont de le pratiquer systématiquement dans un contexte héréditaire connu de CMT, en cas de suspicion de malignité à la cytoponction et, de principe, avant toute intervention pour goître ou nodule.



**Fig. 12.11. C** Échographie thyroïdienne — à titre d'illustration : comment reconnaître un nodule thyroïdien d'aspect suspect ou non ?

**A.** Nodule d'aspect suspect : forme irrégulière, nodule plus épais que large *ou* plus épais que haut. **B.** Nodule d'aspect non suspect : forme régulière, ovale. (Clichés dus à l'obligeance de Camille Buffet, Paris.)

## B. Évaluation secondaire

### La TSH est basse

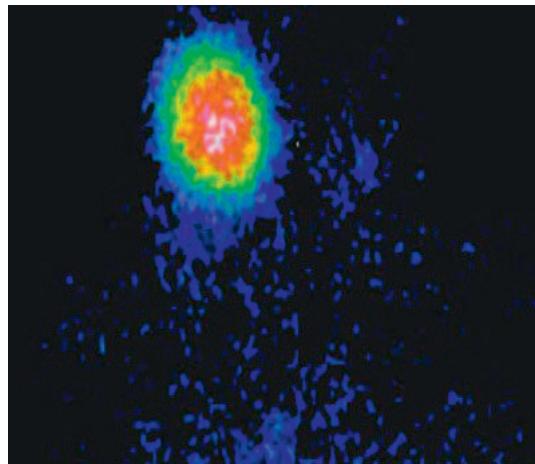
Il s'agit probablement d'un adénome fonctionnel (10 % des nodules). Ces nodules peuvent évoluer vers une hyperthyroïdie (adénome toxique, cf. fig. 13.4 au chapitre 13) et sont a priori bénins (d'où l'absence de nécessité le plus souvent de réaliser une cytoponction). On dose la T4L pour apprécier l'importance de l'hyperthyroïdie et on réalise une scintigraphie thyroïdienne (technétium 99 ou iodé 123) qui montre le caractère hyperfonctionnel du nodule. Le nodule est dit extinctif lorsqu'il apparaît seul fixant, le tissu sain étant freiné (fig. 12.12).

### La TSH est normale ou élevée

La question de la nature du nodule est alors à déterminer : s'agit-il d'un cancer thyroïdien ? L'examen utile est la cytoponction à l'aiguille fine du ou des nodules suspects (moins invasif qu'une biopsie). Elle est actuellement réalisée le plus souvent sous échographie.

L'indication est dictée par les résultats de l'échographie.

**B** Une cytoponction est nécessaire en cas de nodule échographiquement suspect (selon la classification fondée sur les quatre critères de suspicion : hypoéchogénicité, microcalcifications,



**Fig. 12.12. A Nodule toxique (dit « extinctif »).**

Seul le nodule hyperfonctionnel est visualisé à la scintigraphie, le reste du parenchyme thyroïdien est « éteint ». (Source : CEEDMM, 2021.)

caractère mal limité, forme non ovaleire), mesurant plus d'un cm de diamètre et comportant une composante solide; d'autant plus s'il existe un contexte à risque : antécédent familial de cancer médullaire de la thyroïde, antécédents de radiothérapie dans l'enfance (risque de cancer thyroïdien multiplié par 7) ou lorsque la présentation clinique est suspecte (adénopathies, métastases).

Les nodules découverts fortuitement lors d'une TEP-FDG doivent également bénéficier d'une cytoponction car ils sont malins dans 30 à 40 % des cas. Pour les nodules faiblement ou non suspects, la ponction n'est réalisée que si elles mesurent plus de 15 à 20 mm.

**A** Les résultats de la cytoponction reposent sur la classification de Bethesda, qui permet d'évaluer le risque de malignité et ainsi de proposer une conduite à tenir pour chacune des six catégories (cf. fig. 12.9).

## VI. Prise en charge

**B** Les nodules hyperfonctionnels responsables d'une hyperthyroïdie sont traités par chirurgie (lobectomie unilatérale possible s'il n'y a pas de nodule sur l'autre lobe). Chez les patients âgés ou fragiles, on pourra administrer un traitement par l'iode radioactif (iode 131) (cf. Item 242 – Hyperthyroïdie).

Les nodules non fonctionnels sont surveillés ou opérés. Les nodules bénins (Bethesda 2) sont surveillés cliniquement et échographiquement, initialement de façon annuelle puis espacée tous les 3 à 5 ans. La chirurgie peut se discuter lorsque le nodule bénin est volumineux ( $>40$  mm), responsable d'une gêne fonctionnelle, ou progresse de taille régulièrement. Dans ces situations se développent actuellement des alternatives telles que la radiofréquence. Une chirurgie est nécessaire pour les nodules suspects ou malins (Bethesda 5 ou 6). En cas de nodule dit indéterminé (Bethesda 3 ou 4), la chirurgie n'est pas systématique et le traitement est discuté avec le patient au cas par cas suivant le contexte.

**C** Une amélioration des performances de la cytoponction est attendue grâce à la biologie moléculaire.

**Points clés**

- Les nodules thyroïdiens ont une forte prévalence, sont de découverte souvent incidentale et le plus souvent bénins (95 %).
- Ne pas dépister ni explorer les micronodules (< 1 cm).
- Les nodules hyperfonctionnels sont à risque d'évolution vers une hyperthyroïdie et ne sont pratiquement jamais malins.
- Stratégie diagnostique bien codifiée à respecter pour éviter des chirurgies inutiles.
- Examens de première intention : TSH et échographie :
  - si TSH basse : scintigraphie thyroïdienne à la recherche d'un nodule toxique;
  - si TSH normale ou élevée : cytoponction échoguidée en cas de nodule à risque à l'échographie.
- Dosage de la calcitonine systématique avant chirurgie.
- Indications thérapeutiques dictées par le résultat des explorations, notamment classification cytologique de Bethesda.

## Cancers thyroïdiens

**B** Le cancer de la thyroïde est le plus fréquent des cancers endocriniens.

**C** Son incidence est en augmentation depuis une trentaine d'années dans tous les pays industrialisés. Il représente 1,5 % des cancers et le quatrième cancer chez la femme. Environ 8 500 nouveaux cas de cancers de la thyroïde sont actuellement diagnostiqués chaque année en France, dont 75 % survenant chez la femme.

Le pronostic d'ensemble est bon, avec une survie à 10 ans supérieure à 90 %, mais 5 à 10 % d'entre eux ont une évolution défavorable et sont responsables de la mortalité spécifique de ce cancer (0,3 % de la mortalité globale par cancer).

### I. Mode de découverte

**A** Le plus souvent le diagnostic est évoqué devant un nodule thyroïdien mis en évidence par l'examen clinique ou, de plus en plus fréquemment, de découverte fortuite à l'occasion d'un examen d'imagerie.

Les caractéristiques du nodule peuvent faire suspecter un cancer s'il est dur, irrégulier adhérent, rapidement progressif et parfois associé à des adénopathies mais, le plus souvent, il s'agit d'un nodule isolé d'allure banale.

Plus rarement, le cancer thyroïdien sera révélé par :

- une adénopathie cervicale;
- des signes de compression : paralysie récurrentielle ;
- des flushes et/ou une diarrhée en lien avec un cancer médullaire (calcitonine) : rare, signant une forme évoluée déjà métastatique ;
- des symptômes en lien avec une localisation métastatique pulmonaire ou osseuse (fracture pathologique) ; si on suspecte une origine thyroïdienne, on recherche si la métastase exprime des marqueurs thyroïdiens : thyroglobuline ou calcitonine.

**B** Il est fréquent aujourd'hui de découvrir des microcarcinomes de façon fortuite sur pièce de thyroïdectomie pour pathologie bénigne.

## II. Anatomie pathologique

On distingue schématiquement cinq grands types histologiques (tableau 12.1) :

- les **carcinomes d'origine vésiculaire** (développés aux dépens des cellules folliculaires thyroïdiennes, d'origine épithéliale) : ils représentent 90 à 95 % des cas de cancers thyroïdiens. La thyroglobuline, protéine d'origine exclusivement thyroïdienne, est utilisée comme marqueur de suivi. Ce groupe comprend :
  - les *carcinomes papillaires différenciés* : 85 % des cas, d'excellent pronostic (95 % de survie à 10 ans), qui se caractérisent par la fréquence des atteintes ganglionnaires ; c'est la seule forme observée chez les sujets jeunes. Le diagnostic cytologique et histologique repose sur la présence d'anomalies caractéristiques des noyaux ;
  - les *carcinomes vésiculaires différenciés* : 5 %, qui ont un tropisme ganglionnaire moindre et peuvent avoir une dissémination hématogène. Le diagnostic de certitude est uniquement histologique, il repose sur la mise en évidence d'une invasion vasculaire et/ou de la capsule de la tumeur ;
  - les *carcinomes peu différenciés et oncocytaires* : 2 à 5 %, de pronostic plus défavorable, rencontrés chez des sujets plus âgés ;
  - les *carcinomes anaplasiques* : ils sont devenus rares (1 %), survenant surtout chez le sujet âgé. Leur pronostic est très péjoratif (survie relative à 1 an de 15 %) et ils nécessitent une prise en charge en urgence. Ils sont responsables des trois quarts des décès par cancer thyroïdien ;
- les **carcinomes médullaires**, développés aux dépens des cellules C : ils représentent 5 % des cas ; ce sont des tumeurs neuroendocrines dont le marqueur est la calcitonine, qui expriment aussi l'antigène carcinoembryonnaire (ACE). Leur pronostic dépend du stade au diagnostic. La survie à 5 ans est estimée à 80 %. Ils ont la particularité de s'intégrer, dans 25 % des cas, à des syndromes de prédisposition familiale, les néoplasies endocrinianes multiples de type 2 (NEM2) liées à différentes mutations activatrices de l'oncogène RET ;
- autres cancers : rares (1 %), il peut s'agir de lymphomes ou de métastases thyroïdiennes d'un autre cancer (notamment cancer du rein à cellules claires).

**Tableau 12.1.** **B** Présentation simplifiée de l'histologie des cancers thyroïdiens.

Sujets jeunes	Toujours cancer différencié
	Presque toujours carcinome papillaire d'excellent pronostic (marqueur de suivi : la thyroglobuline)
	Rarement : carcinome médullaire développé aux dépens des cellules C (marqueur diagnostique et de suivi : la calcitonine), familiaux dans 25 % des cas (NEM2)
Sujets âgés	Possibilité de cancers peu différenciés ou indifférenciés (anaplasiques) de très mauvais pronostic

(Source : CEEDMM, 2021.)

## III. Prise en charge thérapeutique initiale

**C** La chirurgie est le traitement de première intention de pratiquement tous les cancers de la thyroïde. Elle permet de réaliser un examen anatomopathologique qui permet le diagnostic de certitude. La stratégie chirurgicale dépend du bilan d'extension préopératoire qui repose, en général, sur une échographie cervicale. Le geste consiste en une thyroïdectomie totale ou partielle, parfois associée à un curage ganglionnaire. Elle conduit à une hypothyroïdie définitive justifiant un traitement substitutif par lévothyroxine (L-T4) au long cours.

Des complications sont observées dans 1 à 3 % des cas, dépendant de l'étendue du geste et de l'expérience de l'équipe chirurgicale ; le patient doit en être informé avant l'intervention :

- hémorragie postopératoire avec risque d'hématome suffocant survenant dans les 48 heures suivant le geste opératoire : il s'agit d'une situation d'urgence imposant un dégrafage immédiat;
- hypoparathyroïdie : elle ne survient qu'après thyroïdectomie totale ; elle est due à la lésion ou l'ablation des quatre parathyroïdes ; un traitement vitaminocalcique (calcium + vitamine D active) est nécessaire de manière transitoire ou définitive ;
- paralysie transitoire ou définitive d'un ou des deux nerfs récurrents, responsable d'une dysphonie voire d'une dyspnée laryngée en cas d'atteinte bilatérale ; l'examen des cordes vocales est essentiel si possible avant et surtout après la chirurgie.

## IV. Prise en charge thérapeutique suivant le type de cancer

La prise en charge est déterminée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), qui intervient généralement après la chirurgie initiale, lorsque le résultat de l'examen anatomo-pathologique est connu, pour guider la prise en charge thérapeutique ultérieure.

### A. Cancers thyroïdiens différenciés papillaires ou vésiculaires

Ces cancers bien différenciés conservent des propriétés de la cellule thyroïdienne normale : ils sont hormonodépendants vis-à-vis de la TSH et ont la particularité de fixer l'iode radioactif. Ces spécificités sont utilisées pour le traitement.

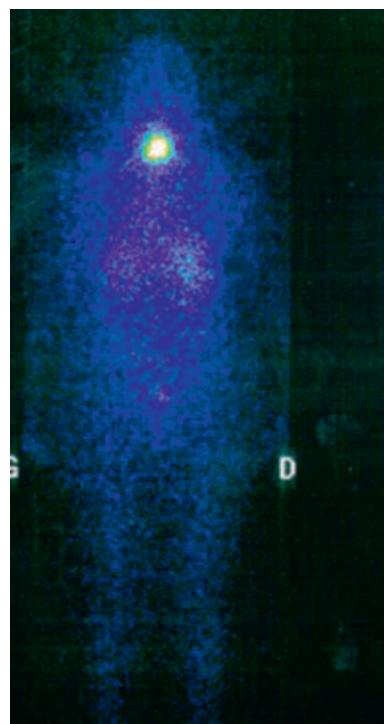
#### 1. Traitement hormonal

Le traitement de lévothyroxine est administré à dose légèrement supraphysiologique pour freiner la TSH après chirurgie dans les formes à haut risque de récidive et en cas de maladie récidivante ou métastatique. L'objectif est de prévenir le risque de récidive et/ou ralentir la progression de la maladie. Lorsque le patient est en rémission, il n'est pas nécessaire de conserver le freinage, l'hyperthyroïdie biologique exposant à des risques cardiaques (troubles du rythme de type arythmie complète par fibrillation auriculaire) et osseux (ostéoporose). La TSH est maintenue dans la moitié inférieure des valeurs normales. Le taux de TSH est mesuré au moins 6 semaines (pour atteindre l'état d'équilibre) après le début du traitement pour l'adaptation de la posologie. Par la suite, une surveillance annuelle ou biannuelle est suffisante.

#### 2. Traitement adjuvant par l'iode 131, ou IRAthérapie

Les résidus thyroïdiens sont capables de capter sélectivement l'iode 131. Ceci permet leur destruction ciblée. Le traitement n'est indiqué que chez les patients ayant subi une thyroïdectomie totale et présentant une forme à haut risque de récidive. L'indication est discutée en RCP en fonction, notamment, du contexte, des données histologiques et de l'âge du sujet. La fixation de l'iode 131 nécessite une stimulation préalable par la TSH. Elle peut être réalisée par un sevrage en hormones thyroïdiennes (L-T4) ou par des injections intramusculaires de TSH recombinante humaine. L'activité administrée est de 30 à 100 mCi [1 110 à 3 700 MBq] d'iode 131. Une hospitalisation en chambre radioprotégée est nécessaire pendant 2 à 5 jours — obligatoire dès que l'activité administrée est supérieure à 20 mCi [740 MBq]. L'administration d'iode 131 est formellement contre-indiquée en cas de grossesse ou d'allaitement. Une contraception est conseillée pendant les 6 à 12 mois suivant l'administration d'iode 131 en

raison d'une majoration transitoire du risque de fausse couche. Une scintigraphie corporelle totale (fig. 12.13) est systématiquement réalisée et permet de visualiser d'éventuels foyers tumoraux et de réaliser ainsi le bilan d'extension. Lorsque la chirurgie a été complète, on observe simplement un reliquat thyroïdien cervical. La présence de fixations extracervicales indique l'existence de métastases ganglionnaires ou à distance. Un dosage de thyroglobuline est systématiquement réalisé.



174

**Fig. 12.13. C Scintigraphie corporelle totale après administration d'iode radioactif retrouvant un petit résidu thyroïdien postopératoire.**  
(Source : CEEDMM, 2021.)

### 3. Surveillance

Les récidives peuvent être tardives, imposant un suivi prolongé. La surveillance biologique repose sur le dosage de TSH pour s'assurer que le traitement substitutif est adéquat et le dosage de thyroglobuline (marqueur du cancer) pour dépister une récidive ganglionnaire ou métastatique. La concentration plasmatique de thyroglobuline doit être indétectable après thyroïdectomie complétée par l'administration d'une dose d'iode radioactif. Une concentration plasmatique élevée traduit une maladie persistante ou récidivante et conduit à la réalisation d'examens complémentaires. L'échographie cervicale (fig. 12.14) a de meilleures performances que la palpation pour le diagnostic des récidives ganglionnaires et permet la réalisation de cytoponctions pour affirmer la récidive. En cas de suspicion de récidive métastatique, le bilan pourra être complété par un scanner thoracique et/ou une tomographie par émissions de positons au fluorodéoxyglucose (TEP-FDG) qui permet une imagerie « corps entier » et qui a une bonne valeur pronostique.



**Fig. 12.14.** C Adénopathie suspecte à l'échographie chez un patient suivi pour cancer thyroïdien papillaire.

(Source : CEDMM, 2021.)

#### 4. Traitement des récidives

##### Récidives cervicales

Les récidives cervicales surviennent dans 10 à 20 % des cas. Elles sont localisées dans les ganglions cervicaux pour 80 % des cas. La chirurgie reste le meilleur traitement des récidives locales, complétée par l'iode radioactif quand ces récidives fixent.

##### Méタstases à distance

Les métastases à distance (< 10 %) siègent principalement au niveau des poumons (fig. 12.15) et du squelette. Elles sont présentes au diagnostic dans la moitié des cas et souvent associées à une récidive cervicale. Lorsque les métastases sont multiples, le traitement de référence reste l'iode 131. Il n'est efficace que lorsque les métastases sont fixantes. Des guérisons sont obtenues dans un tiers des cas après administrations itératives, le plus souvent chez des sujets jeunes présentant de petites métastases pulmonaires bien différencierées.

Les cancers ne fixant pas l'iode radioactif sont dénommés cancers réfractaires. Le pronostic est mauvais. La prise en charge thérapeutique fait appel à la radiothérapie, aux traitements locaux et aux thérapeutiques ciblées qui sont mis en œuvre par des équipes spécialisées.

La chimiothérapie est considérée comme peu efficace. La radiothérapie n'est que palliative. En cas de métastase unique ou menaçante, on fait appel en fonction de la localisation à des traitements locaux (chirurgie d'exérèse, radiofréquence, cimentoplastie, radiothérapie externe). Lorsque les métastases sont disséminées et évolutives, les patients peuvent bénéficier des progrès thérapeutiques récents que représentent les thérapeutiques moléculaires ciblés qui permettent d'obtenir des stabilisations prolongées. Dans tous les cas, il faut maintenir un traitement de L-T4 à dose frénatrice.



176

**Fig. 12.15.** Scintigraphie corporelle totale retrouvant des images cervicales, médiastinales et une miliaire pulmonaire.

(Source : CEEDMM, 2021.)

## B. Cancers anaplasiques

Les cancers anaplasiques se manifestent le plus souvent par une tuméfaction cervicale rapidement progressive, dure, adhérente, chez un sujet âgé. Le cancer est souvent déjà métastatique au diagnostic. On a recours à la chirurgie ou à la biopsie pour confirmer le diagnostic histologique. L'iode radioactif n'a aucune efficacité. Il s'agit d'une **urgence thérapeutique**. Le traitement repose sur des protocoles de radiochimiothérapie. Le pronostic reste très péjoratif.

## C. Cancers médullaires

Leur traitement est chirurgical et la qualité du geste initial conditionne le pronostic. La rémission n'est obtenue que dans les formes sans atteinte ganglionnaire. Un envahissement ganglionnaire est souvent présent au diagnostic, imposant un curage extensif.

Ceci explique l'intérêt de réaliser systématiquement un dosage de calcitonine lors du bilan préopératoire d'un nodule thyroïdien.

Le traitement thyroxinique est prescrit à doses substitutives. L'iode radioactif est sans intérêt. La surveillance repose sur le dosage de calcitonine, couplé au dosage d'ACE. Lorsque la calcitonine est indosable 3 mois après chirurgie, le patient est en rémission et doit être surveillé par des dosages annuels de calcitonine.

Lorsque la calcitonine reste détectable, le patient est en maladie persistante et doit être confié à une équipe spécialisée. Le bilan de localisation ne doit être pratiqué que pour des valeurs de calcitonine > 150 µg/l car il est constamment négatif pour des valeurs plus faibles. Une forme métastatique à distance est suspectée pour des valeurs de calcitonine > 500 µg/l. Les métastases sont le plus souvent hépatiques, pulmonaires et osseuses. Le diagnostic de localisation repose sur le scanner (temps précoce) ou l'IRM hépatique, le scanner thoracique, l'IRM osseuse. La TEP-FDG est moins performante que dans les autres formes de cancer thyroïdien. Dans les formes avec maladie persistante, même métastatiques, l'évolution peut être très lente. Le temps de doublement de la calcitonine constitue un très bon indicateur pronostique. Lorsqu'il est supérieur à 2 ans, la survie des patients est comparable à celle de la population générale, alors que le pronostic est très mauvais lorsqu'il est inférieur à 6 mois.

Le traitement des formes métastatiques repose sur des traitements locaux (chimio-embolisation de lésions hépatiques, radiofréquence, radiothérapie). Dans les formes avec localisations disséminées, la chimiothérapie est rarement efficace. Des stabilisations prolongées peuvent être obtenues avec les thérapeutiques ciblées.

Les cancers thyroïdiens médullaires surviennent dans un contexte familial dans 30 % des cas : néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2). Le diagnostic de cancer médullaire impose donc la réalisation d'une étude génétique à la recherche d'une mutation germinale de l'oncogène *RET* (encadré 12.1). Dans ce contexte, compte tenu des risques chirurgicaux en cas de phéochromocytome méconnu, il est prudent de réaliser un dosage préopératoire des dérivés méthoxylés (métanéphrines) en cas de suspicion de cancer médullaire.

### Encadré 12.1

#### Mutation du gène *RET*

◆ La découverte d'une mutation conduit :

- d'une part, à compléter le bilan à la recherche des autres lésions de NEM2. Quel que soit le génotype, le cancer médullaire est observé dans 100 % des cas et fait le pronostic de la maladie, mais sa précocité et son agressivité varient suivant la mutation en cause. Les autres atteintes possibles sont un phéochromocytome, une hyperparathyroïdie, très rarement un syndrome malformatif (NEM2B). Les trois formes principales sont présentées dans le tableau 12.2 ;
- d'autre part, à organiser une enquête familiale chez les apparentés, qui sera réalisée dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique. La découverte d'une mutation chez un apparenté peut conduire à la réalisation d'une thyroïdectomie prophylactique à un âge dépendant du type de mutation (relation génotype-phénotype).

**Tableau 12.2. ◆ Phénotype des néoplasies endocriniennes multiples de type 2.**

NEM2A	(60 %)	Cancer médullaire thyroïdien	100 %
		Phéochromocytome	60 %
		Hyperparathyroïdie	5–20 %
NEM2B	(5 %)	Cancer médullaire thyroïdien précoce et de mauvais pronostic	100 %
		Phéochromocytome	50 %
		Morphotype marfanoidé	
		Neuromes sous-muqueux	
FMTC	(35 %)	Ganglioneuromatose digestive	
		Cancer médullaire thyroïdien isolé	100 %
		Survenue plus tardive	

FMTC, *Familial Medullary Thyroid Carcinoma*. Ces formes sont volontiers associées à des hyperplasies des cellules C et/ou à des lésions plurifocales, mais ceci n'est pas constant.

(Source : CEDMM, 2021.)

Points clés

- Les cancers thyroïdiens ont un bon pronostic d'ensemble.
- Il s'agit le plus souvent de cancers bien différenciés de type papillaire.
- Les cancers anaplasiques sont rares mais de très mauvais pronostic.
- Les cancers médullaires sont familiaux dans 30 % des cas, pouvant s'intégrer dans une NEM2.
- La prise en charge dépend du type histologique et doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dès le diagnostic de certitude établi.

# CHAPITRE 13

## Item 242 Hyperthyroïdie

- I. Définition
- II. Syndrome de thyrotoxicose
- III. Étiologie des hyperthyroïdies
- IV. Formes cliniques des thyrotoxicoses selon le terrain
- V. Traitement des thyrotoxicoses

### *Situations de départ*

- 2 Diarrhée.
- 17 Amaigrissement.
- 21 Asthénie.
- 24 Bouffées de chaleur.
- 25 Hypersudation.
- 26 Anomalies de la croissance staturo-pondérale.
- 41 Gynécomastie.
- 42 Hypertension artérielle.
- 50 Malaise/perte de connaissance.
- 63 Troubles sexuels et troubles de l'érection.
- 94 Troubles du cycle menstruel.
- 113 Puberté précoce ou retardée.
- 138 Anomalie de la vision.
- 143 Diplopie.
- 148 Goitre ou nodule thyroïdien.
- 165 Palpitations.
- 194 Analyse du bilan thyroïdien.
- 195 Analyse du bilan lipidique.
- 200 Dyscalcémie.
- 208 Hyperglycémie.
- 225 Découverte d'une anomalie cervico-faciale à l'examen d'imagerie médicale.
- 251 Prescrire des corticoïdes par voie générale ou locale.
- 257 Prescrire une contraception et contraception d'urgence.
- 279 Consultation de suivi d'une pathologie chronique.
- 284 Consultation de suivi et éducation thérapeutique d'un patient avec hypothyroïdie.
- 306 Dépistage et prévention ostéoporose.
- 320 Prévention des maladies cardiovasculaires.
- 328 Annonce d'une maladie chronique.
- 352 Expliquer un traitement au patient (adulte, enfant, adolescent).
- 354 Évaluation de l'observance thérapeutique.

Connaissances

179

***Hiérarchisation des connaissances***

Rang	Rubrique	Intitulé
<b>A</b>	Définition	Définitions de l'hyperthyroïdie et de la thyrotoxicose
<b>B</b>	Prévalence, épidémiologie	Connaître la prévalence de l'hyperthyroïdie
<b>A</b>	Diagnostic positif	Connaître les signes cliniques d'une hyperthyroïdie
<b>A</b>	Identifier une urgence	Connaître les signes cliniques évocateurs d'une crise aiguë thyrotoxique
<b>B</b>	Diagnostic positif	Connaître les complications possibles de l'ophtalmopathie dysthyroïdienne : neuropathie optique compressive, kératite d'exposition
<b>A</b>	Diagnostic positif	Connaître l'interprétation des dosages hormonaux
<b>B</b>	Diagnostic positif	Connaître les signes biologiques spécifiques (anticorps anti-récepteurs de la TSH) et non spécifiques
<b>B</b>	Examens complémentaires	Indications de la scintigraphie thyroïdienne et de l'échographie
<b>A</b>	Étiologie	Connaître les trois étiologies les plus fréquentes d'hyperthyroïdie
<b>A</b>	Diagnostic positif	Connaître les critères diagnostiques d'une maladie de Basedow
<b>A</b>	Diagnostic positif	Connaître les critères diagnostiques d'un nodule hypersécrétant
<b>B</b>	Diagnostic positif	Connaître les critères diagnostiques d'une hyperthyroïdie iatrogène
<b>B</b>	Prise en charge	Connaître les principes de la prise en charge thérapeutique d'une hyperthyroïdie

**I. Définition**

**A** L'hyperthyroïdie constitue l'ensemble des troubles liés à l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde.

Le syndrome de thyrotoxicose correspond aux conséquences de l'excès d'hormones thyroïdiennes au niveau des tissus cibles, quelle que soit sa cause (par exemple, un excès d'hormones thyroïdiennes exogènes).

**B** La prévalence de l'hyperthyroïdie est élevée mais variable selon les pays (0,2 à 1,9 % toutes causes confondues). Le sex-ratio femme/homme est d'environ 7.

**II. Syndrome de thyrotoxicose****A. Manifestations cliniques**

**A** L'intensité des manifestations cliniques dépend du degré de la thyrotoxicose, de sa durée et du terrain.

C'est l'association de plusieurs troubles qui fait évoquer le diagnostic. Ils sont présentés par ordre de fréquence dans le tableau 13.1.

**Tableau 13.1.** A Principaux signes et symptômes associés à la thyrotoxicose chez l'adulte.

Symptômes et signes cliniques	Fréquence
Tachycardie de repos	96 %
Nervosité	93 %
Asthénie	88 %
Palpitations	86 %
Amaigrissement avec polyphagie	83 %
Thermophobie	82 %
Hypersudation	80 %
Tremblement	73 %
Dyspnée d'effort	73 %
Fatigabilité musculaire, amyotrophie	70 %
Polyexonération	35 %
Prurit	18 %
Œdème des membres inférieurs	13 %
Fibrillation auriculaire	10 %

(Source : CEEDMM, 2021.)

181

## 1. Troubles cardiovasculaires

Ils se caractérisent par :

- une tachycardie régulière, sinusale, persistant au repos, avec palpitations et parfois dyspnée d'effort;
- une augmentation de l'intensité des bruits du cœur (éréthisme), avec parfois un souffle systolique de débit;
- un pouls vibrant;
- et parfois une élévation de la PA systolique.

## 2. Troubles neuropsychiques

Ces troubles sont caractérisés par :

- une nervosité excessive, une agitation psychomotrice et une labilité de l'humeur;
- un tremblement fin et régulier des extrémités;
- une fatigue générale;
- des troubles du sommeil.

## 3. Thermophobie

Elle est accompagnée d'une hypersudation, avec les mains chaudes et moites.

## 4. Amaigrissement

Cet amaigrissement est :

- rapide et souvent important;
- contrastant avec un appétit conservé ou augmenté (polyphagie).

## 5. Autres manifestations fréquentes

- Polydipsie : conséquence de l'augmentation de la production de chaleur.
- Amyotrophie : prédominant aux racines et accompagnée d'une diminution de la force musculaire (signe « du tabouret »).
- Augmentation de la fréquence des selles par accélération du transit.

## 6. Manifestations rares

- **B** Rétraction de la paupière supérieure découvrant l'iris.
- Rarement, gynécomastie chez l'homme (par augmentation de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels SHBG, cf. Item 246 – Gynécomastie) et troubles des règles (de tous types) chez la femme ; mais la fertilité est conservée.

# B. Diagnostic

## 1. Confirmation de la thyrotoxicose

- **A** La TSH est l'examen de première intention (recommandations de la SFE 2016).
  - Lorsque la TSH est basse, on dose en deuxième intention la T4L pour apprécier l'importance de la thyrotoxicose.
  - Lorsque l'hyperthyroïdie est cliniquement évidente, il est possible de demander en première intention la TSH et la T4L pour ne pas retarder la prise en charge.
  - Le dosage de T3L n'est nécessaire que si la T4L est normale, afin de rechercher une hyperthyroïdie à T3.
- B** La TSH est constamment effondrée en cas d'hyperthyroïdie — en dehors de deux pathologies extrêmement rares, s'accompagnant de TSH inappropriée : adénome hypophysaire à TSH et résistance aux hormones thyroïdiennes.

182

## 2. Signes biologiques non spécifiques

Perturbations inconstantes, mais pouvant révéler la maladie :

- diminution du cholestérol et des triglycérides (fonction des chiffres antérieurs) ;
- discrète hyperglycémie (parfois) et, surtout, aggravation d'un diabète associé ;
- élévation des enzymes hépatiques ;
- leuconeutropénie avec lymphocytose relative.

# C. Complications de la thyrotoxicose

## 1. Complications cardiaques (cardiothyroïrose)

- A** Ces complications peuvent être graves et révélatrices, notamment chez le sujet âgé ou les sujets fragiles présentant une pathologie cardiaque associée :
- troubles du rythme cardiaque : il s'agit principalement de troubles du rythme supraventriculaires à type de fibrillation auriculaire (FA). Ils sont rares avant 40 ans ;
  - insuffisance cardiaque : elle est associée généralement à une FA ;
  - aggravation ou révélation d'une insuffisance coronaire : l'hyperthyroïdie ne crée pas la maladie mais peut l'aggraver du fait de l'augmentation du débit cardiaque.

## 2. Crise aiguë thyrotoxique

Elle est exceptionnelle, survenant surtout après thyroïdectomie en l'absence de préparation médicale. Il s'agit d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, avec fièvre, déshydratation, troubles cardiovasculaires et neuropsychiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

## 3. Formes musculaires

**C** Chez la personne âgée, pouvant confiner à un état grabataire, elles sont aggravées par la dénutrition.

## 4. Ostéoporose

Surtout observée chez les femmes ménopausées, elle prédomine au niveau du rachis avec un risque de tassement vertébral (cf. Item 128 – Ostéopathies fragilisantes).

# III. Étiologie des hyperthyroïdies

**A** Une fois le diagnostic de thyrotoxicose établi, se pose la question de son origine car les causes sont nombreuses. Parfois, le diagnostic est évident cliniquement (présence d'une orbitopathie, par exemple, évocatrice d'une maladie de Basedow); dans d'autres cas, le diagnostic s'appuie sur des examens complémentaires. En Europe, les causes les plus fréquentes sont (par ordre décroissant) :

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

## A. Hyperthyroïdies d'origine auto-immune

### 1. Maladie de Basedow (Graves' disease)

Il s'agit de la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie chez la femme jeune.

**B** Elle atteint 1,9 % des femmes et 0,4 % des hommes (soit 1 % de la population).

**A** Les caractéristiques de cette maladie sont les suivantes :

- c'est une maladie auto-immune due à des anticorps stimulant le récepteur de la TSH;
- elle est parfois associée à d'autres maladies auto-immunes, chez le propositus ou dans la famille;
- elle évolue soit sous forme d'un épisode unique (40 à 50 % des cas) soit récidivant (50 à 60 % des cas).

#### Particularités cliniques

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

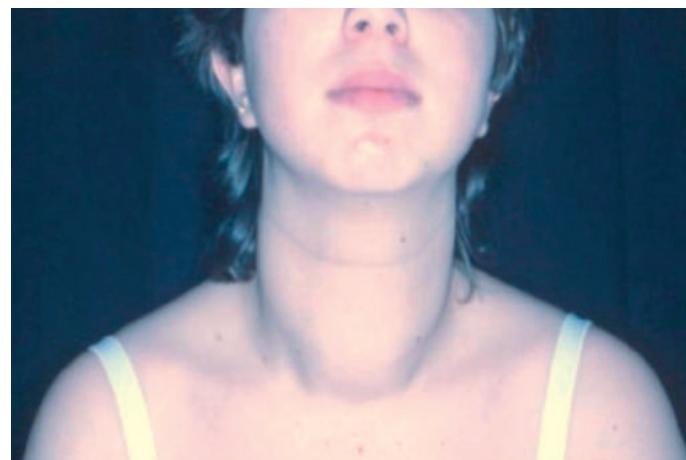
- un goître (fig. 13.1) d'importance variable, diffus, homogène, élastique, vasculaire (présence d'un souffle à l'auscultation de la thyroïde ou d'un thrill à la palpation);
- des manifestations oculaires (orbitopathie ou ophtalmopathie : fig. 13.2) spécifiques de la maladie, mais inconstantes cliniquement (environ 50 % des cas, surtout chez les fumeurs) :

- dues à une inflammation des muscles orbitaires (myosite), des tissus péri-oculaires et de la graisse rétro-orbitaire ;
- sans relation avec le degré de thyrotoxicose, mais liées à la présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH ;
- qui peuvent précéder, accompagner ou suivre la thyrotoxicose.

Les manifestations ophtalmologiques peuvent comprendre à des degrés variables les signes suivants :

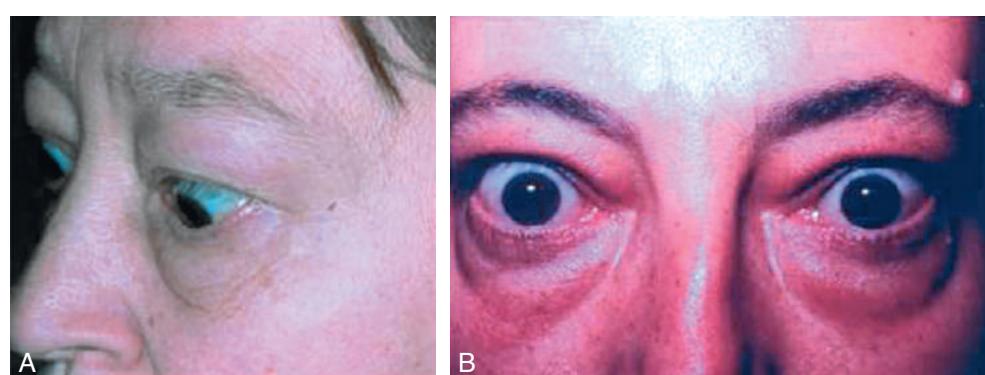
- une rétraction palpébrale et/ou une asynergie oculopalpébrale ;
- des signes inflammatoires : hyperhémie conjonctivale avec larmoiement, picotements, photophobie ;
- une exophthalmie (protrusion du globe oculaire, bilatérale mais souvent asymétrique, réductible dans les formes non compliquées) ;
- un œdème des paupières ;
- une inflammation de la conjonctive avec chémosis ;
- une limitation du mouvement du regard par atteinte d'un ou plusieurs muscles, pouvant occasionner une diplopie.

184



**Fig. 13.1. A** Goître de maladie de Basedow.

(Source : CEEDMM, 2021.)



**Fig. 13.2. A** Orbitopathie basedowienne.

Asynergie oculopalpébrale (**A**), rétraction (**B**) et œdèmes (**A** et **B**) palpébraux. (Source : CEEDMM, 2021.)

Les signes de gravité, tels qu'une **orbitopathie maligne** (avec diminution de l'acuité visuelle, souffrance du nerf optique), constituent une urgence à prendre en charge en centre spécialisé.

**B** L'orbitopathie basedowienne peut mettre en jeu le pronostic visuel.

Sont de mauvais pronostic :

- une exophthalmie importante, non réductible, avec inocclusion palpébrale (risque d'ulcération cornéenne);
- la paralysie complète d'un ou plusieurs muscles (par rétraction musculaire);
- l'atteinte du nerf optique par compression à l'apex orbitaire se manifestant par une baisse de l'acuité visuelle (neuropathie optique).

**A** La collaboration d'un ophtalmologiste est indispensable dans tous les cas. En cas de signes de gravité et notamment de baisse de l'acuité visuelle faisant craindre une neuropathie optique, la consultation doit être demandée en urgence (dans les 48 heures).

Dans les formes importantes, l'imagerie par IRM permet de mesurer le degré de protrusion, de visualiser l'hypertrophie des muscles et de la graisse rétro-orbitaires et d'apprecier le risque de compression du nerf optique ainsi que son caractère évolutif (hypersignal en IRM).

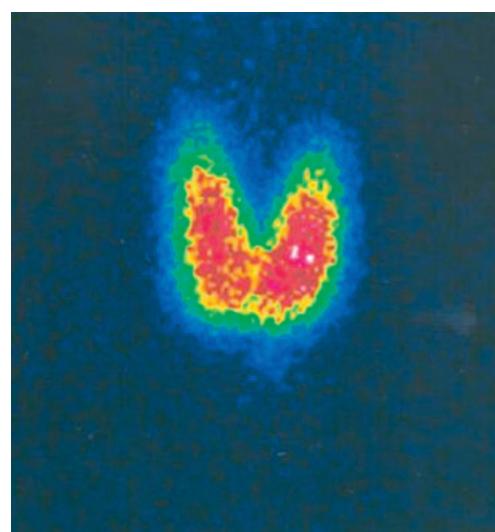
## Diagnostic

**A** Lorsqu'il existe des manifestations oculaires spécifiques, le diagnostic de maladie de Basedow est certain. En ce cas, la mesure des anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAK) n'est pas indispensable pour le diagnostic mais utile pour apprécier l'importance du phénomène auto-immun. En l'absence de manifestations orbitaires, le diagnostic repose en première intention sur la mesure des TRAK : un titre élevé permet d'affirmer la maladie de Basedow.

**B** En revanche :

- le titre initial n'a pas d'intérêt pronostique pour estimer le risque de rechute;
- il est sans intérêt d'en suivre l'évolution en cours de traitement;
- en fin de traitement médicamenteux par antithyroïdien de synthèse, un titre élevé d'anticorps anti-récepteurs de TSH est un facteur prédisposant à la rechute, tandis que leur disparition ne permet pas d'affirmer la guérison.

Lorsque le titre des anticorps anti-récepteurs de TSH est bas ou le dosage non disponible, la scintigraphie est le meilleur examen diagnostique. Elle montre une hyperfixation diffuse et homogène de l'isotope (fig. 13.3).



**Fig. 13.3. B** Aspect scintigraphique d'une maladie de Basedow. Hyperfixation homogène diffuse.

(Source : CEEDMM, 2021.)

L'échodoppler thyroïdien peut constituer une alternative, notamment en cas de grossesse. Il retrouve une glande globalement hypoéchogène et très vascularisée.

## 2. Autres hyperthyroïdies auto-immunes

### Thyroïdite du post-partum

Elle touche environ 5 à 10 % des femmes dans les semaines suivant l'accouchement, mais passe souvent inaperçue. Elle peut récidiver après chaque grossesse.

Elle se manifeste par une hyperthyroïdie transitoire (avec scintigraphie « blanche » — en raison de la lyse de certains thyrocytes qui provoque un relargage dans la circulation des hormones thyroïdiennes préformées qui freinent la TSH), suivie d'une hypothyroïdie le plus souvent transitoire.

Elle s'accompagne d'anticorps anti-thyroperoxydase très positifs sans anticorps anti-récepteurs de la TSH.

### Thyroïdite de Hashimoto

**C** Elle peut être responsable dans sa phase initiale, quoique très rarement, d'une hyperthyroïdie (cf. Item 241 et Item 243). Le tableau diffère de celui de la maladie de Basedow :

- goitre irrégulier et très ferme, pseudo-nodulaire;
- absence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH;
- présence d'anticorps anti-thyroperoxydase à un titre élevé.

186

## B. Nodules thyroïdiens hypersécrétants

**A** Ces nodules (cf. Item 241 – Goitre, nodules thyroïdiens et cancers thyroïdiens) constituent la première cause d'hyperthyroïdie chez le sujet âgé. Ils se traduisent par un syndrome de thyrotoxicose pur, sans atteinte oculaire. Il n'est pas rare qu'ils soient révélés par une complication cardiaque.

### 1. Goître multinodulaire toxique

Le goître multinodulaire toxique ([fig. 13.4](#)) constitue l'évolution naturelle des goîtres multinodulaires anciens.

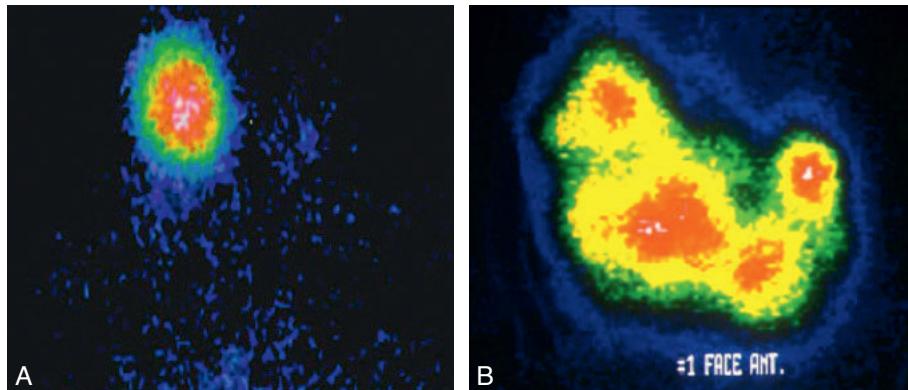
Ses caractéristiques sont les suivantes :

- l'hyperthyroïdie peut être déclenchée par un apport massif d'iode (examen avec produit de contraste iodé, médicament);
- l'examen clinique montre un goître multinodulaire, confirmé par l'échographie;
- la scintigraphie, si elle est pratiquée, montre une alternance de plages chaudes et froides (en « damier ») ([fig. 13.4](#)).

### 2. Adénome toxique

Les caractéristiques de l'adénome toxique sont les suivantes :

- l'examen clinique peut permettre de palper un nodule unique, tissulaire ou partiellement kystique à l'échographie;
- la scintigraphie est nécessaire au diagnostic ([fig. 13.4](#) et cf. [fig. 12.11](#) de l'Item 241) : hyperfixation de l'isotope au niveau du nodule tandis que le reste du parenchyme est hypofixant ou froid (ou « éteint »), en raison de la diminution de la TSH.



**Fig. 13.4.** **A** Scintigraphie thyroïdienne dans les goîtres autonomisés.

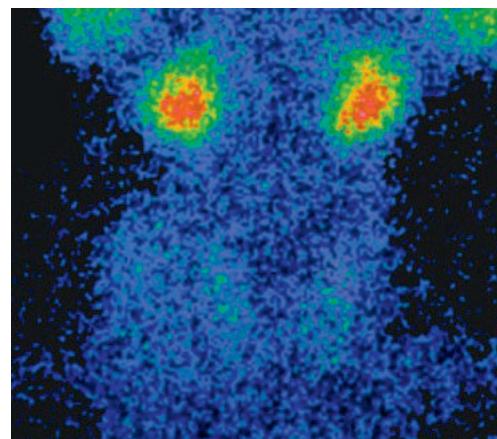
**A.** Adénome toxique (dit « extinctif »). Seul le nodule hyperfonctionnel est visualisé, le reste du parenchyme thyroïdien est « éteint » en raison de la TSH freinée. **B.** Goître multinodulaire toxique. Alternance de plages hypo- et hyperfonctionnelles. Pour l'interprétation de l'examen, il est préférable de disposer d'une échographie permettant de différencier au sein des zones hypofonctionnelles les nodules « froids » du parenchyme sain freiné. (Source : CEEDMM, 2021.)

## C. Hyperthyroïdies iatrogènes

### 1. Iode

Les produits de contraste iodés et surtout un médicament antiarythmique, l'amiodarone (Cordarone®, à 75 mg d'iode/cp.), peuvent être responsables d'une thyrotoxicose. Leur gravité est liée au terrain (patients fragiles sur le plan cardiaque).

L'amiodarone induit une saturation très prolongée (plusieurs mois) et une dysthyroïdie chez 10 % des patients traités.



**Fig. 13.5.** **C** Scintigraphie blanche en cas de thyroïdite induite par l'iode.

La fixation thyroïdienne est absente. L'hyperthyroïdie n'est pas due à un hyperfonctionnement thyroïdien mais à une lyse cellulaire du fait de la thyroïdite. La fixation haut située correspond à l'accumulation physiologique du traceur dans les glandes salivaires. (Source : CEEDMM, 2021.)

**C** Deux mécanismes sont possibles :

- effet de l'apport brutal d'iode sur une pathologie thyroïdienne nodulaire préexistante : la thyroïde est dystrophique et hypervascularisée à l'échographie, la scintigraphie montre des zones de fixation au niveau des structures actives malgré la saturation ; cette forme est appelée type I, ou forme fonctionnelle (excès de synthèse) ;
- effet toxique de l'iode sur les thyrocytes entraînant une lyse des cellules thyroïdiennes et une thyroïdite : la thyroïde est habituellement d'aspect clinique normal, l'échographie montre une glande hypoéchogène homogène et la scintigraphie est blanche (fig. 13.5) ; cette forme est appelée type II, ou forme lésionnelle (relargage des hormones thyroïdiennes préformées stockées dans la colloïde).



### À noter

Les hyperthyroïdies à l'amiodarone ne doivent pas être confondues avec le profil hormonal habituel sous ce traitement : T4 libre élevée (par inhibition de la désiodation de la T4) mais T3 libre normale et TSH normale.

Dans la mesure du possible, il faut éviter les produits de contraste et les médicaments iodés chez les patients porteurs de goitres nodulaires.

Un bilan thyroïdien est indispensable avant le début de traitement par amiodarone (+++).

## 2. Immunomodulateurs

**B** L'interféron et surtout, actuellement, les immunothérapies de plus en plus utilisées dans le traitement des cancers peuvent induire des thyroïdites se manifestant souvent par une phase d'hyperthyroïdie suivie d'hypothyroïdie.

## 3. Hormones thyroïdiennes

**C** La thyrotoxicose dite « factice » est due à une prise d'hormones thyroïdiennes par le patient dans un but d'amaigrissement ou cachée au médecin dans un contexte psychiatrique. Elle est devenue rare. Il n'y a pas de goitre. La scintigraphie est blanche et le dosage de la thyroglobuline, effondrée, traduit le freinage de la glande.

Plus fréquemment, l'hyperthyroïdie est due à la mauvaise adaptation d'un traitement substitutif pour une hypothyroïdie.

## D. Thyroïdite subaiguë de De Quervain

**A** La thyroïdite subaiguë est une affection d'origine virale, atteignant généralement toute la glande mais pouvant aussi être localisée, et qui se traduit par un état inflammatoire initial dans un contexte grippal, avec goitre dur et douloureux, fièvre, augmentation importante de la CRP. Elle peut s'accompagner d'une phase initiale d'hyperthyroïdie (par lyse des cellules), suivie d'une phase d'hypothyroïdie, puis récupération en 2 ou 3 mois.

Le diagnostic est essentiellement clinique (palpation du goitre dur et douloureux), mais peut être aidé par la scintigraphie dans les cas difficiles (absence de fixation) voire par l'échographie (aspect hypoéchogène).

## E. Thyrotoxicose gestationnelle transitoire

**B** Il s'agit d'une situation fréquente : 2 % des grossesses. Elle est due à l'effet stimulant de l'hCG sur le récepteur de la TSH. Elle se manifeste au premier trimestre de la grossesse (en rapport avec le pic de sécrétion d'hCG qui survient vers 10 SA) par :

- une tachycardie ;
- l'absence de prise de poids.

Elle s'accompagne dans les formes sévères de vomissements (*hyperemesis gravidarum*) et régresse spontanément en seconde partie de gestation.

Elle passe souvent inaperçue et relève d'un traitement symptomatique (repos, réhydratation). Elle est à distinguer d'une maladie de Basedow (absence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH).

## F. Causes rares

**C** Parmi ces autres causes rares, deux causes de thyrotoxicose avec TSH inadaptée (normale ou parfois élevée) sont à signaler : le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation du récepteur  $\beta$  aux hormones thyroïdiennes) et l'adénome hypophysaire (cf. Item 244) sécrétant de la TSH (adénome thyrotrope); le profil hormonal très inhabituel doit faire rechercher ces deux étiologies.

# IV. Formes cliniques des thyrotoxicoses selon le terrain

189

## A. Chez l'enfant

**B** Il s'agit généralement d'une maladie de Basedow. Les manifestations sont, en général, une avance staturale et de la maturation osseuse avec manifestations d'hyperactivité invalidantes pour la scolarité.

## B. Chez la femme enceinte

Il s'agit d'une situation non exceptionnelle : thyrotoxicose gestationnelle (2 % des grossesses) ou maladie de Basedow (0,2 % des grossesses).

En cas de maladie de Basedow chez la femme enceinte, deux problèmes peuvent se poser :

- le passage transplacentaire d'anticorps anti-récepteurs de TSH peut créer une hyperthyroïdie fœtale et néonatale; ces anticorps peuvent persister après traitement radical préalable de la mère par chirurgie ou iodé  $^{131}\text{I}$  et doivent être recherchés même si la maladie est apparemment guérie ;
- le passage transplacentaire des antithyroïdiens de synthèse peut créer un goitre et/ou une hypothyroïdie chez le fœtus : s'ils doivent être utilisés chez une femme enceinte, c'est à la posologie la plus faible possible et en évitant au premier trimestre certains antithyroïdiens de synthèse potentiellement tératogènes (méthimazole et apparentés, cf. infra).

L'hyperthyroïdie de la femme enceinte n'est pas une cause d'interruption thérapeutique de grossesse, mais il est préférable d'éviter cette situation par une contraception efficace chez la jeune femme basedowienne. Si la grossesse se produit chez une femme hyperthyroïdienne,

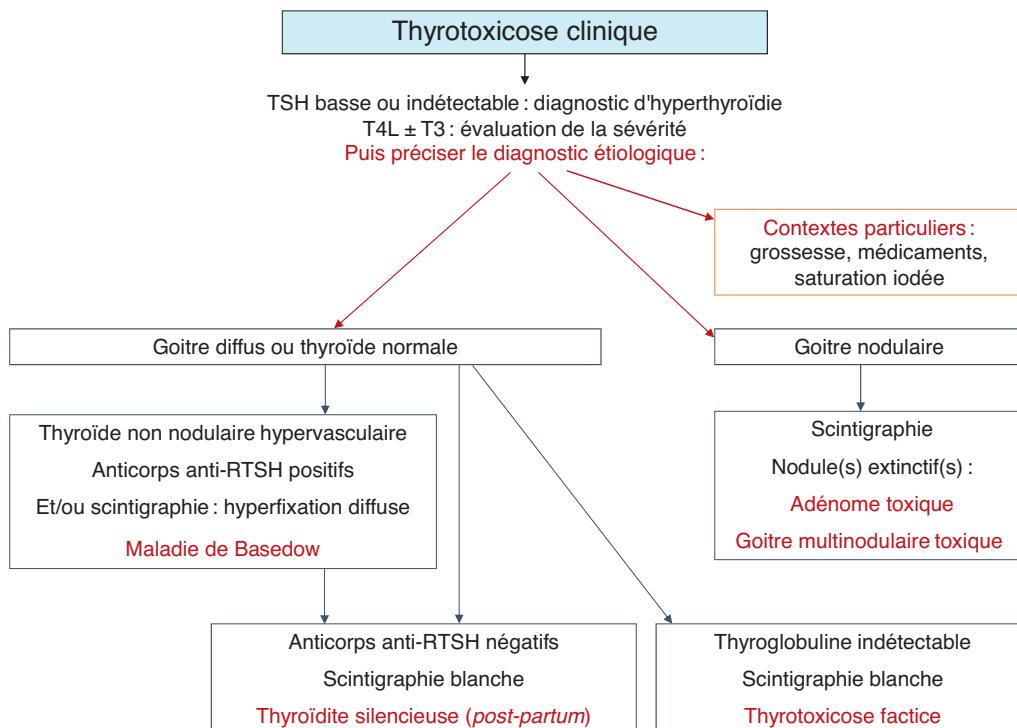
le suivi doit être organisé en milieu spécialisé (prise en charge maternelle spécifique, repérage des manifestations de dysthyroïdie chez le fœtus et recherche d'un goitre à l'échographie).

## C. Chez la personne âgée

La thyrotoxicose peut évoluer à bas bruit et se manifester uniquement par une altération massive de l'état général, avec fonte musculaire sévère, cachexie et insuffisance cardiaque (forme apathique).

Une thyrotoxicose, même minime et peu symptomatique, peut suffire à déclencher des troubles du rythme et/ou une insuffisance cardiaque. Il faut donc penser à cette affection dans ces situations. Il s'agit le plus souvent d'un goître multinodulaire toxique ou d'un adénome toxique dont la décompensation brutale en cardiothyroïrose après injection d'un produit de contraste iodé (scanner) est fréquente.

**A** La figure 13.6 récapitule le diagnostic étiologique devant une thyrotoxicose.



**Fig. 13.6. A** Diagnostic d'une hyperthyroïdie : arbre décisionnel.

## V. Traitement des thyrotoxicoses

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

Les **situations urgentes** sont :

- une crise aiguë thyrotoxique;
- une cardiothyroïrose chez une personne âgée ou atteinte de maladie cardiaque;
- une orbitopathie maligne;
- une forme cachectisante du vieillard.

## A. Moyens thérapeutiques

### 1. Non spécifiques

Les moyens non spécifiques sont :

- le repos (arrêt de travail éventuel en fonction du retentissement de la maladie);
- les bêtabloquants, avec respect des contre-indications habituelles : ils agissent rapidement et permettent d'attendre l'effet des traitements spécifiques; le propranolol (Avlocardyl<sup>®</sup>) est souvent choisi car il est non cardiosélectif — il réduit la tachycardie mais aussi les tremblements;
- les sédatifs sont parfois nécessaires;
- une contraception efficace chez la femme en âge de procréer.

### 2. Spécifiques

#### Antithyroïdiens de synthèse (ATS)

- Méthimazole et apparentés :
  - carbimazole (Néomercazole<sup>®</sup>);
  - méthimazole (Thyrozol<sup>®</sup>).
- Thio-uraciles :
  - propylthio-uracile (Propylex<sup>®</sup>);
  - benzylthio-uracile (Basdène<sup>®</sup>).

Leur effet est purement suspensif, en inhibant la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les posologies dépendent de l'intensité clinique et biologique de l'hyperthyroïdie.

Leur mécanisme d'action repose sur le blocage de la thyroperoxydase (TPO). Les ATS n'empêchent pas la sécrétion des hormones thyroïdiennes déjà synthétisées et stockées dans les vésicules colloïdes. Un délai de 10 à 15 jours est donc nécessaire pour voir apparaître le bénéfice clinique.

Les posologies initiales sont habituellement de 20 à 40 mg par jour de Néomercazole<sup>®</sup> ou 15 à 30 mg de thiamazole ou 200 à 400 mg par jour de propylthio-uracile (prescrit en cas d'intolérance aux autres ATS ou de grossesse) pendant 4 à 6 semaines, suivies de doses dégressives (méthode de titration). Il est possible aussi de maintenir la dose d'ATS inchangée en ajoutant de la L-T4 pour obtenir l'euthyroïdie (méthode « *block and replace* »). Ces méthodes sont équivalentes en termes d'efficacité et de résultats à long terme.

Les effets secondaires sont résumés dans le tableau 13.2. On distingue des effets indésirables mineurs, notamment des allergies cutanées pouvant conduire à un changement de molécule et ne contre-indiquant pas la poursuite des ATS (éventuellement sous antihistaminique), et les effets indésirables graves avec surtout l'agranulocytose (encadré 13.1), de survenue brutale (phénomène immunoallergique), rare (0,1 % de tous les traitements), contre-indiquant par la suite tous les ATS.

La surveillance recommandée consiste :

- pour s'assurer d'un retour à l'euthyroïdie : doser la T4 libre à la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> semaine (la TSH peut rester basse longtemps par inertie thyréotrope); une fois l'euthyroïdie obtenue, la

**Tableau 13.2.** **B** Effets indésirables des antithyroïdiens de synthèse.

Communs (5–15 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rashs cutanés et urticaire</li> <li>– Arthralgie</li> <li>– Leuconeutropénie transitoire</li> <li>– Alopécie</li> <li>– Perturbations mineures des fonctions hépatiques, n'imposant pas l'arrêt de l'ATS</li> </ul>
Rares et sévères (< 1 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Agranulocytose aiguë (0,2–0,5 %)</li> <li>– Hypoplasie médullaire</li> <li>– Hépatite cytolytique (dérivés thio-uraciles)</li> <li>– Hépatite rétentionnelle (imidazolés)</li> <li>– Vascularites allergiques liées aux ANCA           <ul style="list-style-type: none"> <li>- pancréatite</li> </ul> </li> <li>– Hypoglycémies par anticorps anti-insuline</li> </ul>

(Source : CEDMM, 2021.)

### Encadré 13.1

#### Agranulocytose aux antithyroïdiens de synthèse

NB : Une neutropénie modérée (< 1 500 G/ml) peut accompagner une hyperthyroïdie (NFS de référence).

Dépistage de l'agranulocytose par NFS régulière les deux premiers mois du traitement.

NFS si fièvre, signes pharyngés (angine) sous antithyroïdiens de synthèse.

- Conduite à tenir : neutrophiles < 0,8 G/l (consensus de la SFE, 2016) :
  - arrêt des ATS;
  - suivi.
- Neutrophile < 0,5 G/l → Agranulocytose avec risque infectieux majeur :
  - hospitalisation urgente en milieu protégé;
  - arrêt définitif des ATS;
  - antibiothérapie large;
  - facteur de croissance hématopoïétique, G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*), non obligatoire;
  - suivi de la récupération.

192

surveillance repose sur le dosage de la TSH tous les 3 mois pendant la durée du traitement médical ;

- pour dépister l'agranulocytose : surveiller la NFS tous les 10 jours pendant les deux premiers mois, avertir le patient et mentionner sur l'ordonnance d'arrêter le traitement et de faire une NFS en urgence en cas de fièvre et de signes infectieux (angine).

#### Traitements chirurgicaux

- Thyoïdectomie totale en cas de maladie de Basedow après une préparation médicale par ATS ayant permis d'obtenir l'euthyroïdie pour éviter une crise toxique postopératoire. Le risque de lésion des parathyroïdes et des nerfs récurrents est faible avec un chirurgien entraîné à cette chirurgie, mais n'est pas nul (1 à 4 %). En avertir le patient.
- Thyoïdectomie totale en cas de goitre multinodulaire toxique après une préparation médicale courte si nécessaire (pas de risque de crise toxique); même risque parathyroïdien et récurrentiel.
- Lobectomie du côté de la lésion en cas d'adénome toxique, après une préparation médicale courte si nécessaire.

### Traitement par radio-iode (<sup>131</sup>I)

Ce traitement a pour but de détruire la thyroïde ou les zones hyperactives par irradiation interne ciblée. Il s'agit d'un traitement très efficace, non invasif, sans danger (pas de risque génétique ou de cancérisation secondaire démontré). Il est contre-indiqué chez la femme enceinte (faire un dosage d'hCG avant l'administration). Une contraception efficace est ensuite préconisée pendant 6 mois chez la femme jeune. Le traitement peut être effectué en ambulatoire — la législation française l'autorise pour des activités d'<sup>131</sup>I < 20 mCi ou 740 Mbq —, mais des consignes de radioprotection sont données pour éviter une irradiation de l'entourage. Un délai de 1 à 3 mois est nécessaire à son action. Il conduit à une hypothyroïdie définitive. En cas de maladie de Basedow, il fait courir le risque d'aggravation de l'orbitopathie (par lyse des cellules thyroïdiennes et libération d'antigènes) ainsi que de majoration du titre des anticorps anti-récepteurs de la TSH, qui limite son utilisation en cas de projet de grossesse à court terme (< 2 ans).

## B. Indications

Les indications sont fonction de l'étiologie.

### 1. Maladie de Basedow

La première étape est toujours de restaurer l'euthyroïdie par un traitement antithyroïdien de synthèse. L'indication thérapeutique (traitement médical pendant 12 à 18 mois ou traitement radical par chirurgie ou iodé radioactif) doit être ensuite discutée avec le patient, en lui expliquant les avantages et inconvénients des différentes solutions thérapeutiques.

**C** Aucun traitement de la maladie de Basedow n'est parfait puisqu'aucun n'agit sur la cause de la maladie. Les avantages et les inconvénients des traitements sont résumés dans le tableau 13.3.

Le traitement médical est souvent proposé en cas de première poussée de maladie de Basedow. Il doit être poursuivi 12 à 18 mois. Chez l'enfant et l'adolescent, le risque de récidive est plus important, ce qui nécessite des traitements prolongés de 2 à 4 ans.

En dehors de la grossesse, l'ATS recommandé est le carbimazole ou son apparenté le méthimazole. Après traitement médical bien conduit par ATS, une rechute survient dans 40 à 50 % des cas.

**Tableau 13.3. C Avantages et inconvénients des différents traitements de la maladie de Basedow.**

	Avantages	Inconvénients
<b>Traitement médical par ATS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Non invasif</li> <li>– Rémission (40–50 %)</li> <li>– Coût</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux de rechute élevé</li> <li>– Longueur du traitement</li> </ul>
<b>Iode 131</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Non invasif</li> <li>– Efficace</li> <li>– Faible taux de récidive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Délai d'action</li> <li>– Délai avant grossesse</li> <li>– Hypothyroïdie définitive</li> <li>– Risque de majoration du taux des TRAK et d'accentuation d'une orbitopathie</li> </ul>
<b>Chirurgie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rapidité d'effet</li> <li>– Efficacité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Équipe chirurgicale entraînée</li> <li>– Possibles complications postopératoires</li> <li>– Hypothyroïdie définitive</li> </ul>

(Source : CEEDMM, 2021.)

Si une rechute survient, on propose souvent un traitement radical, par chirurgie ou iode radioactif, qui entraînera une hypothyroïdie définitive. La chirurgie est plus volontiers proposée en cas de goitre important ou nodulaire, de désir de grossesse dans un délai proche, d'orbitopathie modérée à sévère, tandis que l'iode radioactif est plus souvent utilisé dans les formes récidivantes, non compliquées. Des traitements ATS au long cours à faible dose peuvent aussi être proposés.

Dans tous les cas, la surveillance des patients doit être prolongée : des récidives ou une hypothyroïdie peuvent survenir des années après l'épisode initial.

## 2. Adénome toxique et goître multinodulaire toxique

**B** Le traitement médical seul ne peut obtenir la guérison (pas de rémission spontanée). Les traitements possibles sont (cf. Item 241 – Goitre, nodules thyroïdiens et cancers thyroïdiens) :

- la chirurgie en cas de goitre important ou de nodule suspect;
- l'iode  $^{131}\text{I}$ .

**C** Le risque d'hypothyroïdie secondaire est moindre que dans la maladie de Basedow, car le reste du parenchyme est « éteint » par l'adénome toxique et ne fixe donc pas l'iode  $^{131}\text{I}$ .

## 3. Hyperthyroïdies induites par l'amiodarone

**B** Leur traitement est difficile et les patients doivent bénéficier d'une prise en charge spécialisée.

L'arrêt de l'amiodarone ne corrige pas l'hyperthyroïdie car l'accumulation dans les tissus persiste 9 à 12 mois après l'arrêt du traitement.

**C** Les bêtabloquants et les sédatifs sont toujours utiles.

Le choix du traitement selon le mécanisme (type I : ATS ; type II : corticoïdes) doit être discuté en milieu spécialisé.

194

## 4. Thyroïdite subaiguë

**B** Le traitement de la maladie est généralement symptomatique (antalgiques, antipyrétiques). Le traitement anti-inflammatoire non stéroïdien ou corticoïde est utilisé dans les formes importantes.

# C. Traitement des formes particulières

## 1. Cardiothyroïose

### Traitement symptomatique

**C** L'hospitalisation est souhaitable chez les personnes âgées et/ou à l'état cardiaque précaire. La prise en charge cardiologique s'effectue en collaboration avec le cardiologue.

Les anticoagulants sont nécessaires en cas de trouble du rythme. Dans le cas d'une aggravation d'une insuffisance coronaire, les bêtabloquants constituent une bonne indication.

Il n'y a pas d'indication de traitement spécifique du trouble du rythme (cardioversion, ablation) tant que l'hyperthyroïdie persiste (risque de récidive).

## Traitement de la thyrotoxicose

Il est indispensable et repose sur l'utilisation d'antithyroïdiens de synthèse à fortes doses, jusqu'à obtention de l'euthyroïdie puis traitement définitif radical, chirurgie ou radio-iode selon le terrain et les pathologies associées.

## 2. Crise aiguë thyrotoxique

La crise aiguë thyrotoxique nécessite :

- une hospitalisation en unité de soins intensifs ;
- des mesures générales de réanimation (lutte contre l'hyperthermie, la déshydratation) ;
- un ATS à forte dose par sonde gastrique ;
- du propranolol par voie veineuse ;
- des corticoïdes par voie veineuse, voire des échanges plasmatiques ;
- l'iode à forte dose après 24 heures d'ATS (effet inhibiteur de l'iode type Lugol à forte dose sur la sécrétion des hormones thyroïdiennes).

Tous ces traitements doivent être menés en milieu spécialisé.

## 3. Orbitopathie

Le traitement antithyroïdien n'a aucun effet direct sur l'orbitopathie, qui n'est pas due à la thyrotoxicose, mais l'obtention de l'euthyroïdie en évitant le passage en hypothyroïdie peut améliorer l'état orbitaire. L'arrêt du tabac est indispensable. Une collaboration avec un ophtalmologiste est indispensable.

Les moyens thérapeutiques sont résumés dans le tableau 13.4. L'orbitopathie simple nécessite de petits moyens : collyres protecteurs, port de verres teintés ; il est conseillé de dormir avec la tête surélevée ; prismes en cas de diplopie.

L'orbitopathie maligne nécessite une décision thérapeutique en milieu spécialisé. On dispose de :

- corticothérapie à forte dose (1 à 2 mg/kg) puis à dose dégressive : le traitement peut être commencé par des bolus de corticoïdes IV ;
- radiothérapie orbitaire ;
- chirurgie de décompression ;
- biothérapies prometteuses en évaluation ;
- chirurgie plastique et reconstructrice en cas de séquelles importantes et après l'épisode inflammatoire.

**Tableau 13.4.**  Traitement de l'orbitopathie. Traitement en collaboration avec un ophtalmologue.

Stades	
Tous stades	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Restauration et maintien de l'euthyroïdie</li> <li>– Arrêt du tabac</li> <li>– Protection de la cornée (larmes artificielles...)</li> <li>– Petits moyens (lunettes teintées, prismes)</li> </ul>
Formes minimes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Surveillance</li> </ul>
Formes moyennes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Corticothérapie orale et/ou radiothérapie orbitaire</li> </ul>
Formes sévères	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bolus de corticoïdes IV ou décompression orbitaire</li> <li>– Immunomodulateurs en Évaluation</li> </ul>
Séquelles	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Chirurgie correctrice</li> </ul>

(Source : CEDDM, 2021.)

#### **4. Hyperthyroïdie chez la femme enceinte**

Elle doit être traitée et surveillée en milieu spécialisé pour trouver un équilibre entre le risque de l'hyperthyroïdie maternelle et celui de l'hypothyroïdie fœtale iatrogène — d'où la nécessité d'évaluer le risque d'hyperthyroïdie fœtale.

Suivi obstétrical et endocrinologique rapproché et en alternance.

##### **Thyrotoxicose gestationnelle transitoire**

Elle nécessite le repos au calme et, éventuellement, des bêtabloquants en attendant la régression spontanée.

##### **Maladie de Basedow**

Les ATS passent la barrière placentaire et la thyroïde fœtale est fonctionnelle à partir de la 20<sup>e</sup> semaine.

Les formes mineures demandent des moyens adjutants (repos) en attendant sous surveillance étroite une rémission spontanée, qui se produit souvent en seconde partie de grossesse.

Pour les formes plus importantes, on emploie les ATS à faible dose de façon à maintenir la T4 libre à la limite supérieure de la normale. Le propylthio-uracile est préféré au Néomercazole® dont le risque tératogène (6<sup>e</sup> à 10<sup>e</sup> semaines de grossesse) est supérieur. L'emploi du propranolol est possible.

Dans les formes graves, la thyroïdectomie est possible à partir du deuxième trimestre, après une préparation médicale ; elle est exceptionnellement indiquée :

- dans tous les cas : surveillance rapprochée de la mère (2 semaines) : dosage des hormones, des anticorps ;
- surveillance rapprochée du fœtus par échographie pour dépister une hyperthyroïdie fœtale (tachycardie, goitre, avance de maturation osseuse) par passage transplacentaire d'anticorps ou un goitre fœtal par passage transplacentaire d'ATS à partir de la 22<sup>e</sup> semaine de grossesse ;
- après l'accouchement : surveillance de la mère : risque de rebond de l'hyperthyroïdie ;
- surveillance du nouveau-né : thyrotoxicose néonatale ou hypothyroïdie iatrogène.

Les ATS sont sécrétés dans le lait (le propylthio-uracile moins que le Néomercazole®) mais à faibles doses : l'allaitement est donc possible sans dommage. Son autorisation doit être soumise à un avis spécialisé.

##### **Points clés**

- Le premier examen devant une clinique évocatrice est le dosage de TSH suivi de T4L.
- Les examens à visée étiologique sont prescrits en fonction de la clinique.
- Les complications notamment cardiaques peuvent être au premier plan, parfois mêmes révélatrices surtout chez le sujet âgé.
- La grossesse nécessite une prise en charge pluridisciplinaire.
- L'orbitopathie basedowienne nécessite une prise en charge pluridisciplinaire.
- C'est souvent le terrain (sujet âgé, femme enceinte, enfant, pathologie préexistante) qui détermine la gravité de l'hyperthyroïdie.

# CHAPITRE 14

## Item 243 Hypothyroïdie

- I. Définition et prévalence de l'hypothyroïdie
- II. Séméiologie de l'hypothyroïdie
- III. Étiologie des hypothyroïdies
- IV. Traitement

### *Situations de départ*

- 1 Constipation.
- 21 Asthénie.
- 26 Anomalies de la croissance staturo-pondérale.
- 33 Difficulté à procréer.
- 40 Écoulement mamelonnaire.
- 51 Obésité et surpoids.
- 57 Prise de poids.
- 63 Troubles sexuels et troubles de l'érection.
- 80 Alopécie et chute des cheveux.
- 94 Troubles du cycle menstruel.
- 113 Puberté précoce ou retardée.
- 118 Céphalée.
- 148 Goitre ou nodule thyroïdien.
- 156 Ronflements.
- 194 Analyse du bilan thyroïdien.
- 195 Analyse du bilan lipidique.
- 200 Dyscalcémie.
- 202 Dysnatrémie.
- 225 Découverte d'une anomalie cervico-faciale à l'examen d'imagerie médicale.
- 252 Prescription d'un hypolipémiant.
- 266 Consultation de suivi d'un patient polymédiqué.
- 279 Consultation de suivi d'une pathologie chronique.
- 284 Consultation de suivi et éducation thérapeutique d'un patient avec hypothyroïdie.
- 306 Dépistage et prévention ostéoporose.
- 320 Prévention des maladies cardiovasculaires.
- 328 Annonce d'une maladie chronique.
- 352 Expliquer un traitement au patient (adulte, enfant, adolescent).
- 354 Évaluation de l'observance thérapeutique.

Connaissances

197

### *Hiérarchisation des connaissances*

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Définition	Définition de l'hypothyroïdie
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître la prévalence de l'hypothyroïdie

Rang	Rubrique	Intitulé
B	Éléments physio-pathologiques	Connaître la physiopathologie de la thyroïdite de Hashimoto
A	Diagnostic positif	Connaître les signes cliniques d'une hypothyroïdie
A	Diagnostic positif	Connaître les anomalies des dosages hormonaux
B	Diagnostic positif	Connaître les signes biologiques spécifiques et non spécifiques
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître les complications liées à l'hypothyroïdie
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître les facteurs de risque de l'hypothyroïdie
A	Étiologie	Connaître les principales étiologies des hypothyroïdies
A	Prise en charge	Connaître le principe de l'hormonothérapie substitutive dans l'hypothyroïdie
A	Prise en charge	Comprendre les spécificités thérapeutiques du traitement de l'hypothyroïdie chez le sujet âgé et/ou coronarien

## I. Définition et prévalence de l'hypothyroïdie

### A. Définition

198

**A** L'hypothyroïdie se définit par une insuffisance de sécrétion des hormones thyroïdiennes qui peut être due à :

1. Une **atteinte de la glande thyroïde** elle-même, appelée **insuffisance thyroïdienne primitive** ou **hypothyroïdie primaire** ou **hypothyroïdie périphérique** :

- le diagnostic d'atteinte primaire de la glande thyroïde repose sur une augmentation de la **TSH** (par levée du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur les cellules thyréotropes) ;
- dans un second temps, si la TSH est élevée, afin de mesurer la sévérité du déficit sécrétoire, on dose la **thyroxine libre** (T4L ou fT4) (plutôt que la T4 totale, qui est sujette à de multiples variations) :
  - *si la T4L est normale*, il s'agit d'une hypothyroïdie primaire fruste (ou hypothyroïdie infraclinique); dans ce cas, la TSH est peu élevée, le plus souvent entre 4 et 10 mUI/l;
  - *si la T4L est basse*, il s'agit d'une hypothyroïdie primaire patente; la TSH est alors plus élevée, supérieure à 10 mUI/l.

2. Une **atteinte hypothalamo-hypophysaire** appelée **insuffisance thyréotrope** ou **hypothyroïdie secondaire** ou **hypothyroïdie centrale** :

- il est conseillé d'utiliser de préférence le terme **insuffisance thyréotrope** pour ne pas engendrer de confusion dans la prise en charge des patients, en particulier thérapeutique;
- le diagnostic d'atteinte hypothalamo-hypophysaire repose sur le couple **T4L/TSH** :
  - la T4L est toujours basse (inférieure au seuil bas de la normalité);
  - la TSH est inadaptée au niveau de T4L :
    - soit basse ou normale, ce qui témoigne logiquement de l'origine hypophysaire;
    - soit légèrement élevée mais inférieure à 10–12 mUI/l : cela peut sembler illogique pour une origine haute mais cela s'explique par le fait que la TSH est immunoréactive (donc dosable) mais biologiquement inactive; elle contraste avec une T4L franchement basse. Ce tableau biologique évoque plutôt une atteinte hypothalamique.

Une TSH faiblement élevée (4 à 10 mUI/l) peut donc faire faussement conclure à une hypothyroïdie primaire fruste si la T4L n'est pas dosée — en cas d'insuffisance thyréotrope la T4L sera basse, alors qu'en cas d'hypothyroïdie fruste infraclinique elle sera normale. Une TSH normale ne permet pas d'éliminer une insuffisance thyréotrope.

## B. Prévalence

### 1. Hypothyroïdie primaire

**B** L'hypothyroïdie primaire est la plus fréquente mais la forme patente est devenue rare (<2 %). La prévalence de l'hypothyroïdie fruste est plus importante chez les femmes (7,5 % des femmes contre 3 % des hommes), chez les sujets âgés (10 %), en cas de syndrome de Turner ou de trisomie 21 ou en association avec le diabète de type 1 dans le cadre d'une poly-endocrinopathie auto-immune.

Actuellement, par la généralisation du dosage de TSH (bilan systématique ou devant une asthénie), le diagnostic est le plus souvent précoce, porté au stade d'hypothyroïdie fruste où seule la TSH est augmentée.

La prévalence de l'hypothyroïdie fruste peut être surestimée car :

- la TSH augmente avec l'âge et il n'existe pas de seuils consensuels ;
- la TSH peut s'élever en situation d'obésité (élévation fonctionnelle et qui se normalise avec la perte de poids).

Un seul dosage de TSH modérément augmenté sans bilan étiologique n'est pas suffisant pour porter le diagnostic d'hypothyroïdie primaire et donc justifier un traitement.

### 2. Insuffisance thyréotrope

L'insuffisance thyréotrope est beaucoup plus rare que l'hypothyroïdie primaire. Elle constitue moins de 5 % des hypothyroïdies.

**A** Elle s'inscrit souvent dans un contexte de pathologie hypophysaire (cf. infra, « Étiologie ») ou cérébrale évocatrice qui aide au diagnostic. C'est une situation rarement observée en pratique médicale courante.

## II. Sémiologie de l'hypothyroïdie

### A. Symptômes généraux de l'hypothyroïdie primaire

La sémiologie de l'hypothyroïdie est fonction de sa profondeur, de son ancienneté et de son origine (péphérique ou centrale) et est très peu spécifique.

L'hypothyroïdie fruste est la forme la plus fréquente de nos jours. Les symptômes sont modestes ou absents.

La sémiologie de l'hypothyroïdie profonde, rarement rencontrée de nos jours, comporte :

- un syndrome d'hypométabolisme : asthénie physique et psycho-intellectuelle, somnolence, hypothermie, frilosité acquise, constipation acquise (à différencier de symptômes anciens), bradycardie, prise de poids modeste contrastant parfois avec une perte d'appétit ;

- une atteinte cutanée et des phanères (fig. 14.1) : la peau est pâle ou jaunâtre (carotinodermie par baisse de transformation du carotène en vitamine A), sèche et squameuse, dépilée (axillaire, pubienne, queue des sourcils), la transpiration est diminuée, les cheveux sont secs et cassants, les lèvres peuvent être cyanosées;
- un myxœdème cutanéomuqueux : la peau est infiltrée et épaissie, en particulier au niveau :
  - de la face dorsale des mains (syndrome du canal carpien) et des pieds, des paupières (le matin au réveil surtout) et de l'ensemble du visage, pouvant donner un aspect de « faciès lunaire » ;
  - laryngée (voix rauque), de la trompe d'Eustache (hypoacusie), de la langue (macroglossie et ronflements) ;
- une atteinte neuromusculaire :
  - un enraidissement, des crampes et myalgies ;
  - plus rarement : tendinites, arthralgies, neuropathies périphériques, syndrome cérébelleux ;
- un retentissement endocrinien :
  - une galactorrhée, rare (hyperprolactinémie possible en cas d'hypothyroïdie primaire profonde, avec  $TSH > 50 \text{ mU/l}$ , mais en fait très rare) ;
  - des troubles des règles (oligoménorrhée, ménorragies, anovulation) ;
  - des troubles de la libido.

200



**Fig. 14.1. A** Patiente hypothyroïdienne.

(Source : CEEDMM, 2021.)

## B. Symptômes généraux de l'insuffisance thyréotrope

Les symptômes sont superposables, en dehors des symptômes de myxœdème présents uniquement en situation d'hypothyroïdie primaire.

## C. Complications

**B** Les formes compliquées sont rares, le diagnostic étant maintenant souvent fait précocement lors d'un dosage systématique de TSH.

### 1. Formes cardiovasculaires

Il peut s'agir :

- d'une atteinte fonctionnelle :
  - modification de l'activité et du métabolisme du muscle cardiaque : bradycardie sinusale, diminution de la force contractile (baisse de l'action chronotrope et inotope positive);
  - insuffisance cardiaque et troubles du rythme ventriculaire (rarement);
- d'une infiltration (dans l'hypoparathyroïdie primaire) : épanchement péricardique (bruits du cœur assourdis à l'auscultation, cardiomégalie sur la radiographie thoracique, microvoltage et troubles diffus de la repolarisation sur l'ECG); l'échographie cardiaque permet de confirmer le diagnostic; l'épanchement péricardique s'accompagne d'un épanchement pleural ou péritonéal;
- d'une coronaropathie : l'hypothyroïdie favorise l'athérome coronarien, entre autres par l'hypercholestérolémie induite (élévation du LDL-cholestérol); les symptômes d'insuffisance coronarienne peuvent se démasquer lors de l'institution du traitement substitutif, qui sera donc prudent chez le sujet fragilisé.

### 2. Formes neuromusculaires et neuropsychiques

Il peut être observé :

201

- un état dépressif, un syndrome confusionnel ou une démence, plus fréquents chez le sujet âgé;
- une myopathie proximale (CPK élevées);
- des apnées du sommeil.

### 3. Coma myxœdémateux

**C** De nos jours, le coma myxœdémateux est rare. Il survient en cas d'hypothyroïdie primaire profonde ( $TSH > 50 \text{ mUI/l}$ ,  $T4L$  effondrée), ancienne, volontiers en période hivernale et est favorisé par une agression (infection, chirurgie, traitement sédatif ou antidépresseur). Il se traduit par un coma calme hypotonique et hypothermique, associé à une bradycardie, une bradypnée, une hypotension; les réflexes ostéotendineux sont lents et décomposés; il n'y a pas de signe de localisation neurologique. L'hyponatrémie (de dilution) est constante. Le pronostic est sévère.

## D. Palpation de la glande thyroïde

**A** Les caractéristiques cliniques de la palpation de la glande thyroïde dépendent de l'étiologie de l'hypothyroïdie.

La thyroïde est souvent ferme et hétérogène, pseudonodulaire en cas de maladie auto-immune thyroïdienne. Elle peut être augmentée de volume en cas de maladie de Hashimoto. Elle peut être de taille normale ou diminuée pour les autres thyroïdites auto-immunes.

Elle peut être à peine palpable en cas de thyroïdite atrophique ou en insuffisance thyréotrope.

## E. Cas particulier : hypothyroïdie durant la grossesse

### 1. Complications maternelles

C L'hypothyroïdie non supplémentée durant la grossesse peut occasionner une hypertension artérielle, une prééclampsie, une fausse couche, une hémorragie du post-partum.

### 2. Complications fœtales

Au premier trimestre de la grossesse, la thyroïde fœtale n'est pas fonctionnelle ; le développement du système nerveux fœtal est donc dépendant des hormones maternelles durant cette période. Ainsi, l'hypothyroïdie maternelle peut engendrer des troubles du développement neuro-intellectuel de l'enfant (même en cas d'hypothyroïdie maternelle fruste) ; une hypotrophie est également possible.

### 3. Particularités biologiques de la femme enceinte

Au premier trimestre d'une grossesse normale, la TSH est abaissée (en raison de l'action « TSH-like » de l'hCG) et la T4L souvent à la limite supérieure de la normale. Dans un second temps, alors que la TSH se normalise, la T4L peut baisser et rester basse durant toute la durée de la grossesse. Ce profil biologique (TSH normale et T4L basse) peut faire conclure à tort à une insuffisance thyroïdienne. Comme toujours et surtout pendant la grossesse, le diagnostic d'hypothyroïdie primaire repose sur une élévation de la TSH.

202

## F. Anomalies biologiques non spécifiques

### 1. Anomalies hématologiques

B L'hypothyroïdie peut être associée à une anémie normocytaire et normochrome, plus rarement macrocytaire. Lorsqu'elle est macrocytaire, l'anémie peut être le fait d'une maladie de Biermer associée, dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune. Une maladie de Biermer doit être suspectée si la macrocytose ne régresse pas avec le traitement de l'hypothyroïdie. En cas de carence martiale, il faut penser à une maladie cœliaque associée.

### 2. Anomalies ioniques et métaboliques

- Une hyponatrémie est possible en cas d'hypothyroïdie patente : elle entre dans le cadre nosologique des hyponatrémies hypo-osmolaires normovolémiques par sécrétion appropriée (réactionnelle) d'ADH.
- Une hypercholestérolémie (élévation du LDL-cholestérol), qui est quasi constante en cas d'hypothyroïdie patente ;
- Une hypertriglycéridémie (VLDL), plus rare, par diminution de la dégradation des lipoprotéines ;
- Une augmentation des enzymes musculaires (CPK), par infiltration des fibres musculaires, avec parfois augmentation des ASAT.

## III. Étiologie des hypothyroïdies

### A. Étiologie de l'hypothyroïdie primaire

A (Cf. tableau 14.1.)

**Tableau 14.1.** A Étiologie des hypothyroïdies.

Étiologie des hypothyroïdies primaires	Étiologie des insuffisances thyréotropes
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Thyroïdites lymphocytaires :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• thyroïdite atrophique</li> <li>• thyroïdite de Hashimoto</li> <li>• thyroïdite du post-partum</li> </ul> </li> <li>– Iatrogènes :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• post-iode radioactif</li> <li>• post-radiothérapie</li> <li>• traitement médicamenteux : surcharge en iode, immunothérapie (anti-PD1/anti-PDL1 ++)</li> <li>• défaut d'adaptation des antithyroïdiens de synthèse</li> </ul> </li> <li>– Congénitale :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• ectopie et athyréose</li> <li>• anomalie de l'hormonosynthèse</li> </ul> </li> <li>– Thyroïdite de Riedel (exceptionnel)</li> <li>– Séquelles de thyroïdite de De Quervain</li> <li>– Carence en iode</li> <li>– Infiltration métastatique ou autre (hémochromatose)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tumeurs compressives de la région hypothalamo-hypophysaire ou maladies infiltratives (granulomatoses)</li> <li>– Atteinte lésionnelle : traumatisme crânien, méningite, hémorragie méningée</li> <li>– Iatrogènes : radiothérapie de la région hypothalamo-hypophysaire, immunothérapie (anti-CTLA4), bexarotène (traitement du lymphome cutané)</li> <li>– Congénitales (le plus souvent déficit hypophysaire combiné)</li> </ul>

(Source : CEEDMM, 2021.)

## 1. Thyroïdites auto-immunes, ou thyroïdites chroniques lymphocytaires (+++)

### Thyroïdite de Hashimoto

#### Définition, clinique

203

La thyroïdite de Hashimoto se caractérise par un goitre ferme et irrégulier et la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) circulants, à des taux qui peuvent être très élevés. Plus rarement, en cas de négativité des anticorps anti-TPO, la présence d'anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) permet d'affirmer le diagnostic.

B Elle est due à une infiltration lymphocytaire du parenchyme thyroïdien secondaire à une réaction auto-immune survenant sur un terrain génétique particulier et est probablement favorisée par des facteurs environnementaux (mal connus). Elle peut être isolée ou s'intégrer dans le contexte d'une polyendocrinopathie auto-immune, de type 2 (fréquemment associée au diabète et/ou au vitiligo et/ou à la maladie de Biermer) bien plus souvent que de type 1 (dont les principales maladies sont l'hypoparathyroïdie et l'insuffisance surrénale lente).

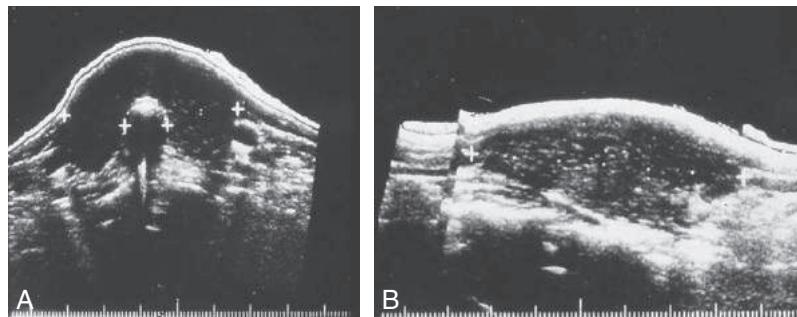
Initialement euthyroïdienne et asymptomatique (TSH normale), la thyroïdite évolue au cours du temps vers l'hypothyroïdie par destruction progressive des thyréocytes (élévation progressive de la TSH).

Au décours de l'évolution d'une thyroïdite, la croissance rapide du goitre ou d'une zone pseudonodulaire doit faire évoquer un lymphome — qui ne complique toutefois que moins de 1 % des thyroïdites auto-immunes.

#### Examens complémentaires

A L'échographie thyroïdienne permet d'avoir des arguments étiologiques et de repérer d'éventuelles anomalies nodulaires. L'aspect échographique habituel des thyroïdites est globalement hypoéchogène et hétérogène avec des zones hyperplasiques pseudonodulaires

La scintigraphie thyroïdienne ne doit pas être réalisée.



**Fig. 14.2.** **A** Aspect échographique d'une thyroïdite auto-immune.

**A.** Coupe transversale. **B.** Coupe sagittale. (Source : CEEDMM, 2021.)

hyperéchogènes (fig. 14.2). La vascularisation est hétérogène, souvent un peu augmentée en début d'évolution.

### Thyroïdite auto-immune du post-partum

Elle présente les mêmes mécanismes auto-immuns avec souvent un petit goitre.

Elle se traduit par une phase de thyrotoxicose initiale transitoire (vers les 2 mois post-partum), qui peut passer inaperçue, puis l'évolution se fait vers l'hypothyroïdie (3<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> mois post-partum). L'hypothyroïdie est habituellement transitoire et résolutive dans l'année, mais peut être définitive. La thyroïdite du post-partum est souvent non diagnostiquée, les symptômes qu'elle occasionne étant attribués aux conséquences de la grossesse et au manque de sommeil. Elle concerne 5 % des grossesses et est plus fréquente chez les patientes ayant une auto-immunité thyroïdienne sous-jacente.

204

## 2. Thyroïdites iatrogènes

Elles sont souvent « silencieuses » mais peuvent être douloureuses.

Elles sont secondaires à une réaction inflammatoire induite par la radiothérapie cervicale ou, plus fréquemment, la prise de certains médicaments comme :

- les traitements des cancers par anti-tyrosine kinase ou par immunothérapies et *check-point* inhibiteurs ;
- les traitements iodés : amiodarone, produits de contraste iodés, iode radioactif : une thyroïdite peut survenir plusieurs années après le traitement d'une hyperthyroïdie ou d'un goitre, d'où la nécessité d'un dosage annuel de TSH ;
- les interférons : hépatites virales (+++), sclérose en plaques... (actuellement moins utilisés) ;
- le lithium : il entraîne rarement une hypothyroïdie mais fréquemment un goitre.

En cas de radiothérapie cervicale pour cancer du larynx ou lymphome, etc., une thyroïdite peut survenir plusieurs années après, d'où la nécessité d'un dosage annuel de TSH.

## 3. Autres causes d'hypothyroïdie primaire

- La carence iodée sévère est une étiologie fréquente en zone endémique : elle occasionne une hypothyroïdie sévère et profonde associée à un retentissement neurocognitif majeur (« crétinisme goitreux ») et un goitre, parfois monstrueux.
- Hypothyroïdie congénitale ([encadré 14.1](#)).

**Encadré 14.1****C Hypothyroïdie congénitale**

En France, l'hypothyroïdie néonatale est systématiquement dépistée à la naissance ; elle représente un cas pour 3 500 des naissances. Cependant, la fréquence a augmenté sur les dernières décennies, principalement en raison d'une évolution du seuil de TSH, pour atteindre un cas pour 2 500 naissances sur les dernières années.

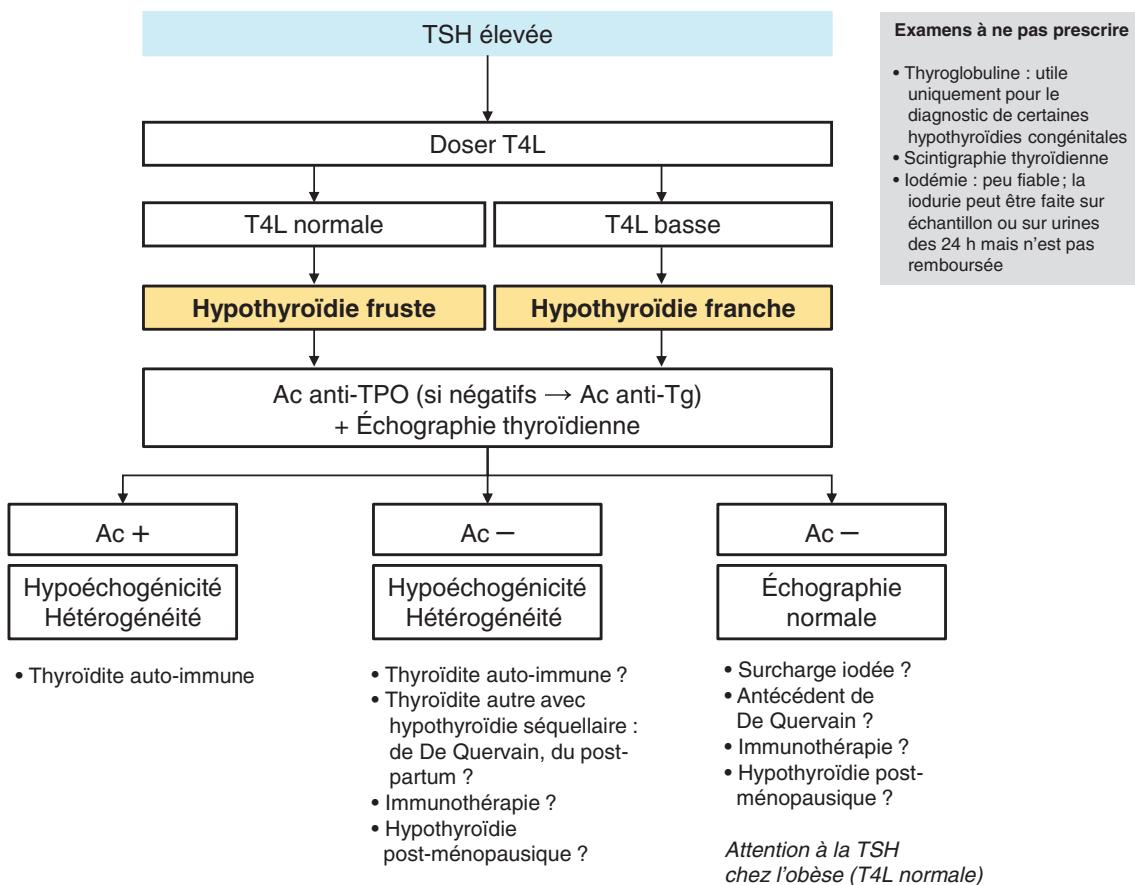
Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale est réalisé de manière systématique dans les heures suivant la naissance, par ponction capillaire au niveau du talon : quelques gouttes de sang sont déposées sur papier buvard pour mesure de la TSH. Seules les hypothyroïdies primaires sont dépistées ainsi.

Une information claire et compréhensible doit être donnée aux parents.

Les principales causes d'hypothyroïdies congénitales sont les dysgénésies thyroïdiennes (athyréose et thyroïde ectopique) et les hypothyroïdies avec « glande en place » (hypoplasie de la thyroïde ou goitre par trouble de l'hormonogenèse).

Avant l'ère du dépistage, cette affection était responsable, en l'absence de traitement, d'un retard psychomoteur important et irréversible, et d'une ostéodystrophie avec retard de croissance.

Depuis le dépistage, les enfants sont vus à l'âge de quelques jours et la clinique de l'hypothyroïdie est alors discrète : ictere prolongé, constipation, hypotonie, pleurs rauques, difficulté à la succion, fontanelles larges (en particulier la postérieure), hypothermie.



#### 4. Démarche diagnostique devant une hypothyroïdie primaire

La démarche diagnostique est résumée dans la [figure 14.3](#).

#### 5. Facteurs de risque de l'hypothyroïdie primaire

**B** Les facteurs de risque peuvent se décliner en miroir des étiologies. Ils aident au diagnostic étiologique en cas de découverte d'une hypothyroïdie ou à penser au dépistage :

- terrain d'auto-immunité familial ou personnel déjà connu ou terrain prédisposant à l'auto-immunité (syndrome de Turner, déficits immunitaires combinés...);
- exposition à un agent physique ou médicamenteux connu pour altérer la fonction thyroïdienne : radiothérapie cervicale (cancers ORL, lymphomes), médicament iodé, immunothérapie ;
- atteinte du parenchyme thyroïdien par une thyroïdite lytique (avec thyrotoxicose initiale) : de De Quervain, thyroïdites iodées...

### B. Étiologie et facteurs de risque de l'insuffisance thyréotrope

**A** (Cf. [tableau 14.1](#).)

Les principales causes de l'insuffisance thyréotrope sont les suivantes :

- compression de la région hypothalamo-hypophysaire par une tumeur : adénome hypophysaire le plus souvent, mais aussi craniopharyngiome, méningiome... (cf. Item 244 – Adénome hypophysaire);
- infiltration de la région hypothalamo-hypophysaire : granulomatoses, lymphomes...;
- iatrogènes : séquelles post-chirurgicales ou post-radiothérapie de tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire, traitement du lymphome cutané (bexarotène), immunothérapie (anti-CTLA4);
- séquelles de méningite, de traumatisme crânien, d'hémorragie méningée, d'apoplexie hypophysaire, de nécrose hémorragique hypophysaire du post-partum (syndrome de Sheehan), d'hypophysite lymphocytaire (souvent dans le post-partum);
- génétiques.

Le diagnostic étiologique est orienté par l'IRM, qui est à réaliser systématiquement.

En fait, l'insuffisance thyréotrope est rarement isolée et c'est souvent devant un syndrome tumoral de la région sellaire, après traitement d'une maladie hypothalamo-hypophysaire ou devant des symptômes évocateurs d'hypopituitarisme, qu'est découverte une insuffisance thyréotrope.

Ces différentes pathologies constituent les facteurs ou plutôt les situations à risque de l'insuffisance thyréotrope : il faut y penser devant les atteintes méningées et les traumatismes crâniens, situations moins spontanément évocatrices d'insuffisance hypophysaire.

### IV. Traitement

#### A. Moyens et objectifs thérapeutiques

Le traitement repose sur l'emploi de T4, commercialisée sous forme de lévothyroxine (L-T4) : Lévothyrox®, Euthyrox®, L-Thyroxin® Henning, Thyrofix® ou TCaps®, comprimés à 25, 50, 75, 88\*, 100, 112\*, 125, 137\* 150, 175, 200 µg (\*selon les laboratoires). Dans de rares

indications, il est possible d'employer la L-Thyroxine® solution buvable (1 goutte = 5 µg) ou TSoludose® (rarement utilisée chez l'adulte) ou solution injectable (ampoule de 200 µg) — en cas de coma myxœdémateux ou d'impossibilité à avaler.

La T4 peut être associée à la T3 dans l'Euthyral® et la T3 peut être utilisée seule (Cynomel®), mais les indications sont devenues rares et discutées.

Les besoins en hormones thyroïdiennes sont en moyenne de 1 à 1,5 µg/kg par jour mais ils sont fonction de la profondeur de l'hypothyroïdie.

## 1. Hypothyroïdie primaire

Le bon équilibre thérapeutique d'une hypothyroïdie primaire s'apprécie sur la TSH, seule. La valeur normale de TSH est inférieure à 4 mUI/l. Toutefois, la TSH se situe plutôt entre 0,4 et 2,5 mUI/l chez la majorité des personnes (95<sup>es</sup> percentiles des sujets témoins sans goitre visible ni antécédents de pathologie thyroïdienne, sans anticorps antithyroïdiens détectables et sans médicaments pouvant interférer avec la fonction thyroïdienne). Ainsi, les objectifs sont les suivants :

- en situation standard et pour une parfaite euthyroïdie : TSH entre 0,5 et 2,5 mUI/l;
- en cas de coronaropathie non contrôlée, chez les personnes très âgées : ne pas normaliser la TSH mais la stabiliser entre 4 et 10 mUI/l, selon la tolérance; en pratique, chez les coronariens, on traite d'abord la coronaropathie puis on normalise la TSH;
- chez la femme enceinte : la TSH doit être entre 0,5 et 2,5 mUI/l.

Dans tous les cas, le surdosage chronique en lévothyroxine doit être évité du fait des risques osseux et cardiovasculaires de la thyrotoxicose.

La TSH sera contrôlée 6 à 8 semaines après le début du traitement (ou 6 à 8 semaines après avoir atteint la posologie théoriquement efficace en cas de traitement progressif). La contrôler trop tôt amènerait à des augmentations trop rapides des posologies de lévothyroxine et donc à un risque de surdosage. Une fois l'objectif de TSH obtenu, elle est contrôlée à 6 mois puis annuellement.

## 2. Insuffisance thyréotrope

Les modalités thérapeutiques sont identiques mais la surveillance biologique différente. La TSH ne doit pas être utilisée pour surveiller et adapter le traitement. En effet, en cas d'insuffisance thyréotrope, la TSH est souvent effondrée mais elle peut être aussi normale, ce qui peut induire en erreur.

La surveillance et l'adaptation du traitement reposent donc ici seulement sur le dosage de la T4L, qui peut être contrôlée après 15 à 21 jours de traitement mais à jeun sans avoir pris la L-thyroxine (pic plasmatique post-prise).

Pour que l'insuffisance thyréotrope soit bien substituée, la T4L doit être dans le milieu ou dans le tiers supérieur de la normale, chez un patient sans antécédent coronarien ou de moins de 70 ans sans facteur de risque cardiovasculaire.

Il n'y a pas de consensus chez les patients âgés.

## 3. Précautions de substitution

Chez un patient très âgé, coronarien ou susceptible de l'être, la posologie initiale de lévothyroxine est de 12,5 µg par jour à 25 µg par jour; elle est progressivement augmentée par paliers de 12,5 à 25 µg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à l'obtention de la dose théoriquement efficace.

Le risque de démasquer une coronaropathie est d'autant plus important que l'hypothyroïdie est profonde et ancienne. La surveillance doit donc être adaptée à la situation :

- prévenir le patient âgé ou le coronarien contrôlé qu'il doit consulter en cas de douleurs thoraciques;
- chez le coronarien grave, faire pratiquer un ECG hebdomadaire si possible;
- le coronarien non contrôlé sera éventuellement hospitalisé pour surveillance clinique et électrographique quotidienne lors de l'institution du traitement.

Les bêtabloquants peuvent parfois être utiles associés à la lévothyroxine.

## B. Situations cliniques

### 1. Hypothyroïdie fruste (« *infraclinique* »)

**C** En dehors de la grossesse, il est recommandé de distinguer trois situations :

- risque élevé de conversion en hypothyroïdie patente ( $TSH > 10 \text{ mUI/l}$  et/ou présence d'anticorps anti-TPO) : le traitement est recommandé;
- risque faible de conversion en hypothyroïdie patente ( $TSH < 10 \text{ mUI/l}$  et absence d'anticorps anti-TPO) : il est recommandé de surveiller la TSH à 6 mois puis tous les ans;
- risque intermédiaire de conversion en hypothyroïdie patente ( $TSH < 10 \text{ mUI/l}$  mais présence d'anticorps anti-TPO, présence de signes cliniques d'hypothyroïdie, présence d'une hypercholestérolémie) : l'instauration d'un traitement peut se discuter.

En cas d'hypothyroïdie fruste, les besoins en hormones thyroïdiennes sont inférieurs et se situent entre 25 et 75 µg par jour.

Dans le cas de la grossesse, le traitement par lévothyroxine est justifié dès lors que la TSH est  $\geq 3 \text{ mUI/l}$ . L'objectif est de maintenir la TSH entre 0,5 et 2,5 mUI/l.

208

### 2. Survenue d'une grossesse chez une femme hypothyroïdienne connue

Au cours du premier trimestre de la grossesse, les besoins en lévothyroxine augmentent d'environ 25 à 50 %. Les posologies doivent donc être augmentées dès le diagnostic de grossesse, puis la TSH doit être surveillée tous les mois pour la maintenir entre 0,5 et 2,5.

### 3. Traitements intercurrents ou pathologies nécessitant d'augmenter la lévothyroxine

L'utilisation de certains médicaments nécessite une augmentation des doses de lévothyroxine, afin de maintenir la TSH dans les objectifs. Trois mécanismes peuvent être en cause :

- interférences avec l'absorption intestinale de la T4 :
  - sulfate de fer (attention chez la femme enceinte);
  - carbonate de calcium;
  - inhibiteurs de la pompe à proton ;
  - magnésium;
  - pathologies induisant une malabsorption : maladie cœliaque (y penser en cas de thyroïdite auto-immune difficile à équilibrer), gastrite à *Helicobacter pylori*, gastrite atrophique (acidité gastrique nécessaire à l'absorption), chirurgie bariatrique... ;
- augmentation de la clairance de la T4;
- augmentation de la liaison des hormones thyroïdiennes à leur protéine porteuse (TBG), qui diminue la fraction des hormones circulantes libres : traitement œstrogénique (attention lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement hormonal de la ménopause).

## 4. Hypothyroïdie néonatale

La prise en charge repose sur la prescription quotidienne substitutive à vie de L-thyroxine, initialement à une posologie supérieure ou égale à 10 µg/kg par jour.

La mise en route précoce du traitement (avant 12–15 jours) et à posologie adéquate (> 10 µg/kg par jour) a transformé le pronostic de cette affection : il n'y a plus de retard mental et la croissance est normale.

### ◆ Faut-il dépister l'hypothyroïdie acquise ?

Des recommandations ont été émises par l'HAS et la Société française d'endocrinologie en 2007 (fig. 14.4).

#### Population générale

« Il n'y a pas lieu de réaliser un dépistage systématique de l'hypothyroïdie fruste. Un dépistage ciblé est indiqué en cas de situation à risque :

- femme âgée de plus de 60 ans ayant des antécédents thyroïdiens;
- présence d'anticorps antithyroïdiens;
- antécédents de chirurgie ou d'irradiation thyroïdienne ou cervicale;
- traitements à risque thyroïdien (amiodarone, lithium, interféron ou autres cytokines). »

#### Cas particulier de la grossesse et du post-partum

« Un dépistage ciblé est indiqué devant :

- signes cliniques évocateurs, tel un goitre;
- contexte auto-immun, tel un diabète de type 1;
- contexte thyroïdien personnel ou familial : antécédents personnels ou familiaux de dysthyroïdie, d'intervention chirurgicale sur la thyroïde, notion d'élévation des anticorps antithyroïdiens. »

L'hypothyroïdie fruste pourrait être associée à une augmentation du risque d'hématome rétroplacentaire, de prématurité et de détresse respiratoire néonatale. Contrairement à l'hypothyroxinémie maternelle franche, elle n'est pas associée à une altération démontrée des fonctions cognitives ou du développement psychomoteur de l'enfant. Certaines études l'évoquent cependant, d'où la grande rigueur nécessaire chez la femme enceinte.

#### Adulte en dehors de la grossesse

##### Identifier les sujets à risque

signes cliniques évocateurs, goitre, hypercholestérolémie, antécédents thyroïdiens, auto-immunité thyroïdienne, irradiation cervicale, traitement à risque : amiodarone, lithium, interféron, autres cytokines

#### Femme enceinte

##### Identifier les femmes à risque

signes évocateurs, contexte thyroïdien personnel ou familial, auto-immunité

**Fig. 14.4. ◆ Recommandations pour le dépistage de l'hypothyroïdie fruste.**

(D'après : Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. HAS-SFE, avril 2007.)

### Points clés

- Le diagnostic d'hypothyroïdie primaire est posé sur l élévation de la TSH. Sa prévalence est environ de 2 % de la population générale. L'hypothyroïdie primaire est plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Sa prévalence augmente avec l'âge surtout au-delà de 65 ans. Le coma myxœdémateux est exceptionnel.
- L'insuffisance thyroïtropique, beaucoup plus rare (moins de 5 % des hypothyroïdies) ; elle est diagnostiquée par une T4L basse avec TSH inadaptée.
- Les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont nombreux, variés, non spécifiques et inconstants ; il faut donc penser à l'hypothyroïdie primaire facilement et demander le dosage de la TSH. Les examens demandés



- en seconde intention sont utiles au diagnostic étiologique : anticorps anti-TPO (et anti-Tg si les anti-TPO sont négatifs) et échographie.
- Dans la thyroïdite d'Hashimoto, les taux d'anticorps anti-TPO sont souvent très élevés et on retrouve un goitre ferme, nodulaire. La présence d'autres maladies auto-immunes est à rechercher dans la famille et chez le patient.
- La thyroïdite atrophique, après 50 ans, est une étiologie fréquente, d'évolution lente, avec présence fréquente d'anticorps anti-TPO à des taux modérés.
- L'existence de thyroïdites iatrogènes par médicaments iodés (amiodarone, etc.), après traitement par l'iode 131 ou radiothérapie cervicale, justifie le contrôle annuel de la TSH.
- L'hypothyroïdie est le plus souvent due à une thyroïdite auto-immune (54 %), à une cause médicamenteuse (15 %), en particulier au décours d'une surcharge en iodé (surtout chez les patients ayant un apport iodé suffisant).
- Le traitement repose sur la lévothyroxine (L-T4) à visée substitutive, avec un suivi :
  - de la TSH à 4-8 semaines jusqu'à obtention de l'euthyroïdie, puis un suivi annuel;
  - ou de la T4L en cas d'insuffisance thyréotrope.
- La prise en charge thérapeutique de l'hypothyroïdie subclinique a deux objectifs principaux : prévenir les conséquences néonatales chez la femme enceinte (démontré) et prévenir les risques cardiovasculaires à long terme (discuté).

### Pour en savoir plus

210



Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. HAS, SFE, avril 2007.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroïdies\\_frustes\\_-\\_recommandations\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroïdies_frustes_-_recommandations_vf.pdf)

## Connaissances

---

Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. HAS, SFE. avril; 2007. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroïdies\\_frustes\\_-\\_recommandations\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroïdies_frustes_-_recommandations_vf.pdf).

210.e1

# CHAPITRE 15

## Item 244 Adénome hypophysaire

### Introduction

- I. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un syndrome tumoral
- II. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un syndrome d'hypersécrétion
- III. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un tableau d'insuffisance antéhypophysaire

### Situations de départ

- 21 Asthénie.
- 25 Hypersudation.
- 26 Anomalies de la croissance staturo-pondérale.
- 33 Difficulté à procréer.
- 40 Écoulement mamelonnaire.
- 41 Gynécomastie.
- 42 Hypertension artérielle.
- 50 Malaise/perte de connaissance.
- 51 Obésité et surpoids.
- 57 Prise de poids.
- 61 Syndrome polyuro-polydypsique.
- 63 Troubles sexuels et troubles de l'érection.
- 78 Acné.
- 79 Hirsutisme.
- 80 Alopécie et chute des cheveux.
- 94 Troubles du cycle menstruel.
- 113 Puberté précoce ou retardée.
- 118 Céphalée.
- 138 Anomalie de la vision.
- 143 Diplopie.
- 148 Goitre ou nodule thyroïdien.
- 156 Ronflements.
- 164 Anomalie de l'examen clinique mammaire.
- 165 Palpitations.
- 182 Analyse de la bandelette urinaire.
- 194 Analyse du bilan thyroïdien.
- 202 Dysnatrémie.
- 208 Hyperglycémie.
- 226 Découverte d'une anomalie du cerveau à l'examen d'imagerie médicale.
- 251 Prescrire des corticoïdes par voie générale ou locale.
- 266 Consultation de suivi d'un patient polymédiqué.
- 279 Consultation de suivi d'une pathologie chronique.
- 281 Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient diabétique de type 2 ou ayant un diabète secondaire.

Connaissances

211

- 282 Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient hypertendu.
- 284 Consultation de suivi et éducation thérapeutique d'un patient avec hypothyroïdie.
- 306 Dépistage et prévention ostéoporose.
- 320 Prévention des maladies cardiovasculaires.
- 328 Annonce d'une maladie chronique.
- 352 Expliquer un traitement au patient (adulte, enfant, adolescent).
- 354 Évaluation de l'observance thérapeutique.

### *Hierarchisation des connaissances*

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Diagnostic positif	Identifier les éléments d'un syndrome tumoral neurohypophysaire	Céphalées, anomalies du champ visuel, hypertension intracrânienne
A	Diagnostic positif	Identifier les signes cliniques orientant vers une hypersécrétion antéhypophysaire	Signes d'hyperprolactinémie, syndrome dysmorphique lié à l'excès de GH, syndrome de Cushing ou comorbidité révélatrice d'une hypersécrétion, comme l'apnée du sommeil, l'HTA
A	Diagnostic positif	Identifier un tableau d'insuffisance antéhypophysaire associée	Signes cliniques orientant vers une insuffisance corticotrope, thyrotrope, gonadotrope
A	Diagnostic positif	Connaître les signes d'un diabète insipide	Polyurie hypo-osmotique et polydipsie
B	Examens complémentaires	Savoir prescrire un bilan hormonal antéhypophysaire « statique »	Prolactine, IGF-1, cortisol à 8 h et ACTH à 8 h, FSH, LH, 17 $\beta$ -estradiol (F) ou testostérone (H)
B	Examens complémentaires	Connaître les indications de l'IRM hypophysaire en fonction du contexte clinique et biologique	Ne pas faire faire d'IRM systématique pour prolactinémie < 50 ng/ml
B	Diagnostic positif	Rechercher les autres causes d'hyperprolactinémie si un adénome à prolactine est suspecté	Connaître les hyperprolactinémies iatrogènes et fonctionnelles

212

## Introduction

**A** L'antéhypophyse est constituée de diverses populations cellulaires dont chacune produit de manière spécifique une hormone : les cellules lactotropes produisent la prolactine (PRL), les cellules somatotropes l'hormone de croissance (*Growth Hormone*, GH), les cellules corticotropes l'adrénocorticotropine (ACTH), les cellules gonadotropes l'hormone lutéinisante (LH) et la folliculostimuline (FSH), les cellules thyrotropes la thyrostimuline (TSH). Les hormones hypothalamiques (libérines et statines) qui régulent la sécrétion des hormones hypophysaires parviennent à l'antéhypophyse par le système porte hypothalamo-hypophysaire (fig. 15.1).

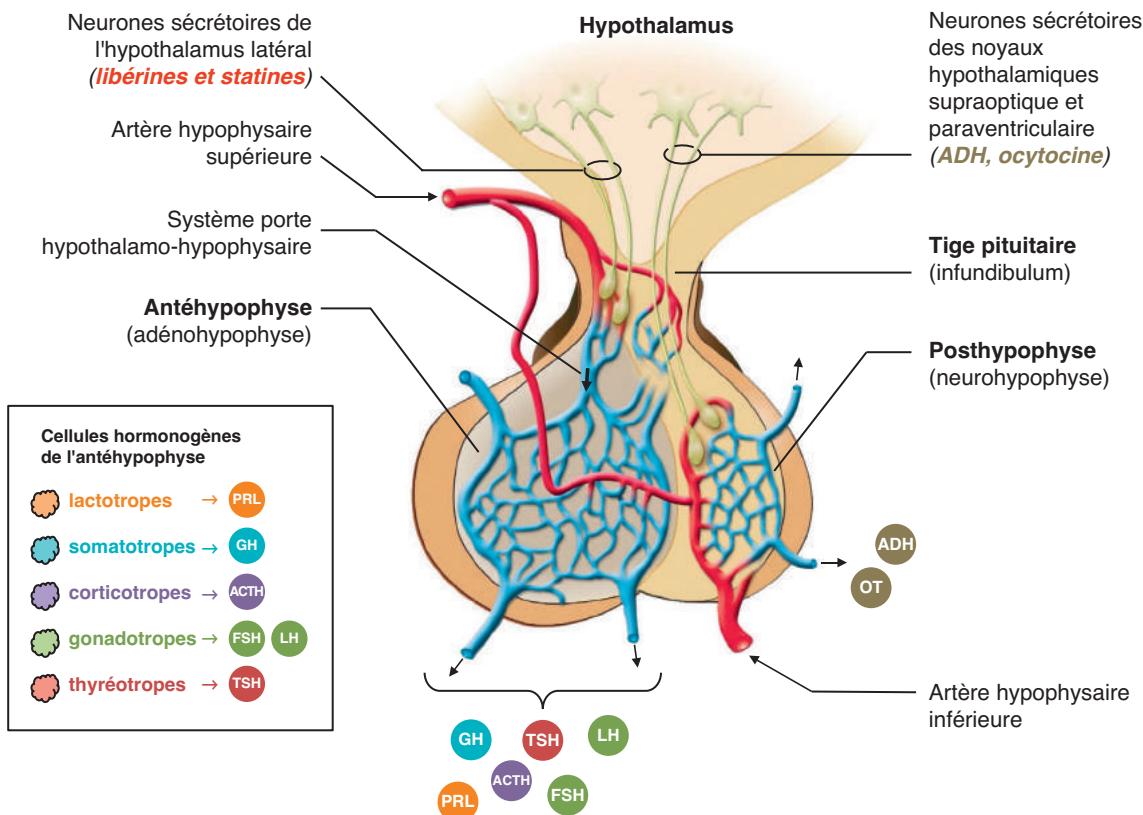
Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes développées aux dépens de l'hypophyse et qui, en fonction de leur taille et de leur caractère fonctionnel, sécrétant ou non, peuvent être responsables de trois grands types de signes :

- un *syndrome tumoral hypophysaire*, révélé par des troubles visuels (liés à la compression du chiasma optique situé quelques millimètres au-dessus de l'hypophyse) ou des céphalées, par un *syndrome caverneux* ou, plus fortuitement, à l'occasion d'une imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire faite pour une raison indépendante (incidentalome hypophysaire);

- des syndromes d'hypersécrétion hormonale :
  - hyperprolactinémie ;
  - acromégalie secondaire à une hypersécrétion d'hormone de croissance ;
  - hypercortisolisme (syndrome de Cushing) secondaire à une hypersécrétion d'ACTH stimulant la production surrénalienne de cortisol ;
  - ou, plus rarement, hyperthyroïdie secondaire à une hypersécrétion de TSH par un adénome thyrotrope ;
- enfin, un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire, portant généralement sur toutes les hormones hypophysaires (panhypopituitarisme).

En revanche, les adénomes hypophysaires ne s'accompagnent pas de diabète insipide.

Bien évidemment, ces trois grands cadres pathologiques ne s'excluent pas, ils sont même souvent associés.



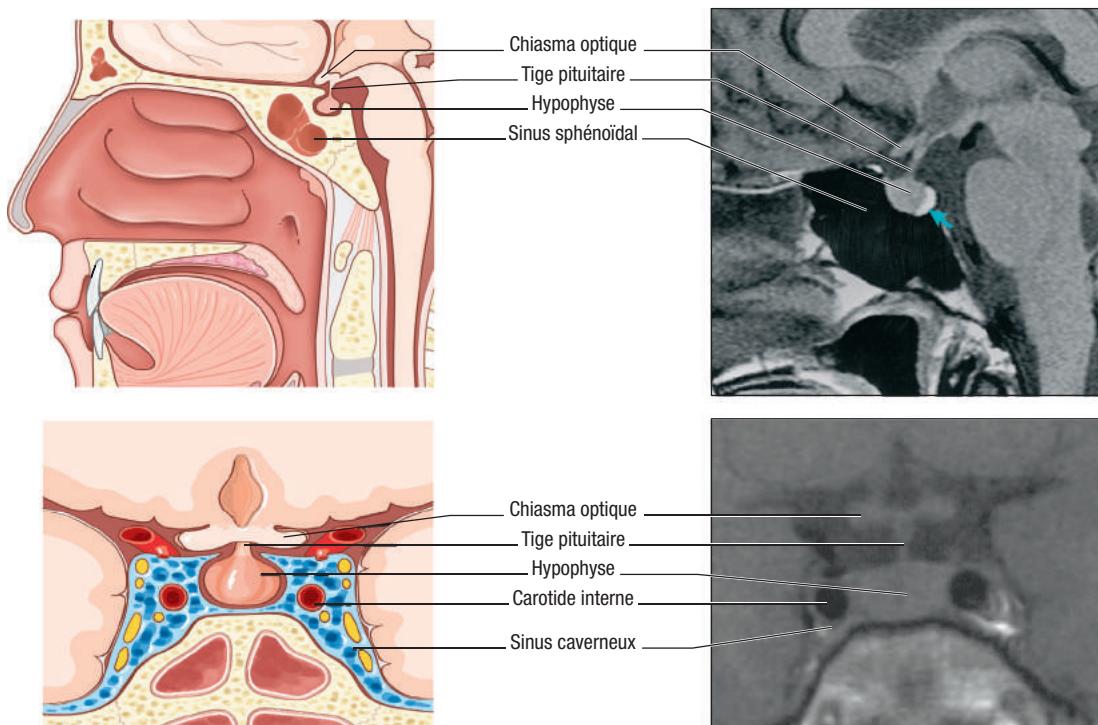
**Fig. 15.1. A** Anatomie fonctionnelle de l'hypophyse.

ACTH, Adrenocorticotropic Hormone, hormone adrénocorticotrope ; ADH, Antidiuretic Hormone, vasopressine ; FSH, Follicle Stimulating Hormone, hormone folliculo-stimulante ; GH, Growth Hormone, hormone de croissance ; LH, Luteinizing Hormone, hormone lutéinisante, OT, oxytocine ; PRL, prolactine ; TSH, Thyroid Stimulating Hormone, thyréostimuline. (Source : CEEDMM, 2021.)

## I. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un syndrome tumoral

### A. Syndrome tumoral hypophysaire clinique

Il tient à la localisation de l'hypophyse et à ses rapports anatomiques, schématisés sur la [fig. 15.2](#).



214

**Fig. 15.2.** A Schémas anatomiques de profil et de face de la région hypophysaire, avec les coupes IRM sagittales et coronales en séquences pondérées T1 normales correspondantes.  
(Source : CEEDMM, 2021, illustration du Pr Philippe Chanson.)

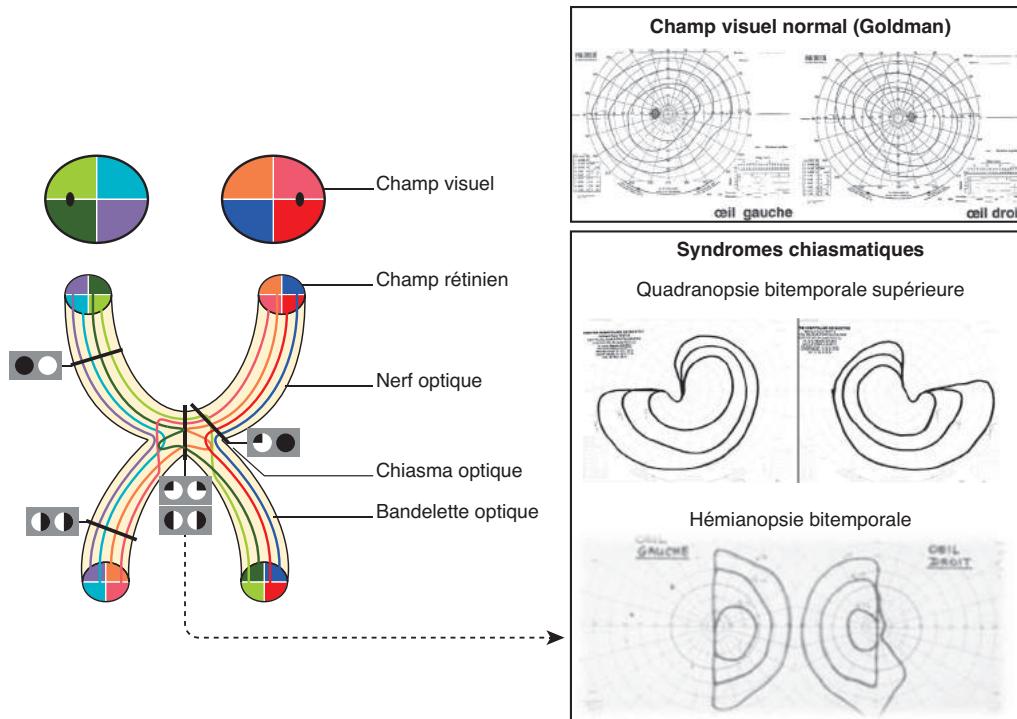
#### 1. Céphalées

Les céphalées sont typiquement rétro-orbitaires et localisées.

#### 2. Troubles visuels

Il s'agit de troubles visuels par compression des voies optiques. Ils sont responsables d'une « gêne » visuelle, d'une impression de voile devant les yeux, d'une difficulté à fixer un point ou d'une sensation qu'il manque un mot à la lecture. L'acuité visuelle est le plus souvent normale du fait de l'absence d'atteinte du champ visuel central; parfois, elle est diminuée en cas de lésion très volumineuse, négligée. L'examen du fond d'œil est normal le plus souvent.

C'est l'atteinte du champ visuel, bien individualisée par l'étude du champ visuel à l'appareil de Goldman ou à la périphémétrie automatisée, qui évoque le diagnostic devant une quadranopsie temporelle supérieure ou, à un stade plus tardif, devant une hémianopsie bitemporale caractéristiques de la compression du chiasma optique ([fig. 15.3](#)).



**Fig. 15.3. A** Schémas des voies optiques.

Représentation d'un champ visuel à l'appareil de Goldman : champ visuel normal (en haut), d'une quadranopsie bitemporale supérieure (au milieu), d'une hémianopsie bitemporale (en bas) en relation avec une compression chiasmatique. (Source : CEEDMM, 2021, illustration du Pr Gérald Raverot.)

215

### 3. Tableau d'apoplexie hypophysaire.

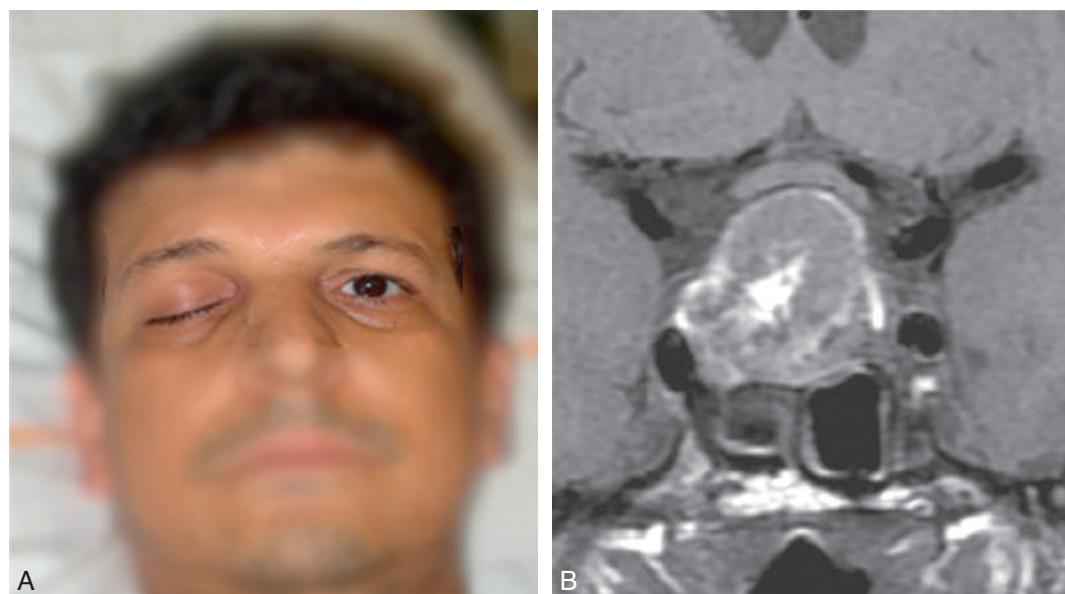
Plus rarement, on observe un tableau d'apoplexie hypophysaire à début brutal : céphalées violentes, photophobie (pseudo-syndrome méningé), fréquemment paralysie oculomotrice (par compression des nerfs crâniens passant dans le sinus caverneux) avec ptosis et diplopie (fig. 15.4), syndrome confusionnel, voire coma, troubles visuels par compression chiasmatique aiguë. S'y associent des signes d'insuffisance hypophysaire et notamment corticotrope aigus. L'apoplexie peut révéler un adénome méconnu et le tableau évoque une urgence neurochirurgicale. L'imagerie faite en urgence permet le diagnostic en montrant un adénome en voie de nécrose ou d'hémorragie.

## B. Imagerie tumorale hypophysaire : IRM

**B** C'est maintenant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui est l'examen de référence de la région hypothalamo-hypophysaire. L'aspect normal de l'hypophyse est indiqué sur la figure 15.2. Le scanner de la région hypophysaire n'est utilisé qu'en cas de contre-indication à l'IRM.

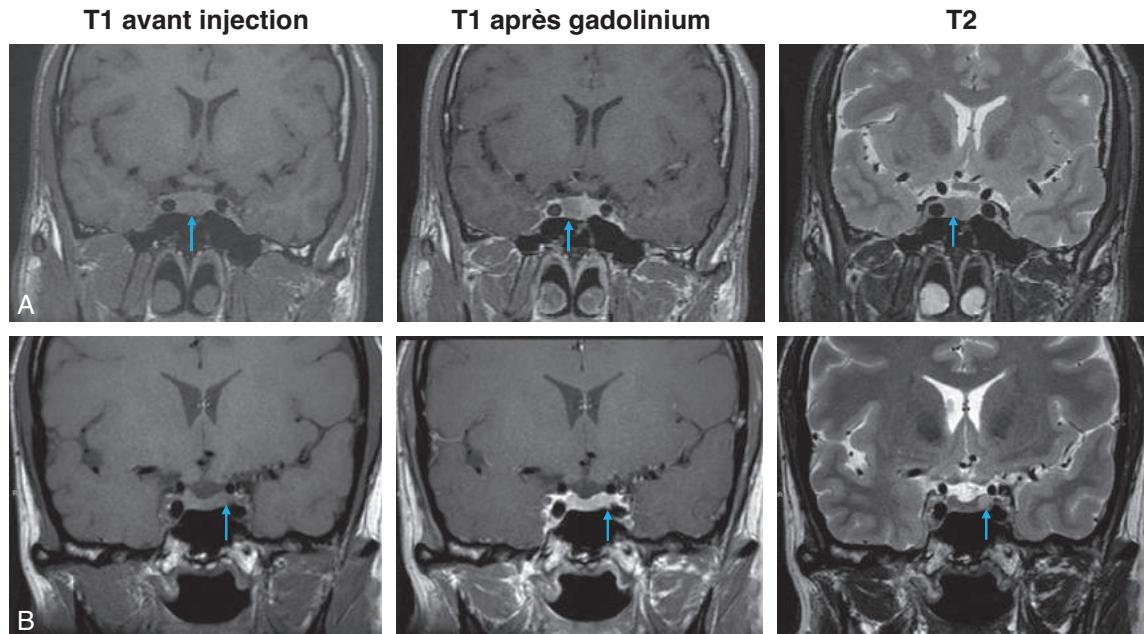
### 1. Microadénomes

Les microadénomes, définis par leur taille inférieure à 10 mm de diamètre, apparaissent sous la forme d'une image arrondie, homogène (fig. 15.5).



**Fig. 15.4.** **A** Ptosis (A) en rapport avec une atteinte oculomotrice par atteinte du III, dans le cadre d'une apoplexie hypophysaire, bien visible sur l'IRM (B) qui met en évidence un macroadénome hypophysaire à développement suprasellaire avec des zones de nécrose et d'hémorragie.  
(Clichés dus à l'obligeance du Pr J.-F. Bonneville.)

216



**Fig. 15.5.** **B** Microadénomes hypophysaires vus par IRM. Coupes coronales en pondération T1 avant injection, T1 après injection de gadolinium, T2.

**A.** Microadénome latéralisé à droite (flèches) non visible en T1 (isosignal), apparaissant en hyposignal par rapport à l'hypophyse normale injectée, et en hyposignal T2. Noter aussi le déplacement de la tige pituitaire vers la gauche. **B.** Microadénome latéralisé à gauche (flèches) non visible en T1 (isosignal), non visible après injection, et visible uniquement en hypersignal T2. (Source : CEEDMM, 2021.)

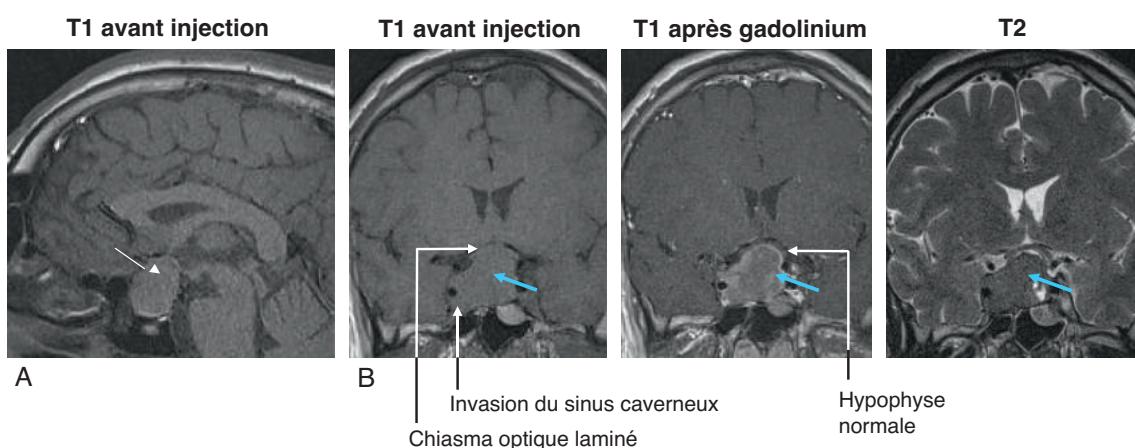
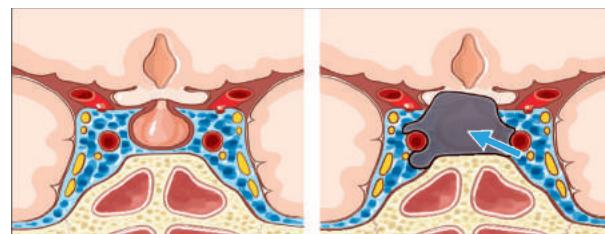
**C** Après injection, le microadénome apparaît hypointense au reste de l'hypophyse du fait d'un retard de prise de contraste par rapport à l'hypophyse saine qui prend le contraste de façon homogène en T1. Ces microadénomes peuvent augmenter le volume global de l'hypophyse, faire bomber son bord supérieur qui apparaît alors convexe, faire dévier latéralement la tige pituitaire dans le sens opposé de la lésion (signes indirects).

## 2. Macroadénomes

**B** Les macroadénomes sont définis par leur taille supérieure à 10 mm de diamètre.

**C** Ils apparaissent généralement isointenses au reste du parenchyme cérébral en T1 avant injection, hypointenses par rapport à l'hypophyse saine et hyperintenses par rapport au reste du parenchyme cérébral après injection (fig. 15.6).

**B** On étudie l'expansion suprasellaire éventuelle en haut vers la citerne optochiasmatique — contact éventuel avec le chiasma optique qui peut être comprimé, refoulé (fig. 15.6) voire laminé, ou avec les bandelettes optiques, voire les nerfs optiques — et celle éventuelle vers le troisième ventricule. On analyse l'extension inférieure vers le sinus sphénoïdal et l'expansion latérale voire l'invasion du sinus caverneux (fig. 15.6).



**Fig. 15.6. B** Macroadénome hypophysaire vu par IRM.

**A.** Coupe sagittale : T1 avant injection. **B.** Coupes coronales : T1 avant injection ; T1 après injection de gadolinium, T2.

L'adénome (flèche bleue) apparaît isointense au parenchyme cérébral en T1 ; après injection de gadolinium, il apparaît hypointense par rapport à l'hypophyse saine, comprimée par l'adénome et refoulée vers la gauche et plutôt hyperintense par rapport au parenchyme cérébral ; en T2, l'adénome est iso-/hypointense par rapport au parenchyme cérébral. Le chiasma optique est refoulé, laminé par l'expansion suprasellaire de l'adénome. L'adénome envahit le sinus caverneux droit. (Source : CEEDMM, 2021, et illustration du Pr Philippe Chanson.)

### 3. Diagnostic différentiel en imagerie

#### Craniopharyngiome intrasellaire (fig. 15.7)

**C** Le plus souvent en position suprasellaire, il peut également être intrasellaire. Il apparaît souvent sous la forme d'une masse hétérogène à composantes multiples : tissulaire, kystique, hémorragique. En T1, il est en hypo- ou en hypersignal, en T2 en hypersignal souvent associé à un hyposignal. Les calcifications ne sont pas vues en IRM mais sont bien visibles au scanner (clichés sans injection en fenêtre osseuse).

#### Méningiome intrasellaire

Une condensation anormale de l'os en regard de la lésion est bien visible au scanner. La prise de contraste est intense en IRM (fig. 15.8). La dure-mère voisine de la tumeur est souvent épaissie et prend de façon très intense le contraste. L'aspect spiculé de la dure-mère accolée à la lésion est caractéristique.

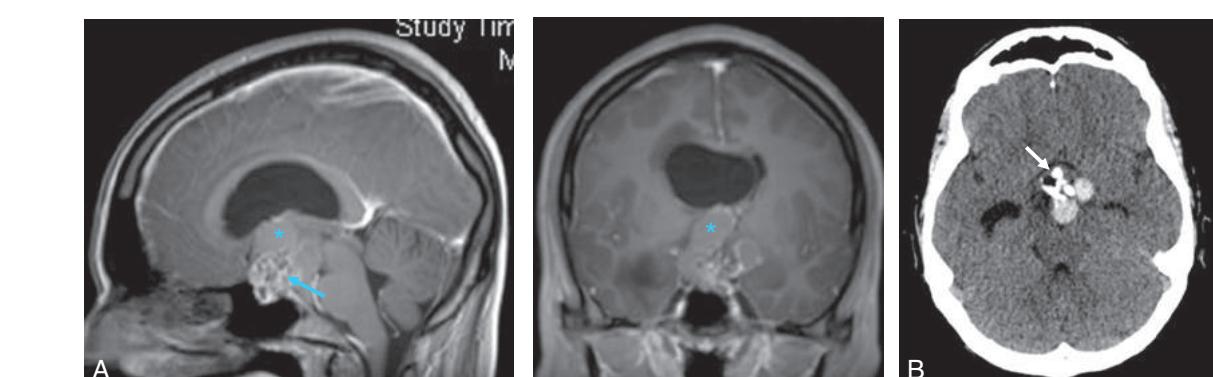
#### Grosse hypophyse de la femme jeune

Chez l'adolescente ou la femme jeune, à l'occasion généralement d'une IRM faite pour une autre raison, on découvre parfois de manière fortuite, une hypophyse un peu bombée vers le haut, qui peut en imposer pour un adénome à expansion suprasellaire, d'autant plus que la selle turcique est peu profonde (fig. 15.9).

#### Autres tumeurs ou infiltrations

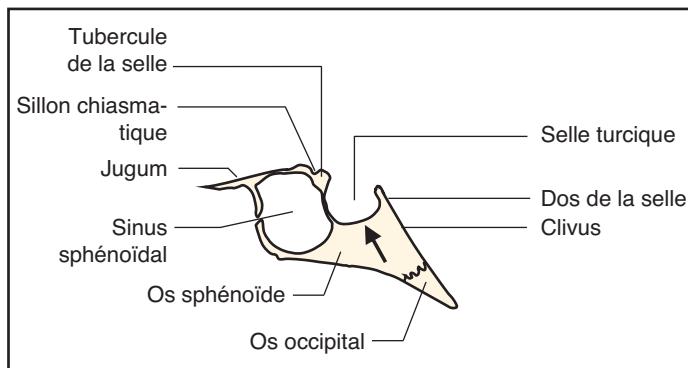
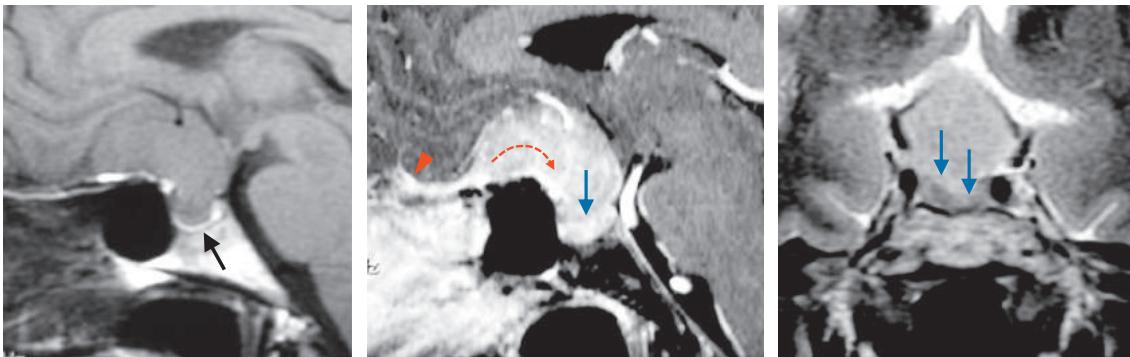
Métastases (fig. 15.10), sarcoïdose, histiocytose, tuberculose, hypophysite auto-immune (fig. 15.11), etc.

**A** Contrairement aux adénomes hypophysaires, toutes ces lésions peuvent être responsables d'un **diabète insipide central** défini par une polyurie (3 litres par 24 heures) d'urines hypotoniques (osmolarité urinaire < 300 mOsm/l) accompagnée d'une polydipsie équivalente à la diurèse, de manière à maintenir une osmolalité plasmatique normale. En présence d'un syndrome polyuro-polydipsique, la notion d'une lésion hypothalamo-hypophysaire à l'IRM rend



**Fig. 15.7. C** Craniopharyngiome intra- et suprasellaire.

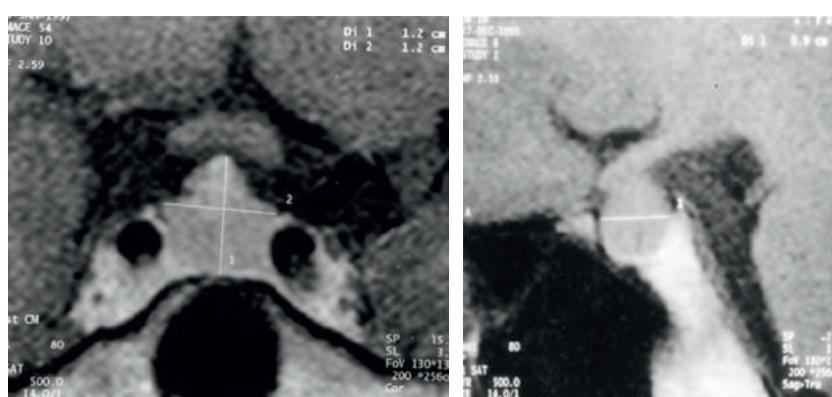
Le craniopharyngiome apparaît à l'IRM (A) sous la forme d'une masse hétérogène (flèche bleue) à composantes multiples : tissulaire, kystique, hémorragique. Un kyste volumineux (indiqué par une étoile) s'est développé en suprasellaire dans le troisième ventricule et vient obstruer le foramen interventriculaire (trou de Monro) à droite, entraînant une dilatation du ventricule latéral droit et une hypertension intracrânienne. Les calcifications ne sont pas vues en IRM mais sont bien visibles au scanner sur les clichés sans injection en fenêtre osseuse (flèche blanche) (B). (Source : CEEDMM, 2021.)



**Fig. 15.8.** C Méningiome suprasellaire à développement intrasellaire.

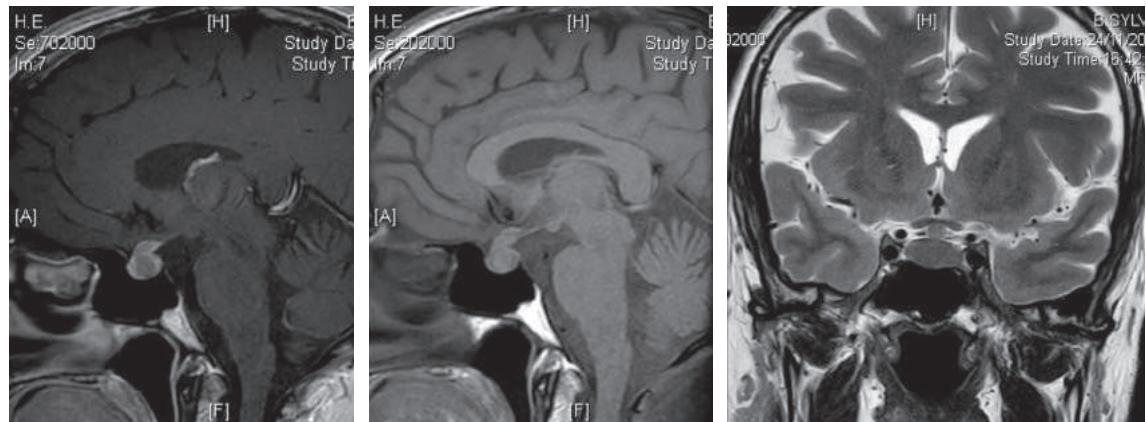
La lésion intrasellaire présente une expansion suprasellaire mais certaines caractéristiques permettent de la différencier d'un adénome hypophysaire : la selle turcique n'est pas déformée (flèche noire) ; l'hypophyse normale (indiquée par les flèches bleues) est au fond de la selle turcique sous la lésion. En fait il s'agit d'un méningiome qui s'implante sur le jugum sphénoïdal, l'infiltration durale y donnant un aspect caractéristique en « queue de comète » (tête de flèche rouge), et qui descend dans la selle turcique (flèche rouge pointillée), refoulant l'hypophyse normale vers le bas.

219



**Fig. 15.9.** C Grosse hypophyse de la femme jeune.

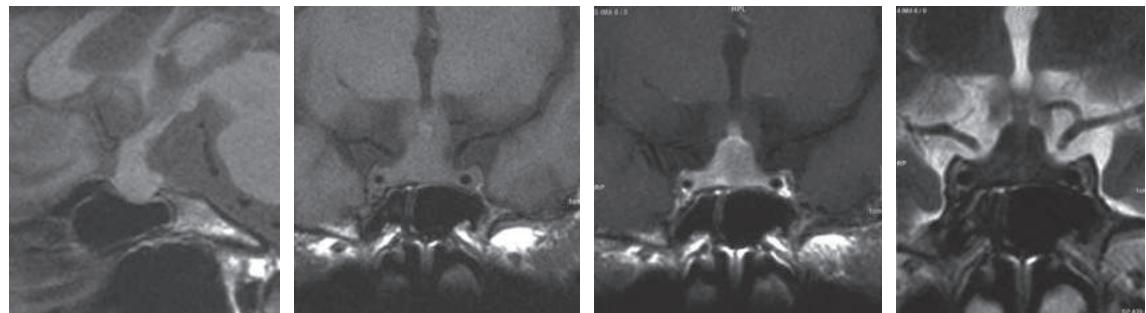
L'hypophyse normale de cette jeune femme bombe vers le haut et « sort » de la selle turcique qui est plate et étroite. L'aspect pourrait en première analyse faire suspecter un adénome à expansion suprasellaire mais, à la différence des adénomes, le tissu hypophysaire est homogène et se rehausse de manière homogène avec le produit de contraste. (Source : CEEDMM, 2021.)



**Fig. 15.10.** **Métastase hypophysaire.**

La lésion, fréquemment intra- et suprasellaire, est souvent à l'origine de céphalées et d'un diabète insipide. Généralement le cancer (cancer du sein, cancer bronchopulmonaire...) est connu. Dans le contexte, le diagnostic est évident. (Source : CEEDMM, 2021.)

220



**Fig. 15.11.** **Hypophysite auto-immune.**

La lésion apparaissant souvent en fin de grossesse ou dans le post-partum, comme c'est le cas chez cette patiente, est fréquemment révélée par des céphalées et des signes d'insuffisance hypophysaire (et parfois un diabète insipide). La selle turque non déformée, l'infiltration de la totalité de la glande (on ne visualise pas l'hypophyse normale), la forte prise de contraste après injection, le contexte permettent de la différencier de l'adénome hypophysaire. (Source : CEEDMM, 2021.)

inutile la réalisation d'un test de restriction hydrique : le diagnostic de diabète insipide central par carence en ADH (ou arginine-vasopressine) est évident.

On rappelle que le test de restriction hydrique, qui doit être fait en milieu hospitalier car il est dangereux, n'est indiqué qu'en cas d'absence de lésion hypothalamo-hypophysaire, pour différencier un diabète insipide central idiopathique (souvent séquellaire d'une neuro-infundibulite passée inaperçue) d'une polydipsie primaire par trouble primitif de la soif.

## II. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un syndrome d'hypersécrétion

### A. Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est une pathologie fréquente (1 à 1,5 % des adultes). La découverte d'une hyperprolactinémie fait chercher (et parfois trouver) un *adénome hypophysaire* — qu'il s'agisse d'un adénome à prolactine ou qu'il s'agisse d'un adénome d'une autre nature, responsable d'une hyperprolactinémie dite de déconnexion.

Mais n'oublions pas que, dans la majorité des cas, *l'hyperprolactinémie est d'origine médicamenteuse*.

#### 1. Signes amenant à chercher une hyperprolactinémie

##### Chez la femme

###### *Galactorrhée*

La galactorrhée est spontanée ou plus souvent uniquement provoquée (dans 80 % des cas). Elle n'est significative que si elle est faite de liquide lactescence et qu'elle survient à distance du post-partum. *La découverte d'une galactorrhée n'est pas synonyme d'hyperprolactinémie* : la grande majorité des femmes consultant pour une galactorrhée ont même une prolactinémie normale. Toutefois, toute galactorrhée impose un dosage de prolactine (10 % des femmes hyperprolactinémiques ont une galactorrhée isolée sans troubles des règles).

###### *Perturbations du cycle menstruel ou infertilité*

L'aménorrhée est le signe le plus fréquent : près de 90 % des femmes ayant une hyperprolactinémie ont une absence totale de règles (aménorrhée) ou une oligoménorrhée (moins de quatre cycles par an) et, dans la moitié des cas, des irrégularités menstruelles ou un allongement progressif des cycles (spanioménorrhée) avaient été notés dans les mois ou les années précédents.

L'hyperprolactinémie inhibe la sécrétion pulsatile de GnRH hypothalamique et, par voie de conséquence, la sécrétion de LH et de FSH (hypogonadisme hypogonadotrope), et perturbe l'ovulation et le développement du corps jaune. On note souvent une baisse de la libido et parfois une dyspareunie liée à la sécheresse vaginale qui indique un effondrement de l'œstradiol. Parfois, les règles sont bien régulières et le tableau clinique se limite à une anovulation (5 % des cas environ) avec une courbe de température plate, une absence de sécrétion de progestérone et une infertilité (20 % des infertilités d'origine hormonale sont liées à une pathologie de la prolactine). Tout trouble des règles à type d'aménorrhée ou d'oligoaménorrhée, toute infertilité justifient donc un dosage plasmatique de la prolactine (cf. Item 38 – Infertilité du couple et Item 42 – Aménorrhée).

##### Chez l'homme

L'hyperprolactinémie peut, rarement, provoquer une galactorrhée ou une gynécomastie — la glande mammaire a besoin d'œstrogènes pour se développer. Plus fréquemment, elle est à l'origine de troubles sexuels : baisse de la libido, voire troubles de l'érection. En fait, ces signes sont souvent inavoués ou négligés par le patient ou son médecin et, si c'est une tumeur volumineuse qui est à l'origine de l'hyperprolactinémie, c'est plus souvent un syndrome tumoral (troubles visuels par compression du chiasma optique, céphalées, etc.) ou encore un panhypopituitarisme qui amènent à suspecter le diagnostic. Quoi qu'il en soit, l'exploration d'un hypogonadisme chez l'homme impose un dosage de prolactine (+++).

### Dans les deux sexes

À long terme, la persistance d'une hyperprolactinémie, du fait des conséquences de l'hypogonadisme, est responsable d'une déminéralisation osseuse et d'un risque d'ostéoporose.

## 2. Stratégie diagnostique devant une hyperprolactinémie

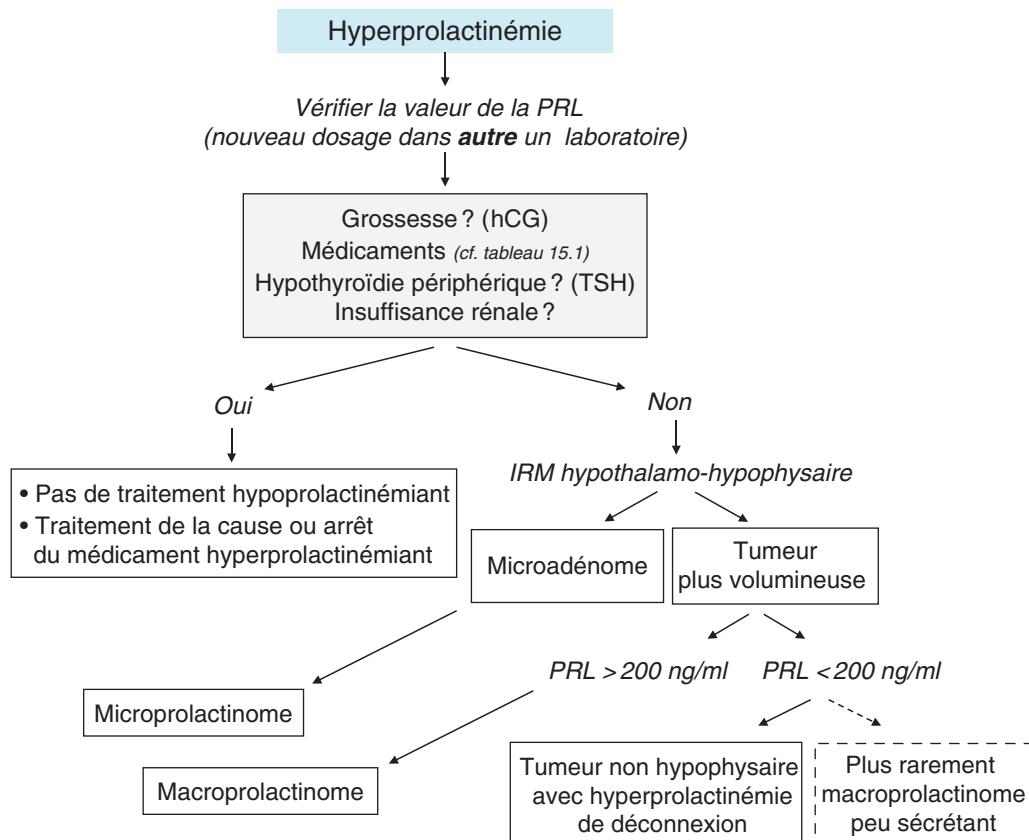
**B** L'hyperprolactinémie, lorsqu'elle dépasse 20 ng/ml chez l'homme comme chez la femme, impose une stratégie diagnostique assez stéréotypée, résumée dans la figure 15.12.

### 1<sup>re</sup> étape – Vérifier la réalité de l'hyperprolactinémie

Un contrôle de la prolactinémie dans un laboratoire d'hormonologie spécialisé est indispensable. En effet, des fausses hyperprolactinémies sont souvent observées, liées aux kits de dosage utilisés dans certains laboratoires non spécialisés.

**C** Parfois, alors même qu'il n'existe aucun symptôme en rapport avec une hyperprolactinémie, le dosage de prolactine (réalisé de façon « systématique ») trouve une valeur élevée, en rapport avec une « macroprolactinémie » (à ne pas confondre avec le macroprolactinome), c'est-à-dire des agrégats de prolactine perturbant le dosage et donnant ce résultat de fausse hyperprolactinémie. La variabilité des résultats du dosage d'une trousse à l'autre est évocatrice. La chromatographie de la prolactine, en séparant la prolactine monomérique de la prolactine présente sous forme polymérique (agrégats de prolactine par des immunoglobulines), permet de corriger l'erreur de dosage — on ne doit tenir compte que de la prolactine monomérique.

222



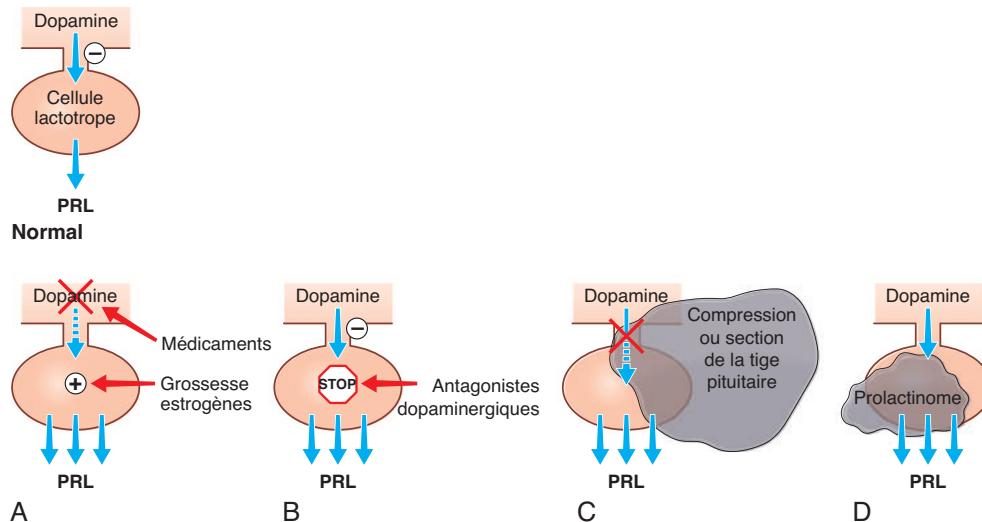
**Fig. 15.12. B** Stratégie diagnostique devant une hyperprolactinémie.

(Source : CEEDMM, 2021.)

## 2<sup>e</sup> étape – Éliminer les hyperprolactinémies de causes générales et médicamenteuses

**B** La grossesse (marqueur hCG), l'hypothyroïdie périphérique (marqueur TSH, cause classique mais très rare d'hyperprolactinémie) et l'insuffisance rénale chronique sont facilement écartées.

Un interrogatoire soigneux permet enfin de s'assurer de l'absence de prise médicamenteuse susceptible d'élever la prolactinémie (fig. 15.13, tableau 15.1).



**Fig. 15.13. B** Physiopathologie des différentes étiologies d'hyperprolactinémie. Normalement la sécrétion de PRL par la cellule lactotrope est freinée en permanence par la dopamine hypothalamique. Une hyperprolactinémie peut être observée dans diverses situations physiologiques et pathologiques.

**A.** La grossesse et les fortes doses d'œstrogènes d'une part, freinent la sécrétion de dopamine et, d'autre part, stimulent directement la production de PRL par la cellule lactotrope normale. **B.** Les antagonistes du récepteur de la dopamine (neuroleptiques +++) s'opposent aux effets de la dopamine sur la cellule lactotrope normale, ce qui défreine la production de PRL. **C.** L'hyperprolactinémie de déconnexion est liée à une interruption du trafic de la dopamine dans la tige pituitaire (section de la tige pituitaire ou compression par une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire) : la cellule lactotrope normale est défreinée, ce qui augmente la production de PRL. **D.** Le prolactinome est une tumeur développée aux dépens des cellules lactotropes, qui s'accompagne d'une production excessive de PRL. PRL : prolactine.

(Source : CEEDMM, 2021, illustration du Pr Philippe Chanson, adapté de : Chanson P. Hyperprolactinémie. EMC, Traité de Médecine Akos. 2018 ; 13(2) : 1-6, Article 1-1300.)

**Tableau 15.1. B** Principales causes médicamenteuses d'hyperprolactinémie.

- Neuroleptiques (phénothiazines, halopéridol, sulpiride)
- Antidépresseurs (tricycliques et IMAO)
- Métoclompramide, dompéridone
- œstrogènes
- Morphiniques
- Vérapamil
- Méthyldopa

(Source : CEEDMM, 2021.)

Fait essentiel, l'hyperprolactinémie secondaire est généralement < 150 ng/ml et n'atteint des valeurs très élevées (200 voire 350 ng/ml) qu'en cas de traitement par neuroleptiques et antiémétiques (dompéridone, sulpiride).

### 3<sup>e</sup> étape – Trouver la lésion hypothalamo-hypophysaire responsable

Lorsque les causes médicamenteuses ou générales sont éliminées, il faut envisager la possibilité d'une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire. Pour cela, une IRM est indiquée pour identifier des lésions tumorales, de taille très variable (cf. supra). Lorsque l'IRM n'est pas disponible ou contre-indiquée, on peut se contenter d'un scanner hypophysaire.

Il peut s'agir d'un *microadénome intrasellaire* (diamètre < 10 mm) souvent intra-hypophysaire ; la prolactinémie est alors modérément augmentée, entre 30 et 100 ng/ml.

À l'opposé, l'examen neuroradiologique peut révéler une *volumineuse tumeur de la région hypophysaire*, comprimant parfois le chiasma optique (et imposant alors la réalisation urgente d'un examen du champ visuel et la mesure de l'acuité visuelle). Cette volumineuse tumeur peut correspondre à :

- un macroadénome à prolactine, ou macroprolactinome ;
- une tumeur d'une autre origine, non prolactinique (à point de départ hypophysaire ou hypothalamique), associée à une hyperprolactinémie de déconnexion hypothalamo-hypophysaire (cf. fig. 15.13).

La distinction entre ces deux étiologies est difficile.

En cas de tumeur non prolactinique avec hyperprolactinémie de déconnexion, la prolactinémie est très rarement supérieure à 150–200 ng/ml.

En cas de prolactinome, la prolactine est fonction de la masse tumorale — si > 150–200 ng/ml, il s'agit quasi obligatoirement d'un prolactinome ; mais si < 150–200 ng/ml, ce peut être un prolactinome peu sécrétant mais c'est plus généralement une tumeur non prolactinique.

**C** L'évolution de la masse tumorale (et non pas de la prolactinémie) sous agoniste dopamnergique peut aider à faire la distinction : la lésion diminuera de taille si c'est un prolactinome et restera de taille identique si c'est une tumeur non prolactinique. Cette distinction est indispensable car dans le second cas une prise en charge chirurgicale est généralement nécessaire... alors qu'en cas de macroprolactinome, c'est plutôt le traitement médicamenteux (agonistes dopaminergiques) qui sera choisi.

**A** L'évaluation des autres fonctions hypophysaires est indispensable en cas de lésion hypophysaire tumorale (cf. infra).

## B. Acromégalie (excès d'hormone de croissance, GH)

### 1. *Syndrome dysmorphique et diagnostic*

Le syndrome dysmorphique de l'acromégalie peut amener à évoquer le diagnostic (fig. 15.14). Les extrémités (mains, pieds) sont élargies, les doigts sont élargis, épaisse, boudinés et la peau de la paume des mains et de la plante des pieds est épaisse. Le patient a dû faire élargir bague ou alliance et a changé de pointure. Le visage est caractéristique : le nez est élargi, épais. Les pommettes sont saillantes, le front bombé, les lèvres épaisses, les rides sont marquées. Il existe une tendance au prognathisme. La comparaison avec des photographies antérieures met en évidence la transformation lente, insidieuse sur plusieurs années (à l'anamnèse, les premiers troubles de la maladie remontent généralement à 5 à 10 ans auparavant), ce qui explique que l'entourage ou le médecin traitant n'aient rien remarqué.

Si l'acromégalie est ancienne, les déformations peuvent aussi toucher le reste du squelette : cyphose dorsale, sternum projeté en avant, voire aspect exceptionnel du polichinelle.



**Fig. 15.14. A Acromégalie.**

Mains d'un homme acromégale (noter la comparaison avec la main d'un adulte normal; le patient a dû faire élargir sa bague à deux reprises). Syndrome dysmorphique de l'acromégalie. (Source : CEDMM, 2021.)

## 2. Signes fonctionnels et généraux

Au syndrome dysmorphique s'associent des signes fonctionnels et généraux, tels que :

- sueurs, surtout nocturnes, malodorantes ;
- céphalées (que l'adénome hypophysaire en cause soit volumineux ou non) ;
- paresthésies des mains, voire authentique syndrome du canal carpien ;
- douleurs articulaires pouvant conduire à consulter ;
- asthénie fréquente ; parfois syndrome dépressif ;
- une HTA, trouvée chez près d'un acromégale sur deux.

Le patient (ou surtout son entourage) se plaint parfois d'un ronflement nocturne et l'interrogatoire de l'entourage amène parfois à évoquer un authentique syndrome d'apnées du sommeil, avec pauses respiratoires nocturnes et endormissement diurne, qu'il faut authentifier par une polysomnographie.

Ces symptômes sont non spécifiques et leur progression lente explique le retard au diagnostic classique. Il faut donc envisager le diagnostic et faire un dépistage biologique lorsqu'un patient présente au moins deux comorbidités telles qu'asthénie, prise pondérale, sueurs, ronflement (SAS), syndrome du canal carpien, diabète de type 2, arthralgies diffuses.

## 3. Complications de l'acromégalie

Les complications de l'acromégalie peuvent révéler la maladie et doivent être recherchées.

### Complications cardiovasculaires

Observation fréquente d'une hypertrophie myocardique (septum et paroi postérieure du ventricule gauche) à l'échographie, avec parfois un simple dysfonctionnement diastolique (trouble de la compliance) et un débit cardiaque basal augmenté (syndrome hyperkinétique). Si l'atteinte cardiaque évolue, un tableau d'insuffisance cardiaque congestive se constitue, responsable de signes fonctionnels survenant d'abord à l'effort puis permanents. Les complications cardiovasculaires sont la première cause de mortalité des acromégales.

### Arthropathie acromégalique périphérique

Elle touche typiquement les grosses articulations : genoux, épaules, mains, poignets et hanche. Les arthralgies sont de rythme mécanique mais aussi parfois inflammatoire. À la radiographie,

les interlignes articulaires sont élargis ; on note la présence d'ostéophytes exubérants, d'ossifications des insertions tendineuses.

Le rhumatisme acromégalique touche surtout le rachis : lombalgies de type mécanique le plus souvent.

**C** À la radiographie, on observe la classique spondylose d'Erdheim (coulées ostéophytiques antérieures et latérales des corps vertébraux, aspect biconcave des vertèbres et concavité exacerbée du mur vertébral postérieur).

### Diabète ou intolérance au glucose

**A** Le diabète ou l'intolérance au glucose sont fréquents.

### Syndrome d'apnées du sommeil

Ce syndrome est présent chez plus des deux tiers des malades. Les apnées sont obstructives ou mixtes.

### Autres

Organomégalie (hépatomégalie, splénomégalie, etc.). Les goitres, souvent multinodulaires, sont fréquents.

Des polypes du côlon sont trouvés de façon plus fréquente (coloscopie régulière).

## 4. Diagnostic biologique de l'acromégalie

226

- **B** Le test de dépistage qui permet le diagnostic en cas de suspicion clinique est le dosage d'IGF-1. Il doit être interprété en fonction de l'âge.
- Le dosage isolé de la GH :
  - il n'a pas de valeur diagnostique car la sécrétion de GH chez le sujet normal est variable dans le nycthémère ;
  - **C** la concentration de GH est tantôt basse, indétectable, tantôt (et cela de façon brève, durant quelques minutes) très élevée (le pic pouvant atteindre 10 à 20 ng/ml).
- **B** Le diagnostic :
  - repose donc sur la mise en évidence d'une absence de freinage de la GH lors de l'hypoglycémie provoquée par voie orale (HGPO) ;
    - **C** en effet :
      - chez un sujet normal, la GH s'abaisse toujours au-dessous de 0,4 ng/ml (1 mUI/l) après HGPO, alors qu'elle reste supérieure à 0,4 ng/ml chez l'acromégale ;
      - parfois une réponse paradoxale de la GH (stimulation) est présente chez l'acromégale.

## 5. Nécessité du triple bilan

- B** Une fois le diagnostic établi, un triple bilan est nécessaire :
- un bilan tumoral, afin de mettre en évidence si l'adénome responsable de l'hypersécrétion est un microadénome ou un macroadénome (cf. supra) ;
  - un bilan du retentissement fonctionnel hypophysaire de la tumeur, afin de vérifier si, en plus de l'hypersécrétion de GH, l'adénome n'est pas responsable d'une altération des autres fonctions hypophysaires (cf. infra) et d'une cosécrétion fréquente de prolactine ;
  - un bilan du retentissement de l'acromégalie, à la recherche des complications de la maladie.

## C. Hypercortisolisme (ou syndrome de Cushing)

**A** Le syndrome de Cushing est l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques engendrées par un excès chronique de glucocorticoïdes. En dehors des causes iatrogènes (corticothérapie), les adénomes hypophysaires corticotropes (maladie de Cushing) sont la cause la plus fréquente du syndrome de Cushing.

### 1. Tableau clinique et diagnostic

Le tableau clinique fait évoquer le diagnostic (pour exemple : [fig. 15.15](#); cf. aussi Item 224 – Hypertension artérielle de l'adulte).

#### Anomalies morphologiques

Ces anomalies sont acquises (comparaison avec des photographies antérieures).

#### Signes spécifiques

Les signes spécifiques sont les *signes secondaires à l'effet catabolique et antianabolique* des glucocorticoïdes sur le métabolisme protidique. L'amyotrophie prédomine au niveau des ceintures et de l'abdomen et peut être responsable d'une fatigabilité à la marche. Elle est parfois discrète (mancœuvre du tabouret). L'atrophie cutanée et sous-cutanée est responsable d'une lenteur à la cicatrisation.



**Fig. 15.15. A** Patient atteint d'un syndrome de Cushing ACTH-dépendant.

Noter l'obésité faciotronculaire, les vergetures pourpres abdominales et l'amyotrophie des quadriceps. (Source : CEDDM, 2021.)

La peau (dos des mains) est amincie (en « feuille de papier à cigarette »). Des ecchymoses surviennent au moindre choc. Les vergetures cutanées sont larges ( $> 1$  cm), pourpres, orientées horizontalement sur les flancs et à la racine des membres, ou à disposition radiaire dans la région mammaire et péri-ombilicale. La peau du visage est érythrosique, congestive avec varicosités et télangiectasies.

### **Signes moins spécifiques**

La prise pondérale est modérée, généralement d'une dizaine de kilogrammes, et présente une topographie particulière, faciotronculaire (modification de la répartition des graisses), respectant les extrémités. Le visage devient arrondi, bouffi, avec une hypertrophie des boules de Bichat. On note un comblement des creux sus-claviculaires et un aspect en « bosse de bison » au niveau de la nuque, ainsi qu'une augmentation du rapport taille/hanche. Enfin, cette obésité contraste avec une amyotrophie des membres.

### **Autres anomalies morphologiques**

Elles sont moins spécifiques :

- les symptômes d'hyperandrogénie :
  - ils se limitent généralement à un hirsutisme modéré (duvet de la lèvre supérieure, poils fins parsemés au niveau du menton, ébauche de favoris) et à une séborrhée du visage et du cuir chevelu avec des lésions acnéiques;
  - **C** ces dernières ne tiennent pas au cortisol (qui est dénué d'effet androgénique) mais à diverses causes du syndrome de Cushing qui peuvent s'associer à une sécrétion d'androgènes surrénaux ou ovariens (SOPK secondaire);
- **A** des œdèmes des membres inférieurs sont parfois notés.

228

## **2. Autres manifestations cliniques**

D'autres manifestations cliniques peuvent être associées aux anomalies morphologiques :

- l'ostéoporose, le plus souvent asymptomatique (ostéodensitométrie) mais parfois responsable de fractures pathologiques, volontiers costales ou vertébrales (cf. Item 128 – Ostéopathies fragilisantes);
- des troubles gonadiques par déficit gonadotrope :
  - spioménorrhée, voire aménorrhée secondaire, sans bouffées de chaleur chez la femme;
  - baisse de la libido et impuissance chez l'homme;
- l'hypertension artérielle, généralement modérée;
- des troubles psychiatriques de nature variable :
  - irritabilité;
  - anxiété;
  - insomnie nocturne;
  - tendance dépressive;
  - exceptionnellement, tableau psychiatrique aigu, à type de psychose hallucinatoire et tendance suicidaire, qui se voit surtout lors des hypercortisolismes intenses.

## **3. Anomalies biologiques non spécifiques**

L'intolérance aux glucides est fréquente ; le diabète sucré est retrouvé chez un tiers des patients lorsque l'on fait une HGPO.

## 4. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique permet d'affirmer l'hypercortisolisme.

### Mise en évidence de la sécrétion excessive de cortisol

**B** Le dosage plasmatique du cortisol matinal n'a pas d'intérêt diagnostique (chevauchement des valeurs normales et de celles rencontrées dans le syndrome de Cushing) : une cortisolémie normale le matin n'élimine pas le diagnostic (+++) et, à l'inverse, en conditions de stress, la cortisolémie est souvent élevée, pouvant faussement faire évoquer un syndrome de Cushing. De plus, la contraception œstroprogestative augmente artificiellement la cortisolémie source d'erreur diagnostique.

La mesure du *cortisol libre urinaire* (CLU) permet d'apprécier indirectement la quantité de cortisol produite sur l'ensemble du nycthémère (mesure réalisée sur plusieurs jours consécutifs car la sécrétion peut être fluctuante d'un jour à l'autre). Elle nécessite d'être bien expliquée au patient — jeter les premières urines de la miction du matin au lever le premier jour et commencer le recueil à partir de ce moment et ce jusqu'au lendemain matin en y intégrant les urines de la première miction du matin. Réalisée dans de bonnes conditions, elle est très pertinente. Malheureusement, c'est rarement le cas et elle peut s'avérer faussement normale ou faussement élevée.

### Rupture du rythme circadien de sécrétion du cortisol

**C** Le dosage du cortisol à minuit, moment où la concentration est physiologiquement minimale, ne peut être réalisé que dans le cadre d'une hospitalisation :

- une cortisolémie à minuit basse élimine un hypercortisolisme ;
- à l'inverse, une cortisolémie à minuit élevée est en faveur du diagnostic.

De plus en plus de centres proposent la réalisation de dosages du cortisol salivaire à minuit, qui a l'avantage de pouvoir être fait en ambulatoire mais n'est pas actuellement remboursé par l'assurance maladie.

### Perte de rétrocontrôle

On observe la perte de rétrocontrôle des glucocorticoïdes exogènes sur la sécrétion d'ACTH hypophysaire (et donc de cortisol) suite à une absence de freinage.

**B** Plusieurs modalités de « freinage » surrénalien peuvent être proposées. Elles utilisent un glucocorticoïde de synthèse très puissant, la dexaméthasone, qui n'est pas reconnue lorsque l'on dose le cortisol dans le sang ou dans les urines.

### Test de freinage « minute » (+++)

Le test de freinage minute est le plus simple et peut être réalisé en ambulatoire.

La cortisolémie est mesurée le matin entre 6 et 8 h, après la prise orale de 1 mg de dexaméthasone la veille à 23 h.

Ce test permet de dépister la très grande majorité des syndromes de Cushing (grande sensibilité) mais sa spécificité est moins satisfaisante.

**C** Des faux positifs (c'est-à-dire une absence de freinage) surviennent chez 10 à 20 % des sujets indemnes de syndrome de Cushing. On sera méfiant vis-à-vis de la contraception œstroprogestative qui augmente artificiellement la cortisolémie et des inducteurs enzymatiques qui accélèrent le métabolisme de la dexaméthasone.

Le test est en faveur du diagnostic d'hypercortisolisme non freinable si la cortisolémie ne s'abaisse pas au-dessous du seuil de 18 ng/ml [50 nmol/l].

## Test de freinage « faible »

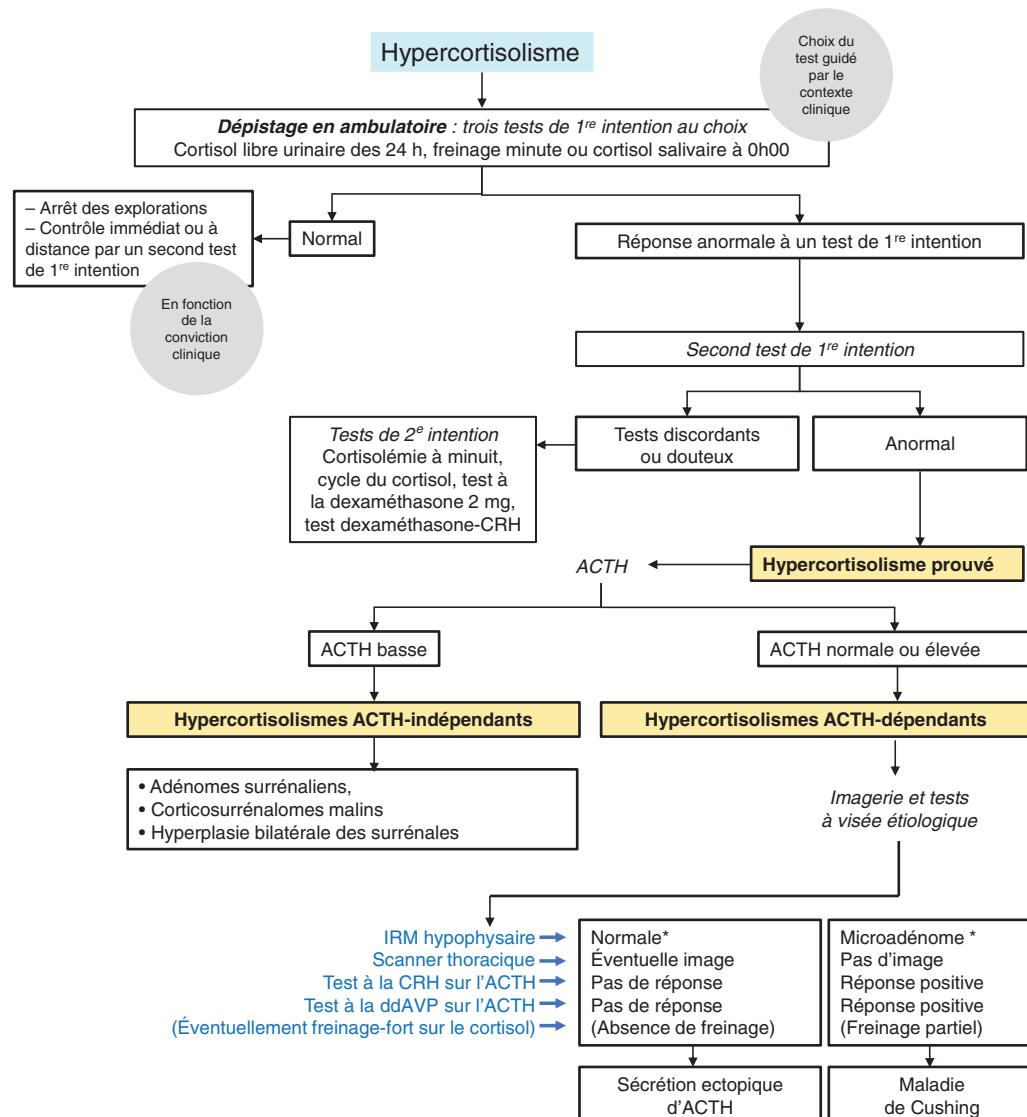
Ce test est également appelé freinage « standard ».

Une dose de 0,5 mg de dexaméthasone est administrée toutes les 6 heures (soit 2 mg par jour) pendant 2 jours. Les critères de jugement sont les mêmes que précédemment.

## Stratégie d'exploration paraclinique

**A** En dehors des cas cliniquement évidents, le diagnostic doit s'effectuer en deux phases (fig. 15.16) : tests de première intention puis tests de deuxième intention.

En première intention, en cas de suspicion de syndrome de Cushing, un test doit être réalisé parmi les trois tests suivants : freinage minute par 1 mg de dexaméthasone, cortisol salivaire à minuit, cortisol libre urinaire des 24 heures.



**Fig. 15.16.** Schéma du diagnostic biologique et étiologique de l'hypercortisolisme.

\* En cas de doute (IRM normale et tests discordants) → Cathétérisme des sinus pétreux. (Source : CEEDMM, 2021.)

On préfère : le cortisol libre urinaire des 24 heures en cas de syndrome de Cushing cliniquement évident voire sévère ; le freinage minute en cas de forme moins évidente en raison de sa

très bonne sensibilité ; le cortisol libre urinaire des 24 heures ou le cortisol salivaire à minuit en cas de prise d'œstroprogesteratifs.

Lorsqu'un test de première intention est normal, la réalisation immédiate ou à distance d'un second test de première intention sera discuté en fonction du degré de suspicion clinique.

Lorsqu'un test de première intention est anormal, la réalisation immédiate d'un second test de première intention est recommandée.

## 5. Diagnostic étiologique

**B** Ce diagnostic permet d'affirmer l'origine hypophysaire de l'hypercortisolisme (cf. fig. 15.16).

L'hypercortisolisme étant établi (absence de freinage, absence de rythme nyctéméral du cortisol plasmatique et/ou CLU élevé), la première étape de l'enquête étiologique consiste à établir si l'hypercortisolisme dépend ou non de l'ACTH. Cette étape repose sur le dosage de l'ACTH plasmatique :

- une concentration d'ACTH effondrée est en effet évocatrice d'un syndrome de Cushing d'origine surrénalienne (adénome ou corticosurrénalome malin) ; elle impose alors la réalisation d'un scanner des surrénales ;
- des concentrations d'ACTH dans les valeurs normales (non effondrées, c'est-à-dire inappropriées en présence d'un hypercortisolisme) ou élevées sont en faveur d'un syndrome de Cushing ACTH-dépendant.

**C** Si le syndrome de Cushing est ACTH-dépendant, il faut alors en affirmer l'origine hypophysaire (adénome corticotrope) et éliminer une sécrétion ectopique non hypophysaire d'ACTH.

Cette étape peut être particulièrement difficile car les adénomes corticotropes responsables de la maladie de Cushing sont généralement de petite taille (microadénomes). Leur mise en évidence à l'IRM peut donc ne pas être possible. Par ailleurs, les tumeurs neuroendocrines non hypophysaires responsables d'une sécrétion ectopique d'ACTH sont parfois elles aussi de très petite taille et difficiles à mettre en évidence avec les moyens radiologiques conventionnels (tumeurs carcinoïdes « occultes »). Dans la mesure où les concentrations d'ACTH sont souvent dans les mêmes zones au cours des deux pathologies, il faut souvent avoir recours à des tests plus sophistiqués. Les arguments en faveur de l'adénome hypophysaire corticotrope à l'origine de l'hypersécrétion d'ACTH (maladie de Cushing) sont :

- la présence d'un microadénome à l'IRM (dans la moitié des cas seulement), beaucoup plus rarement d'un macroadénome ;
- le résultat de différents tests biologiques, qui peuvent être utilisés pour distinguer les adénomes hypophysaires des tumeurs ectopiques ACTH-sécrétantes :
  - test de freinage *fort* (2 mg de dexaméthasone toutes les 6 heures pendant 2 jours ou 8 mg de dexaméthasone en une prise à minuit) ;
  - test à la CRH ;
  - test à la dDAVP (desmopressine) ;
- en cas de doute, un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs avec dosage de l'ACTH peut être réalisé.

## 6. Éliminer les « pseudo-Cushing » par hypercortisolisme fonctionnel

**B** Le principal diagnostic différentiel des syndromes de Cushing ACTH-dépendants est constitué par les « pseudo-Cushing » par hypercortisolisme fonctionnel ACTH-dépendant modéré.

Ce sont le stress intense, les dépressions sévères, les psychoses et l'alcoolisme qui activent l'axe corticotrope et qui s'accompagnent d'une résistance relative et réversible aux glucocorticoïdes.

Ces « pseudo-Cushing » sont marqués cliniquement par un syndrome de Cushing modéré, avec des signes cliniques cataboliques (cutanés, musculaires, osseux) faibles ou absents. Biologiquement, les patients présentent :

- des anomalies modérées aux tests de première ligne (cortisol libre urinaire, freinage minute par 1 mg de dexaméthasone) ;

- C une concentration plasmatique d'ACTH qui n'est pas freinée.

L'épreuve du temps et la réévaluation clinique et biologique des patients à distance, éventuellement après mise en route d'un traitement psychotrope adapté ou après sevrage alcoolique, permettent souvent de trancher.

### III. Découverte de l'adénome hypophysaire devant un tableau d'insuffisance antéhypophysaire

- A La présence d'un adénome hypophysaire peut être à l'origine d'une insuffisance antéhypophysaire. Le diagnostic est rendu difficile par le fait que son début est souvent insidieux.

#### Attention !

Un adénome hypophysaire ne s'accompagne jamais d'un diabète insipide (sauf en postopératoire ou à l'occasion d'une apoplexie hypophysaire). La présence d'un diabète insipide chez un patient porteur d'une lésion hypothalamo-hypophysaire doit donc impérativement faire rechercher une autre étiologie que l'adénome hypophysaire (cf. supra le diagnostic différentiel des adénomes en imagerie) (+++).

#### A. Aspect clinique caractéristique du panhypopituitarisme chez l'adulte

232

Le faciès est pâle, un peu « vieillot ». La dépigmentation des aréoles mammaires et des organes génitaux externes est constante. La peau est mince, froide, sèche. Les rides au niveau du front et de la partie externe des orbites sont fines. Les cheveux sont fins et soyeux. La dépilation est complète au niveau des aisselles et du pubis (signe intéressant chez les sujets de moins de 60 ans), consécutive à l'absence d'androgènes surrénaux et gonadiques (fig. 15.17).



**Fig. 15.17.** A Insuffisance antéhypophysaire marquée par l'absence de barbe, des cheveux fins et secs, des rides fines, une dépilation axillaire et pubienne.

## B. Signes liés aux déficits des fonctions hypophysaires

### 1. Signes liés à l'insuffisance gonadotrope

#### Chez l'homme

À l'interrogatoire, on note une disparition de la libido, responsable parfois de troubles de l'érection. À l'examen, la pilosité du visage est raréfiée, les testicules sont petits et mous à la palpation. Le patient est généralement infertile.

#### Chez la femme

L'aménorrhée, précédée parfois d'irrégularités menstruelles classiquement sans bouffées de chaleur, est un signe extrêmement fréquent. La patiente est généralement infertile. La carence en œstradiol est à l'origine d'une atrophie des muqueuses vaginales et vulvaires, responsable d'une dyspareunie.

#### Dans les deux sexes

L'hypogonadisme prolongé provoquera une déminéralisation osseuse et une ostéoporose.

#### Autres signes

Lorsque le déficit est apparu avant la puberté, au tableau clinique précédent s'associe la présence d'un impubérisme (absence de puberté) ou d'un retard pubertaire, voire d'un retard de croissance si le déficit est associé à un déficit en GH.

### 2. Signes liés au déficit corticotrope

Ce déficit est responsable d'une asthénie importante et d'une tendance à l'hypotension. Un amaigrissement est souvent noté, associé à une anorexie. Il expose à un risque d'hypoglycémie de jeûne et d'hyponatrémie.

**C** Le déficit en cortisol est responsable d'une réduction de la néoglucogenèse hépatique et donc d'un risque d'hypoglycémie de jeûne.

Inversement, la couche glomérulée de la surrénale, qui est sous le contrôle de l'axe rénine-angiotensine, n'est pas affectée par le déficit en ACTH; il n'y a, par conséquent, pas de déficit sévère en aldostérone. Il n'y a donc pas de perte de sel ni de tendance à l'hyperkaliémie et à l'acidose lors des déficits corticotropes, contrairement aux insuffisances surrénauliennes primitives (cf. Item 245 – Insuffisance surrénale).

De même, l'hyponatrémie observée dans les insuffisances hypophysaires est une hyponatrémie de dilution liée à une sécrétion inappropriée d'ADH, non associée à un déficit volémique et donc sans insuffisance rénale fonctionnelle, contrairement à ce qui est observé dans la maladie d'Addison (cf. Item 27 – Désordres hydroélectrolytiques). Le déficit corticotrope est parfois très bien toléré et celui-ci n'est alors découvert que lors de l'évaluation hormonale d'un patient porteur d'une lésion hypothalamo-hypophysaire. Cependant, le déficit corticotrope peut mettre la vie en danger par un collapsus cardiovasculaire vasoplégique dans la mesure où le patient perd sa réponse vasopressive au stress — les facteurs de décompensation sont en particulier infectieux, traumatique ou chirurgical —, qu'il développe des hypoglycémies et qu'une hyponatrémie peut apparaître.

### 3. Signes liés au déficit thyréotrope

**A** Ce déficit entraîne une carence en hormones thyroïdiennes d'intensité variable, mais très souvent moins sévère que celle observée au cours des hypothyroïdies périphériques. Les signes d'hypothyroïdie sont par conséquent d'intensité modérée.

### 4. Signes liés au déficit somatotrope

#### Chez l'adulte

*L'absence de sécrétion de GH n'a pas de conséquence clinique évidente*, sauf une diminution de la masse et de la force musculaires, une tendance à l'adiposité abdominale, une fatigue et une diminution de la qualité de vie.

#### Chez l'enfant (+++)

Le déficit en GH est responsable d'un *retard de croissance*<sup>4</sup>. Les accidents hypoglycémiques chez l'enfant, conséquence des déficits somatotrope et corticotrope, sont très fréquents et souvent révélateurs.

## C. Bilan hypophysaire fonctionnel

**C** Ce bilan permet de confirmer le diagnostic clinique d'insuffisance antéhypophysaire.

234

### 1. Déficit corticotrope

Le test de référence pour la mise en évidence d'un déficit corticotrope est l'hypoglycémie insulinaire.

#### Hypoglycémie insulinaire

En cas d'insuffisance corticotrope, le cortisol ne s'élève pas au-delà de 185 ng/ml [500 nmol/l], à condition que la glycémie au cours de l'hypoglycémie insulinaire se soit abaissée à moins de 2,2 mmol/l [0,40 g/l] — mais une hypoglycémie est parfois difficile à obtenir chez l'obèse. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance coronarienne et de comitialité.

#### Autres tests

Compte tenu des inconvénients de l'hypoglycémie insulinaire, d'autres tests plus simples sont parfois utilisés.

#### Simple dosage de la cortisolémie

**B** Les performances de ce dosage seul sont médiocres, ce qui explique qu'un test dynamique soit indispensable dans la majorité des cas. Néanmoins, une cortisolémie du matin inférieure à 50 ng/ml [140 nmol/l] affirme l'insuffisance corticotrope et une cortisolémie au-dessus de 135 ng/ml [365 nmol/l] l'élimine.

**C** Entre les deux, seuls des tests dynamiques permettront d'affirmer ou d'inflammer le diagnostic d'insuffisance corticotrope.

<sup>4</sup> Pour le détail des signes cliniques et biologiques : cf. Item 53 dans le référentiel de Pédiatrie du Collège national des professeurs de pédiatrie dans la même collection.

### **Test au Synacthène® immédiat 0,250 mg**

- B** Le seul critère de réponse normale (affirmant l'intégrité corticotrope) est un seuil de cortisolémie après Synacthène® immédiat > 180 ng/ml [500 nmol/l] — le seuil est adapté à la méthode de dosage.
- C** Son rationnel repose sur l'atrophie corticosurrénale qui s'installe en cas de déficit prolongé (> 3 mois) : dans ce cas, la surrénale qui est saine répondra à une injection ponctuelle d'ACTH mais de manière insuffisante (< 180 ng/ml). Dans la période postopératoire immédiate ou chez les patients ayant une insuffisance corticotrope partielle, la réponse peut être faussement normale.

## **2. Déficit thyréotrope**

**B** Le déficit en TSH ne peut pas être mis en évidence par un dosage de TSH — concentrations de TSH le plus souvent normales chez les patients présentant une authentique hypothyroïdie secondaire ou déficit thyréotrope.

Le seul dosage permettant réellement de faire le diagnostic d'hypothyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire est donc la mise en évidence d'une diminution de la concentration plasmatique de T4 libre, sans élévation de celle de TSH. La mesure de la T3 libre est moins utile car elle est fréquemment normale.

## **3. Déficit gonadotrope**

### **Chez la femme**

#### *Avant la ménopause*

Le diagnostic d'une insuffisance gonadotrope est essentiellement clinique : il est établi sur l'existence d'une aménorrhée ou d'une oligoménorrhée associées à des signes de déprivation oestrogénique (baisse de la libido, sécheresse vaginale, dyspareunie, etc.). Typiquement, l'œstradiol plasmatique est bas, alors que les gonadotrophines, en particulier la FSH, ne sont pas élevées (parfois basses ou dans les valeurs « normales »).

**C** Les tests dynamiques (test à la GnRH, anciennement dénommée LHRH) n'ont pas d'intérêt.

#### *Après la ménopause*

**B** Le diagnostic est établi sur le dosage basal des gonadotrophines : elles sont basses ou dans les valeurs correspondant aux femmes jeunes, alors qu'on les attend élevées chez la femme ménopausée.

### **Chez l'homme**

Le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope est établi sur la présence de troubles sexuels (baisse de la libido) associés à une concentration basse de testostérone, sans élévation des gonadotrophines (en particulier de FSH) qui sont basses ou dans les valeurs « normales ».

**C** Le test à la GnRH n'offre aucun intérêt diagnostique.

**B** Il faut aussi savoir que l'hyperprolactinémie peut, en soi, être responsable d'un déficit gonadotrope fonctionnel (cf. supra). Dans ce cas, la correction de l'hyperprolactinémie permet de restaurer une fonction gonadotrope et donc gonadique normale.

#### 4. Déficit somatotrope

##### Déficit en hormone de croissance chez l'enfant (+++)

Le diagnostic est établi devant un retard de croissance et une absence de réponse adéquate à la stimulation de la GH par différents tests, en particulier celui de l'hypoglycémie insulinique.

##### Chez l'adulte

**C** Le déficit en GH est le plus fréquent de tous les déficits hypophysaires puisqu'il est présent dès qu'une, au moins, des autres hormones antéhypophysaires est déficiente. Faire le diagnostic de déficit en hormone de croissance n'a réellement d'intérêt que dans l'hypothèse de la mise en route d'un traitement par GH chez l'adulte. Si un traitement par GH est envisagé, il faut pouvoir disposer des résultats d'au moins deux tests de stimulation de la GH. Les tests généralement recommandés chez l'adulte sont l'hypoglycémie insulinique ou le test associant la GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone*) avec l'arginine.

### D. Diabète insipide

**A** Le diabète insipide central peut survenir après chirurgie d'un adénome hypophysaire ou bien en cas de lésion non adénomateuse de la région hypothalamo-hypophysaire. Il est caractérisé par une polyurie hypotonique supérieure à 3 litres par 24 heures chez l'adulte. Sa présence avant une chirurgie hypophysaire élimine le diagnostic d'adénome hypophysaire et fait plutôt évoquer les diagnostics différentiels évoqués plus haut.

**C** Le diabète insipide est :

- le plus souvent secondaire à un défaut de synthèse de la vasopressine (ou ADH) : diabète insipide central;
- parfois à une résistance à la vasopressine : diabète insipide néphrogénique;
- une anomalie de la soif (polydipsie primaire);
- ou une destruction précoce de la vasopressine par une enzyme placentaire (diabète insipide gestationnel, très rare).

Un interrogatoire minutieux doit rechercher :

- la persistance nocturne de la polyurie, bon signe d'organicité;
- préciser le début et l'ancienneté des troubles;
- la présence de réveils nocturnes;
- la notion de prise médicamenteuse;
- le caractère éventuellement familial du trouble.

L'examen clinique nécessite la mesure du poids, de la pression artérielle et, surtout, la quantification nycthemérale des boissons et de la diurèse. Des signes de déshydratation, un éventuel globe vésical, des signes d'hypersécrétion ou d'hyposécrétion hormonale hypophysaire, un syndrome tumoral, des signes de granulomatose ou de cancer doivent être recherchés.

Dans les formes sévères, le diagnostic de diabète insipide est porté sur la clinique et des dosages biologiques de base (osmolalité urinaire < 200 mOsmol/kg H<sub>2</sub>O et natrémie > 145 mmol/l), le plus souvent associé à un test thérapeutique à la desmopressine et à une IRM hypophysaire.

Dans les formes partielles (osmolalité urinaire comprise entre 300 et 800 mOsmol/kg H<sub>2</sub>O), le test de restriction hydrique garde un intérêt, couplé au dosage de la vasopressine ou de la copeptine. Ces examens doivent être faits en milieu spécialisé.

Le diabète insipide central par déficit en vasopressine doit être différencié des diabètes insipides néphrogéniques par résistance rénale à la vasopressine (syndrome polyuro-polydipsique à vasopressine élevé). Les diabètes insipides néphrogéniques sont parfois familiaux et génétiquement déterminés mais le souvent plus acquis et secondaires à :

- une affection rénale ;
- une hypercalcémie ;
- une hypokaliémie ;
- une cause iatrogène : lithium (+++), 12 à 40 % des cas.

L'IRM hypophysaire recherche d'une part un hypersignal spontané de la posthypophyse signant la présence de vasopressine, d'autre part une anomalie de l'hypophyse ou de la tige hypophysaire.

Un diabète insipide central acquis de révélation brutale doit évoquer un craniopharyngiome ou un germinome avant 30 ans et une métastase après 50 ans. Les traumatismes crâniens se compliquent dans 15 à 20 % des cas d'hypopituitarisme, dont 2 % de diabète insipide.

Les principales causes de diabète insipide sont résumées dans le [tableau 15.2](#).

Le traitement des diabètes insipides centraux repose sur l'apport d'un substitut de la vasopressine, la desmopressine. En son absence, il est impératif que le patient boive autant qu'il le souhaite (souvent plusieurs litres par jour afin d'éviter une déshydratation sévère caractérisée biologiquement par une hypernatrémie).

**Tableau 15.2. C Causes des diabètes insipides centraux par déficit en vasopressine.**

Acquis	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tumorale :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 30 ans : craniopharyngiome, germinome</li> <li>• &gt; 50 ans : métastase (++)</li> </ul> </li> <li>– Post-traumatique ou post-chirurgical</li> <li>– Inflammatoire, auto-immune, granulomateuse (histiocytose X chez l'enfant; sarcoïdose chez l'adulte)</li> <li>– Infectieuse</li> <li>– Ischémique ou anoxique : choc, syndrome de Sheehan</li> <li>– Syndromes malformatifs ou dégénératifs</li> <li>– Toxique</li> <li>– Idiopathique</li> </ul>
Familiaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Génétiquement déterminés, très rares</li> </ul>

(Source : CEDDM, 2021.)

## E. Imagerie

**A** La mise en évidence d'un déficit hypophysaire isolé ou multiple impose la réalisation d'une IRM à la recherche d'une lésion hypothalamo-hypophysaire.

### Points clés

- Un adénome hypophysaire avec expansion suprasellaire peut comprimer le chiasma optique et donner des troubles visuels à type d'hémianopsie bitemporale.
- L'IRM est l'examen de référence et met en évidence soit un microadénome (< 10 mm de diamètre) soit un macroadénome (> 10 mm).
- L'hyperprolactinémie est souvent secondaire à un adénome à prolactine, mais elle peut aussi être consécutive à la prise de médicaments (++) ou à la présence d'une tumeur non prolactinique comprimant la tige pituitaire (hyperprolactinémie de déconnexion).
- Le diagnostic d'acromégalie, suspecté cliniquement, repose sur la mise en évidence d'une augmentation de la concentration d'IGF-1 et, éventuellement, sur l'absence de freinage de la GH à moins de 0,4 ng/ml après HGPO.



- La découverte d'un hypercortisolisme (syndrome de Cushing) est prouvée par au moins deux anomalies biologiques telles que l'augmentation du cortisol libre urinaire, la présence d'un cortisol salivaire véspéral élevé et/ou le freinage à la dexaméthasone (freinage minute) anormal. Elle impose un diagnostic étiologique reposant sur l'ACTH : si l'ACTH est élevée ou normale (non effondrée), il peut s'agir d'un adénome hypophysaire à ACTH (maladie de Cushing) ou d'une sécrétion ectopique d'ACTH.
- Une insuffisance antéhypophysaire doit être recherchée chez tout patient porteur d'un adénome hypophysaire. Sur le plan hormonal, le diagnostic repose sur une absence de réponse satisfaisante du cortisol et de la GH aux tests de stimulation, et sur une baisse de la T4 libre et des stéroïdes sexuels (testostérone chez l'homme, œstradiol chez la femme), respectivement sans élévation de la TSH ou des gonadotrophines.
- Un adénome hypophysaire ne s'accompagne jamais d'un diabète insipide (sauf en postopératoire ou à l'occasion d'une apoplexie hypophysaire). La présence d'un diabète insipide chez un patient porteur d'une lésion hypothalamo-hypophysaire doit donc impérativement faire rechercher une autre étiologie que l'adénome hypophysaire (+++).

# CHAPITRE **16**

## **Item 245** **Insuffisance surrénale** **chez l'adulte et l'enfant**

Connaissances

### Insuffisance surrénale lente

- I. Épidémiologie et sémiologie
- II. Signes cliniques
- III. Diagnostic
- IV. Prise en charge thérapeutique

### Insuffisance surrénale aiguë

- I. Quand l'évoquer ?
- II. Comment la confirmer ?
- III. Causes
- IV. Prise en charge

### Arrêt d'une corticothérapie

- I. Signes cliniques
- II. Conduite à tenir

### *Situations de départ*

239

- 4 Douleur abdominale.
- 17 Amaigrissement.
- 21 Asthénie.
- 26 Anomalies de la croissance staturo-pondérale.
- 33 Difficulté à procréer.
- 41 Gynécomastie.
- 50 Malaise/perte de connaissance.
- 78 Acné.
- 79 Hirsutisme.
- 80 Alopécie et chute des cheveux.
- 94 Troubles du cycle menstruel.
- 113 Puberté précoce ou retardée.
- 182 Analyse de la bandelette urinaire.
- 201 Dyskaliémie.
- 202 Dysnatrémie.
- 209 Hypoglycémie.
- 251 Prescrire des corticoïdes par voie générale ou locale.
- 266 Consultation de suivi d'un patient polymédiqué.
- 279 Consultation de suivi d'une pathologie chronique.
- 306 Dépistage et prévention ostéoporose.
- 328 Annonce d'une maladie chronique.
- 352 Expliquer un traitement au patient (adulte, enfant, adolescent).
- 354 Évaluation de l'observance thérapeutique.

***Hiérarchisation des connaissances***

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Insuffisance surrénale chez l'enfant et chez l'adulte : définitions	
A	Diagnostic positif	Connaître les caractéristiques sémiologiques : deux types d'insuffisance surrénale lente : périphérique et centrale	
A	Diagnostic positif	Signes cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénale primaire	
A	Diagnostic positif	Signes cliniques et biologiques de l'insuffisance corticotrope	
A	Examens complémentaires	Savoir doser la cortisolémie à 8 h	Connaître les indications du dosage de la cortisolémie à 8 h
B	Examens complémentaires	Savoir prescrire et interpréter le dosage de l'ACTH à 8 h	
A	Examens complémentaires	Connaître les principes du test au Synacthène	
B	Étiologie	Connaître les principales causes d'insuffisance surrénalienne de l'adulte (auto-immune, tuberculose, iatrogènes, métastases)	
A	Étiologie	Connaître les deux principales causes d'insuffisance corticotrope : corticothérapie et tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire	
B	Étiologie	Connaître les autres causes d'insuffisance corticotrope	
B	Prise en charge	Connaître les caractéristiques pharmacologiques et bioéquivalences des principaux corticoïdes	
A	Prise en charge	Connaître les principes généraux de la prise en charge de l'insuffisance surrénale aiguë	Mise en œuvre du traitement pharmacologique
B	Prise en charge	Bases essentielles de l'éducation thérapeutique de l'insuffisant surrénalien chronique	
B	Prise en charge	Savoir que la surveillance du traitement de l'insuffisance surrénalienne est essentiellement clinique	
A	Identifier une urgence	Savoir que l'insuffisance surrénale aiguë est une urgence vitale	
A	Diagnostic positif	Connaître les principaux signes cliniques et biologiques	
B	Diagnostic positif	Savoir confirmer le diagnostic	
B	Étiologie	Connaître les causes de décompensation de l'insuffisance surrénale traitée	
B	Diagnostic positif	Savoir que l'insuffisance surrénale aiguë peut être révélatrice de la maladie	
B	Prise en charge	Connaître les principes de la prévention de l'insuffisance surrénale aiguë	Éducation thérapeutique, ne pas arrêter son traitement
B	Prise en charge	Connaître les principes d'adaptation pharmacologique de l'insuffisance surrénale aiguë en cas de stress	Majoration de la dose d'HSHC

# Insuffisance surrénale lente

## I. Épidémiologie et sémiologie

**A** L'insuffisance surrénale est une pathologie classiquement rare (un cas pour 10 000 habitants), mais potentiellement grave en raison du risque d'insuffisance surrénale aiguë qui peut survenir à tout moment. Cette complication est **létale** en l'absence d'un traitement rapide et adapté.

L'insuffisance surrénale **lente** est une pathologie chronique, probablement sous-diagnostiquée, en particulier pour les formes secondaires à une corticothérapie prolongée. Sa prise en charge permet d'assurer au patient une qualité de vie satisfaisante et de le mettre à l'abri d'une décompensation aiguë.

Les signes cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénale s'expliquent par le rôle des différentes hormones normalement produites par le cortex surrénalien :

- **B** le **cortisol**, dont la sécrétion est stimulée par l'ACTH hypophysaire et qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH, a des points d'impact multiples, parmi lesquels :
  - la stimulation de la néoglucogenèse, donc un effet hyperglycémiant;
  - la stimulation du catabolisme protidique;
  - la stimulation de la lipogenèse (viscérale et de la région faciotronculaire);
  - l'inhibition de la sécrétion d'hormone antidiurétique;
  - l'action stimulante sur le système nerveux central;
  - l'effet anti-inflammatoire et antipyrrétique;
  - la stimulation du tonus vasculaire;
  - l'effet minéralocorticoïde à forte dose;
- l'**aldostérone** a une action essentiellement rénale : rétention sodée et excréition de potassium (effet minéralocorticoïde); elle est sous la dépendance prépondérante du système rénine-angiotensine; sa sécrétion est donc préservée en cas d'insuffisance surrénale haute par déficit en ACTH;
- les **androgènes surrénaux** (DHEA surtout) sont stimulés par l'ACTH.

**A** La sécrétion de cortisol suit un rythme nyctheméral avec un nadir (minimum) entre minuit et 2 h du matin, et un pic entre 7 h et 9 h.

On distingue parmi les insuffisances surrénales lentes :

- l'**insuffisance surrénale primaire** (de causes surrénales), à laquelle on réserve le nom de maladie d'Addison, caractérisée par un déficit qui touche à la fois le cortisol et l'aldostérone. Les signes cliniques sont marqués, en particulier l'hypotension. Il existe une perte de sel et une tendance à l'hyperkaliémie. La concentration d'ACTH plasmatique est élevée par perte du rétrocontrôle négatif, expliquant la mélanodermie ([fig. 16.1](#)) — l'ACTH et la MSH qui sont produites à partir de leur molécule mère, la pro-opiomélanocortine (POMC), à fortes concentrations se lient et activent les récepteurs cutanés qui stimulent la synthèse de mélanine ;
- l'**insuffisance surrénale centrale**, ou insuffisance corticotrope (causes hypophysaires, hypothalamiques, la plus fréquente étant l'arrêt d'une corticothérapie prolongée +++) : la sécrétion d'aldostérone est préservée, ce qui explique un tableau habituellement moins sévère. En l'absence de perte de sel, le collapsus est plus rare. L'hyponatrémie traduit une rétention hydrique par augmentation de la sécrétion d'ADH. L'ACTH est normale ou basse et le teint est pâle ([fig. 16.1](#)) (cf. Item 265 – Désordres hydroélectrolytiques).



**Fig. 16.1.** A Insuffisance surrénale chez deux femmes.

À gauche : insuffisance corticotrope chronique secondaire à une tumeur hypophysaire, avec la pâleur caractéristique. Exploration hormonale de base avant traitement : cortisol plasmatique matinal : 24 ng/ml [N = 80–220] ; ACTH : 6 pg/ml [N = 12–55]. À droite : insuffisance surrénale primitive avec la mélanodermie typique. Exploration de base : cortisol plasmatique matinal : 37 ng/ml [N = 80–220] ; ACTH : 492 pg/ml [N = 12–55]. (Source : CEDMM, 2021.)

## II. Signes cliniques

242

Il faut bien différencier l'insuffisance surrénale liée à une pathologie des glandes surrénales elles-mêmes (insuffisance surrénale primaire), de l'insuffisance corticotrope liée à un manque de production d'ACTH (atteinte hypophysaire ou hypothalamique).

Le [tableau 16.1](#) résume les différences entre ces deux pathologies.

L'enquête étiologique sera différente ainsi que le traitement.

**Tableau 16.1.** A Manifestations cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénale chronique.

	Insuffisance surrénale primaire	Insuffisance surrénale secondaire (corticotrope)
État général	– Fatigue, dépression, anorexie, perte de poids, hypotension, hypotension orthostatique	Idem
Peau et muqueuses	– Hyperpigmentation	– Pâleur, même sans anémie
Troubles ioniques	– Hyperkaliémie – Hyponatrémie par perte de sel	– Kaliémie normale – Hyponatrémie de dilution
Maladies ou symptômes associés	– Pathologie auto-immune associée (hypothyroïdie, vitiligo, etc.) – Tuberculose – Tumeurs (cancer pulmonaire, digestif, rénal, mammaire, etc. ; lymphome ; mélanome) – Syndrome des anti-phospholipides	– Signes d'insuffisance hypophysaire – Syndrome tumoral : céphalées, troubles visuels

(Source : CEDMM, 2021.)

## A. Insuffisance surrénale primaire

Le tableau peu spécifique et le début insidieux rendent le diagnostic difficile. Seule la mélano-dermie est évocatrice mais elle peut être difficile à apprécier.

Parmi les manifestations, on peut trouver :

- l'asthénie physique et psychique : elle est constamment présente, augmentée au cours de la journée et à l'effort; les symptômes de dépression sont fréquents;
- l'amaigrissement, l'anorexie (100 % des cas également), avec toutefois conservation d'une appétence pour le sel ;
- l'hypotension artérielle (dans 90 % des cas), se manifestant au début par une hypotension orthostatique et une accélération du pouls, traduisant la déshydratation extracellulaire;
- des nausées très fréquentes : l'apparition de vomissements, de diarrhée et de douleurs abdominales doit faire craindre l'insuffisance surrénale aiguë;
- la mélano-dermie (80 % des cas) : pigmentation prédominant sur les zones exposées au soleil, les zones de frottement, les plis palmaires et les ongles; les mamelons, taches ardoisées sur la muqueuse buccale.

L'hypoglycémie de jeûne est rarement symptomatique chez l'adulte, sauf au cours de l'insuffisance surrénale aiguë. L'hypoglycémie, qui peut se compliquer de convulsions, est beaucoup plus fréquente chez le jeune enfant et le nourrisson.

**C** Chez le nouveau-né, un ictere cholestatique peut révéler une insuffisance surrénale.

## B. Signes biologiques

**A** Le ionogramme peut être normal. Il peut aussi montrer une tendance à l'hyponatrémie et à l'hyperkaliémie qui doivent faire évoquer le diagnostic, ainsi qu'une fuite sodée (natriurèse augmentée).

L'hypoglycémie est rare chez l'adulte, sauf lors de la décompensation.

L'hémogramme peut montrer une anémie modérée, normochrome, normocytaire, une leucopénie et une hyperéosinophilie.

## C. Particularités de l'insuffisance surrénale centrale (corticotrope)

Il n'y a pas de perte de sel car la sécrétion d'aldostérone est préservée, celle-ci ne dépendant pas de la production d'ACTH.

Les signes cliniques sont souvent moins marqués, en particulier la baisse tensionnelle et les troubles digestifs. L'asthénie peut être la seule manifestation clinique. L'état de choc est rare.

La mélano-dermie est remplacée par une pâleur (+++) (cf. fig. 16.1).

**B** Il peut s'y associer, en fonction de l'étiologie, des signes témoignant du déficit des autres hormones hypophysaires, un syndrome tumoral avec des signes de compression chiasmatique et des céphalées (cf. Item 244 – Adénome hypophysaire).

On peut observer une hyponatrémie (de dilution) mais pas d'hyperkaliémie.

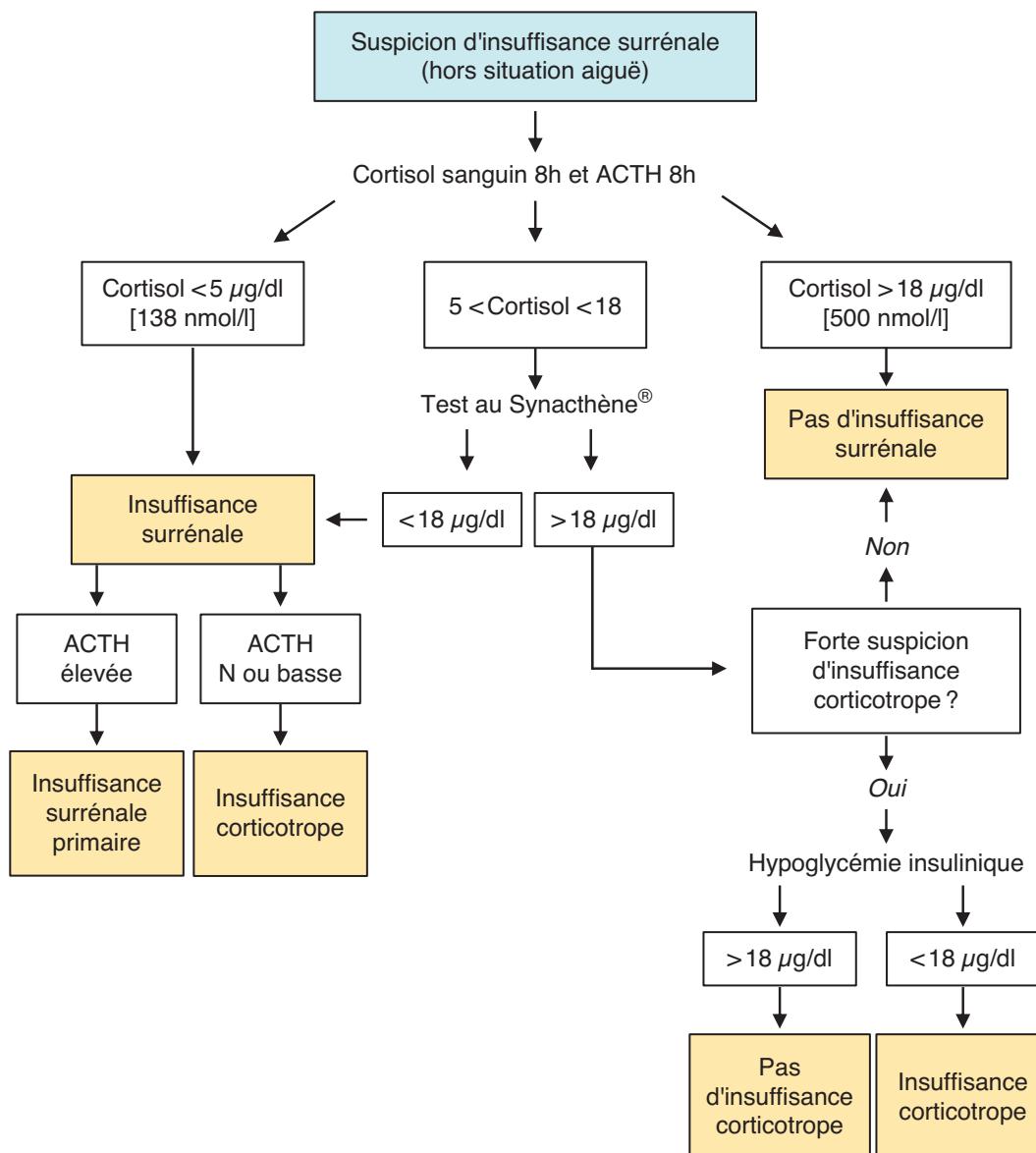
L'hypoglycémie est plus fréquente en cas d'insuffisance antéhypophysaire globale et liée à la carence associée en GH.

### III. Diagnostic

#### A. Diagnostic positif

**A** Le diagnostic de certitude repose sur les dosages des hormones surrénales et de l'ACTH (fig. 16.2). Toutefois, il ne faut en aucun cas attendre les résultats pour débuter le traitement lorsque l'on suspecte une insuffisance surrénale.

**C** De plus, compte tenu de la disparité des techniques de dosages du cortisol, les valeurs ci-dessous sont données à titre indicatif. Elles ne doivent pas être considérées comme des valeurs seuils universelles et ne prévalent pas sur les seuils validés par les laboratoires.



**Fig. 16.2. A** Algorithme d'exploration de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne en dehors des situations aiguës.

(D'après le Consensus SFE 2015 sur l'insuffisance surrénale.)

## 1. Cortisolémie

Ⓐ Elle peut être mesurée vers 8 h du matin, au moment où la concentration est la plus haute de la journée :

- Ⓑ le dosage permet de conclure à une insuffisance surrénale si la cortisolémie à 8 h est inférieure à 50 ng/ml [138 nmol/l];
- au contraire, la fonction corticosurrénalienne peut être considérée comme normale si la cortisolémie de base à 8 h est supérieure à 180 ng/ml [500 nmol/l];
- dans tous les autres cas, des tests dynamiques sont indispensables.

## 2. Mesure de l'ACTH

La mesure d'ACTH à 8 h du matin (dans des conditions techniques de prélèvement rigoureuses) est un bon dosage pour rechercher une insuffisance surrénale  *primaire* puisque les taux sont alors invariablement élevés.

En revanche, un taux normal d'ACTH n'élimine pas une insuffisance secondaire (corticotrope). Si l'insuffisance surrénale est établie, le taux d'ACTH est un excellent moyen de différencier une insuffisance surrénale primaire (ACTH élevée) d'une insuffisance corticotrope (ACTH normale ou basse).

## 3. Aldostéron et rénine

Ⓒ L'aldostérone est normale ou basse en position couchée et surtout en orthostatisme, et elle contraste avec une rénine élevée dans l'insuffisance surrénale primaire.

Dans l'insuffisance centrale (corticotrope), les concentrations de rénine et aldostérone sont normales.

## 4. SDHEA

Le SDHEA est l'androgène sécrété par le cortex surrénalien sous l'influence de l'ACTH. Sa concentration plasmatique est basse dans l'insuffisance surrénalienne, qu'elle soit primaire ou corticotrope. Sa valeur diagnostique est faible chez le sujet âgé chez lequel la concentration est physiologiquement basse.

## 5. Test au Synacthène®

Ⓑ Il consiste en une injection IM ou IV d'une ampoule de 0,25 mg de Synacthène® (tétracosactide, analogue synthétique de l'ACTH), suivie d'un dosage de la cortisolémie à 30 minutes et/ou 1 heure.

La réponse est normale si la cortisolémie stimulée dépasse 180 ng/ml [500 nmol/l]. Une réponse normale élimine une insuffisance surrénale quelle que soit son origine.

L'absence de réponse lors du test au Synacthène® est caractéristique de l'insuffisance surrénale primaire (la corticosurrénale étant déjà stimulée de manière maximale par l'ACTH endogène). En revanche, le test explore de manière indirecte la possibilité d'insuffisance corticotrope. Lorsque celle-ci est installée depuis plusieurs mois, elle entraîne une atrophie du cortex surrénalien qui répondra mais de manière insuffisante lors du test (pic < 500 nmol/l). On comprend donc que le test au Synacthène® puisse être faussement normal dans les insuffisances corticotropes récentes ou partielles (10 % des insuffisances corticotropes).

Ⓒ Dans ce cas et lorsque la suspicion clinique est forte, il faut alors compléter l'exploration par une hypoglycémie insulinique ou par un test à la Métopirone®. La réalisation de ces deux tests ne peut être effectuée qu'en milieu hospitalier spécialisé.

## B. Diagnostic étiologique

### 1. Causes d'insuffisance surrénale primaire

Origine auto-immune : rétraction corticale

**A** L'origine auto-immune concerne environ 80 % des cas chez l'adulte en France ; c'est donc, de loin, la cause la plus fréquente. Elle n'explique l'insuffisance surrénale primaire que chez 20 % des enfants et est alors diagnostiquée après 10 ans en général.

Elle est plus fréquente chez la femme que chez l'homme (sex-ratio de 3/1).

On retrouve fréquemment des antécédents familiaux de maladies auto-immunes.

**B** La maladie d'Addison peut être isolée ou associée à d'autres maladies auto-immunes :

- thyroïdite de Hashimoto ;
- diabète de type 1 ;
- insuffisance ovarienne précoce ;
- gastrite auto-immune, éventuellement associée à une maladie de Biermer ;
- maladie cœliaque ;
- vitiligo, etc.

**C** Deux syndromes ont été bien caractérisés :

- la *polyendocrinopathie auto-immune de type 1*, de transmission autosomique récessive, liée à une mutation du facteur de transcription AIRE (hypoparathyroïdie, candidose, insuffisance surrénale et, plus rarement, hépatite, malabsorption, hypogonadisme, hypoplasie de l'émail dentaire, vitiligo, alopecie, maladie de Biermer, hypothyroïdie, diabète, maladie cœliaque, etc.);
- la *polyendocrinopathie auto-immune de type 2* associe une insuffisance surrénale et au moins une autre maladie auto-immune parmi la thyroïdite de Hashimoto, la maladie de Basedow et le diabète de type 1. Peuvent également être présentes d'autres maladies auto-immunes (myasthénie, vitiligo, gastrite auto-immune, maladie de Biermer, alopecie, etc.). Elle est souvent familiale, avec un mode de transmission autosomique dominant à pénétrance variable. Des associations avec des allèles du système HLA et d'autres gènes impliqués dans la réponse immunitaire ont été décrites.

Des examens complémentaires peuvent être proposés :

- des *autoanticorps anti-21-hydroxylase (+++)* sont retrouvés dans 80 à 90 % des cas au début de l'évolution de la maladie ; ils peuvent disparaître ensuite ;
- les surrénales apparaissent *atrophiques au scanner (+++)* (fig. 16.3) ;



**Fig. 16.3. B Glandes surrénales atrophiques.**

Le scanner des surrénales montre une surrénale droite atrophique (flèche) chez un patient atteint d'une insuffisance surrénale primaire auto-immune. (Source : CEDMM, 2021.)

- on peut observer les signes cliniques et hormonaux d'une hypothyroïdie ou d'une autre pathologie auto-immune.

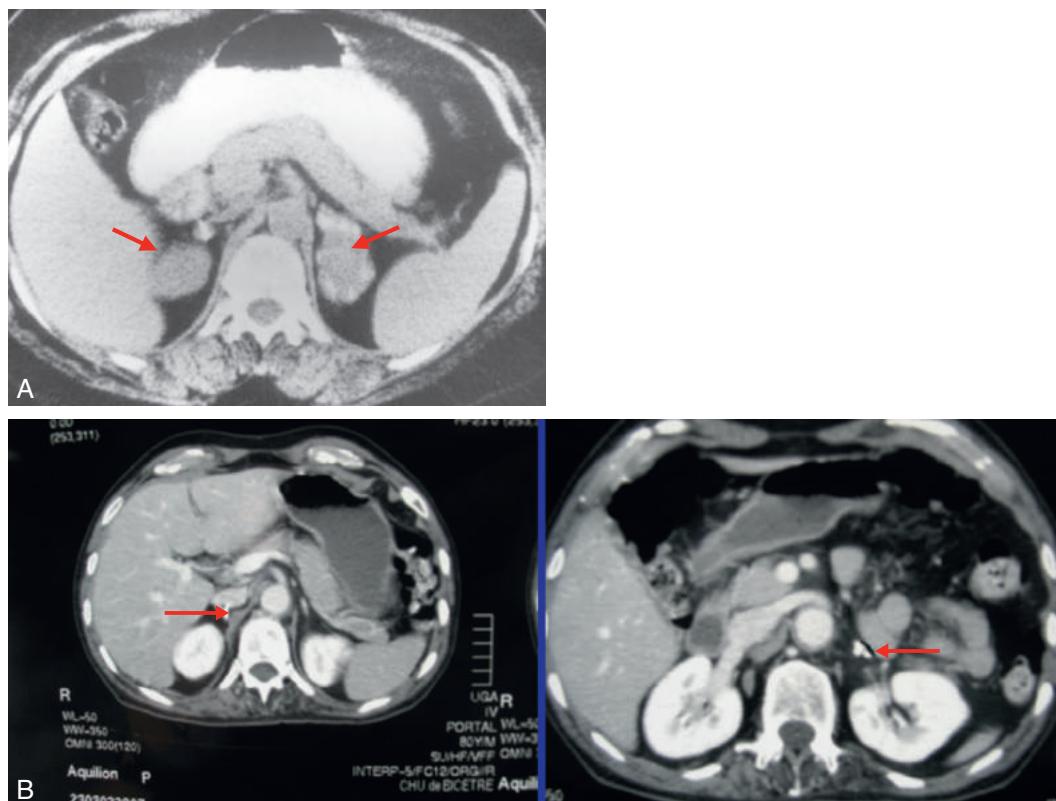
### Tuberculose bilatérale des surrénales

**B** Elle concerne environ 10 % des cas d'insuffisance surrénalienne primitive en Europe.

Elle est due à une localisation du BK (bacille de Koch) dans les surrénales suite à une dissémination hématogène. Elle ne devient habituellement parlante que plusieurs années après la première localisation de la tuberculose.

Le scanner montre des surrénales augmentées de taille à la phase initiale (fig. 16.4a) puis atrophiées et calcifiées dans 50 % des cas (fig. 16.4b).

La radiographie du thorax et le scanner thoracique montrent des signes de tuberculose, éventuellement au stade de séquelles. Un bilan des différentes localisations de la tuberculose est indispensable (cf. Item 155).



**Fig. 16.4. B** Tuberculose surrénale.

**A.** Tuberculose surrénale en phase active initiale chez une patiente hospitalisée (amaigrissement, fatigued avec hyponatrémie et hyperkaliémie). Le diagnostic était une insuffisance surrénale (cortisol matinal 29 ng/ml [N = 79–220]; ACTH : 754 pg/ml [N = 12–52]). **B.** Tuberculose surrénale ancienne cicatricielle avec calcifications des surrénales droite et gauche (flèches) chez un patient avec insuffisance surrénale primitive. (Source : en a, clichés du Dr. Sachdev; CEEDMM, 2021.)

### Au cours de l'infection par le VIH

Elle survient habituellement à un stade avancé de la maladie. Les mécanismes sont multiples :

- localisation surrénalienne d'une infection opportuniste ou d'une pathologie maligne (lymphome, etc.);
- mécanisme iatrogène;

- l'insuffisance surrénale peut également être due à une atteinte de l'hypophyse par un lymphome ou une infection.

### Autres causes surrénales

Ces autres causes sont :

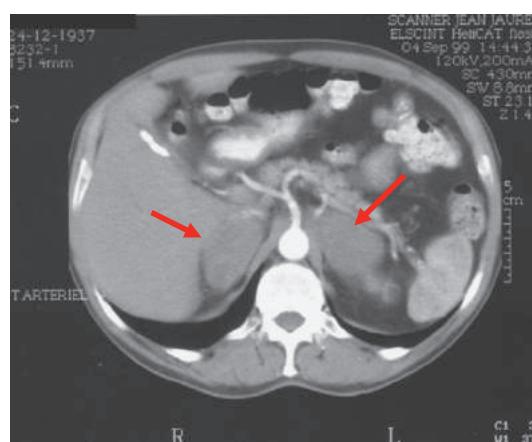
- iatrogènes** :
  - surrénalectomie bilatérale ;
  - anticortisoliques de synthèse (mitotane, Lysodren® ; kéroconazole, Kétoconazole HRA® ; métyrapone, Métopirone®) ;
  - nécrose hémorragique (anticoagulants, etc.) ;
- métastases bilatérales** : cancer du poumon, du rein, du sein, etc. Le scanner montre deux masses surrénales (fig. 16.5) : le primitif est le plus souvent facilement retrouvé (scanner thoracoabdominal, fibroscopie bronchique, etc.) ;
- lymphome** (fig. 16.6) ;
- causes vasculaires** (fig. 16.7) : nécrose des surrénales à l'occasion d'un état de choc, thrombose des veines surrénales, hémorragie bilatérale des surrénales dans le cadre d'une méningite à méningocoque (purpura fulminans), etc.

248



**Fig. 16.5. B** Métastases bilatérales des surrénales (flèches).

(Source : CEEDMM, 2021.)



**Fig. 16.6. C** Lymphome des surrénales.

Scanner abdominal montrant de volumineuses masses surrénales bilatérales (flèches) révélatrices d'un lymphome primitif responsable d'une insuffisance surrénale primitive. (Source : CEEDMM, 2021.)



**Fig. 16.7.** C Nécrose hémorragique bilatérale des surrénales (flèches) chez une patiente traitée par eltrombopag pour un purpura thrombopénique auto-immun dans le cadre d'un lupus. (Source : CEEDMM, 2021.)

### Chez l'enfant

B L'insuffisance surrénale est rare et les causes génétiques sont de loin les plus fréquentes.

#### *Bloc enzymatique (hyperplasie congénitale des surrénales) (+++)*

C C'est la cause la plus fréquente d'insuffisance surrénale chez l'enfant. Il s'agit de maladies autosomiques récessives liées à une mutation d'un gène codant une enzyme de la stéroïdogenèse.

A Le gène de loin le plus souvent en cause est celui codant la 21-hydroxylase (déficit en 21-hydroxylase). Le cortisol et l'aldostérone ne sont pas synthétisés normalement, d'où l'insuffisance surrénale.

C Les précurseurs s'accumulent en amont du bloc et sont déviés vers la voie des androgènes, d'où une ambiguïté sexuelle chez la petite fille. Dans les formes complètes (formes classiques), le diagnostic est établi dans la période néonatale sur une déshydratation avec perte de sel et troubles digestifs (insuffisance surrénale aiguë). Le dépistage néonatal des formes classiques est systématique en France depuis 1995 (dosage de la 17-hydroxyprogesterone sur papier buvard au troisième jour de vie).

Il existe des formes partielles (formes non classiques) — l'enzyme mutée a gardé une partie de son activité —, révélées plus tardivement devant un hirsutisme et d'autres signes d'hyperandrogénie chez la femme, l'insuffisance surrénale étant partielle. Dans ces cas, l'insuffisance surrénale est absente ou partielle.

#### *Adrénoleucodystrophie*

Maladie récessive liée à l'X, elle entraîne une accumulation d'acides gras à très longue chaîne par mutation d'un gène codant un transporteur de ces molécules dans le peroxysome. Elle touche les garçons dans l'enfance ou au début de l'âge adulte. La forme de l'adulte (adréno-myéloeuropathie) constitue à l'heure actuelle la troisième cause en fréquence d'insuffisance surrénale primaire. L'adrénoleucodystrophie associe une insuffisance surrénale à des troubles neurologiques d'aggravation progressive mais d'intensité et de date d'apparition variables. L'insuffisance surrénale peut au début apparaître isolée.

## 2. Causes d'insuffisance corticotrope

A La cause de loin la plus fréquente est l'interruption d'une corticothérapie prolongée. Il faut habituellement une dose supraphysiologique (plus de 30 mg d'équivalent hydrocortisone, soit plus de 7 mg de prednisone, par exemple) pendant 3 à 4 semaines — en fait, il existe une grande variabilité individuelle dans la sensibilité de l'axe aux corticoïdes exogènes.

**Tableau 16.2.** **B** Caractéristiques pharmacologiques des principaux glucocorticoïdes.

	Demi-vie biologique	Activité glucocorticoïde
Hydrocortisone	8–12 heures	1
Prednisone	18–36 heures	4
Prednisolone	18–36 heures	4
Dexaméthasone	36–54 heures	40

(Source : CEFEDMM, 2021.)

Les antécédents de corticothérapie doivent être recherchés à l'interrogatoire, en sachant que d'autres voies d'administration que la voie orale peuvent être en cause : corticothérapie percutanée, intramusculaire (formes retard +++), intra-articulaire, forme inhalée.

Au cours d'une corticothérapie, l'axe hypophysohypothalamo-surrénalien est constamment freiné. Une décompensation peut survenir en cas de pathologie intercurrente ou en cas de dose < 5 mg d'équivalent prednisone (correspondant à 20 mg d'hydrocortisone) ([tableau 16.2](#)).

**B** Les autres causes sont :

- tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire;
-  atteinte auto-immune (hypophysite);
- granulomatose (sarcoïdose en particulier);
- traumatisme;
- chirurgie hypophysaire;
- radiothérapie;
- nécrose brutale à l'occasion d'un choc hypovolémique dans le post-partum (syndrome de Sheehan) (très rare).

**B** Dans ces situations, le déficit corticotrope est rarement isolé. Il s'associe le plus souvent à une insuffisance d'autres axes hypothalamo-hypophysaires et/ou à des signes neurologiques (cf. Item 244 – Adénome hypophysaire).

250

## IV. Prise en charge thérapeutique

Rappelons que le traitement d'une insuffisance surrénale suspectée doit avoir débuté *sans attendre le résultat des dosages hormonaux*. Il est du reste parfaitement possible de débuter le traitement et de faire dans un second temps le test au Synacthène® ainsi que le dosage d'ACTH. Compte tenu de la durée de vie très courte de l'hydrocortisone, il suffit de faire les prélèvements avant la prise du matin.

**A** La prise en charge comporte quatre volets :

- un traitement substitutif;
- un traitement de la cause s'il y a lieu;
- une éducation thérapeutique du patient;
- une surveillance.

### A. Traitement substitutif

Il associe :

- un glucocorticoïde : hydrocortisone (Hydrocortisone Roussel® 10 mg), 15 à 25 mg par jour, en deux à trois prises par jour, la dose la plus élevée étant donnée le matin, la suivante en

début d'après-midi (deux prises), ou bien les suivantes le midi et dans l'après-midi (trois prises) ;

- avec un minéralocorticoïde : fludrocortisone (Flucortac®), 50 à 150 µg par jour en une prise.
- Dans l'insuffisance corticotrope, seule l'hydrocortisone est nécessaire (+++).

## B. Traitement de la cause

S'il y a lieu (tuberculose, métastases, autre infection, sarcoïdose, etc.) : cf. les Items correspondants.

## C. Éducation thérapeutique du patient (+++)

**B** L'éducation du patient, et de son entourage, concerne les points suivants :

- avoir sur soi les outils de sécurité (fig. 16.8) :
  - une carte d'insuffisance surrénale et, éventuellement, un bracelet ou un collier d'alerte ;
  - des comprimés d'hydrocortisone et, en cas de déficit en minéralocorticoïdes, de fludrocortisone ;
  - une boîte d'hydrocortisone injectable et le matériel pour l'injection ;
  - les recommandations d'urgence (en langue étrangère en cas de voyage) ;
- régime normosodé ;
- proscrire les laxatifs et diurétiques ;
- traitement à vie (+++) — ou jusqu'à la preuve de la récupération de l'axe hypophysosurrénalien en cas d'insuffisance corticotrope post-corticothérapie ou après l'exérèse d'un adénome cortisolique de la surrénale ou après l'exérèse d'un adénome hypophysaire corticotrope ;
- savoir identifier les situations à risque et les symptômes d'insuffisance surrénale aiguë débutante ;
- savoir adapter le traitement oral glucocorticoïde ;



**Fig. 16.8. B** Carte d'insuffisance surrénale et pochette contenant de l'hydrocortisone injectable et le matériel pour l'injection (ainsi que la carte et des comprimés d'hydrocortisone et de fludrocortisone).  
(Source : CEEDMM, 2021.)

- savoir administrer l'hydrocortisone par voie sous-cutanée (au-delà de deux vomissements ou de deux diarrhées en moins d'une demi-journée ou en cas de troubles de conscience, faire une injection de 100 mg d'hydrocortisone en sous-cutanée);
- savoir adapter le traitement aux situations particulières : chaleur, exercice physique, voyages...;
- utiliser de façon pertinente les ressources du système de soins.

Il est conseillé d'abandonner la traditionnelle consigne « Doublez ou triplez la dose d'hydrocortisone » au profit d'une consigne personnalisée qui permettra que le patient augmente immédiatement l'hydrocortisone et qu'il en prenne le soir pour le couvrir en hydrocortisone pendant la nuit. Par exemple, pour un patient prenant d'ordinaire 1 comprimé d'hydrocortisone le matin et le midi, la consigne est : « Prendre immédiatement quelle que soit l'heure 2 comprimés, puis prendre 2 comprimés matin, midi et soir pendant 2 à 3 jours. »

## D. Surveillance

La surveillance est surtout *clinique* (+++).

Pour adapter les doses, on se fonde sur la sensation ou non de fatigue (mais non spécifique), sur le poids, la pression artérielle (couché et debout). On recherche des signes de surdosage en hydrocortisone (gonflement et rougeur du visage, prise de poids, HTA, etc.) et de surdosage en fludrocortisone (HTA, etc.), et de sous-dosage (hypotension orthostatique, fatigue, nausées, etc.).

**C** On peut s'aider, pour adapter la dose de fludrocortisone, du dosage de la rénine (élevée en cas de sous-dosage, indétectable ou dans les valeurs basses de la normale en cas de surdosage), l'impression clinique étant toutefois prépondérante. En revanche, il est inutile de mesurer la cortisolémie ou l'ACTH pour adapter la dose d'hydrocortisone (les taux plasmatiques de cortisol seraient très bas avant la prise, reflétant la production endogène, et très hauts pendant quelques heures après la prise du comprimé; l'ACTH ne se normaliserait qu'en cas de surdosage important).

**B** Biologiquement, il faut vérifier la normalité du ionogramme sanguin.

# Insuffisance surrénale aiguë

C'est une pathologie vitale dont le traitement est urgent même sans certitude diagnostique. Les dosages hormonaux pourront être réalisés secondairement.

## I. Quand l'évoquer?

### A. Clinique

- A** Le tableau clinique est souvent d'emblée très aigu :
- déshydratation extracellulaire avec pli cutané,

- hypotension pouvant aller jusqu'au collapsus ;
- confusion, crises convulsives secondaires à l'hyponatrémie et à l'hypoglycémie, voire coma ;
- troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée ;
- douleurs diffuses, en particulier douleurs musculaires, céphalées ;
- fièvre, à laquelle peut participer une infection ayant précipité la décompensation.

On peut être orienté par une insuffisance surrénale connue préexistante, une mélanodermie ou une anamnèse évocatrice d'insuffisance surrénale lente (asthénie, anorexie et amaigrissement d'aggravation progressive) ou d'hémorragie bilatérale des surrénales (syndrome douloureux abdominal inaugural).

## B. Biologie

Le tableau biologique est le suivant (\* : spécifique de l'insuffisance surrénale primitive) :

- hémocoïncrémentation\*, insuffisance rénale fonctionnelle\* (+++);
- hyponatrémie, hyperkaliémie\* (carence en aldostérone) (+++);
- hypoglycémie ;
- acidose métabolique ;
- anémie, hyperlymphocytose, hyperéosinophilie ;
- natriurèse conservée ;
- C rarement, hypercalcémie vraie (parfois fausse hypercalcémie par hémocoïncrémentation).

253

## II. Comment la confirmer ?

### A. Diagnostic positif

**A** Si le diagnostic d'insuffisance surrénale n'était pas connu antérieurement, un prélèvement sanguin sera réalisé avant de commencer le traitement pour dosage du cortisol et de l'ACTH sanguins (et dosage de la rénine chez l'enfant) quelle que soit l'heure, sans en attendre les résultats. Les dosages hormonaux n'ont aucun intérêt si l'insuffisance surrénale est connue.

La cortisolémie sera basse, effondrée, ce qui est anormal puisqu'elle devrait être stimulée chez un patient en état de stress.

L'ACTH sera très élevée dans l'insuffisance surrénale primitive, normale ou basse dans l'insuffisance corticotrope.

En aucun cas on n'attendra les résultats pour débuter le traitement.

### B. Diagnostic étiologique

On recherchera la cause de l'insuffisance surrénale, si elle n'est pas déjà connue, ainsi qu'un facteur de décompensation qui peut nécessiter un traitement spécifique.

### III. Causes

**B** La cause de très loin la plus fréquente est une insuffisance surrénale chronique (connue ou non) (cf. supra) décompensée spontanément ou à l'occasion d'une pathologie intercurrente. L'insuffisance surrénale aiguë peut être révélatrice de l'insuffisance surrénalienne en cas de bloc enzymatique surrénalien (21-hydroxylase +++) complet (dans la période néonatale) ou en cas d'hémorragie bilatérale des surrénales ou d'apoplexie hypophysaire. La cause de la décompensation d'un patient traité peut être n'importe quelle pathologie intercurrente (vomissements, diarrhées, infections, fracture, infarctus du myocarde, intervention chirurgicale, anesthésie, acte diagnostique invasif, effort physique important, stress psychologique intense, etc.).

### IV. Prise en charge

**A** C'est une **urgence extrême**. Le traitement est débuté dès que le diagnostic est évoqué.

#### A. Au domicile du patient

- Administration de 100 mg d'hydrocortisone IV ou IM ou à défaut en SC : un patient dont l'insuffisance surrénale est connue doit avoir avec lui au moins deux boîtes d'Hydrocortisone Upjohn® 100 mg et savoir faire une injection SC d'hydrocortisone.
- Transport médicalisé en milieu hospitalier.

254

#### B. À l'hôpital

- Transfert en urgence en réanimation.
- Mesures non spécifiques en cas de coma, fièvre, douleurs, hypoxie (cf. Item 331).
- Les protocoles et les doses indiqués ci-dessous sont indicatifs et le plus souvent proposés de façon empirique : ils seront adaptés en fonction de la sévérité du tableau clinique et ionique et du terrain en évitant la iatrogénie.
- Corriger l'hémodynamique et les troubles hydroélectrolytiques :
  - remplissage par NaCl 0,9 % pour compenser la déshydratation;
  - pas de supplémentation potassique, car hyperkaliémie (+++);
  - administration de glucosé pour compenser l'hypoglycémie.
- Hydrocortisone :
  - après une dose initiale de 100 mg en IV ou IM (ou, à défaut, en SC);
  - 100 mg par 24 heures en perfusion IV continue par seringue électrique autopousseuse SAP (à défaut 50 mg en IV ou IM toutes les 6 heures).
- Traiter le facteur déclenchant (++) .
- La surveillance concerne les points suivants :
  - pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, oxymétrie de pouls, diurèse, température, glycémie capillaire, conscience;
  - refaire un ionogramme de sang après 4 à 6 heures;
  - scope en cas d'hyperkaliémie importante.

## C. Traitement préventif

**B** Il consiste à éduquer le patient à augmenter lui-même ses doses en cas de facteurs de décompensation potentiels.

Il consiste également à informer le médecin traitant pour qu'il sache vérifier que les doses sont augmentées en cas de pathologie intercurrente, et reconnaître une insuffisance surrénale aiguë et en débuter le traitement à domicile avant d'adresser le patient à l'hôpital.

Le médecin urgentiste ou l'anesthésiste recevant un patient insuffisant surrénalien victime d'un accident de la voie publique, d'un infarctus, d'une pneumonie ou dans un contexte d'urgence chirurgicale doit connaître le risque d'insuffisance surrénale aiguë et savoir le prévenir. Lorsque la prise orale du traitement est impossible, l'hydrocortisone peut être administrée en IM ou IV à raison de 25 mg toutes les 6 heures ou 100 mg en IV continue à la SAP.

En cas de chirurgie, on peut proposer :

- 100 mg IV ou IM initialement;
- puis, en cas de chirurgie majeure, 100 mg/24 heures en IV continue à la SAP (à défaut 25 mg en IV ou IM toutes les 6 heures) à poursuivre à la même posologie jusqu'à la reprise de l'alimentation;
- puis retour au traitement par hydrocortisone per os en triplant la dose habituelle (au minimum 60 mg par 24 heures) et en répartissant le traitement en trois ou quatre prises (dont une prise vespérale), puis diminution progressive en quelques jours pour revenir aux doses habituelles.

Chez les patients avec insuffisance surrénale primaire, reprendre la fludrocortisone lorsque les doses d'hydrocortisone sont inférieures à 50 mg par jour.

255

## Arrêt d'une corticothérapie

**A** Compte tenu de sa fréquence, cette situation nous paraît mériter une mention particulière.

**B** L'axe corticosurrénalien est constamment freiné durant une corticothérapie à doses supra-physiologiques. La récupération se fait selon la chronologie suivante : CRH hypothalamique d'abord, ensuite ACTH hypophysaire puis cortisol surrénalien.

L'arrêt d'une corticothérapie expose :

- au rebond de la maladie causale (+++) (dont nous ne parlerons pas ici);
- à l'insuffisance corticotrope (cf. supra), qui nécessite une évaluation et une substitution;
- à un syndrome de sevrage en corticoïdes.

## I. Signes cliniques

**A** Les signes cliniques d'insuffisance corticotrope (fatigue, douleurs musculaires, troubles digestifs : cf. supra) peuvent être plus difficiles à reconnaître en raison d'une possible confusion avec les signes de rechute de la maladie causale et les séquelles d'un syndrome de Cushing iatrogène. C'est la raison pour laquelle il faudra réaliser une exploration biologique systématique chez les patients candidats à développer une insuffisance corticotrope.

## II. Conduite à tenir

**B** Les patients suivants doivent être considérés comme potentiellement en insuffisance corticotrope lors de la décroissance ou de l'arrêt du traitement glucocorticoïde : risque d'insuffisance corticotrope intermédiaire pour un traitement à dose  $\geq 7,5$  mg par jour d'équivalent prednisone pendant au moins 3 semaines, mais très élevé pour des doses  $\geq 20$  mg par jour. Il faut néanmoins savoir que l'insuffisance corticotrope peut se développer et se décompenser chez des patients prenant une corticothérapie « locale » chronique (asthme, topiques cutanés, etc.).

Tant que la posologie de glucocorticoïde est supérieure à une dose substitutive (5 mg d'équivalent prednisone), il ne doit pas y avoir d'insuffisance surrénalienne clinique et le traitement doit être adapté uniquement en fonction de la pathologie ayant imposé la corticothérapie. En cas de stress majeur cependant, le traitement pourra transitoirement être majoré ou une substitution par hydrocortisone ajoutée, pour avoir une posologie de glucocorticoïde en moyenne équivalente à 40 à 60 mg d'hydrocortisone (10 à 15 mg de prednisone), à adapter en fonction du poids et des données cliniques.

En dessous de 5 mg par jour de prednisone, un traitement substitutif par hydrocortisone est introduit. La posologie est alors de 10 à 15 mg d'hydrocortisone en une ou deux prises, matin et midi. Le patient doit à ce stade être considéré comme étant en insuffisance surrénalienne (traitement et précautions : cf. supra).

**C** Après 2 à 4 semaines de substitution par hydrocortisone, une évaluation hormonale peut être proposée — il est préférable de ne pas évaluer l'axe corticotrope immédiatement après l'arrêt de la corticothérapie, car la majorité des patients va récupérer en 2 à 4 semaines.

**B** La démarche diagnostique est la même que pour toute suspicion d'insuffisance surrénale, en prenant la précaution de faire les dosages avant la prise d'hydrocortisone du matin. Un dosage du cortisol à 8 h, suivi éventuellement d'un test au Synacthène®, pourra être de nouveau réalisé tous les 3 à 6 mois pour évaluer la récupération à distance.

La récupération d'un fonctionnement corticotrope normal est variable et peut demander plusieurs mois ou années.

### Points clés

- L'insuffisance surrénale est définie par un manque d'hormones surrénales (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes).
- Il s'agit d'une situation qui peut se décompenser à tout moment sous forme d'insuffisance surrénale aiguë (urgence vitale).
- On distingue : l'insuffisance surrénale primaire par atteinte primitive des surrénales, l'insuffisance corticotrope par manque d'ACTH.

#### Insuffisance surrénale chronique

- Le tableau clinique et biologique de l'insuffisance surrénale chronique primaire est trompeur car il est très progressif :
  - asthénie, physique, psychique, sexuelle, maximale le soir (+++);
  - anorexie, sauf pour le sel;
  - amaigrissement;
  - mélanodermie, maximale sur les zones découvertes;
  - hypotension;
  - troubles digestifs, tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales (attention à la décompensation aiguë);
  - hyponatrémie de déplétion, hyperkaliémie (+++);
  - en cas d'origine hypophysaire : hypotension moins marquée, pâleur, hyponatrémie de dilution, pas de perte de sel ni d'hyperkaliémie (fonction minéralocorticoïde conservée).

- Diagnostic (effectuer les prélèvements veineux en vue des dosages hormonaux ultérieurs puis traiter sans attendre les résultats) :
  - insuffisance surrénale primitive : cortisolémie basse à 8 h; ACTH haute; aldostérone basse et rénine haute; test au Synacthène® : réponse insuffisante du cortisol;
  - insuffisance corticotrope : cortisolémie et ACTH basses à 8 h; aldostérone et rénine normales; test au Synacthène® : réponse insuffisante du cortisol (10 % de faux positifs).
- Causes les plus fréquentes :
  - insuffisance surrénale : *auto-immune* (80 %) : femme (3/1), terrain personnel et familial de maladies auto-immunes (hypothyroïdie, diabète de type 1, etc.), petites surrénales au scanner et anticorps anti-21-hydroxylase positifs; *tuberculose* (10 %); adrénomyéloneuropathie; immunodéprimé (VIH ++, diabétique); transplanté, antécédent de tuberculose; surrénales calcifiées, signes radiographiques de tuberculose; *métastases surrénales*; autre infection du VIH; blocs enzymatiques;
  - insuffisance corticotrope : corticothérapie (+++); adénome ou autre tumeur hypophysaire; signes d'*insuffisance antéhypophysaire*, céphalées, troubles visuels; nécrose hypophysaire ou hypophysite (post-partum).
- Traitement de l'insuffisance surrénale chronique :
  - hydrocortisone (glucocorticoïde);
  - fludrocortisone (minéralocorticoïde) (*inutile en cas d'insuffisance corticotrope*).
- Éducation du patient :
  - avoir sur soi les outils de sécurité : une carte d'insuffisance surrénale et, éventuellement, un bracelet ou un collier d'alerte; des comprimés d'hydrocortisone et, si déficit en minéralocorticoïdes, de fludrocortisone; une boîte d'hydrocortisone injectable et le matériel pour l'injection; les recommandations d'urgence en langue étrangère si voyage;
  - régime normosodé;
  - proscrire les laxatifs et diurétiques, ainsi que le millepertuis; éviter la réglisse et le jus de pamplemousse;
  - traitement à vie (ou jusqu'à la preuve de la récupération de l'axe hypophyso-surrénalien en cas d'*insuffisance corticotrope* post-corticothérapie ou après l'exérèse d'un adénome cortisolique de la surrénale ou après l'exérèse d'un adénome corticotrope);
  - savoir identifier les situations à risque (gastro-entérite, infection, fracture...), les symptômes d'*insuffisance surrénale aiguë* débutante;
  - savoir adapter le traitement oral glucocorticoïde (par exemple, pour un patient prenant d'ordinaire 1 comprimé d'hydrocortisone le matin et le midi, prendre immédiatement quelle que soit l'heure 2 comprimés, puis prendre 2 comprimés matin, midi et soir pendant 2 à 3 jours);
  - savoir administrer l'hydrocortisone par voie sous-cutanée (au-delà de deux vomissements ou de deux diarrhées en moins d'une demi-journée ou en cas de troubles de conscience, faire une injection de 100 mg d'hydrocortisone en sous-cutanée);
  - savoir adapter le traitement aux situations particulières : chaleur, exercice physique, voyages...;
  - utiliser de façon pertinente les ressources du système de soins.

#### **Insuffisance surrénale aiguë**

- Tableau clinique et biologique :
  - asthénie majeure, douleurs diffuses (céphalées, douleurs abdominales), vomissements, diarrhée, déshydratation extracellulaire, hypotension évoluant vers le collapsus, confusion, signes d'hypoglycémie, mélanodermie, etc.;
  - hyponatrémie par perte de sel, hyperkaliémie, hypoglycémie, hémococoncentration, insuffisance rénale fonctionnelle;
  - en cas de cause haute, plus rare : pas de mélanodermie ni de perte de sel ni d'hyperkaliémie.
- Traitement de l'insuffisance surrénale aiguë :
  - traitement d'urgence;
  - prélever le cortisol si crise inaugurale mais ne pas en attendre les résultats;
  - hydrocortisone : 100 mg par 24 heures, IV;
  - corriger l'hémodynamique et les troubles hydroélectrolytiques;
  - rechercher et traiter le facteur déclenchant;
  - effectuer un bilan étiologique si l'insuffisance surrénale n'était pas connue;
  - reprendre l'éducation dans le cas contraire.

**Pour en savoir plus**

---



Consensus de la Société française d'endocrinologie sur l'insuffisance surrénale primaire : Comment dépister et confirmer le diagnostic d'insuffisance surrénale ? Chanson Ph, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. Ann Endocrinol (Paris), 2017; 78(6) : 495–511.  
<https://hal-amu.archives-ouvertes.fr/hal-01724190/document>

## Connaissances

---

Consensus de la Société française d'endocrinologie sur l'insuffisance surrénale primaire : Comment dépister et confirmer le diagnostic d'insuffisance surrénale ? Chanson Ph, et al. Group 2: Adrenal insufficiency:

screening methods and confirmation of diagnosis. Ann Endocrinol (Paris) 2017;78(6):495–511. <https://hal-amu.archives-ouvertes.fr/hal-01724190/document>.

258.e1

# CHAPITRE 17

## Item 246 Gynécomastie

- I. Définition
- II. Physiopathologie
- III. Démarche diagnostique
- IV. Traitement

### Situations de départ

- 24 Bouffées de chaleur.
- 33 Difficulté à procrérer.
- 40 Écoulement mamelonnaire.
- 41 Gynécomastie.
- 42 Hypertension artérielle.
- 51 Obésité et surpoids.
- 63 Troubles sexuels et troubles de l'érection.
- 113 Puberté précoce ou retardée.
- 164 Anomalie de l'examen clinique mammaire.
- 194 Analyse du bilan thyroïdien.
- 266 Consultation de suivi d'un patient polymédiqué.

Connaissances

259

### Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Définition	Connaître la définition d'une gynécomastie
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les mécanismes impliqués dans le développement d'une gynécomastie
A	Diagnostic positif	Connaître les signes cliniques d'une gynécomastie
B	Examens complémentaires	Connaître la place de la mammographie dans l'exploration d'une gynécomastie
B	Étiologie	Connaître les causes générales (IRC, cirrhose)
B	Étiologie	Connaître les causes médicamenteuses et toxiques
B	Examens complémentaires	Connaître les explorations complémentaires nécessaires au diagnostic étiologique de gynécomastie
B	Étiologie	Connaître les causes endocriniennes de gynécomastie
B	Étiologie	Connaître la présentation d'une gynécomastie idiopathique

### I. Définition

- Ⓐ La gynécomastie est une hyperplasie du tissu glandulaire mammaire, fréquente, qui peut être uni- ou bilatérale. Elle est parfois découverte de façon fortuite, plus souvent à l'occasion

d'une gêne sensible de la région péri-aréolaire, voire d'une augmentation visible et indolore du sein chez l'homme. Il s'agit d'un symptôme fréquent, répondant à de nombreuses étiologies dont la caractéristique commune est d'augmenter le rapport œstradiol/testostérone.

## II. Physiopathologie

**B** Le tissu mammaire dispose, dans les deux sexes, des mêmes potentialités de développement. Chez l'homme son absence de développement est liée à l'absence de stimulation par les œstrogènes, normalement produits en faible quantité, et à l'effet antagoniste de la testostérone.

Dès qu'apparaît un déséquilibre entre la quantité circulante d'œstrogènes (augmentation) et/ou celle de la testostérone (diminution), le tissu mammaire est stimulé, conduisant à une gynécomastie. Chez l'homme normal, 80 % des œstrogènes sont produits par conversion périphérique, en particulier dans le tissu adipeux, de la  $\Delta 4$ -androstènedione et de la testostérone sous l'influence d'une aromatase.

Plus que le rapport des hormones totales, c'est le rapport de la testostérone libre à l'œstradiol libre qui conditionne la survenue d'une gynécomastie. Comme les deux hormones (testostérone et œstradiol) circulent en partie sous forme libre et en partie sous forme liée à la TeBG (*Testosterone-estradiol Binding Globulin*, ou SHBG, *Sex Hormone Binding Globulin*), les variations des concentrations de TeBG sont aussi susceptibles d'influencer le rapport testostérone libre sur œstradiol libre et donc de favoriser une gynécomastie — la TeBG ayant une affinité supérieure pour la testostérone que pour l'œstradiol, son augmentation provoque une diminution de la testostérone libre plus importante que celle de l'œstradiol libre.

260

## III. Démarche diagnostique

(Cf. [fig. 17.1](#).)

### A. S'agit-il d'une gynécomastie ou d'une adipomastie ?

**A** De nombreux patients venant consulter pour gynécomastie ont, en fait, une adipomastie sans prolifération glandulaire.

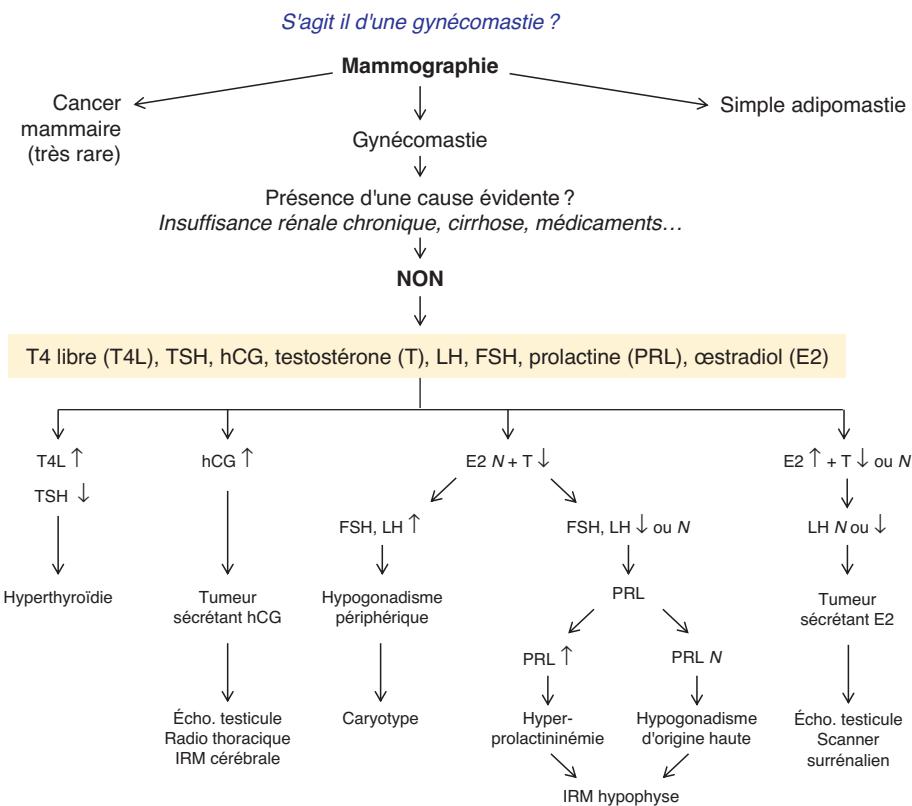
#### 1. Clinique

Cliniquement, le patient est examiné en position allongée, en pressant le sein entre le pouce et l'index et en rapprochant les doigts progressivement autour du mamelon. L'examen est complété par les aires ganglionnaires et surtout la palpation testiculaire.

En cas de *gynécomastie* ([fig. 17.2](#)), on palpe un tissu ferme ou rugueux, mobile, arrondi, centré par le mamelon. Elle peut être aussi bien unilatérale que bilatérale sans que ceci ait la moindre importance diagnostique ou pronostique.

En cas d'*adipomastie*, on ne palpe rien. Mais le diagnostic différentiel est parfois difficile, justifiant alors, sans hésiter, une mammographie.

La pression concentrique et l'expression du mamelon rechercheront aussi une galactorrhée évocatrice d'une pathologie de la prolactine.



**Fig. 17.1. B** Stratégie diagnostique en cas de gynécomastie.

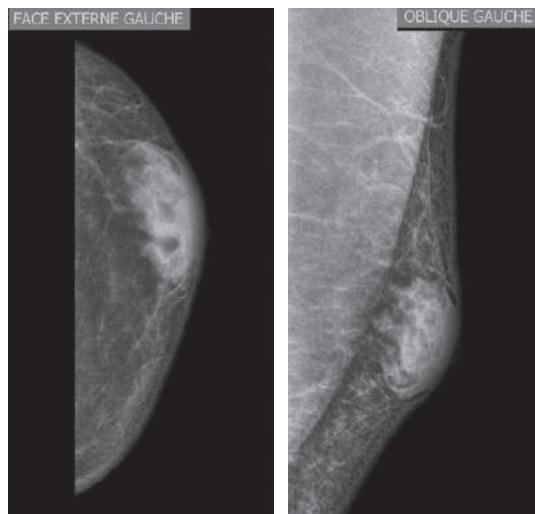
(Source : CEEDMM, 2021.)

261



**Fig. 17.2. A** Aspect clinique d'une gynécomastie modérée.

(Source : CEEDMM, 2021.)



**Fig. 17.3. B** Aspect typique de gynécomastie sur la mammographie : îlot glandulaire nodulaire rétromamelonnaire.

(Source : CEEDMM, 2021.)

## 2. Mammographie et échographie mammaire

**B** Elles affirment le diagnostic en cas de doute diagnostique à l'examen clinique.

Elles permettent en outre d'éliminer un rare cancer du sein (<1 %) chez l'homme, que l'on aurait pu suspecter sur une gynécomastie excentrée, dure, fixée aux plans profonds et parfois associée à une déformation du mamelon, voire à un écoulement sanguin.

En cas de gynécomastie simple, la mammographie montre une opacité nodulaire ou triangulaire, étoilée (fig. 17.3), alors qu'elle ne trouve aucun tissu en cas d'adipomastie.

262

## B. Quelle est l'étiologie de cette gynécomastie ?

S'il est facile de reconnaître une gynécomastie, son diagnostic étiologique l'est beaucoup moins. Après avoir écarté les situations évidentes s'accompagnant d'une gynécomastie, le diagnostic impose la réalisation de quelques examens hormonaux simples et une échographie testiculaire.

### 1. Situations évidentes associées à une gynécomastie

#### Insuffisance rénale chronique

La gynécomastie peut être multifactorielle : liée à l'augmentation de la TeBG, à l'hypogonadisme secondaire à l'hyperprolactinémie en cas d'insuffisance rénale sévère.

#### Cirrhose

Elle peut représenter dans certaines séries 8 % des étiologies de gynécomasties. La gynécomastie est fréquente (40 % des cas). Elle est souvent associée à des signes d'hypogonadisme.

Le mécanisme de cette gynécomastie peut être double : baisse de la production d'androgènes et augmentation des concentrations d'oestradiol libre par activation de la synthèse hépatique de la TeBG. La toxicité de l'alcool est également en cause. La renutrition d'un patient dénutri s'accompagne aussi parfois d'une gynécomastie par un mécanisme proche de celui de la cirrhose.

## Médicaments

Ils sont à l'origine de 10 à 25 % des gynécomasties selon les séries.

La liste des médicaments ou des substances stupéfiantes susceptibles de s'accompagner d'une gynécomastie est indiquée dans le tableau 17.1.

Le mécanisme de ces gynécomasties iatrogènes est très variable : prise des hormones elles-mêmes ou de produits œstrogéno-mimétiques, de produits bloquant la sécrétion d'androgènes ou empêchant leur action.

Les médicaments le plus souvent en cause (niveau de preuve élevé) sont la spironolactone (Aldactone®), les antiandrogènes, le kéroconazole (Nizoral®), les neuroleptiques (par leur effet sur la prolactine et donc la baisse de la testostérone), certains antibiotiques, antirétroviraux et antiulcéreux dont les mécanismes d'action ne sont pas connus.

Dans les autres cas, les mécanismes d'action sont mal documentés et les niveaux de preuve faibles.

Si aucune de ces situations évidentes associées à une gynécomastie n'est trouvée à l'interrogatoire, à l'examen clinique ou en cas d'anomalie du volume testiculaire, une exploration hormonale est de toute manière nécessaire.

**Tableau 17.1. B Médicaments responsables d'une gynécomastie (niveau de preuve élevé).**

<b>Hormones et anti-hormones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– œstrogènes</li> <li>– Androgènes et anabolisants stéroïdiens</li> <li>– Gonadotrophines chorioniques</li> <li>– Antiandrogènes : acétate de cyprotérone (Androcur®), flutamide (Eulexine®)</li> <li>– Agonistes de la GnRH (médicaments utilisés dans le traitement du cancer de la prostate)</li> <li>– Inhibiteurs de la 5α-réductase dont finastéride (Chiboprocar®)</li> <li>– Spironolactone (Aldactone®) : inhibiteur du récepteur de l'aldostérone et des androgènes</li> </ul>
<b>Médicaments psychoactifs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Neuroleptiques : rispéridone (Risperdal®), halopéridol (Haldol®), amisulpride (Solian®), olanzapine (Zyprexa®)</li> <li>– Phénothiazines : chlorpromazine (Largactil®)</li> <li>– Antidépresseurs tricycliques : amitriptyline (Largatil®), imipramine (Tofranil®), clomipramine (Anafranil®)</li> </ul>
<b>Chimiothérapie anticancéreuse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Agents alkylants</li> </ul>
<b>Antibiotiques et antirétroviraux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Isoniazide (Rimifon®)</li> <li>– Kéroconazole (Nizoral®)</li> <li>– Antirétroviraux : didanosine (Videx®), éfavirenz (Sustiva®), indinavir (Crixivan®), névirapine (Viramune®)</li> </ul>
<b>Antiulcéreux et antiacide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cimétidine (Tagamet®)</li> <li>– Oméprazole (Mopral®, Zoltum®)</li> <li>– Ranitidine (Azantac®, Raniplex®)</li> </ul>

(Source : CEEDMM, 2021.)

## 2. Exploration hormonale minimale indispensable

Elle comporte les dosages sanguins de T4 libre, TSH, hCG, testostérone totale, LH, FSH, prolactine et œstradiol. Cette exploration hormonale doit être complétée systématiquement par une échographie testiculaire.

### 3. Étiologie endocrinienne des gynécomasties

#### Hyperthyroïdie

Au cours de l'hyperthyroïdie, la gynécomastie est liée à la stimulation par les hormones thyroïdiennes, de la synthèse de TeBG (ou SHBG) par le foie.

#### Insuffisance testiculaire, ou hypogonadisme périphérique

Il est responsable de 8 % des gynécomasties.

Lorsque la concentration de testostérone plasmatique est basse et s'accompagne d'une élévation de celle de FSH et de LH (hypogonadisme par lésion testiculaire), la gynécomastie est fréquente.

Généralement (mais ce n'est pas toujours le cas), il existe aussi des signes d'insuffisance gonadique et la palpation des testicules trouve une diminution de volume des gonades.

Parfois la gynécomastie est le premier signe d'un hypogonadisme périphérique, ne s'accompagnant pas encore ni de troubles sexuels ni d'une baisse de la concentration de testostérone (qui reste normale) : le diagnostic ne repose alors que sur l'élévation des gonadotrophines.

Le syndrome de Klinefelter (caryotype 47,XXY) en est l'étiologie la plus fréquente (40 % des patients porteurs d'un syndrome de Klinefelter ont une gynécomastie). Le diagnostic est fait par le caryotype.

D'autres étiologies plus rares sont retrouvées à l'interrogatoire (antécédents d'orchite ou de traumatisme génital, parfois très ancien, histoire de torsion testiculaire, chimiothérapie anticancéreuse ou irradiation...).

#### Hypogonadisme d'origine hypothalamique ou hypophysaire

C'est la découverte d'une concentration de testostérone basse associée à une non-élévation de celle des gonadotrophines (FSH et LH abaissées ou normales) qui en permet le diagnostic.

Une imagerie de la région hypophysaire par scanner ou IRM est alors indispensable, de même qu'un dosage de prolactine.

L'hyperprolactinémie freine la sécrétion des gonadotrophines et donc de la testostérone et stimule le développement mammaire.

Les autres causes sont généralement tumorales, par exemple adénome de l'hypophyse non fonctionnel, tumeur hypothalamique ou hypogonadisme non tumoral.

#### Tumeur sécrétant des œstrogènes

La présence d'une concentration élevée ( $>40$  pg/ml) d'œstradiol, associée ou non à une testostéronémie basse, doit faire penser à une tumeur productrice d'œstrogènes, testiculaire le plus souvent (leydigome) ou surrénalienne, exceptionnelle.

L'échographie testiculaire constitue l'examen clé. Elle permet même parfois de visualiser des tumeurs non palpables.

Si la source d'œstrogènes n'est pas testiculaire, on s'oriente vers une origine surrénalienne : le scanner abdominal révèle une tumeur maligne.

#### Tumeurs sécrétant hCG

Un dosage d'hCG est indispensable. En cas d'élévation, ceci justifie la réalisation d'abord d'une échographie testiculaire à la recherche d'une tumeur maligne germinale (choriocarcinome testiculaire) et d'une IRM cérébrale (germinome hypothalamique, souvent responsable également d'un diabète insipide).

Ces tumeurs sécrétant de l'hCG ne sont pas nécessairement trophoblastiques et peuvent intéresser les bronches, le foie. Elles sont alors à l'origine d'une authentique sécrétion ectopique d'hCG. Un scanner est toujours indiqué lors du bilan d'extension de ces tumeurs malignes.

Le traitement repose le plus souvent sur une chimiothérapie en première intention après conservation de sperme.

### Gynécomastie idiopathique

Fréquemment, aucune cause n'est trouvée; il s'agit alors d'une gynécomastie idiopathique. Elle disparaîtra d'elle-même ou persistera, justifiant une exérèse chirurgicale. Elle est plus fréquente à certaines périodes de la vie.

### *Gynécomastie du nouveau-né*

Elle se développe chez plus de deux tiers des nouveau-nés. Elle est liée à un passage transplacentaire des œstrogènes maternels.

### *Gynécomastie pubertaire*

Elle peut se voir dès l'âge de 10 ans. C'est surtout vers 13 ou 14 ans que l'on observe une gynécomastie, puis elle diminue avec l'âge, mais elle peut durer jusqu'à 18 à 20 ans (30 à 70 % des garçons de 10 à 17 ans ont une gynécomastie).

Elle est liée à l'augmentation progressive de la production d'androgènes pendant cette période dont l'aromatisation aboutit à un taux transitoirement accru d'œstrogènes. Elle rétrocède habituellement après la puberté de façon spontanée. La palpation testiculaire est néanmoins indispensable, à la recherche d'une atrophie testiculaire ou d'une tumeur (+++).

En cas de persistance d'une gynécomastie après l'âge de 20 ans, il est légitime d'explorer ces patients à la recherche d'une pathologie (cf. supra).

### *Gynécomastie du sujet âgé*

Elle est également fréquente après l'âge de 65 ans, jusqu'à 50 % des hommes sur des séries autopsiques. Elle est en rapport avec la diminution de la fonction testiculaire habituelle à cet âge et à l'augmentation de la transformation des androgènes en œstrogènes (aromatisation) en périphérie (augmentation relative de la masse grasse). Néanmoins, quand bien même sa fréquence, chez un patient consultant pour ce problème, même en cas de palpation testiculaire normale, il est légitime de l'explorer à la recherche d'une pathologie.

## IV. Traitement

Le traitement doit viser autant que possible à traiter la cause de la gynécomastie. Ce traitement sera le plus souvent efficace.

### A. Traitement des gynécomasties pubertaires

Il faut ne rien faire. La gynécomastie disparaîtra d'elle-même. Il faut rassurer les parents et l'enfant. Si la gynécomastie persiste après l'âge de 18 ans et qu'aucune étiologie n'a été trouvée, en cas de gêne ou de préjudice esthétique, l'exérèse du tissu glandulaire au prix d'une minime cicatrice aréolaire est possible.

### B. Traitement des gynécomasties idiopathiques de l'adulte

Si un traitement hormonal est entrepris, il doit, pour avoir les meilleures chances de succès, être débuté tôt, pendant la phase active, proliférative de la gynécomastie. En effet, au bout de 12 mois le tissu glandulaire se transforme en un tissu fibreux qui a peu de chances de

répondre au traitement. Il fait appel aux androgènes non aromatisables (dihydrotestostérone, Andractim®) par voie percutanée en application sur la gynécomastie (actuellement non disponible à la vente).

En absence d'amélioration au bout de 3 mois, la chirurgie plastique peut être indiquée. Il en est de même des gynécomasties secondaires si le facteur étiologique a été traité et qu'une gynécomastie devenue fibreuse, persiste.

**Points clés**

- La mammographie est le meilleur examen permettant de confirmer le diagnostic de gynécomastie et d'éliminer les diagnostics différentiels les plus fréquents (adipomastie, cancer du sein).
- En dehors des causes évidentes sous réserve d'un examen clinique normal, il convient de poursuivre les investigations par une exploration hormonale minimale (T4 libre, TSH, hCG, testostérone totale, LH, FSH, prolactine, oestradiol) et par une échographie testiculaire.
- Selon les séries, les causes les plus fréquentes sont : médicamenteuses (10 à 25 %), idiopathique (25 %), une cirrhose (8 %), une insuffisance testiculaire (8 %) ou gonadotrope et, plus rarement, les causes tumorales (leydigomes et tumeur à hCG).
- Le traitement est d'abord étiologique.
- En cas de gynécomastie idiopathique, le traitement par androgènes percutanés est souvent efficace sur les douleurs.
- Une chirurgie en cas de gène esthétique est parfois nécessaire si le traitement, même étiologique, a été tardif car la gynécomastie peut évoluer vers la fibrose.

# CHAPITRE 18

## Item 247 **Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications**

Connaissances

267

### Diagnostic d'un diabète sucré

- I. Diagnostic
- II. Classification nosologique

### Diabète de type 1

- I. Épidémiologie
- II. Physiopathologie
- III. Signes cliniques
- IV. Évolution
- V. Prise en charge thérapeutique
- VI. Cas particuliers

### Diabète de type 2

- I. Épidémiologie
- II. Physiopathologie
- III. Signes cliniques et dépistage
- IV. Évolution
- V. Traitement

### Complications dégénératives et métaboliques du diabète

- I. Physiopathologie des complications vasculaires
- II. Rétinopathie diabétique
- III. Néphropathie diabétique
- IV. Neuropathie diabétique
- V. Macroangiopathie
- VI. Pied diabétique
- VII. Autres complications
- VIII. Complications métaboliques du diabète

### Annexe

### *Situations de départ*

- 4 Douleur abdominale.
- 17 Amaigrissement.
- 21 Asthénie.
- 26 Anomalies de la croissance staturo-pondérale.
- 42 Hypertension artérielle.
- 50 Malaise/perte de connaissance.
- 51 Obésité et surpoids.
- 61 Syndrome polyuro-polydypsique.
- 63 Troubles sexuels et troubles de l'érection.
- 138 Anomalie de la vision.
- 170 Plaie.
- 182 Analyse de la bandelette urinaire.
- 194 Analyse du bilan thyroïdien.

- **195** Analyse du bilan lipidique.
- **201** Dys kaliémie.
- **202** Dysnatrémie.
- **208** Hyperglycémie.
- **209** Hypoglycémie.
- **251** Prescrire des corticoïdes par voie générale ou locale.
- **252** Prescription d'un hypolipémiant.
- **257** Prescrire une contraception et contraception d'urgence.
- **266** Consultation de suivi d'un patient polymédiqué.
- **279** Consultation de suivi d'une pathologie chronique.
- **280** Prescription d'une insulinothérapie, consultation de suivi, éducation d'un patient diabétique de type 1.
- **281** Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient diabétique de type 2 ou ayant un diabète secondaire.
- **282** Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient hypertendu.
- **285** Consultation de suivi et éducation thérapeutique d'un patient avec un antécédent cardiovasculaire.
- **304** Dépistage du diabète gestationnel chez une femme enceinte.
- **306** Dépistage et prévention ostéoporose.
- **320** Prévention des maladies cardiovasculaires.
- **328** Annonce d'une maladie chronique.
- **352** Expliquer un traitement au patient (adulte, enfant, adolescent).
- **354** Évaluation de l'observance thérapeutique.

### *Hiérarchisation des connaissances*

268

Rang	Rubrique	Intitulé
<b>A</b>	Définition	Connaître la définition du diabète chez l'enfant et l'adulte
<b>A</b>	Définition	Connaître la classification et les principales caractéristiques des différents diabètes sucrés
<b>A</b>	Définition	Connaître les circonstances et les différents critères diagnostiques (avec les particularités chez l'enfant)
<b>A</b>	Définition	Connaître les populations cibles et les modalités du dépistage du DT2
<b>B</b>	Définition	Connaître la définition du diabète prégestationnel (vs diabète gestationnel)
<b>A</b>	Suivi et/ou pronostic	Connaître les facteurs de risque de survenue des atteintes microangiopathiques
<b>A</b>	Suivi et/ou pronostic	Connaître les facteurs de risque de survenue des atteintes macroangiopathiques
<b>B</b>	Éléments physiopathologiques	Connaître la physiopathologie du DT1 (y compris chez l'enfant)
<b>B</b>	Éléments physiopathologiques	Connaître les grands mécanismes physiopathologiques (insulinorésistance et anomalies d'insulinosécrétion) du DT2
<b>B</b>	Éléments physiopathologiques	Connaître les facteurs de risque de survenue de plaies de pied chez les patients atteints de diabète et la gradation du pied diabétique
<b>B</b>	Diagnostic positif	Connaître les différentes atteintes observées dans la rétinopathie diabétique
<b>B</b>	Diagnostic positif	Connaître les différents stades de la néphropathie diabétique
<b>B</b>	Diagnostic positif	Connaître les différents stades de la neuropathie diabétique, leurs modes de présentation et leurs critères diagnostiques
<b>B</b>	Diagnostic positif	Connaître les moyens d'évaluation et de diagnostic des complications macrovasculaires
<b>A</b>	Diagnostic positif	Connaître les moyens d'évaluation du risque cardiovasculaire (scores de risque)

A	Identifier une urgence	Savoir reconnaître une hypoglycémie, un coma hyperosmolaire ou une acidocétose diabétique
A	Identifier une urgence	Savoir identifier une complication métabolique aiguë
A	Identifier une urgence	Identifier et traiter les situations d'urgence chez l'enfant diabétique
A	Examens complémentaires	Connaitre les examens d'urgence devant une suspicion de déséquilibre hyperglycémique
A	Prise en charge	Connaitre les principes généraux et les objectifs thérapeutiques du DT1
A	Prise en charge	Connaitre les principes et les moyens de l'autosurveillance dans le DT1
B	Prise en charge	Connaitre les principes hygiéno-diététiques et l'accompagnement thérapeutique pour le DT1
A	Prise en charge	Connaitre les principes généraux de prise en charge multifactorielle du DT2 et de l'approche centrée sur le patient
A	Prise en charge	Connaitre les principales classes des traitements antidiabétiques oraux
A	Prise en charge	Savoir prévenir et prendre en charge l'hypoglycémie
B	Prise en charge	Connaitre les principes du traitement néphroprotecteur chez le diabétique
B	Prise en charge	Connaitre les principes du traitement de la rétinopathie diabétique
B	Prise en charge	Connaitre les principes de prise en charge du pied du diabétique
B	Prise en charge	Connaitre les principes de prévention et de traitement de la cétoacidose
B	Prise en charge	Connaitre les principes de prévention et de traitement du coma hyperosmolaire
B	Suivi et/ou pronostic	Connaitre les principes du suivi transdisciplinaire du diabétique (MG, diabétologue, néphrologue, pédiatre, gériatre)

## Diagnostic d'un diabète sucré

**A** Le diabète (sucré) est un syndrome qui comprend l'ensemble des pathologies caractérisées par une hyperglycémie chronique, quelle qu'en soit la cause. Le diabète est défini par le risque de rétinopathie à long terme puisque les seuils retenus par les comités d'experts sont ceux qui sont associés à un risque significatif de rétinopathie.

### I. Diagnostic

#### Diagnostic lors d'un dépistage

Le diagnostic de diabète est souvent porté chez un patient asymptomatique, dans le contexte d'un dépistage en raison des facteurs de risque par exemple.

#### Glycémie veineuse à jeun

- D'après les recommandations de l'OMS, la glycémie à jeun est normale lorsqu'elle est  $< 1,10 \text{ g/l}$  [6 mmol/l].
- On parle d'**hyperglycémie modérée à jeun** si la glycémie est  $\geq 1,10 \text{ g/l}$  et  $< 1,26 \text{ g/l}$  [6 à 7 mmol/l].
- On parle de **diabète sucré** si la glycémie à jeun est  $\geq 1,26 \text{ g/l à deux reprises}$ .

**Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO, 75 g de glucose en 10 minutes)**

- Les experts recommandent de ne pas effectuer en général d'HGPO en dehors de la grossesse (cf. Item 255 – Diabète gestationnel).
- En dehors de la grossesse, une HGPO n'est indiquée que dans le cas d'une *anomalie modérée de la glycémie à jeun*, entre 1,10 et 1,26 g/l [6 à 7 mmol/l] :
  - le diagnostic de **diabète** est porté si la glycémie 2 heures après charge orale est supérieure ou égale à **2 g/l** [11 mmol/l];
  - si la glycémie à 2 heures est entre **1,40 et 2,0 g/l** [7,8 à 11 mmol/l], on parle d'**intolérance au glucose**.

**Diagnostic dans un contexte d'urgence**

Le diagnostic de diabète est aussi porté dans un contexte d'urgence chez un patient symptomatique :

- chez un patient qui a des symptômes de l'hyperglycémie (**soif** et **polyurie**), le diagnostic est immédiat si la glycémie est supérieure ou égale à **2 g/l** [11 mmol/l] à **n'importe quel moment de la journée**;
- il convient alors, en présence de signes de carence en insuline (**signes d'hyperglycémie + amaigrissement** contrastant avec un **appétit conservé** : c'est le **syndrome cardinal**), de rechercher immédiatement la présence de **corps cétoniques (sanguins ou urinaires)**.

**B** Le diagnostic du diabète par dosage de l'HbA1c avec une valeur seuil de 6,5 %, proposé par l'OMS en 2011, n'est pas recommandé en France : si cela intègre mieux les fluctuations glycémiques sur le nycthémère, cette stratégie est jugée trop coûteuse.

Les conditions de diagnostic du diabète au cours de la grossesse (diabète gestationnel) sont particulières (cf. Item 255 – Diabète gestationnel).

**A** Le diagnostic du diabète doit s'accompagner d'une annonce au patient. Il ne convient pas de banaliser la situation d'**« hyperglycémie modérée à jeun »** car elle constitue un facteur de risque de diabète et de pathologie cardiovasculaire.

## II. Classification nosologique

Le diabète est un syndrome et la découverte de cette anomalie doit être suivie de l'identification de sa cause chaque fois que cela est possible. La différenciation des diabètes de type 1 et de type 2 selon leurs caractéristiques propres est résumée dans le **tableau 18.1**. Si ces deux

**Tableau 18.1. A Caractéristiques respectives des diabètes de type 1 et de type 2.**

	Type 1	Type 2
Antécédents familiaux du même type	10 % pour les frères et sœurs	Fréquents
Âge de survenue	Plutôt avant 35 ans	Plutôt après 35 ans
Début	Souvent rapide ou explosif	Généralement lent et insidieux
Facteur déclenchant	Souvent	Rarement
Symptomatologie	Bruyante	Pauvre ou absente
Poids	Normal ou bas (ou amaigrissement)	Obésité ou surcharge adipeuse abdominale
Hyperglycémie au diagnostic	Majeure, > 3 g/l	Souvent < 2 g/l
Cétose	Souvent présente	Le plus souvent absente
Complications dégénératives au moment du diagnostic	Absentes	Présentes dans 50 % des cas
Cause principale de mortalité	Insuffisance rénale	Maladie cardiovasculaire

(Source : CEDDM, 2021.)

**Tableau 18.2.** A Les principales formes de diabète (d'après l'*American Diabetes Association; Diabetes Care*, 2014).

Diabète de type 1 (environ 10 % des diabètes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diabète de type 1 auto-immun (classique et type 1 lent : LADA)</li> </ul>
Diabète de type 2 (plus de 80 % des diabètes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Variante : diabète de type 2 céto-sique (ou diabète du sujet d'origine africaine)</li> </ul>
Anomalies génétiques de la fonction de la cellule $\beta$ (environ 1 % des diabètes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Principales formes de diabète MODY (<i>Maturity Onset Diabetes of the Youth</i>) : MODY-2 (glucokinase)</li> <li>– MODY-3 (HNF-1<math>\alpha</math>)</li> <li>...</li> </ul>
Maladies du pancréas exocrine (quelques % de tous les diabètes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pancréatite chronique (en général calcifiée au stade de diabète)</li> <li>– Pancréatite aiguë (hyperglycémie transitoire ou persistante)</li> <li>– Néoplasie</li> <li>– Traumatisme/pancréatectomie</li> <li>– Mucoviscidose</li> <li>– Hémochromatose</li> <li>...</li> </ul>
Maladies endocrines (quelques % des diabètes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypercortisolisme</li> <li>– Acromégalie</li> <li>– Phéochromocytome</li> <li>– Hyperthyroïdie</li> </ul>
Médicaments et toxiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Corticoïdes et stéroïdes sexuels</li> <li>– Neuroleptiques (surtout neuroleptiques atypiques)</li> <li>– Immunosuppresseurs et immunomodulateurs anticancéreux</li> <li>...</li> </ul>
Formes rares de diabète auto-immun	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Syndrome de polyendocrinopathie auto-immune de type 2 (thyroïde, Biermer, vitiligo, etc.)</li> <li>...</li> </ul>
Syndromes génétiques complexes pouvant comporter un diabète	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Trisomie 21</li> <li>– Syndrome de Klinefelter</li> <li>– Syndrome de Turner</li> <li>...</li> </ul>

(Source : CEDDM, 2021.)

formes rendent compte de plus de 90 % des cas de diabète, il existe de nombreuses autres causes de diabète résumées dans le tableau 18.2. Une enquête étiologique est nécessaire car certaines étiologies ont des pronostics et/ou des traitements spécifiques.

## Diabète de type 1

### I. Épidémiologie

C Un gradient décroissant de l'incidence du diabète de type 1 est observé du nord vers le sud de l'Europe.

La prévalence en France est estimée à 200 000 (soit 10 à 15 % des patients diabétiques). En France, l'incidence chez l'enfant est de 7,8 pour 100 000 et par an.

Le diabète de type 1 survient habituellement avant 35 ans (pic à l'adolescence), mais peut survenir à tout âge. L'âge médian du diagnostic est vers 18 ans. L'incidence du diabète de l'enfant a beaucoup augmenté dans les dernières décennies.

L'augmentation de l'incidence chez l'enfant s'est accompagnée d'une apparition plus précoce, chez des enfants plus jeunes, y compris des nourrissons (mais de plus d'un an d'âge). Cette variation récente de l'épidémiologie du diabète chez l'enfant est à mettre en relation avec des phénomènes environnementaux, aujourd'hui non encore caractérisés.

Le sex-ratio est proche de 1.

## II. Physiopathologie

**B** Dans sa forme classique, le diabète de type 1 est caractérisé par une carence absolue en insuline, due à la destruction spécifique des cellules  $\beta$  pancréatiques qui sécrètent l'insuline, sans atteinte des autres cellules endocrines du pancréas, en particulier les cellules  $\alpha$ , qui sécrètent le glucagon. Le mécanisme le plus plausible de cette destruction est une réaction auto-immune spécifique d'organe à médiation cellulaire : en est le témoin la présence au diagnostic chez 95 % des sujets d'autoanticorps spécifiques (les plus souvent recherchés sont les autoanticorps anti-insuline chez l'enfant, les anti-GAD, anti-IA2 et anti-ZnT8, cf. infra). Ces autoanticorps qui servent de marqueurs de la maladie auto-immune n'ont cependant pas de rôle pathogène propre.

272

### A. Prédisposition génétique

Une prédisposition génétique est impliquée (tableau 18.3), même si dans 85 % des cas il n'existe pas d'antécédents familiaux de diabète de type 1.

Les principaux gènes de prédisposition et de protection appartiennent au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, appelés HLA (*Human Leukocytes Antigens*).

**Tableau 18.3. B Risques de diabète de type 1 en France.**

Risque dans la population générale	0,4 %
Apparenté de 1 <sup>er</sup> degré	10 %
Jumeaux monozygotes	30 à 70 %

(Source : CEDDM, 2021.)

### B. Facteurs environnementaux

Leur existence est suggérée par le fait que 50 % des paires de jumeaux monozygotes sont non concordantes pour le diabète de type 1 et que l'incidence du diabète de type 1, notamment en Europe, augmente à une vitesse plus rapide que celle d'une pathologie qui serait causée par une éventuelle sélection génétique. Pour simplifier les choses, on dira juste qu'on ne sait pas aujourd'hui quel est ou quels sont les facteurs environnementaux : on a évoqué le rôle de virus, la modification de la flore intestinale, l'alimentation « industrielle » (lait de vache, introduction précoce du gluten, entre autres), etc. Aucun facteur clair ne se dégage à ce jour.

## C. Processus auto-immuns

Les principales cibles antigéniques reconnues de la réponse immune sont :

- l'insuline et la pro-insuline;
- la GAD (décarboxylase de l'acide glutamique);
- l'antigène IA2 (*Islet Antigen Number 2*, apparenté à une tyrosine phosphatase).

Au moins l'un des autoanticorps témoins circulants suivants est détectable dans 97 % des cas au diagnostic (+++) :

- les anticorps anti-îlots (ICA), dont la recherche ne se fait plus en routine dans la plupart des laboratoires hospitaliers;
- les anticorps anti-GAD;
- les anticorps anti-IA2;
- les anticorps anti-insuline (chez l'enfant);
- les anticorps anti-ZnT8 (transporteur du zinc de la cellule  $\beta$ ).

Tous ces autoanticorps paraissent être des témoins de la réponse immune plutôt que les agents responsables de la destruction des cellules  $\beta$ . Les mécanismes cellulaires sont vraisemblablement prédominants.

La lésion pancréatique caractéristique est l'insulite (inflammation avec infiltration cellulaire de l'îlot de Langerhans), siège de la destruction des cellules  $\beta$  par les lymphocytes T (au phénotype CD8 essentiellement chez l'Homme) mais aussi vraisemblablement par des cytokines macrophagiques.

La destruction des cellules  $\beta$  est un processus étalé dans le temps, avant et après l'apparition du diabète (cf. infra).

**A** La fréquence des autres maladies auto-immunes associées (10 à 15 %) et/ou des anticorps spécifiques d'organes (30 %) fait entrer le diabète de type 1 dans le cadre des syndromes polyendocriniens auto-immuns (de type 2 principalement). Les maladies auto-immunes spécifiques d'organe associées au diabète de type 1 sont essentiellement des thyroïdopathies (maladie de Basedow et thyroïdite de Hashimoto), l'insuffisance surrénale lente par rétraction corticale, l'atrophie gastrique qui ne se résume pas à la maladie de Biermer, la maladie cœliaque et le vitiligo.

La fréquence des associations avec d'autres maladies auto-immunes incite à informer les patients des risques qu'ils ont de développer ces affections. Un dépistage systématique des autoanticorps doit être proposé au moins une fois, en particulier ceux des thyroïdites et de la gastrite atrophique.

## III. Signes cliniques

### A. Présentation clinique initiale habituelle

Les signes cliniques initiaux habituellement rencontrés sont les suivants :

- début rapide ou explosif (quelques semaines) : « le coup de tonnerre dans un ciel calme » ;
- syndrome cardinal (*polyuro-polydipsie, amaigrissement, polyphagie*) :
  - polyurie et polydipsie sont des signes d'hyperglycémie franche (= nettement et durablement supérieure au seuil de réabsorption rénale du glucose, qui est environ 1,8 g/l); ils sont communs à toutes les formes de diabète en situation de déséquilibre glycémique;
  - amaigrissement contrastant avec un appétit conservé sont des signes de carence en insuline; leur présence doit, outre le dosage immédiat de la glycémie, faire rechercher immédiatement la présence de corps cétoniques, ce qui peut se faire en quelques secondes sur une goutte de sang au bout du doigt (ou dans les urines);

- chez l'enfant, la manifestation d'alerte peut être une énurésie secondaire, une cassure de la courbe staturo-pondérale ;
- troubles visuels transitoires (anomalies de la réfraction, constatées surtout dans les jours qui suivent la normalisation glycémique après introduction de l'insuline) ;
- examen clinique pauvre : fonte musculaire (quadriceps), recherche de signes d'acidose (dyspnée de Kussmaul, odeur acétonique de l'haleine) et de déshydratation globale ;
- diagnostic par mesure de la glycémie veineuse (souvent franchement élevée). Comme rappelé en introduction, en présence d'un syndrome cardinal, il n'est pas nécessaire de vérifier la glycémie à jeun pour poser le diagnostic lorsque la glycémie dépasse 2 g/l ;
- l'acidocétose inaugurale est le mode d'entrée dans la maladie chez 80 % des enfants, avec un délai moyen de 3 semaines entre les premiers symptômes et l'hospitalisation pour acidocétose. Chez l'adulte, l'installation des symptômes est en général plus lente : chez l'adulte, le diagnostic est donc en général fait avant l'acidocétose ; parfois même, l'installation des symptômes se fait sur plusieurs années et le diabète est pris pour un diabète de type 2 et traité comme tel avant l'installation des signes de carence en insuline.

## B. Formes du diabète de type 1

### 1. Formes particulières selon le mode de révélation

Diabète de type 1 lent, ou LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in the Adult*)

**B** Le début est tardif et progressif, voisin de celui du type 2, mais les anticorps sont positifs (anti-GAD surtout) et le recours à l'insulinothérapie va s'avérer nécessaire en 2 à 10 ans en général. Le LADA représenterait jusqu'à 10 % des diabètes apparemment de type 2.

274

Diabète de type 2 à tendance cétosique du sujet noir d'origine africaine

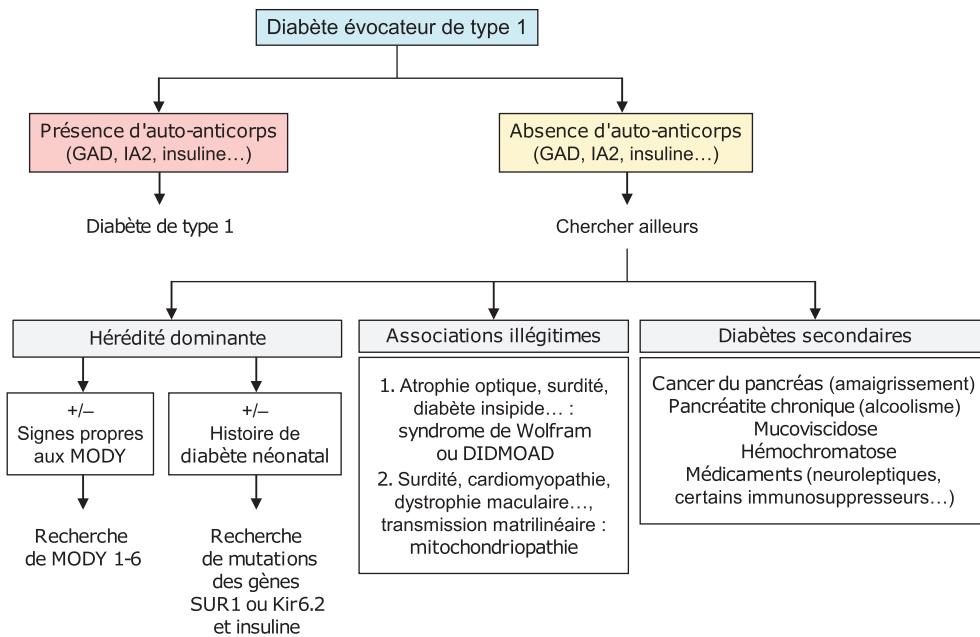
**C** Cette forme a pu être rattachée au diabète de type 1 par l'existence d'une cétose en dépit de l'absence de mécanisme auto-immun. Il s'agit du diabète cétosique du sujet noir d'origine africaine subsaharienne (Antillais, Africain, Afro-Américain). Le début se caractérise par une décompensation cétosique voire acidocétosique suivie, après normalisation de la glycémie, d'une possibilité d'arrêt prolongé (des mois voire des années) de l'insuline dans la majorité des cas. Les épisodes de cétose peuvent se répéter, entrecoupés de phases de rémission pendant lesquelles un très bon contrôle peut être obtenu avec un traitement simple (monothérapie orale). L'obésité est inconstante. Les anticorps spécifiques du diabète de type 1 sont absents. Le mécanisme de ce diabète demeure méconnu.

## C. Affirmer le diagnostic de diabète de type 1 (+++)

**A** Le diagnostic (fig. 18.1) peut être clinique si l'hyperglycémie est associée à la triade classique « amaigrissement-cétose-âge < 35 ans ».

**C** Si un des critères manque, il est préférable de s'aider de paramètres immunologiques : la recherche combinée des anticorps anti-GAD et anti-IA2 a le meilleur rapport sensibilité/spécificité et est proposée en routine. La mesure de l'insulinémie ou du peptide C basal ou après stimulation (par le glucagon ou un repas test) n'a pas d'intérêt diagnostique ou pronostique ; elle n'est pas faite en pratique clinique courante.

Si ces marqueurs immunologiques sont absents, il faudra éliminer les autres formes de diabète pouvant ressembler au type 1, tels que les *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY).



**Fig. 18.1. A** Démarche pour affirmer le type 1.

(Source : CEEDMM, 2021.)

Bien que ces formes soient rares, représentant moins de 1 % des cas de diabète, on y pensera devant un arbre généalogique suggérant une *héritage de type autosomique dominant*. Les MODY 1 et 3 en particulier peuvent simuler un diabète de type 1. D'autres formes rares peuvent être évoquées si le diabète a une présentation atypique ou s'il est associé à d'autres signes cliniques. Ces situations nécessitent un avis spécialisé.

## IV. Évolution

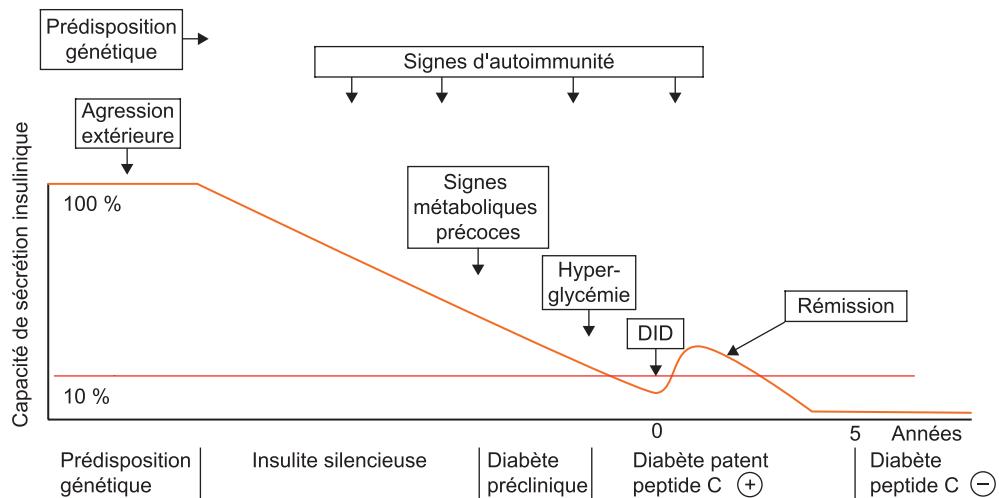
### A. Histoire naturelle du diabète de type 1

**B** L'*histoire naturelle* reconstruite d'après l'étude des modèles animaux et des études de familles est illustrée par la figure 18.2 — schéma dit de G. Eisenbarth. Il fait se succéder les phases suivantes :

- une phase préclinique où les mécanismes auto-immuns détruisent les cellules  $\beta$ ;
- un diagnostic clinique correspondant à la destruction de plus de 85 % de la masse des cellules  $\beta$ ;
- une phase clinique séquellaire où les quelques cellules restantes seraient appelées à disparaître plus ou moins complètement.

### B. Maladie chronique

Le diabète de type 1 est une maladie chronique nécessitant un *engagement permanent du patient* pour la gestion du traitement et sa participation active pour les soins quotidiens (+++). L'*acceptation* — même si cela revient à accepter l'*«inacceptable»* — de la maladie est absolument nécessaire pour que le patient assume les grands principes du traitement et de sa surveillance, garants de l'*obtention d'un contrôle glycémique permettant d'éviter ou de retarder les complications*.

**Fig. 18.2. A Histoire naturelle du diabète de type 1.**

(Source : CEEDMM, 2021.)

Il existe aussi d'autres freins à une bonne adhésion du patient à son traitement. Nous citerons :

- la peur des hypoglycémies (surtout nocturnes) (++);
- la peur de prendre du poids;
- la non-acceptation (pseudo-acceptation) de la maladie;
- le refus des contraintes (autosurveillance, régime, injection), en particulier au moment de l'adolescence.

Ces différents freins peuvent aboutir à un mauvais contrôle et/ou une instabilité glycémique et nécessitent une prise en charge multidisciplinaire dans un centre expert en diabétologie (diabétologue, infirmière d'éducation thérapeutique, diététicienne, psychologue...).

## V. Prise en charge thérapeutique

### A. Principes généraux

**A** Le traitement du diabète de type 1 demande beaucoup au patient lui-même puisqu'il doit assurer les contrôles glycémiques, effectuer les injections d'insuline, prévenir les complications métaboliques, adapter son traitement aux activités quotidiennes, contrôler son alimentation et adopter un mode de vie prévenant le développement des complications dégénératives à long terme.

L'*éducation thérapeutique*, visant à l'autonomisation maximale du patient, est en conséquence absolument nécessaire.

**B** Il s'agit d'un acte reconnu officiellement, inscrit dans la loi HPST et éventuellement financé sous certaines conditions. Il doit comporter :

- diagnostic éducatif ou bilan éducatif partagé : identification des besoins éducatifs;
- transfert des connaissances par l'enseignement collectif ou individualisé;
- vérification des comportements;
- importance des consultations infirmières et diététiques;
- promotion de comportements sains (tabac, activité physique...);
- éventuellement participation de patients dits « experts » ou « ressources » comme soutien ;

- il est aussi souvent nécessaire d'éduquer les membres de la famille sur des sujets particuliers (par exemple, reconnaître l'hypoglycémie et savoir y remédier : resucrage oral ou administration de glucagon).

**A** Les objectifs du traitement du diabète de type 1 ([tableau 18.4](#)) sont un compromis entre le fait d'assurer la vie la plus libre possible et la prévention des complications aiguës ou chroniques de la maladie.

Une insulinothérapie intensifiée réduit l'hémoglobine glyquée, tarde et réduit la gravité des complications micro- et macroangiopathiques. L'insulinothérapie intensifiée augmente cependant le risque d'hypoglycémie sévère.

L'objectif métabolique, la **valeur cible de l'HbA1c**, est en conséquence une cote mal taillée entre ces deux risques :

- l'objectif raisonnable recommandé par l'*American Diabetes Association* est ainsi une HbA1c < 7 % (certains tolèrent « autour de 7 % » sans dépasser 7,5 %) pour un sujet adulte (hors grossesse) ;
- pour les enfants, un objectif moins strict (entre 7,5 et 8,5 % pour les enfants de moins de 6 ans, < 8 % pour les enfants prépubères et < 7,5 % pour les adolescents de 13 à 19 ans) est envisageable compte tenu du risque supposé de retentissement des hypoglycémies sévères sur le développement cérébral.

Ces objectifs généraux doivent être personnalisés à la situation de chaque patient en respectant un compromis entre l'équilibre glycémique, la survenue des hypoglycémies et la qualité de vie.

277

**Tableau 18.4. A Objectifs glycémiques idéaux chez les sujets diabétiques de type 1 non âgés (+++).**

Le matin à jeun	0,9–1,20 g/l
Avant les repas	0,8–1,2 g/l
2 heures après les repas	1,2–1,8 g/l
Au coucher	1,2 g/l
À 3 h du matin	> 0,8 g/l
HbA1c	< 7 %
Hypoglycémies modérées	Rares
Hypoglycémies « sévères »	0
Nombre d'autocontrôles	4–6 par jour
Nombre d'injections	3–5 par jour ou pompe

(Source : CEDMM, 2021.)

## B. Autosurveillance glycémique

Pour le patient, les buts de l'autosurveillance glycémique sont :

- de suivre son diabète ;
- d'adapter ses doses d'insuline ;
- d'avoir une idée de l'équilibre glycémique moyen ;
- de gérer les situations d'urgence.

L'autosurveillance glycémique a longtemps reposé sur des mesures de glycémie sur sang capillaire, obtenu par piqûre au doigt, au moins 4 fois par jour. Ce sont les contraintes de cette surveillance qui génèrent le plus de lassitude chez les patients.

La mise à disposition, avec remboursement, des capteurs de glucose qui mesurent le taux de glucose en continu a révolutionné récemment la surveillance du diabète insulino-traité.

Outre la possibilité de surveillance à la demande, sans piqûre, elle ouvre la voie à de nouvelles modalités thérapeutiques (pompe à insuline asservie à la mesure en continu du glucose, télémédecine).

En présence d'une hyperglycémie inexpiquée et prolongée,  $\pm$  associée à des symptômes digestifs (nausées, vomissements), les patients sont éduqués à rechercher la présence de corps cétoniques, dans les urines ou dans le sang sur prélèvement capillaire, afin de dépister précocelement une décompensation cétosique.

## C. Surveillance

### 1. Hémoglobine glyquée

Il existe une fixation non enzymatique et irréversible du glucose sur toutes les hémoglobines. La fraction la plus spécifique d'hémoglobine glyquée est l'HbA1c. Le résultat d'HbA1c est habituellement exprimé en pourcentages de l'hémoglobine A1 et maintenant en mmol HbA1c/mol Hb. Les saignements et hémolyses chroniques, en augmentant le turn-over des globules rouges, réduisent le temps de la glycation : la valeur mesurée d'HbA1c est plus basse que celle attendue au vu de la moyenne des glycémies.

**C** Un tableau de correspondance entre valeur d'HbA1c et glycémie moyenne estimée peut aussi être fourni à titre indicatif sur la feuille de résultat ([tableau 18.5](#)).

**Tableau 18.5.** **C** Tableau de correspondance entre HbA1c et glycémies moyennes, obtenu dans une population américaine de sujets diabétiques (type 1 et type 2) (d'après Nathan, 2008).

Cette glycémie moyenne évaluée à partir du chiffre d'HbA1c doit être donnée à titre indicatif compte tenu des variations possibles au sein de l'intervalle de confiance.

HbA1c	Glycémie nycthémérale évaluée *
5 %	0,97 g/l [0,76–1,20 g/l]
6 %	1,26 g/l [1,00–1,52 g/l]
7 %	1,54 g/l [1,23–1,85 g/l]
8 %	1,83 g/l [1,47–2,17 g/l]
9 %	2,12 g/l [1,70–2,49 g/l]
10 %	2,40 g/l [1,93–2,82 g/l]
11 %	2,69 g/l [2,17–3,14 g/l]
12 %	2,98 g/l [2,40–3,47 g/l]

\* Moyenne [intervalle de confiance].

(Source : CEDMM, 2021.)

### 2. Autres éléments de surveillance

**A** Le diabète de type 1 doit être suivi par un diabétologue ou un pédiatre endocrinologue lors de consultations spécialisées au moins 3 à 4 fois par an et avec la surveillance des éléments suivants :

- examen clinique annuel incluant une évaluation neurologique et la détermination du risque de plaie du pied (grade lésionnel);
- profil lipidique, créatinine, microalbuminurie, ECG (une fois par an);
- examen ophtalmologique (fond d'œil ou rétinographie par caméra non mydriatique) au moins une fois par an pour ce qui est du dépistage ; dès qu'il y a des lésions de rétinopathie

diabétique, la surveillance peut être plus rapprochée selon le niveau de sévérité et l'évolution de l'HbA1c, à l'appréciation de l'ophtalmologue ;

- consultation de cardiologie annuelle chez les patients symptomatiques, âgés ou de longue durée d'évolution ou compliqués ;
- consultation annuelle chez le dentiste.

## D. Traitement insulinique

Le traitement du diabète de type 1 est encore aujourd'hui un traitement palliatif de remplacement hormonal pour la vie entière.

### 1. Variétés d'insuline

#### Insuline humaine recombinante

**B** L'insuline humaine recombinante est strictement identique à l'insuline humaine. Les insulines disponibles se nomment : Actrapid®, Umaline rapide® ou Insuman®. Elles peuvent être administrées par voie IV, IM ou SC. Injectées par voie sous-cutanée, leur temps de latence est d'environ 30 à 45 minutes, leur pic d'activité maximale survient à 2-3 heures et leur durée totale d'action est de 7 à 8 heures. En France, elles sont devenues bien moins utilisées que les analogues rapides, dont la plus courte durée d'action réduit le risque d'hypoglycémie à distance des repas.

#### Analogues rapides de l'insuline

Les analogues rapides de l'insuline sont des molécules à activité insulinique (haute affinité pour le récepteur de l'insuline), structurellement modifiés pour obtenir des propriétés pharmacodynamiques intéressantes quand ils sont injectés par voie sous-cutanée (raccourcissement du temps de latence, diminution de la durée d'activité), notamment en période prandiale. Les analogues rapides ont l'avantage d'être rapidement actifs (délai de 15 minutes environ, pic vers 30-90 minutes, durée totale d'action de 4-6 heures) au moment de la prise alimentaire et de ne pas persister pendant la phase interprandiale. Ils sont injectés juste avant de manger. Ils sont aussi utiles pour des corrections d'hyperglycémie. Les analogues rapides disponibles sont lispro (Humalog®), aspart (Novorapid®) et glulisine (Apidra®). Ils peuvent être utilisés par voie IV, IM et SC.

Ils constituent l'insuline de choix pour les pompes à insuline.

Des formes dont l'excipient a été modifié sont en cours de commercialisation ; ils ont un délai d'action et une durée d'action encore plus brefs. L'insuline Fiasp® (principe actif analogue aspart) et l'insuline Lyumjev® (principe actif lispro) sont des formes légèrement plus rapides que Novorapid® et Humalog®.

#### Formes lentes d'insuline humaine (et mélanges avec des analogues rapides)

Classiquement, le passage de l'insuline humaine du tissu sous-cutané vers le sang peut être ralenti par divers procédés : adjonction de protamine ou excès de zinc. Les insulines NPH (Neutral Protamine Hagedorn) sont des insulines d'action intermédiaire (9 à 16 heures).

Il existe aussi des formes proposant des mélanges préconditionnés d'analogues rapides et d'insuline NPH à 25, 30, 50 ou 70 % d'analogues rapides, appelées formes « prémix ». Ces formes ne peuvent être administrées que par voie sous-cutanée. Ce sont non pas des solutions d'insuline mais des suspensions : elles exigent donc une remise en suspension soigneuse avant l'injection. La place des insulines pré-mélangées dans le traitement de diabète de type 1 est marginale car elles ne permettent pas l'ajustement indépendant de la dose de l'insuline prandiale aux apports alimentaires.

### Analogues lents de l'insuline

Les analogues lents sont obtenus par différentes modifications biochimiques. Les analogues lents disponibles sont la glargin U100 (Lantus® ou Abasaglar®), la glargin U300 (Toujéo®, formulation concentrée de la glargin, avec une action encore plus prolongée, > 24 heures), la détémir (Levemir®, d'action intermédiaire nécessitant en général deux injections quotidiennes) et la degludec (Tresiba®, d'action prolongée, > 24 heures). Ils ne peuvent être administrés que par voie sous-cutanée. Il s'agit de solutions limpides ne nécessitant pas de remise en suspension. Pour toutes ces insulines, on évitera le développement des lipodystrophies, susceptibles de modifier la pharmacocinétique de l'insuline, en variant les points d'injection.

## 2. Vecteurs

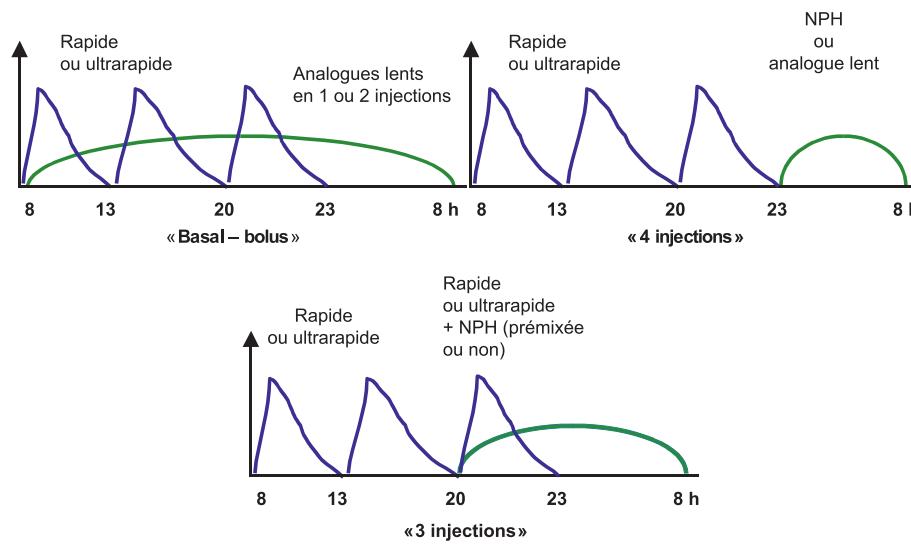
**A** Les vecteurs sont de deux types :

- les stylos à insuline réutilisables (utilisation de cartouches) ou jetables (stylos préremplis) pour toutes les insulines;
- les pompes portables pour l'administration continue, modulée et sous-cutanée d'anologue rapide de l'insuline. Le traitement par pompe à insuline est plus efficace, plus flexible mais plus cher que le traitement basal-bolus par injections multiples. Le couplage « mesure continue du glucose/pompe » ouvre de nouvelles perspectives de systèmes partiellement automatisés de délivrance de l'insuline. Ces systèmes commencent à faire leur apparition dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 1. Ils nécessitent d'être prescrits et suivis par un centre expert dans l'utilisation de ces nouvelles technologies.

## 3. Schémas

280

**B** Ces schémas, représentés dans la figure 18.3, sont à choisir suivant l'acceptation, l'autonomisation du patient et les objectifs thérapeutiques. Ils visent à se substituer à la production physiologique d'insuline : une faible production permanente, à laquelle vient s'ajouter une production rapide, puissante et transitoire lors de la prise alimentaire de glucides. Cette insuli-



**Fig. 18.3. B** Schémas du traitement insulinique.

(Source : CEEDMM, 2021.)



nothérapie intensifiée peut être réalisée grâce à une injection d'insuline lente et plusieurs injections d'insuline rapide chaque jour ou bien grâce à l'utilisation de la pompe à insuline.

#### 4. Doses

- Ⓐ En général, la dose est de 0,5 ou 0,6 U/kg de poids par jour, auto-adaptée en fonction de l'analyse des glycémies (rétrospective, instantanée), de l'activité physique et de l'alimentation prévues.
- Ⓑ Une méthode personnalisée dite « insulinothérapie fonctionnelle » est développée dans de nombreux centres. Elle vise à éduquer le patient diabétique pour qu'il puisse adapter son insulinothérapie à son mode de vie. Cette méthode nécessite en outre une éducation nutritionnelle pour le calcul des quantités de glucides des rations alimentaires.

#### 5. Effets secondaires de l'insulinothérapie

- Ⓐ Les principaux effets secondaires sont les suivants :
  - hypoglycémies (cf. « Hypoglycémies » à la fin de ce chapitre et également l'Item 240);
  - lipohypertrophies si les piqûres reviennent trop souvent au même endroit, avec des aiguilles utilisées plusieurs fois.

### E. Traitement non insulinique

- Ⓑ Accompagnement et soutien psychologique, comme pour toute maladie chronique.
- Alimentation variée et sans interdits, mais qui respecte autant que possible les principes du Programme National Nutrition et Santé (PNNS). Les horaires et les apports glucidiques seront réguliers pour les patients ne pratiquant pas l'« insulinothérapie fonctionnelle ». Pour les autres, ils adapteront leur dose d'insuline rapide à la quantité de glucides qu'ils comptent ingérer.
- Exercice physique (plutôt en aérobiose) à recommander en prenant en compte le risque d'hypoglycémie parfois différée de plusieurs heures dans le cas d'efforts prolongés (cf. infra). Un bilan clinique est nécessaire quand il s'agit d'une reprise d'activité après une longue période d'arrêt.
- Utilités des associations de patients (FFD, Fédération française des diabétiques; AJD, Aide aux jeunes diabétiques; AFD, Association française des diabétiques) pour le soutien psychologique et comme sources d'information, d'activités de groupe, de défense des intérêts communs auprès des pouvoirs publics, d'accès à des tarifs préférentiels de compagnies VI. d'assurances, de conseils juridiques, etc.

## VI. Cas particuliers

### A. Diabète de l'enfant et de l'adolescent

- Ⓐ La fréquence des acidocétoSES doit être signalée pour inciter à mettre en place des mesures de prévention (éducation des médecins généralistes et scolaires, des patients et de leur famille).
- Hypoglycémie : l'innocuité cérébrale des hypoglycémies sévères chez l'enfant de moins de 6 ans n'est pas prouvée. Les objectifs thérapeutiques sont pour cette raison un peu plus lâches que chez l'adulte (cf. supra).

- Diabète difficile à équilibrer (augmentation des besoins en insuline pendant la puberté d'environ 50 %) et mal accepté psychologiquement pendant l'adolescence.
- Intérêt de la pompe chez le très petit enfant.
- Il convient aussi d'envisager chez l'enfant un projet d'accueil individualisé (PAI) pour lui assurer une scolarité sereine, faisant intervenir les familles, le médecin traitant, les enseignants, l'infirmière et le médecin scolaire.
- Noter la fréquence croissante de la part du diabète de type 2 chez l'adolescent.

## B. Diabète au féminin

### 1. Diabète gestationnel

 Un véritable diabète de type 1 peut être dépisté pendant la grossesse (cf. Item 255 – Diabète gestationnel).

### 2. Contraception

Le choix du mode de contraception sera discuté entre le diabétologue et le gynécologue. Les pilules œstroprogestatives peuvent être utilisées chez des femmes jeunes, sans complication, non fumeuses et dont le diabète est relativement bien équilibré. Les dispositifs intra-utérins sont aussi une possibilité même chez la nullipare si les œstroprogestatifs sont mal supportés ou relativement contre-indiqués par l'existence de complications métaboliques (hypertriglycéridémie) ou vasculaires. Chez certaines femmes, des contraceptions progestatives soit microdosées soit macrodosées peuvent être proposées.

282

### 3. Grossesse

La prise en charge de la grossesse survenant chez une femme souffrant de diabète de type 1 est développée dans le chapitre 20 (Item 255 – Diabète gestationnel).

Une prise en charge spécialisée diabéto-obstétricale est indispensable, idéalement en période préconceptionnelle.

Le pronostic est quasi normal si l'équilibre est parfait dès la conception (grossesse programmée) et ce jusqu'à l'accouchement, et si le diabète n'est pas compliqué. En cas de désir de grossesse, utiliser des analogues de l'insuline, qui ont reçu l'agrément pour leur utilisation chez la femme enceinte. Se souvenir que la grossesse peut retentir sur le diabète :

- risque majoré de variabilité glycémique et d'hypoglycémie au premier trimestre de la grossesse ;
- augmentation des besoins en insuline au troisième trimestre de la grossesse (résistance physiologique à l'insuline; l'augmentation des besoins porte en général sur les besoins prandiaux, mais le risque d'hypoglycémie à distance des repas est augmenté, ce qui conduit à fractionner l'alimentation) et retour aux besoins d'avant la grossesse dès l'accouchement ;
- risque d'aggravation de la rétinopathie (+++) et de la néphropathie si celles-ci ne sont pas parfaitement stabilisées auparavant. Une surveillance étroite de la rétine s'impose, au minimum trimestrielle, en particulier lorsque le diabète est ancien, lorsqu'une rétinopathie préexiste avant la grossesse et n'a pas fait l'objet d'une photocoagulation par laser avant la grossesse.

Les objectifs glycémiques sont très stricts ( $\text{HbA1c} < 6,5\%$ , glycémies à jeun  $< 0,9 \text{ g/l}$ , en postprandial  $< 1,20 \text{ g/l}$ ), l'autosurveillance est répétée, l'insulinothérapie optimisée et le suivi diabéto-obstétrical au moins mensuel. L'hospitalisation peut devenir nécessaire en cas de déséquilibre.

#### 4. Ménopause

Lors de la ménopause, l'hormonothérapie substitutive par voie percutanée ne sera envisagée que si elle s'avère médicalement indiquée et en l'absence de complications du diabète.

### C. Diabète en situation de jeûne

En cas d'intolérance gastrique, ne jamais arrêter l'insuline basale (lente, intermédiaire). Essayer des collations liquides fractionnées, sinon hospitaliser pour l'administration de solutés glucosés IV. Mais avant tout, toujours penser à vérifier la cétonurie ou la cétonémie car les troubles digestifs sont les signes révélateurs d'une cétose débutante.

Lorsqu'un examen ou un soin nécessite d'être à jeun peu de temps (quelques heures), il suffit en général d'omettre l'insuline prandiale en maintenant l'insuline basale et de surveiller la glycémie capillaire.

Points clés

- Le diabète de type 1 est lié à une carence absolue en insuline par destruction auto-immune des cellules  $\beta$  pancréatiques. Il s'agit d'une maladie auto-immune spécifique d'organe où dominent les processus cellulaires.
- Il survient habituellement avant 35 ans (pic à l'adolescence) mais peut survenir à tout âge.
- Le diagnostic peut être clinique devant la triade classique « maigreur ou amaigrissement + cétose + âge < 35 ans ».
- Si un de ces critères manque, valeur diagnostique des autoanticorps anti-GAD, anti-IA2 et anti-insuline.
- Le diabète de type 1 est une maladie chronique qui demande une participation active du patient pour les soins quotidiens.
- Une insulinothérapie intensifiée dès le diagnostic réduit l'hémoglobine glyquée, retarde et réduit la gravité des complications microangiopathiques et macroangiopathiques.
- Le schéma d'insulinothérapie « basal-bolus » (par injections multiples ou par pompe) est le *gold standard* du traitement du diabète de type 1.
- Les autres facteurs de risque vasculaire doivent être aussi contrôlés.
- L'éducation du patient (ETP) à la maîtrise de l'insulinothérapie en fonction des aléas de la vie pour éviter les conséquences aiguës et chroniques de la maladie fait partie intégrante de l'acte thérapeutique.

Connaissances

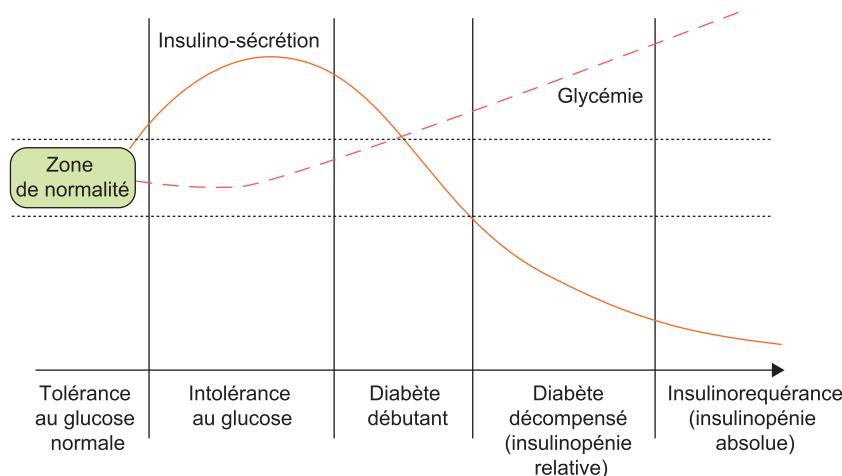
283

## Diabète de type 2

### I. Épidémiologie

**C** Le diabète de type 2 représente 80 à 90 % des diabètes.

En 2017, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France était de 5 %, soit plus de 3 millions de sujets traités pour un diabète. La prévalence du diabète a augmenté de 2 % par an sur la période 2010–2015. Cette augmentation de prévalence du diabète en France concerne très majoritairement le diabète de type 2. Elle est en grande partie la conséquence d'une augmentation de l'espérance de vie des sujets diabétiques mais aussi d'une augmentation de l'incidence du diabète. À structure d'âge identique, la prévalence du diabète est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, avec un sex-ratio de 1,5. La prévalence augmente avec l'âge pour atteindre un pic entre 80 et 84 ans chez les femmes et entre 70 et 79 ans chez les hommes. Entre 70 à 84 ans, plus de 1 homme sur 5 était diabétique en France en 2015.

**Fig. 18.4. A Histoire naturelle du diabète de type 2.**

(Source : CEDMM, 2021.)

**A** Les personnes à risque sont les personnes obèses, sédentaires, présentant une anomalie du métabolisme glucidique (hyperglycémie modérée à jeun ou intolérance au glucose, [fig. 18.4](#), antécédent de diabète gestationnel pour les femmes), ayant des antécédents familiaux de diabète de type 2. Certaines ethnies sont plus touchées, en particulier les sujets originaires de certaines régions d'Afrique (incluant le Maghreb), du Moyen-Orient, d'Inde. En France, les populations des DOM (Antilles et Réunion) sont particulièrement concernées.

284

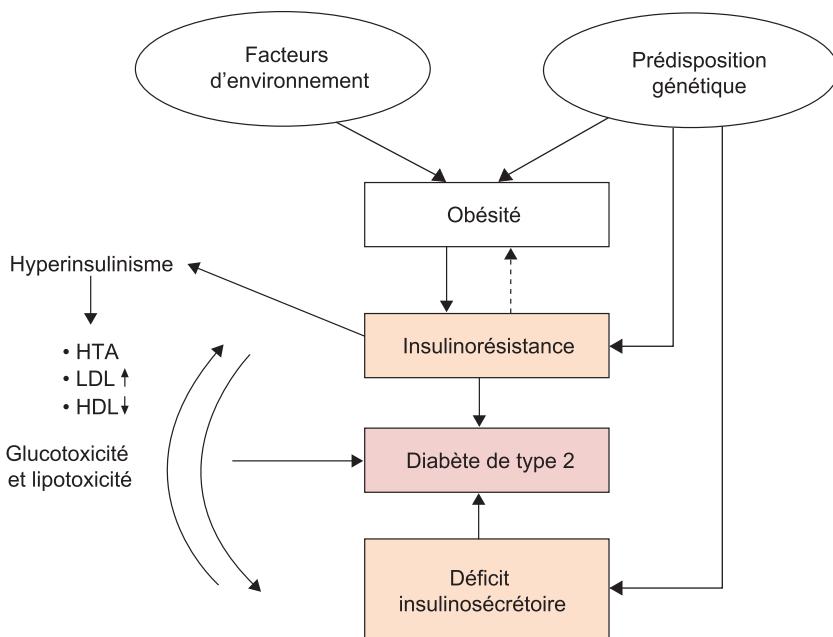
## II. Physiopathologie

**B** La physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 est représentée dans la [figure 18.5](#). On retient deux mécanismes majeurs : **altération des capacités d'insulinosécrétion** et **insulinorésistance**. Le premier est plutôt de déterminisme génétique, mais auto-aggravé par l'hyperglycémie elle-même (glucotoxicité); le second est plutôt expliqué par l'environnement (sédentarité, alimentation excessive et de mauvaise qualité nutritionnelle).

L'insulinorésistance se caractérise par la nécessité d'une plus forte concentration d'insuline pour obtenir une réponse au niveau de ses organes cibles :

- muscles (diminution de la capture, de l'utilisation et du stockage du glucose);
- foie (perte de l'inhibition de la production hépatique de glucose, à l'origine de l'hyperglycémie à jeun);
- adipocytes (lipolyse excessive avec élévation des acides gras libres circulants).

Il n'y a cependant pas d'hyperglycémie sans anomalie de la sécrétion d'insuline : tous les diabètes sont dus à l'incapacité de produire assez d'insuline pour subvenir aux besoins de l'organisme, que ceux-ci soient normaux (comme dans le diabète de type 1) ou élevés (chez les sujets résistants à l'action de l'insuline). La sensibilité à l'insuline diminue progressivement avec l'âge et peut favoriser la survenue d'un diabète si la production d'insuline n'arrive pas à compenser l'augmentation des besoins. La résistance à l'action de l'insuline n'est cependant pas un paramètre fixe : elle peut être améliorée par l'obtention d'un amaigrissement, par augmentation de l'activité physique, mais également par la réduction de différents types de stress physiques (par exemple le traitement de pathologies intercurrentes) ou psychiques.



**Fig. 18.5.** A Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 (80 % des cas).

(Source : CEEDMM, 2021.)

285

## A. Facteurs génétiques

Le diabète de type 2 est fortement héréditaire (transmission familiale, tableau 18.6), mais la composante génétique est moins importante que dans le diabète de type 1. L'héritage comprend en effet une grande part liée aux comportements favorisant le diabète de type 2 (alimentation et mode de vie font partie de la culture partiellement transmise d'une génération à l'autre).

**Tableau 18.6.** B Fréquence estimée du diabète de type 2 chez les apparentés de sujets diabétiques de type 2.

Population générale française	5 %
Vrais jumeaux	90 à 100 %
Deux parents diabétiques	30 à 60 %
Un apparenté au premier degré	10 à 30 %

(Source : CEEDMM, 2021.)

## B. Glucotoxicité

L'hyperglycémie elle-même peut aggraver la résistance à l'action de l'insuline et les anomalies de sa sécrétion : c'est la glucotoxicité (cf. infra). Cette aggravation des mécanismes physiopathologiques du diabète de type 2 est en partie réversible par un contrôle glycémique strict prolongé.

## C. Lipotoxicité

L'insulinopénie et l'insulinorésistance au niveau des adipocytes favorisent la lipolyse, ce qui entraîne une augmentation des acides gras libres circulants. Cette augmentation de la concentration plasmatique en acides gras libres aggrave les anomalies de l'insulinosécrétion, stimule la production hépatique de glucose et inhibe la captation de glucose par les muscles. Ce phénomène physiopathologique est connu sous le terme de lipotoxicité.

### Ce que le patient doit savoir

#### Physiopathologie du diabète de type 2

Définie comme une réponse diminuée à l'administration d'insuline exogène, l'insulinorésistance (fig. 18.6) est favorisée par l'obésité androïde, l'âge et la sédentarité.

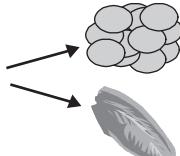
Dans le cas du syndrome métabolique, l'obésité androïde et l'insulinorésistance s'accompagnent d'au moins deux des anomalies suivantes :

- une hypertriglycéridémie ;
- un taux bas de HDL-cholestérol ;
- une hypertension artérielle (HTA) ;
- une hyperglycémie à jeun ou un diabète.

Au-delà de l'hyperglycémie définissant le diabète, ces anomalies associées à l'insulinorésistance (HTA, dyslipidémie, etc.) contribuent à majorer le risque cardiovasculaire des sujets diabétiques de type 2.

La présence d'une inflammation chronique de bas grade est aujourd'hui considérée comme une autre composante de la physiopathologie du diabète de type 2. Elle est caractérisée par l'infiltration de cellules inflammatoires dans plusieurs tissus, en particulier le tissu adipeux. Les cytokines inflammatoires sécrétées par les macrophages et autres cellules inflammatoires et les adipokines sécrétées par les adipocytes sont des médiateurs des désordres métaboliques, y compris à distance, et pourraient participer aux défauts de sécrétion d'insuline. Au niveau du foie, la présence d'une stéatose est quasi constante, plus fréquemment associée à des lésions inflammatoires (stéato-hépatite) dans le diabète de type 2, contribuant directement à l'insulinorésistance hépatique. Les îlots de Langerhans pourraient aussi être le siège d'une inflammation de bas grade.

286

Type d'insulinorésistance	Lieu	Conséquences
Insulinorésistance périphérique		<ul style="list-style-type: none"> <li>– ↗ lipolyse</li> <li>– ↓ captage et utilisation du glucose</li> <li>– ↓ clairance des TG</li> <li>– ↓ captage et utilisation du glucose</li> </ul>
Insulinorésistance hépatique		<ul style="list-style-type: none"> <li>– ↗ production du glucose</li> <li>– ↗ synthèse des VLDL</li> </ul>

**Fig. 18.6. B Insulinorésistance hépatique et périphérique (musculaire et adipocytaire).**  
(Source : CEEDMM, 2021.)

### III. Signes cliniques et dépistage

#### A. Signes cliniques

**A** Les signes cliniques sont principalement secondaires à l'hyperglycémie. Cependant, le diabète de type 2 passe souvent inaperçu car l'hyperglycémie se développe graduellement et peut rester longtemps asymptomatique (la glucosurie, responsable de la polyurie et de la polydipsie, ne survient que lorsque la glycémie dépasse le seuil de réabsorption rénale, de l'ordre de 1,80 g/l). L'absence de signe clinique peut entraîner un retard diagnostique chez des sujets exposés au risque de développer des complications micro- et macrovasculaires.

La découverte du diabète sur un mode de décompensation sévère peut s'expliquer par un simple retard diagnostique, une pathologie intercurrente ou la prescription d'un traitement hyperglycémiant (corticothérapie), et peut se révéler par les symptômes suivants :

- polyurie ;
- polydipsie (soif) ;
- amaigrissement ;
- prurit vulvaire chez la femme et balanite chez l'homme (mycoses génitales) ;
- infections récidivantes ou traînantes.

Une complication de l'hyperglycémie chronique peut également révéler la maladie : neuropathie douloureuse, mal perforant plantaire et autres lésions du pied, rétinopathie ou atteintes cardiovasculaires.

#### B. Dépistage par la glycémie veineuse à jeun

Quand doit-il être réalisé ?

La situation de dépistage (sujet asymptomatique) doit bien être distinguée de la situation de suspicion diagnostique (sujet avec symptôme). Une recommandation ANAES de 2003 reste active pour fixer le cadre du dépistage par la seule glycémie à jeun chez les sujets concernés :

- tous les sujets présentant des signes cliniques évocateurs de diabète ;
- tous les sujets âgés de plus de 45 ans : à répéter tous les 3 ans en l'absence de facteur de risque de diabète, plus précocement en cas d'apparition d'un facteur de risque, le risque de développer un diabète de type 2 augmentant avec l'âge ;
- les patients qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque (à répéter tous les ans en cas de bilan normal).

Le dépistage est proposé dans les cas suivants :

- origine non caucasienne et/ou migrant ;
- situation de précarité ;
- marqueurs du syndrome métabolique :
  - excès pondéral mesuré à partir de l'IMC, défini comme  $> 28 \text{ kg/m}^2$  ;
  - hypertension artérielle (PAS  $\geq 140 \text{ mmHg}$  et/ou PAD  $\geq 90 \text{ mmHg}$  et/ou hypertension artérielle traitée) ;
  - HDL-cholestérol  $< 0,35 \text{ g/l}$  [0,9 mmol/l] et/ou triglycérides  $> 2 \text{ g/l}$  [2,3 mmol/l] et/ou dyslipidémie traitée ;
- antécédents de :
  - diabète familial (du premier degré) ;
  - diabète gestationnel ou enfant de poids de naissance de plus de 4 kg ;
  - diabète temporairement induit ;
  - maladie vasculaire ou rénale.

## C. Diagnostics différentiels (+++)

**C** On rappellera ici les notions déjà développées dans la partie sur le diabète de type 1 : cf. fig. 18.1 et tableau 18.2.

### 1. Diabète de type 1 lent (LADA)

**B** Ce diabète est généralement caractérisé par l'absence de surpoids, l'absence d'antécédents familiaux de diabète de type 2 et par la présence d'autoanticorps anti-IA2 et/ou anti-GAD.

### 2. Diabètes génétiques

**C** Il s'agit de diabètes associant un contexte évocateur de transmission familiale monogénique et de présentation clinique atypique :

- MODY 2 (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) : diabète modéré du sujet jeune ;
- autres MODY, notamment de type 3 : diabète sévère du sujet jeune ou rapidement insulinoquérent (pseudo-type 1) ;
- MIDD (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness*) : diabète mitochondrial à transmission maternelle (signes évocateurs : dystrophie maculaire réticulée au fond œil, surdité).

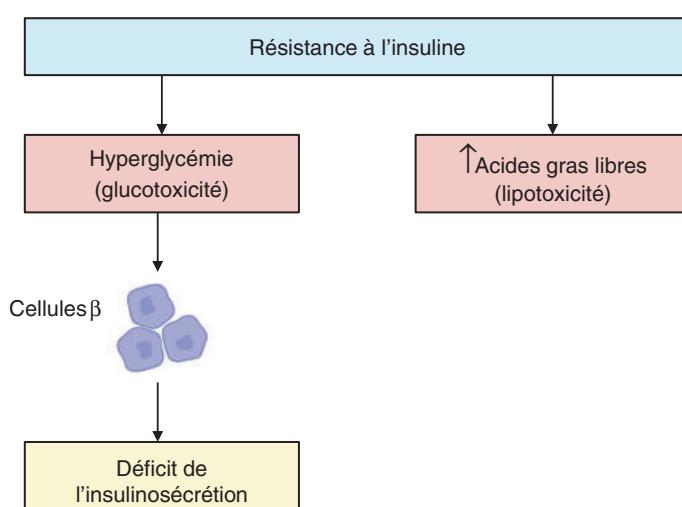
Les autres anomalies génétiques sont rarement confondues avec les diabètes de type 2.

### 3. Diabètes secondaires

**B** Il s'agit des diabètes secondaires à des pancréatopathies (pancréatite chronique calcifiante notamment), à l'hémochromatose et à la mucoviscidose, aux causes médicamenteuses et aux endocrinopathies (cf. tableau 18.2).

## IV. Évolution

L'insulinopénie tend à s'aggraver avec le temps, pouvant justifier le recours à un traitement par insuline. Cette dégradation est souvent accentuée par les mécanismes de glucotoxicité et lipotoxicité (comme décrit dans la figure 18.7).



**Fig. 18.7.** **B** Déclin aggravé de la fonction des cellules β lorsque le diabète est mal contrôlé.  
(Source : CEEDMM, 2021.)

Le pronostic de la maladie dépend de la survenue de complications, elles-mêmes favorisées par un équilibre glycémique insuffisant, mais également par l'existence de facteurs de risque cardiovasculaire non contrôlés (HTA, dyslipidémie). Les différentes complications font l'objet d'une section spécifique (cf. infra).

## V. Traitement

### A. Principes généraux (+++)

**A** Les objectifs du traitement sont :

- le contrôle glycémique optimal impliquant de fixer un **objectif d'HbA1c individualisé** (personnalisation des objectifs glycémiques) ;
- l'amélioration de la sensibilité à l'insuline en limitant en particulier la glucotoxicité et la lipotoxicité ;
- la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, dyslipidémie).

Les moyens de traitement sont :

- l'activité physique ;
- l'équilibre nutritionnel : limiter les sucres d'absorption rapide et les aliments à index glycémique élevé, contrôler les apports lipidiques et la consommation de boissons alcoolisées ;
- la réduction des apports caloriques en cas de surcharge pondérale ;
- les traitements oraux ([tableau 18.7](#), [fig. 18.8](#)) ;
- les agonistes du récepteur du GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) ([tableau 18.8](#)) ;
- l'insuline.

289

**B** On notera aussi la publication en 2014 du document HAS intitulé *Guide Parcours de soins – Diabète de type 2 de l'adulte*, qui fixe les situations suivantes :

- le repérage, le diagnostic et la prise en charge initiale ;
- la prescription et les conseils d'une activité physique adaptée ;
- la prescription et les conseils diététiques adaptés ;
- l'initiation d'un traitement par insuline ;
- la découverte d'une complication ;
- le dépistage et la prise en charge du diabète gestationnel.

## B. Surveillance glycémique

### 1. Surveillance de l'HbA1c

**A** Elle est essentielle à la surveillance du traitement et à l'évaluation du risque de complications.

Un objectif personnalisé doit être défini et expliqué au patient. Les recommandations indiquent que le dosage doit être réalisé tous les 3 mois.

**C** Cependant, certaines recommandations (Grande-Bretagne) proposent que, si le patient est à l'objectif glycémique et en l'absence de changement de traitement, la surveillance peut être espacée à une fois tous les 6 mois.

**A** Les objectifs d'HbA1c seront modulés selon le profil clinique du patient qui tiendra en particulier compte de l'âge (et du niveau de fragilité), la durée du diabète, les événements cardiovasculaires et le degré de fonction rénale ([tableau 18.9](#); HAS, 2013).

**Tableau 18.7.** A Caractéristiques, intérêt et effet métaboliques des antidiabétiques oraux.

	<b>Metformine</b>	<b>Sulfamides</b>	<b>Glinides</b>	<b>Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)</b>	<b>Inhibiteurs de l'α-glucosidase</b>	<b>Inhibiteurs de SGLT2</b>
<b>Intérêt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Efficacité sur l'insulinorésistance</li> <li>– Absence de prise de poids</li> <li>– Médicament de première intention en l'absence de contre-indications</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Efficacité sur l'insulinosécrétion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Efficacité sur l'insulinosécrétion</li> <li>– Utilisable chez le sujet âgé jusqu'à 75 ans</li> <li>– Pas de contre-indication rénale (extension d'AMM dans l'insuffisance rénale même sévère)</li> <li>– Durée d'action courte : absence de prise du cp. si pas de prise alimentaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Absence d'hypoglycémie</li> <li>– Utilisable chez le sujet âgé</li> <li>– Amélioration des glycémies postprandiales</li> <li>– Absence de prise de poids</li> <li>– Utilisables dans l'insuffisance rénale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Utilisable chez le sujet âgé</li> <li>– Utilisable en cas d'insuffisance rénale (clairance &gt; 25 ml/min)</li> <li>– Utilisable en cas d'insuffisance hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Protection cardiaque et rénale (intérêt majeur chez le patient avec cardiopathie, en particulier insuffisance cardiaque, et/ou néphropathie)</li> <li>– Perte de poids</li> <li>– Effet diurétique</li> </ul>
<b>Effets métaboliques attendus (baisse HbA1c)</b>	> 1 % HbA1c	> 1 % HbA1c	1 % HbA1c	0,5 à 1 % HbA1c	0,5 à 0,6 % HbA1c	0,7 à 0,8 %
<b>Principal mode d'action</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Réduction de l'insulinorésistance, surtout au niveau hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Stimulent l'insulinosécrétion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Stimulent l'insulinosécrétion</li> <li>– Durée d'action courte qui « couvre le repas »</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Inhibition de l'activité de la DPP-4, enzyme détruisant le GLP-1</li> <li>– Augmentation de l'insulinosécrétion en fonction de la glycémie</li> <li>– Diminution des glycémies postprandiales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Empêchent l'hydrolyse des glucides complexes (amidon)</li> <li>– Retardent l'absorption du glucose</li> <li>– Atténuent le pic postprandial (20 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Glucosurie (80 g par jour chez les sujets sains) par inhibition de la réabsorption tubulaire rénale du glucose et du sodium</li> <li>– Natrurièse</li> <li>– Favorise la cétogenèse</li> </ul>

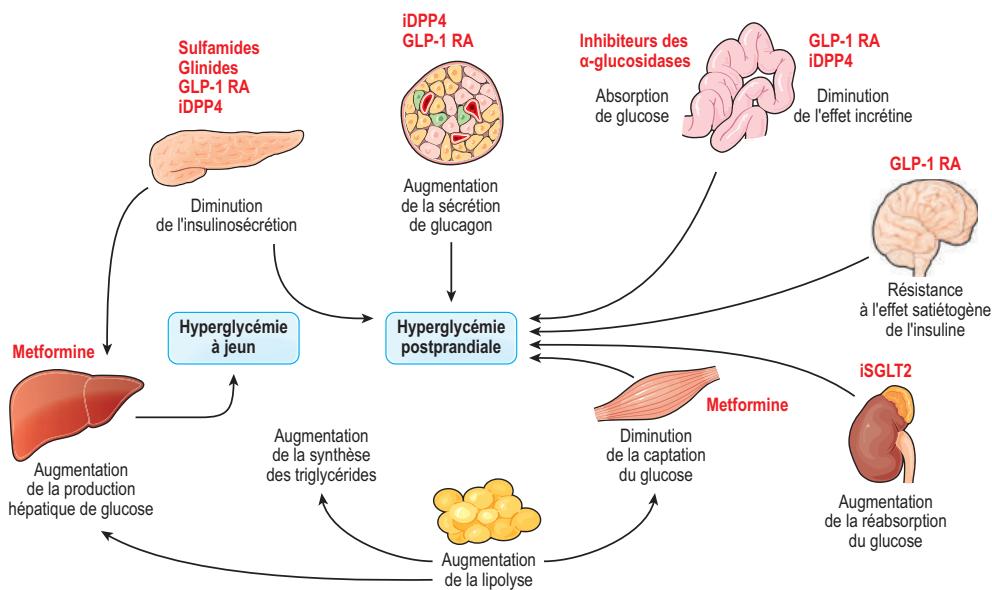
(suite)

**Tableau 18.7.** Suite.

	Metformine	Sulfamides	Glinides	Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)	Inhibiteurs de l'α-glucosidase	Inhibiteurs de SGLT2
Effets secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Digestifs : douleurs abdominales, diarrhée ; fréquents et souvent transitoires ; à prendre au milieu ou en fin de repas</li> <li>– Pas de risque d'hypoglycémie, sauf si alcool</li> <li>– Acidose lactique : risque nul si respect des contre-indications</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Risque d'hypoglycémie surtout par dosage inadapté aux besoins et interaction médicamenteuse</li> <li>– Allergie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Risque d'hypoglycémie moindre et durée plus courte qu'avec les sulfamides</li> <li>– Absence d'allergie croisée avec les sulfamides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Infection ORL</li> <li>– Allergie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Troubles digestifs : flatulences, diarrhées augmentation progressive de la posologie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Acidocétose rare</li> <li>– Infections génitales</li> <li>– Risque de déshydratation et d'hypovolémie</li> <li>– Gangrène de Fournier, rare mais grave</li> <li>– Possible effet défavorable en situation d'ischémie critique des membres inférieurs (rares amputations distales)</li> </ul>
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pathologie aiguë</li> <li>– Insuffisance rénale (mais il existe une discordance entre les données de l'AMM très strictes et les recommandations HAS 2013 qui suggèrent une utilisation à pleine dose jusqu'à 60 ml/min et à demi-dose max. entre 60 et 30 ml/min et l'arrêt en deçà)</li> <li>– Insuffisance hépatique</li> <li>– Hypoxie tissulaire, insuffisance cardiaque (mais cette restriction tend à disparaître elle aussi)</li> <li>– Insuffisance respiratoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Grossesse et allaitement</li> <li>– Insuffisance hépatique sévère</li> <li>– Insuffisance rénale sévère</li> <li>– Allergie aux sulfamides</li> <li>– Association au myconazole</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Grossesse</li> <li>– Allaitement</li> <li>– Insuffisance hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insuffisance rénale sévère ou modérée</li> <li>– Insuffisance hépatique (taux d'ASAT ou ALAT 3 fois la normale) : surveillance tous les 3 mois la 1<sup>re</sup> année</li> <li>– Insuffisance cardiaque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Maladies digestives</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insuffisance rénale sévère</li> <li>– Insuffisance hépatique sévère</li> </ul>

(Source : CEDMM, 2021.)

Item 247 Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications



**Fig. 18.8. A** Différents sites d'action des antidiabétiques oraux.

L'**effet incrétine** est une augmentation de la sécrétion d'insuline secondaire à l'administration orale de glucose ; cet effet a été mis en évidence par la comparaison de l'administration à des rats d'une dose de glucose par voie orale pour un groupe et par voie intraveineuse pour un autre : dans le groupe ayant eu le glucose par voie orale, les taux d'insuline post-charge étaient environ deux fois supérieurs à ceux observés dans le groupe ayant eu le glucose par voie parentérale.

iDPP4 : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ; GLP-1 RA : agoniste des récepteurs du GLP-1 ; ISGLT2 : inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2. (Source : illustration de Carle Fumat.)

**Tableau 18.8. A** Agonistes du récepteur du GLP-1 (ou analogues du GLP-1).

Administration	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Par voie sous-cutanée (excepté forme orale du sémaglutide)</li> </ul>
Mode d'action	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Augmentation de la sécrétion d'insuline liée à l'hyperglycémie</li> <li>– Réduction de la sécrétion de glucagon</li> <li>– Ralentissement de la vidange gastrique (variable en fonction des molécules)</li> <li>– Renforcement de la satiété, diminution des prises alimentaires (variable en fonction des molécules)</li> </ul>
Intérêt	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Amélioration des glycémies pré- et postprandiales</li> <li>– Absence d'hypoglycémie</li> <li>– Perte de poids</li> <li>– Amélioration des dyslipidémies, de l'HTA et de la stéatose</li> <li>– Sécurité cardiovasculaire démontrée, bénéfice cardiovasculaire associé à certaines molécules</li> </ul>
Effets secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Digestifs : nausées, vomissements, diarrhées</li> <li>– Hypoglycémies en cas d'association aux insulinosécrétateurs</li> <li>– Rares cas d'insuffisance rénale</li> </ul>
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gastroparésie</li> <li>– Antécédents de pancréatopathie</li> <li>– Absence d'expérience chez l'enfant</li> </ul>
Effets métaboliques attendus	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diminution de 1 à 1,5 % de l'HbA1c</li> </ul>

**Tableau 18.9.** A Personnalisation de l'objectif d'HbA1c des sujets diabétiques de type 2 (HAS, 2013 ; révision attendue en 2021.)

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	– La plupart des patients avec diabète de type 2	$\leq 7\%$
	– Diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est $> 15$ ans et sans antécédent cardiovasculaire	$\leq 6,5\%$ <sup>1</sup>
	– Diabète de type 2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>• avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (<math>&lt; 5</math> ans)</li> <li>• ou avec des complications macrovasculaires évoluées</li> <li>• ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (<math>&gt; 10</math> ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères</li> </ul>	$\leq 8\%$
Personnes âgées	– Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	$\leq 7\%$
	– Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	$\leq 8\%$
	– Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	$< 9\%$ et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents cardiovasculaires	– Patients avec antécédents de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	$\leq 7\%$
	– Patients avec antécédents de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> <li>• infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque</li> <li>• atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur proximale)</li> <li>• atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques)</li> <li>• artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique</li> <li>• accident vasculaire cérébral récent (<math>&lt; 6</math> mois)</li> </ul>	$\leq 8\%$
Patients avec insuffisance rénale chronique	– IRC modérée (stades 3A et 3B) <sup>1</sup>	$\leq 7\%$
	– IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5) <sup>2</sup>	$\leq 8\%$
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	– Avant d'envisager la grossesse	$\leq 6,5\%$
	– Durant la grossesse	$\leq 6,5\%$ et glycémies $< 0,95$ g/l à jeun et $< 1,20$ g/l en postprandial à 2 heures

1. Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases). Selon le consensus d'experts de la SFD 2019, cet objectif peut être maintenu s'il est possible de l'atteindre avec une monothérapie ou une bithérapie n'exposant pas au risque d'hypoglycémie.

2. Stade 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stade 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stade 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et stade 5 :  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Nous remercions la Haute Autorité de santé de nous avoir autorisés à reproduire ces extraits. Il est également consultable sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) rubrique Toutes nos publications

## 2. Autosurveillance glycémique

### Traitement oral

L'autosurveillance glycémique n'est pas systématique : elle est nécessaire en cas de pathologie déséquilibrant le diabète ou de modification du traitement du diabète.

L'assurance maladie a introduit la notion de 200 bandelettes réactives remboursées par an pour les sujets diabétiques qui ne reçoivent pas d'insuline, avec une possibilité de dépasser ce nombre pour les sujets recevant des traitements susceptibles de provoquer des hypoglycémies.

**B** L'autosurveillance glycémique est un outil précieux d'éducation :

- pour sensibiliser le patient à l'intérêt de la diététique et de l'exercice physique régulier;
- pour déterminer la posologie d'un sulfamide hypoglycémiant au début ou lors d'un changement d'hypoglycémiant, ou après ajout d'un traitement pouvant modifier l'insulinosécrétion ou l'insulinosensibilité (inhibiteur de l'enzyme de conversion, par exemple);
- lors d'une maladie intercurrente ou de la prescription d'un médicament diabétogène.

Le protocole d'autosurveillance glycémique est le plus souvent d'une à trois glycémies hebdomadaires selon un rythme qui pourrait être, par exemple, à jeun au réveil, à 12 h avant le déjeuner et à 17 h, en cas de traitement par sulfamides hypoglycémiants.

### Diabète insulino-traité

**A** L'autosurveillance glycémique est nécessaire pour l'adaptation des doses d'insuline. Il faut au minimum autant de contrôles capillaires que d'injections. L'utilisation d'un dispositif de mesure continue du glucose est réservée aux patients nécessitant une insulinothérapie intensifiée (multi-injections ou pompe à insuline).

294

### Ce que le patient doit savoir

#### La surveillance glycémique

- HbA1c : fraction de l'hémoglobine susceptible de se glyquer de façon stable; elle permet d'estimer l'équilibre glycémique des 2 à 3 mois précédant le prélèvement.
- Dosage à faire tous les 3 à 4 mois.
- Objectif d'HbA1c défini pour chaque patient : objectif dont le patient doit être informé.
- L'absence d'hypoglycémie est également un critère d'équilibre du diabète.

## C. Prise en charge thérapeutique (+++)

### Première étape – Règles hygiénodiététiques

#### Activité physique

Elle peut nécessiter au préalable une évaluation cardiolégique et podologique. Un référentiel de la SFD (Société francophone du diabète) publié en 2013 fait le point sur cette question de façon exhaustive.

#### Intérêt de l'exercice physique régulier

Les intérêts sont nombreux :

- diminution de l'incidence du diabète de type 2 dans une population à risque;
- amélioration de la sensibilité à l'insuline et des paramètres métaboliques (durée d'action brève, de 24 à 30 heures);
- amélioration des chiffres tensionnels à l'effort;
- augmentation de la masse maigre et diminution de la masse grasse, sans modification pondérale notable en l'absence de contrôle alimentaire associé.

### Type d'exercice physique

On conseille de combiner des exercices d'endurance (marche, vélo ou natation) et des exercices de résistance (renforcement musculaire).

Les exercices d'endurance sont assez simples à mettre en œuvre. Leur intensité doit être adaptée :

- exercice d'intensité modérée (40 à 60 % VO<sub>2max</sub> ou 3 à 6 MET) et longue durée ( $\geq 30$  minutes) ;
- exercice intense (> 60 % VO<sub>2max</sub> ou > 6 MET, le patient transpire et a une accélération franche de la fréquence respiratoire). Ces séances peuvent être ajoutées à l'exercice modéré avec des durées plus courtes (3 sessions de 20 minutes à forte intensité au lieu de 5 sessions de 30 minutes d'intensité modérée).

Un début progressif pourra bénéficier de l'aide de professionnels de sport et santé.

Il est important de profiter des actes de la vie courante, incluant les périodes de loisirs et d'activité professionnelle, pour majorer le niveau global d'activité physique.

**C** L'intensité est progressive et adaptée au contexte personnel de sédentarité, sans dépasser 50 à 70 % de la FMT (fréquence cardiaque maximale théorique), qui se calcule selon la formule : FMT = 220 – Âge. Par exemple, pour un sujet de 50 ans, la FMT est de 170 et la fréquence cardiaque à l'effort ne doit pas dépasser ( $170 \times 70\%$ ) 119 battements/min.

### Durée de l'exercice physique

**A** Au moins 30 minutes par jour, par tranches d'au moins 10 minutes. Insister sur la lutte contre les comportements sédentaires et favoriser les déplacements à pied ou à vélo ; la montée des escaliers peut constituer une activité physique urbaine.

L'objectif est d'obtenir au minimum 150 minutes par semaine (3 à 5 sessions) et au moins 3 séances par semaine et pas plus de 2 jours sans activité physique.

### Contre-indications

Les contre-indications sont les suivantes :

- insuffisance coronarienne non stabilisée ;
- rétinopathie diabétique proliférante non stabilisée ; une rétinopathie stable ne doit pas conduire à l'éviction de l'activité.

### Surveillance

En cas de risque d'hypoglycémie iatrogène, l'autosurveillance glycémique doit être instaurée ou renforcée, avec des mesures avant et après l'activité consignées sur un carnet de surveillance, en particulier dans la période de reprise d'activité ou à l'occasion de séances d'intensité ou de durée inhabituelles. Le bénéfice glycémique de l'activité, notamment d'endurance, est marqué notamment en période postprandiale.

Il faut également surveiller l'état des pieds, avant et après exercice, et s'assurer que l'équipement est adapté (notamment le chaussage).

La prescription de l'exercice physique est un acte médical nécessitant une évaluation des risques du patient et de ses capacités.

### Ce que le patient doit connaître

#### Activité physique

- L'effet bénéfique de l'exercice physique.
- L'amélioration de la masse musculaire.
- L'intérêt des activités quotidiennes : ménage, bricolage, jardinage, économiser sa voiture, monter les escaliers à pied, etc.
- La progression de la durée et de l'intensité des séances d'activité physique qui doivent être adaptées aux caractéristiques de chaque individu, selon l'avis médical.

## Alimentation

On rappellera ici les éléments issus du référentiel 2014 de la SFD consacré à la nutrition : régime diabétique hypocalorique (si excès pondéral), équilibré, sans sucres d'absorption rapide. Les objectifs sont la perte de 5 à 10 % du poids au diagnostic de la maladie en cas de surcharge pondérale, et la correction, avant tout, des désordres nutritionnels et des troubles du comportement alimentaire (grignotages).

### *Prescription diététique*

La prescription diététique doit tenir compte :

- du poids du sujet;
- de son activité physique;
- de ses habitudes alimentaires;
- de ses interdits éventuels (+);
- de ses coutumes ethniques (+);
- de ses contraintes professionnelles (+).

### *Principes généraux*

Apport calorique adapté au poids et au niveau d'activité physique.

La répartition est la suivante, à raison de trois repas journaliers :

- glucides : 50 à 55 % (moins en cas d'hypertriglycéridémie ou d'obésité morbide);
- lipides : 30 à 35 % ;
- protides : 15 à 20 %, représentant 1 g/kg de poids corporel par jour.

296

### *Particularités des glucides*

Il s'agit de limiter les sucres purs, mais sans les « diaboliser » : sucre, bonbons, miel, confiture, boissons sucrées.

Les glucides doivent être pris au sein d'un repas mixte (la consommation de légumes et de féculents permet une meilleure absorption des glucides et abaisse le pic glycémique postprandial) et les aliments à index glycémique bas seront privilégiés (pâtes, légumes secs, céréales, pain complet...).

**B** À titre d'exemple, 100 g de féculents cuits (soit 20 g de glucides) sont l'équivalent de :

- 100 g de pommes de terre, pâtes, riz, semoule cuits;
- 60 g de légumes secs (lentilles, haricots blancs);
- 40 g de pain;
- 30 g de farine ou de céréales.

Autre exemple, un fruit de 150 g (soit 15 g de glucides) correspond à :

- 1 pomme, orange, poire, pêche ou brugnon;
- ½ pamplemousse;
- 2 clémentines;
- 3 abricots;
- 4 prunes;
- ½ banane;
- 250 g de fraises, framboises ou groseilles;
- 100 g de raisins;
- 12 cerises.

## *Deuxième étape – Règles hygiénodiététiques associées au traitement médicamenteux*

### *Antidiabétiques oraux*

Leurs principales caractéristiques sont regroupées dans le [tableau 18.7](#). Leurs spécificités et leur positionnement dans la stratégie de prise en charge médicamenteuse du diabète de

type 2 sont abordés de façon plus détaillée dans la prise de position de la SFD (2019), dont on reprend ici les points essentiels, en attente de la révision attendue en 2021 ou 2022 des recommandations de la HAS.

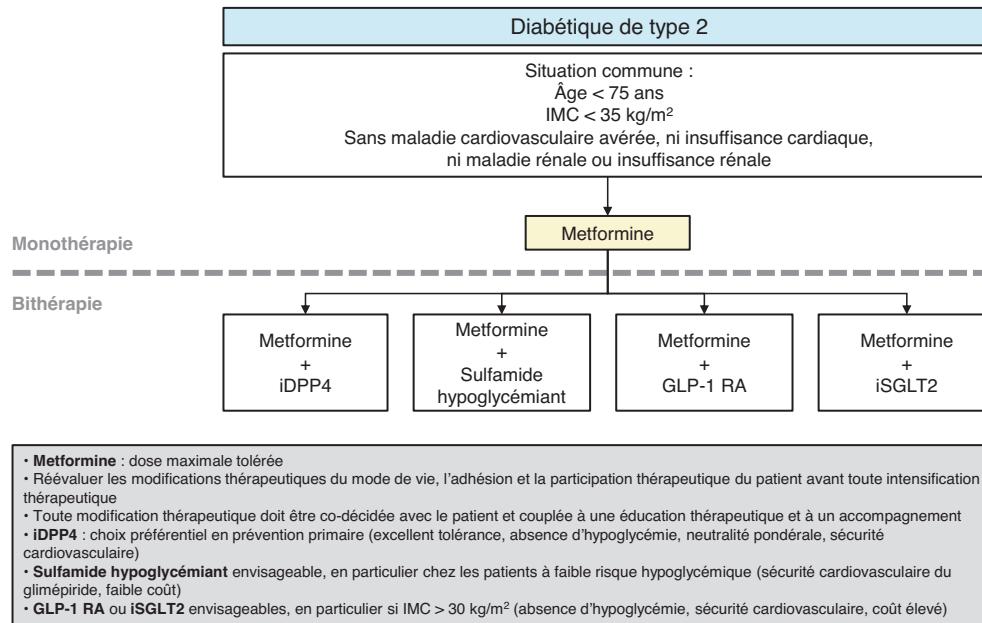
**La recommandation proposée par la HAS en 2013 a principalement mis en avant un guide de personnalisation des objectifs glycémiques et une priorisation des moyens de traitement, fondée notamment sur des arguments économiques liés au prix des médicaments. La révision de cette recommandation qui n'a pas intégré les résultats des grandes études d'intervention publiées récemment, est attendue pour 2021. Il existe donc certaines discordances entre cette recommandation et les indications des médicaments telles que notées dans leurs AMM, d'une part, et les consensus d'experts dont celui de la SFD (Société franco-phone du diabète, publication en 2017 avec actualisation tous les 2 ans, [www.sfdiabete.org](http://www.sfdiabete.org)), d'autre part.**

Lorsque l'HbA1c est > 10 % au diagnostic, si les arguments cliniques sont en faveur d'un diabète de type 2 (en particulier absence de cétose), une insulinothérapie peut être proposée d'emblée, éventuellement transitoire.

Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint malgré les modifications du mode de vie, on proposera en première intention un traitement par **metformine**, à doses progressives jusqu'à la dose maximale tolérée (idéalement entre 2 et 3 g par jour), fractionnée en deux ou trois prises.

Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine chez un patient diabétique de type 2 indemne de pathologie cardiovasculaire ou rénale, l'association metformine + inhibiteur de **DPP4** (iDPP4) constitue l'option présentant le meilleur compromis entre efficacité anti-hyperglycémante et minimisation du risque hypoglycémique (**fig. 18.9**).

297



**Fig. 18.9. A** Algorithme de stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 selon la SFD, prise de position 2019 (dans l'attente de la révision HAS, attendue en 2021).

iDPP4 : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ; GLP-1 RA : agoniste des récepteurs du GLP-1 ; iSGLT2 : inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2. (Source : CEEDMM, 2021, d'après le consensus SFP 2019.)

L'association metformine + **sulfamide hypoglycémiant** expose à un risque d'hypoglycémie et de prise de poids. Elle est moins onéreuse que la bithérapie metformine + iDPP4, mais elle nécessite, au moins chez certains patients plus à risque, une autosurveillance glycémique. Elle peut être proposée à des patients à faible risque hypoglycémique. Le choix d'un **iSGLT2** ou d'un **GLP-1 RA** peut être envisagé lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine chez le patient obèse ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) en tenant compte d'un profil de tolérance moins bon que celui des iDPP4 et d'un coût supérieur à celui des sulfamides hypoglycémiants. Ce choix s'impose chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice.

Le choix thérapeutique au-delà de la bithérapie relève d'une discussion avec le spécialiste. Il peut être fait appel à l'un des médicaments non prescrits en bithérapie ou à un traitement par insuline, alors généralement débuté sans arrêt des antidiabétiques oraux sous la forme d'une injection quotidienne unique.

L'utilisation des **inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase** ne fait pas partie des options habituelles et recommandées de traitement du diabète de type 2 en 2021.

## Insulinothérapie

### Quand ?

Plusieurs éléments entrent en jeu pour déterminer la mise en place d'une insulinothérapie :

- **signes de carence en insuline** (amaigrissement, asthénie, amyotrophie, cétose éventuelle) qui s'associent généralement au syndrome polyuro-polydipsique ;
- après avoir vérifié l'observance thérapeutique du patient ;
- lorsque l'HbA1c reste supérieure aux objectifs fixés avec le patient, notamment sous antidiabétiques oraux (ce qui définit en général l'échec du traitement oral), mais également sous antidiabétiques oraux associés à un agoniste du récepteur du GLP-1 (cf. [fig. 18.9](#)) ;
- contre-indications ou intolérance aux antidiabétiques oraux ou aux agonistes du récepteur du GLP-1 ;
- dans certaines situations transitoires telles que des affections intercurrentes (plaie de pied, chirurgie, après un accident coronarien, grossesse, etc.).

298

### Comment ?

#### C Insulinothérapie combinée à des hypoglycémiants oraux

**B** Initialement, elle consiste le plus souvent en une injection d'insuline intermédiaire ou lente combinée à des hypoglycémiants oraux. Ce schéma d'insulinothérapie est en général proposé lorsque l'insulinopénie n'est encore que partielle.

La metformine doit être systématiquement maintenue, la poursuite des autres antidiabétiques oraux n'étant pas obligatoire et donc discutée en fonction du profil clinique.

La procédure est la suivante :

- commencer par une injection d'insuline intermédiaire (NPH) ou d'analogues lents (insulines glargin, détémir, dégludec), le plus souvent au coucher (schéma dit « *bed time* »); on notera que, bien que les analogues lents de l'insuline permettent de réduire le risque d'hypoglycémie nocturne, la HAS (2013) met en avant l'insuline NPH, plus économique, en première intention ;
- possibilité de faire l'injection à d'autres moments que le coucher en cas d'utilisation d'un analogue lent ;
- débuter par 0,2 U/kg de poids par jour, en adaptant progressivement la dose selon la glycémie capillaire à jeun (dose moyenne de 40 U par jour ou 0,45 U/kg et objectif glycémique habituel au réveil < 1,10 g/l, à adapter au profil du patient).

Les intérêts d'une insulinothérapie basale combinée à un traitement oral sont les suivants :

- simplicité de l'adaptation de la dose d'insuline sur la glycémie du matin au réveil ;

- nécessité d'une insulinosécrétion résiduelle (ne convient bien sûr pas au diabète de type 1, par exemple).

#### Insulinothérapie exclusive

**C** Elle consiste habituellement en 2 à 4 injections d'insuline. Avec le déclin progressif de la sécrétion d'insuline au cours du diabète de type 2, l'insulinothérapie peut avec le temps nécessiter 3 voire 4 injections quotidiennes pour atteindre les objectifs fixés. À ce stade, il est recommandé de prendre l'avis d'un spécialiste en diabétologie (Guide Parcours de soins, HAS 2014). Différents schémas et différentes insulines peuvent être prescrits : insuline basale associée à 1 à 3 injections d'analogues rapides, 1 à 3 injections d'insuline prémix. Dans ces situations, une autosurveillance glycémique pluriquotidienne est nécessaire et la gestion de l'insulinothérapie rejoint celle du diabète de type 1.

#### Chirurgie bariatrique

Un patient présentant un diabète de type 2 dans un contexte d'obésité peut être éligible à la chirurgie bariatrique si son IMC est > 35 kg/m<sup>2</sup> (HAS, 2009).

Bien que ces procédures chirurgicales comportent plus de risques chez les diabétiques, la réduction pondérale — et, au-delà de celle-ci, probablement des mécanismes additionnels liés à des modifications des sécretions endocrines du tube digestif et du microbiote intestinal — s'accompagne souvent d'une amélioration rapide voire d'une rémission du diabète de type 2, mais la réapparition du diabète est fréquente à distance de la chirurgie. D'autres facteurs de risque cardiovasculaire peuvent aussi s'améliorer comme la dyslipidémie et l'hypertension, ainsi que le syndrome d'apnées du sommeil. Cependant le rapport bénéfice/risque à long terme est toujours en cours d'évaluation. Plus encore qu'en l'absence de diabète, cette option thérapeutique doit faire l'objet d'une évaluation préopératoire multidisciplinaire rigoureuse et d'un suivi prolongé.

#### Ce que le patient doit connaître

##### Traitements du diabète de type 2

La prise en charge est multifactorielle.

Le patient doit connaître ses objectifs thérapeutiques personnalisés :

- pondéral;
- glycémiques (HbA1c);
- lipidiques;
- tensionnels.

Il doit connaître les moyens utilisés :

- sevrage tabagique ;
- activité physique ;
- intervention nutritionnelle ;
- traitement médicamenteux ;
- nécessité d'une bonne observance thérapeutique.

Il peut être informé de la nécessité éventuelle d'utiliser de l'insuline au cours de l'évolution naturelle de la maladie, en fonction de l'évolution progressive de l'insulinopénie.

#### Points clés

- Le diabète de type 2 représente la cause la plus fréquente d'hyperglycémie chronique.
- La physiopathologie associe des anomalies de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité.
- Les objectifs thérapeutiques concernent le contrôle glycémique (HbA1c < 6,5 % au début de la maladie puis 7 %, à personnaliser) mais également le contrôle tensionnel, lipidique et pondéral (objectifs individualisés à communiquer au patient); le diabète de type 2 nécessite une prise en charge globale de la pathologie et de ses complications.

- ▶
  - À long terme, l'objectif est de limiter la survenue et la progression des complications qui représentent l'enjeu de cette pathologie chronique.
  - Le traitement repose sur un trépied thérapeutique : changements alimentaires, activité physique régulière et intervention médicamenteuse (antidiabétiques oraux, agonistes du récepteur du GLP-1 et/ou insuline).
  - L'évolution naturelle de la maladie peut se faire vers une insulinopénie marquée, qui nécessitera à moyen ou long terme le recours à une insulinothérapie.

## Complications dégénératives et métaboliques du diabète

**A** La souffrance vasculaire au cours du diabète concerne l'intégralité des vaisseaux de l'organisme, quels que soient leur taille et les tissus qu'ils irriguent. Cette souffrance a parfois une traduction clinique : on distingue classiquement les complications microangiopathiques (rein, œil, nerf) des complications macroangiopathiques, qui consistent en une athérosclérose accélérée, avec certaines spécificités. La présence d'un diabète augmente considérablement plus le risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (augmentation de 6 à 10 fois), que celui de coronaropathie (augmentation de 2 à 4 fois) ou d'accident vasculaire cérébral ischémique (2 fois).

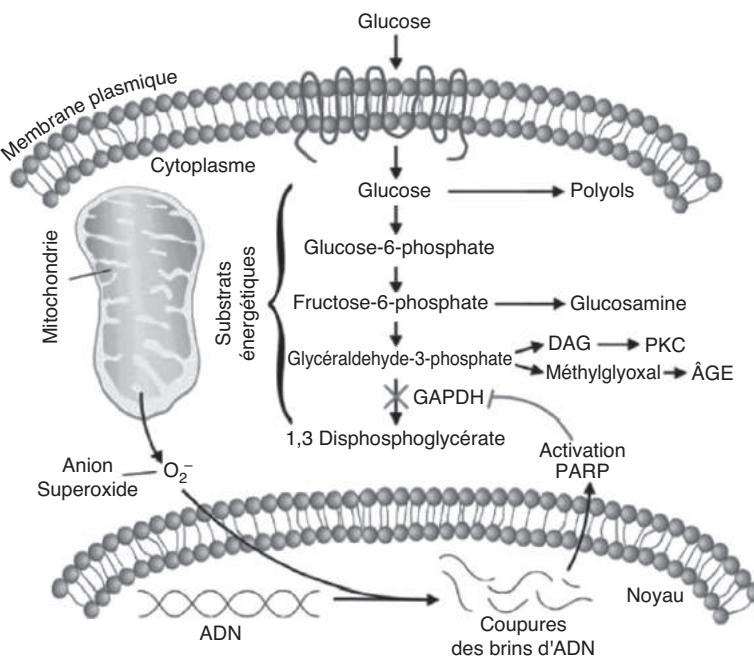
300

L'hyperglycémie chronique est la force motrice de ces complications, de façon majeure pour les complications microangiopathiques et de façon importante, au même titre que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie ou le tabagisme, pour les complications macroangiopathiques (+++).

La prévention et la prise en charge des complications du diabète de type 2 intéressent les médecins généralistes en premier lieu, mais il faut rappeler que l'avis du diabétologue est recommandé en cas de complications du diabète (Guide Parcours de soins, HAS, 2014).

### I. Physiopathologie des complications vasculaires

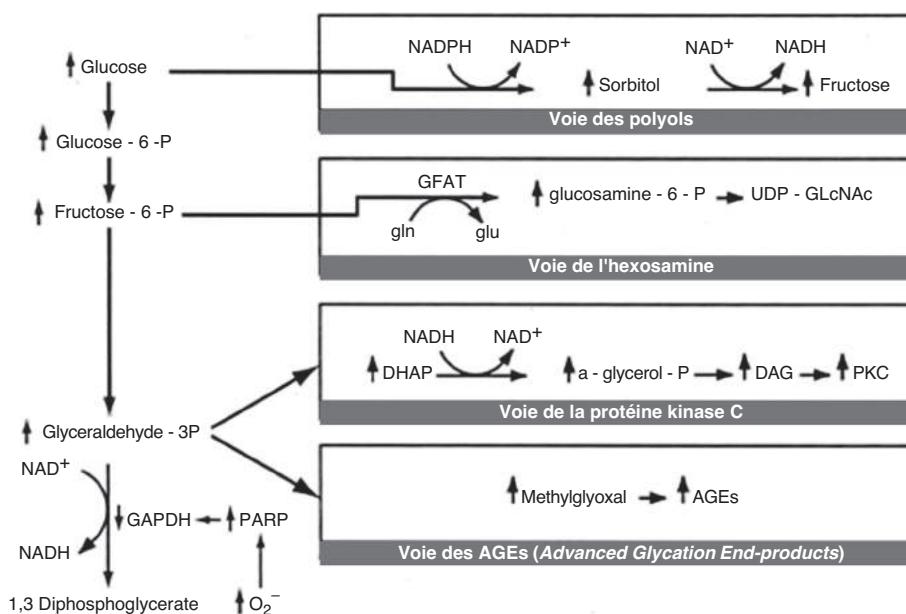
**C** Bien que secondaire à un facteur unique, l'hyperglycémie, la physiopathologie des complications vasculaires ne se résume pas à une voie biochimique pathologique. De plus, des anomalies associées (par exemple, une dyslipidémie fréquente) exercent leurs propres effets, isolément ou en synergie avec ceux de l'hyperglycémie. La physiopathologie des complications combine une agression des vaisseaux, surtout patente au niveau endothérial, et des mécanismes cellulaires de défense ou de réparation (fig. 18.10). Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont impliqués et intriqués : production d'espèces oxydantes, inflammation, activation de systèmes vasoactifs comme le système rénine-angiotensine-aldostérone, activation de phénomènes de réparation tissulaire, mise en jeu de voies métaboliques intracellulaires accessoires... (fig. 18.11).



**Fig. 18.10.** C Processus fondamental de la physiopathologie des complications du diabète.

(Source : CEDMM, 2021.)

301



**Fig. 18.11.** C Impact de l'élévation de la glycémie sur les voies métaboliques de toxicité cellulaire.

(Source : Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. Diabetes, 2005; 54 : 1615–25.)

## II. Rétinopathie diabétique

A La rétinopathie diabétique (RD) est essentiellement spécifique du diabète : la définition du diabète repose sur la mesure du risque de voir apparaître une rétinopathie. C'est une complication chronique de l'hyperglycémie : elle n'est jamais présente au début du diabète de type 1.

Sa présence au moment du diagnostic du diabète de type 2 est le témoin du retard au diagnostic de diabète, marqué par des années d'hyperglycémie modérée et ignorée.

C'est la complication dont on peut éviter les conséquences cliniques graves (cécité) dans quasi tous les cas :

- examen ophtalmologique au diagnostic et surveillance annuelle ;
- optimisation du contrôle glycémique et lutte contre l'HTA ;
- traitement par laser (photocoagulation) si rétinopathie proliférante ou préproliférante sévère ;
- laser et/ou injections intravitréennes d'anti-VEGF dans la maculopathie œdémateuse.

## A. Épidémiologie

**C** En France, selon l'étude ENTRED, 3,9 % des diabétiques déclarent la perte de la vision d'un œil, quelle que soit son origine ; de plus, 16,6 % des patients ont déclaré avoir bénéficié d'un traitement ophtalmologique par laser en raison d'une atteinte oculaire due au diabète ou à une autre pathologie. Le diabète reste pourtant la première cause de cécité acquise en France chez les moins de 55 ans (+++).

Les deux principaux facteurs de risque de RD sont la durée de l'hyperglycémie et l'intensité de celle-ci. Les facteurs de risque de rétinopathie sont présentés dans le tableau 18.10.

**Tableau 18.10. A Facteurs de risque de rétinopathie.**

302

Facteurs modifiables	Facteurs non modifiables	Situations à risque
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Contrôle glycémique (+++)</li> <li>– Pression artérielle (++)</li> <li>– Tabac</li> <li>– Dyslipidémie</li> <li>– Protéinurie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Durée de diabète (+++)</li> <li>– Âge</li> <li>– Prédisposition génétique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Puberté</li> <li>– Grossesse</li> <li>– Amélioration rapide des glycémies après une longue période de mauvais contrôle</li> </ul>

(Source : CEDMM, 2021.)

## B. Physiopathologie

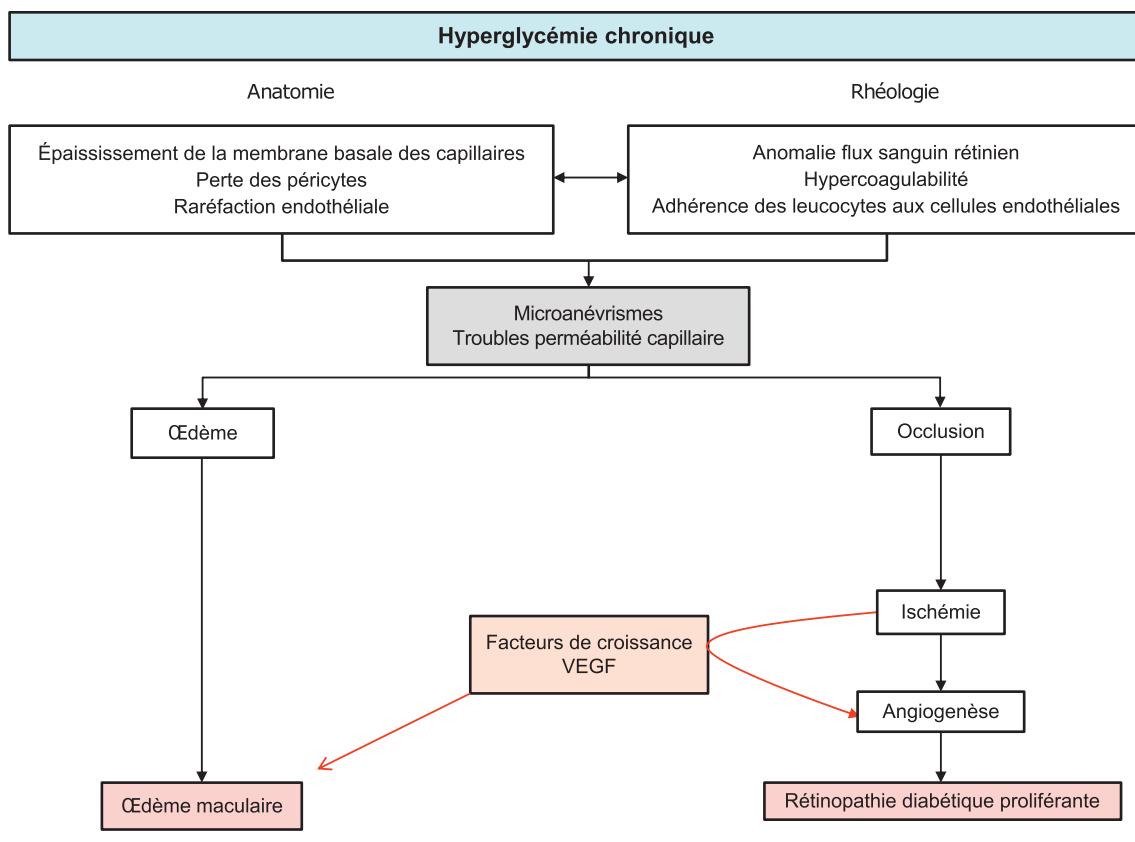
L'atteinte de la microcirculation rétinienne peut prendre deux formes différentes (fig. 18.12) :

- une voie va conduire à l'occlusion des capillaires rétiniens avec, en conséquence, une ischémie de la rétine et la sécrétion de facteurs proangiogéniques, au premier rang desquels le VEGF, avec développement anarchique de néovaisseaux ;
- une seconde voie, plus fréquemment dans le diabète de type 2, consiste en une altération de la perméabilité des capillaires, qui aboutit à un œdème de la rétine, dangereux lorsqu'il se situe au niveau de la macula, siège de la vision fine.

## C. Dépistage et surveillance

### 1. Dépistage

**A** Le dépistage de la RD doit concerner tous les diabétiques. Un large consensus existe pour recommander une surveillance annuelle du fond d'œil de tout patient diabétique, de préférence par photographie du fond d'œil, à défaut par l'examen du fond d'œil au biomicroscope (lampe à fente) après dilatation pupillaire. Les examens peuvent être espacés tous les 2 ans en



**Fig. 18.12.** C Conséquences des anomalies vasculaires dans la physiopathologie de la rétinopathie.  
(Source : CEEDMM, 2021.)

l'absence de rétinopathie diabétique, chez les patients non insulino-traités, équilibrés pour l'HbA1c et la pression artérielle.

Chez un diabétique de type 1, le début du diabète est connu avec précision. La RD ne survient en général pas avant 7 ans d'évolution pour un diabète apparu chez l'enfant, et pas avant 3 ans d'évolution pour un diabète découvert à l'âge adulte. Un examen du fond d'œil par photographies du fond d'œil sera cependant réalisé à la découverte du diabète — il servira d'examen de référence —, puis de façon annuelle. Chez les enfants, il n'est pas nécessaire que le premier examen ophtalmologique soit réalisé avant l'âge de 10 ans.

Chez un diabétique de type 2, le dépistage de la RD doit être réalisé dès la découverte du diabète. Une RD est présente dans 20 % des cas à la découverte du diabète de type 2.

## 2. Situations à risque d'évolution rapide

La surveillance doit être renforcée, quel que soit le stade de la rétinopathie, même minime, lorsqu'il existe un risque d'évolution rapide de la RD dans les situations suivantes :

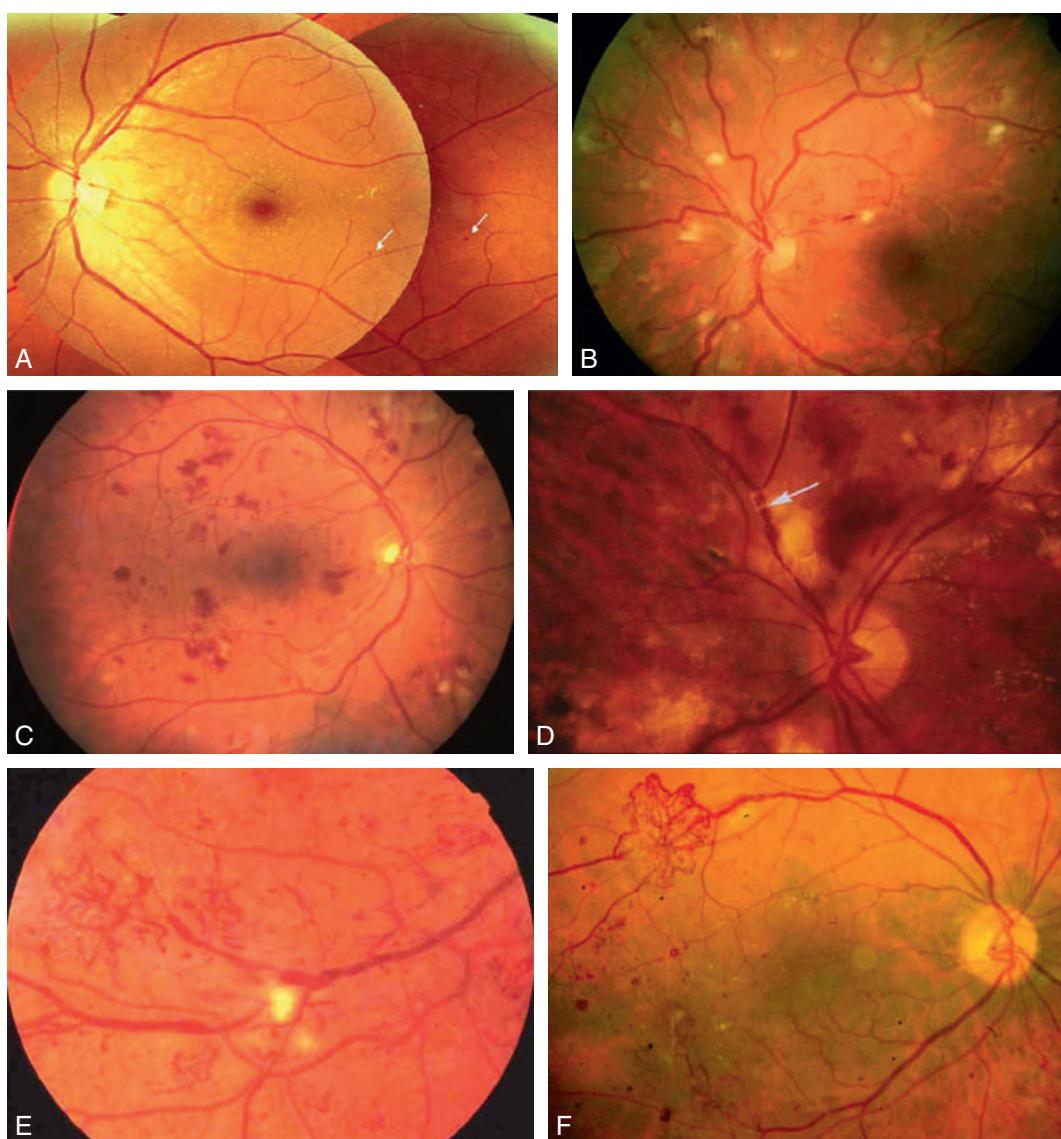
- au cours de la puberté et de l'adolescence : c'est une période à haut risque d'évolution, particulièrement entre 16 et 20 ans, surtout si le diabète est instable ;
- lors de la grossesse, qui est une situation à risque d'aggravation de la rétinopathie, avec parfois des rétinopathies proliférantes florides nécessitant un traitement par laser en urgence. La surveillance est nécessaire avant la grossesse et une fois celle-ci débutée, tous les 3 mois.

## D. Diagnostic de gravité



Il existe un atlas des lésions, très complet et interactif, <http://www.mrcophth.com/guideline-sindiabeticretinopathymanagement/diabeticretinopathyatlas.html>. Certaines illustrations sont reprises ci-après (fig. 18.13). Les différents signes de rétinopathie permettent une classification selon une échelle de gravité (tableau 18.11).

On distingue souvent l'atteinte de la rétine périphérique responsable de lésion de type ischémique et celle de la rétine centrale (macula) responsable de lésions œdémateuses (fig. 18.14). Causes de baisse de l'acuité visuelle liées à la rétinopathie :



304

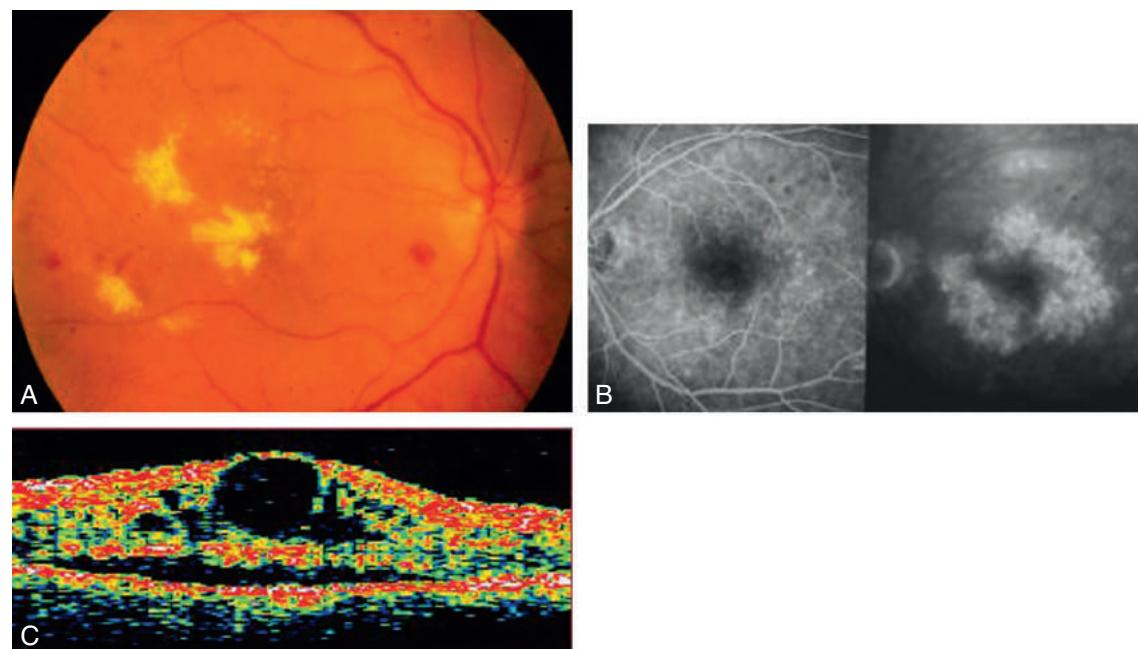
**Fig. 18.13.** B Signes de rétinopathie diabétique au fond d'œil.

A. Microanévrismes, hémorragies ponctuées. B. Nodules cotonneux. C. Hémorragies rétiennes en taches. D. Irrégularité du calibre veineux (veines en chapelet). E. AMIR (anomalies microvasculaires intrarétiniennes). F. Néovascularisation. (Source : Pr P. Massin, service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, Paris.)

**Tableau 18.11.** **B** Classification de la rétinopathie.

Classification		Signes au fond d'œil	Risque de progression vers RDP à 5 ans	Rythme de surveillance	Traitemennt par laser
Pas de rétinopathie					
RD non proliférante	RDNP minime	Microanévrismes	15 %	1–2 ans selon HbA1c et PA	Non
	RDNP modérée	Exsudats, hémorragies	33 %	Annuel	Non
	RDNP sévère (préproliférante)	Modifications veineuses, hémorragies étendues	60 %	3–4 mois	Oui
RD proliférante	RDP minime	Néovaisseaux	3 mois	Oui	
	RDP modérée			Oui	
	RDP sévère			Oui	
	RDP compliquée	Hémorragie intravitréenne Décollement rétinien Glaucome néovasculaire			Laser, chirurgie
Maculopathie diabétique	Exsudats				
	Œdème maculaire non cystoïde				
	Œdème maculaire cystoïde				
	Maculopathie ischémique				

(Source : CEEDMM, 2021.)

**Fig. 18.14.** **B** Œdème maculaire.

A. Rétinophotographie. B. Angiographie rétinienne. C. OCT. (Source : CEEDMM, 2021.)

- développement anarchique de néovaisseaux pouvant conduire brutalement à :
  - hémorragie « intravitrénienne » (appelée également prérétinienne);
  - décollement de rétine (décollement tractionnel);
  - glaucome néovasculaire;
- œdème maculaire responsable d'une maculopathie diabétique (baisse de l'acuité visuelle lente, à la différence des causes ci-dessus).

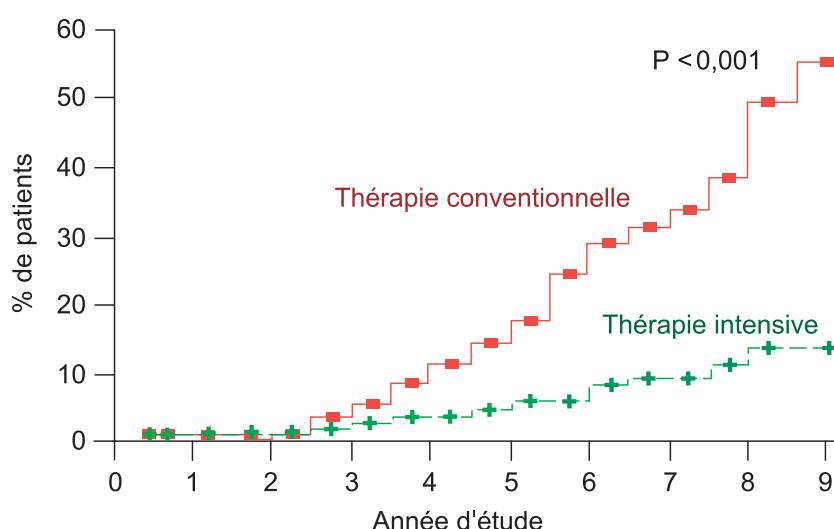
## E. Traitement

Il existe plusieurs modalités de traitement.

### 1. Équilibre glycémique et tensionnel (+++)

La figure 18.15 illustre le bénéfice du bon contrôle glycémique d'après le DCCT, essai randomisé qui compare, sur une période de 9 ans, l'incidence cumulée de l'aggravation de la rétinopathie chez des diabétiques de type 1, indemnes de rétinopathie initialement, avec un bon contrôle (groupe intensif, environ 7 % d'HbA1c) ou un mauvais contrôle (groupe dit conventionnel, HbA1c de 9 %).

306



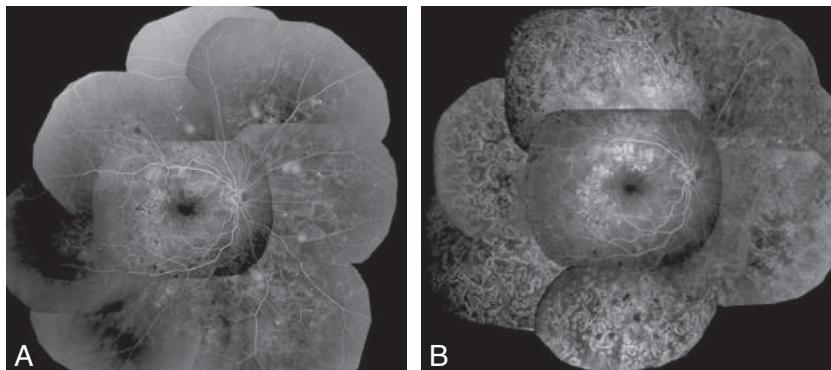
**Fig. 18.15. B** Incidence cumulée de la rétinopathie diabétique en fonction du contrôle glycémique (d'après le DCCT, *Diabetes Control and Complications Trial Research Group*).

Les deux groupes de contrôle glycémique sont : 1) un groupe intensif avec environ 7 % d'HbA1c; 2) un groupe dit conventionnel avec 9 % d'HbA1c. (Source : CEEDMM, 2021.).

### 2. Panphotocoagulation rétinienne

Le laser réduit de plus de 50 % le risque de cécité et entraîne une régression de la néovascularisation dans 70 à 90 % des cas.

La panphotocoagulation rétinienne est réalisée en ambulatoire, progressivement. Elle fixe la rétine et fait régresser la néovascularisation en périphérie des zones ischémiques (fig. 18.16).



**Fig. 18.16. B Panphotocoagulation rétinienne.**

A. Rétinopathie avant photocoagulation. B. Après laser. (Source : CEEDMM, 2021.)

Dans les formes sévères, florides, ou lorsque les saignements persistent, les traitements par injection intraoculaire d'inhibiteurs du VEGF ont connu un développement rapide et sont associés à une amélioration du pronostic visuel.

L'œdème maculaire pose des problèmes thérapeutiques mal résolus :

- l'équilibre de la pression artérielle est essentiel ;
- les traitements par anti-VEGF sont bénéfiques chez 50 % des patients, mais leur effet est transitoire, nécessitant la répétition des injections ;
- les injections intravitréennes de corticoïdes ont vu leur champ d'application se réduire avec la mise en place de protocole de traitement par anti-VEGF.

307

#### Ce que le patient doit connaître

##### Rétinopathie

Le diabète est la première cause de cécité dans les pays industrialisés avant l'âge de 50 ans.

Rôle péjoratif :

- du mauvais équilibre glycémique ;
- de l'ancienneté du diabète ;
- de l'existence d'une HTA mal contrôlée.

Le diabétique doit connaître les points suivants :

- un examen ophtalmologique doit être effectué tous les ans ou tous les 2 ans, dès le diagnostic du diabète ;
- une acuité visuelle normale n'élimine pas une rétinopathie.

Par ailleurs, il doit savoir que les signes suivants, baisse de l'acuité visuelle, troubles de la vision des couleurs, déformations des images et sensation de voile, sont des signes beaucoup trop tardifs.

Les troubles de la réfraction sont fréquents quand la glycémie varie rapidement de façon importante et ne doivent pas conduire à la prescription intempestive de nouvelles lunettes.

## F. Autres complications oculaires

Ⓐ Les autres complications oculaires rencontrées peuvent être :

- la cataracte, plus fréquente et plus précoce chez les diabétiques (+++);
- les paralysies oculomotrices, qui peuvent concerner les nerfs oculomoteurs III, IV ou VI, régressant spontanément en quelques mois; il s'agit d'une manifestation de mononeuropathie diabétique.

## III. Néphropathie diabétique

### A. Épidémiologie

**C** Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale en Europe, à un niveau voisin de l'hypertension artérielle (12 à 30 %). Aux États-Unis, il représente plus de la moitié des cas de dialyse. Cette proportion de patients diabétiques dans les centres de dialyse va croissant, du fait de l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 et de l'espérance de vie prolongée des diabétiques grâce à une meilleure prévention cardiovasculaire primaire et secondaire.

Les diabétiques de type 2 représentent environ trois quarts des diabétiques dialysés. En 2013, 4 256 patients avec diabète traité pharmacologiquement ont démarré un traitement de suppléance rénale (9 fois plus de risque que pour les individus sans diabète).

Si le risque d'insuffisance rénale terminale est logiquement d'autant plus élevé que les signes d'atteinte rénale sont avancés, le risque cardiovasculaire l'est aussi :  $\times 10$  chez les diabétiques de type 1;  $\times 3$  à 4 chez les diabétiques de type 2. Autrement dit, les signes de néphropathie sont des marqueurs de risque cardiovasculaire. Du fait de ses autres facteurs de risque (âge, hypertension, etc.), un patient avec diabète de type 2 et néphropathie a plus de risque de mourir de cause cardiovasculaire que d'atteindre la dialyse : il est donc sous une double menace. Heureusement, les thérapeutiques protectrices se recouvrent.

**A** Facteurs de risque de néphropathie :

- ancienneté du diabète (dans le diabète de type 1, jamais avant 10 ans d'évolution, rarement avant 15 ans), début du diabète dans l'enfance;
- mauvais équilibre glycémique (et tensionnel) chronique;
- cas familiaux d'insuffisance rénale, surtout si liée au diabète;
- origine : africaine subsaharienne, Antilles, île Maurice, Inde, Madagascar et Réunion, îles du Pacifique, Amérique du Sud;
- tout signe d'insulinorésistance (obésité abdominale, hypertriglycéridémie, forts besoins en insuline, etc.);
- tabagisme.

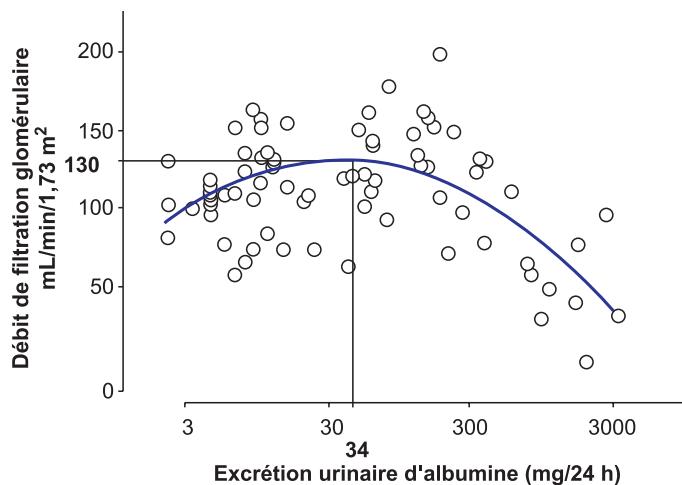
308

### B. Physiopathologie

**C** La néphropathie diabétique est une atteinte glomérulaire, s'accompagnant d'une élévation de la pression intraglomérulaire, secondaire à la souffrance endothéliale : on constate un déséquilibre du tonus des artères afférentes et efférentes, et les glomérules sont moins à l'abri de la pression artérielle systémique. Sous l'augmentation de la pression intraglomérulaire, les glomérules se dilatent — les reins des diabétiques sont gros et filtrent plus à court terme : les diabétiques ont initialement une hyperfiltration. Mais, progressivement, les qualités fonctionnelles du filtre glomérulaire s'altèrent : il laisse passer de plus en plus d'albumine, elle-même toxique pour les segments distaux du néphron. Les glomérules se sclérosent, la filtration glomérulaire, jusque-là élevée, s'abaisse. La figure 18.17 illustre le point d'inflexion entre l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine et l'élévation, puis le déclin de la filtration glomérulaire : ce point d'inflexion constitue le seuil définissant l'albuminurie pathologique, la « microalbuminurie ».

**B** Lorsque l'excrétion urinaire d'albumine atteint des niveaux détectables par de simples bandelettes urinaires, on parle de macroalbuminurie ou protéinurie.

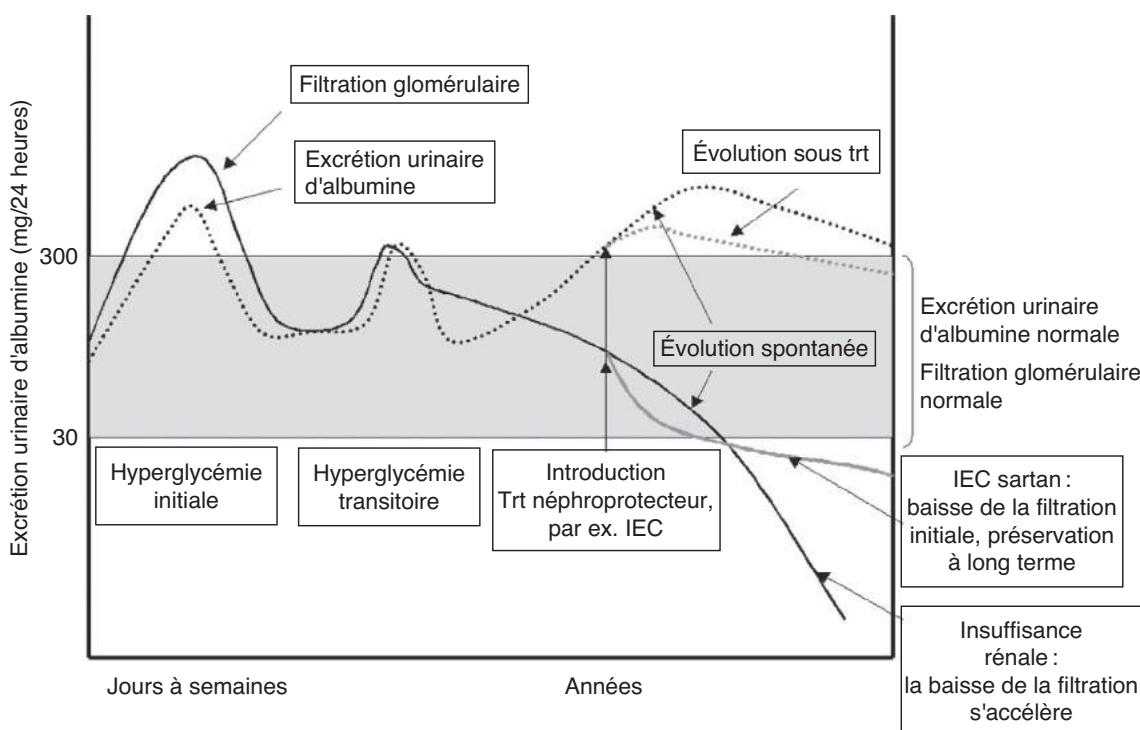
La figure 18.18 décrit l'évolution de l'excrétion urinaire d'albumine et de la filtration glomérulaire dans le diabète de type 1.



**Fig. 18.17.** C Relation observée entre l'excrétion urinaire d'albumine (moyenne de trois recueils consécutifs des urines de 24 heures) et le taux de filtration glomérulaire (technique de la mesure de la clairance du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA).

Observation de 84 patients diabétiques de type 1 consécutifs, sans traitement antihypertenseur :  $r = 0,576$ ,  $p = 0,0001$ . Les coordonnées du sommet du modèle parabolique sont : 34 mg/24 heures et 130 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. (Source : CEDMM, 2021.)

309



**Fig. 18.18.** B Histoire naturelle : évolution de l'excrétion urinaire d'albumine et de la filtration glomérulaire dans le diabète de type 1, spontanément ou sous l'influence de traitements néphroprotecteurs. La filtration glomérulaire et l'excrétion d'albumine varient longtemps parallèlement, jusqu'au stade de protéinurie où le déclin de la fonction rénale s'accélère.

trt, traitement; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion. (Source : Mogensen C et al. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 1983 ; 32 : 64–78.)

## C. Dépistage (+++)

**A** Recommandations officielles concernant l'insuffisance rénale dans le diabète (HAS 2014, Parcours de soins du diabète de type 2 ; HAS 2011, Évaluation du rapport albuminurie/créatininurie ; ANAES 2002, Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte) : il convient de :

- pratiquer au moins une fois par an chez le diabétique de type 2 (et chez le diabétique de type 1 au-delà de la cinquième année), la recherche d'une protéinurie par la bandelette urinaire standard ; ce test a aussi pour but de rechercher une hématurie et/ou une infection urinaire, qui demandent des explorations spécifiques et qui peuvent fausser l'interprétation de l'albuminurie ;
- détecter l'excrétion urinaire d'albumine par le rapport albuminurie/créatininurie sur échantillon d'urine recueilli à tout moment de la journée plutôt que le recueil des urines des 24 heures ; le résultat sera considéré comme pathologique (ce qui est mesuré est l'albuminurie ; microalbuminurie et macroalbuminurie sont des résultats pathologiques) s'il est confirmé à deux reprises (un dépistage, deux confirmations) ;
- vérifier à 6 mois que la microalbuminurie ou la protéinurie régresse ou se stabilise (HAS, 2011).

Ces recommandations s'appliquent aux sujets diabétiques quel que soit le type.

Il faut garder à l'esprit les conditions favorisant un résultat faussement positif de la recherche de microalbuminurie ([tableau 18.12](#)).

La recherche de microalbuminurie peut aussi — ce n'est pas la recommandation de la HAS — être effectuée sur les urines des 24 heures ou sur un échantillon sans mesure de la créatininurie. Les différents seuils définissant les anomalies de l'excrétion urinaire d'albumine sont rappelés dans le [tableau 18.13](#).

310

**Tableau 18.12. B** Conditions physiologiques ou pathologiques augmentant le risque de faux positifs du dépistage de la microalbuminurie.

- Orthostatisme prolongé
- Activité physique intense
- Variation marquée de la pression artérielle
- Tabagisme
- Fièvre
- Poussée d'insuffisance cardiaque
- Hyperglycémie marquée
- Infection urinaire (faire une bandelette urinaire)

(Source : CEDMM, 2021.)

**Tableau 18.13. A** Seuils pathologiques de définition de la microalbuminurie et de la macroalbuminurie. Ces seuils sont équivalents à ceux des recommandations internationales de néphrologie (KDIGO) qui, cependant, n'utilisent plus les termes micro-/macroalbuminurie mais albumine urinaire « normale », « élevée » ou « très élevée ».

		Normale (albuminurie physiologique)	Micro--albuminurie	Macro-albuminurie ou protéinurie
HAS (2011)	Sur échantillon : [Albuminurie/ Crétatininurie]	< 3 mg/mmol	3–30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
Non recommandé par HAS	Sur échantillon : [Albuminurie]	< 20 mg/l	20–200 mg/l	> 200 mg/l
	Sur urines des 24 heures	< 30 mg/24 h	30–300 mg/24 h	> 300 mg/24 h

(Source : CEDMM, 2021.)

## D. Diagnostic

### 1. Signes cliniques

**B** Les signes cliniques sont tardifs : HTA habituelle quand la protéinurie est établie, œdèmes accompagnant la protéinurie quand elle est abondante et quand l'insuffisance rénale s'installe (cf. Items 261 et 258).

### 2. Signes associés

Une rétinopathie est en général présente au diagnostic de néphropathie, surtout chez le diabétique de type 1, mais cela n'est pas constant.

Chez le diabétique de type 2 qui cumule souvent les facteurs de risque, on doit facilement suspecter une sténose des artères rénales (10 à 50 % dans le type 2, selon les séries), qui peut se manifester par une HTA résistante aux traitements et/ou une dégradation rapide de la fonction rénale, spontanément ou lors de l'introduction de bloqueurs du système rénine-angiotensine. L'hyperkaliémie est plus fréquente chez les diabétiques, et ce à des stades plus précoce d'insuffisance rénale qu'en l'absence de diabète. Elle est favorisée par les IEC et les sartans préconisés dans la néphropathie. Elle justifie des mesures de vigilance (attention à la déshydratation), des mesures diététiques et une surveillance régulière adaptée. Parfois des chélateurs du potassium sont nécessaires.

### 3. Signes histologiques

**C** Le diagnostic de la néphropathie diabétique est histologique. Cependant, la ponction-biopsie rénale est rarement pratiquée : en présence d'une rétinopathie affirmant l'exposition prolongée à l'hyperglycémie, d'une excrétion urinaire d'albumine augmentée de façon répétée et progressivement croissante, on retient le diagnostic de néphropathie diabétique (*stricto sensu* à partir du stade de macroalbuminurie ; avant, la néphropathie est dite incipiens ou silencieuse).

La ponction-biopsie rénale sera réservée aux situations atypiques :

- absence de rétinopathie associée ;
- apparition précoce (moins de 10 ans après le diagnostic de diabète) de la néphropathie chez un diabétique de type 1 ;
- évolution rapide vers l'aggravation, vers l'insuffisance rénale ;
- hématurie ou HTA sévère (rechercher une pathologie rénovasculaire) ou protéinurie non sélective ou œdèmes importants à un stade précoce ;
- signes extra-rénaux (cutanés, pulmonaires, etc.) évoquant une autre cause : lupus, sarcopathie, etc.

La démarche diagnostique est alors celle d'une glomérulopathie (cf. « Néphropathies glomérulaires » de l'Item 261).

## E. Classification

**B** La classification des néphropathies diabétiques est représentée dans le tableau 18.14.

**Tableau 18.14.** **B** Classification des néphropathies diabétiques.

		Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
Histoire naturelle	Caractéristiques	Hypertrophie rénale, hyperfiltration glomérulaire	Phase silencieuse	Néphropathie incipiens	Néphropathie	Insuffisance rénale
	Années après le diagnostic (schématique)	1 an	2–6 ans	7–15 ans	15–20 ans	20–30 ans
Albuminurie		Normale	Normale	Microalbuminurie (30–300 mg/24 heures ou 20–200 mg/l)	Protéinurie (albuminurie > 300 mg/24 heures ou 200 mg/l)	Protéinurie massive à faible lorsque la fonction rénale est profondément altérée
Pression artérielle		Normale	Normale	Peut être discrètement augmentée, perte de la baisse nocturne	Souvent élevée	Souvent élevée
Filtration glomérulaire		Élevée (de l'ordre de + 20 %)	Élevée à normale	Normale ou discrètement abaissée	Baisse de 10 ml/min/an en l'absence de traitement	Basse à effondrée
Histologie*		Hypertrophie glomérulaire sans signes en microscopie optique		Début d'expansion mésangiale diffuse	Poursuite de l'expansion mésangiale, épaissement de la membrane basale, constitution de nodules de sclérose, hyalinose artériolaire	Sclérose puis destruction glomérulaire et interstitielle,

\* Attention : la ponction-biopsie rénale n'est pas systématique.

(Source : CEDMM, 2021.)

## F. Traitement (+++)

### 1. Prévention primaire

La prévention primaire (éviter l'apparition d'une albuminurie excessive et d'un déclin de la fonction rénale) repose sur l'équilibre glycémique et la maîtrise des facteurs de risque associés, en particulier de l'HTA et du tabagisme (cf. Item 222 et Item 224).

### 2. Prévention dès le stade de microalbuminurie

L'essentiel repose sur :

- le contrôle de la glycémie : HbA1c < 7 % et plus bas si possible sans risque d'hypoglycémie (HAS, 2013);
- le contrôle de la pression artérielle : < 140/85 mmHg (HAS, 2014); le recours à l'autométrie et à l'enregistrement ambulatoire de la pression artérielle est recommandé;
- l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II (sartans) qui ralentissent la progression de la néphropathie diabétique. Il faut souligner que l'association IEC + sartan a un rapport bénéfices/risques défavorable;
- la prise en charge de tous les facteurs de risque associés, dont le tabac. La prescription de statine repose sur l'évaluation du risque cardiovasculaire global mais, chez les diabétiques avec micro- ou macroalbuminurie, elles sont souvent indiquées (HAS, 2014);
- le régime hypoprotidique : 0,8 g/kg par jour;
- des apports en sel modérés, de l'ordre de 6 g par jour.

### 3. Au stade de macroalbuminurie

La priorité absolue est le *contrôle tensionnel* : objectif général < 140/85 mmHg. On associe souvent aux bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC ou sartan, cf. supra) un diurétique thiazidique et également un inhibiteur calcique.

Un objectif important est de ramener le débit de protéinurie en dessous de 0,5 g par 24 heures. Vérifier à 6 mois que la microalbuminurie ou la protéinurie régresse ou se stabilise (HAS, 2013).

### 4. Au stade d'insuffisance rénale

Les mêmes principes s'appliquent, selon les recommandations de la HAS (2013) :

- l'objectif d'HbA1c est < 8 % si la filtration estimée est < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- pour un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, adapter les posologies, en particulier pour la metformine qui doit être réduite à demi-dose (elle n'a PAS de toxicité rénale, mais est à élimination rénale) et porter une attention particulière aux interactions médicamenteuses (adapté de HAS, 2013);
- à partir du stade 4 (DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), les seules classes antidiabétiques autorisées (AMM) sont l'insuline, le répaglinide, les inhibiteurs des α-glucosidases, les inhibiteurs de la DPP-4 à posologie adaptée (HAS, 2013) et certains agonistes du agoniste du récepteur du GLP-1. Les hypoglycémies sont plus fréquentes quand le stade est 3B ou plus sévère (sous insuline ou sulfamide);
- surveillance de l'équilibre glycémique par l'HbA1c : l'HbA1c est souvent un marqueur moins fiable en cas d'IRC ; elle est en particulier faussement élevée en cas d'acidose, faussement diminuée en cas d'hémolyse, de carence martiale (HAS, 2012);
- l'objectif cible de la pression artérielle systolique est ramené à moins de 130 mmHg pour prévenir la progression des complications (HAS, 2013), toujours dans la mesure de la tolérance d'un objectif aussi bas.

Il faut aussi prendre en charge les anomalies phosphocalciques, l'anémie arégénérative (traitement par érythropoïétine) et la préparation de la suppléance rénale qui, en pratique, est nécessaire à un niveau moyen de filtration glomérulaire supérieur chez les diabétiques (vaccination VHB, fistule ou, le plus souvent possible, dialyse péritonale) : référer au néphrologue. La transplantation est à envisager systématiquement.

À tous les stades, mais d'autant plus que la filtration est abaissée, il faut éviter les situations à risque d'accélération de la progression de la néphropathie :

- éviter les AINS; si cure courte d'AINS nécessaire, ne pas associer aux IEC/sartan et prévenir toute déshydratation;
- limiter au strict nécessaire les injections de produits de contraste iodés, hydrater abondamment, éventuellement par voie IV si insuffisance rénale.

### Recours au néphrologue

Le recours au néphrologue est conseillé dès qu'il existe un doute diagnostique sur l'origine diabétique de l'atteinte rénale, dès que le DFG est inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (stade 3B d'insuffisance rénale chronique), indispensable en cas d'apparition brutale d'une protéinurie chez un patient qui en était indemne jusque-là (HAS, 2013).

314

## IEC et sartans

Se méfier d'une sténose des artères rénales : doser kaliémie et créatininémie dans la semaine qui suit l'introduction. Une baisse limitée (de l'ordre de 10 % de la filtration glomérulaire estimée) est cependant un effet normal de ces classes thérapeutiques.

L'introduction des IEC et sartans peut être à posologie croissante, mais la dose à atteindre dans la limite de la tolérance est la pleine dose (pas d'efficacité sur les critères durs dans les essais des « petites doses »).

### Ce que le patient doit connaître

#### Néphropathie

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale dans les pays industrialisés.

Rôle péjoratif :

- du mauvais équilibre glycémique;
- de l'ancienneté du diabète;
- de l'existence d'une HTA;
- du tabagisme.

Le diabétique doit savoir :

- qu'un examen des urines doit être effectué tous les ans, dès le diagnostic du diabète, et que si son médecin ne le prescrit pas, il doit le lui rappeler;
- que l'atteinte rénale du diabète ne fait pas mal et qu'on urine normalement;
- qu'il n'y a pas de signe d'alerte, sauf l'analyse des urines.

## G. Autres complications rénales, infections urinaires

Leur fréquence est multipliée par 3 à 4; 90 % des infections urinaires basses sont **asymptomatiques**.

Dépistage : sur signes d'appel principalement. La bandelette urinaire peut avoir un intérêt une fois par an.

Conséquences :

- le risque est essentiellement la contamination du haut appareil urinaire, avec :
  - la pyélonéphrite, elle-même compliquée chez le diabétique;
  - la nécrose papillaire (à soupçonner si l'évolution sous antibiotiques n'est pas favorable; aspect échographique évocateur);
- risque à moyen terme d'aggravation d'une néphropathie glomérulaire débutante ou avancée.

Traitement :

- oui, selon les mêmes modalités que chez les autres patients, si l'infection urinaire est symptomatique;
- si l'infection est asymptomatique, le dogme du traitement systématique chez le diabétique est remis en question, la stérilisation des urines étant de courte durée et la fréquence ultérieure des infections, symptomatiques cette fois, n'étant pas modifiée. Il n'y a donc pas de consensus actuel.

Les récidives sont fréquentes : 70 % des cas.

315

## IV. Neuropathie diabétique

**A** On distingue :

- la *polynévrite axonale ascendante*, qui atteint les fibres nerveuses en fonction de leur longueur, progressant des extrémités vers les racines des membres. Elle atteint bien plus communément les sensibilités (tous modes) que la motricité ;
- la *neuropathie autonome*, qui touche les fibres neurovégétatives ;
- les *atteintes monoradiculaires*, touchant parfois plusieurs racines simultanément, réalisant alors une *multinévrite*.

Leur expression clinique et leur délai d'apparition sont différents.

## A. Épidémiologie

**B** La neuropathie autonome diabétique est une complication plutôt tardive. Il est rare qu'elle précède la rétinopathie dans le diabète de type 1.

Mais, la neuropathie périphérique est une complication multifactorielle (glycémie, lipides, alcool...) et donc potentiellement précoce dans le diabète de type 2.

**C** Sa prévalence est très variable selon les études et croît avec la durée du diabète, de 10 à 60 %. On peut retenir qu'elle concerne 50 % des patients diabétiques après 20 ans d'évolution de la maladie.

**B** À exposition identique à l'hyperglycémie, la présence et l'expression de la neuropathie périphérique sont très variables. Des facteurs favorisants ont été identifiés, parmi lesquels :

- une grande taille (sans doute en raison de la plus grande longueur des fibres);
- le tabagisme ;
- l'âge (la fréquence est très grande au-delà de 65 ans);

- la présence d'une artériopathie des membres inférieurs ;
- des carences nutritionnelles, vitaminiques ;
- l'alcool ;
- l'insuffisance rénale.

## B. Physiopathologie

**C** L'hyperglycémie chronique est le déterminant du développement de la neuropathie. Elle est la conséquence d'une atteinte métabolique qui ne semble pas se distinguer histologiquement d'autres étiologies métaboliques, telles que l'alcoolisme ou l'urémie pour la localisation périphérique. S'y associe une atteinte vasculaire, par oblitération du fin réseau des *vasa nervorum* qui est intimement mêlé aux différentes fibres nerveuses présentes dans le nerf périphérique.

## C. Dépistage

**B** Le dépistage de la neuropathie périphérique sensorimotrice repose uniquement sur l'examen clinique et l'interrogatoire. Il n'y a pas de place pour l'électromyogramme, sauf en cas d'atypie. Il faut rechercher à l'examen les déficits sensitifs et à l'interrogatoire les caractéristiques typiques de la douleur neuropathique.

Le dépistage de la neuropathie autonome repose sur l'examen clinique et l'interrogatoire ; le diagnostic doit être confirmé par des examens complémentaires.

D'autres atteintes neurologiques peuvent se voir chez le patient diabétique, mais elles sont plus rares.

316

## D. Classification

La classification des neuropathies diabétiques est représentée dans le tableau 18.15.

**Tableau 18.15. B Classification de la neuropathie diabétique.**

<b>Neuropathie sensorimotrice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Polynévrite sensitive distale symétrique = polynévrite</li> <li>– Mononévrite (par exemple, paralysie oculomotrice)</li> <li>– Polyradiculopathie thoracique</li> </ul>
<b>Neuropathie autonome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Neuropathie cardiaque autonome</li> <li>– Neuropathie vasomotrice</li> <li>– Dysrégulation de la sudation, de la commande des glandes sébacées, en général par atteinte des contingents sympathiques et parasympathiques au cours de la polynévrite.</li> <li>– Neuropathie autonome gastro-intestinale <ul style="list-style-type: none"> <li>• gastroparésie</li> <li>• alternance diarrhée/constipation</li> <li>• incontinence fécale</li> </ul> </li> <li>– Neuropathie autonome génito-urinaire <ul style="list-style-type: none"> <li>• dysfonction vésicale, le plus souvent une vessie rétentionnelle, dilatée avec mictions par rengorgement, plus rarement par une vessie intolérante au remplissage avec mictions fréquentes</li> <li>• éjaculation rétrograde, dysfonction sexuelle, troubles de l'érection</li> </ul> </li> </ul>

(Source : CEDDM, 2021.)

## E. Diagnostic, présentation clinique

Plusieurs présentations sont possibles et peuvent coexister. Quoi qu'il en soit, la neuropathie débutante est souvent silencieuse et doit être recherchée activement. En particulier, l'examen des pieds est aussi important et systématique en consultation de diabétologie que l'auscultation cardiaque en cardiologie (+++).

Toute consultation chez un patient diabétique doit comporter l'examen des pieds.

### 1. Neuropathie sensorimotrice

Les fibres les plus longues sont altérées les premières : les symptômes ont une topographie ascendante avec le temps, dite en « chaussettes » — et beaucoup plus tardivement ensuite au niveau des membres supérieurs, en « gants » ; l'atteinte des mains s'observe lorsque l'atteinte des membres inférieurs est au-dessus des genoux.

Il existe deux types de fibres :

- les fibres les plus petites concernent les sensations thermiques, algiques et du toucher fin (tact épicotique) ; la souffrance des petites fibres peut se traduire aussi par des sensations douloureuses (impression de pieds glacés ou brûlants, décharges électriques, allodynie assez caractéristique : c'est la perception comme douloureux de stimulus qui ne le sont pas, par exemple, souvent rapportée par les patients, les sensations douloureuses du poids des draps sur les pieds...);
- les fibres les plus grosses concernent les sensations de position des articulations (proprioception), la sensibilité vibratoire, la sensibilité à la pression explorée par le monofilament, éventuellement la force motrice.

L'examen clef du diagnostic est l'examen clinique pour la perte de sensibilité, qui n'est pas consciente, et l'interrogatoire pour les sensations douloureuses.

L'électromyogramme (EMG) est inutile le plus souvent et ne sera prescrit que lorsqu'il existe un doute quant à l'étiologie des signes neurologiques. Il n'exploré que les grosses fibres et pourra donc être normal alors qu'il existe une authentique neuropathie des petites fibres.

#### Polynévrite symétrique distale

Cette forme de neuropathie diabétique, la plus fréquente, concerne plus de 40 % des diabétiques de plus de 25 ans d'évolution. Elle est chronique et progressive ; la régression est rare, même après normalisation glycémique prolongée. Elle se manifeste par :

- une hypoesthésie à la pression et/ou au tact et/ou thermique et/ou proprioceptive, totalement ignorée du patient, qui se recherche à l'examen clinique des pieds et des jambes ;
- parfois associée à des paresthésies distales, initialement aux orteils et plantes des pieds puis plus proximales (fourmillements, sensation de cuisson, de peau cartonnée, de douleurs « électriques », de crampes) ;
- parfois des douleurs, pouvant être atroces, sensation d'« arc électrique », sensation d'écrasement, de brûlure ; ces sensations douloureuses peuvent cohabiter avec un examen clinique normal mais doivent faire évoquer une neuropathie douloureuse des petites fibres ; le diagnostic est confirmé par le questionnaire DN4 (fig. 18.19) ;
- des réflexes achilléens abolis, ainsi que plus tardivement les rotuliens ;
- tardivement, des déformations de la voûte plantaire qui se creuse, déplacement antérieur des coussinets normalement situés sous les têtes des métatarsiens, des orteils en griffes, le maintien de positions vicieuses, l'acquisition de points d'appui anormaux.

Une complication de la neuropathie est la neuroarthropathie, qui se manifeste par des microfractures passant inaperçues et qui, non traitées, peuvent conduire à un effondrement de la voûte plantaire avec une dislocation des os du tarse, dénommé le pied « cubique » de Charcot.

**Questionnaire DN4**

*Répondez au quatre questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.*

**INTERROGATOIRE DU PATIENT**

**Question 1:** La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

Oui	Non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Brûlure  
2. Sensation de froid douloureux  
3. Décharges électriques

**Question 2:** La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

Oui	Non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Fourmillements  
5. Picotements  
6. Engourdissements  
7. Démangeaisons

**EXAMEN DU PATIENT**

**Question 3:** La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

Oui	Non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Hypoesthésie au tact  
9. Hypoesthésie à la piqûre

**Question 4:** La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

Oui	Non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Le frottement

Oui = 1 point Non = 0 point      Score du patient = /10

**Fig. 18.19. B Questionnaire DN4.**

Mode d'emploi : Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic. (Source : Bouhassira D. et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. Pain, 2004; 108 (3) : 248–57.)

### Autres formes de neuropathies périphériques

◆ Les autres formes sont plus rares (5 à 15 %). Leur début est brutal, faisant suspecter une pathologie ischémique, mais parfois il s'agit seulement de la compression radiculaire ou tronculaire d'un nerf « fragilisé par le diabète ». Ces mononeuropathies se traduisent essentiellement par des signes moteurs déficitaires, des douleurs évocatrices par leur exacerbation nocturne.

Une atteinte proximale est également possible, sous la forme d'une radiculopathie touchant L2, L3 et parfois L4, avec une cruralgie suivie d'une fatigabilité et d'une amyotrophie douloureuse. La polyradiculopathie thoracique se présente comme des douleurs abdominales correspondant à un ou plusieurs niveaux entre T4 et T12.

La mononévrite est une complication rare du diabète. Manifestée sur un mode aigu, elle est asymétrique par définition. Aucun nerf n'est théoriquement épargné, mais les situations rencontrées généralement sont les paralysies des nerfs crâniens, notamment la paralysie du VI, voire du III, du IV ou du facial, d'un côté ; elles surviennent plutôt chez des sujets âgés.

Les membres supérieurs sont moins souvent touchés. Il s'agit alors souvent d'une neuropathie compressive, telle une compression du médian dans le canal carpien. Les membres inférieurs peuvent être touchés sur le mode sensitif (cruralgies intenses).

## 2. Neuropathie autonome diabétique

**B** C'est une complication d'un diabète ancien et mal équilibré, où les nerfs vague et du système sympathique ont été lésés. La régression est rare, même après normalisation glycémique prolongée.

### Neuropathie autonome cardiovasculaire

Elle se manifeste par l'un ou l'autre des signes suivants :

- une tachycardie sinusale quasi permanente, dont la fréquence, de l'ordre de 110/min, ne varie que très peu pendant l'effort ; elle participe à l'intolérance à l'effort ;
- rarement, une bradycardie permanente ;
- un allongement du QT à l'ECG, participant au surrisque de mort subite chez les diabétiques.

Elle est peut-être la cause de l'absence de douleur angineuse à l'occasion d'une ischémie myocardique : l'ischémie silencieuse — en réalité l'ischémie est bien plus souvent silencieuse pour d'autres raisons (absence d'activité physique, par exemple) qu'à cause d'une neuropathie autonome.

### Neuropathie autonome vasomotrice

Elle se manifeste par les signes suivants :

- hypotension orthostatique, sans accélération du pouls. L'hypotension orthostatique se définit par une baisse de plus de 20 mmHg de la PA systolique ou 10 mmHg de la diastolique 3 minutes après le lever chez un patient au préalable allongé depuis plus de 5 minutes (consensus 2017) ; elle peut aussi être iatrogène chez des patients souvent polymédicamentés (antihypertenseurs) ;
- troubles de la sudation.

### Neuropathie digestive gastro-intestinale

Elle peut se manifester par les signes suivants :

- gastroparésie fréquente : satiété rapide, pesanteur abdominale, régurgitations ou vomissements alimentaires ; elle est cause d'instabilité glycémique (+++) ;
- diarrhée d'allure banale ou diarrhée motrice, mais toujours d'évolution capricieuse ;
- constipation, alternant ou non avec la diarrhée ;
- incontinence fécale, rare, à la fois due aux troubles du transit cités et à une baisse du tonus sphinctérien.

### Neuropathie vésicale

Elle est caractérisée par un défaut de perception de la plénitude vésicale et par une hypoactivité du détrusor, mais elle est aussi favorisée par la polyurie de l'hyperglycémie. Parfois c'est

l'inverse qui est observé : vessie intolérante au remplissage, cause de pollakiurie. De nombreux médicaments peuvent aggraver la symptomatologie.

### Dysfonction érectile

La dysfonction érectile est caractérisée par une difficulté à initier l'érection, à la maintenir, également par une anéjaculation ou une éjaculation rétrograde, ces deux derniers symptômes bien plus caractéristiques de la neuropathie que la dysréaction, qui admet de multiples causes, au premier rang desquelles des causes psychogènes. Il peut s'agir de l'un des premiers signes de neuropathie autonome, à rechercher à l'interrogatoire systématiquement.

## 3. Examens diagnostiques utiles

Le seul examen impératif est *clinique* :

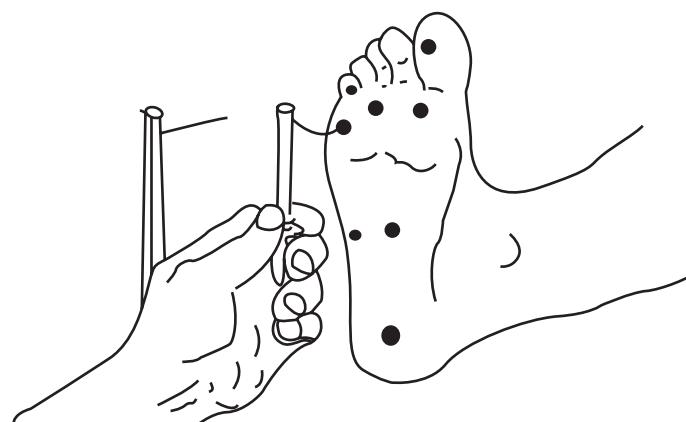
- interrogatoire (signes d'hypotension orthostatique, diarrhée, etc.);
- inspection des pieds; recherche des réflexes ostéotendineux, abolis au même niveau que la symptomatologie sensitive (par exemple, les achilléens sont abolis dans la polynévrite en « chaussettes »);
- un test global simple et standardisé est validé, le monofilament : il s'agit d'un fil de nylon rigide (10 G) que l'on applique en appuyant doucement jusqu'à ce qu'il se plie sur la face plantaire des pieds (fig. 18.20). Ce test est plus pronostique du risque de plaie du pied que diagnostique de la neuropathie. On cote le résultat en fonction du nombre d'applications détectées. Mais ce test ne détecte qu'une atteinte des grosses fibres. Il laisse passer 30 % des neuropathies périphériques. En cas de doute, il faut rechercher d'autres atteintes sensitives et des douleurs typiques à l'interrogatoire (DN4);
- test de la sensibilité épicroitique (pique-touche, sans blesser les pieds, etc.), thermoalgique, vibratoire (diapason), proprioceptive.

320

De plus, un *ECG* est réalisé annuellement au minimum chez tout diabétique.

**C** Les examens complémentaires éventuels sont :

- l'*EMG*, seulement en cas d'atypie, indication relevant du spécialiste. En effet, après 10 à 15 ans de diabète, l'*EMG* est anormal chez tout diabétique et il a donc une valeur diagnostique médiocre. Inversement, il peut être normal en cas d'atteinte isolée des petites fibres, en particulier de neuropathie douloureuse. Les anomalies typiques sont une axonopathie distale démyélinisante ; les VCN (vitesse de conduction nerveuse) et l'amplitude des potentiels d'action des nerfs sensitifs puis moteurs sont réduites ;



**Fig. 18.20. B** Examen des pieds au moyen du monofilament.

(Source : CEEDMM, 2021.)

- l'étude de la variation du rythme cardiaque au cours de manœuvre telle qu'un effort ou certains tests dans la neuropathie autonome cardiaque;
- la gastroparésie, parfois évidente à la fibroscopie en raison de la persistance du bol alimentaire, peut être authentifiée par une scintigraphie d'un bol alimentaire marqué dont le transit est ralenti (images itératives montrant une stagnation du marqueur radioactif dans la poche gastrique); examen long et coûteux pratiqué seulement dans certains centres, mais nécessaire avant la mise en route de traitements spécifiques;
- la mesure par échographie du résidu vésical postmictionnel, un bilan urodynamique dans la neuropathie vésicale.

#### **4. Tests permettant de rechercher une dénervation cardiaque parasympathique**

- Variations de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde.
- Épreuve de Valsalva.
- Variations de la fréquence cardiaque lors du passage de la position couchée à la position debout.

#### **5. Diagnostic différentiel de la neuropathie chronique sensitive**

**B** Il faut toujours analyser la situation avec précaution et se poser la question d'une autre étiologie que le diabète. En effet, les traitements spécifiques existent parfois et peuvent transformer le tableau clinique.

## **F. Traitement**

Le seul traitement réellement efficace à ce jour est préventif : l'**équilibre glycémique**. Il convient également d'éviter les autres facteurs favorisants, tels que :

- l'alcool;
- le tabac;
- l'insuffisance rénale ;
- les carences en vitamines du groupe B (en particulier la carence en vitamine B12 chez les patients traités au long cours par metformine; le risque est dépendant de la dose totale cumulée);
- les effets secondaires de certains médicaments.

Une fois la neuropathie installée, on ne peut guère plus que la stabiliser, à nouveau par l'équilibre glycémique. L'enjeu est alors la prévention des complications de la neuropathie, avec en premier le **mal perforant plantaire** (cf. infra) (+++).

Le reste du traitement est symptomatique en cas de neuropathie douloureuse :

- antalgiques, dont les antalgiques banals, mais surtout certains antiépileptiques (gabapentine, Neurontin®; prégabaline, Lyrica®), certains antidépresseurs (tricycliques; venlafaxine, Effexor®; duloxétine, Cymbalta®);
- hydratation des tissus cutanés (crème, pommade).

## V. Macroangiopathie

**C** L'atteinte vasculaire concerne également les artères musculaires de calibre > 200 µm. Elle est qualifiée de macroangiopathie et se distingue dans le diabète par sa précocité (athérosclérose accélérée), sa plus grande fréquence, son étendue (sténoses longues, diffuses) et sa sévérité (par exemple, les infarctus du myocarde sont plus souvent mortels). De plus, la paroi artérielle subit un vieillissement accéléré, avec calcification diffuse de la média (médiacalcose). À la radiographie standard, les artères sont alors visibles spontanément, en rail.

### A. Épidémiologie

La prévention cardiovasculaire est le problème majeur des sujets diabétiques de type 2 : trois quarts d'entre eux mourront d'une cause cardiovasculaire, la moitié d'un infarctus du myocarde. Le risque cardiovasculaire est multiplié par 2 à 3 par le diabète — par 3 à 4 chez la femme, le diabète réduisant considérablement le bénéfice du genre féminin face au risque cardiovasculaire —, indépendamment des autres facteurs de risque fréquemment associés comme l'HTA.

Le surrisque associé au diabète varie selon le lit artériel :

- risque coronarien multiplié par 2 à 3;
- risque d'accident vasculaire ischémique multiplié par 1,5 à 2;
- risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs multiplié par 5 à 10.

Les données nationales les plus récentes rapportent : en 2013, en France, parmi les 3 millions de personnes traitées pharmacologiquement pour un diabète, 11 737 ont été hospitalisées pour un infarctus du myocarde (2,2 fois plus que dans la population non diabétique), 17 148 pour un accident vasculaire cérébral (1,6 fois plus), 7 749 pour une amputation d'un membre inférieur (7 fois plus). Les hommes étaient davantage touchés que les femmes par l'ensemble de ces complications. La mortalité des AVC et des infarctus du myocarde est supérieure en cas de diabète (risque de décès multiplié par 2 environ).

322

### B. Dépistage et évaluation du risque

**A** Le risque est évalué selon une approche globale, comme détaillé précédemment (cf. Items 222 et 223) ou dans les recommandations de la HAS.

#### 1<sup>re</sup> étape – Identifier les facteurs de risque, évaluer le risque estimé de coronaropathie

**B** Ceci repose sur la démarche exposée dans le chapitre 13.

#### Recommandations HAS

De façon abrégée, voici la recommandation reprise par le guide de la HAS.

Les diabétiques à risque cardiovasculaire élevé sont (grade B) :

- ceux ayant une microalbuminurie confirmée ou une protéinurie ou une maladie coronaire silencieuse documentée;
- ceux ayant au moins deux facteurs de risque parmi les suivants : âge > 50 ans pour les hommes et > 60 ans pour les femmes ou durée de diabète > 10 ans dans les deux sexes, hypertension artérielle, tabagisme, dyslipidémie, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce;

- ceux ayant un risque cardiovasculaire fatal > 5 % à 10 ans, si un score de risque est utilisé. Le risque cardiovasculaire peut être calculé chez les diabétiques de type 2 en prévention primaire par l'équation de risque de l'UKPDS. Le nombre de diabétiques de type 1 inclus dans les études de prévention cardiovasculaire est toujours très faible. On peut considérer que leur risque cardiovasculaire est élevé lorsque la durée du diabète dépasse 15 ans ou que les mêmes facteurs d'aggravation du risque que chez les diabétiques de type 2 sont présents.

## 2<sup>e</sup> étape – Mettre en évidence une atteinte artérielle patente

### Coronaropathie

- Interrogatoire ciblé, à la recherche d'angor (douleurs thoraciques constrictives) mais aussi de signes moins flagrants car la présentation clinique peut être atypique (voire, bien que ce soit moins fréquent que par le passé, silencieuse, ce qui par définition échappe à l'interrogatoire) :
    - troubles digestifs inexplicables, parfois douleurs épigastriques ;
    - asthénie en particulier à l'effort ;
    - troubles du rythme cardiaque, embolie ;
    - et parfois simple déséquilibre inexplicable du diabète (de façon générale, tout signe clinique ou déséquilibre glycémique inexplicable chez un diabétique → ECG systématique) ;
    - ou baisse de la pression artérielle.
  - ECG de repos annuel systématique.
- Quand faut-il recourir à des tests fonctionnels (épreuve d'effort, échocardiographie de stress, scintigraphie myocardique couplée à une épreuve d'effort ou à un stress pharmacologique) en prévention primaire ?
- si symptômes cliniques ou signes à l'ECG, quand la coronarographie n'est pas indiquée d'emblée ;
  - chez le patient asymptomatique à risque cardiovasculaire élevé (→ recherche d'ischémie myocardique silencieuse) : antécédent d'AOMI, AVC, protéinurie, ou deux autres facteurs de risque cardiovasculaire associés au diabète (proposition du groupe de travail de la HAS à partir des recommandations de l'ACSM-ADA 2010 et de l'ESC-EASD 2013). Ces situations correspondent en fait à un risque très élevé en général. Les recommandations européennes cardio-diabétologiques citées par la HAS (ESC-EASD, 2013) soulignent que le sujet est controversé, car il n'y a pas de preuve malgré plusieurs essais que le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse aboutisse à un bénéfice pour le patient, si l'on a déjà mis en pratique les recommandations de contrôle des facteurs de risque.

### Atteinte carotidienne

- Auscultation des carotides à chaque consultation, recherche de signes déficitaires et d'épisodes compatibles avec un accident ischémique transitoire (AIT).
- Effectuer une échographie-doppler des carotides (angio-IRM si anomalie auscultatoire) en cas de symptomatologie évocatrice d'AIT à l'interrogatoire. Pour certains (non consensuel), elle sera systématique tous les 2 à 5 ans si le risque cardiovasculaire est élevé (en particulier si une HTA est associée).

### Artériopathie des membres inférieurs

On effectuera les examens suivants :

- inspection soigneuse des pieds (peau fine, dépilation, pâleur) ;
- recherche des pouls, auscultation des trajets artériels à chaque consultation ;
- recherche d'une symptomatologie de claudication ;

- mesure de l'indice de pression systolique (IPS) cheville/bras (rapport entre la pression artérielle systolique mesurée au bras et celle mesurée à la cheville, avec une sonde doppler pour mesurer la pression occlusive);
- recherche de claudication ou de plaie des pieds, IPS abaissé, échographie-doppler des artères des membres inférieurs (à partir de l'aorte abdominale) seulement si une anomalie clinique patente est observée (pas d'échographie-doppler systématique);
- angio-IRM ou artériographie ne seront demandées que si une revascularisation est envisagée.

## C. Diagnostic et présentation clinique

On se reportera aux Items 339 et 340. Quelques spécificités liées au diabète peuvent être retenues :

- le diabétique ayant déjà une atteinte vasculaire : davantage encore que chez le non-diabétique, l'athérosclérose est une maladie systémique ; autrement dit, un souffle fémoral fera aussi rechercher une atteinte coronarienne ou carotidienne, par exemple ;
- on notera également une autre spécificité de l'artériopathie des membres inférieurs chez le diabétique. Outre l'association fréquente à une neuropathie responsable du caractère indolore de l'ischémie, l'artérite des membres inférieurs du diabétique est caractérisée par sa topographie souvent multi-étageée.

## D. Traitement

324

La prévention est essentielle, primaire ou secondaire. La HAS recommande un traitement médicamenteux au-delà du contrôle glycémique et des modifications du style de vie.

Évaluer le risque cardiovasculaire global du patient et prescrire :

- en prévention cardiovasculaire secondaire** : une statine, un antiagrégant plaquettai (acide acétyl-salicylique) et un IEC (ou ARA II) ;
- en prévention primaire** : une statine chez les patients ayant un risque cardiovasculaire élevé et un IEC (ou ARA II) en cas d'HTA et/ou d'albuminurie confirmée.

En prévention primaire, la prescription d'un antiagrégant plaquettai est beaucoup moins largement recommandée qu'auparavant. En résumé, elle n'est recommandée que quand le risque cardiovasculaire est très élevé et le risque de saignement limité (cf. infra).

### 1. Contrôle glycémique

L'association entre contrôle glycémique et risque de macroangiopathie est nette, mais on peine à identifier un seuil d'HbA1c en dessous duquel le risque est réduit à celui des non-diabétiques.

**C** On a longtemps pensé que viser le meilleur contrôle glycémique était bénéfique pour le patient. Les études récentes (ACCORD, ADVANCE et VADT) suggèrent qu'en dessous de 7 % d'HbA1c moyenne sur le long terme, le bénéfice est faible, cependant que le risque thérapeutique (hypoglycémies, iatrogénie) devient significatif. Ainsi, si un objectif de 6,5 % est souhaitable pour un patient jeune et en prévention primaire, 7 % paraît plus raisonnable chez des patients plus âgés ou à plus fort risque, comme rappelé dans les recommandations HAS 2013 sur la prise en charge thérapeutique des sujets diabétiques de type 2.

Rappelons que la metformine est de prescription systématique chez le diabétique de type 2 en surpoids, ce qui est généralement le cas. C'est sans doute encore plus vrai chez le diabétique coronarien (+++).

En phase aiguë (syndrome coronarien aigu, mais peut-être aussi AVC ischémique), le contrôle glycémique le plus proche de la normale semble être un élément pronostique important, en évitant la survenue d'hypoglycémies; or, la crainte de l'hypoglycémie fait souvent laisser les patients en hyperglycémie marquée, alors que le risque d'hypoglycémie peut être limité par la simple surveillance rapprochée des glycémies capillaires.

## 2. Activité physique

**B** Elle est systématiquement recommandée, à un niveau adapté au patient.

Cette partie n'est pas différente, en dehors de la rééducation après coronaropathie patente (qui est très importante), des recommandations rappelées dans la section consacrée aux règles hygiénico-diététiques de prise en charge du diabète de type 2.

## 3. Contrôle lipidique (+++)

Se reporter au chapitre 9 sur les facteurs de risque cardiovasculaire et les objectifs de concentration du LDL-cholestérol.

## 4. Contrôle de la pression artérielle

L'objectif tensionnel général est < 140/90 mmHg. L'objectif est à adapter suivant les patients, suivant le risque d'hypotension orthostatique chez la personne âgée, chez les personnes atteintes de neuropathie cardiaque autonome et suivant les traitements associés. Comme mentionné ci-dessus, on peut être plus ambitieux (PAS < 130 mmHg) chez des patients jeunes ou susceptibles de tirer un bénéfice particulier de la baisse de la pression artérielle (antécédent d'atteinte rénale ou d'AVC).

## 5. Prévention du risque thrombotique

Les antiagrégants plaquettaires n'ont plus de place en prévention cardiovasculaire primaire, leur bénéfice dans cette situation semblant outrepassé par les risques hémorragiques. Les antiagrégants plaquettaires sont en revanche indiqués en prévention secondaire des pathologies cardiovasculaires.

## 6. Contrôle du poids

Les objectifs sont une réduction pondérale de 5 à 10 % sur un an chez les individus en surpoids ou obèses : une perte plus marquée favorise le yoyo pondéral, lui-même associé à un risque cardiovasculaire accru. L'enjeu est la maintenance du bénéfice obtenu les premiers mois — la reprise de poids à un an est extrêmement fréquente. L'application de mesures hygiénodiététiques est systématique, avec soutien motivationnel. Au-delà d'un éventuel contrôle des apports caloriques de l'alimentation, la composition équilibrée est recommandée. Le régime méditerranéen, riche en noix, huile d'olive notamment, et pauvre en protéines et graisses d'origine animale est recommandé, mais il faut bien sûr tenir compte des habitudes culturelles.

## 7. Sevrage tabagique

Arrêt du tabac, associé si besoin à un accompagnement du sevrage tabagique. Une prise en charge spécialisée est recommandée chez les personnes fortement dépendantes ou souffrant

de co-addictions multiples ou présentant un terrain anxiodépressif. Il est nécessaire d'anticiper les risques de déséquilibre du diabète par la polyphagie réactionnelle et la modification transitoire de la sensibilité à l'insuline.

## 8. Revascularisation

**C** Les stratégies de revascularisation sont similaires à celles des non-diabétiques, avec quelques spécificités pour l'atteinte coronaire :

- la mise en évidence d'une ischémie myocardique silencieuse avec sténoses à la coronarographie implique une optimisation de la prise en charge médicale des facteurs de risque, mais pas nécessairement une revascularisation. Les arguments en faveur de celle-ci sont notamment : atteinte de plusieurs coronaires, observance probable des traitements antiagrégants, souhait du patient;
- si une revascularisation est indiquée, étant donné le risque accru chez le diabétique de resténose, la pose de stents, si possible actifs (stents couverts), est la règle;
- atteinte tritronculaire : chirurgie (pontage aortocoronarien) plutôt qu'angioplastie percutanée.

# VI. Pied diabétique

326

**A** (Cf. également Item 156 – Infections ostéoarticulaires.)

**C** Actuellement, au cours de sa vie, un patient diabétique sur dix risque de subir au moins une amputation d'orteil. En 2013, en France, parmi les 3 millions de personnes traitées pharmacologiquement pour un diabète, 20 493 ont été hospitalisées pour une plaie du pied (5 fois plus qu'en l'absence de diabète) et 7 749 pour une amputation d'un membre inférieur (7 fois plus). Plus encore que pour les complications cardiovasculaires, la précarité sociale constitue un facteur de risque de plaie du pied et d'amputation (InVS, 2015). Mais cela n'est pas une fatalité. On peut éviter les plaies, et en évitant les plaies, on prévient l'amputation.

## A. Physiopathologie

La neuropathie et l'artériopathie sont le terrain de l'apparition des plaies podologiques, seules ou en combinaison. L'éventail des plaies va du mal perforant plantaire (neuropathie pure) à la plaie ischémique d'orteil ou de membre (artériopathie pure). L'infection peut survenir sur l'un ou l'autre de ces processus et constitue un facteur aggravant. La plaie est quasiment toujours d'origine mécanique (kératose, chaussure, agression externe).

## B. Dépistage

**B** Les patients à risque de faire une plaie chronique sont dits «à risque podologique». Ce risque concerne :

- les patients diabétiques artéritiques : claudication, pouls abolis ou faibles, indice de pression systolique anormal;
- les patients diabétiques ayant une neuropathie compliquée d'un trouble de la statique du pied et de façon générale les déformations du pied;
- les patients diabétiques ayant des troubles de la sensibilité algique, vibratoire, thermique et profonde;

- tout patient diabétique ayant des antécédents d'ulcération au niveau des pieds.

La classification internationale du risque de plaie podologique chez le diabétique indique les grades suivants :

- grade 0 : absence de neuropathie sensitive et d'artériopathie ;
- grade 1 : présence d'une neuropathie sensitive isolée ;
- grade 2 : association de la neuropathie à l'artériopathie ou aux déformations des pieds ;
- grade 3 : antécédents d'ulcération ou d'amputation.

À chaque grade correspondent des mesures de prévention. Cette classification n'est pas une gradation de la neuropathie distale ; la neuropathie distale doit être caractérisée par le type des sensibilités concernées et le niveau proximal de cette atteinte (pied, cheville, mollet, genou, etc.).

## C. Prévention

La prévention (+++) repose en premier lieu sur le patient, qui doit être formé (**c'est un des objectifs majeurs de l'éducation thérapeutique dans le diabète**) : autosurveillance des pieds et précautions pour le chaussage et l'hygiène (cf. infra, « Ce que le patient doit savoir »). Un suivi par pédicure-podologue est conseillé si le patient et son entourage ont des difficultés à assurer eux-mêmes ces missions. Si le risque podologique est de grade 2, quatre consultations par an sont prises en charge par la CPAM ; si le risque est de grade 3, six consultations par an. Ce nombre va évoluer respectivement à cinq et huit séances dans le courant de l'année 2021 suite à la signature d'un nouvel avenant à la convention. Une ordonnance doit être remise avec ces indications (niveau de risque et nombre de consultations). Des semelles et chaussures sur-mesure pour décharge des zones d'appui anormal peuvent être prescrites et sont remboursées.

Elle repose sur la surveillance par les soignants : à chaque consultation des patients à risque et chez tous annuellement au moins, déchaussage systématique pour examen clinique : état cutané (sécheresse, sueurs et macération aux plis, infections fongiques, zones d'hyperkératose, cors, déformation, froideur cutanée, infection fongique, neuropathie avec test au monofilament, statut vasculaire).

La prévention est aussi celle de l'aggravation : devant toute plaie nouvellement apparue, le patient et ses soignants doivent prendre un avis d'expert (équipe pluridisciplinaire idéalement) sans délai.

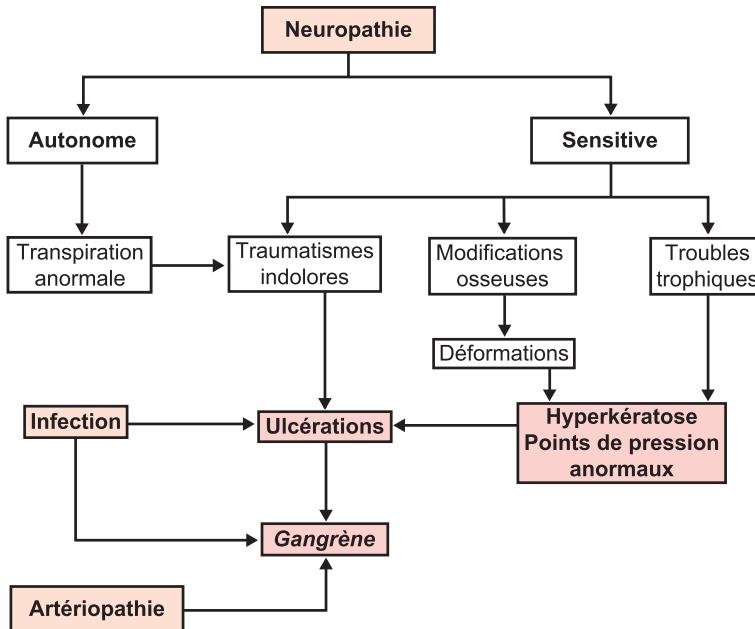
## D. Mal perforant plantaire, ou plaie neuropathique

Les points d'appui du pied normal sont au nombre de sept, dont :

- les cinq têtes des métatarsiens ;
- la styloïde du 5<sup>e</sup> métatarsien au bord latéral du pied ;
- le talon.

La neuropathie entraîne une hypoesthésie et favorise les déformations ostéoarticulaires, elle altère la fonction des glandes sudoripares et sébacées (pieds secs, hyperkératose, crevasses qui font le lit de l'infection). C'est au niveau de ces points d'appui que se développent les durillons (hyperkératose) qui feront le lit des maux perforants plantaires (fig. 18.21). C'est en effet le durillon qui creuse la plaie.

Après ces déformations, les points d'appui anormaux subissent une pression permanente excessive. La réaction de l'organisme, favorisée par la sécheresse cutanée, est l'*hyperkératose*.

**Fig. 18.21. B** Facteurs favorisant l'apparition du mal perforant.

(Source : CEEDMM, 2021.)

328

Elle peut être majeure et constituer un durillon, équivalent de corps étranger. C'est l'absence de douleur (c'est-à-dire de signe d'alerte) qui va être responsable de la deuxième étape : à chaque pas, à chaque appui, le durillon s'appuie dans les tissus mous sous-jacents. Cette pression répétée mille fois par jour va conduire à une dilacération des tissus mous et à la formation de collections stériles sous la corne. Le durillon peut se fissurer en créant une porte d'entrée pour les germes cutanés vers la collection, milieu de culture idéal. À cette étape peut se former une collection infectée, c'est-à-dire un abcès sous le durillon, qui peut évoluer vers la dermohypodermite et après quelques semaines d'évolution vers l'ostéite.

**Fig. 18.22. B** Aspect typique de mal perforant sur un fond d'hyperkératose.

(Source : CEEDMM, 2021.)

Le mal perforant (fig. 18.22) peut donc se révéler par l'une des manifestations suivantes :

- du pus va sourdre par l'une des fissures du durillon, tachant la chaussette ;
- un érysipèle (dermohypodermite bactérienne aiguë non nécrosante), le mal perforant constituant une porte d'entrée bactérienne ;
- une infection plus sévère de type cellulite avec fonte purulente localisée des tissus adipeux et musculaires sera une révélation bruyante, parfois avec signes systémiques (fièvre, frissons, syndrome inflammatoire biologique et hyperleucocytose).

## E. Ischémie ou nécrose

Si une AOMI est présente, la physiopathologie est généralement une oblitération ou une sténose des artères de moyen à petit calibre, distales, par prolifération, fibrose puis calcification de l'intima et de la media (médiacalcose), caractéristique du diabète et du vieillissement, à la différence des plaques d'athéromes proximales chez les sujets tabagiques. La peau est froide, fine, dépilée, le temps de recoloration cutanée est supérieur à 3 secondes.

Si une petite plaie survient, les besoins de flux sanguin local pour lutter contre la micro-infection locale et pour cicatriser sont décuplés, alors que le flux sanguin était déjà à son maximum. La moindre plaie (piqûre de la peau lors du coupage des ongles, couture un peu saillante dans la chaussure, fissure au fond d'un banal intertrigo candidosique) va déséquilibrer la situation et cette petite zone va être en ischémie relative, elle va noircir. Le processus est alors engagé et peut aller très vite (quelques heures à quelques jours) : l'organisme devrait fournir encore plus d'oxygène pour cette zone et, comme il ne peut le faire, cette boucle vicieuse se répète jusqu'à ce que l'orteil entier, l'avant-pied ou le pied entier soit noir. L'urgence est de revasculariser, pas d'amputer : la plaie post-amputation ne cicatriserait pas.

329

## F. Lésions complexes

Très souvent la neuropathie et l'artériopathie coexistent. Le mal perforant peut alors se compliquer de nécrose. La priorité est la revascularisation. L'infection nécessite une antibiothérapie, mais l'antibiotique ne peut parvenir là où il est utile que si la perfusion sanguine est suffisante ; c'est dire l'importance d'assurer une perfusion suffisante.

## G. Dermohypodermite nécrosante

Survenant dans de très rares cas, il s'agit d'une urgence infectieuse vitale. Le tableau septique est au premier plan, le teint est gris, l'hémodynamique altérée, l'odeur de la plaie fétide. Il faut débrider la plaie en urgence au bloc et initier des antibiotiques.

Un cas particulier est la très rare gangrène gazeuse, dont le germe responsable est en général le *Clostridium perfringens*. La présence de gaz dans les chairs se manifeste par des crépitations à la palpation (crissement de la marche dans la neige) et des clartés (taches de 1 mm environ) dans les parties molles à la radiographie standard. Il s'agit d'une urgence vitale, l'amputation est nécessaire dans les heures qui suivent, ainsi qu'une réanimation comprenant une antibiothérapie parentérale par pénicilline.

## H. Conduite à tenir en urgence devant une plaie de pied diabétique

### Ce que doit faire l'interne de garde aux urgences devant une plaie de pied chez un patient diabétique

- Recueillir les données de l'interrogatoire et de l'examen permettant de dater l'apparition de la lésion du pied et de qualifier celle-ci de neuropathique (antécédents podologiques, sensibilité atténuee du pied controlatéral, hyperkératose, déformations) et/ou d'artériopathique (facteurs de risque et antécédents cardiovasculaires, pouls distaux abolis, souffles vasculaires).
- Localiser la plaie : plutôt en regard d'un point d'appui très sollicité, d'un durillon, neuropathique.
- Rechercher des signes locaux d'infection : rougeur, chaleur, douleur, tuméfaction, écoulement purulent.
- Évaluer l'état vasculaire : recherche d'une nécrose, évaluation du temps de recoloration cutanée, mesure de l'indice de pression systolique : un IPS < 0,9 signe l'artériopathie, < 0,5 une ischémie critique.
- Rechercher la présence de décollements cutanés avec flaques hémorragiques et pus qui signent la gangrène humide.
- Vérifier les signes locaux de diffusion : lymphangite, œdème, fusée plantaire, érysipèle, adénopathie, etc. Le diagnostic d'infection est en effet clinique.
- Vérifier les signes généraux, présents (fièvre, frissons, teint gris) ou non.
- Coter la douleur.

Au terme de cette approche seront précisés :

- le terrain : neuropathie et/ou artériopathie;
- la présence d'une complication : infection, ischémie;
- la sévérité : urgence vitale (gangrène, tableau de septicémie) ou non.

Les décisions à prendre sont :

- Quel avis demander ?
  - l'orthopédiste uniquement s'il est nécessaire de drainer une infection purulente ou dans le cas rarissime de la gangrène gazeuse;
  - le chirurgien vasculaire en cas de doute sur une participation ischémique, pour discuter d'une revascularisation en urgence;
  - rarement, le réanimateur si le tableau septique est sévère.
- Quel examen prescrire le jour même ?
  - radiographie des pieds, centrée sur la zone atteinte, bilatérale pour comparaison, à la recherche d'une ostéite (cf. infra), de fractures pathologiques, de corps étrangers, de gaz dans les tissus mous;
  - en cas d'infection clinique seulement (sinon ce peut être différé) : NFS, ionogramme sanguin avec créatininémie, CRP (en l'absence de signe systémique, hyperleucocytose et élévation de la CRP, la mesure de la VS est un meilleur moyen de détecter les infections osseuses locales), hémocultures s'il y a lieu (signes généraux, frissons, fièvre).
- Quelle surveillance prescrire ? Uniquement si l'état clinique le justifie (infection avec signes systémiques), on surveillera pouls, pression artérielle, température/8 heures, diurèse, glycémie horaire, initialement.
- Quel traitement prescrire ?
  - la **mise en décharge** (suppression totale de l'appui sur la plaie) est systématique ; si le patient est traité en ambulatoire, il doit repartir avec une ordonnance de « chaussure de décharge » et un arrêt de travail;
  - excision de l'hyperkératose par une IDE à domicile (ne pas oublier de prescrire des sets de détersion avec bistouris);
  - en cas d'infection clinique uniquement, parage et drainage de la plaie si nécessaire, prélèvement en profondeur (écouvillon et cathéter souple utilisé pour les prélèvements sanguins, visant à aspirer une sérosité et du pus en profondeur) et recherche d'un contact osseux avec un stylet à pointe mousse; un écouvillon superficiel n'a aucune valeur diagnostique ou d'orientation bactériologique;
  - *antibiothérapie non systématique* : uniquement si infection clinique (une plaie avec de la fibrine n'est pas septique);
  - anticoagulation à dose préventive uniquement si hospitalisation et alitement;

- traitement antalgique s'il y a lieu;
- réhydratation en fonction de l'état hémodynamique;
- protocole de contrôle de la glycémie;
- matelas anti-escarre ou coussin relève-jambe en cas de participation ischémique;
- mise à jour de la vaccination antitétanique [l'oublier expose à des déconvenues majeures lors des ECN...];
- il n'y a pas de recommandation consensuelle de pansements spéciaux ou de topiques de type facteurs de croissance tissulaire; cependant de récents essais randomisés pourraient faire évoluer cette situation.

L'antibiothérapie n'est indiquée en urgence qu'en cas de signes généraux et d'infection cutanée (dermohypodermité). Elle doit couvrir les cocci Gram-positifs et les anaérobies. Pour exemple, citons l'amoxicilline-acide clavulanique (per os ou IV, selon la situation). Ce traitement est prescrit pour une courte durée. En cas de suspicion d'infection ostéoarticulaire, on se doit d'avoir une preuve bactériologique; celle-ci sera obtenue après la fin du traitement de la dermohypodermité et une fenêtre thérapeutique. Traiter une infection osseuse n'est pas une urgence.

## Ostéite

**B** C'est une complication grave mais ce n'est pas une urgence médicale. Le diagnostic repose le plus souvent sur la radiographie standard, qu'il faut savoir répéter car les signes sont retardés. Une radiographie typique en regard de la plaie avec un contact osseux positif recherché à l'aide d'une pointe mousse a une très bonne valeur prédictive positive.

**C** En cas de doute, on peut avoir recours à des examens plus complexes : IRM (qui doit être interprétée par un radiologue averti), scintigraphie (gallium, polynucléaires marqués), biopsie osseuse (passant en peau saine et effectuée après 15 jours d'arrêt des antibiotiques). Le traitement repose soit sur une résection chirurgicale de l'articulation infectée, soit sur une antibiothérapie de 6 à 12 semaines avec suppression totale de l'appui.

## Ce que le patient doit connaître

### Pied diabétique

#### *Patient diabétique sans risque (grade 0)*

Il doit savoir comment le rester :

- avec un bon équilibre glycémique;
- avec une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier l'arrêt de l'intoxication tabagique.

#### *Patient à risque, dit de grade 1, 2 ou 3*

Il doit savoir comment protéger ses pieds :

- éviter les situations qui mettent le pied en danger :
  - ne pas marcher pieds nus, par exemple à la plage;
  - ne pas couper les ongles, mais plutôt les limer;
  - ne pas enlever les cors ou les callosités avec des instruments tranchants, mais les poncer;
  - ne pas utiliser de substances corrosives telles que des coricides;
  - ne pas utiliser de bouillotte ou de coussin électrique pour se réchauffer les pieds;
- favoriser les méthodes qui protègent le pied :
  - inspecter les pieds chaque jour, avec l'aide d'un miroir si nécessaire;
  - vérifier en y passant la main ou en les secouant l'absence de corps étranger dans les chaussures avant de les enfiler;
  - laver les pieds chaque jour à l'eau tempérée et les sécher soigneusement, surtout entre les orteils;
  - hydrater les pieds quotidiennement en cas de sécheresse de la peau (crème hydratante);
  - recourir régulièrement à des soins de pédicurie auprès d'un professionnel ayant l'habitude de suivre les patients diabétiques (si le risque podologique est de grade 2, cinq consultations par an sont prises en charge par la CPAM; si le risque est de grade 3, huit consultations par an). Une ordonnance doit être remise avec ces indications (niveau de risque et nombre de consultations);
  - porter des chaussures adaptées en cuir, larges, avec des semelles souples, sans brides ou lanières, sans coutures intérieures, et fermées; le fait que la chaussure soit confortable n'est pas une garantie de qualité;
  - changer de paire de chaussures dans la journée; ne porter les nouvelles chaussures que durant une heure les premiers jours et inspecter les éventuels points de frottement;
  - porter des chaussettes de coton, de laine ou de soie, si possible; les changer tous les jours;
  - éviter les élastiques qui serrent le mollet.

## VII. Autres complications

### A. Peau et diabète

#### 1. Nécrobiose lipoïdique

La nécrobiose lipoïdique est une complication rare (0,3 % à 1 % des patients) et non spécifique du diabète. Sa physiopathologie est incertaine. Elle survient plutôt chez des diabétiques de type 1 jeunes (fig. 18.23).



332

**Fig. 18.23.** C Nécrobiose lipoïdique sur la face antérieure de la jambe d'un patient diabétique de type 1.

(Source : CEEDMM, 2021.)

#### 2. Dermopathie diabétique

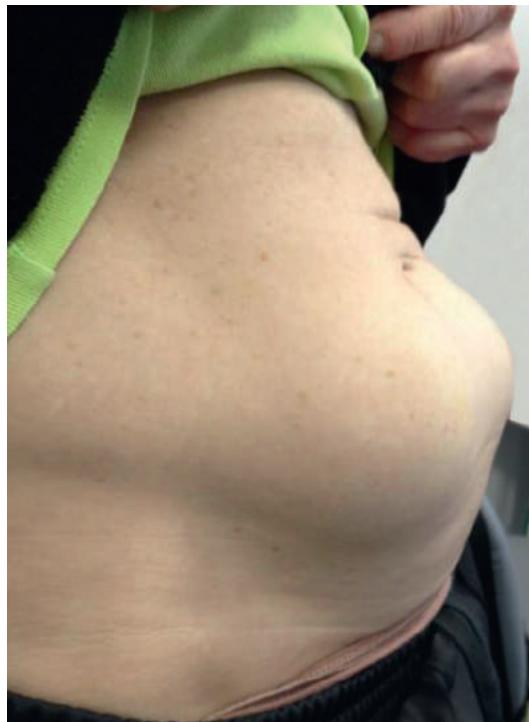
La dermopathie diabétique est fréquente : elle pourrait concerner jusqu'à 50 % des diabétiques, mais elle est aussi très fréquente dans la population générale. Elle s'associe aux autres complications spécifiques du diabète. Elle réalise des cicatrices atrophiques brunâtres, en particulier sur la face antérieure des tibias. Il n'y a pas de traitement et les lésions tendent à régresser spontanément.

#### 3. Bullose diabétique

Des bulles sont parfois observées ; elles s'associent à la neuropathie, chez le sujet âgé. Elles sont de taille variée, de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Elles cicatrisent spontanément en quelques semaines.

#### 4. Lipodystrophies

**B** Les lipodystrophies, le plus souvent hypertrophiques, sont la conséquence d'erreurs dans la technique d'injection d'insuline : injections faites trop souvent au même endroit (fig. 18.24). Elles altèrent la cinétique de résorption de l'insuline, source importante d'instabilité glycémique. Histologiquement, il s'agit de la prolifération d'adipocytes sous-cutanés. Elles réalisent un épaississement local de la peau et doivent être recherchées au niveau des points d'injection chez tous les diabétiques traités par insuline.



**Fig. 18.24. B Lipohypertrophie abdominale.**

(Source : cliché aimablement mis à notre disposition par le Dr Agnès Sola.)

#### 5. Acanthosis nigricans

L'acanthosis nigricans se manifeste par des placards cutanés brunâtres du cou, à surface veloutée, donnant un aspect « sale ». Les formes sévères se localisent aussi aux aisselles et plis inguinaux. C'est un signe d'insulinorésistance (fig. 18.25).

#### 6. Vitiligo

Le vitiligo est une pathologie auto-immune des mélanocytes se manifestant par des taches achromiques. Il s'associe au diabète de type 1 (fig. 18.26).

#### 7. Xanthomatose éruptive

**C** La xanthomatose éruptive se voit dans les grandes hypertriglycéridémies et se manifeste par des nodules rouge-jaune mesurant jusqu'à 0,5 cm. On les observe sur les cuisses, les fesses et les paumes des mains.



**Fig. 18.25. B Acanthosis nigricans en zone cervicale postérieure.**

(Source : CEEDMM, 2021.)

334



**Fig. 18.26. B Vitiligo sur les avant-bras.**

(Source : CEEDMM, 2021.)

## B. Infections et diabète

**B** De multiples infections bactériennes sont plus fréquentes chez les diabétiques. Les fonctions des polynucléaires sont altérées lorsqu'ils sont exposés à des concentrations de glucose élevées.

## C. Foie et diabète

Obésité et résistance à l'action de l'insuline sont des déterminants majeurs des hépatopathies métaboliques : stéatose hépatique, stéato-hépatite et leur complication, la cirrhose.

Cinquante à 60 % des diabétiques de type 2 ont une hépatopathie métabolique. On estime que 5 % des diabétiques ont des lésions de fibrose hépatique sévère, une prévalence 2 fois supérieure à celle de la population générale. Le risque relatif de cirrhose est 2,5 fois celui de la population générale. L'hépatopathie métabolique est un facteur de risque de mortalité, par cancer et maladie cardiovasculaire.

Il est nécessaire de référer le patient diabétique à l'hépatologue, pour bilan, dès anomalie même modérée des transaminases ou des  $\gamma$ GT. La mesure de l'élasticité du foie (par élastométrie) permet d'évaluer simplement la fibrose hépatique et de sélectionner les patients qui requièrent une biopsie.

## D. Articulations et diabète

### 1. Capsulite rétractile

La capsulite est une complication fréquente qui se manifeste par des douleurs diffuses des épaules et une limitation des mouvements actifs et passifs de l'épaule.

**C** La capsule est épaisse et adhère à la tête de l'humérus. Elle est 4 fois plus fréquente chez les diabétiques et un quart des patients ayant une capsulite sont diabétiques. Le traitement repose sur les antalgiques; les corticoïdes locaux (qui peuvent déséquilibrer le diabète) sont habituellement nécessaires, ils doivent précéder la physiothérapie. La guérison est habituelle mais peut prendre plus de 6 mois. Elle peut récidiver sur l'autre épaule.

### 2. Maladie de Dupuytren

**B** La maladie de Dupuytren (sclérose rétractile de l'aponévrose palmaire moyenne) est plus fréquente chez les diabétiques; 25 % des patients ayant une maladie de Dupuytren sont diabétiques.

### 3. Chéiroarthropathie

**C** C'est une manifestation de la glycation du collagène, dépendant donc de la durée et de l'importance de l'hyperglycémie chronique. C'est une raideur des doigts; la peau est épaisse, cireuse, réalisant parfois un aspect pseudo-sclérodermique. L'arthropathie se manifeste par l'impossibilité d'accrocher les deux annulaires l'un sur l'autre (signe de la prière).

### 4. Arthrose

L'arthrose est fréquente chez les diabétiques de type 2, ce qui n'est pas étonnant vu que ces deux pathologies partagent des facteurs de risque commun : âge et surpoids. Les articulations portantes (rachis, hanches et genoux) sont les plus fréquemment concernées. On décrit cependant chez l'obèse une plus grande fréquence des arthroses digitales, ce qui laisse penser que des facteurs autres que mécaniques sont en jeu.

## E. Dents et diabète

**B** La nécessité de soins dentaires est une généralité particulièrement pertinente chez le diabétique, qui encourt essentiellement la maladie parodontale. Il s'agit d'une pathologie destructive, forme grave d'inflammation des gencives, qui est la principale cause de la perte des dents chez l'adulte.

Une autre complication du diabétique au niveau dentaire concerne la survenue d'infections et d'abcès dentaires, d'autant que le diabète est déséquilibré.

**C** La relation est réciproque : sans doute par l'inflammation subaiguë qu'elle entretient, la parodontopathie participe à déséquilibrer le diabète. Un essai randomisé a démontré que soigner la parodontopathie avait aussi pour conséquence un meilleur équilibre glycémique.

## Suivi du diabétique de type 2

Nous nous fondons sur les recommandations de la HAS.

### Recherche d'atteinte d'organes cibles

La recherche d'éventuelles complications (symptomatiques ou non) oculaires, rénales, neurologiques, cardiovasculaires (insuffisance myocardique, artériopathies) et de lésions du pied doit être effectuée de manière systématique au travers de l'interrogatoire, de l'examen clinique et d'actes et examens spécifiques. Le bilan peut nécessiter plusieurs consultations et, dans certains cas, le recours à des avis spécialisés.

### Examens complémentaires

Les actes techniques suivants sont réalisés :

- examen annuel de la rétine (rétinographe sans dilatation), qui ne dispense pas d'un examen ophtalmologique éventuel pour la mesure de la réfraction, du tonus oculaire, pour l'examen du cristallin et des autres structures de l'œil;
- ECG de repos annuel, systématique;
- bilan cardiaque pour dépister l'ischémie myocardique asymptomatique chez le sujet à risque cardiovasculaire élevé; la nature de ce bilan n'est actuellement pas codifiée. Les sociétés savantes (SFD, SFC) recommandent également chez certains sujets (prévention primaire, risque intermédiaire ou élevé) la mesure du score calcique coronaire pour mieux estimer le niveau de risque cardiovasculaire. L'épreuve d'effort permet aussi d'évaluer les capacités des patients à fournir un effort;
- échodoppler des membres inférieurs : c'est un examen qui évalue la topographie des lésions; il ne devrait être pratiqué que chez des patients chez qui on envisage une revascularisation : plaie du pied, artériopathie symptomatique. Le diagnostic de l'artériopathie repose sur la mesure de l'indice de pression systolique (IPS) cheville/bras qui peut être fait avec un doppler de poche ou un tensiomètre automatique professionnel;
- la pratique du doppler des troncs supra-aortiques n'est pas codifiée. Des signes d'appel (souffle, symptômes neurologiques, imagerie cérébrale évocatrice) le justifient. Chez les patients asymptomatiques, ni la sélection des patients qui devraient recevoir cet examen, ni sa fréquence de répétition ne sont consensuelles.

### Suivi biologique

Le suivi biologique concerne :

- l'HbA1c (4 fois par an, 2 fois par an chez les diabétiques de type 2 qui sont à l'objectif et dont le traitement n'est pas modifié);
- le bilan lipidique (cholestérol total, HDLc, triglycérides, calcul du LDLc) une fois par an;
- la recherche de microalbuminurie (mesure du ratio Microalbumine/Créatinine sur échantillon urinaire) une fois par an;
- la créatininémie, une fois par an; plus fréquemment en présence d'une insuffisance rénale, en particulier en cas de prescription de metformine;
- une évaluation du débit de filtration glomérulaire (formule du CKD-EPI, avec dosage de la cystatine C chez les patients obèses ou dénutris, selon les recommandations du KDIGO);
- la TSH, annuelle chez les patients diabétiques de type 1 qui ont des anticorps anti-thyroperoxydase.

## VIII. Complications métaboliques du diabète

### A. «Coma» cétoacidosique

**A** Plusieurs définitions de la cétoacidose coexistent ; nous retiendrons celle de l'*American Diabetes Association* :

- cétonémie ( $> 3 \text{ mmol/l}$ ) ou cétonurie ( $> \text{++}$ ) significative ;
- glycémie  $> 250 \text{ mg/dl}$  ;
- bicarbonate  $< 18 \text{ mmol/l}$  et/ou pH veineux  $< 7,30$ .

On notera dans cette définition :

- que c'est plutôt la cétonémie que la cétonurie qui est recommandée ;
- qu'on peut être en cétoacidose sans être en franche hyperglycémie (c'est le cas par exemple au cours de la grossesse ou avec les médicaments inhibiteurs de SGLT2) ;
- qu'il n'est pas besoin systématique d'un prélèvement artériel, toutes les données nécessaires, y compris le pH sont mesurées sur sang veineux.

L'incidence annuelle est difficile à établir, de l'ordre de 5 à 8 épisodes pour 1 000 patients par an, avec des facteurs de risque qu'il faut connaître : courte durée de diabète, antécédents psychiatriques, gastroparésie, HbA1c élevée. La mortalité est de l'ordre de 1 % dans les pays développés, essentiellement due à la pathologie causale. Cependant il y a encore une mortalité propre de la cétoacidose, souvent iatrogène : œdème cérébral chez l'enfant, hypokaliémie, détresse respiratoire.

#### 1. Étiologie

**B** Il peut s'agir :

337

- d'un déficit absolu en insuline, inaugural dans le diabète de type 1 ;
- ou d'un arrêt, volontaire ou non, de l'insulinothérapie ; la cause en est le plus souvent une conduite inappropriée de réduction des doses d'insuline en situation de pathologie intercurrente. La baisse des doses précipite la situation à un moment où il aurait fallu augmenter, à cause de la résistance à l'insuline induite par la pathologie intercurrente (cortisol, GH, catécholamines). Cette gestion est en général due à une mauvaise analyse des signes d'alerte, en particulier les signes digestifs de la cétose : nausées et vomissements.

Dans le diabète de type 2, la cétoacidose est en général le fait d'une pathologie intercurrente sévère (chirurgicale, infarctus, etc.), mais d'autres causes existent : diabète de type 2 à tendance cétosique du sujet africain, effets indésirables des corticoïdes, des immunomodulateurs, des inhibiteurs de SGLT2.

Dans tous les cas, une pathologie intercurrente doit être recherchée ; l'arrêt de l'insuline ne peut pas être retenu comme cause unique sans la recherche systématique de causes autres, infectieuses en particulier.

#### 2. Diagnostic et évolution

##### Phase de cétose

**A** Un syndrome cardinal aggravé est observé (soif, sécheresse buccale, polyurie, perte de poids), associé à des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

##### Phase de cétoacidose

Elle est caractérisée par une dyspnée de Kussmaul, rarement associée à des troubles de la conscience (état stuporeux) et à une déshydratation mixte à prédominance extracellulaire.

## Critères de gravité

Les critères de gravité imposant l'hospitalisation en réanimation sont les suivants (consensus britannique) :

- sujet âgé;
- cétonémie > 6 mmol/l;
- bicarbonate < 5 mmol/l;
- pH artériel ou veineux < 7;
- hypokaliémie, < 3,5 mmol/l à l'admission;
- score de l'échelle de Glasgow < 12;
- $\text{SaO}_2 < 92 \%$ ;
- PA systolique < 90 mmHg;
- fréquence cardiaque > 100 ou < 60 bpm;
- trou anionique \* > 16.

\* Trou anionique =  $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ .

338

### 3. Diagnostic différentiel

- **Urgence abdominale** : mais l'urgence abdominale (pancréatite, urgences chirurgicales) peut être une cause de cétoacidose chez le diabétique. L'élévation des enzymes pancréatiques est habituelle au cours de la cétoacidose. Dans tous les cas, la chirurgie ne doit pas être faite avant résolution des désordres hydroélectrolytiques.
- Le coma hyperosmolaire (glycémie plus élevée, insuffisance rénale, pas d'élévation de la cétonémie).

### 4. Évolution

**B** On note l'évolution suivante :

- régression sous traitement en 24 à 48 heures;
- complications iatrogènes : œdème cérébral, surcharge hydrosodée, hypokaliémie +++, hypophosphorémie.

### 5. Traitement

#### Ce qui peut être fait par tout médecin

- **A** Confirmation de la présence d'acétone devant un tableau clinique évocateur (cétonémie  $\geq 3$  mmol/l ou cétonurie > «++»).
- Évaluation clinique de la gravité (âge, terrain, pathologie intercurrente, signes de détresse respiratoire, situation hémodynamique, niveau de conscience, tolérance digestive, importance de la déshydratation...).
- Orientation immédiate du patient vers un service d'urgence en cas de signes de gravité et/ou d'éléments faisant suspecter l'incapacité du patient à gérer la situation au domicile (**intolérance digestive totale**, démotivation, pas d'insuline rapide à disposition...).

**B** Les patients sans signe de gravité (cf. supra), bien éduqués à l'autoprise en charge de cette situation, ayant accès à une insuline rapide, pouvant contrôler régulièrement leur taux de glucose et leur cétonémie peuvent être encouragés à rester à domicile, sous réserve qu'ils puissent contacter un service référent en cas d'aggravation. Ils doivent alors être encouragés à réaliser au plus vite une dose SC d'insuline rapide sous contrôle rapproché du taux de glucose et de la cétonémie.

## Premiers gestes aux urgences

- Poser une voie veineuse et débuter la réhydratation (sérum salé 0,9 %).
- pH (sang veineux), bicarbonates, ionogramme, créatininémie, protidémie, hématocrite, CRP.
- Bilan à la recherche d'une infection causale.
- ECG.

Il est préférable de ne pas débuter l'insuline et la supplémentation potassique tant qu'on n'a pas le résultat de la mesure de la kaliémie : une kaliémie basse ( $< 3,5 \text{ mmol/l}$ ) impose de débuter la supplémentation potassique avant de débuter l'insuline, une kaliémie haute ( $> 5 \text{ mmol/l}$ ) doit faire reporter le début de la supplémentation potassique.

## Traitements curatifs

Idéalement en service de diabétologie ou en soins intensifs/réanimation en cas de signes de gravité.

Le traitement curatif requiert :

- l'insuline rapide ou ultrarapide en perfusion IV continue, 0,1 U/kg/h, sans dépasser 7 à 8 U/h, tant que dure la cétose :
  - C des débits supérieurs n'accélèrent pas la sortie de l'épisode et augmentent le risque d'hypokaliémie ;
  - pour favoriser le relais de l'insuline IV à l'insuline sous-cutanée, le consensus britannique recommande de maintenir l'insuline basale sous-cutanée du patient ;
  - si la glycémie baisse en dessous de 2,5 g/l alors que la cétonémie persiste, il faut maintenir le débit de perfusion de l'insuline et perfuser en parallèle du sérum salé du glucose (sur la base de 2 litres de glucosé 10 % par 24 heures) ;
  - le relais de l'insuline IV à l'insuline sous-cutanée est envisagé lorsque la cétonémie a disparu ; ce relais est délicat : la demi-vie de l'insuline IV est de l'ordre de quelques minutes, le délai de latence de l'insuline ultrarapide de l'ordre de la dizaine de minutes, celui des insulines lentes de plusieurs heures ;
- B la recharge volumique par sérum salé isotonique :
  - C on considère habituellement que 10 % du poids du corps a été perdu, volume qu'il faut remplacer en 24 heures ;
  - par exemple, sérum salé 1 litre en 1 heure, suivi de 1 litre en 2 heures puis 1 litre en 4 heures ;
- B les apports potassiques, débutés dès que la kaliémie est  $< 5 \text{ mmol/l}$  :
  - C par exemple 1 g/h entre 5 et 4,5 mEq/l, 2 g/h entre 4 et 4,5 mEq/l et 3 en dessous de 4 mEq/l, mais seulement après avoir vérifié l'absence d'anurie et avoir mesuré la créatininémie ;
  - la situation se complique en situation d'insuffisance rénale aiguë ;
- B le traitement du facteur déclenchant éventuel. On gardera une vigilance extrême sur l'examen clinique, en sachant rechercher tous les foyers infectieux cachés, y compris pelviens ; la fièvre peut n'apparaître que secondairement lors de la résolution de la cétose.

La perfusion de bicarbonates n'est préconisée que chez des patients épuisés (qui risquent de réduire leur hyperventilation) dont le pH est  $< 7,0$  : on perfuse alors prudemment (compte tenu du risque d'aggravation de l'hypokaliémie) 100 ml de bicarbonate 1,4 %, renouvelable selon l'évolution du pH.

## Traitements préventifs

Le traitement préventif consiste à établir des règles éducatives :

- rechercher l'acétone systématiquement dans le contexte glycémie élevée-pathologie intercurrente-nausées ;

- il est contre-productif de rechercher l'acétone à chaque fois que la glycémie dépasse une valeur seuil : il ne faut le faire que dans les situations à risque ;
- en présence d'hyperglycémie et de cétose, le patient doit savoir faire des compléments d'insuline rapide afin de prévenir l'évolution vers la cétoacidose.

## B. Coma hyperosmolaire

**A** Il s'agit de la décompensation classique du sujet âgé diabétique de type 2 insuffisant rénal, ou inaugurale du diabète lorsque la polyurie a été compensée par des boissons sucrées ou insuffisamment compensée (rôle de l'inaccessibilité aux boissons) ; c'est aussi une forme de présentation chez les patients traités par de fortes doses de glucocorticoïdes.

Ce coma est associé à une mortalité de 20 à 40 %, très dépendante de l'état clinique antérieur et de la pathologie causale.

Les signes cliniques sont la déshydratation intense, intra- et extracellulaire, en général avec insuffisance rénale aiguë (c'est en général la réduction de la diurèse, et donc de la glucosurie, par insuffisance rénale aiguë qui explique l'élévation faramineuse de la glycémie) avec des troubles de la vigilance qui sont parfois révélateurs d'un diabète de type 2 méconnu.

C'est une maladie de la soif : soif non ressentie (sujet âgé, démence), non exprimée (sujet isolé, handicap), non étanchée (handicap, démence) ou mal étanchée (boissons sucrées).

### 1. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique s'établit selon les critères suivants :

340

- glycémie > 30 mmol/l [6 g/l] ;
- osmolalité > 320 mOsmol/kg H<sub>2</sub>O ; calculée selon la formule : (Na<sup>+</sup> + 13) × 2 + Glycémie, où la concentration en sodium et la glycémie sont en mmol/l ;
- pH > 7,30 (pas toujours observé lorsque l'insuffisance rénale est assez profonde).

### 2. Étiologie

Les facteurs de risque sont :

- l'âge > 80 ans ;
- l'infection aiguë ;
- les diurétiques ;
- la mauvaise accessibilité aux boissons : maisons de retraite, état de démence, etc. ;
- la corticothérapie ;
- la chaleur (canicule, fièvre, etc., causes de déshydratation).

### 3. Traitement

**B** Il s'agit d'une prise en charge hospitalière spécialisée :

- le traitement est essentiellement par réhydratation, d'abord du compartiment extracellulaire (NaCl, pour récupérer une diurèse qui permet le retour de la glucosurie, ce qui permet aussi de contrôler la glycémie) suivie de la réhydratation intracellulaire (eau par voie orale autant que possible plutôt que les perfusions hasardeuses de solutés hypotoniques) :

- **C** le débit de perfusion sera adapté non seulement à la déshydratation estimée (souvent plus de 10 % du poids du corps) mais aussi à la fonction cardiaque, en ayant conscience du risque de défaillance cardiaque chez un patient pourtant encore en état de déshydratation (par incompétence myocardique secondaire à l'hyperosmolarité) ;
- en théorie 1 litre de NaCl 0,9 % en 1 heure, puis 1 en 2 heures, puis 1 en 4 heures ;

- **B** l'insulinothérapie intraveineuse continue comme pour une cétoacidose, 0,5 à 1 U/kg/h, sans dépasser 7 U/h. Il est cependant essentiel de contrôler la vitesse de diminution de la glycémie et de se fixer un seuil bas supérieur à 2,5 g/l;
- les apports en potassium suivent les mêmes règles que dans la cétoacidose, avec la même prudence initiale chez des sujets souvent en insuffisance rénale ;
- la surveillance clinique (conscience, pouls, PA, température, diurèse) et biologique (ionogramme sanguin et créatininémie) ;
- il est essentiel de prévenir les complications de décubitus, de traiter un facteur déclenchant, de prévenir les thromboses veineuses, les obstructions bronchiques par un mucus épaisse ;
- il est essentiel d'éviter, par une réhydratation prudente, un passage par une situation d'hypo-osmolarité, associée à un risque de myélinose centropontique.

À distance de cet épisode aigu, il est souvent possible de reprendre un traitement hypoglyciant oral. Mais la poursuite d'une insulinothérapie simplifiée permet souvent le passage au domicile d'un personnel de santé, et donc une meilleure prévention des récidives.

Dans les situations d'hyperosmolarité chez des sujets jeunes, sans insuffisance rénale, en général dues à une consommation massive de boissons sucrées, l'arrêt de ces apports inadaptés fait l'essentiel du travail, associé à une réhydratation orale ou parentérale et une insulinothérapie.

Les apports en potassium sont essentiels. Chez tout patient dont on ne connaît pas la consommation habituelle d'alcool et a fortiori chez les alcooliques, la prescription de vitamine B1 est essentielle lors de toute initiation d'une insulinothérapie, en prévention de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke.

## C. Hypoglycémies

341

**A** Nous invitons à lire le chapitre 11 (cf. Item 240 – Hypoglycémie) pour les éléments physiopathologiques et cliniques.

### 1. Généralités

L'hypoglycémie est quasi inévitable chez tout diabétique de type 1 « bien équilibré », souvent pluri-hebdomadaire. Cependant, la mise à disposition des nouvelles technologies (pompes/capteurs de glucose) permet de réduire ce risque. Les pancréas artificiels hybrides (pompe partiellement asservie aux données de glucose interstitiel) dont la commercialisation est proche, apportent une réduction supplémentaire du risque hypoglycémique.

Les hypoglycémies ne s'observent que chez les diabétiques traités par l'insuline, les sulfonylurées (sulfamides hypoglycémiants tels que glibenclamide, gliclazide, glimépiride, glipizide, etc.) ou les glinides (répaglinide). Les analogues de l'insuline, rapides (aspalte, lispro et glulisine) ou lents (détémir, glargin, degludec), sont associés à un plus faible risque hypoglycémique que les insulines plus anciennes. De plus, l'utilisation de la pompe à insuline réduit le risque d'hypoglycémies sévères comparativement à un traitement par injections multiples.

La metformine, les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases intestinales (acarbose), les inhibiteurs de la DPP-4 (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine), les agonistes du récepteur du GLP-1 (exénatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide) et les inhibiteurs de SGLT2 ne sont jamais directement la cause d'une hypoglycémie chez le diabétique mais peuvent cependant potentialiser le risque hypoglycémique de l'insuline et des sulfamides/glinides.

Les hypoglycémies sont classiquement plus fréquentes chez les diabétiques proches des objectifs thérapeutiques ( $HbA1c < 6,5\text{--}7\%$ ). Avec les modalités modernes de prise en charge du diabète (nouveaux antidiabétiques oraux dans le diabète de type 2, nouvelles technologies dans le diabète de type 1 : pompes, capteurs), cette association «  $HbA1c$  proche des objectifs »/« hypoglycémies plus fréquentes » tend à disparaître.

## 2. Définitions

L'hypoglycémie chez le sujet diabétique est maintenant consensuellement définie par un taux de glucose < 70 mg/dl [ $< 3,9 \text{ mmol/l}$ ]. Un deuxième seuil < 54 mg/dl [ $< 3 \text{ mmol/l}$ ] correspond aux hypoglycémies menaçantes : tout patient qui ne ressent ses hypoglycémies qu'en dessous de ce seuil est à risque d'hypoglycémie sévère et doit avoir du glucagon chez lui. L'hypoglycémie sévère est par définition, quel que soit le niveau de glycémie au moment de l'épisode, une hypoglycémie qui nécessite l'intervention d'une tierce personne. Au sein de ces hypoglycémies sévères, on distingue trois niveaux de gravité (hypoglycémie sévère ; hypoglycémie sévère avec troubles de conscience et/ou convulsion ; hypoglycémie sévère nécessitant une hospitalisation).

## 3. Risques liés aux hypoglycémies

L'hypoglycémie n'est pas mortelle et ne laisse pas de séquelles cérébrales (sauf cas extrêmes et hypoglycémie très profonde et prolongée). De plus, elle ne participe pas aux complications du diabète, ne déclenche pas directement d'accident vasculaire ou cardiaque (sauf exceptionnels troubles du rythme ou de la conduction). Une hypoglycémie ne peut qu'exceptionnellement être retenue comme cause directe de mort subite chez le diabétique. Il faut cependant rappeler que certaines circonstances de survenue d'une hypoglycémie peuvent mettre indirectement en jeu le pronostic vital : hypoglycémie au volant, sur un échafaudage, lors d'une baignade... Par ailleurs, l'hypoglycémie est un élément du diagnostic de fragilité du sujet qui, en cas d'hypoglycémie grave, a un risque 2 à 3 fois plus fort de décès de toute cause.

La répétition des épisodes d'hypoglycémie abaisse les seuils de déclenchement de la réponse hormonale de contre-régulation, diminue l'intensité, jusqu'à un retard ou même la disparition des signes neurovégétatifs, favorisant ainsi l'apparition brutale de troubles cognitifs profonds, de troubles du comportement, de comas (hypoglycémie sévère).

342

## 4. Correction de l'hypoglycémie

- Ingestion de sucre (15 g, soit 3 morceaux), soda ou barre sucrée, uniquement chez des patients conscients. Attention, le resucrage oral doit être proscrit chez tout patient présentant des troubles de conscience, du fait d'un risque de fausse route.
- Chez les patients inconscients, l'injection de glucagon à raison de 1 mg (Glucagen kit<sup>®</sup>), en IM (intramusculaire) ou SC (sous-cutané), est facilement réalisable par la famille, ainsi qu'à l'hôpital ; geste plus simple chez les patients agités que l'injection intraveineuse directe d'une ou deux ampoules de soluté de glucose à 30 % ; une nouvelle formulation de glucagon administrable par voie nasale a été récemment mise à disposition (non remboursée).
- Chez les patients traités par sulfonylurées (sulfamides hypoglycémiants), l'administration de glucagon est classiquement contre-indiquée. Une perfusion de glucose doit être installée pour une durée supérieure de 2 à 3 fois la demi-vie de la sulfonylurée en cause.

## 5. Situations favorisantes

Dans tous les cas, il faut rechercher une cause à l'hypoglycémie :

- délai trop long entre l'injection d'insuline (ou la prise de la sulfonylurée) et l'ingestion de glucides (risque majoré par la gastroparésie) ;
- dose d'insuline excessive par rapport à la quantité de glucides réellement consommée ;
- effort physique impromptu, non précédé d'une diminution de dose d'insuline ou d'une collation glucidique ;
- diminution des besoins en insuline lors de la guérison d'événements intercurrents tels que la grippe, une chirurgie, l'arrêt d'un traitement hyperglycémiant (en particulier les glucocorticoïdes), etc. ;

- erreur dans l'injection de l'insuline ou dans la dose de sulfonylurée.

Souvent aucune cause n'est retrouvée : c'est une grande source de perplexité, de frustration et d'angoisse chez le diabétique. Des hypoglycémies répétées et inexpliquées peuvent inciter le patient à relever ses objectifs glycémiques afin de s'éloigner du risque hypoglycémique, quitte à être exposé à une hyperglycémie permanente.

### Points clés

- Le facteur étiologique commun à toutes les complications du diabète est l'hyperglycémie chronique.
- Il s'associe à d'autres facteurs modifiables aussi importants, comme l'hypertension artérielle. Le traitement de l'HTA est bénéfique non seulement sur les pathologies cardiovasculaires mais aussi pour le rein et la rétine.
- Il est prouvé que lutter globalement contre ces facteurs est efficace.
- Les pathologies cardiovasculaires sont plus fréquentes chez le diabétique et, quand elles sont patentées, elles sont plus graves : deux tiers des diabétiques en mourront. Mais l'évolution récente dans la prise en charge des patients diabétiques, avec prescription raisonnée et sans retard de statines et de bloquants du système rénine-angiotensine-aldostérone réduit l'excès de mortalité cardiovasculaire chez les diabétiques.
- Les complications ont toutes une longue phase asymptomatique : le dépistage est un impératif.
- L'examen des pieds fait partie de toute consultation chez un patient diabétique.
- Le premier traitement d'une lésion podologique est la décharge, c'est-à-dire l'absence d'appui.

## Annexe

### Check-list du guide HAS « Parcours de soins – Diabète de type 2 de l'adulte »

Check-list	Recherche réalisée par le MG ou le professionnel d'une équipe traitante	Recours complémentaire, avis spécialisé
<b>Facteurs de risque</b>		
Âge	×	
Antécédents familiaux CV	×	
Tabagisme	×	
Consommation d'alcool	×	
Alimentation	Habitudes alimentaires	Diététicien : bilan alimentaire
Activité physique ou sportive	Appréciation du niveau d'activité physique	Cardiologue : éventuel bilan à l'effort pour évaluer l'aptitude à l'activité sportive, en fonction des risques estimés (ACSM, 2010)
Surpoids/obésité	IMC	
Pression artérielle (PA)	Mesure de la pression artérielle au cabinet Mesure « hors cabinet » : automesure à domicile ou MAPA	
Dyslipidémie	EAL	
Glycémie	HbA1c initiale	
Parodontopathie		Chirurgien-dentiste : examen bucco-dentaire

Check-list	Recherche réalisée par le MG ou le professionnel d'une équipe traitante	Recours complémentaire, avis spécialisé
<b>Complications</b>		
Œil		Ophtalmologue : acuité visuelle et fond d'œil avec mydriase
Pied	Gradation du risque podologique	
Rein	Albuminurie sur simple échantillon Créatininémie et estimation du DFG	Néphrologue : doute sur l'origine diabétique de la néphropathie
Nerfs	Interrogatoire et examen clinique	Neurologue : doute sur le diagnostic d'une neuropathie, examens complémentaires
Cœur et vaisseaux	ECG de repos (fait par le MG ou le cardiologue)  Symptômes évocateurs, souffle vasculaire, pouls, IPS (index de pression systolique)  Échographies des membres inférieurs, aorte abdominale, carotides : selon la présentation clinique	Cardiologue : bilan cardiaque pour le diagnostic de complications bilan à l'effort pour évaluer l'aptitude à l'activité physique ou sportive
<b>Vulnérabilité</b>		
Psychologique	×	Psychologue/psychiatre
Sociale	×	Professionnel équipe sociale
Professionnelle	×	Médecin du travail : aptitude au poste, adaptation du poste, reclassement professionnel
Personne de 75 ans et plus repérage fragilité (HAS, 2013)		Si repérage positif, évaluation gériatrique par professionnels de santé formés et équipe médico-sociale

344

(Source : Guide Parcours de soins – Diabète de type 2 de l'adulte. Nous remercions la Haute Autorité de santé de nous avoir autorisés à reproduire ces extraits. Il est également consultable sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) rubrique Toutes nos publications.)

### Pour en savoir plus

Colberg SR, et al. Exercise and type 2 diabetes. The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010;33(12):e147–67.

Physical activity and type 2 diabetes. Recommandations of the SFD (Francophone Diabetes Society) diabetes and physical activity working group. *Diabetes & Metabolism* 2013;39:205–16.

Rydén L, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34(39):3035–87.

	ALD n° 8 – Guide médecin sur le diabète de type 1 de l'adulte. HAS, juillet 2007. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetetype1_revunp_vucd.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetetype1_revunp_vucd.pdf</a>
	ALD n° 8 – Guide médecin sur le diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent. HAS, juillet 2007. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetepediatrie_revunp_vucd.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetepediatrie_revunp_vucd.pdf</a>

	Principes de dépistage du diabète de type 2. ANAES, 2003. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_synth_2003.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_synth_2003.pdf</a>
	Fiche mémo – Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS, ANSM, janvier 2013. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf</a>
	Guide parcours de soins – Diabète de type 2 de l'adulte. HAS, mars 2014. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf</a>
	Algorithme : Diabète de type 2. HAS, janvier 2013. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/12e_memo_algo-diabete_a3_080213.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/12e_memo_algo-diabete_a3_080213.pdf</a>
	Darmon P, et al. Prise de position de la Société francophone du diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. Médecine des Maladies Métaboliques, 2019 ; 13 : 711. <a href="https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_2019_ndeg8_prise_de_position_sfd_dt2_tt_v_finale.pdf">https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_2019_ndeg8_prise_de_position_sfd_dt2_tt_v_finale.pdf</a>
	Référentiel de bonnes pratiques. Nutrition & Diététique. Diabète de type 2 de l'adulte. Nutrition - Alimentation - Comportement alimentaire - Éducation thérapeutique - Évaluation des pratiques. SFD, Alfediam, 2014. <a href="https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/referentiel_mars2014.pdf">https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/referentiel_mars2014.pdf</a>
	Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS, ANSM, janvier 2013. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf</a>
	Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'œil. HAS, décembre 2010. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/synthese_et_recos_depistage_de_la_rd_vf_2011-03-02_15-09-1_169.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/synthese_et_recos_depistage_de_la_rd_vf_2011-03-02_15-09-1_169.pdf</a>
	Évaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. HAS, décembre 2011. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1169060/fr/evaluation-du-rapport-albuminurie-creatininurie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chroniquechez-l-adulte-texte-court">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1169060/fr/evaluation-du-rapport-albuminurie-creatininurie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chroniquechez-l-adulte-texte-court</a>
	Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. ANAES, décembre 2002. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-recommandations.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-recommandations.pdf</a>

## Connaissances

---

	Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. ANAES, septembre 2004. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/IRC_2006_recos.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/IRC_2006_recos.pdf</a>
	Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte. HAS, février 2012. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf</a>
	InVS. Le poids des complications liées au diabète en France en 2013. Synthèse et perspectives. BEH n° 34-35, 10 novembre 2015. <a href="http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2015/34-35/pdf/2015_34-35_1.pdf">http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2015/34-35/pdf/2015_34-35_1.pdf</a>
	Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Synthèse des recommandations de bonne pratique. HAS, janvier 2009. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte</a>

## Connaissances

---

346.e1

- ALD n° 8 – Guide médecin sur le diabète de type 1 de l'adulte. HAS, juillet, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8\\_guidemedecin\\_diabetetype1\\_revunp\\_vucd.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetetype1_revunp_vucd.pdf); 2007.
- ALD n° 8 – Guide médecin sur le diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent. HAS, juillet, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8\\_guidemedecin\\_diabetepediatrie\\_revunp\\_vucd.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetepediatrie_revunp_vucd.pdf); 2007.
- Principes de dépistage du diabète de type 2. ANAES, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete\\_synth\\_2003.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_synth_2003.pdf); 2003.
- Fiche mémo – Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS, ANSM, janvier, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_synth\\_diabete\\_type\\_2\\_objectif\\_glycemique\\_messages\\_cles.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf); 2013.
- Guide parcours de soins – Diabète de type 2 de l'adulte. HAS, mars, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide\\_pds\\_diabete\\_t\\_3\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf); 2014.
- Algorithme : Diabète de type 2. HAS, janvier, [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/12e\\_memo\\_algo-diabete\\_a3\\_080213.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/12e_memo_algo-diabete_a3_080213.pdf); 2013.
- Darmon P, et al. Prise de position de la Société franco-phone du diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. Médecine des Maladies Métaboliques 2019;13:711. [https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm\\_2019\\_ndeg8\\_prise\\_de\\_position\\_sfd\\_dt2\\_tt\\_v\\_finale.pdf](https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_2019_ndeg8_prise_de_position_sfd_dt2_tt_v_finale.pdf).
- Référentiel de bonnes pratiques. Nutrition & Diététique. Diabète de type 2 de l'adulte. Nutrition - Alimentation - Comportement alimentaire - Éducation thérapeutique - Évaluation des pratiques. SFD, Alfediam, [http://www.sfdiabete.org/sites/sfd.prod/files/files/ressources/referentiel\\_mars2014.pdf](http://www.sfdiabete.org/sites/sfd.prod/files/files/ressources/referentiel_mars2014.pdf); 2014.
- Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS, ANSM, janvier, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_reco\\_diabete\\_type\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf); 2013.
- Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différencée de photographies du fond d'œil. HAS, décembre, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/synthese\\_et\\_recos\\_depistage\\_de\\_la\\_rd\\_vf\\_2011-03-02\\_15-09-1\\_169.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/synthese_et_recos_depistage_de_la_rd_vf_2011-03-02_15-09-1_169.pdf); 2010.
- Évaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. HAS, décembre, [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1169060/fr/evaluation-du-rapport-albuminurie/creatininurie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chroniquechez-l-adulte-texte-court](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1169060/fr/evaluation-du-rapport-albuminurie/creatininurie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chroniquechez-l-adulte-texte-court); 2011.
- Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. ANAES, décembre, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc\\_chez\\_ladulte\\_2002\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002_recommandations.pdf); 2002.
- Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. ANAES, septembre, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/IRC\\_2006\\_recos.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/IRC_2006_recos.pdf); 2004.
- Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte. HAS, février, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parcours\\_de\\_soins\\_mrc\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf); 2012.
- InVS. Le poids des complications liées au diabète en France en 2013. Synthèse et perspectives. BEH n° 34-35, 10 novembre, [http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2015/34-35/pdf/2015\\_34-35\\_1.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2015/34-35/pdf/2015_34-35_1.pdf); 2015.
- Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Synthèse des recommandations de bonne pratique. HAS, janvier, [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicalechez-l-adulte](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicalechez-l-adulte); 2009.

# CHAPITRE 19

## Item 253 Obésité de l'enfant et de l'adulte

### Obésité de l'adulte

- I. Définitions
- II. Épidémiologie
- III. Physiopathologie et histoire naturelle
- IV. Étiologie
- V. Évaluation du sujet obèse
- VI. Complications de l'obésité
- VII. Prise en charge thérapeutique

### Obésité de l'enfant et de l'adolescent

- I. Définition du surpoids et de l'obésité en pédiatrie
- II. Épidémiologie
- III. Étiologie et histoire naturelle
- IV. Complications de l'obésité
- V. Approche clinique
- VI. Traitement

Connaissances

347

### Situations de départ

- 25 Hypersudation.
- 26 Anomalies de la croissance staturo-pondérale.
- 33 Difficulté à procréer.
- 41 Gynécomastie.
- 42 Hypertension artérielle.
- 51 Obésité et surpoids.
- 57 Prise de poids.
- 63 Troubles sexuels et troubles de l'érection.
- 94 Troubles du cycle menstruel.
- 156 Ronflements.
- 164 Anomalie de l'examen clinique mammaire.
- 194 Analyse du bilan thyroïdien.
- 195 Analyse du bilan lipidique.
- 208 Hyperglycémie.
- 252 Prescription d'un hypolipémiant.
- 257 Prescrire une contraception et contraception d'urgence.
- 266 Consultation de suivi d'un patient polymédiqué.
- 279 Consultation de suivi d'une pathologie chronique.
- 281 Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient diabétique de type 2 ou ayant un diabète secondaire.
- 282 Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient hypertendu.
- 285 Consultation de suivi et éducation thérapeutique d'un patient avec un antécédent cardiovasculaire.
- 304 Dépistage du diabète gestationnel chez une femme enceinte.

- 320 Prévention des maladies cardiovasculaires.
- 328 Annonce d'une maladie chronique.
- 352 Expliquer un traitement au patient (adulte, enfant, adolescent).
- 354 Évaluation de l'observance thérapeutique.

### Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Prévalence	Connaître l'épidémiologie de l'obésité et ses enjeux	
A	Définition	Connaître la définition de l'obésité et de ses différents grades	Différences en fonction de l'âge
B	Éléments physio-pathologiques	Connaître l'évolution naturelle de l'obésité	Connaître l'influence négative de la restriction cognitive sur la perte de poids à long terme, connaître l'influence de la distribution corporelle de la masse grasse sur la perte de poids
B	Diagnostic positif	Connaître les signes en faveur d'un rebond d'adiposité précoce chez l'enfant	Savoir suivre et analyser la courbe de corpulence sur le carnet de santé
A	Diagnostic positif	Connaître les principes de l'examen physique d'un sujet obèse	Savoir mesurer le tour de taille
B	Diagnostic positif	Savoir rechercher et reconnaître des signes cliniques d'orientation vers une obésité « secondaire »	Connaître les éléments qui doivent faire évoquer une obésité secondaire, connaître les examens complémentaires à réaliser en cas de suspicion d'obésité secondaire
A	Diagnostic positif	Savoir diagnostiquer les complications de l'obésité chez l'adulte et l'enfant	Connaître les principaux examens complémentaires lors de la prise en charge initiale d'un sujet obèse, critères diagnostiques du syndrome métabolique, mesure du tour de taille, définition et dépistage du syndrome d'apnées du sommeil, définition du syndrome d'hypoventilation alvéolaire, savoir évaluer le retentissement global de l'obésité (médical, fonctionnel dont l'épiphysiolyse de la tête fémorale chez l'enfant, psychologique)
A	Étiologie	Savoir identifier les circonstances et éléments à l'origine de l'excès pondéral chez l'adulte	Connaître les facteurs favorisant la prise de poids, savoir faire le lien entre histoire pondérale et événements de vie, être capable d'évaluer la situation sociale, familiale, financière et éducative, savoir rechercher les antécédents familiaux d'obésité
B	Étiologie	Savoir identifier les circonstances et éléments à l'origine de l'excès pondéral chez l'enfant	Savoir quels éléments évaluer devant un rebond d'adiposité précoce, savoir diagnostiquer les éléments favorisant l'excès pondéral chez l'enfant, savoir évoquer une obésité génétique
A	Diagnostic positif	Connaître les principes de l'évaluation des habitudes alimentaires	
A	Prise en charge	Connaître la stratégie et les objectifs de prise en charge de l'obésité chez l'adulte et l'enfant	
B	Prise en charge	Connaître les indications et contre-indications de la chirurgie bariatrique	Connaître les principes de cette chirurgie et leurs effets

# Obésité de l'adulte

## I. Définitions

**A** L'obésité est la maladie de la nutrition la plus fréquente au monde. Il s'agit d'une maladie chronique, évolutive, sans tendance spontanée à la guérison et d'origine multifactorielle. Elle présente une large hétérogénéité phénotypique. L'obésité est définie comme une maladie car elle affecte le bien-être physique, social et psychologique d'un individu.

L'obésité correspond à « un excès de masse grasse entraînant des conséquences néfastes pour la santé » (OMS). Chez l'adulte jeune en bonne santé, la masse grasse corporelle représente 10 à 15 % du poids chez l'homme et 20 à 25 % chez la femme. La masse grasse est difficile à mesurer en routine clinique. Pour évaluer la corpulence, on utilise un index corrélé à la masse grasse, l'indice de masse corporelle (IMC), ou indice de Quetelet, correspondant au rapport du poids (en kilogrammes) sur le carré de la taille (en mètre) ( $\text{IMC} = \text{P}/\text{T}^2$  en  $\text{kg}/\text{m}^2$ ).:

L'IMC a l'avantage d'être simple pour la pratique clinique et de refléter correctement l'importance de la masse grasse à l'échelle d'une population. Toutefois, à l'échelle individuelle, cet index a des limites à connaître, puisqu'il ne prend pas en compte des facteurs influençant significativement la composition corporelle tels que le sexe, l'âge ou encore l'ethnie. Ainsi, pour un même IMC, la masse grasse sera plus importante pour la femme que pour l'homme, pour le sujet âgé que pour le sujet jeune ou encore pour le sujet asiatique en comparaison au sujet caucasien.

**C** Si l'IMC n'est qu'une estimation de la masse grasse, certaines techniques, non utilisées en routine clinique, permettent de mesurer la composition corporelle : la bio-impédancemétrie, l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DEXA), la mesure des plis cutanés, la pléthysmographie, la pesée hydrostatique ou encore la technique de l'eau lourde.

**A** Chez l'adulte, on considère actuellement (tableau 19.1) que :

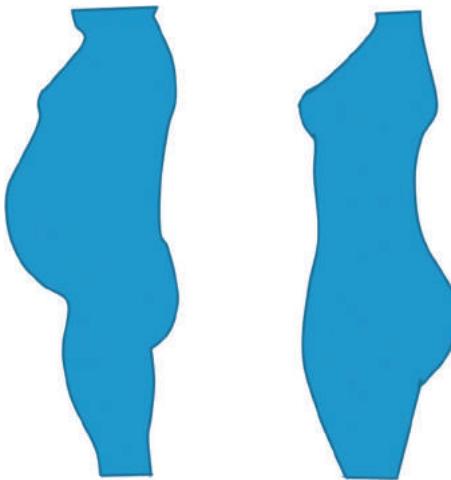
- l'intervalle d'IMC associé au moindre risque pour la santé est situé entre 18,5 et 24,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ;
- le surpoids correspond un IMC compris entre 25 et 29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ;
- l'obésité se définit par un IMC  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ .

La définition de l'obésité avec l'IMC ne tient pas compte de la répartition du tissu adipeux dont dépend, en partie, le risque de complications associées à l'obésité. Ainsi, la répartition faciotronculaire de l'excès de masse grasse, appelée obésité androïde, que l'on identifie par une valeur élevée du tour de taille ou du rapport tour de taille/tour de hanches et traduisant l'accumulation de masse grasse au niveau viscéral, est associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et de la prévalence des maladies métaboliques par rapport à l'obésité gynoïde dont la répartition de la masse grasse prédomine au niveau sous-cutané (fig. 19.1, encadré 19.1).

**Tableau 19.1.** **A** Classification de la corpulence des adultes en fonction de l'IMC.

		IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
<b>Surpoids</b>		25,0–29,9
<b>Obésité</b>	Modérée (Grade 1)	30,0–34,9
	Sévère (Grade 2)	35,0–39,9
	Morbide (Grade 3)	$\geq 40$

(Source : CEDDMM, 2021.)



**Fig. 19.1. C Obésité androïde (gauche) versus obésité gynoïde (droite).**

(Source : CEEDMM, 2021.)

#### Encadré 19.1

##### C Phénotypes d'obésité

L'obésité a une expression phénotypique large. On peut isoler certaines situations particulières.

350

##### Obésité androïde versus obésité gynoïde

Il s'agit de différencier la localisation de l'excès de masse grasse : une répartition faciotronculaire, androïde, est associée à une localisation viscérale et non sous-cutanée de la masse grasse, associée à une insulinorésistance et un surrisque cardiovasculaire.

##### Obésité sarcopénique

À l'excès de masse grasse s'associe un défaut de masse musculaire. Cette forme d'obésité est particulièrement prévalente chez le sujet âgé de plus de 65 ans et de pronostic plus péjoratif.

##### Obésité métaboliquement saine

Environ 20 % des obésités ne s'accompagnent pas d'un surrisque métabolique (syndrome métabolique, diabète de type 2, HTA, surrisque cardiovasculaire).

Si l'importance de l'obésité peut être déterminée par l'IMC (obésités modérée, sévère ou morbide), la sévérité de l'obésité dépend quant à elle de son retentissement (médical, fonctionnel et psychosocial).

## II. Épidémiologie

**B** À l'échelle mondiale, 39 % des adultes âgés de 18 ans et plus étaient en surpoids en 2016 et 13 % étaient obèses. La plupart de la population mondiale vit dans des pays où le surpoids et l'obésité font davantage de morts que l'insuffisance pondérale.

En France, les études épidémiologiques ont montré une progression de la prévalence de l'obésité qui est passée de 8,5 % de la population en 1997 à 15 % en 2012 (études OBEPI). D'après l'étude épidémiologique française la plus récente, ESTEBAN 2015, la prévalence de l'obésité en France est de 17 % de la population générale adulte, identique chez les hommes et les femmes. Elle est stabilisée depuis une dizaine d'années, y compris chez l'enfant, après

plusieurs décennies de constante augmentation. L'obésité de grades 2 et 3 représente actuellement environ 5 % de la population.

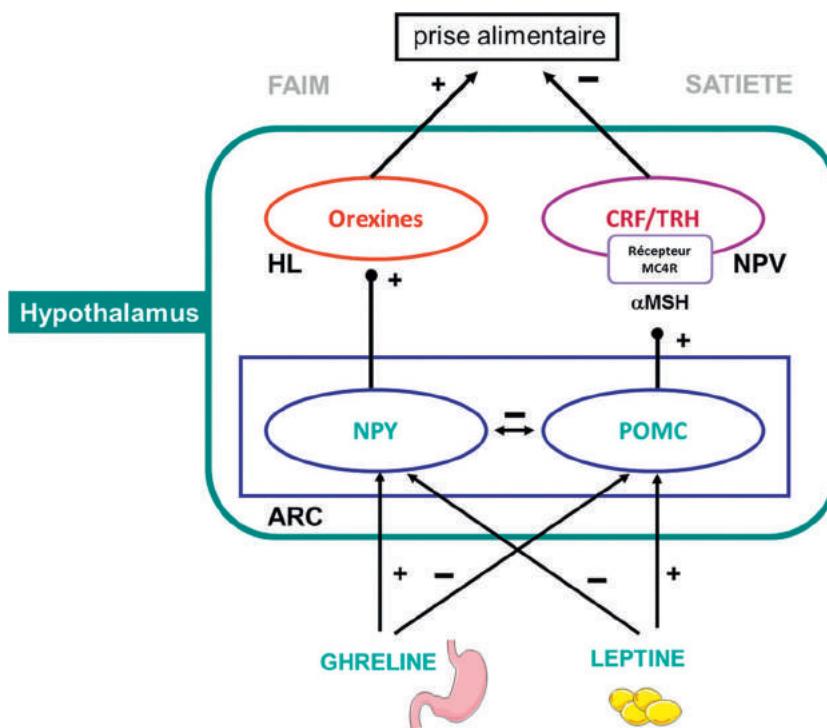
L'obésité concerne inégalement les classes socioprofessionnelles, sa prévalence est supérieure chez les personnes les moins diplômées et aux revenus les plus faibles. Les régions françaises aussi sont inégalement touchées. En effet, même si toutes ont enregistré une hausse du surpoids et de l'obésité, l'Est et le Nord de la France métropolitaine ainsi que les régions d'outre-mer sont nettement plus concernés.

### III. Physiopathologie et histoire naturelle

#### A. Physiopathologie : régulation de la balance énergétique

La constitution de l'obésité résulte d'un déséquilibre, sur une période donnée, de la balance énergétique entre les apports et les dépenses d'énergie. Cette balance d'énergie est normalement régulée, permettant chez l'adulte de maintenir des réserves énergétiques stables au cours du temps, condition de sa survie. L'augmentation de la corpulence s'accompagne d'une augmentation de la dépense d'énergie et donc des besoins énergétiques. Les difficultés constatées pour un sujet obèse à maintenir une perte de poids volontaire montrent que nos systèmes de régulation sont avant tout compétents pour limiter la déperdition de notre stock énergétique.

**C** La régulation énergétique est contrôlée au niveau central, principalement au sein de l'hypothalamus, siège du contrôle des principales fonctions végétatives de l'organisme. L'hypothalamus intègre les informations provenant de la périphérie sur l'état des réserves d'énergie afin d'activer une voie neuronale stimulant la prise alimentaire (voie NPY-orexines) ou une voie stimulant la satiété (voie POMC- $\alpha$ MSH-MC4R, dite voie des mélanocortines) (fig. 19.2).



**Fig. 19.2. C** Principaux acteurs de la régulation hypothalamique de la prise alimentaire.

ARC, noyau arqué hypothalamique ; HL, hypothalamus latéral ; NPV, noyau paraventriculaire ; NPY, neuropeptide Y ; POMC, pro-opio-mélanocortine ;  $\alpha$ MSH,  $\alpha$ -Melanotropin-Stimulating Hormone ; MC4R, récepteur de type 4 aux mélanocortines ; CRF, corticotrophine-releasing hormone ; TRH, Thyrotropin-Releasing Hormone. (Source : CEEDMM, 2021.)

Ces messages périphériques, qui vont contrôler la prise alimentaire, sont soit externes (facteurs cognitifs, culturels ou psychoaffectifs), soit internes (facteurs nutritionnels ou hormonaux). Les principales hormones du contrôle de la prise alimentaire sont la ghréline, unique hormone orexigène, synthétisée par l'estomac en situation de jeûne, et, en ce qui concerne les hormones satiéto-gènes : la leptine, synthétisée par le tissu adipeux, l'insuline par le pancréas, le GLP-1, le PYY, la cholécystokinine, synthétisés par le tube digestif.

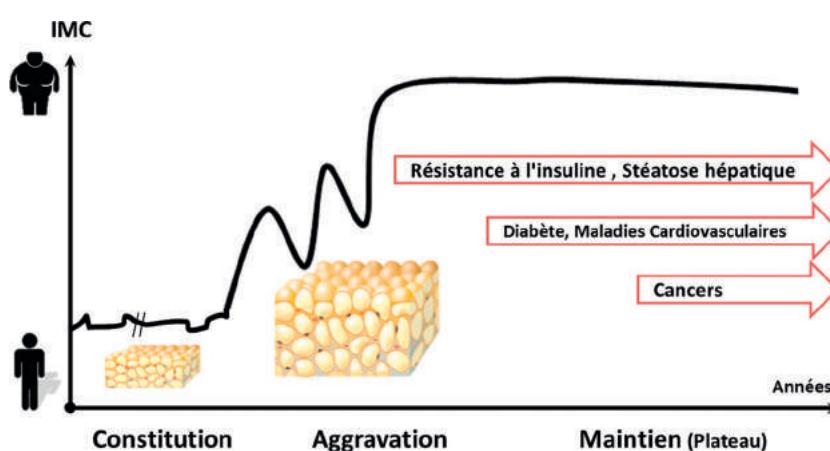
À côté de cette régulation hypothalamique de la prise alimentaire, le système cérébral de la récompense, localisé au niveau du mésolimbic et impliquant comme neuromédiateurs la dopamine, les opiacés et les endocannabinoïdes, joue également un rôle clé dans le contrôle de notre prise alimentaire.

Les systèmes hypothalamique et mésolimbique du contrôle de la prise alimentaire travaillent de manière synergique avec pour objectif principal de limiter la déperdition de nos réserves d'énergie.

## B. Histoire naturelle

**B** L'obésité est une maladie évolutive, sans tendance spontanée à la guérison, qui suit un processus dynamique s'étalant sur plusieurs années. Après une phase de constitution caractérisée par un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques de l'organisme, il est habituellement observé une phase d'aggravation avec une augmentation progressive du tissu adipeux et du poids. Le fonctionnement du tissu adipeux s'altère avec notamment une modification du profil sécrétoire en adipokines (cytokines produites par les adipocytes), l'apparition en son sein d'une inflammation et d'une fibrose modifiant durablement son architecture. Les complications de l'obésité se développent alors, notamment son retentissement métabolique. Après quelques années, il est observé une phase de stabilisation de l'IMC, appelé plateau pondéral, alors que la progression des complications de l'obésité se poursuit (maladies cardiovasculaires, néoplasies, etc.) (fig. 19.3).

352



**Fig. 19.3. B** Histoire naturelle de l'obésité (trajectoire pondérale et complications).  
(Source : CEEDMM, 2021, d'après : Pr A. Basdevant.)

## IV. Étiologie

**A** Les origines de l'obésité sont multiples et l'identification des facteurs impliqués dans son développement et son installation est loin d'être achevée. On considère toutefois que les évolutions de notre environnement (disponibilité alimentaire, sédentarisation, polluants entre autres) et notre patrimoine génétique (génome, épigénome et métagénome intestinal) sont des déterminants forts de l'augmentation du risque d'obésité. La contribution des facteurs environnementaux est forte dans l'obésité dite « commune », représentant une très large majorité des cas, alors que la contribution de la génétique est dominante pour les rares formes d'obésités monogéniques ou syndromiques.

### A. Obésités génétiques

**B** Les obésités d'origine génétique sont rares voire exceptionnelles ; elles regroupent les obésités monogéniques (mutations sur la voie leptine-mélanocortines) et les obésités syndromiques telles qu'observées dans le syndrome de Prader-Willi. Ces formes d'obésité sont habituellement dépistées dans l'enfance, mais il faut savoir envisager une obésité génétique chez un sujet adulte lorsque l'obésité est très sévère, qu'elle a débuté très précocement (dans les 24 premiers mois de vie), qu'elle a été associée à des troubles du comportement et plus particulièrement à des troubles du comportement alimentaire à type de compulsions, à un retard des acquisitions ou à un syndrome dysmorphique. Dans ces contextes, une consultation avec un généticien clinicien peut prendre tout son intérêt afin d'orienter les recherches.

353

### B. Obésité commune

**A** Elle représente la très grande majorité des formes d'obésité et la contribution des facteurs environnementaux est prédominante.

#### 1. Rôle de l'apport calorique

Les changements dans le mode d'alimentation au cours des dernières décennies ont contribué au développement de l'obésité. Ce sont, en particulier, l'accès facile à une nourriture bon marché, palatable et énergétiquement dense. D'autres éléments comme l'augmentation de la taille des portions, la moindre fréquence des repas partagés en famille sont aussi impliqués.

#### 2. Rôle de la sédentarité

Ces changements de mode de vie des dernières décennies se caractérisent également par une augmentation du temps de sédentarité (temps d'écran, temps assis) et une diminution de notre activité physique (modes de transport non actifs, activités professionnelles peu actives). La combinaison de ces facteurs a contribué à l'accélération de l'incidence de l'obésité à l'échelle de la planète.

Il est toutefois nécessaire, face à une obésité commune, d'identifier des facteurs supplémentaires favorisant la prise de poids et le développement de l'obésité.

Les principaux facteurs favorisant la prise de poids sont résumés dans le [tableau 19.2](#).

#### 3. Facteurs iatrogènes

**A** Un certain nombre de médicaments peuvent entraîner une prise de poids et participer à l'apparition d'une obésité. Parmi ceux-ci, on retrouve en particulier des psychotropes : les

**Tableau 19.2. A Facteurs favorisant la prise de poids.**

- Apports énergétiques excessifs (alimentation trop riche, trop dense en calories, boissons sucrées, grande taille des portions)
- Séentarité
- Arrêt ou réduction de l'activité physique et sportive
- Arrêt du tabac non accompagné de mesures adaptées
- Consommation d'alcool
- Prise de certains médicaments (parmi lesquels des neuroleptiques, des antidépresseurs, des régulateurs de l'humeur, des antiépileptiques, les corticoïdes)
- Facteurs génétiques et antécédents familiaux d'obésité
- Antécédents d'obésité dans l'enfance
- Grossesse
- Ménopause
- Troubles du comportement alimentaire (impulsivité alimentaire, compulsions alimentaires, hyperphagie boulimique)
- Troubles anxiodépressifs et périodes de vulnérabilité psychologique ou sociale
- Facteurs professionnels (parmi lesquels stress au travail, travail posté)
- Diminution du temps de sommeil

(Source : CEDMM, 2021.)

antipsychotiques atypiques (clozapine, olanzapine, quetiapine, rispéridone), certains antidépresseurs ou régulateurs de l'humeur, ainsi que des antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, acide valproïque). Les glucocorticoïdes sont aussi associés à des prises pondérales.

#### **4. Arrêt du tabac**

354

L'arrêt du tabac est très fréquemment associé à une prise de poids. Cet effet est en partie dû au sevrage en nicotine qui est associé à une augmentation de la prise alimentaire et à une diminution de la dépense énergétique. La prise de poids est en moyenne de 4 à 5 kg mais peut être beaucoup plus importante.

#### **5. Autres facteurs**

La privation de sommeil, le stress, certains virus, la composition de la flore intestinale, l'exposition à des polluants de l'environnement sont autant de facteurs également incriminés comme déterminants potentiels de l'obésité.

Des expositions et des événements précoces ont manifestement leur importance, y compris ceux qui surviennent avant la naissance, voire avant la gestation.

### **C. Obésités secondaires**

#### **1. Obésité d'origine endocrinienne**

**B** L'hypercortisolisme n'est qu'exceptionnellement une cause d'obésité secondaire. Il s'agit alors d'une obésité caractérisée par sa répartition faciotronculaire, s'accompagnant des autres signes cliniques du syndrome de Cushing (amyotrophie des racines des membres, « bosse de bison », signes cataboliques cutanés). Les vergetures rosées sont fréquentes chez les patients obèses qui ont des variations de poids rapides, mais ne doivent pas conduire à rechercher un hypercortisolisme. En l'absence de signes cliniques en faveur d'une maladie de Cushing, il n'y a pas d'indication à faire un dosage systématique de cortisol libre urinaire des 24 heures.

L'hypothyroïdie n'est associée qu'à un gain de poids très modeste. En l'absence de signes cliniques en faveur d'une hypothyroïdie, il n'y a pas d'indication à faire un dosage systématique de TSH.

## 2. Obésités hypothalamiques

Les lésions de la région hypothalamique, qu'elles soient tumorales (craniopharyngiome, méningiomes, métastases), infiltratives (histiocytose, sarcoïdose) ou iatrogènes (chirurgie, radiothérapie), peuvent être à l'origine de formes rares d'obésité par destruction des régions cérébrales contrôlant la prise alimentaire et la dépense d'énergie.

# V. Évaluation du sujet obèse

## A. Entretien initial

### 1. Demande du patient

**A** Il convient d'interroger le patient sur son attente vis-à-vis de la prise en charge de l'obésité, sa perception de l'excès de poids, son vécu et sa motivation au changement. L'évaluation de la motivation aux changements de comportements permet de situer le stade motivationnel du patient et de faire une proposition thérapeutique adaptée à celui-ci, d'identifier les priorités du patient ainsi que les freins et leviers du changement.

### 2. Histoire pondérale

Il convient de retracer l'histoire pondérale afin de savoir où se situe le patient dans la trajectoire de sa pathologie et apporter des propositions de prise en charge thérapeutique adaptée :

- âge de début de la prise de poids (enfance, adolescence, âge adulte);
- circonstances déclenchantes;
- à l'âge adulte : poids minimal, poids maximal;
- variations récentes du poids (gain ? perte ? depuis quand ? de combien ? pourquoi ?);
- régimes suivis, actuellement, dans le passé, avec les modalités d'encadrement;
- nombre et amplitude des rechutes et des récidives de prise de poids et leur contexte;
- poids de forme, poids où le patient se sent bien, poids maximal.

### 3. Rechercher des facteurs favorisant la prise de poids (cf. tableau 19.2)

Il est nécessaire d'évaluer les habitudes alimentaires pour estimer les apports énergétiques et d'évaluer l'activité physique pour estimer la dépense énergétique.

### 4. Évaluer les habitudes alimentaires

- **Répartition** des prises alimentaires et rythme : nombre de prises alimentaires (repas, collations), recherche de prise alimentaire nocturne.
- **Circonstances** des prises alimentaires : heures habituelles et comment (debout/assis, seul/en compagnie, au restaurant, vite/en prenant le temps de manger).
- Estimation des **volumes ingérés**, de la tendance à se resservir.
- Identification de **profils de consommation** :
  - forte consommation d'aliments à forte densité énergétique riches en lipides (par exemple : frites, frites, chips, beignets, etc., pâtisseries, glaces, viennoiseries) ou riches en sucres (par exemple : confiseries);
  - forte consommation de matières grasses d'ajout (beurre, mayonnaise, matières grasses de cuisson);
  - forte consommation de boissons sucrées (sodas, jus de fruits, spécialités laitières, boissons énergisantes), de boissons alcoolisées;
  - évaluation des consommations d'aliments à faible densité énergétique (fruits, légumes).

### 5. Analyse sémiologique du comportement alimentaire

- Analyse des sensations qui accompagnent le début de la prise alimentaire : sensation de faim, envie de manger, besoin irrépressible de manger.

- Recherche d'une hyperphagie prandiale et des éléments en sa faveur : tachyphagie estimée par la durée des repas et dépassement du rassasiement (disparition de la sensation de faim).
- Recherche de prises alimentaires extra-prandiales et caractérisation (impulsivité, fréquence, horaires, contexte) :
  - grignotages : consommation en petites quantités d'aliments « plaisir » dans un contexte d'ennui ;
  - compulsions (*craving*) : envie irrépressible de manger, en l'absence de sensation de faim, sans perte de contrôle au cours de l'acte : choix d'aliments plaisants et consommés sans frénésie et en quantités limitées ;
  - hyperphagie boulimique (*binge eating*) : envie irrépressible de manger en l'absence de sensation de faim avec perte de contrôle au cours de l'acte : consommation des aliments avec avidité et/ou en grande quantité et/ou absence de sélection des aliments plaisants.
- Recherche d'une restriction cognitive : limitation volontaire des apports alimentaires avec possibles privations, dans le but de contrôler son poids.

#### 6. Évaluer l'activité physique

- Profession principale, horaires normaux ou décalés, intensité approximative de l'activité physique professionnelle (faible, modérée, élevée).
- Activités domestiques réalisées à domicile, intensité approximative de l'activité domestique (faible, modérée, élevée).
- Activités de loisirs et activités sportives actuelles et antérieures, en identifiant l'activité de marche au cours des loisirs, intensité approximative (faible, modérée, élevée), durée de chaque session, fréquence de pratique.

#### 7. Évaluer les occupations sédentaires

- Temps passé devant un écran (télévision, vidéo, ordinateur) (heures par jour).
- Temps passé en position assise (heures par jour).

#### 8. Évaluer la situation sociale, familiale, professionnelle, éducative et financière

#### 9. Rechercher les retentissements actuels de l'obésité

Cf. infra « Complications de l'obésité ».

## B. Examen physique

Il comprend :

- une évaluation de l'obésité (statut pondéral, répartition du tissu adipeux) ;
- la mesure du poids, de la taille et le calcul de l'IMC pour estimer la masse grasse ;
- la mesure du tour de taille avec un ruban permettant d'apprécier l'importance du tissu adipeux viscéral. À partir d'un IMC supérieur à  $35 \text{ kg/m}^2$  ou plus, la mesure du tour de taille est difficile et peu informative ;
- l'appréciation globale de la répartition de la masse grasse permettant de différencier l'obésité androïde et l'obésité gynoïde ;
- B la recherche de signes évocateurs d'une obésité secondaire : l'examen clinique permettra également de rechercher des signes évocateurs d'une obésité endocrinienne ou secondaire :
  - recherche de signes d'hypothyroïdie ;
  - recherche de signes d'hypercortisolisme dont seuls les signes spécifiques doivent conduire à rechercher un syndrome de Cushing ;

- recherche d'un syndrome tumoral hypothalamo-hypophysaire, d'une insuffisance antéhypophysaire ou d'un syndrome sécrétoire hypophysaire pouvant faire évoquer une obésité hypothalamique;
- **A** la recherche de signes cliniques évocateurs de complications somatiques de l'obésité.

## C. Examens complémentaires

### 1. Systématiques

- Glycémie à jeun.
- Exploration d'une anomalie lipidique.
- Transaminases et γGT.
- Uricémie.
- Ionogramme sanguin, créatinine.
- NFS.
- ECG de repos.

### 2. En fonction du contexte

#### Bilan des complications

- somnographie nocturne, EFR et gaz du sang.
- Échocardiographie transthoracique, ECG d'effort.
- Échographie hépatique.
- Radiographies osseuses, articulaires.

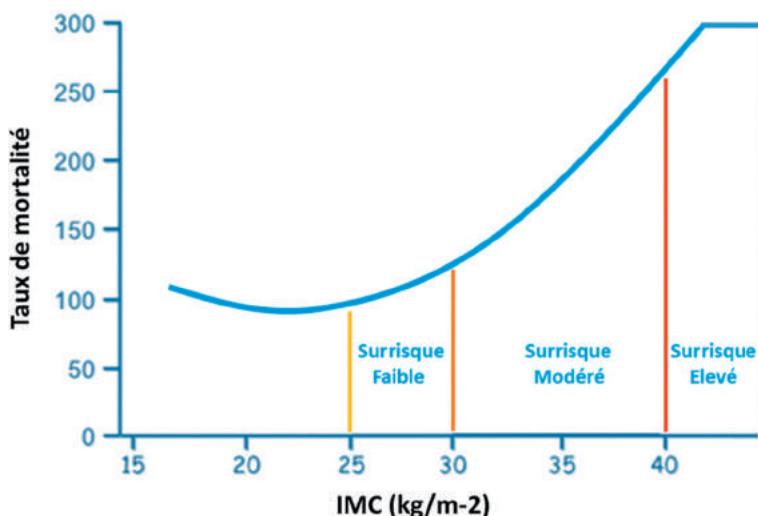
#### Bilan étiologique

- **B** Cortisol libre urinaire des 24 heures ou freinage minute si signes spécifiques d'hypercortisolisme.
- TSH si suspicion d'hypothyroïdie.
- IRM hypophysaire et bilan endocrinologique hypophysaire, uniquement face à une forte suspicion d'obésité secondaire hypothalamo-hypophysaire (exceptionnelle).

## VI. Complications de l'obésité

**A** L'obésité est associée à une augmentation du risque de mortalité. La relation entre corpulence et taux de mortalité décrit une courbe en «J» ([fig. 19.4](#)). Actuellement l'obésité est devenue la première cause de mortalité prématûre aux États-Unis devant le diabète et le tabagisme.

Les principales complications de l'obésité sont rapportées dans le [tableau 19.3](#). Sur le plan physique, l'obésité affecte particulièrement le risque cardiovasculaire en favorisant l'apparition de maladies métaboliques telles que le diabète de type 2, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, le syndrome d'apnées du sommeil, la stéato-hépatite dysmétabolique. Ce surrisque est présent particulièrement lorsque l'excès de masse grasse est localisé au niveau viscéral, correspondant à une obésité de répartition androïde, ce qui est associé à une insulinorésistance et une inflammation systémique de bas grade. Le pronostic des patients est également affecté par les complications mécaniques, notamment ostéoarticulaires et respiratoires pouvant conduire à un handicap et une perte d'autonomie et par le surrisque de survenue de

**Fig. 19.4.** A Relation entre IMC et mortalité.

(Source : CEEDMM, 2021, d'après Bray, 1985.)

**Tableau 19.3.** A Principales complications de l'obésité.

358

<b>Métaboliques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insulinorésistance et syndrome métabolique</li> <li>– Diabète de type 2</li> <li>– Dyslipidémie (hypertriglycéridémie, hypoHDLémie)</li> <li>– Hyperuricémie et goutte</li> <li>– Stéatose hépatique et stéato-hépatite (NASH)</li> </ul>
<b>Cardiovasculaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypertension artérielle</li> <li>– Coronaropathie</li> <li>– Accidents vasculaires cérébraux</li> <li>– Insuffisance cardiaque</li> <li>– Thrombose veineuse</li> <li>– Insuffisance veineuse</li> </ul>
<b>Respiratoires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Syndrome d'apnées du sommeil</li> <li>– Syndrome d'hypoventilation alvéolaire</li> <li>– Insuffisance respiratoire</li> <li>– Aggravation de l'asthme</li> </ul>
<b>Ostéoarticulaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gonarthrose</li> <li>– Coxarthrose</li> <li>– Lombalgie</li> </ul>
<b>Digestives</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lithiases biliaires</li> <li>– Hernie hiatale</li> <li>– Reflux gastro-œsophagien</li> </ul>
<b>Rénales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hyalinose segmentaire et focale</li> <li>– Protéinurie</li> </ul>
<b>Gynécologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Syndrome des ovaires polykystiques</li> <li>– Hypogonadisme (homme)</li> <li>– Troubles de la fertilité</li> <li>– Diabète gestationnel</li> <li>– Complications obstétricales</li> </ul>

(Suite)

**Tableau 19.3.** Suite.

<b>Cutanées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypersudation</li> <li>– Mycoses des grands plis</li> <li>– Lymphœdème</li> </ul>
<b>Neurologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypertension intracrânienne</li> </ul>
<b>Néoplasiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Augmentation du risque de cancers notamment de la prostate, du rein, du côlon, du sein, de l'endomètre</li> </ul>
<b>Psychosociales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dépression</li> <li>– Discrimination</li> <li>– Diminution de la qualité de vie</li> </ul>

(Source : CEDMM, 2021.)

cancers. Sur le plan psychosocial, l'obésité est stigmatisée dans les sociétés industrialisées et génère une discrimination ressentie dans tous les aspects de la vie sociale par les sujets en obésité, par exemple à l'embauche.

## VII. Prise en charge thérapeutique

L'obésité est une maladie chronique multifactorielle. Les traitements actuels ne se focalisent plus sur la seule perte de poids mais sur une approche thérapeutique multidisciplinaire intégrant médecins endocrinologues-nutritionnistes, psychiatres, gastro-entérologues, chirurgiens et différentes professions paramédicales (diététiciennes, enseignant en activité physique adaptée [APA], psychologue, etc.), afin d'établir des stratégies thérapeutiques adaptées à chaque patient. Dans tous les cas, le médecin spécialiste de l'obésité coordonne avec le médecin traitant les différents aspects et les modalités de suivi de cette prise en charge.

Il faut souligner l'intérêt de la perte de poids même modeste chez des personnes ayant une obésité pour réduire les comorbidités associées. En particulier, une perte de poids de 5 % à 10 %, maintenue :

- améliore le profil glucidique et lipidique ;
- diminue le risque d'apparition du diabète de type 2 ;
- réduit le handicap lié à l'arthrose ;
- réduit la mortalité toutes causes confondues, la mortalité par cancer et la mortalité par diabète dans certains groupes de patients ;
- diminue la pression sanguine ;
- améliore les capacités respiratoires des patients avec ou sans asthme.

Dans certains cas, éviter l'aggravation de l'obésité est déjà un objectif raisonnable dans cette maladie qui a une tendance spontanée à l'aggravation.

Si la majorité des patients porteurs d'une obésité relèvent d'une prise en charge de premier recours coordonnée par leur médecin traitant, les patients porteurs d'obésités sévères et complexes ou en échec de prise en charge peuvent nécessiter de faire appel à d'autres professionnels (diététicien ou médecin spécialisé en endocrinologie-nutrition, psychologue et/ou psychiatre, professionnels en activités physiques adaptées). Pour les patients les plus complexes, l'orientation vers un centre spécialisé de l'obésité, correspondant au niveau 3 de la prise en charge, se justifie.

## A. Principes

La prise en charge de l'obésité suit les principes de la prise en charge d'une pathologie chronique. La construction avec le patient d'un plan de soins personnalisé dans le cadre d'une alliance thérapeutique est l'objectif principal. La prise en charge de l'obésité est fondée sur les principes de l'éducation thérapeutique du patient. Il est recommandé au médecin d'éviter tout discours culpabilisant qui ferait de la personne en excès pondéral la seule responsable de son poids.

## B. Éducation thérapeutique

Il est recommandé d'établir avec le patient un parcours de soins personnalisé ou de proposer au patient d'entrer dans un programme d'ETP.

Un tel programme d'ETP est fondé sur :

- une analyse des besoins et des attentes du patient (élaboration du diagnostic éducatif) ;
- la définition d'un programme personnalisé comprenant les compétences les plus utiles à acquérir et les priorités d'apprentissage ;
- la planification et la mise en œuvre de séances d'éducation thérapeutique individuelles ou collectives (ou en alternance) ;
- l'évaluation des compétences acquises et du déroulement du programme.
- Ce programme a pour objectif d'aider le patient à acquérir des compétences visant notamment à :
- modifier ses habitudes et son comportement alimentaire dans la perspective de stabiliser puis de perdre du poids ;
- planifier un programme d'activité physique.

360

## C. Objectifs thérapeutiques

Pour les patients ayant une obésité, il est recommandé d'avoir pour objectif une perte pondérale de 5 % à 15 % par rapport au poids initial et de prendre en charge les comorbidités associées.

Il est recommandé d'établir avec le patient des objectifs de réduction pondérale réalistes (avec en moyenne une perte de poids de 1 à 2 kg par mois), en définissant des moyens adaptés dans le cadre d'un contrat thérapeutique.

Il est recommandé de ne pas faire maigrir systématiquement un sujet âgé ayant une obésité, mais il faut tenir compte du retentissement de l'excès de poids sur la qualité de vie.

Par ailleurs, dans le cadre de certaines pathologies chroniques comme l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale sévère, les études épidémiologiques nous apprennent que l'obésité modérée s'accompagne d'une moindre mortalité par rapport à un IMC considéré comme normal. Les mécanismes en cause restent incertains.

## D. Conseils alimentaires

Le conseil nutritionnel vise à diminuer la ration énergétique en orientant le patient vers une alimentation de densité énergétique moindre et/ou un contrôle de la taille des portions.

Le médecin doit chercher à corriger un excès d'apports énergétiques et aider le patient à trouver un équilibre alimentaire à travers des modifications durables de ses habitudes alimentaires.

Le médecin doit proposer des mesures personnalisées et adaptées au contexte et permettant au patient de retrouver une alimentation équilibrée et diversifiée (ne pas sauter de repas, contrôler les portions, ne pas se ressourcer, prendre le temps de manger, éviter le grignotage, diversifier les repas, etc.; **tableau 19.4**). Il n'y a pas de prescription diététique standard à proposer.

Il est important de reconnaître et de lever les tabous alimentaires, les fausses croyances, les sources de frustration et de désinhibition. Il n'y a pas d'interdits alimentaires.

Les régimes très basses calories (moins de 1200 kcal par jour) ne sont pas indiqués sauf cas exceptionnels. Ils doivent être supervisés par un médecin spécialisé en nutrition.

Il est recommandé d'informer le patient que la recherche de perte de poids sans indication médicale formelle comporte des risques, en particulier lorsqu'il est fait appel à des pratiques alimentaires déséquilibrées et peu diversifiées. Il est également nécessaire de mettre en garde les patients contre des régimes successifs à l'origine de fluctuations de poids qui peuvent être dangereuses pour la santé.

**Tableau 19.4. A Exemples de conseils alimentaires à proposer en situation d'obésité.**

- Limiter la consommation des aliments à forte densité énergétique, riches en lipides ou en sucres, et les boissons sucrées ou alcoolisées
- Choisir des aliments de faible densité énergétique (fruits, légumes), boire de l'eau
- Contrôler la taille des portions
- Diversifier les choix alimentaires en mangeant de tout (ne pas éliminer les aliments préférés mais en manger modérément)
- Manger suffisamment et lentement à l'occasion des repas, manger assis installé à une table
- Structurer les prises alimentaires en repas et en collations en fonction des nécessités du mode de vie du sujet (en général, trois repas principaux et une collation éventuelle)
- Ne pas sauter de repas pour éviter les grignotages entre les repas favorisés par la faim
- Rassurer le patient quant à son droit au plaisir de manger, la convivialité des repas est souhaitable
- Apprendre à lire les étiquettes d'information sur les emballages
- Se consacrer au repas, être attentif à son assiette
- Prêter attention aux sensations perçues lorsqu'on mange
- Cuisiner si possible soi-même ou indiquer clairement les consignes à la personne qui cuisine
- Proposer la même alimentation pour toute la famille (seules les quantités vont varier)
- Limiter l'utilisation de matière grasse pour la cuisson

(Source : CEEDMM, 2021.)

## E. Prendre en charge les troubles du comportement alimentaire

**A** La présence de troubles du comportement alimentaire (impulsivité alimentaire, boulimie, hyperphagie et noctrophagie, principalement) doit conduire à une prise en charge spécifique qui peut faire intervenir un psychiatre, une psychologue, une diététicienne comportementaliste. La thérapie cognitivo-comportementale a fait la preuve de son efficacité dans certains troubles alimentaires du sujet obèse. La lutte contre la tachyphagie et les grignotages font partie des objectifs pour retrouver un équilibre alimentaire.

## F. Conseils en activité physique

L'activité physique englobe notamment les loisirs, les déplacements (par exemple, la marche ou le vélo), les activités professionnelles, les tâches ménagères, les activités ludiques, les sports ou l'exercice planifié, dans le contexte quotidien familial ou communautaire.

L'éducation thérapeutique vise à encourager les patients à augmenter leur activité physique, même s'ils ne perdent pas de poids, et à réduire le temps consacré à des activités sédentaires.

Les patients doivent être encouragés à effectuer au moins 2 heures et demie par semaine d'activité physique d'intensité modérée qui peut être fractionnée en une ou plusieurs sessions d'au moins 10 minutes.

Pour en retirer un bénéfice supplémentaire pour la santé, les adultes devraient augmenter la durée de leur activité physique d'intensité modérée de façon à atteindre 5 heures par semaine — ou pratiquer 2 heures et demie par semaine d'activité physique d'intensité soutenue ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue.

L'activité physique quotidienne doit être présentée comme indispensable au même titre que le sommeil ou l'hygiène corporelle. Le type d'activité physique doit être expliqué et négocié avec le patient en fonction de ses possibilités et de sa motivation.

L'activité physique n'aura pas pour objectif une perte de poids mais un maintien de la masse musculaire et constitue un facteur protecteur de la reprise de poids à moyen terme.

Les conseils concernant l'alimentation et l'activité physique sont des prescriptions qui nécessitent une surveillance et un soutien au long cours et ces modifications de comportement doivent être maintenus sur le long terme. Tout nouvel effort par rapport à la situation antérieure doit être valorisé et encouragé. Le suivi doit être individualisé. De nombreuses études montrent qu'un suivi régulier de façon prolongée contribue à la prévention des rechutes.

## G. Traitements pharmacologiques de l'obésité

**C** Il se fera toujours en association avec les modifications du mode de vie. De nombreuses spécialités ont été retirées du marché du fait d'effets indésirables soit cardiopulmonaires soit psychiques. La seule molécule restant disponible en France est l'orlistat. Il s'agit d'un inhibiteur des lipases gastriques et pancréatiques, permettant de limiter l'hydrolyse des triglycérides alimentaires et ainsi de diminuer de 30 % leur absorption. Cette malabsorption lipidique iatrogène peut avoir un impact sur la pharmacocinétique de certains médicaments (AVK, lévothyroxine, amiodarone notamment) et induire une stéatorrhée. Il est indiqué chez les sujets avec IMC  $\geq 30$  voire  $\geq 27$  en cas de facteurs de risque cardiovasculaire associés. Au regard de son efficacité modeste et de ses effets indésirables potentiels, la prescription d'orlistat n'est pas recommandée par la HAS pour la prise en charge de l'obésité.

362

## H. Chirurgie de l'obésité (chirurgie bariatrique)

**B** Pour les formes les plus sévères et compliquées de l'obésité, et après une prise en charge médicale bien conduite, il est envisageable de proposer une aide chirurgicale pour le traitement de l'obésité. En France, le développement de la chirurgie bariatrique a été très rapide, avec une augmentation par 20 du nombre d'interventions entre 1997 et 2017.

### 1. Principles

La chirurgie bariatrique vise à modifier l'anatomie et le fonctionnement du tractus digestif pour induire une perte de poids. Ses mécanismes d'action sont multiples et il est habituel de séparer les chirurgies restrictives pures (anneau gastrique et sleeve gastrectomie) d'une part et les chirurgies restrictives et malabsorptives d'autre part (bypass et dérivation biliopancréatique). D'autres mécanismes ont été impliqués, à la fois dans l'effet perte de poids et dans l'amélioration métabolique observée. Citons notamment :

- des modifications des sécrétions hormonales digestives;
- une modification de la physiologie des sels biliaires;
- une modification de la flore intestinale.

## 2. Indications

La chirurgie bariatrique est indiquée par décision collégiale, prise après discussion et concertation pluridisciplinaires (au minimum : chirurgien bariatrique, médecin spécialiste de l'obésité, psychiatre ou psychologue), chez des patients adultes réunissant l'ensemble des conditions suivantes (HAS, 2007) :

- patients avec un IMC  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  ou bien avec un IMC  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (notamment maladies cardio-vasculaires dont HTA, syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil et autres troubles respiratoires sévères, désordres métaboliques sévères, en particulier diabète de type 2, maladies ostéoarticulaires invalidantes, stéato-hépatite non alcoolique);
- en deuxième intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6 à 12 mois, en l'absence de perte de poids suffisante ou en l'absence de maintien de la perte de poids;
- patients bien informés au préalable, ayant bénéficié d'une évaluation et d'une prise en charge préopératoires pluridisciplinaires;
- patients ayant compris et accepté la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme;
- risque opératoire acceptable.

Les contre-indications de la chirurgie bariatriques sont présentées dans le tableau 19.5.

**Tableau 19.5. B Contre-indications à la chirurgie bariatrique.**

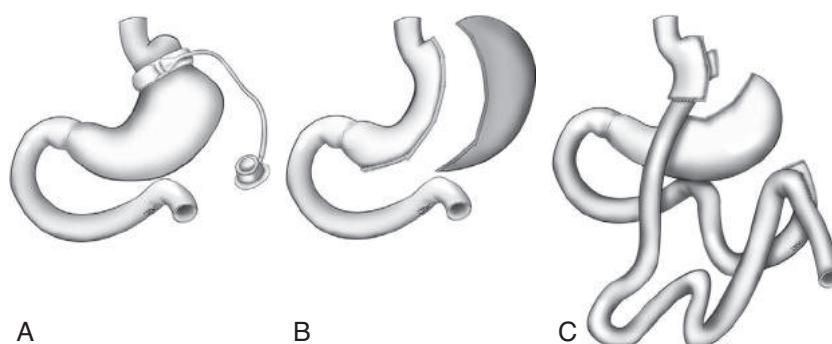
- Les troubles cognitifs ou mentaux sévères
- Les troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire
- L'incapacité prévisible du patient à participer à un suivi médical prolongé
- La dépendance à l'alcool et aux substances psychoactives licites et illicites
- L'absence de prise en charge médicale préalable identifiée
- Les maladies mettant en jeu le pronostic vital à court et moyen terme
- Les contre-indications à l'anesthésie générale

(Source : CEDDM, 2021.)

## 3. Techniques chirurgicales (fig. 19.5)

### Anneau gastrique

Cette technique consiste à placer un anneau ajustable en silicium autour de la partie supérieure de l'estomac. L'anneau est relié, grâce à une tubulure, à un boîtier placé sous la peau permettant par injection de liquide de modifier son diamètre. Il s'agit d'une technique induisant une



**Fig. 19.5. B Chirurgie bariatrique : techniques.**

A. Anneau gastrique. B. Sleeve gastrectomie. C. Dérivation biliopancréatique. (Illustrations du Dr Jean baptiste Cazauran, Hospices Civils de Lyon.)

restriction du volume gastrique : la taille du repas est restreinte, limitée à ce que peut contenir la poche gastrique au-dessus de l'anneau. Cette technique est en forte perte de vitesse sur les dernières années (10 % des interventions), du fait d'une efficacité variable, de l'inconfort digestif induit (blocages alimentaires ou reflux) et de la nécessité d'une ré-intervention à moyen terme pour près de 50 % des patients.

### Sleeve gastrectomie (gastrectomie longitudinale)

Cette technique est actuellement la plus pratiquée en France, correspondant à plus de 60 % des interventions. Il s'agit d'une gastrectomie longitudinale des deux tiers de l'estomac permettant une tubulisation de l'estomac avec un volume résiduel de l'ordre de 120 ml. Elle induit une restriction alimentaire ainsi qu'un effet satiétogène. Elle peut induire ou aggraver un reflux gastro-œsophagien. La fistule gastrique, de traitement souvent difficile, est la principale complication chirurgicale redoutée. La sleeve gastrectomie peut induire des carences nutritionnelles.

### Bypass gastrique en « Y » (30 % des interventions)

Cette technique, considérée comme celle de référence, associe la création d'une poche gastrique de petit volume (restriction alimentaire) et une dérivation entre l'estomac et le jéjunum par une anse intestinale montée en « Y ». Dans ce montage, le bol alimentaire ne passe plus dans le duodénum, où s'écoulent seuls la bile et les sucs pancréatiques. Cette chirurgie a des mécanismes multiples pour induire la perte de poids, contrôler l'appétit et améliorer les comorbidités. Le bypass gastrique peut induire des carences nutritionnelles notamment en ce qui concerne les vitamines et les éléments traces et justifie le maintien au long cours d'une supplémentation multivitaminique. Le *dumping syndrome* précoce (malaise dans les 30 minutes suivant le repas nécessitant de s'allonger) et les hypoglycémies post-bypass (malaise typiquement hypoglycémique avec signes adrénergiques survenant 1 heure et demie à 3 heures après le repas) sont des complications fréquentes du bypass dont la gestion médicale est parfois complexe.

364

### Dérivation biliopancréatique

Il s'agit d'une chirurgie d'exception, très malabsorbative et associée à une importante morbidité. Elle est réservée aux formes d'obésité extrême et réalisée dans des centres expérimentés.

## 4. Efficacité

La perte de poids est habituellement importante avec une perte d'environ 70 % de l'excès de corpulence (correspondant aux points d'IMC au-dessus de 25), correspondant à une perte de 20 à 30 % du poids corporel, sur le long cours. Il s'agit du seul traitement actuel de l'obésité ayant démontré son efficacité sur le long terme en termes de perte de poids et de réduction de certaines comorbidités. La chirurgie bariatrique a actuellement démontré son efficacité dans le contrôle du diabète de type 2, la réduction du risque cardiovasculaire et de la mortalité.

## 5. Évaluation préopératoire

Elle comprend :

- une information du patient portant notamment sur les techniques opératoires, leur efficacité, risques et limites; la nécessité d'une modification du comportement alimentaire et du mode de vie avant et après l'intervention; la nécessité d'un suivi médical et chirurgical la vie durant, l'obésité étant une maladie chronique et en raison du risque de complications tardives;
- une évaluation de l'état nutritionnel clinique et biologique (IMC, tour de taille, bilan biologique comprenant des dosages vitaminiques);

- une évaluation de l'état psychique avec la recherche de troubles du comportement alimentaire;
- le dépistage du syndrome d'apnées du sommeil;
- la recherche de complications cardiovasculaires;
- la réalisation d'une endoscopie œsogastroduodénale, afin de dépister et traiter une infection à *Helicobacter pylori* (HP) et de rechercher une autre pathologie digestive associée;
- la mise place d'un programme d'ETP avec l'équipe pluridisciplinaire avant l'intervention et qu'il faudra poursuivre durant la période postopératoire.

## 6. Suivi postopératoire

Le suivi est organisé par le médecin traitant en coordination avec l'équipe médicochirurgicale. Il est prolongé à vie et comporte :

- quatre consultations auprès de l'équipe médicochirurgicale (chirurgien, endocrinologue), la première année, puis une à deux par an les années suivantes;
- des consultations régulières chez le médecin traitant.

Le suivi de la courbe de poids, de l'état nutritionnel comprenant le dépistage des carences vitaminiques, des troubles digestifs potentiels, du mode alimentaire et du niveau d'activité physique, de l'évolution des comorbidités de l'obésité, de l'état psychique et de la qualité de vie font partie de ce suivi.

Une supplémentation systématique en vitamines, particulièrement les vitamines D et B12, en fer est indispensable après un *bypass* ou une *sleeve gastrectomy* et décidée selon les résultats biologiques après la pose d'un anneau gastrique. Cette supplémentation sera à poursuivre à vie pour les chirurgies induisant une malabsorption (*bypass* et dérivation biliopancréatique).

## 7. Complications de la chirurgie bariatrique

### Dénutrition protido-énergétique

Une perte de poids trop rapide, une restriction alimentaire sévère avec de faibles apports caloriques (< 800 kcal par jour à 3 mois, < 1000–1200 kcal par jour à 6 mois) ou un apport protéique estimé de moins de 60 g par jour, une baisse de l'albumine et/ou de la préalbumine doivent faire évoquer une dénutrition nécessitant une prise en charge spécifique.

### Anémie

Une asthénie et un syndrome anémique sont à rechercher systématiquement, associés au dosage régulier de la NFS, ferritine, vitamine B12 et folates. Les supplémentations ferriques orales sont parfois mal tolérées sur le plan digestif, pouvant parfois nécessiter le recours à une supplémentation parentérale.

### Carences en vitamines et oligo-éléments

La bonne observance des supplémentations multivitaminiques après chirurgie malabsorpive est vérifiée à chaque consultation. Une asthénie, une perte de cheveux, des symptômes neurologiques (neuropathie périphérique, sclérose combinée de la moelle, encéphalopathie) et une héméralopie (carence en vitamine A) sont recherchés. Des vomissements itératifs après la chirurgie bariatrique exposent au risque d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke par carence en vitamine B1 (faibles réserves) et justifient une supplémentation systématique en vitamine B1. La perfusion de sérum glucosé dans ce contexte peut agraver la carence en vitamine B1 (cofacteur de la glycolyse) et précipiter le développement de l'encéphalopathie.

## Troubles digestifs

### *Douleurs abdominales*

Elles sont peu habituelles et justifient un avis de l'équipe chirurgicale, pour éliminer une complication (ulcère, sténose). Des douleurs abdominales postprandiales après *bypass* gastrique doivent faire évoquer une hernie interne, urgence chirurgicale.

### *Reflux gastro-œsophagien*

Il est inhabituel après *bypass* en « Y », qui est un montage antireflux. Il est fréquent après anneau gastrique et *sleeve* gastrectomie et peut exposer au risque d'endobrachyœsophage.

### *Vomissements*

Ils peuvent traduire la présence d'une tachyphagie, d'un anneau gastrique trop serré, d'une sténose sur *sleeve* gastrectomie ou sur l'anastomose gastro-jéjunale du *bypass*.

### *Diarrhées*

Elles sont inhabituelles en dehors de la dérivation biliopancréatique. Des diarrhées chroniques après *bypass* doivent faire évoquer et rechercher une stéatorrhée ou une pullulation microbienne. En cas de stéatorrhée, un traitement par extraits d'enzymes pancréatiques est proposé et en cas de pullulation microbienne une décontamination digestive par antibiotiques est réalisée.

### *Dumping syndrome précoce*

Il traduit l'arrivée rapide d'un bol alimentaire hyperosmolaire dans l'intestin, déclenchant la libération d'hormones vasoactives. Les patients rapportent une sensation de malaise dans les 30 minutes suivant le repas, avec bouffées de chaleur, tachycardie et le besoin de s'allonger. L'épisode peut se terminer par une débâcle diarrhéique. Des modifications diététiques sont proposées pour limiter cette symptomatologie. Elles ne sont pas toujours efficaces et la prise en charge peut être difficile.

### *Hypoglycémies post-bypass*

Elles sont probablement sous-estimées et surviennent à distance de l'acte chirurgical. Elles sont dues à une élévation rapide et intense de la glycémie postprandiale que l'on observe après *bypass*, conduisant à une libération explosive d'insuline qui induit ensuite une hypoglycémie 1 heure 30 à 3 heures après le repas. Des modifications alimentaires sont proposées (fractionnement alimentaire, diminution de la charge glucidique de l'alimentation, diminution des aliments à index glycémiques élevés); des traitements pharmacologiques (acarbose, analogue de la somatostatine) sont possibles en seconde intention. Un démontage chirurgical du *bypass* est parfois nécessaire.

### Points clés

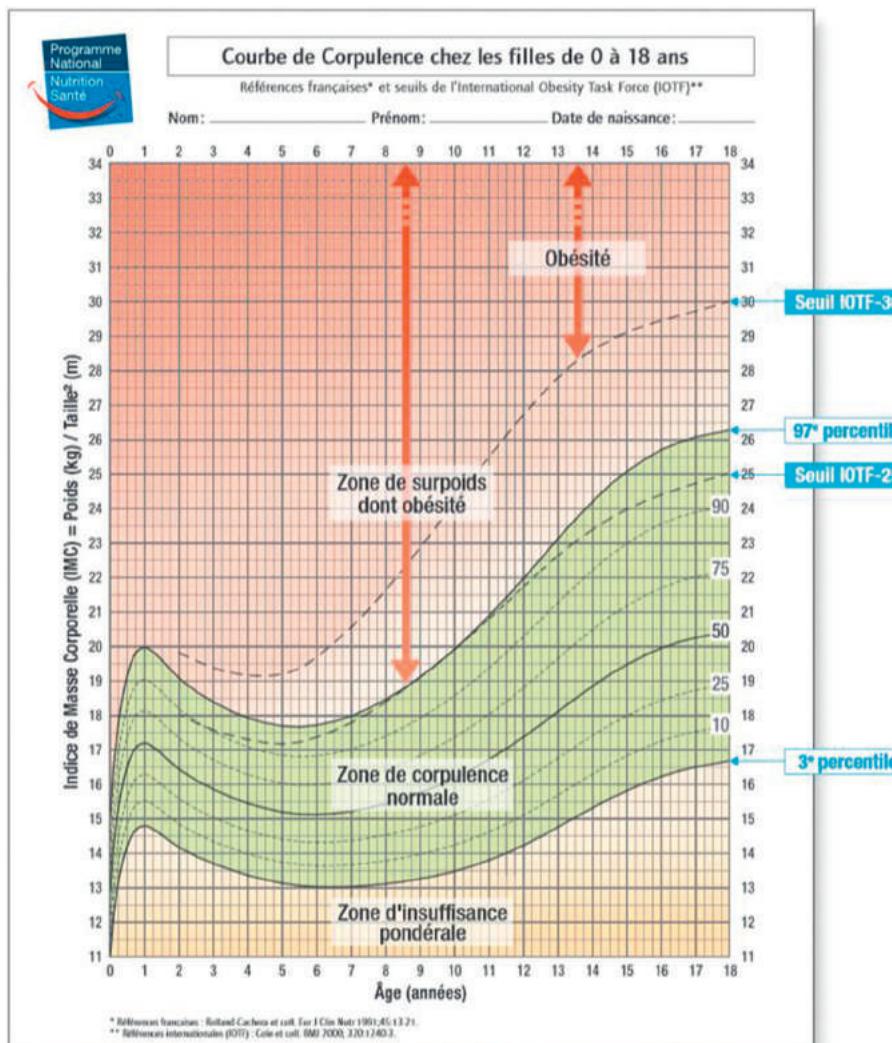
- L'obésité est une maladie chronique évolutive multifactorielle sans tendance spontanée à la guérison qui touche actuellement 17 % de la population.
- L'obésité est associée à des complications non seulement cardiométaboliques, mécaniques, psychosociales mais aussi néoplasiques. Elle retentit fortement sur la qualité de vie.
- La prise en charge d'un patient obèse doit s'envisager sur le long terme et ne doit pas se limiter à un objectif de perte de poids.
- La prise en charge nécessite la construction d'un plan de soins personnalisé, négocié avec le patient, et doit prendre en compte les principes de l'éducation thérapeutique du patient.
- La prise en charge d'un patient obèse comporte habituellement des objectifs négociés et personnalisés de modifications comportementales autour de l'alimentation, du comportement alimentaire et de l'activité physique.
- La chirurgie bariatrique n'est pas le traitement de première intention de l'obésité. Elle doit être réalisée dans le respect des indications et des contre-indications et nécessite un suivi postopératoire à vie.

# Obésité de l'enfant et de l'adolescent

## I. Définition du surpoids et de l'obésité en pédiatrie

**A** Une première difficulté dans l'approche au problème de l'obésité de l'enfant et de l'adolescent est dans sa définition même. Chez l'adulte, au moins pour la première étape du dépistage, l'indice de masse corporelle permet de définir le statut pondéral. Mais les seuils connus pour les adultes ne sont pas valables pour les sujets en pleine croissance. Comme pour tout paramètre évolutif, il faut se rapporter au sexe et à l'âge, tenant compte des courbes spécifiques pour la population prise en examen (fig. 19.6).

La difficulté dérivant de l'usage de différentes courbes de référence nationales a conduit à la création d'un groupe d'experts, convoqués par l'*International Obesity Task Force* (IOTF). En 2000, finalement le surpoids et l'obésité chez les enfants ont été définis selon les courbes de centiles qui amènent respectivement à un IMC correspondant à 25 et 30 kg/m<sup>2</sup> à 18 ans. En



**Fig. 19.6.** **A** Limites pour la définition d'obésité en fonction de l'âge (PNNS).

(Source : Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent. HAS, PNNS, septembre 2011. Santé Publique France.)

analogie avec les définitions utilisées pour les adultes, une mise à jour (2012) a inclus les seuils d'IMC 35 et 40 kg/m<sup>2</sup> à 18 ans pour définir l'obésité de grade 1 et 2.

Le terme d'obésité morbide, utilisé chez les adultes, est mal adapté à l'âge pédiatrique. On préfère donc parler d'obésité « grave ». Pour la définir, on utilise généralement un IMC supérieur au 99<sup>e</sup> percentile sur les courbes de référence. Plus récemment, l'*American Heart Association* a proposé un seuil d'IMC  $\geq 120\%$  par rapport au 95<sup>e</sup> percentile ou encore un IMC  $\geq 35\text{ kg/m}^2$ , chiffre toujours très pathologique avant 18 ans.

Ce nombre important de tentatives de catégorisation montre qu'il est indispensable de bien faire attention à la notion d'évolutivité, étant donné la minceur physiologique propre à cet âge de la vie.

Pour faire un exemple : un IMC de 50 kg/m<sup>2</sup> chez un adulte est d'emblée considéré comme marqueur d'obésité morbide ; son équivalent pour un enfant est un IMC à peine supérieur à 29 kg/m<sup>2</sup>. L'IMC en tant que tel est donc un index qui a du mal à donner d'emblée une idée fiable du degré d'obésité de l'enfant et de l'adolescent.

## II. Épidémiologie

**B** L'obésité de l'enfant est désormais mondialement considérée comme une maladie aux proportions épidémiques.

En France, la proportion d'enfants entre 5 et 12 ans en surpoids ( $\geq 97^{\text{e}}$  percentile des références françaises) a progressé de 6 % à la fin des années soixante-dix à 13 % en 1996. Les campagnes de sensibilisation auprès des médecins et de la population ont donné leur effet : depuis les années 2000, les observations montrent une stabilisation de la prévalence du surpoids et de l'obésité chez l'enfant. En 2006, la prévalence estimée du surpoids incluant l'obésité était, selon les références IOTF, de 18 % chez les enfants de 3 à 17 ans, dont 3,5 % présentaient une obésité. Mais la stabilisation de la prévalence du surpoids et les efforts pour obtenir ce résultat ont créé un effet paradoxal : depuis les années quatre-vingt, la fréquence des obésités les plus sévères a été multipliée par 4 et représente 0,05 % de la population des moins de 18 ans. Ces obésités persistent toutes à l'âge adulte et sont une source certaine de complications cardiovasculaires et métaboliques, d'autant plus que l'IMC est plus élevé. Ces patients conjugeront une obésité de degré extrême dès le plus jeune âge avec une durée d'exposition à la maladie particulièrement longue, avec un risque majeur de morbidité-mortalité dans le futur.

La probabilité qu'un enfant obèse le reste à l'âge adulte varie selon les études de 20 à 50 % avant la puberté, à 50 à 70 % après la puberté.

Les prévalences du surpoids et de l'obésité — surtout dans sa forme grave — sont supérieures en France dans les populations défavorisées.

## III. Étiologie et histoire naturelle

L'obésité est une maladie multifactorielle dans laquelle interviennent des facteurs génétiques et environnementaux.

### A. Obésités dites génétiques

En dehors de formes très rares d'obésité monogénique, caractérisées par une obésité massive d'apparition très précoce, la composante génétique est multifactorielle et très variée. Les

mutations des gènes codant le récepteur de la mélanocortine de type 4 (*MC4R*) pourraient être retrouvées dans 2,5 à 5 % des obésités sévères; d'autres mutations (*POMC*, *LEP*, *LEPR*) conduisent à des tableaux cliniques extrêmement graves mais beaucoup plus rares.

## B. Obésité commune

**A** L'immense majorité des obésités sont des obésités communes liées à des facteurs environnementaux qui s'implantent sur une prédisposition génétique complexe. Quoi qu'il en soit, le *primum movens* est toujours un déséquilibre entre les apports caloriques et la dépense énergétique.

### 1. Instauration de l'obésité et âge du rebond d'adiposité

**B** Au cours de la croissance, la corpulence varie de manière physiologique. En moyenne, elle augmente la première année de la vie, puis diminue jusqu'à l'âge de 6 ans, et croît à nouveau jusqu'à la fin de la croissance. La remontée de la courbe de l'IMC observée en moyenne à l'âge de 6 ans est appelée rebond d'adiposité.

L'instauration d'un surpoids peut être très précoce chez l'enfant. Sur la base de l'époque du rebond d'adiposité, on définit le surpoids comme « précoce » ou « tardif » en fonction de l'âge de survenue.

Les études montrent que l'âge au rebond d'adiposité est corrélé à l'adiposité à l'âge adulte : plus il est précoce, plus le risque de devenir obèse est élevé.

L'obésité chez l'enfant est donc caractérisée encore plus que chez l'adulte par un mécanisme évolutif.

Il est fondamental que le pédiatre reporte l'IMC calculé sur la courbe spécifique, de façon à détecter très précocement une accélération excessive de la prise pondérale qui conduira à un surpoids, voire une obésité.

### 2. Distribution du tissu adipeux et risque métabolique

**C** Chez l'adulte, une grande importance est attribuée à la distribution du tissu adipeux, avec un risque métabolique augmenté en cas d'obésité viscérale.

En pédiatrie, surtout chez les petits enfants, la distinction est moins nette. Il y a néanmoins des critères simples pour identifier les sujets à risque métabolique.

L'IMC a une valeur très limitée pour définir une obésité en fonction de la distribution du tissu adipeux.

Les critères idéaux sont issus des résultats de la DEXA et de l'IRM, mais ces méthodes sont inappropriées pour la pratique courante.

L'utilisation d'autres paramètres cliniques, notamment la mesure du tour de taille et de l'épaisseur des plis cutanés, est très utile dans ce contexte (cf. infra, « Examen clinique »).

Comme pour tous les paramètres mesurables, les valeurs normales varient en fonction non seulement des différentes ethnies, mais aussi de l'âge et du sexe. Pour les enfants européens, des courbes spécifiques ont été publiées en 2014 issues de la grande cohorte de l'étude IDE-FICS (*Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health EFfects In Children and infantS*).

La simple mensuration du rapport Tour de taille/Taille peut aider à identifier les sujets à plus fort risque métabolique : un rapport Tour de taille/Taille > 0,62 a montré en ce sens une forte valeur prédictive.

### 3. Facteurs de risque pour le développement d'une obésité

**A** Dans une maladie multifactorielle et hétérogène telle que l'obésité, l'identification des éléments pouvant constituer un risque est difficile. Néanmoins, les groupes d'experts s'accordent sur nombreux points (cf. encadré 19.2).

### 4. Obésités secondaires

**B** Rares chez l'enfant, elles ne peuvent pas passer inaperçues car elles s'accompagnent toujours d'un signe très spécifique : **le ralentissement de la vitesse de croissance staturale**. L'obésité commune est souvent accompagnée d'une accélération de la croissance mais jamais d'un ralentissement. Il s'agit là d'un point essentiel dont la présence doit faire rechercher soigneusement une maladie sous-jacente : hypercortisolisme, hypothyroïdie sévère.

Parmi les médicaments couramment utilisés en pédiatrie, certains antiépileptiques peuvent être associés à une prise de poids significative, même si souvent il est difficile de différencier le poids du médicament de celui de la pathologie sous-jacente et de ses conséquences (sédentarité obligée, troubles du comportement alimentaire). Les glucocorticoïdes à fortes doses sont aussi associés à des prises pondérales. Il ne faut en revanche pas attribuer une prise de poids excessive à la prescription ponctuelle de corticoïdes par voie systémique ou inhalée.

#### Encadré 19.2

##### A Situations à risque de développement d'une obésité

Sont considérés comme situations à risque :

- surpoids et obésité parentale, notamment de la mère au début de la grossesse ;
- grossesse : prise de poids excessive, tabagisme maternel, diabète maternel quel que soit son type ;
- excès ou défaut de croissance fœtale (macrosomie/hypotrophie) ; les enfants nés petits pour l'âge gestационnel ont en plus un risque augmenté de complications métaboliques ;
- gain pondéral accéléré dans les deux premières années de vie d'autant plus important que la période de gain pondéral accéléré est longue (importance de la surveillance longitudinale de l'IMC pour détecter un rebond d'adiposité précoce) ;
- difficultés socio-économiques des parents et cadre de vie défavorable ;
- manque d'activité physique et sédentarité ;
- troubles du sommeil (allant d'une désorganisation des rythmes du sommeil à un véritable syndrome des apnées du sommeil) ;
- attitudes inadaptées de l'entourage par rapport à l'alimentation ;
- facteurs psychopathologiques : dépression chez les filles, hyperphagie boulimique ;
- négligences ou abus physiques.

## IV. Complications de l'obésité

**A** Pratiquement toutes les complications de l'obésité connues chez l'adulte peuvent être déjà présentes chez l'enfant, avec l'ajout de retentissements spécifiques sur la croissance, notamment orthopédiques. On peut parler de complications somatiques et de complications psychologiques.

## A. Complications somatiques

### 1. Hypertension artérielle

Dans l'examen clinique d'un enfant en surpoids, la prise de tension a la plus grande importance. Une augmentation de la pression artérielle représente la complication la plus fréquemment rencontrée :

- les valeurs normales varient en fonction de l'âge, du sexe et de la taille du patient : une valeur < 90<sup>e</sup> percentile est considérée comme normale ;
- entre le 97,5<sup>e</sup> et le 97<sup>e</sup> + 10 mmHg, on parle d'HTA limite ;
- au-delà, on parle d'HTA confirmée.

Dans le cadre d'un dépistage de l'hypertension artérielle, surtout chez les enfants et adolescents obèses, on utilise souvent le terme de « tension élevée » pour regrouper toutes les catégories à partir du 90<sup>e</sup> percentile. Il faut aussi tenir compte que, indépendamment du percentile, des valeurs supérieures à 120 mmHg et 80 mmHg respectivement pour la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique nécessitent toujours une prise en charge diagnostique.

### 2. Anomalies du métabolisme du glucose

La survenue d'un vrai diabète de type 2 en tant que conséquence de l'obésité est rare dans la population d'enfants et d'adolescents européens. L'insulinorésistance avec une glycémie normale est néanmoins une complication métabolique très fréquente et représente un élément clé du syndrome métabolique, ainsi que le lien entre l'obésité et d'autres complications métaboliques et cardiovasculaires.

### 3. Dyslipidémie

371

L'augmentation des taux circulants de triglycérides est directement liée à l'insulinorésistance. Une diminution du HDL-cholestérol est aussi fréquemment retrouvée chez les enfants obèses.

### 4. Retentissement hépatique

La stéatose non alcoolique est la manifestation hépatique du syndrome métabolique et, à cause de l'épidémie d'obésité, elle est aujourd'hui considérée comme la forme plus commune de maladie chronique du foie chez l'enfant.

### 5. Complications orthopédiques

À part les rachialgies, gonalgies et les troubles de la statique vertébrale associés à un désalignement des membres inférieurs, toutes très fréquentes dans un contexte d'obésité, une entité particulière doit retenir l'attention du pédiatre : l'éphysiolyse de la tête fémorale.

#### Éphysiolyse de la tête fémorale

Cette maladie touche le plus souvent les garçons en surpoids et comporte un glissement de la tête fémorale au niveau du cartilage de croissance ; toute douleur mécanique de hanche entre 10 et 15 ans doit faire évoquer une éphysiolyse. L'étiologie est multiple, mais la prise rapide de poids est un facteur déclenchant majeur. Les facteurs hormonaux jouent aussi un rôle important, justifiant la fréquence plus importante chez le garçon (2,5/1).

Pour le diagnostic, une radiographie du bassin de face n'est pas suffisante et il faut toujours réaliser un profil soit urétral soit en incidence de Lowenstein.

## B. Retentissement psychologique

**A** Les conséquences psychologiques de l'obésité à l'âge éolutif peuvent être extrêmement lourdes. Une désocialisation progressive s'instaure, pouvant conduire à l'échec scolaire et à un isolement de l'enfant et de l'adolescent. Les conséquences immédiates et sur long terme sont bien évidentes. L'obésité sévère de l'adolescent est également associée à une diminution de la qualité de vie et à une augmentation significative des conduites à risque (fort tabagisme, consommation d'alcool et de drogues, dépression et attitudes suicidaires).

## V. Approche clinique

### A. Interrogatoire

#### 1. Antécédents familiaux d'obésité

Encore plus qu'une prédisposition génétique, la présence d'une obésité sévère dans plusieurs membres de la famille peut faire évoquer des comportements alimentaires à risque ou encore la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque (cf. supra).

#### 2. Antécédents personnels

372

- Le poids et la taille de naissance, toujours considérés en fonction du terme. Les enfants nés petits pour l'âge gestationnel sont plus à risque de développer une obésité grave (associée à des anomalies métaboliques) s'ils présentent un rattrapage pondéral trop rapide.
- L'âge d'apparition du surpoids, notamment en fonction de la survenue du rebond d'adiposité.
- Les circonstances déclenchantes identifiées, spécialement les changements environnementaux (déménagement, divorce des parents).
- Les tentatives antérieures de prise en charge du poids et leur résultat (immédiat, à long terme).

Chez la fille pubère, une place importante est tenue par l'interrogatoire gynécologique. Les troubles des règles, souvent dans un contexte d'hyperandrogénie clinique et/ou biologique, sont plus fréquents chez les filles obèses et nécessitent d'une prise en charge spécialisée.

Un interrogatoire détaillé portant sur le mode de vie (école, sport, cercle d'amis) est très important pour détecter des signes précoce d'un retentissement psychologique du surpoids.

#### 3. Évaluation du comportement alimentaire

Difficile chez l'adulte, l'évaluation du comportement alimentaire est particulièrement délicate chez l'enfant.

La plupart des parents démarrent la consultation manifestant tout leur étonnement face à l'apparente disproportion entre l'apport énergétique et la prise de poids excessive de leur enfant.

À part le mécanisme de « défense psychologique » de déni — on entend souvent réciter la leçon de la parfaite alimentation : un quotidien où les fruits et légumes sont largement représentés, les grignotages inexistant... —, souvent les familles imaginent qu'une obésité ne peut s'instaurer qu'en présence d'écart alimentaires significatifs.

L'instauration d'un surpoids est un processus de longue durée, qui demeure presque invisible pendant des nombreuses années (d'où l'importance de la surveillance de la courbe d'IMC). Un écart quotidien de 120–140 kcal (l'équivalent d'un yaourt au lait entier aux fruits) peut conduire, avec sa répétitivité, à l'accumulation de 5 kg en excès par an.

Des erreurs qualitatives peuvent être facilement mises en évidence, une consommation excessive de sel, par exemple.

Plus qu'un interrogatoire détaillé, risquant de mettre d'emblée une barrière infranchissable entre le médecin, la famille et l'enfant, il est important de préciser les règles d'une hygiène alimentaire correcte.

La recherche de facteurs psychosociaux pouvant augmenter le risque d'obésité est un élément essentiel.

L'interrogatoire doit comporter une recherche des complications de l'obésité, comme des signes évocateurs de syndrome d'apnées du sommeil (céphalées matinales, nycturie, fatigue chronique, diminution du rendement scolaire) ou de complications orthopédiques (douleurs articulaires et/ou musculaires, usure anormale des chaussures).

## B. Examen clinique

En dehors de la mesure du poids et de la taille, toujours en sous-vêtements, sans approximations, l'examen clinique du patient obèse doit comporter :

- la mesure de la pression artérielle, avec un brassard adapté à la circonférence du bras des patients obèses; la hauteur du brassard doit correspondre à deux tiers de celle du bras : un brassard trop petit comporte une surestimation des valeurs et un trop grand une sous-estimation ;
- la mesure du tour de taille : il sera mesuré grâce à un mètre ruban positionné à mi-chemin entre deux points situés entre les dernières côtes et les épines iliaques antéro-supérieures. Les valeurs seuil pour définir l'obésité abdominale varient en fonction de l'éthnie, du sexe et de l'âge (cf. supra); un tour de taille supérieur à 75 cm est toujours pathologique ;
- la mesure des plis cutanés : les équations validées pour l'âge pédiatrique et souvent utilisées sont celles de Slaughter; comme toujours, les valeurs sont à interpréter en fonction des courbes spécifiques pour l'âge, le sexe et la population prise en examen; on peut retenir qu'à partir de l'âge de 5 ans, le pourcentage de masse grasse ne doit pas dépasser 20 % ;
- l'examen dermatologique, qui peut mettre en évidence un acanthosis nigricans, signe clinique d'une insulinorésistance, la présence de vergetures dont les caractéristiques peuvent faire évoquer la présence d'un hypercortisolisme (soupçonné d'abord sur la base d'une croissance staturale pathologique) ou encore un intertrigo ou une mycose, plus fréquents chez les jeunes obèses ;
- la recherche de signes cliniques d'obésités secondaires : c'est un élément essentiel de l'examen clinique. En particulier, il faut reconstruire avec précision les courbes de croissance staturale et pondérale. Les variations pondérales en fonction des différents âges peuvent rendre plus facile la découverte d'un facteur déclenchant, passé inaperçu lors du premier interrogatoire. Remarquer une accélération significative de la prise de poids à l'âge de 7 ans, par exemple, peut faire rappeler aux parents un événement particulier qui s'est produit à cette époque-là.

Un ralentissement de la vitesse de croissance est toujours pathologique chez un enfant obèse.

## C. Examens complémentaires

**A** Chez l'enfant, il n'y a pas lieu de demander des examens en dehors du contexte clinique.

**B** Une insulinorésistance, suspectée à partir de la présence d'acanthosis nigricans, est très souvent retrouvée. De même, il est facile de trouver une augmentation modérée de la TSH qui, chez l'enfant, ne doit pas être interprétée comme une hypothyroïdie infraclinique et ne pose aucune indication au traitement par L-thyroxine. Elle est normalement réversible avec la perte de poids.

Une augmentation des transaminases est le reflet du retentissement hépatique de l'obésité mais, surtout si significative, doit quand même être l'objet d'un diagnostic différentiel.

Une hyperandrogénie biologique est fréquente, avec une correspondance clinique (hirsutisme, troubles des règles).

L'augmentation de l'acide urique est un autre marqueur fréquent du retentissement métabolique de l'obésité.

Tous ces signes ne conduisent pas systématiquement à un traitement pharmacologique, mais confirment la nécessité d'une réduction de l'excès pondéral.

**A** Pour cette raison, sur le plan individuel, la prescription d'un bilan biologique n'est pas recommandée, sauf suspicion clinique précise et dans la perspective d'un traitement autre que diététique.

## VI. Traitement

374

Il est recommandé de dépister tôt et de proposer une prise en charge précoce des enfants qui présentent un surpoids afin d'éviter la constitution d'une obésité persistante à l'âge adulte et la survenue de complications métaboliques.

Comme chez l'adulte, il est recommandé que la prise en charge prenne en compte les principes de l'éducation thérapeutique du patient. Cette prise en charge comprend plusieurs domaines d'intervention avec pour objectif final la modification des comportements. Cette prise en charge prend en compte l'alimentation, l'activité physique, la lutte contre la sédentarité, l'équilibre des rythmes de vie, dont le sommeil, et les aspects psychologiques et socio-économiques.

Il est indispensable que les parents et/ou les adultes responsables de l'enfant ou de l'adolescent soient impliqués dans les interventions. Il est nécessaire d'obtenir l'adhésion de l'enfant ou de l'adolescent et de sa famille sur la prise en charge proposée, et de veiller à ne pas culpabiliser, blesser ou stigmatiser.

### A. Objectifs de la prise en charge

L'objectif de soin est l'amélioration de la qualité de vie physique, mentale et sociale et la prévention des complications.

Il est recommandé d'avoir pour objectif de ralentir la progression de la courbe de corpulence (réduire la pente) :

- chez l'enfant en cours de croissance : l'objectif sera de stabiliser le poids ou de ralentir la prise de poids pendant que la croissance se poursuit;
- chez l'adolescent en fin de croissance : l'objectif sera de stabiliser le poids ou d'en perdre très progressivement.

La perte de poids n'est pas un objectif prioritaire chez l'enfant et l'adolescent en surpoids ou obèse.

Toutefois, une réduction de l'IMC est recommandée dans les situations suivantes :

- obésité avec comorbidités sévères :
- intolérance au glucose ou diabète de type 2 ;
- troubles respiratoires et apnées du sommeil ;
- complications orthopédiques sévères ;
- complications hépatiques sévères ;
- handicap induit par l'obésité (gêne dans la vie quotidienne, incapacité à se déplacer, à assumer des gestes courants de la vie quotidienne, etc.).

## B. Prise en charge

En dehors de protocoles expérimentaux, il n'y a pas de traitement médicamenteux pour l'obésité de l'enfant et donc la prise en charge d'un surpoids déjà instauré est essentiellement diététique et comportementale. La chirurgie bariatrique n'est pas envisageable avant 18 ans, à moins d'être dans une situation exceptionnelle mettant en jeu le pronostic vital. Ces interventions sont alors réalisées dans des centres référents.

Les repères nutritionnels du PNNS pour l'enfant et l'adolescent adaptés à la population générale sont valables pour la majorité des enfants et adolescents en surpoids ou obèses, et il est recommandé de s'y référer afin de garantir la cohérence de la prise en charge.

Les régimes à visée amaigrissante, quelle qu'en soit la nature (hypocalorique ou hyperprotidique, etc.), ne sont pas recommandés car ils sont nocifs et inefficaces à long terme. Leur indication dans des cas exceptionnels relève d'une équipe médicale spécialisée.

Les objectifs de la prise en charge diététique peuvent cibler les choix alimentaires (quantité ou qualité des aliments), le rythme, le nombre et le contexte des prises alimentaires, ainsi que l'amélioration de la perception des sensations alimentaires (faim, satiété, envie, plaisir).

Concernant l'activité physique, le but est d'augmenter l'activité physique (parvenir à cumuler plus de 60 minutes d'activité physique quotidienne modérée à intense) et de réduire la séentarité (limitation du temps d'écran à visée créative).

Un accompagnement psychologique de la démarche sera réalisé par le médecin comportant les dimensions suivantes :

- évaluation et renforcement de la motivation ;
- formulation positive des objectifs ;
- soutien et déculpabilisation ;
- renforcement positif ;
- renforcement des compétences parentales et de la cohérence parentale.

### Points clés

- Le diagnostic de surpoids chez l'enfant repose sur des critères évolutifs.
- La prévention est un élément essentiel dans la prise en charge de l'obésité de l'enfant.
- L'analyse de la courbe d'IMC permet de détecter très précocement une accélération pondérale pathologique.
- Un ralentissement de la courbe de croissance chez un enfant en surpoids est toujours pathologique et doit faire rechercher une origine secondaire de l'obésité.
- Les complications connues chez l'adulte peuvent être présentes déjà depuis le plus jeune âge.
- Le retentissement sur la qualité de vie peut être majeur, portant à des conséquences extrêmement graves chez l'adolescent (déscolarisation, désocialisation, comportements à risque).
- La prise en charge doit prendre en compte les principes de l'éducation thérapeutique du patient et impliquer l'enfant et sa famille dans une démarche d'alliance thérapeutique.
- La prise en charge d'un enfant obèse repose sur la mise en place de mesures hygiéno-diététiques adaptées et personnalisées associées à un soutien psychologique.

**Pour en savoir plus**

---

Nagy P, et al. Percentile reference values for anthropometric body composition indices in European children from the IDEFICS study. *Int J Obes* 2014;38:S15–25.

	Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Synthèse des recommandations de bonne pratique. HAS, janvier 2009. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte</a>
	Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent. HAS, septembre 2011. <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2clics_obesite_enfant_adolescent.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2clics_obesite_enfant_adolescent.pdf</a>

## Connaissances

---

Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Synthèse des recommandations de bonne pratique. HAS, janvier 2009. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte).

Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent. HAS, septembre, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2clics\\_obesite\\_enfant\\_adolescent.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2clics_obesite_enfant_adolescent.pdf); 2011.

376.e1

## Item 255

# Diabète gestationnel

- I. Rappels physiologiques
- II. Prise en charge du diabète connu avant la grossesse, ou diabète prégestationnel
- III. Prise en charge des hyperglycémies découvertes pendant la grossesse (diabète gestationnel, diabète avéré découvert pendant la grossesse)

### *Situations de départ*

- 51 Obésité et surpoids.
- 57 Prise de poids.
- 182 Analyse de la bandelette urinaire.
- 208 Hyperglycémie.
- 209 Hypoglycémie.
- 280 Prescription d'une insulinothérapie, consultation de suivi, éducation d'un patient diabétique de type 1.
- 281 Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient diabétique de type 2 ou ayant un diabète secondaire.
- 304 Dépistage du diabète gestationnel chez une femme enceinte.
- 328 Annonce d'une maladie chronique.
- 352 Expliquer un traitement au patient (adulte, enfant, adolescent).
- 354 Évaluation de l'observance thérapeutique.

Connaissances

377

### *Hiérarchisation des connaissances*

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître la définition, les modalités de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel (DG)	Connaître la définition du diabète gestationnel (versus diabète prégestationnel), indications et modalités du dépistage au 1 <sup>er</sup> et au 2 <sup>e</sup> trimestres, connaître les procédures diagnostiques du diabète gestationnel en fonction de la période de la grossesse
B	Définition	Connaître les complications maternelles, fœtales et néonatales du DG	Connaître les principaux risques fœtaux et maternels associés au diabète gestationnel
A	Définition	Connaître les Facteurs de risque du DG	Connaître les critères de sélection des femmes devant bénéficier d'un dépistage de diabète gestationnel
B	Éléments physio-pathologiques	Connaître l'influence de la grossesse sur la sensibilité à l'insuline et la possibilité de survenue d'un diabète gestationnel en cas de défaut d'adaptation de la sécrétion d'insuline	

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Prise en charge	Connaître les principes de prise en charge basée sur le mode de vie et de recours à l'insulinothérapie	Prise en charge multidisciplinaire. Règles hygiéno-diététiques. Activité physique. Indications de l'insulinothérapie. Modalités de surveillance
B	Prise en charge	Connaître la surveillance obstétricale sauf prise en charge de la MAP	
A	Prise en charge	Connaître les risques métaboliques à long terme	Cf. item 247 (DT2)

Il faut distinguer le diabète gestationnel, qui apparaît typiquement à partir de 24 semaines d'aménorrhée, et le diabète antérieur à la grossesse (diabète prégestationnel). Dans ce cas, la grossesse doit être programmée (préparée, avec des objectifs à atteindre avant de l'autoriser médicalement).

Parfois, le diabète prégestationnel est méconnu avant la grossesse : il s'agit généralement dans ce cas d'un diabète de type 2 (car initialement asymptomatique). Cela justifie un dépistage en début de grossesse chez les femmes à risque.

Les hyperglycémies découvertes pendant la grossesse recouvrent de ce fait à la fois le diabète gestationnel et les diabètes avérés découverts pendant la grossesse.

378

## I. Rappels physiologiques

**B** Après une phase d'anabolisme facilité en début de grossesse avec diminution des glycémies, il existe de manière physiologique en seconde partie de grossesse une insulinorésistance favorisée par les hormones placentaires et l'augmentation des hormones maternelles de contre-régulation glycémique, dont le cortisol. La finalité de cette insulinorésistance est de router les nutriments vers le fœtus pour faciliter son développement en seconde partie de grossesse.

En situation physiologique, l'euglycémie est maintenue grâce à un hyperinsulinisme réactionnel. Si la fonction pancréatique est déficiente, l'insulinosécrétion est insuffisante pour compenser l'insulinorésistance, en particulier en période postprandiale, ce qui conduit à l'apparition d'un diabète gestationnel (donc typiquement en seconde partie de grossesse).

Le glucose, les corps cétoniques, les acides gras libres et les acides aminés passent la barrière hématoplacentaire, contrairement à l'insuline.

Il existe en parallèle une diminution physiologique du seuil rénal de filtration du glucose, d'où l'absence d'intérêt de surveiller la glycosurie pendant la grossesse.

## II. Prise en charge du diabète connu avant la grossesse, ou diabète prégestationnel

### A. Principes

**C** La fécondité de la femme diabétique est normale (à distinguer des fausses couches accrues en cas d'équilibre glycémique insuffisant au moment de la conception). Il convient idéalement qu'une patiente diabétique de type 1 (un tiers des cas) ou de type 2 (deux tiers des cas) qui envisage une grossesse soit prise en charge en période préconceptionnelle. En effet, la gros-

sesse présente des risques supérieurs chez la femme diabétique que chez la femme non diabétique, à la fois pour la mère et pour l'enfant, dominés par :

- l'embryofœtopathie diabétique ;
- l'évolution des complications du diabète chez la mère.

Les objectifs sont de :

- faire le bilan du retentissement du diabète (rechercher les éléments pronostiques pour la grossesse, voire des contre-indications) ;
- fixer et obtenir un contrôle glycémique strict plusieurs semaines avant la conception ( $\text{HbA1c} \leq 6,5\%$  idéalement, mais grossesse possible si  $< 7\%$ ) et pendant les 8 premières semaines de grossesse ;
- modifier le traitement en cours : proposer un traitement par pompe à insuline dans le cas d'un diabète de type 1, débuter une insulinothérapie dans le diabète de type 2 et arrêter les autres hypoglycémiants ;
- adapter les éventuels traitements antihypertenseurs ;
- arrêter les hypolipémiants éventuels ;
- débuter un traitement par folates ;
- anticiper la prise en charge multidisciplinaire de la grossesse.

## B. Risques de la grossesse diabétique

### 1. Risques pour le fœtus

**B** Il existe un lien continu entre des taux d'HbA1c élevés à la conception et le risque de malformations fœtales et d'avortements spontanés précoces (souvent secondaires).

En outre, un contrôle glycémique insuffisant durant la grossesse est associé à un risque accru de macrosomie fœtale (hyperglycémie maternelle responsable d'un hyperinsulinisme foetal ; stockage fœtal sous forme de tissu adipeux) et de mortalité périnatale.

#### En début de grossesse (période d'organogenèse), malformations congénitales et fausses couches spontanées

Elles sont plus fréquentes (incidence multipliée par 3 à 4).

Elles sont directement liées à l'équilibre glycémique en début de grossesse et se constituent au moment de l'organogenèse (c'est-à-dire pendant les 8 premières semaines de la grossesse) : absence de surrisque avec un contrôle glycémique optimal avant la conception et durant les premières semaines, et risque exponentiellement croissant avec l'élévation de l'HbA1c péri-conceptionnelle (20 % si  $\text{HbA1c} > 10\%$ ).

Les conséquences de ces malformations (encadré 20.1) sont les suivantes :

- fausses couches spontanées accrues ;
- mortalité fœtale et néonatale ;
- malformations chez le nouveau-né.

#### Au cours du deuxième trimestre (période de développement fœtal)

L'hyperglycémie maternelle entraîne un hyperinsulinisme foetal qui déclenche un hyperanabolisme fœtal avec les conséquences suivantes :

- macrosomie, avec augmentation du périmètre abdominal principalement ;
- hypoxie tissulaire — d'où la production excessive d'érythropoïétine, qui peut provoquer une polyglobulie et une hyperbilirubinémie ;
- retard de la maturation pulmonaire ;
- hypertrophie cardiaque septale.

**Encadré 20.1****B Malformations congénitales**

Voici quelques caractéristiques de ces malformations :

- malformations cardiaques (le plus souvent) :
  - persistance du canal artériel;
  - communication interventriculaire;
  - coarctation aortique;
- malformations neurologiques :
  - spina bifida;
  - hydrocéphalie;
  - anencéphalie;
- malformations rénales;
- syndrome de régression caudale, exceptionnel.

**Au cours du troisième trimestre**

Il existe un risque de mort fœtale multiplié par 2 à 3, surtout en fin de grossesse, en lien avec la macrosomie, les anomalies du rythme cardiaque fœtal, le retard de maturation pulmonaire mais surtout des anomalies de la vascularisation placentaire.

**Autour de l'accouchement**

Le diabète prégestationnel est associé à une augmentation de la prématurité et des césariennes. On redoutera :

- un traumatisme fœtal secondaire à la macrosomie (dystocie des épaules);
- une hypoglycémie sévère du nouveau-né (nouveau-né hyperinsulinique avec disparition de l'apport de glucose maternel);
- une hypocalcémie (carence brutale des apports maternels chez ces enfants en hyperanabolisme);
- une hyperbilirubinémie/polyglobulie (secondaire à l'hypoxie);
- une détresse respiratoire transitoire par retard de résorption du liquide amniotique;
- une maladie des membranes hyalines.

**2. Risques chez la mère diabétique**

La grossesse aggrave les complications microvasculaires.

**Rétinopathie**

La rétinopathie peut être aggravée par la grossesse. Elle apparaît rarement sur une rétine normale.

Elle doit être dépistée avant la grossesse ou au tout début, puis tous les trimestres en l'absence d'anomalie, tous les mois en cas de rétinopathie. Il convient également de rechercher un œdème maculaire.

**C** L'angiographie rétinienne et le traitement par laser ne sont pas contre-indiqués mais le mieux est le traitement préalable d'une rétinopathie proliférative. Seule une rétinopathie proliférative floride non traitée représente une contre-indication à la grossesse et éventuellement au maintien de la grossesse (décision à prendre avec l'ophtalmologue et la patiente).

Une rétinopathie proliférative peut également justifier d'un accouchement facilité (accouchement par voie basse possible sans efforts expulsifs en raison du risque d'aggravation lors des efforts de poussée).

## Néphropathie

**B** Le dépistage se fait par le dosage de la créatininémie et du rapport albuminurie/créatininurie (A/C). La néphropathie peut apparaître ou s'aggraver pendant la grossesse mais, en général, l'aggravation est transitoire si la fonction rénale est préalablement normale. Les facteurs de risque sont les suivants :

- HTA ;
- mauvais équilibre glycémique ;
- rétinopathie évoluée au départ ;
- ancienneté du diabète (donc plus fréquemment en cas de diabète de type 1).

**C** La microalbuminurie augmente physiologiquement durant la grossesse mais revient le plus souvent au niveau antérieur à la grossesse 3 mois après l'accouchement.

L'insuffisance rénale entraîne des risques importants d'hypotrophie fœtale et de prééclampsie. Une insuffisance rénale préexistante à la grossesse est associée à la mortalité fœtale in utero dans 50 % des cas. Les risques obstétricaux sont accrus et concernent le retard de croissance in utero, l'accouchement prématuré et la toxémie gravidique.

Dans tous les cas, il convient de prendre en charge l'hypertension artérielle associée. Les traitements néphroprotecteurs (IEC et sartans) sont contre-indiqués en période préconceptionnelle et pendant la grossesse en raison de leur tératogénicité avec notamment une toxicité rénale.

## Coronaropathie

**B** Elle est exceptionnelle, mais gravissime. Elle reste une contre-indication absolue à la grossesse car il existe un risque vital pour la mère. Elle doit être dépistée en cas de diabète ancien avec des complications microvasculaires : ECG de repos systématique et recherche d'ischémie myocardique (épreuve d'effort ou autre examen) au moindre doute.

## Neuropathie

Aucune donnée n'est disponible concernant l'évolution d'une neuropathie périphérique ou autonome pendant la grossesse.

## Risque infectieux

Le risque d'infection urinaire est majoré, avec risque de pyélonéphrite et de décompensation diabétique (acidocétose pour le diabète de type 1), justifiant une recherche d'infection urinaire et une prise en charge rapide au cours de la grossesse.

## Hypertension artérielle et prééclampsie

Elle survient dans 25 à 30 % des grossesses diabétiques.

**C** Si elle survient à 20 SA, l'HTA est probablement antérieure à la grossesse ; si elle apparaît après 20 SA, il y a un risque de toxémie gravidique ou prééclampsie, dont le risque est d'autant plus accru qu'il existe des complications microvasculaires du diabète (surtout une néphropathie). Comparativement à la population non diabétique, le risque de prééclampsie est multiplié par 6 au cours du diabète de type 1, par 4 au cours du diabète de type 2. Il s'agit d'une complication grave pour la mère et l'enfant, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Cette complication impose d'utiliser des antihypertenseurs non contre-indiqués chez la femme enceinte, et justifie le plus souvent de déclencher l'accouchement.

## Dysthyroïdies auto-immunes

**B** La femme diabétique de type 1 est plus exposée au risque de dysfonction thyroïdienne (à dépister systématiquement en préconceptionnel et en début de grossesse).

### 3. Prise en charge de la patiente diabétique avant et pendant la grossesse

#### Avant la grossesse

- C Programmation de la conception, sous contraception efficace, visant la normalisation des glycémies : objectif glycémique préprandial entre 0,70 et 1,20 g/l et 2 heures après les repas entre 1,00 et 1,40 g/l, avec HbA1c au moment de la conception idéalement  $\leq 6,5\%$ . Pour les utilisatrices de la mesure continue du glucose, l'objectif est d'avoir plus de 50 % voire 70 % du temps dans la cible entre 0,70 et 1,80 g/l sur 14 jours. Une insulinothérapie intensifiée (basal-bolus ou pompe sous-cutanée) sera nécessaire, y compris dans le diabète de type 2. Tous les autres hypoglycémiants sont arrêtés en préconceptionnel.
- Dépistage systématique des complications du diabète, et d'une thyroïdite auto-immune en cas de diabète de type 1.
- Adaptations des traitements associés si besoin.

Cette prise en charge est essentielle pour prévenir l'embryofœtopathie. La patiente est informée des risques de complications et du rythme de suivi. Le bilan et la prise en charge de la femme diabétique avant la grossesse sont répertoriés dans le tableau 20.1.

**Tableau 20.1. C Bilan et prise en charge de la femme diabétique avant la grossesse.**

1	Mesure de l'HbA1c avec un objectif $\leq 6,5\%$
2	Insulinothérapie avec arrêt des autres hypoglycémiants
3	Fond d'œil, ou rétinographie
4	Mesure de la créatininémie, rapport Albumine/Créatinine urinaires
5	Arrêt des IEC et des sartans si prescrits (utilisation d'antihypertenseurs autorisés pendant la grossesse)
6	ECG de repos
7	Explorations cardiaques complémentaires si suspicion clinique de coronaropathie ou si risque cardiovasculaire augmenté (notamment diabète ancien avec microangiopathie)
8	Arrêt des statines et des fibrates
9	Recherche de foyers infectieux (stomatologique ++, urinaire)
10	Supplémentation en folates qui doit être poursuivie jusqu'au 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse (diminution des malformations neurologiques)
11	Doser le niveau de TSH dans le sang en cas de diabète de type 1

(Source : CEEDEMM, 2021.)

382

#### Pendant la grossesse

##### Équilibre glycémique

- Essentiel quel que soit le type de diabète.
- Besoins en insuline modifiés : diminution en début de grossesse, puis augmentation en raison de l'insulinorésistance, puis chute brutale après l'accouchement.
- Diabète de type 2 : dès que le diagnostic de grossesse est posé, si cela n'a pas été fait avant, les hypoglycémiants oraux et les analogues du GLP-1 doivent être interrompus avec un relais par une insulinothérapie qui sera adaptée en fonction des profils glycémiques.
- Mesurer six glycémies capillaires par jour, avec pour objectifs glycémiques :
  - à jeun et avant repas de 0,60 à 0,90 g/l;
  - postprandial (1 heure)  $< 1,40$  g/l ou (2 heures)  $< 1,20$  g/l;

- Et/ou mesure continue du glucose interstitiel, l'objectif étant d'avoir plus de 70 % (diabète de type 1) ou 90 % (diabète de type 2) du temps dans la cible entre 0,63 et 1,40 g/l sur 14 jours.
- Danger maternofoetal en cas d'acidocétose : recherche systématique de la cétonémie ou de la cétonurie si la glycémie est > 2 g/l.
- Dosage de l'HbA1c une fois tous les trimestres ; c'est un moins bon reflet de l'équilibre glycémique pendant la grossesse qu'en dehors, en raison des modifications de l'hématopoïèse liées à la grossesse.

### **Alimentation**

**B** L'apport calorique ne doit pas être inférieur à 1 600 kcal par jour aux deuxième et troisième trimestres. L'alimentation est répartie le plus souvent en trois repas avec éventuellement des collations si besoin (fractionnement alimentaire).

### **Surveillance régulière des complications et des comorbidités**

- Poids.
- Pression artérielle.
- Fond d'œil ou rétinographie tous les 3 mois (ou une fois par mois en cas de rétinopathie avérée).
- Bandlette urinaire (pour recherche d'acétone et d'albumine) ou recherche de cétonémie notamment si la glycémie est ≥ 2 g/l.

### **Surveillance obstétricale**

Les mesures à prendre sont répertoriées dans le tableau 20.2.

**C** En cas de menace d'accouchement prématuré, ne pas utiliser les bêtamimétiques qui sont contre-indiqués en raison du risque d'acidocétose ; si une tocolyse est nécessaire, préférer les inhibiteurs calciques ou l'atosiban ; il n'y a pas de contre-indication à une corticothérapie pour accélérer la maturation pulmonaire mais elle est à effectuer en hospitalisation sous couvert d'une insulinothérapie optimisée avec surveillance glycémique intensive (++) .

## **4. Accouchement et post-partum**

### **Accouchement**

Les mesures à prendre sont répertoriées dans le tableau 20.2.

L'accouchement est volontiers programmé après 38 SA, par voie basse ou césarienne en fonction des conditions obstétricales. L'expulsion sera facilitée s'il existe une rétinopathie sévère.

La patiente est traitée par insulinothérapie (si besoin par voie intraveineuse à la seringue électrique) et perfusion de sérum glucosé, avec une surveillance glycémique horaire car l'hyperglycémie maternelle est la cause principale de l'hypoglycémie néonatale.

### **Après l'accouchement**

L'allaitement est recommandé.

L'insulinorésistance physiologique disparaissant, les besoins en insuline diminuent dès l'accouchement :

- en cas de diabète de type 1 : on poursuit bien sûr l'insulinothérapie mais en reprenant les doses antérieures à la grossesse, sinon en diminuant de 50 % les doses de fin de grossesse ;
- en cas de diabète de type 2 : reprise du traitement antérieur et donc éventuellement des hypoglycémiants oraux, sauf en cas d'allaitement (l'insuline est alors poursuivie sans reprise des hypoglycémiants oraux).

L'allaitement augmente le risque d'hypoglycémie maternelle : il convient dans ce cas d'adapter l'insulinothérapie et de contrôler la glycémie avant et après la tétée.

**Tableau 20.2.** **B** Surveillance d'une femme diabétique lors d'une grossesse (diabète de type 1 et de type 2).

Diabétologue	Obstétricien*
<b>Début de la grossesse</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fond d'œil</li> <li>– HbA1c, autosurveillance glycémique (carnet)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Échographie à 12–14 SA : donne le terme</li> </ul>
<b>Suivi de la grossesse</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Consultation présentielle, au moins 1 fois par mois :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• poids, PA</li> <li>• bandelette urinaire</li> <li>• HbA1c tous les 2 à 3 mois</li> <li>• fond d'œil au moins 1 fois par trimestre voire 1 fois par mois si rétinopathie</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Échographie à 22–24 SA : morphologie + échographie cardiaque</li> <li>– Échographie à 32–34 SA :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• biométrie (croissance)</li> <li>• structure placentaire</li> <li>• liquide amniotique</li> <li>• recherche d'une cardiomyopathie hypertrophique</li> </ul> </li> <li>– Surveillance du rythme cardiaque fœtal à partir de 32 SA</li> </ul>
<b>Accouchement</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adaptation de l'insulinothérapie (IVSE si besoin)</li> <li>– Surveillance spécifique de l'enfant en post-partum : dépistage et traitement des hypoglycémies néonatales avec surveillance de la glycémie capillaire de l'enfant pendant 48 heures</li> <li>– Traitement du diabète après l'accouchement :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• diabète de type 1 : besoin en insuline diminué (50 % de la dose de fin de grossesse);</li> <li>• diabète de type 2 : si allaitement, poursuivre l'insuline si les objectifs ne sont pas atteints par diététique seule ; si pas d'allaitement, reprise des hypoglycémiants oraux à posologie antérieure à la grossesse</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Césarienne non systématique</li> <li>– Accouchement déclenché le plus souvent en raison du risque de souffrance fœtale en fin de grossesse (mortalité fœtale in utero augmentée)</li> </ul>

\* Maternité équipée d'un service de néonatalogie.

(Source : CEEDMM, 2021.)

### III. Prise en charge des hyperglycémies découvertes pendant la grossesse (diabète gestationnel, diabète avéré découvert pendant la grossesse)

#### A. Définition des hyperglycémies découvertes pendant la grossesse

**A** Les hyperglycémies découvertes pendant la grossesse sont des troubles de la tolérance glucidique de sévérité variable, débutant ou diagnostiqués pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement et l'évolution dans le post-partum.

Ces hyperglycémies regroupent le **diabète gestationnel** (lié uniquement à la grossesse) et un **diabète se déclarant pendant la grossesse** ou un **diabète préexistant mais méconnu** (diabète avéré découvert pendant la grossesse). Les critères en faveur d'un diabète avéré sont des glycémies lors de la charge en glucose définissant le diabète en dehors de la grossesse (cf. infra) pendant la grossesse et/ou en post-partum.

La prévalence des diabètes gestationnels pris en charge est actuellement d'environ 10 % de l'ensemble des grossesses en France.

## B. Risques

**B** Si le diabète n'est lié qu'à la grossesse, il apparaît classiquement en seconde partie de grossesse (période d'insulinorésistance « physiologique ») et n'entraîne donc pas de risque de malformations fœtales car la glycémie était normale au moment de l'organogenèse.

Les données disponibles sur les complications maternelles des hyperglycémies découvertes pendant la grossesse indiquent essentiellement des risques de prééclampsie et de césarienne qui sont corrélés de façon positive et linéaire au degré de l'hyperglycémie maternelle. Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque de prééclampsie et de césarienne, indépendamment de l'hyperglycémie maternelle.

En revanche, les risques de complications fœtales et néonatales liées à l'hyperinsulinisme réactionnel du fœtus sont les mêmes que dans le diabète prégestationnel, avec en particulier la macrosomie, également favorisée par le statut pondéral maternel, la prise de poids pendant la grossesse et la multiparité. En effet, il existe une relation linéaire et continue entre le poids de naissance et le niveau de glycémie maternelle. Cette macrosomie est le facteur explicatif de la plupart des complications rapportées en fin de grossesse en cas de diabète gestationnel.

385

## C. Dépistage du diabète gestationnel

### 1. Qui dépister ?

**A** En France, il est recommandé de réaliser un dépistage sélectif (et non systématique) et donc de rechercher un diabète gestationnel chez les patientes qui ont au moins un facteur de risque parmi les suivants :

- âge supérieur ou égal à 35 ans ;
- index de masse corporelle supérieur ou égal à  $25 \text{ kg/m}^2$  en début de grossesse ;
- antécédent de diabète gestationnel ;
- antécédent d'enfant macrosome ;
- antécédent de diabète de type 2 chez un ou plusieurs apparentés du premier degré (père, mère, frères, sœurs).

NB : Le diabète de type 1 chez les apparentés n'est pas un facteur de risque de diabète gestationnel ; le premier degré désigne habituellement père, mère et enfants.

### 2. Quand et comment dépister ?

#### En début de grossesse

Le dépistage en début de grossesse, avant que l'insulinorésistance augmente, a pour objectif de ne pas méconnaître un diabète de type 2 préexistant à la grossesse mais méconnu, qui est associé à une morbidité maternofœtale importante.

Un dosage de glycémie à jeun est préconisé :

- une glycémie à jeun entre 0,92 et 1,25 g/l fait poser le diagnostic de « diabète gestationnel précoce » ;
- une glycémie à jeun  $\geq 1,26 \text{ g/l}$  définit un « diabète avéré découvert pendant la grossesse » (supposé correspondre à un diabète de type 2 méconnu avant la grossesse).

Un diabète gestationnel précoce ou un diabète avéré découvert pendant la grossesse conduit à une prise en charge immédiate, sans nécessité d'un nouveau dépistage après 24 SA.

#### Entre 24 et 28 SA

L'insulinorésistance augmente à ce terme et justifie un nouveau dépistage chez une femme présentant au moins un facteur de risque, si la glycémie à jeun initiale était  $< 0,92 \text{ g/l}$  (ou non

réalisée). Il convient de réaliser une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à 75 g de glucose avec mesure de la glycémie à jeun, à 1 heure et à 2 heures.

Les seuils pour poser le diagnostic de diabète gestationnel après HGPO 75 g sont les suivants :

- glycémie à jeun entre 0,92 g/l et 1,25 g/l [entre 5,1 mmol/l et 6,9 mmol/l];
- et/ou glycémie à 1 heure  $\geq 1,80$  g/l [ $\geq 10,0$  mmol/l];
- et/ou glycémie à 2 heures entre 1,53 g/l et 1,99 g/l [entre 8,5 mmol/l et 11 mmol/l].

Une seule valeur supérieure ou égale à ces normes suffit pour poser le diagnostic de « diabète gestationnel ».

Si la glycémie est  $\geq 1,26$  g/l à jeun et/ou  $\geq 2,0$  g/l 2 heures après la charge, il s'agit d'un « diabète avéré découvert pendant la grossesse ».

### Plus tardivement

Un nouveau dépistage peut être réalisé si une hyperglycémie non identifiée auparavant est suspectée devant une macrosomie ou un hydramnios.

### En pratique

- En début de grossesse et en présence de facteurs de risque, le diagnostic de diabète gestationnel est posé si la glycémie à jeun est  $\geq 0,92$  g/l. Dans cette situation, il convient de débuter d'emblée la prise en charge thérapeutique. Il n'est pas nécessaire de réaliser une HGPO entre 24 et 28 SA.
- Entre 24 et 28 SA, chez une patiente avec facteur de risque chez qui la glycémie à jeun en début de grossesse était  $< 0,92$  g/l ou en l'absence de glycémie à jeun réalisée, il convient d'effectuer une HGPO. Les seuils retenus pour poser le diagnostic de diabète gestationnel sont les seuils précédemment cités.

386

Les modalités de dépistage et de diagnostic des hyperglycémies découvertes pendant la grossesse sont résumées dans la [figure 20.1](#).

## D. Traitement du diabète gestationnel

**B** La prise en charge intensive du diabète gestationnel découvert après 24 SA permet de réduire les complications maternelles, fœtales et néonatales.

### 1. Diététique

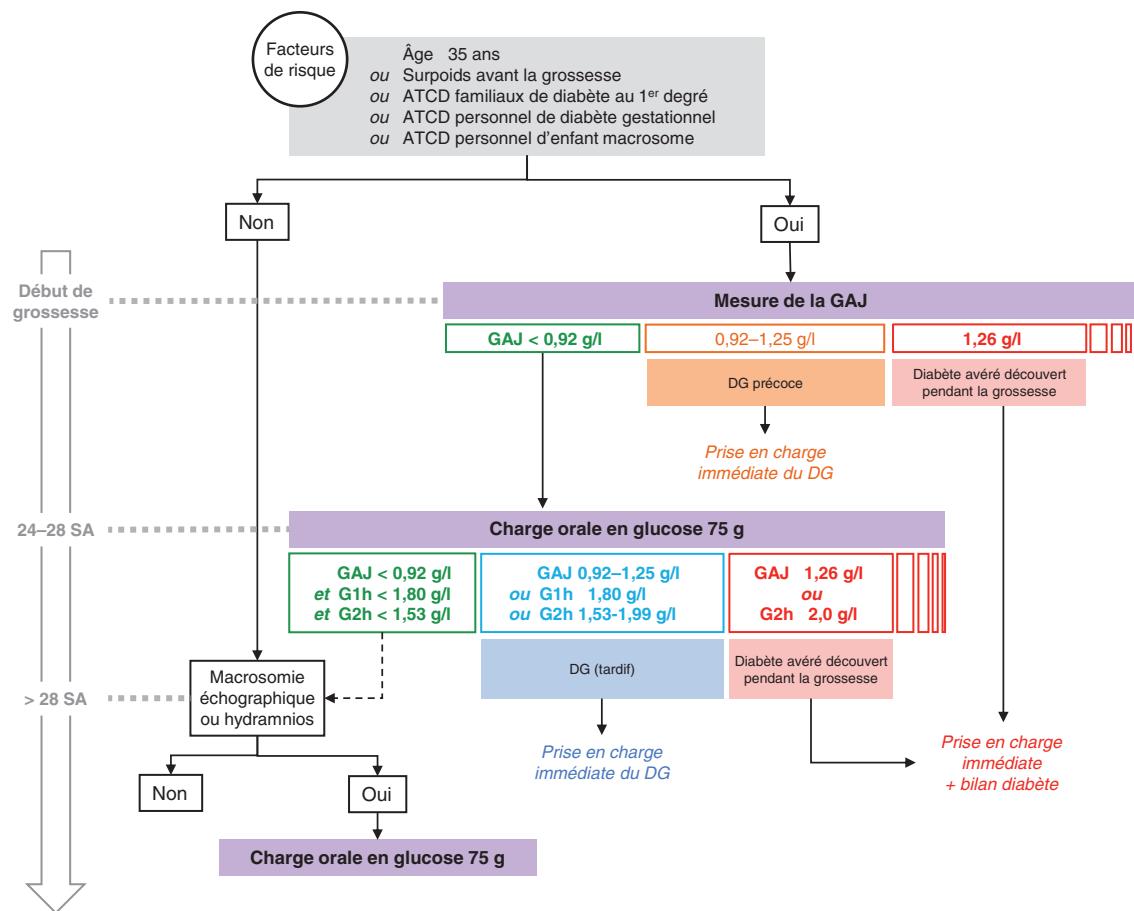
Les recommandations existantes conseillent un apport calorique quotidien de :

- 30 à 35 kcal/kg de poids chez la femme de poids normal;
- 25 kcal/kg de poids chez la femme en surpoids ou obèse.

Dans tous les cas, il ne faut pas descendre en dessous de 1 600 kcal par jour.

Le fractionnement de l'alimentation en trois repas et deux à trois collations a pour but de répartir l'apport glucidique dans la journée pour contrôler la glycémie postprandiale tout en maintenant un apport nutritionnel satisfaisant.

Le pourcentage de glucides recommandé dans l'apport calorique total se situe entre 40 et 50 %. Il n'y a pas de consensus pour la proportion de lipides et protides. Toutefois, une restriction protéique n'est pas souhaitable au cours de la grossesse.



**Fig. 20.1. A** Stratégie de dépistage des hyperglycémies découvertes pendant la grossesse.

GAJ : glycémie à jeun, G1h : glycémie à 1 heure, G2h : glycémie à 2 heures, ATCD : antécédent, DG : diabète gestationnel, SA : semaine d'aménorrhée. (Source : CEEDMM, 2021, d'après les Recommandations CNGOF-SFD, 2010.)

## 2. Activité physique

Une activité physique modérée et régulière (30 minutes trois à cinq fois par semaine) est recommandée en dehors de contre-indications obstétricales.

## 3. Autosurveillance glycémique

L'autosurveillance glycémique pluriquotidienne à domicile est recommandée : initialement six fois par jour (trois glycémies préprandiales et trois glycémies postprandiales) ; puis au minimum 4 fois par jour : le matin à jeun et après chacun des trois repas.

Il est recommandé d'avoir une glycémie < 0,95 g/l avant les repas, < 1,20 g/l en postprandial (2 heures après le début des repas).

Il n'est pas recommandé de mesurer l'HbA1c au cours du diabète gestationnel.

## 4. Insuline

L'insuline est indiquée dès que les objectifs glycémiques ne sont pas atteints grâce aux mesures hygiéno-diététiques. Tous les autres hypoglycémiants oraux sont contre-indiqués en France.

L'insulinothérapie est adaptée aux profils glycémiques : analogue de l'insuline rapide avant les repas pour lesquels les glycémies postprandiales restent élevées, insuline semi-lente (NPH) ou analogue d'action prolongée si les glycémies préprandiales sont élevées.

## E. Après l'accouchement

### 1. Post-partum

**A** L'insuline est arrêtée et les glycémies sont surveillées pendant une journée pour s'assurer qu'un diabète antérieur à la grossesse n'a pas été méconnu.

Un dépistage d'une anomalie de la glycorégulation est recommandé avant la consultation postnatale afin d'identifier les femmes diabétiques de type 2 ou présentant un prédiabète (hyperglycémie modérée à jeun et/ou intolérance au glucose) (cf. Item 245 – Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte). Une mesure de la glycémie à jeun est l'option la plus pratique bien que moins sensible que la réalisation d'une charge en glucose.

En cas de diabète, une prise en charge spécifique sera débutée. En cas de prédiabète, les mesures de prévention du diabète seront renforcées (cf. Item 245).

### 2. À plus long terme

- Pour les femmes ayant présenté une hyperglycémie découverte pendant la grossesse, le risque de développer une hyperglycémie (prédiabète ou diabète) à 10 ans est de 50 %, le risque de diabète de type 2 étant d'environ 10 %. Le risque augmente avec l'âge et un dépistage par mesure de la glycémie à jeun est préconisé tous les 1 à 3 ans suivant le niveau de risque (cf. Item 245).
- Pour ses descendants, il existe un risque augmenté :
  - d'obésité dans l'enfance et l'adolescence;
  - de diabète de type 2;
  - et d'HTA dès l'adolescence.

388

#### Points clés

- Il est recommandé de dépister les hyperglycémies découvertes pendant la grossesse/diabète gestationnel en présence d'au moins un facteur de risque dès la première consultation prénatale et au 6<sup>e</sup> mois de la grossesse en cas de dépistage négatif à la première consultation.
- Le traitement repose sur les mesures hygiéno-diététiques (intervention diététique et activité physique) et, si besoin, une insulinothérapie.
- Les autres hypoglycémiants sont contre-indiqués au cours de la grossesse.
- Les femmes ayant fait un diabète gestationnel sont à très haut risque de devenir diabétique de type 2 et par conséquent d'excellentes candidates à la prévention du diabète, notamment en cas de prédiabète en post-partum précoce.

### Pour en savoir plus



Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Société francophone du diabète. Diabète gestationnel. Recommandations. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2010; (8 Suppl 2) : S139, S338-42.

[https://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/RPC\\_DIABETE\\_2010.pdf](https://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/RPC_DIABETE_2010.pdf)

## Connaissances

---

Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Société francophone du diabète. Diabète gestationnel. Recommandations. J Gynecol Obstet

Biol Reprod (Paris) 2010;8 Suppl 2):S139. S338–42.  
[https://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/RPC\\_DIABETE\\_2010.pdf](https://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/RPC_DIABETE_2010.pdf).

388.e1

# Item 267

## Désordres hydroélectrolytiques : hypocalcémie, dyskaliémie, hyponatrémie

### Hypocalcémie

- I. Diagnostic clinique
- II. Examens complémentaires à réaliser devant une hypocalcémie
- III. Causes de l'hypocalcémie
- IV. Traitement de l'hypocalcémie

### Hyperkaliémie, hypokaliémie : causes endocrines

- I. Hyperkaliémie
- II. Hypokaliémie

### Hyponatrémies d'origine endocrinienne, SIADH

- I. Définition
- II. Physiopathologie de l'hormone antidiurétique, ou vasopressine
- III. Diagnostic positif du SIADH
- IV. Diagnostic différentiel d'une hyponatrémie
- V. Diagnostic étiologique d'un SIADH
- VI. Traitement de l'hyponatrémie

### Situations de départ

- 17 Amaigrissement.
- 21 Asthénie.
- 24 Bouffées de chaleur.
- 25 Hypersudation.
- 26 Anomalies de la croissance staturo-pondérale.
- 42 Hypertension artérielle.
- 50 Malaise/perte de connaissance.
- 61 Syndrome polyuro-polydypsique.
- 113 Puberté précoce ou retardée.
- 118 Céphalée.
- 138 Anomalie de la vision.
- 165 Palpitations.
- 182 Analyse de la bandelette urinaire.
- 194 Analyse du bilan thyroïdien.
- 200 Dyscalcémie.
- 201 Dyskaliémie.
- 202 Dysnatrémie.
- 209 Hypoglycémie.
- 226 Découverte d'une anomalie du cerveau à l'examen d'imagerie médicale.
- 266 Consultation de suivi d'un patient polymédiqué.

- 279 Consultation de suivi d'une pathologie chronique.
- 282 Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient hypertendu.
- 306 Dépistage et prévention ostéoporose.
- 328 Annonce d'une maladie chronique.
- 352 Expliquer un traitement au patient (adulte, enfant, adolescent).
- 354 Évaluation de l'observance thérapeutique.

### *Hiérarchisation des connaissances*

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Diagnostic positif	Connaître les indications de la gazométrie*	Connaître les situations où il est nécessaire de réaliser des GDS artériels (choc, insuffisance respiratoire aiguë) et veineux (suspicion d'acido-cétose)
B	Éléments physio-pathologiques	Connaître les mécanismes de régulation de l'équilibre acide-base*	
A	Définition	Savoir définir un trouble acido-basique, son caractère métabolique ou ventilatoire*	Connaître les situations nécessitant une gazométrie artérielle (choc, souffrance tissulaire, insuffisance respiratoire aiguë et chronique, diabète décompensé, intoxications responsables d'acidose métaboliques)
A	Identifier une urgence	Connaître les anomalies cliniques graves à rechercher*	
A	Démarche diagnostique	Savoir faire le diagnostic d'une acidose métabolique liée à une insuffisance rénale, diarrhée, acidose lactique, acidocétose*	Savoir prendre en compte le contexte clinique et connaître la valeur d'orientation diagnostique du trou anionique plasmatique
B	Démarche diagnostique	Savoir rechercher les causes toxiques et les acidoses tubulaires*	Savoir identifier le caractère non adapté de la réponse rénale (notion de trou anionique urinaire)
A	Étiologie	Connaître les principales causes d'acidose respiratoire*	
B	Prise en charge	Savoir corriger une acidose métabolique chronique*	Savoir prescrire une alcalinisation dans le contexte d'une maladie rénale chronique
B	Prise en charge	Connaître la prise en charge des troubles acido-basiques aigus sévères*	Connaître les principaux traitements symptomatiques et savoir orienter le patient dans le service adapté
B	Éléments physio-pathologiques	Connaître les principes de la régulation de la kaliémie	
A	Définition	Connaître les indications de prescription d'une kaliémie et définition de l'hyperkaliémie	
B	Diagnostic positif	Symptomatologie clinique de l'hyperkaliémie	
A	Examens complémentaires	Connaître les anomalies ECG associées à l'hyperkaliémie	
A	Étiologie	Connaître les principales étiologies des hyperkaliémies	Insuffisance rénale, acidose métabolique, médicaments (apports en sel de K, BSRA, épargneurs de K, triméthoprime, AINS, héparine...)

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Prise en charge	Connaître le principe du traitement d'urgence de l'hyperkaliémie sévère	Devant une hyperkaliémie présentant des signes de gravité (modifications ECG/niveau d'hyperkaliémie), savoir administrer des sels de Ca et un schéma insuline-glucose, savoir prendre un avis spécialisé pour l'indication d'une EER
B	Prise en charge	Connaître les autres possibilités de traitement d'urgence de l'hyperkaliémie sévère	Savoir utiliser les bêta-mimétiques et les principes de l'utilisation du bicarbonate de Na
A	Prise en charge	Connaître le traitement de l'hyperkaliémie chronique modérée	Diététique, résines échangeuses, éviction des médicaments à risque
A	Définition	Connaître les indications de prescription d'une kaliémie et définition de l'hypokaliémie	
A	Diagnostic positif	Connaître les symptômes cliniques de l'hypokaliémie	Reconnaître les signes musculaires de l'hypokaliémie
A	Examens complémentaires	Connaître les anomalies ECG associées à l'hypokaliémie	
A	Étiologie	Connaître les principales étiologies des hypokaliémies	Connaître les principales causes d'hypokaliémie avec pertes extra-rénales (diarrhées) et rénales selon la présence ou non d'une HTA (arbre diagnostique)
A	Prise en charge	Connaître le principe du traitement d'urgence de l'hypokaliémie sévère	Savoir supplémenter un patient hypokaliémique
A	Définition	Connaître les indications de prescription et les seuils de définitions de la sévérité d'une hyponatrémie	
B	Éléments physiopathologiques	Comprendre les mécanismes de l'hyponatrémie	Notion d'hypo-osmolalité et d'hyperhydratation cellulaire
A	Identifier une urgence	Connaître les symptômes de gravité de l'hyponatrémie	Connaître les signes dits modérément sévères et sévères
A	Étiologie	Connaître les principales étiologies des hyponatrémies	Savoir raisonner en s'appuyant sur l'osmolalité urinaire et l'évaluation du volume extracellulaire, savoir identifier les hyponatrémies liées à des apports hypotoniques, savoir les principaux critères diagnostiques du SIADH et en connaître les principales causes, les hyponatrémies associées à un stimulus hypovolémique de l'ADH induit par les diurétiques, associés à l'insuffisance cardiaque et à la cirrhose (arbre diagnostique)
A	Prise en charge	Connaître les principes du traitement des hyponatrémies en fonction de la sévérité des symptômes	Évaluer le degré d'urgence en fonction des symptômes cliniques, connaître les principes de la restriction hydrique et des règles de correction (rythme et stratégie d'apports éventuels en osmoles)

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Prise en charge	Connaître le principal risque de la correction rapide des hyponatrémies	Connaître le risque de myélinolyse centro-pontine (MCP)
A	Définition	Savoir diagnostiquer une hypernatrémie*	Notion d'hyperosmolalité et de déshydratation cellulaire
B	Éléments physio-pathologiques	Comprendre les mécanismes de l'hypernatrémie*	
A	Identifier une urgence	Connaître les symptômes de gravité de l'hypernatrémie*	
A	Étiologie	Connaître les principales étiologies des hypernatrémies*	Connaître les principales causes de déshydratation intracellulaire (et de diabète insipide) notamment chez le sujet âgé (arbre diagnostique d'une hypernatrémie)
A	Prise en charge	Connaître les principes du traitement des hypernatrémies*	Connaître les stratégies de réhydratation en fonction de l'état du volume extracellulaire
A	Définition	Savoir dans quelles circonstances doit être prescrite une calcémie et définir l'hypocalcémie	Seuil, interprétation en fonction de l'albuminémie, calcémie ionisée
B	Éléments physio-pathologiques	Comprendre les mécanismes de l'hypocalcémie	
A	Diagnostic positif	Connaître les principaux signes cliniques associés à l'hypocalcémie	
B	Examens complémentaires	Connaître les principales anomalies ECG associées à l'hypocalcémie	Espace QT et risque de troubles du rythme
A	Examens complémentaires	Connaître les principaux examens complémentaires utiles au diagnostic étiologique de l'hypocalcémie	
A	Étiologie	Connaître les principales étiologies des hypocalcémies (arbre diagnostique)	Insuffisance rénale chronique, hypoparathyroïdie post-chirurgie, post-radiothérapie
A	Prise en charge	Connaître les principes du traitement des hypocalcémies	Connaître les principes de l'administration d'une supplémentation en calcium et en vitamine D

## Hypocalcémie

**A** Le diagnostic d'hypocalcémie repose sur le dosage de la calcémie totale associé à celui de la protidémie ou de l'albuminémie, en particulier en cas d'altération de l'état général. En effet, une hypoprotidémie entraîne une fausse hypocalcémie, car le calcium circule lié à l'albumine dans le sang.

L'hypocalcémie est habituellement définie par un seuil  $<2,20 \text{ mmol/l [}88 \text{ mg/l]}\text{.}$  Ce seuil peut toutefois varier en fonction de la limite inférieure de la calcémie pour les normes du laboratoire.

**B** Chez l'adulte, la calcémie est déterminée par un état d'équilibre entre l'absorption intestinale, la résorption osseuse et l'excrétion rénale; pendant l'enfance, s'y ajoute l'accrétion osseuse liée à la croissance. Les flux de calcium sont finement régulés par deux hormones calciotropes : la PTH et le calcitriol (cf. Item 268 – Hypercalcémie).

## I. Diagnostic clinique

**A** Les manifestations cliniques d'hypocalcémie sont variables et dépendent de son intensité et de sa rapidité d'installation. Pour une même valeur de calcémie, l'hypocalcémie aiguë sera moins bien tolérée et s'accompagnera d'un tableau clinique plus « bruyant » que l'hypocalcémie d'installation progressive.

L'hypocalcémie sévère (**calcémie totale <1,8 mmol/l [70 mg/l]**) ou soudaine entraîne une hyperexcitabilité neuromusculaire et myocardique pouvant engager le pronostic vital ([tableau 21.1](#)).

Ces manifestations sont spontanées ou déclenchées par l'effort physique car l'hyperventilation (parfois également d'origine psychogène) entraîne une alcalose métabolique et une baisse de la calcémie.

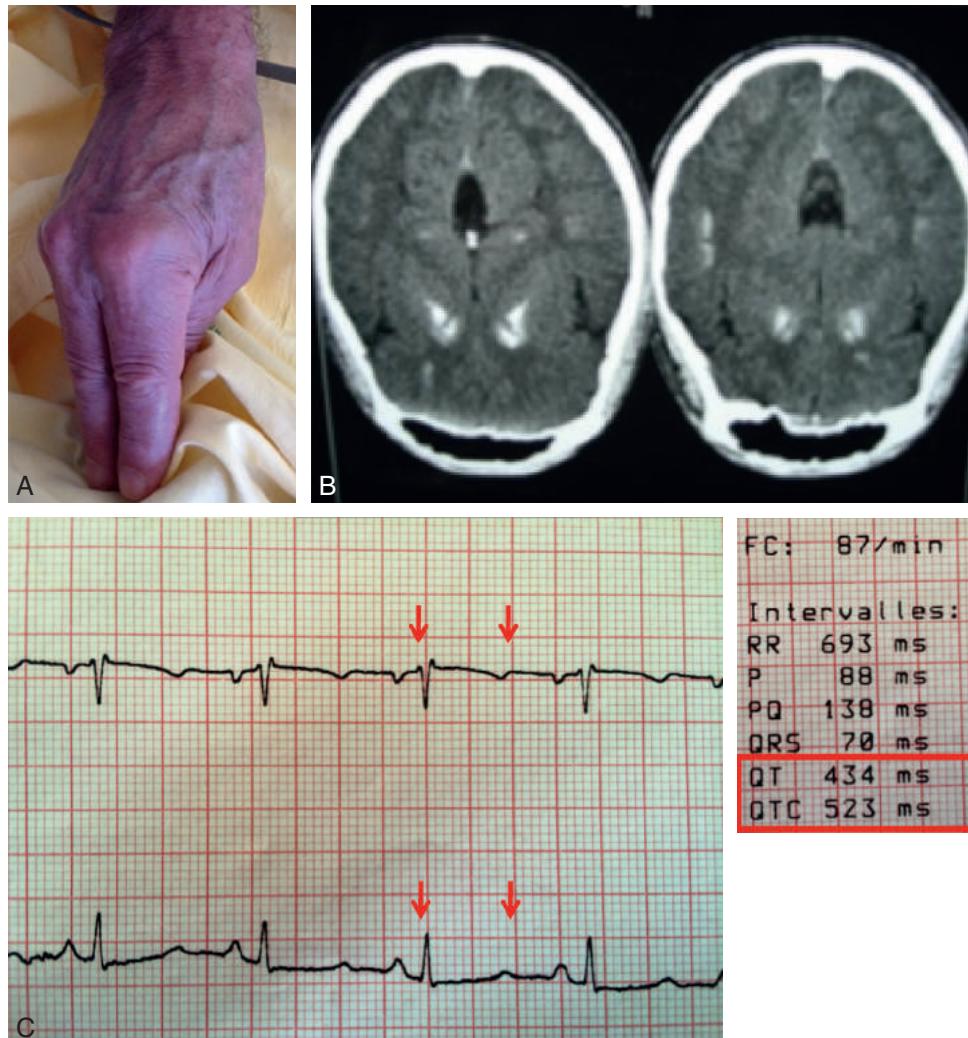
Deux manœuvres peuvent révéler une tétanie latente :

- le signe de Trousseau : ce signe est induit pas une ischémie locale sous l'effet de la compression du bras par un brassard huméral gonflé à 20 mmHg au-dessus de la pression artérielle systolique pendant 2 minutes ; l'hypocalcémie est responsable d'une contraction de la main, avec les trois premiers doigts en extension, avec le pouce en opposition réalisant « la main d'accoucheur » ([fig. 21.1A](#)) ;
- le signe de Chvostek correspond à une contraction de la commissure des lèvres provoquée par une percussion de la joue à mi-distance entre l'oreille et la commissure, ce signe est peu spécifique.

**Tableau 21.1. A B Signes cliniques d'hypocalcémie.**

<b>Signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire</b>	<p><i>Crises tétaniques :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Annoncées par paresthésies + malaise général</li> <li>– Puis contractures des extrémités :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• « main d'accoucheur »</li> <li>• bouche en « museau de carpe » ou « de tanche »</li> <li>• spasme carpo-pédal : hyperextension des jambes et des pieds, parfois du dos</li> </ul> </li> <li>– Résolution spontanée ou en quelques minutes ; spectaculairement hâtée par le calcium IV</li> </ul> <p><i>Parfois signes généraux :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Laryngospasme, bronchospasme, spasm phrénique : risque d'arrêt cardiorespiratoire</li> <li>– Asthénie extrême, douleurs, crampes</li> <li>– Fatigabilité à l'effort</li> <li>– Troubles de l'attention ou anxiodépressifs</li> <li>– Comitialité (enfants)</li> </ul> <p><i>Signes de tétanie latente :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Signe de Chvostek</li> <li>– Hyperréflexivité ostéotendineuse</li> <li>– Signe de Trousseau (<a href="#">fig. 21.1A</a>)</li> </ul>
<b>Troubles trophiques (hypocalcémie chronique)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Peau sèche et squameuse</li> <li>– Ongles striés et cassants</li> <li>– Cheveux secs et fragiles</li> <li>– Altérations de l'émail dentaire, caries</li> <li>– Cataracte de type endocrinien (sous-capsulaire)</li> <li>– Syndrome de Fahr : calcification des noyaux gris centraux, exposant aux syndromes extrapyramidaux (<a href="#">fig. 21.1B</a>)</li> </ul>
<b>Signes ECG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Allongement du QT (&gt; 440 ms chez l'homme, &gt; 460 ms chez la femme) (<a href="#">fig. 21.1C</a>)</li> <li>– Troubles de l'excitabilité ou de la conduction cardiaque (tachycardies ventriculaires)</li> <li>– Insuffisance cardiaque</li> </ul>

(Source : CEEDMM, 2021.)



394

**Fig. 21.1.** A Manifestations cliniques de l'hypocalcémie.

A. Signe de Trousseau. B. Calcifications des noyaux gris : syndrome de Fahr. C. Allongement du segment QTc sur l'ECG. (Source : CEEDMM, 2021.)

Dans l'enfance, les manifestations cliniques d'hypocalcémie sont souvent musculaires (trémitations et mouvements anormaux chez les nouveau-nés, crampes chez l'enfant), neurologiques (convulsions, lenteur, diminution des performances scolaires, calcifications des noyaux gris centraux) et cardiaques.

## II. Examens complémentaires à réaliser devant une hypocalcémie

Une suspicion clinique d'hypocalcémie doit être confirmée par des examens :

- biologiques de routine, pour affirmer le diagnostic ;
- hormono-biologiques, pour orienter le diagnostic étiologique ;
- paracliniques, pour évaluer le retentissement.

### Dosages biologiques de routine

- Calcémie (hypocalcémie).
- Phosphatémie (hyperphosphatémie).
- Créatininémie.
- **B** Calciurie (hypocalciurie < 100 mg/24 heures).
- Taux de réabsorption du phosphore (accru).

### Dosages hormonaux biologiques

- **A** Parathormone (PTH) basse ou non accrue — et donc inadaptée dans les hypocalcémies par hypoparathyroïdie.
- 25-hydroxycholécalciférol (25-(OH)-vitamine D3) — sa carence stimule la production de PTH.

### Bilan de retentissement

#### *Neuromusculaire*

- **B** ECG : allongement de l'espace QT, troubles de l'excitabilité ou de la conduction cardiaque (tachycardies ventriculaires) +++.
- EMG : doublets, triplets, révélation par la pose d'un garrot → Examen non indispensable.
- EEG : signes irritatifs → Examen non indispensable.

#### *Osseux*

- Baisse des marqueurs du remodelage osseux.
- DMO (absorptiométrie biphotonique) : augmentation de la densité osseuse.

395

## III. Causes de l'hypocalcémie

**A** La découverte d'une hypocalcémie doit déclencher une enquête étiologique ([fig. 21.2](#)). Les principales causes d'hypocalcémie sont présentées dans le [tableau 21.2](#).

### A. Hypoparathyroïdie

Le diagnostic d'hypoparathyroïdie repose sur l'association d'une hypocalcémie avec PTH basse (ou normale dans les formes compensées) à une phosphatémie normale ou haute.

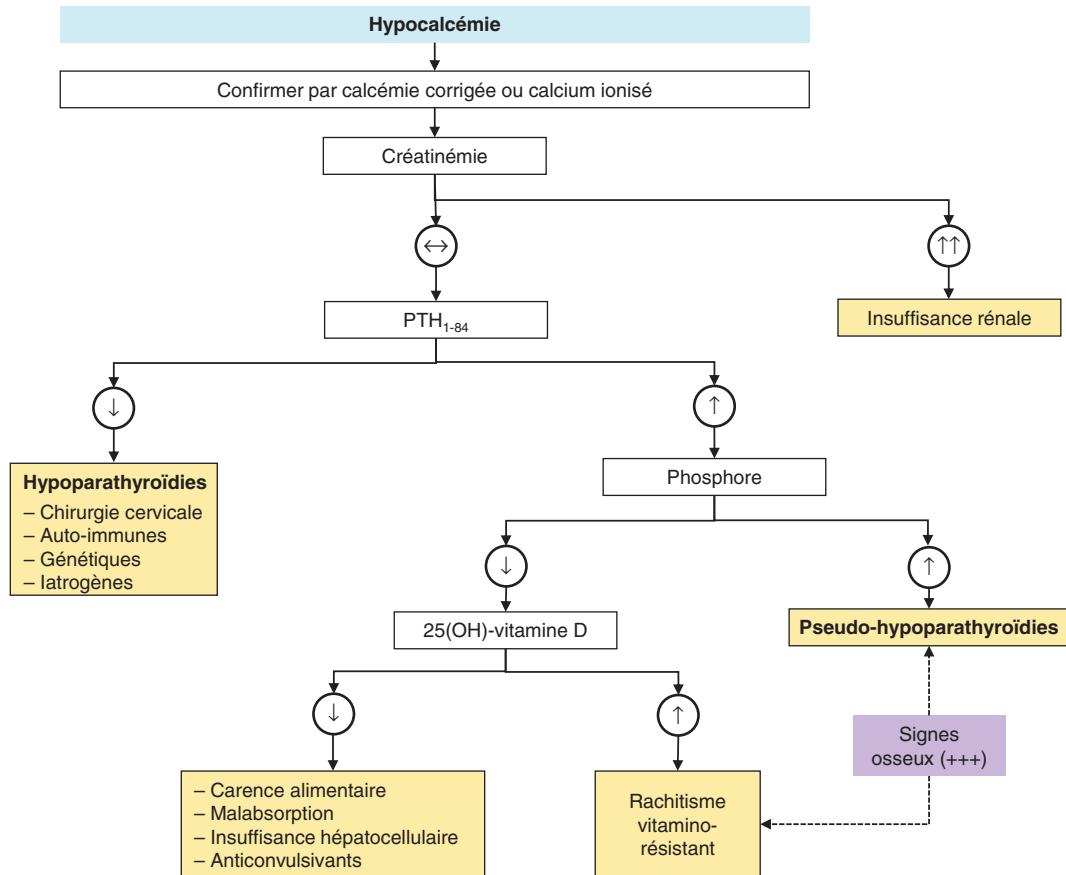
La cause la plus fréquente est l'hypoparathyroïdie post-chirurgicale, consécutive à une parathyroïdectomie ou à une chirurgie thyroïdienne (thyroïdectomie totale pour maladie de Basedow ou cancer thyroïdien).

**B** Parfois, l'hypoparathyroïdie post-chirurgicale n'est que transitoire, durant quelques semaines voire quelques mois suivant la chirurgie, car le fragment du tissu parathyroïdien laissé en place peut reprendre progressivement sa fonction sécrétoire.

Parmi les nombreuses causes génétiques, la plus fréquente est le syndrome de DiGeorge (déletion de la région 22q11).

### B. Pseudo-hypoparathyroïdie

**A** Il s'agit de maladies génétiques, caractérisées par une résistance des organes cibles à l'action de la PTH. En conséquence, l'hypocalcémie s'accompagne d'une PTH élevée. Cette



396

**Fig. 21.2. A** Démarche étiologique devant une hypocalcémie.

(Source : CEEDMM, 2021.)

résistance est liée à différents mécanismes, dont des mutations du gène *GNAS*, responsables de l'ostéodystrophie héréditaire d'Albright. Ce phénotype est caractérisé par une brachyméta-carpie, brachymétatarsie, surtout au niveau du 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> métacarpiens ou métatarsiens, un retard statural, une obésité, des ossifications ectopiques cutanées et des anomalies cognitives.

## C. Déficit en vitamine D

Une hypocalcémie peut être due à un déficit en vitamine D ou à une diminution de la synthèse de son métabolite actif, la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamine D, ou calcitriol. La vitamine D est fournie par l'alimentation mais surtout par la synthèse cutanée sous l'effet des UV. Pour être active, la vitamine D nécessite une hydroxylation en 25 au niveau hépatique puis en 1 au niveau rénal.

La carence en vitamine D est plus fréquente dans les régions à ensoleillement faible, en cas de peau foncée, de port de vêtements couvrants, de peu d'activités extérieures.

La carence en vitamine D reste la première cause d'hypocalcémie chez le nourrisson. Elle peut être responsable d'un rachitisme parenténel (défaut de minéralisation du squelette).

Chez l'adulte, le déficit en vitamine D est très fréquent, particulièrement chez le sujet âgé, mais ne conduit pas, la plupart du temps, à une hypocalcémie. En effet, la baisse de la concentration de la vitamine D s'accompagnera d'une élévation compensatoire de la PTH (hyper-

**Tableau 21.2.** A Principales causes d'hypocalcémie (liste non exhaustive).

<b>Hypoparathyroïdies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Post-chirurgicales (+++)</li> <li>– Auto-immune (anticorps anti-CaSR)</li> <li>– Congénitales :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• syndrome de DiGeorge</li> <li>• APECED</li> </ul> </li> <li>– Hypomagnésémie sévère Exceptionnellement :</li> <li>– Post-irradiation</li> <li>– Infiltrative (maladie de Wilson, hémochromatose secondaire, métastases)</li> </ul>
<b>Pseudo-hypoparathyroïdies (résistance à la PTH)</b>	
<b>Anomalie de la vitamine D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Carence</li> <li>– Malabsorption</li> <li>– Insuffisance rénale chronique (défaut de <math>1\alpha</math>-hydroxylation)</li> <li>– Insuffisance hépatocellulaire (défaut de <math>25\alpha</math>-hydroxylation)</li> <li>– Déficit héréditaire de <math>1\alpha</math>-hydroxylase ou mutation du récepteur de la vitamine D (rachitisme pseudo-carentiel)</li> </ul>
<b>Autres causes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Iatrogènes :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• anticonvulsivants</li> <li>• bisphosphonates, denosumab (anti-RANKL)</li> </ul> </li> <li>– Transfusion massive (citrate)</li> <li>– Métastases ostéoblastiques</li> <li>– <i>Hungry bone syndrome</i></li> <li>– Pancréatite aiguë</li> <li>– Choc septique</li> </ul>

(Source : CEDMM, 2021.)

397

parathyroïdie secondaire) qui a pour but de maintenir une calcémie normale, notamment par mobilisation du calcium du compartiment osseux. C'est en cas de déficit prolongé et profond qu'apparaît une hypocalcémie, associée à une ostéomalacie.

Mis à part la carence d'apport alimentaire, le déficit en vitamine D peut être dû :

- à une malabsorption digestive, qui agravera d'autant plus l'absorption du calcium;
- à une insuffisance rénale chronique ;
- à une cirrhose.

## IV. Traitement de l'hypocalcémie

### A. Hypocalcémie aiguë symptomatique

Le traitement de l'hypocalcémie symptomatique est une urgence, dont le traitement est résumé dans l'encadré.

#### Traitement d'urgence de l'hypocalcémie symptomatique

- Administration de calcium :
  - par voie intraveineuse lente (100 à 200 mg de Ca-élément en 5 à 10 minutes, soit 1 à 2 ampoules de 10 ml de calcium gluconate à 10 %);
  - puis perfusion de 0,5 à 2 mg/kg par heure de Ca-élément soit environ 6 ampoules dans 500 ml de G5 % à passer à la vitesse de 50 ml par heure. Il y a risque de veinite; ne pas administrer de bicarbonates ou phosphates qui forment des sels insolubles.



- Sous surveillance clinique, biologique et ECG.
- Supplémentation en magnésium en cas d'hypomagnésémie.
- Suspension de tout traitement prolongeant le QT (digitaliques...).

## B. Hypocalcémie chronique

Le traitement de l'hypocalcémie chronique consiste en l'apport de vitamine D et de calcium per os.

### Points clés

- Le diagnostic de l'hypocalcémie nécessite un dosage de calcémie, de PTH et de vitamine D (25-(OH)-vitamine D3) et de créatinine.
- Les causes les plus fréquentes d'hypocalcémie sont la carence en vitamine D et l'hypoparathyroïdie, souvent post-chirurgicale.
- La chirurgie cervicale doit toujours être adressée à un chirurgien expert pour limiter le risque d'hypoparathyroïdie secondaire.
- Le traitement de l'hypocalcémie aiguë est une urgence médicale.

398

## Hyperkaliémie, hypokaliémie : causes endocrines

### Les dyskaliémies

**A** Le potassium est le cation le plus abondant de l'organisme et le principal cation cellulaire. La kaliémie normale se situe entre 3,5 et 4,5 mmol/l sous réserve d'un dosage fait dans de bonnes conditions. Toutefois une kaliémie <3,8 mmol/l peut déjà être considérée comme une hypokaliémie. Les dyskaliémies (essentiellement <3 mmol/l ou >5,5 mmol/l) peuvent avoir des conséquences vitales du fait de leur retentissement cardiaque, en particulier si elles sont d'installation rapide.

Le diagnostic étiologique des dyskaliémies permet de mettre en place un traitement adapté. Les causes endocriniennes ou mises en jeu dans des pathologies endocriniennes sont en italique dans les tableaux et commentées dans le texte.

## I. Hyperkaliémie

L'étiologie endocrinienne des hyperkaliémies fait l'objet du [tableau 21.3](#).

## A. Acidose et insulinopénie

Ces deux mécanismes sont mis en jeu dans la cétoacidose diabétique (cf. Item 245 – Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte).

L'acidose tend à faire sortir le potassium de la cellule et l'insulinopénie en réduit l'entrée.).

**Tableau 21.3.** A Principales causes d'hyperkaliémie.

<b>Augmentation de la sortie cellulaire du potassium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Acidose</li> <li>– <i>Insulinopénie</i></li> <li>– Catabolisme cellulaire</li> <li>– Iatrogènes (surdosage de digitaliques, transfusion...)</li> <li>– Hypothermie</li> </ul>
<b>Diminution de l'excrétion urinaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insuffisance rénale</li> <li>– <i>Hypoaldostéronisme</i></li> <li>– Défaut d'action de l'aldostérone = <i>pseudo-aldostéronismes</i></li> <li>– Hypovolémie efficace</li> <li>– Urétérojéjunostomie</li> </ul>

Les causes endocriniennes ou mises en jeu dans des pathologies endocriniennes sont en italique et commentées dans ce chapitre.  
(Source : CEEDMM, 2021.)

Dans un premier temps, la sortie du potassium des cellules est accrue en raison de l'acidose et de l'insulinopénie. La phase hyperkaliémique est suivie d'une normokaliémie car la diurèse osmotique due à l'hyperglycémie entraîne une augmentation de l'excrétion rénale du potassium. Le traitement par insuline permet au potassium de rentrer dans les cellules et est à risque d'induire une hypokaliémie.

Il est impératif d'apporter du potassium lors de l'insulinothérapie dès que la kaliémie est normalisée.

399

## B. Hypoaldostéronisme

### 1. Insuffisance surrénale périphérique (comportant hypocorticisme et hypoaldostéronisme)

Cf. Item 245 – Insuffisance surrénale.

### 2. Hypoaldostéronisme secondaire ou hyporéninisme-hypoaldostéronisme

Le tableau est celui d'une hyperkaliémie chronique isolée. On l'observe chez les sujets âgés (plus de 65 ans) et chez les diabétiques : il est la manifestation d'une neuropathie autonome avec diminution de la sécrétion de rénine stimulée physiologiquement par le système sympathique innervant le rein.

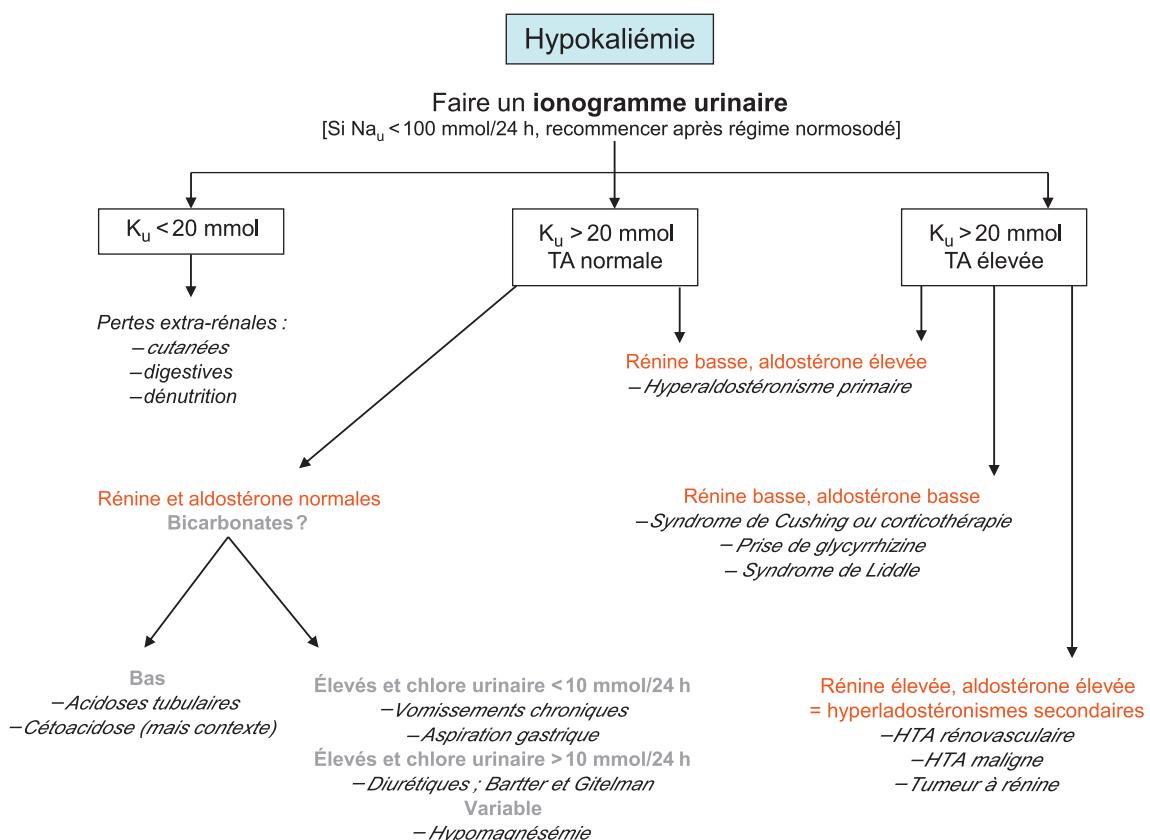
Parfois, en cas d'IRC, c'est le caractère disproportionné de l'hyperkaliémie face à une insuffisance rénale légère ou modérée qui va faire évoquer le diagnostic. Le risque lié à la méconnaissance du diagnostic est l'aggravation lors de la prescription d'un IEC ou d'un ARA II préconisés chez le diabétique.

## C. Pseudo-hypoaldostéronisme

**B** Il s'agit d'une résistance à l'aldostérone génétique ou acquise.

## II. Hypokaliémie

**A** L'étiologie endocrinienne des hypokaliémies (fig. 21.3) fait l'objet du [tableau 21.4](#).



**Fig. 21.3. A** Diagnostic étiologique d'une hypokaliémie.  
(Source : CEEDMM, 2021.)

## A. Dénutrition sévère

(Cf. Item 250 – Dénutrition chez l'adulte et l'enfant.)

L'hypokaliémie de l'anorexique est bien connue, chronique et, de ce fait, bien supportée ; mais elle ne doit pas être négligée dans le traitement de ces patients.

La dénutrition sévère est parfois observée chez les patients obèses opérés d'une chirurgie bariatrique et qui ne sont pas suivis. Un suivi nutritionnel est indispensable chez ces patients.

**Tableau 21.4.** A B Principales causes d'hypokaliémies.

<b>Diminution des apports</b>	– Dénutrition sévère, anorexie
<b>Augmentation de l'entrée intracellulaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Insulinothérapie</i></li> <li>– <i>Augmentation de l'activité β-adrénergique</i></li> <li>– Alcalose</li> <li>– <i>Paralysie périodique familiale</i></li> <li>– Iatrogènes : chloroquine</li> </ul>
<b>Pertes digestives</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Vomissements, diarrhées</li> <li>– Abus de laxatifs</li> </ul>
<b>Pertes urinaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diurétiques</li> <li>– <i>Hyperaldostéronisme</i></li> <li>– <i>Hypercortisolisme</i></li> <li>– <i>Polyuries</i></li> <li>– <i>Hypomagnésémie</i></li> <li>– Tubulopathies de Bartter, de Gitelman</li> <li>– Iatrogènes (corticoïdes, amphotéricine B)</li> <li>– <i>Bloc de la 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase (glycyrrhizine de la réglisse)</i></li> </ul>
<b>Pertes cutanées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Sudations profuses...</i></li> </ul>

Les causes endocriniennes ou mises en jeu dans des pathologies endocriniennes sont en italique et commentées dans ce chapitre.

(Source : CEDDM, 2021.)

401

## B. Insulinothérapie et troubles digestifs

Lors de la cétoacidose (cf. Item 247 – Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte), si les troubles digestifs sont majeurs, le patient peut être en hypokaliémie au diagnostic. Cette hypokaliémie est donc extrêmement sévère puisqu'en partie masquée par l'acidose. L'insuline facilite l'entrée couplée du glucose et du potassium dans de nombreuses cellules.

Pour que la kaliémie reflète le pool potassique, enlever 1 mmol/l par 0,1 point de pH en dessous de 7,4.

### En pratique

- Au cours d'une cétoacidose diabétique, on attend une hyperkaliémie. Les apports potassiques ne seront pas nécessaires avant la 6<sup>e</sup> heure de perfusion de glucose et d'insuline si cette hyperkaliémie est présente à l'entrée, témoignant d'une faible déplétion potassique.
- Si la kaliémie est normale en acidose, le déficit potassique est déjà présent et il faut apporter du potassium dès la 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> heure de perfusion de glucose et d'insuline.
- Si la kaliémie est basse, l'administration de potassium précédera celle de l'insulinothérapie comme indiqué ci-dessous.

Les recommandations actuelles des sociétés savantes sont de **ne jamais commencer l'insulinothérapie sans avoir obtenu le résultat de la kaliémie** — que l'on a très rapidement sur les gaz du sang — et de **ne commencer l'insulinothérapie qu'une fois la kaliémie normalisée** — on ne met alors en place que l'hydratation sans insuline et une seringue électrique

de potassium. Le risque en insuline trop précocement est le trouble du rythme avec arrêt cardioirculatoire. Il faut dans cette situation ne jamais prescrire de bicarbonate de sodium qui, en alcalinisant, aggrave l'hypokaliémie.

## C. Hyperaldostéronisme et hypercortisolisme

**B** L'aldostérone a un rôle majeur dans la régulation de l'excrétion rénale du potassium. Environ 700 mmol de potassium sont filtrés par le glomérule. La réabsorption s'effectue pour 60 % dans le tube contourné proximal et 20 à 30 % dans l'anse de Henlé. L'adaptation ultime des sorties se fait sur les 10 % du potassium qui atteignent le tube contourné distal. L'aldostérone est active à la partie terminale du tube distal et au tube collecteur cortical.

L'excès de cortisol qui caractérise les syndromes de Cushing (cf. Item 224 – Hypertension artérielle de l'adulte) conduit à un dépassement du catabolisme intra-rénal du cortisol en cortisone inactive par la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase. Le cortisol en excès se fixe sur les récepteurs de l'aldostérone d'où l'effet « aldostérone-like ».

**A** Hyperaldostéronisme et hypercortisolisme doivent être évoqués devant une hypertension avec hypokaliémie et kaliurèse augmentée ( $> 20 \text{ mmol}/24 \text{ heures}$ ).

La quantité de potassium sécrétée dépend de la quantité de sodium disponible dans le tube distal, pour l'échange  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  et/ou  $\text{H}^+$ . La kaliurèse diminue lors d'un régime restrictif en sel : les dosages ioniques et hormonaux doivent donc être réalisés en régime normosodé (natriurèse  $> 100 \text{ mmol}$  par 24 heures).

L'hypokaliémie elle-même inhibe partiellement la synthèse d'aldostérone : les dosages de rénine-aldostérone doivent donc être réalisés en normokaliémie obtenue par substitution potassique.

Les médicaments interférant avec le SRAA doivent être arrêtés pour effectuer les dosages de rénine et d'aldostérone.

L'hypertension n'est pas constante et son absence ne doit pas faire éliminer ces diagnostics, notamment celui d'hyperaldostéronisme primaire.

402

## D. Polyuries

(Cf. Item 244 – Adénome hypophysaire, et Item 247 – Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications.)

La kaliurèse augmente en cas de forte diurèse, surtout les diurèses osmotiques : une hyperglycémie élevée, dépassant le  $T_m$  de réabsorption, entraîne une polyurie accompagnée d'une perte ionique dont le potassium.

On observe parfois des hypokaliémies dans les polyuries majeures non osmotiques des diabètes insipides, surtout néphrogéniques.

## E. Hypomagnésémies

L'hypomagnésémie est à l'origine d'une fuite rénale de potassium parfois associée à une hypocalcémie par hypoparathyroïdie fonctionnelle.

**C** L'hypomagnésémie peut être liée :

- à des pertes digestives (la magnésurie est alors basse) : malabsorptions, pertes digestives liées à la prise d'IPP, cause encore méconnue mais qui devient fréquente du fait de la prescription courante de ces molécules ;
- à des pertes urinaires (la magnésurie est alors élevée) :

- acquises et parfois communes à la perte de potassium, entraînant un effet synergique pour la survenue de l'hypokaliémie : diurétiques, polyurie du diabète déséquilibré ;
- génétiques (dont certaines étiologies communes avec l'hypokaliémie, comme les tubulopathies de Bartter ou surtout de Gitelman).

## F. Blocage de la $11\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase

**B** Cette enzyme transforme le cortisol actif en cortisone inactive sur les récepteurs minéralocorticoïdes. Son blocage entraîne le même tableau qu'un hyperaldostéronisme primaire mais avec une aldostérone basse, d'où le nom d'« excès apparent de minéralocorticoïdes ».

**A** Devant une HTA avec hypokaliémie, le patient doit être systématiquement interrogé sur la prise de réglisse ou de pastis sans alcool contenant de la glycyrrhizine, principe actif inhibiteur de l'enzyme.

En cas de survenue dans l'enfance, un bloc génétique doit être suspecté.

### Points clés

- La principale cause endocrine d'hyperkaliémie est l'insuffisance surrénale primitive,
- La principale cause endocrine d'hypokaliémie est l'hyperaldostéronisme primaire (syndrome de Conn), suivi des syndromes de Cushing sévères.

# Hyponatrémies d'origine endocrinienne, SIADH

## I. Définition

**A** L'hyponatrémie, définie par une natrémie inférieure à 135 mmol/l, correspond à l'anomalie électrolytique la plus commune chez les patients hospitalisés (15 à 20 %), dont elle augmente la morbi-mortalité. Le diagnostic d'une hyponatrémie nécessite le dosage ou le calcul de l'osmolalité plasmatique (ou à défaut la mesure de la glycémie et des triglycérides) d'une part et l'évaluation clinique de la volémie d'autre part ([fig. 21.4](#)).

L'osmolalité plasmatique peut être **mesurée** [en mOsm/kg H<sub>2</sub>O] ou, à défaut, estimée par le **calcul** de l'osmolarité [en mOsm/litre] selon la formule suivante :

Osmolarité calculée = 2 × (Natrémie + Kaliémie) + Glycémie + Urée [toutes les valeurs étant exprimées en mmol/l].

Une dissociation entre la natrémie et l'osmolarité signifie en pratique qu'il existe une hyperglycémie (hyponatrémie hyperosmolaire), facile à mesurer sur un prélèvement capillaire ou une hypertriglycéridémie (hyponatrémie normo-osmolaire), facile à évaluer — si le dosage n'est pas disponible en urgence — en laissant un tube de 5 ml de sang à décanter à température ambiante : si le sérum est trouble après formation du caillot, cette lactescence est l'indice d'une hypertriglycéridémie significative.

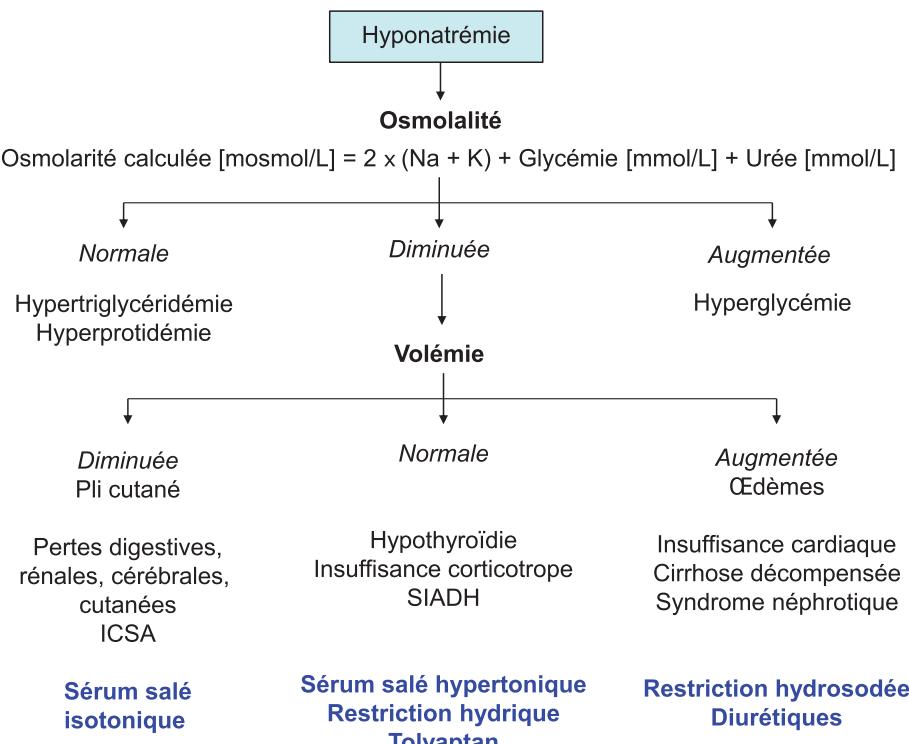
Les hyponatrémies « vraies » sont des hyponatrémies hypo-osmolaires.

Ces hyponatrémies hypo-osmolaires sont elles-mêmes classées selon la volémie en trois groupes :

- hyponatrémies hypovolémiques (avec pli cutané, correspondant à une déshydratation, parfois encore appelées hyponatrémies de déplétion) ;

- hyponatrémies hypervolémiques (avec œdèmes, encore appelées hyponatrémie par hypovolémie efficace);
- hyponatrémies normovolémiques, correspondant au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), ou syndrome de Schwartz-Bartter.

Le SIADH correspond donc à une hyponatrémie hypo-osmolaire normovolémique.



404

**Fig. 21.4. A** Démarche étiologique et principes thérapeutiques devant une hyponatrémie.

Na, natrémie ; K, kaliémie ; ICSA, insuffisance corticosurrénale aiguë ; SIADH, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. (Source : CEEDMM, 2021.)

## II. Physiopathologie de l'hormone antidiurétique, ou vasopressine

**B** L'hormone antidiurétique (ADH, *Antidiuretic Hormone*), aussi appelée vasopressine, est un peptide de neuf acides aminés synthétisé dans les noyaux supraoptique et paraventriculaire hypothalamiques. Elle migre dans des granules le long des axones neuronaux à travers la tige hypophysaire jusqu'à la posthypophyse où elle est sécrétée en fonction de stimulus principalement osmotiques et volémiques, mais aussi non osmotiques tels que les nausées, la douleur, le stress, l'hypoglycémie, l'hypoxie.

**C** La vasopressine exerce son action par l'intermédiaire de trois types de récepteurs :

- V1a sur les fibres musculaires lisses (action vasoconstrictive) ;
- V1b sur les cellules corticotropes (réponse au stress) ;
- V2 sur le tube collecteur rénal (action antidiurétique).

**B** Les deux dénominations de l'ADH (hormone antidiurétique et vasopressine) rappellent les deux principales actions de l'hormone : retenir l'eau en diminuant la diurèse et contracter les fibres musculaires lisses des vaisseaux, afin de maintenir une volémie efficace.

### III. Diagnostic positif du SIADH

#### A. Diagnostic clinique

**A** Le SIADH s'accompagne d'une pression artérielle et d'une fréquence cardiaque normales. Il n'y a pas de pli cutané et pas d'œdème. Les manifestations cliniques du SIADH, insidieuses et peu spécifiques, sont les suivantes.

##### Natrémie > 125 mmol/l

- Asymptomatique.
- Ou : anorexie, nausées, vomissements et/ou troubles de l'attention et de la marche.

##### 120 mmol/l < Natrémie < 125 mmol/l

- Confusion, crampes, céphalées, troubles de l'équilibre et troubles cognitifs.
- Le risque de chute et de fracture est accru en raison d'une ostéoporose et d'une rhabdomolyse (augmentation des CPK) favorisées par l'hyponatrémie chronique.

##### 115 mmol/l < Natrémie < 120 mmol/l

- Stupeur, troubles psychiatriques.

##### Natrémie < 115 mmol/l

- Convulsions, coma.

Une hyponatrémie est d'autant plus symptomatique qu'elle est profonde mais surtout d'installation rapide.

#### B. Diagnostic biologique

**C** Les critères diagnostiques du SIADH, ou hyponatrémie hypo-osmolaire normovolémique, sont les suivants :

- hyponatrémie < 135 mmol/l et osmolalité plasmatique basse < 275 mOsm/kg H<sub>2</sub>O;
- euvolémie clinique (pas de pli cutané, pas d'œdème);
- azotémie < 0,1 g/l [3,5 mmol/l];
- natriurèse conservée > 30 mmol/l en régime normosodé;
- absence d'insuffisance rénale, surrénales, thyroïdiennes;
- osmolalité urinaire inappropriée > 100 mOsm/kg H<sub>2</sub>O;
- absence d'utilisation de diurétiques dans la semaine précédente;
- uricémie < 40 mg/l [0,25 mmol/l];
- En cas d'hyponatrémie liminaire, un test de surcharge hydrique peut être réalisé en milieu spécialisé. Une personne normale excrète les trois quarts des 20 ml d'eau/kg de poids corporel ingérés dans les 4 heures suivant l'ingestion.

### En pratique

Il faut retenir qu'un SIADH correspond à une hyponatrémie hypo-osmolaire avec urée basse sans pli cutané ni œdème avec cortisol de 8 h, T4L et TSH normales.

**Il faut toujours penser à une insuffisance surrénale d'origine centrale (hypopituitarisme, insuffisance corticotrope post-corticothérapie) ou périphérique (insuffisance surrénale) devant une hyponatrémie.**

## IV. Diagnostic différentiel d'une hyponatrémie

- Ⓐ Les différents éléments du diagnostic d'une hyponatrémie sont synthétisés dans la [figure 21.3](#) et reposent sur la détermination de l'osmolalité plasmatique et de la volémie.

### A. Hyponatrémies normo-osmolaire et hyperosmolaire

Une hyponatrémie normo-osmolaire correspond en général à une hypertriglycéridémie, encore dénommée pseudo-hyponatrémie, tandis qu'une hyponatrémie hyperosmolaire s'associe le plus souvent à une hyperglycémie majeure.

### B. Hyponatrémie hypo-osmolaire hypovolémique

406

Quand l'osmolalité urinaire est élevée et qu'il existe une hypovolémie, il s'agit d'une perte de sel avec déshydratation extracellulaire marquée par un pli cutané. La perte de sel est d'origine :

- digestive (diarrhées, vomissements, pancréatite, aspirations...);
- rénale (diurétiques, insuffisance surrénale aiguë, néphropathie interstitielle);
- l'insuffisance surrénale aiguë associe une perte de sel d'origine rénale par déficit en minéralocorticoïdes entraînant une déshydratation extracellulaire et une hyperhydratation intracellulaire par hypervasopressinisme;
- plus rarement cérébrale (hémorragies sous-arachnoïdiennes) ou cutanée (sudations profuses, brûlures, causes génétiques).

Le traitement repose sur une perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique.

### C. Hyponatrémie hypo-osmolaire hypervolémique

Une hyponatrémie hypo-osmolaire avec volémie augmentée se rencontre dans les situations d'œdèmes, qu'ils soient liés à une cirrhose décompensée, un syndrome néphrotique ou une insuffisance cardiaque. La volémie efficace est alors diminuée, expliquant la sécrétion d'ADH adaptée à la volémie réelle, même si elle est inappropriée à l'osmolalité plasmatique.

### D. Hyponatrémie hypo-osmolaire normovolémique

Le SIADH correspond à une hyponatrémie hypo-osmolaire normovolémique et doit d'abord faire écarter une insuffisance corticotrope et une hypothyroïdie :

- Ⓑ L'*insuffisance corticotrope sera diagnostiquée par une mesure de la cortisolémie et de l'ACTH à 8 h ou en urgence*. En insuffisance corticotrope l'hyponatrémie est liée à une

sécrétion accrue d'ADH favorisée par la tendance hypoglycémique et l'hypotension artérielle, associée à la levée du frein physiologiquement exercé par le cortisol sur la sécrétion d'ADH et à une diminution de la filtration glomérulaire ;

- l'*hypothyroïdie protothyroïdienne* ne s'accompagne d'hyponatrémie que dans les formes sévères, en général caractérisées par un myxœdème. Le diagnostic repose sur le dosage de la TSH, qui est franchement accrue. L'hyponatrémie est liée à une diminution de la filtration glomérulaire et une tendance hypovolémique entraînant une ascension de l'ADH ;
- l'*hypopituitarisme antérieur*, qui associe insuffisance corticotrope et insuffisance thyroïtrope, peut se révéler par une hyponatrémie, raison pour laquelle il faut doser non seulement la cortisolémie et la TSH, mais également la T4L.

**A** Le traitement de ces différentes causes d'hyponatrémies liées à des déficits hormonaux repose sur l'hormonothérapie substitutive.

## V. Diagnostic étiologique d'un SIADH

L'insuffisance en glucocorticoïdes et/ou hormones thyroïdiennes écartée, les quatre causes de SIADH les plus classiques sont les causes pneumologiques, neurologiques, tumorales et médicamenteuses ([tableau 21.5](#)).

### A. Causes iatrogènes

Les causes iatrogènes doivent toujours être évoquées compte tenu de leur fréquence et de la simplicité de leur traitement. Les médicaments le plus souvent en cause sont les neuroleptiques, les antidépresseurs, notamment inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les chimiothérapies, la carbamazépine et, bien sûr, l'administration de desmopressine (anologue synthétique de la vasopressine) ou de ses analogues. Les diurétiques engendrent initialement une hyponatrémie hypovolémique qui va secondairement induire un hypervasopressinisme compensateur en particulier lorsque les diurétiques sont associés aux bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ces derniers interdisent en effet le développement d'un hyperaldostéronisme compensateur.

407

**Tableau 21.5. A** Causes des syndromes de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Toujours éliminer une insuffisance surrénale primitive ou hypophysaire (+++)	
<b>Affections pulmonaires</b>	– Toutes, en particulier pneumopathie
<b>Tumeurs</b>	– Surtout cancer bronchique à petites cellules
<b>Affections cérébrales</b>	– Toutes
<b>Médicaments</b>	– Surdosage en desmopressine, oxytocine – Surtout psychotropes
<b>Divers</b>	– Douleur – Nausées – Hypoglycémie – Hypotension – Effort musculaire intense – Causes génétiques

(Source : CEDDMM, 2021.)

## B. Causes neurologiques

Pratiquement toutes les affections neurologiques sont susceptibles, en altérant les osmorécepteurs, d'induire un SIADH.

## C. Affections pulmonaires

De même, les affections pulmonaires sont capables de stimuler la sécrétion de vasopressine ou d'entraîner une levée du tonus inhibiteur exercé par le nerf vague.

## D. Tumeurs malignes

Parmi les tumeurs malignes, le cancer bronchique à petites cellules est la cause la plus fréquente. Le SIADH peut précéder la découverte du néoplasme.

## E. Cas particulier de l'intoxication aiguë par l'eau

L'intoxication aiguë par l'eau correspond à un épisode hyponatrémique sévère (< 115 mmol/l) à la suite de l'ingestion massive de boissons hypotoniques, fréquemment dans un contexte de psychose chronique. Le syndrome des buveurs de bière en est une variante, la bière étant une boisson très hypotonique.

408

# VI. Traitement de l'hyponatrémie

## A. Traitement d'urgence de l'hyponatrémie sévère

Toute hyponatrémie menaçante, c'est-à-dire inférieure à 115 mmol/l et/ou s'accompagnant de signes neurologiques à type de délire, coma ou convulsions, nécessite un **traitement urgent** qui repose sur du sérum salé hypertonique à 20 %, administré en seringue autopulsée par voie intraveineuse à raison de 50 ml sur 12 heures, sous surveillance étroite du ionogramme sanguin toutes les 6 heures.

Cette infusion de sérum salé hypertonique sera interrompue dès que la natrémie atteint 120 mmol/l. Au-delà de 120 mmol/l, la correction de la natrémie sera obtenue par restriction hydrique.

La vitesse de correction ne doit pas dépasser 0,5 mmol par heure afin d'éviter la *myélinolyse centropontine*, qui donne un tableau d'accident vasculaire cérébral pseudobulbaire.

## B. Moyens thérapeutiques devant un SIADH

### 1. Restriction hydrique

La restriction hydrique (qui commence par l'arrêt des perfusions...) reste un traitement peu coûteux, peu toxique, mais dont l'efficacité dépend de la rigueur de la restriction, souvent mal tolérée par les malades, surtout au long cours.

**B** À titre indicatif, une natrémie  $<120 \text{ mmol/l}$  doit conduire à une restriction hydrique à  $100 \text{ cm}^3/24 \text{ heures}$ , entre  $120$  et  $125 \text{ mmol/l}$  la restriction sera de  $300 \text{ cm}^3$ , entre  $125$  et  $130 \text{ mmol/l}$  de  $500 \text{ cm}^3$ , entre  $130$  et  $135 \text{ mmol/l}$  de  $700 \text{ cm}^3$ ,  $135$  à  $138 \text{ mmol/l}$  de  $1 \text{ litre}$ , au-delà boissons libres. La restriction dans les situations aiguës doit être réévaluée quotidiennement en fonction du ionogramme sanguin.

### 2. Aquarétiques

Les aquarétiques, ou antagonistes non peptidiques des récepteurs V2 de la vasopressine, s'administrent par voie orale et ont une AMM européenne dans les hyponatrémies euvolémiques (SIADH). Leur chef de file, le tolvaptan, est disponible en pharmacie hospitalière en France. Les complications potentielles du traitement sont la myélinolyse centropontine par correction trop rapide de l'hyponatrémie et l'hypotension, notamment si l'hyponatrémie comporte une composante hypovolémique. Il est en pratique très efficace et bien toléré.

## C. Indications thérapeutiques dans le SIADH

**A** En cas de symptômes cliniques sévères ou récents (moins de 48 heures), tels que coma, convulsions, détresse respiratoire, le premier traitement reste le sérum salé hypertonique à 20 %.

409

Si les symptômes sont plus modérés, tels que nausées, confusions, désorientation, troubles de l'équilibre, le sérum salé hypertonique garde une place; le tolvaptan per os apporte un bénéfice lorsqu'il est disponible.

Lorsque les symptômes sont modérés ou absents ou en cas de troubles cognitifs discrets, la restriction hydrique reste de mise, associée au tolvaptan à faible dose s'il est disponible.

La correction d'une hyponatrémie profonde doit toujours être progressive avec une surveillance clinique et ionique étroite, en particulier au début. Il importe de corriger tous les facteurs en cause, l'étiologie étant souvent multifactorielle. La nécessité d'un traitement chronique doit être évaluée en fonction du retentissement de l'affection.

### Points clés

- Toute situation d'hyponatrémie nécessite une anamnèse, un examen clinique soigneux à la recherche de signes de déshydratation ou d'œdèmes, l'analyse du traitement en cours.
- Le diagnostic positif repose sur l'osmolalité plasmatique mesurée ou calculée et l'évaluation clinique de la volémie (pli cutané, œdèmes).
- Une insuffisance surrénale doit impérativement être écartée.
- Toutes les hyponatrémies ne sont pas des SIADH.
- Le SIADH correspond à une hyponatrémie hypo-osmolaire normovolémique.
- Les causes iatrogènes des SIADH sont les plus fréquentes, mais il importe d'écartier une néoplasie notamment pulmonaire, éventuellement par des scanners répétés.
- Les SIADH inexplicables restent assez rares, les hyponatrémies étant souvent d'origine multifactorielle.
- Le sérum salé hypertonique dans les cas les plus sévères, la restriction hydrique et le tolvaptan dans les formes chroniques sont des traitements efficaces.

# CHAPITRE **22**

## **Item 268** **Hypercalcémie**

- I. Rappels physiologiques
- II. Définition biologique
- III. Clinique
- IV. Diagnostic étiologique
- V. Traitement

### *Situations de départ*

- 2 Diarrhée.
- 4 Douleur abdominale.
- 17 Amaigrissement.
- 21 Asthénie.
- 24 Bouffées de chaleur.
- 25 Hypersudation.
- 26 Anomalies de la croissance staturo-pondérale.
- 42 Hypertension artérielle.
- 50 Malaise/perte de connaissance.
- 61 Syndrome polyuro-polydypsique.
- 113 Puberté précoce ou retardée.
- 148 Goitre ou nodule thyroïdien.
- 165 Palpitations.
- 194 Analyse du bilan thyroïdien.
- 200 Dyscalcémie.
- 225 Découverte d'une anomalie cervico-faciale à l'examen d'imagerie médicale.
- 266 Consultation de suivi d'un patient polymédiqué.
- 279 Consultation de suivi d'une pathologie chronique.
- 282 Prescription médicamenteuse, consultation de suivi et éducation d'un patient hypertendu.
- 285 Consultation de suivi et éducation thérapeutique d'un patient avec un antécédent cardiovasculaire.
- 306 Dépistage et prévention ostéoporose.
- 328 Annonce d'une maladie chronique.
- 352 Expliquer un traitement au patient (adulte, enfant, adolescent).
- 354 Évaluation de l'observance thérapeutique.

Connaissances

411

### *Hiérarchisation des connaissances*

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définitions	Connaître les normes de calcémie totale et de la calcémie ionisée	Connaître les seuils de calcémie et savoir qu'une hypoalbuminémie impacte le dosage de la calcémie totale

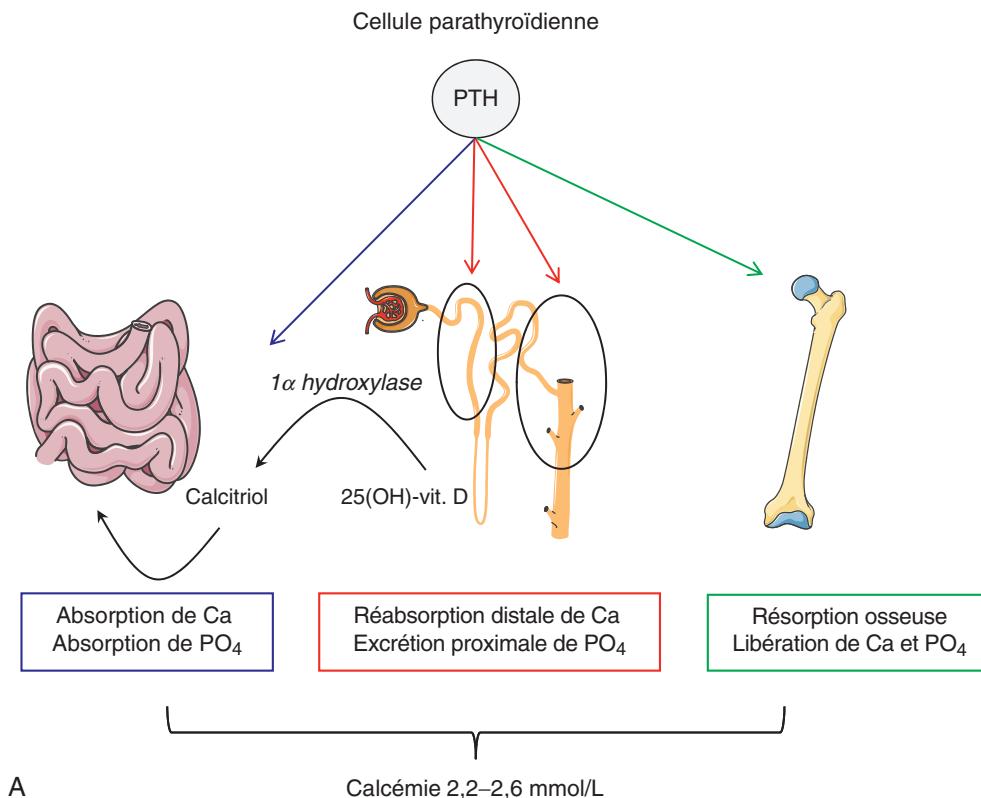
Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Diagnostic positif	Savoir identifier une hypercalcémie	Connaître les principaux symptômes associés à une hypercalcémie : déshydratation, altération de l'état général, troubles digestifs, syndrome confusionnel, fractures pathologiques
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les principaux mécanismes des hypercalcémies	Connaître le rôle de la parathormone et de la vitamine D, connaître les mécanismes de régulation de la calcémie aux niveaux osseux, digestif et rénal
A	Diagnostic positif	Connaître les principaux signes cliniques associés à l'hypercalcémie	Connaître les principaux signes cliniques associés à une hypercalcémie : troubles digestifs et neurologiques, déshydratation, altération de l'état général
B	Examens complémentaires	Connaître les principales anomalies ECG associées à l'hypercalcémie	Savoir identifier un raccourcissement du QTc
A	Examens complémentaires	Connaître les examens complémentaires de première intention à réaliser en fonction du contexte devant une hypercalcémie	Savoir demander calcémie ionisée, créatininémie, ionogramme sanguin, phosphatémie, électrophorèse de protides, parathormone, ECG
B	Examens complémentaires	Connaître les principaux examens complémentaires utiles au diagnostic étiologique des hypercalcémies en fonction du bilan initial	Savoir quand et comment rechercher une hyperparathyroïdie primaire (PTH, échographie cervicale, scintigraphie au MIBI), un myélome (EPS/immunofixation, myélogramme, imagerie osseuse), une néoplasie associée à des métastases osseuses (scintigraphie osseuse), une intoxication à la vitamine D (25-(OH)-vitamine D), une endocrinopathie (TSH, cortisol), une sarcoidose (1,25-(OH) <sub>2</sub> -vitamine D)...
A	Étiologie	Connaître les principales étiologies des hypercalcémies (arbre diagnostique)	Connaître les principales causes d'hypercalcémie en fonction du résultat de la PTH : hyperparathyroïdie primaire, myélome, métastases osseuses, intoxication à la vitamine D
A	Prise en charge	Connaître les principes du traitement des hypercalcémies sévères	Savoir évaluer le degré d'urgence et mettre en place les premières mesures en fonction de l'étiologie (hydratation, bisphosphonates, corticoïdes, épuration extra-rénale) et orienter vers un service spécialisé en fonction de la cause

## I. Rappels physiologiques

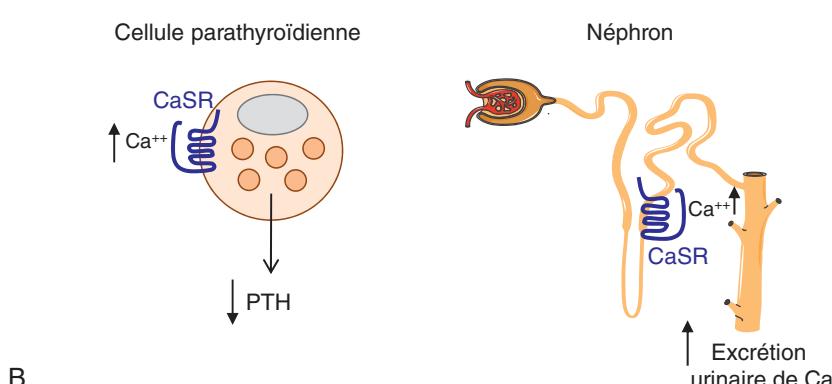
B La calcémie est étroitement régulée par deux hormones calciotropes : la parathormone (PTH) et la forme active de la vitamine D, le calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamine D).

La PTH joue plusieurs rôles (fig. 22.1) :

- elle stimule la 1 $\alpha$ -hydroxylase dans le tubule proximal du rein et augmente par conséquent la production du calcitriol, qui à son tour augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphore ;



413



**Fig. 22.1. B** Effets biologiques et régulation de la PTH.

**A.** Régulation du métabolisme phosphocalcique par la PTH et le calcitriol. **B.** Régulation de la sécrétion de la PTH et de la calciurie par le récepteur sensible au calcium (CaSR). (Source : CEDMM, 2021.)

- elle augmente la résorption osseuse et donc mobilise le calcium et le phosphore de l'os ;
- elle inhibe la réabsorption rénale du phosphore au niveau du tubule proximal et stimule la réabsorption rénale du calcium au niveau du tubule distal. Cet effet dissocié au niveau du rein permet d'augmenter la calcémie et de diminuer la phosphatémie, sans modifier le produit phosphocalcique.

La sécrétion de la parathormone par la cellule parathyroïdienne est finement régulée par le récepteur sensible au calcium (*Calcium Sensing Receptor*, CaSR) : l'augmentation de la concentration plasmatique du calcium ionisé inhibe, par l'intermédiaire de ce récepteur membranaire, la sécrétion de la PTH. Le CaSR, présent aussi au niveau du tubule rénal, est également

impliqué dans la régulation de la calciurie : l'augmentation du calcium ionisé plasmatique inhibe la réabsorption rénale du calcium et augmente ainsi la calciurie (cf. fig. 22.1).

L'hypercalcémie est le résultat d'une dérégulation entre les flux entrants et sortants du calcium dans le compartiment sanguin. Elle est due :

- soit à l'augmentation de l'absorption calcique digestive ;
- soit à une résorption osseuse accrue ;
- soit à une diminution de l'excrétion rénale du calcium.

Ces mécanismes sont souvent associés.

## II. Définition biologique

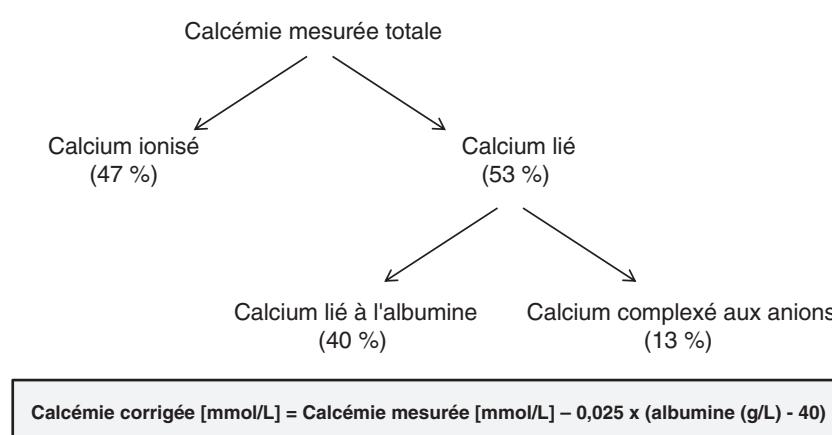
**A** Le diagnostic de l'hypercalcémie est biologique et repose sur le dosage de la calcémie totale. La limite supérieure de la calcémie au-delà de laquelle on définit l'hypercalcémie doit se référer aux normes de chaque laboratoire. Des calcémies au-delà de 2,63 mmol/l [105 mg/l] sont pathologiques.

La calcémie totale mesurée représente la somme du calcium lié (53 % du calcium total) et du calcium libre ou ionisé (47 %) (fig. 22.2). Le calcium lié comprend le calcium lié aux protéines (40 % du calcium total), en particulier à l'albumine, et le calcium complexé à des anions (13 %) sous forme de bicarbonate, phosphate, sulfate ou citrate.

**C** Le calcium ionisé est estimé à 50 % de la valeur du calcium total, trois conditions particulières rendent cette approximation illicite :

- l'acidose augmente la proportion de calcium ionisé et l'alcalose la diminue ;
- l'hyperprotidémie augmente la calcémie totale mais diminue la part respective de calcium ionisé, et inversement en cas d'hypoprotidémie ;
- l'augmentation du phosphore ou du sulfate sériques diminue le calcium ionisé et augmente la proportion de calcium complexé.

**A** Les valeurs physiologiques du calcium ionisé à jeun sont comprises entre 1,15 et 1,32 mmol/l [43 à 52 mg/l]; il y a donc hypercalcémie lorsque le calcium ionisé dépasse 1,32 mmol/l. Cependant, la détermination du calcium ionisé est complexe car très dépendante des condi-



**Fig. 22.2. A** Distribution du calcium plasmatique.

Seuls le calcium ionisé et le calcium complexé sont diffusibles et donc biologiquement actifs. Dans certaines situations, le dosage du calcium ionisé permet préciser le diagnostic d'hypercalcémie. En pratique courante, la détermination du calcium total est suffisante dans la grande majorité des cas pour le diagnostic d'une hypercalcémie. (Source : CEEDMM, 2021.)

tions de prélèvement et de la rapidité du dosage. Ce dosage est privilégié comme la meilleure interprétation de la calcémie dans des conditions rares, au cours du myélome, chez les sujets dénutris et hypoprotidémiques, etc.

### III. Clinique

La symptomatologie clinique classique de l'hypercalcémie est résumée dans le tableau 22.1. Ces signes sont peu spécifiques et le diagnostic n'est évoqué que lorsque plusieurs de ces signes sont associés, ce qui est le cas lorsque la calcémie est supérieure à 3 mmol/l [120 mg/l]. La majorité des hypercalcémies modérées, comprises entre 2,63 et 3 mmol/l [105 à 120 mg/l], sont peu ou totalement asymptomatiques. Dans une majorité de cas — jusqu'à 80 % des cas ! —, le diagnostic d'hypercalcémie se fait de façon fortuite à l'occasion d'un dosage systématique de la calcémie.

#### Hypercalcémie maligne

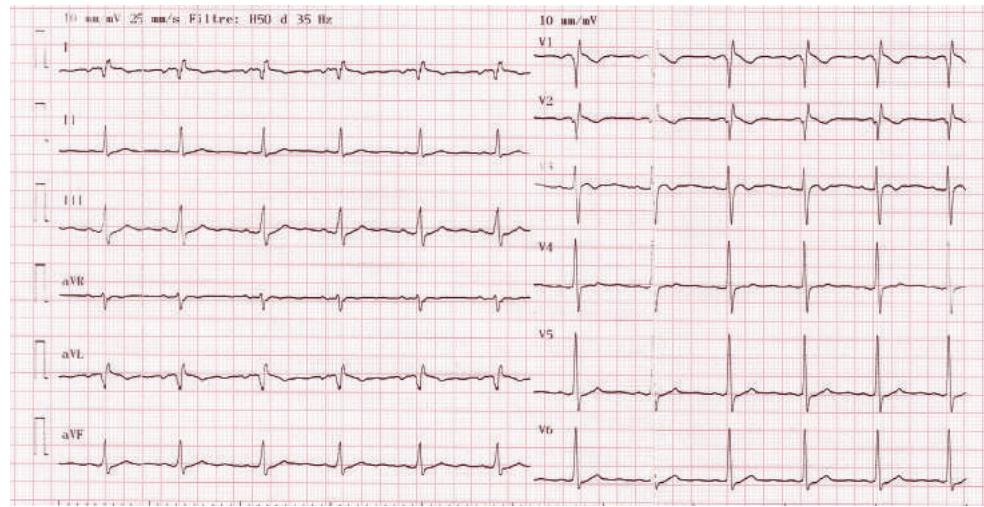
Il s'agit d'une situation d'urgence. La calcémie est en général > 3,7 mmol/l [> 150 mg/l]. La déshydratation, toujours présente, entretient l'élévation de la calcémie. Elle est induite par la polyurie et/ou par les vomissements et est responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle qui aggrave l'hypercalcémie en réduisant la clairance calcique. Le tableau clinique est compliqué par l'altération de la conscience (syndrome confusionnel voire coma).

**A** Les signes ECG d'hypercalcémie sont souvent discrets (anomalies de repolarisation non spécifiques), voire absents. Dans certains cas, le raccourcissement du segment QT peut être observé (fig. 22.3), avec un risque de survenue de troubles du rythme cardiaque, notamment de tachycardie ventriculaire et/ou de bradycardie avec asystolie. Les digitaliques favorisent ces complications et sont formellement contre-indiqués en cas d'hypercalcémie.

**Tableau 22.1. A Signes cliniques communs aux hypercalcémies.**

Signes généraux	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Asthénie générale et musculaire</li> </ul>
Signes rénaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Polyuro-polydipsie</li> <li>– Lithiases rénales (récidivantes, bilatérales)</li> </ul>
Signes digestifs	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anorexie</li> <li>– Constipation</li> <li>– Nausées, vomissements</li> </ul>
Signes neuropsychiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Apathie</li> <li>– Somnolence</li> <li>– Altération de la conscience (confusion, psychose, coma)</li> </ul>
Signes cardiovasculaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypertension</li> <li>– Raccourcissement du segment QT et anomalies de repolarisation non spécifiques à l'ECG (fig. 22.3)</li> </ul>

(Source : CEDMM, 2021.)



**Fig. 22.3. A** ECG d'une femme de 54 ans avec une hyperparathyroïdie primaire, avec une hypercalcémie à 4,19 mmol/l (albuminémie 48 g/l).

On observe un segment QT un peu raccourci : QT mesuré à 344 ms, QTc à 366 ms (limite inférieure de la normale 350 ms) et les ondes T aplatis voire négatives en antérieur. (Source : CEDMM, 2021.)

## IV. Diagnostic étiologique

416

Les principales causes d'hypercalcémie sont présentées dans la [figure 22.4](#).

Schématiquement, les causes d'hypercalcémie peuvent être divisées en deux grands groupes :

- hypercalcémies secondaires à une augmentation par les cellules parathyroïdiennes de la sécrétion de la PTH dont les concentrations plasmatiques sont normales ou hautes;
- hypercalcémies malgré une suppression parathyroïdienne, donc avec des concentrations de PTH effondrées.

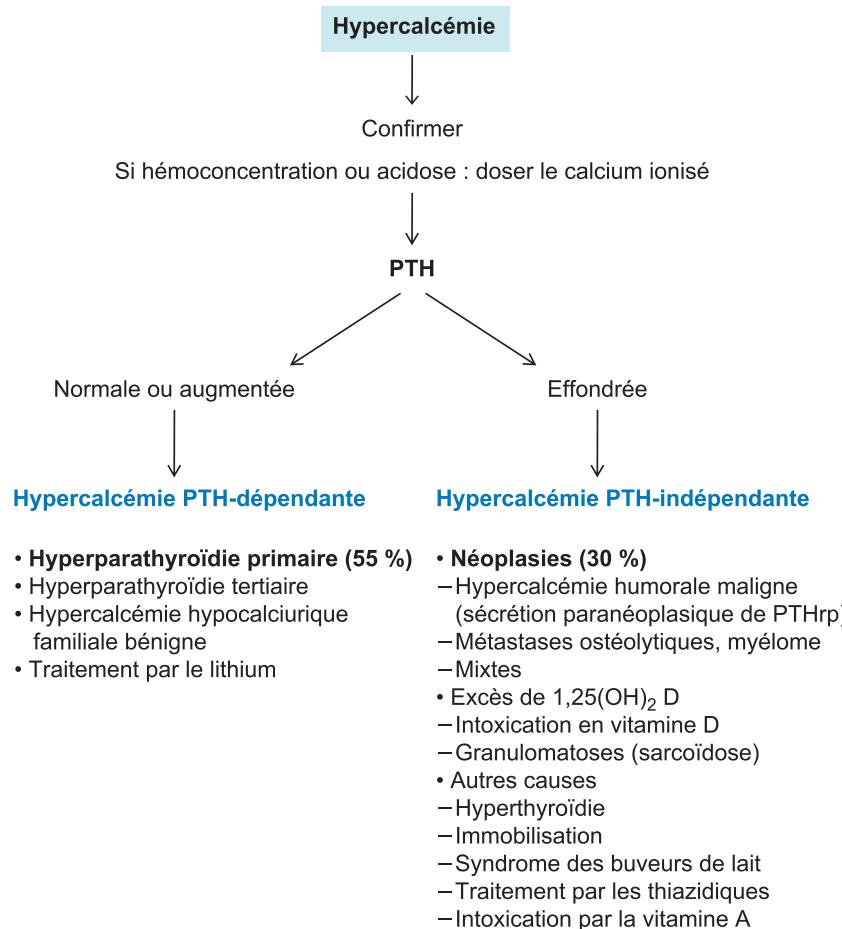
La démarche diagnostique initiale d'une hypercalcémie repose donc en premier lieu sur la mesure de la PTH. Les dosages de la phosphatémie, de la calciurie des 24 heures, du 25-OH-cholécalciférol et très exceptionnellement du calcitriol permettront ensuite de mieux préciser le diagnostic.

Deux étiologies sont largement majoritaires puisqu'elles représentent à elles seules près de 90 % des hypercalcémies : en premier lieu, l'hyperparathyroïdie (HPT) primaire, puis les hypercalcémies liées aux cancers.

### A. Hypercalcémies PTH-dépendantes

#### 1. Hyperparathyroïdie primaire

Dans l'hyperparathyroïdie primaire, une pathologie primitive d'une ou plusieurs parathyroïdes est responsable d'une sécrétion excessive autonome de la PTH. Elle a pour conséquences des altérations du métabolisme phosphocalcique et des retentissements tissulaires de sévérité très variables. L'hyperparathyroïdie primaire est une maladie fréquente, atteignant classiquement un individu sur 1 000. L'HPT primaire constitue ainsi plus de la moitié des causes d'hypercalcémie. Les formes asymptomatiques et modérées de l'HPT primaire sont encore plus fréquentes chez la femme au-delà de l'âge de la ménopause. Cette augmentation de la prévalence



**Fig. 22.4. A** Étiologie des hypercalcémies.

(Source : CEEDMM, 2021.)

d'hyperparathyroïdie primaire, notamment de ses formes asymptomatiques, est surtout le fait de l'exploration systématique en routine du métabolisme phosphocalcique.

**C** Cette situation est à distinguer :

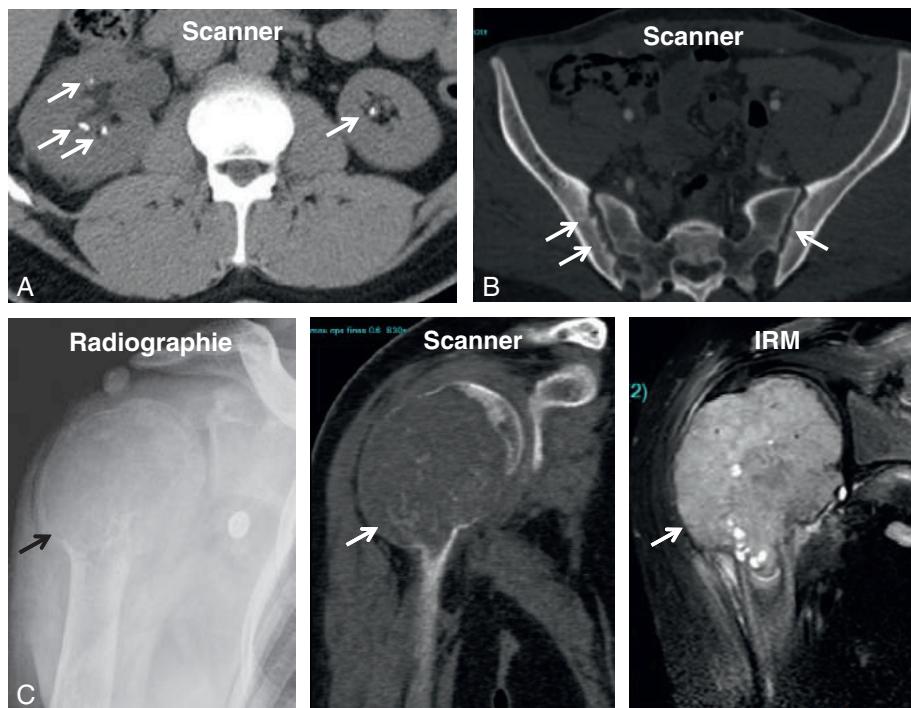
- de l'HPT secondaire : dans ces circonstances, l'hyperfonctionnement des parathyroïdes est réactionnel à une cause de calcipénie chronique : déplétion en vitamine D, insuffisance rénale ;
- de l'HPT tertiaire : succédant à la situation précédente, l'hyperplasie d'une ou plusieurs glandes fait place à un adénome autonomisé ; celui-ci est désormais responsable d'une production hormonale excessive, même si la cause initiale de carence calcique a disparu.

### Signes cliniques

#### Présentation clinique « classique »

**A** Les signes cliniques de l'HPT primaire sont d'abord ceux de l'hypercalcémie en général (cf. tableau 22.1). Les patients avec HPT primaire peuvent se plaindre d'asthénie, d'un manque d'entrain, d'une fatigue musculaire à laquelle contribue aussi l'hypophosphorémie.

**C** S'y ajoutent des signes osseux, rénaux et articulaires parfois révélateurs, qui constituent déjà des complications de la maladie (fig. 22.5).



**Fig. 22.5. C Retentissements de l'hyperparathyroïdie primaire.**

A. Lithiasse rénale. B. Résorptions sous-périostales en « coup d'ongle » de l'os iliaque. C. Tumeur brune (qui est un ostéoclastome) de l'humérus (*ostéitis fibrosa cystica*) — aujourd'hui exceptionnelle. (Source : CEEDMM, 2021.)

Les signes osseux sont le reflet d'un déséquilibre du remodelage osseux au profit de la résorption ostéoclastique. L'expression clinique la plus traditionnelle constitue la classique « ostéite fibrokystique », en réalité maintenant exceptionnelle (fig. 22.5).

Elle détermine des douleurs osseuses très vives, des fractures pathologiques. Des tuméfactions osseuses sont désignées sous le nom de « tumeurs brunes », correspondant histologiquement à une prolifération d'ostéoclastes (ostéoclastomes). Les signes radiologiques classiques de cette résorption accentuée s'observent typiquement au niveau des phalanges des mains. Un amincissement et un aspect fibrillaire des corticales, une disparition des houppes phalangiennes et, surtout, des érosions sous-périostées « en coup d'ongle » très spécifiques sont observés.

Même si ces aspects n'ont pas complètement disparu, beaucoup plus banalement l'hyperparathyroïdie primaire constitue maintenant plutôt une cause d'ostéopénie ou d'ostéoporose. La raréfaction osseuse prédomine sur l'os cortical, dont le meilleur reflet à l'ostéodensitométrie est la densité du tiers distal du radius. Elle respecte relativement l'os trabéculaire et apparaît de ce fait moins évidente au niveau rachidien. Cependant, dans 20 % des cas, l'atteinte rachidienne prédomine. L'étude de la densité osseuse fait donc partie des éléments décisionnels pour l'orientation thérapeutique des hyperparathyroïdies primaires.

L'HPT primaire est une cause de lithiasées rénales. Ce sont typiquement des lithiasées bilatérales, récidivantes, radio-opaques et parlantes : responsables de colique néphrétique, d'hématurie, d'infection urinaire (en raison de l'alcalinité des urines). Les calculs sont ordinairement constitués d'oxalate de calcium très reconnaissable par leur caractère spiculé, hérissonné. La néphrocalcinose est aussi possible. L'exploration rénale doit comporter une mesure de la créatinine plasmatique et un scanner rénal non injecté à basse irradiation — plus précis pour rechercher une lithiasie ou une néphrocalcinose que l'échographie rénale. Un syndrome polyuro-polydipique modéré (de l'ordre de 3 à 4 litres par jour) fait partie du tableau clinique. Il s'explique par une réduction de la sensibilité du tubule rénal à l'action de la vasopressine en raison de

l'hypercalcémie. Il s'accompagne d'un défaut d'acidification des urines qui contribue au risque d'infection urinaire et de lithiases.

Des crises « pseudo-goutteuses » sont possibles, liées à la chondrocalcinose. Elles surviennent volontiers au niveau des poignets, des coudes, des genoux.

### **Formes asymptomatiques**

**A** Elles sont de loin les plus fréquentes et constituent 80 à 90 % des HPT primaires actuellement diagnostiquées. Elles sont cliniquement non expressives, n'ont déterminé aucune évidence d'atteinte rénale, articulaire, digestive. Un élément très important de l'évaluation de ces situations est l'appréciation de la masse osseuse en ostéodensitométrie.

### **Biologie**

**B** Le diagnostic biologique de l'hyperparathyroïdie primaire est défini par l'association hypercalcémie et PTH plasmatique élevée ou « normale », donc inadaptée à l'hypercalcémie.

La première étape consiste donc à répéter les dosages de la calcémie pour confirmer l'existence de l'hypercalcémie. Une hypovitaminose D, une hypoalbuminémie ou une acidose peuvent masquer l'hypercalcémie d'une hyperparathyroïdie.

*Le déficit en vitamine D doit être substitué pour évaluer l'importance d'une l'hypercalcémie. En cas d'hypoalbuminémie ou d'acidose, la mesure du calcium ionisé plasmatique peut être effectuée. Lorsque cette mesure n'est pas possible, on peut calculer une calcémie corrigée (cf. fig. 22.2).*

**C** La PTH est sécrétée sous la forme d'un peptide de 84 acides aminés. Les dosages actuels immunométriques permettent de mesurer la PTH<sub>1-84</sub> ou ses fragments biologiquement actifs. Toute coexistence d'une hypercalcémie même mineure et d'une valeur élevée ou inappropriée (ou « anormalement normale ») de la PTH induit le diagnostic biologique d'hyperparathyroïdie primaire, à l'exception du diagnostic différentiel avec le syndrome d'hypercalcémie-hypocalciurie familiale et l'hyperparathormonémie associée au traitement par le lithium (cf. fig. 22.4). Il faut impérativement interpréter les chiffres de la PTH en fonction de la calcémie et ne pas oublier qu'une hyperparathormonémie est d'abord un mécanisme physiologique d'adaptation à une baisse de la calcémie, caractérisant l'hyperparathyroïdie secondaire (cf. supra).

**B** L'hyperparathyroïdie augmente la clairance du phosphate en diminuant sa réabsorption tubulaire. Cependant, la phosphorémie varie de façon importante en fonction de l'apport nutritionnel et de la fonction rénale. L'hypophosphorémie n'est en fait observée que dans 50 % des cas.

La calciurie est accrue dans l'hyperparathyroïdie primaire du fait de l'augmentation de la charge filtrée du calcium (élévation de la calcémie) et l'effet inhibiteur de l'hypercalcémie sur la réabsorption tubulaire rénale du calcium via le CaSR au niveau de l'anse de Henlé. Cependant, les variations physiologiques de la calciurie sont importantes et la calciurie peut être aussi dans les limites de la normale. Ce paramètre est surtout utile pour faire un diagnostic différentiel entre une forme fruste d'hyperparathyroïdie primaire et le syndrome hypercalcémie-hypocalciurie familiale (avec une calciurie typiquement effondrée).

### **Diagnostic étiologique des hyperparathyroïdies primaires**

**C** L'hyperparathyroïdie primaire est dans la grande majorité des cas sporadique et isolée, mais elle peut aussi survenir dans le contexte de maladies héréditaires en rapport avec des mutations germinales.

L'hyperparathyroïdie primaire sporadique est la plupart du temps due à un adénome parathyroïdien unique, parfois à des adénomes multiples (deux adénomes et exceptionnellement trois ou quatre), à une hyperplasie des quatre glandes parathyroïdiennes ou à de très rares cancers parathyroïdiens.

Formes génétiques d'hyperparathyroïdie primaire :

- dans 1 % des cas, les hyperparathyroïdies primaires font partie d'une NEM1, où l'hyperparathyroïdie primaire est présente dans plus de 95 % des cas et dont elle est d'habitude la première manifestation. La maladie concerne toutes les quatre parathyroïdes et se manifeste typiquement par une hyperplasie parathyroïdienne. Les autres atteintes de la NEM1 sont principalement les tumeurs endocrines pancréatiques (surtout les insulinomes, responsables d'hypoglycémies) et duodénum (les gastrinomes, responsables du syndrome de Zollinger-Ellison) et les adénomes hypophysaires (notamment des prolactinomes), qui doivent alors être systématiquement recherchés (cf. Item 244 – Adénome hypophysaire et Item 240 – Hypoglycémie). Les NEM1 sont dues à des mutations du gène *MEN1* codant la protéine ménine ;
- encore plus rarement, les hyperparathyroïdies primaires font partie d'une NEM2A, où l'hyperparathyroïdie primaire est présente dans 20 % des cas. Les NEM2A sont caractérisées par le développement successif d'un cancer médullaire de la thyroïde (première atteinte dans l'histoire naturelle de la maladie, diagnostiquée par le dosage de la calcitonine), d'un phéochromocytome bilatéral (50 % de cas) et d'une hyperparathyroïdie primaire avec atteinte multiglandulaire. Les NEM2A sont dues à des mutations activatrices du proto-oncogène *RET* ;
- finalement, le syndrome hyperparathyroïdie primaire associé aux tumeurs de la mâchoire est dû aux mutations du gène *HRPT2* codant la parafibromine.

Contrairement aux hyperparathyroïdies primaires sporadiques (qui surviennent préférentiellement chez les sujets de plus de 50 ans), les hyperparathyroïdies primaires génétiquement déterminées surviennent dans une population jeune. Toute hyperparathyroïdie primaire chez le sujet de moins de 45 ans (environ 10 % de formes génétiques), ainsi que l'hyperparathyroïdie primaire avec une présentation syndromique (associée à des lésions typiques de la NEM1, NEM2 ou des tumeurs de la mâchoire) ou avec une présentation familiale est donc suspecte d'appartenir à une hyperparathyroïdie primaire génétiquement transmissible et requiert des analyses génétiques des gènes de prédisposition.

420

## 2. Hypercalcémie-hypocalciurie familiale

Ce syndrome constitue un piège diagnostique classique avec l'hyperparathyroïdie primaire. Il associe une hypercalcémie en règle générale bien tolérée, une hypophosphorémie, une discrète hypermagnésémie, une calciurie (très) basse (mais pas de façon constante) et des valeurs plasmatiques de PTH normales ou supérieures à la normale mais inadaptées à l'hypercalcémie. C'est donc un tableau biologique d'hyperparathyroïdie primaire, hormis l'hypocalciurie.

Dans ses formes typiques, le rapport des clairances du calcium et de la créatinine est <0,01, c'est-à-dire que l'excrétion fractionnelle du calcium est <1 %.

L'hypercalcémie-hypocalciurie familiale est généralement asymptomatique. Très rarement, l'hypersécrétion discrète de la PTH a pu avoir pour conséquence une tendance à l'ostéopénie voire l'ostéoporose.

Il s'agit d'une affection héréditaire transmise sur le mode autosomique dominant. L'hypercalcémie-hypocalciurie familiale est due aux mutations inactivatrices du gène du récepteur sensible au calcium (CaSR) ou des mutations inactivatrices des gènes *GNA11* et *AP2S1*.

## 3. Lithium

Le lithium entraîne une hypercalcémie chez 10 % des patients traités; elle régresse à l'arrêt du traitement. L'hypercalcémie induite par le lithium est due à une action directe de celui-ci sur la cellule parathyroïdienne qui, sous l'effet du lithium, est stimulée par des concentrations plus élevées de calcium circulant. De plus, le lithium augmente la réabsorption tubulaire du calcium. Le tableau biologique des hypercalcémies induites par le lithium est donc superposable à celui des hyperparathyroïdies primaires.

## B. Hypercalcémies PTH-indépendantes

### 1. Hypercalcémie des affections malignes

**A** L'hypercalcémie des affections malignes est responsable de 30 % des hypercalcémies. Elle constitue donc, après l'HPT primaire, la deuxième cause d'hypercalcémie. Elle se différencie commodément des hyperparathyroïdies primaires par les valeurs effondrées de la PTH plasmatique (cf. fig. 22.4). Une hypercalcémie est constatée dans 10 à 30 % des cancers et représente généralement un facteur de mauvais pronostic. L'hypercalcémie est souvent sévère, cliniquement parlante et d'apparition rapide.

**B** L'hypercalcémie survient au cours des affections malignes par deux principaux mécanismes :

- l'*hypercalcémie humorale maligne* est liée à la production paranéoplasique par la tumeur d'un peptide mimant presque tous les effets biologiques de la PTH, le PTHrp (*PTH-related peptide*) ; le PTHrp, comme la PTH, augmente la résorption osseuse ostéoclastique, qui est reflétée par l'hypercalcémie et l'augmentation de la calciurie. Les dosages immunométriques spécifiques de certains fragments du PTHrp permettent de détecter des valeurs élevées de PTHrp. Le PTHrp est surtout sécrété par des cancers épidermoïdes du poumon, de l'œsophage, de la peau, du col utérin, mais aussi le cancer du rein, de l'endomètre, le lymphome à cellules T de l'adulte dû au rétrovirus HTLV-I et le cancer du sein. L'absence de métastases osseuses et l'hypophosphatémie chez un patient cancéreux avec l'hypercalcémie doivent faire évoquer une sécrétion paranéoplasique du PTHrp ;
- l'*hypercalcémie liée aux métastases osseuses* est probablement plus fréquente que l'hypercalcémie humorale maligne. Les métastases ostéolytiques compliquent particulièrement l'évolution des cancers du sein, des bronches, du rein et de la thyroïde. Les localisations osseuses du myélome, des lymphomes et autres hémopathies malignes sont également responsables de ce type d'hypercalcémie. Les processus d'ostéolyse résultent de l'activité de facteurs stimulant l'activité ostéoclastique produits par les cellules tumorales, tels que le TGF- $\beta$ , les interleukines 1 et 6. L'hypercalcémie est typiquement associée à une hyperphosphatémie et à la présence de lésions ostéolytiques sur les radiographies du squelette.

### 2. Autres hypercalcémies avec PTH effondrée

#### Granulomatoses

**A** L'hypercalcémie se rencontre dans 10 à 20 % des sarcoïdoses évolutives.

**B** La pathogénie de cette hypercalcémie est la production non régulée de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamine D par le tissu granulomateux. Outre le fait que l'hypercalcémie survient dans un contexte pathologique souvent évident, le diagnostic différentiel avec l'hyperparathyroïdie primaire repose sur l'hyperphosphorémie et sur les valeurs basses de PTH.

#### Hypercalcémies iatrogènes

##### Vitamine D et dérivés

**A** L'apport de vitamine D ou de ses dérivés métaboliques actifs (1-(OH)-vitamine D ou 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamine D) est responsable d'hypercalcémie en cas de surdosage.

**B** Le tableau biologique associe hypercalcémie, hyperphosphorémie, PTH basse et 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamine D augmentée.

##### Autres causes

**A** Les autres causes sont l'intoxication par la vitamine A, le traitement par diurétiques thiazidiques et la consommation excessive de lait/alcalins.

### Vitamine A

⌚ L'intoxication par la vitamine A, par une action directe sur l'os, s'accompagne d'une asthénie sévère, de douleurs musculaires et osseuses, d'alopécie des sourcils, de chéilite fissurale. C'est l'interrogatoire qui conduit au diagnostic, en n'omettant pas de s'enquérir d'un traitement de l'acné ou de psoriasis par isotrétinoïde. Il s'agit toujours d'une prise à trop forte dose et pendant trop longtemps. En cas de doute, l'intoxication peut être confirmée par le dosage de la vitamine A.

### Diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques augmentent la calcémie par diminution de l'excrétion urinaire du calcium associée à l'hémoconcentration. L'hypercalcémie est associée à une hypocalciurie. En pratique, le diagnostic repose sur l'analyse de la composition des traitements antihypertenseurs. Après l'arrêt du thiazidique, si l'hypercalcémie persiste, il est nécessaire de rechercher une autre étiologie.

### Buveurs de lait

Les hypercalcémies des buveurs de lait et d'alcalins sont devenues rares depuis les traitements modernes des ulcères gastroduodénaux. Ce syndrome, dont la physiopathologie reste à déterminer, peut encore être observé dans de rares circonstances : automédication par de fortes doses d'antiacides, traitements par de fortes doses de carbonate de calcium.

### Immobilisation

Quelle que soit sa cause, mais surtout s'il s'agit de pathologies neurologiques ou orthopédiques chez l'enfant, chez l'adolescent ou l'adulte jeune, l'immobilisation entraîne une diminution de l'ostéosynthèse qui se traduit habituellement par une augmentation de la calciurie et, plus rarement, d'une hypercalcémie. L'ensemble des anomalies biologiques régressent 6 mois environ après la reprise de l'activité.

422

### Hypercalcémie des endocrinopathies (hors hyperparathyroïdie)

Ⓑ Les trois grandes causes sont l'hyperthyroïdie, l'insuffisance surrénale aiguë et le phéochromocytome.

#### *Hyperthyroïdie*

L'hyperthyroïdie induit une accélération du renouvellement osseux. L'hypercalcémie est le fait des thyrotoxicoses sévères du sujet âgé pouvant s'accompagner d'ostéoporose. L'hypercalcémie au cours d'une thyrotoxicose s'associe à une hyperphosphorémie, une hypocalciurie, des valeurs de PTH et de calcitonin effondrées et les marqueurs du remodelage osseux élevés.

#### *Insuffisance surrénale aiguë*

L'insuffisance surrénale aiguë peut s'accompagner d'une hypercalcémie modérée due à l'hémoconcentration et à l'insuffisance rénale fonctionnelle. L'hormonothérapie substitutive normalise rapidement la calcémie.

#### *Phéochromocytome*

⌚ Le phéochromocytome — en dehors de son association dans le cadre d'une NEM2A avec hyperparathyroïdie primaire — peut être associé à une hypercalcémie réversible après l'ablation chirurgicale. On en ignore le mécanisme. L'hémoconcentration peut y contribuer.

## V. Traitement

**A** La nécessité de traiter une hypercalcémie dépend de l'étiologie et du niveau de l'hypercalcémie. Dans tous les cas où une cause curable a été identifiée, et en dehors d'une hypercalcémie maligne, le traitement se résume au traitement de la maladie responsable de l'hypercalcémie. C'est tout particulièrement le cas pour l'hyperparathyroïdie primaire, qui peut être guérie par la chirurgie. Dans les cas où le traitement de la maladie responsable ne peut pas être envisagé à moyen ou long terme, la mise en route d'un traitement médical est à visée symptomatique.

### A. Traitement de l'hyperparathyroïdie primaire

**B** Seule l'ablation de la ou des lésions parathyroïdiennes responsables de l'hyperparathyroïdie primaire peut guérir la maladie.

**C** Une opération est clairement indiquée en cas d'HPT primaire symptomatique (signes cliniques, atteintes osseuses, atteinte rénale), une calcémie  $>2,75 \text{ mmol/l}$ , une calciurie  $>10 \text{ mmol par 24 heures}$ , une clairance rénale de la créatinine  $<60 \text{ ml/min}$ , une baisse de la densité osseuse avec un *T-score*  $<-2,5 \text{ DS}$  (rachis, hanche ou poignet) et chez les sujets de moins de 50 ans.

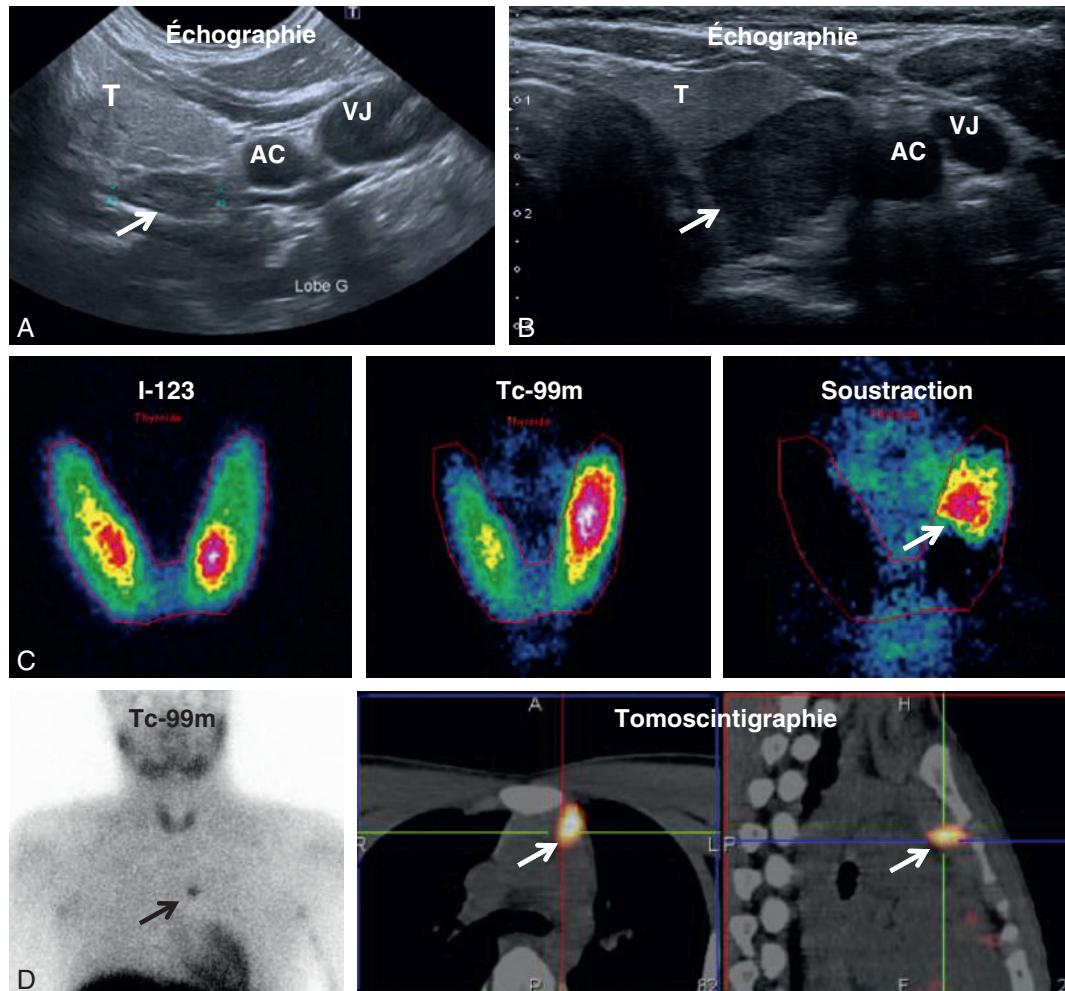
L'indication chirurgicale est discutable chez les sujets de plus de 50 ans chez lesquels une HPT primaire a été découverte fortuitement, sans aucun retentissement fonctionnel ou organique, et avec des calcémies inférieures à  $2,75 \text{ mmol/l}$ . Pour cette population, qui représente aujourd'hui la majorité des patients avec une HPT primaire, l'alternative au traitement chirurgical est soit l'abstention thérapeutique, avec pour corollaire une surveillance clinique et biologique et une évaluation de l'évolution de la masse et de la densité osseuse au long cours, soit l'utilisation d'un traitement capable de freiner au long cours la sécrétion de PTH.

**B** Les **imageries parathyroïdiennes** sont à envisager seulement si est retenue une indication opératoire. Elles ont pour intérêt de repérer la (ou les) parathyroïde(s) hyperfonctionnelle(s) responsable(s) de l'HPT primaire pour permettre d'envisager une intervention localisée à l'occasion d'une courte cervicotomie. La négativité de l'enquête morphologique ne remet pas en cause l'opportunité de l'intervention chirurgicale si l'intervention opératoire est fondée. À l'inverse, une imagerie positive ne doit pas influencer un diagnostic litigieux sur le plan biologique.

Les plus couramment utilisées et les plus performantes sont l'échographie et la scintigraphie au Sestamibi. Des exemples d'échographie et de scintigraphie parathyroïdienne sont illustrés par la **figure 22.6**. La scintigraphie parathyroïdienne permet aussi d'identifier les adénomes parathyroïdiens ectopiques dans le médiastin (dans le thymus, par exemple, **fig. 22.6**).

**C** L'intervention s'effectue chez un patient correctement hydraté. Elle consiste en l'exérèse sélective de l'adénome qu'il ait été repéré en préopératoire (chirurgie mini-invasive) ou simplement lors de la cervicotomie large si l'enquête morphologique bien conduite s'était avérée négative (chirurgie conventionnelle).

Des complications rares de la chirurgie parathyroïdienne sont l'hypoparathyroïdie postopératoire et la lésion des nerfs récurrents.



424

**Fig. 22.6. B** Imagerie parathyroïdienne.

A. et B. Deux exemples d'adénome parathyroïdien (flèche) : il s'agit typiquement de lésion allongée, très hypoéchogène et postérieure à la thyroïde. C. Scintigraphie parathyroïdienne, méthode de soustraction. L'image correspond à l'image échographique illustrée en B. D. Image scintigraphique d'un adénome parathyroïdien ectopique, dans le médiastin (thymus).

T, thyroïde ; AC, artère carotide ; VJ, veine jugulaire. (Source : CEEDMM, 2021.)

## B. Traitement médical de l'hypercalcémie

### 1. Bisphosphonates

**C** Les bisphosphonates sont hypocalcémiants parce qu'ils sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse. Ils ont considérablement simplifié l'approche thérapeutique de l'hypercalcémie non accessible à un traitement étiologique (essentiellement les hypercalcémies paranéoplasiques).

## 2. Calcimimétiques

Ces molécules agissent comme modulateurs allostériques du récepteur sensible au calcium CaSR (présent aussi au niveau des cellules parathyroïdiennes adénomateuses ou néoplasiques, cf. fig. 22.1) et freinent la sécrétion de la parathormone. Ce traitement (cinacalcet, Mimpara®) est actuellement utilisé pour les hypercalcémies des rares carcinomes parathyroïdiens et des hyperparathyroïdies primaires non accessibles à un traitement chirurgical, et dans les hyperparathyroïdies secondaires de l'insuffisance rénale. Mais il doit encore être évalué sur de grandes séries d'hyperparathyroïdie primaire par adénomes parathyroïdiens avant de constituer une alternative à la chirurgie, chez le sujet âgé et asymptomatique, s'il démontre son efficacité à long terme.

## 3. Traitement d'une hypercalcémie maligne

Une hypercalcémie supérieure à **3,7 mmol/l [150 mg/l]** constitue une **urgence médicale** du fait du risque de coma, de collapsus ou d'arrêt cardiaque.

**A** Le traitement repose sur une réhydratation idéalement par voie orale si l'état du patient l'autorise (5 à 6 litres de boissons) ou par voie intraveineuse : 200 à 500 ml/h de serum physiologique, en fonction de l'état cardiovasculaire. La diurèse forcée par du furosémide n'est plus recommandée. L'administration en perfusion lente de bisphosphonate (4 mg de zolendronate si la fonction rénale est normale ou 60 ou 90 mg de pamidronate en cas d'insuffisance rénale) permet de corriger la calcémie dans 80 % des cas, mais la durée de son effet varie de quelques jours à quelques semaines. Une corticothérapie par voie IV est efficace dans les hypercalcémies des myélomes, des hémopathies et dans la sarcoidose. Enfin, une dialyse permet en urgence d'abaisser rapidement une hypercalcémie maligne et d'attendre le relais par les autres traitements.

### Points clés

- Affirmer une hypercalcémie est facile en répétant le simple dosage de la calcémie totale.
- L'interprétation de la calcémie doit tenir compte de la fonction rénale, de la protidémie et de l'acidose.
- Les étiologies des hypercalcémies sont multiples, mais la plus fréquente est l'hyperparathyroïdie primaire.
- Le diagnostic étiologique peut être orienté par le contexte clinique (tumeurs malignes).
- L'analyse des résultats de la calcémie et de la PTH<sub>1-84</sub> doit permettre de faire le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire ou d'orienter vers d'autres causes.
- L'hyperparathyroïdie primaire chez le sujet jeune ou avec une présentation syndromique ou dans un contexte familial doit déclencher une enquête génétique.
- Une hypercalcémie supérieure à 3,7 mmol/l [150 mg/l] constitue une urgence médicale ; son traitement repose dans un premier temps sur une réhydratation.

# CHAPITRE **23**

## **Item 308** **Tumeurs** **neuroendocrines** **du pancréas**

- I. Définitions
- II. Grades histopronostiques
- III. Présentation clinique
- IV. Imagerie conventionnelle et fonctionnelle

### *Situations de départ*

- 21 Asthénie.
- 24 Bouffées de chaleur.
- 25 Hypersudation.
- 50 Malaise/perte de connaissance.
- 57 Prise de poids.
- 118 Céphalée.
- 138 Anomalie de la vision.
- 143 Diplopie.
- 165 Palpitations.
- 209 Hypoglycémie.
- 279 Consultation de suivi d'une pathologie chronique.
- 328 Annonce d'une maladie chronique.
- 352 Expliquer un traitement au patient (adulte, enfant, adolescent).

Connaissances

427

### *Hiérarchisation des connaissances*

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître les deux principaux types histologiques des tumeurs du pancréas	Adénocarcinome, tumeur neuroendocrine
B	Prévalence, épidémiologie	Épidémiologie et facteurs de risque de l'adénocarcinome du pancréas et des tumeurs neuroendocrines	Comportant l'indication de la consultation d'oncogénétique
A	Diagnostic positif	Connaître les principaux signes cliniques de l'adénocarcinome du pancréas et des tumeurs neuroendocrines	

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Examens complémentaires	Connaître les indications des examens de biologie devant une tumeur du pancréas	Si douleurs abdominales ou ictere : échographie abdominale transpariéale en première intention, la découverte de la dilatation des voies biliaires amène alors à la réalisation d'un scanner abdominal. Lorsqu'une tumeur est fortement suspectée (ictere nu avec altération de l'état général), c'est le scanner thoraco-abdomino-pelvien qui est l'examen de 1 <sup>re</sup> intention. En cas de doute ou de lésion isodense au scanner, l'IRM permet parfois d'obtenir une meilleure visibilité de la tumeur. Si un doute diagnostique persiste ou si une chirurgie n'est pas indiquée en 1 <sup>re</sup> intention, l'écho-endoscopie permet de voir la tumeur et d'en faire des biopsies pour confirmation histologique
B	Examens complémentaires	Connaître les indications des examens d'imagerie d'une tumeur du pancréas	Recherche un cancer du pancréas et fait le bilan d'extension local (envahissement tumoral des axes vasculaires péri-pancréatiques) et à distance (essentiellement sous forme de métastases hépatiques ou d'une carcinose péritonéale) avant tout geste endoscopique, bilan d'opérabilité. Avant toute décision de résection chirurgicale, une IRM hépatique avec imagerie de diffusion est recommandée pour éliminer des métastases hépatiques occultes
B	Prévalence, épidémiologie	Épidémiologie descriptive d'une tumeur kystique du pancréas	

## I. Définitions

**A** Les tumeurs neuroendocrines duodénopancréatiques (TNE-DP) sont des tumeurs rares développées aux dépens des cellules endocrines du pancréas et du duodénum. Le diagnostic est histologique (aspect lobulaire ou trabéculaire dans les formes bien différenciées), mais nécessite une confirmation immunohistochimique (expression de la synaptophytine et la chromogranine A).

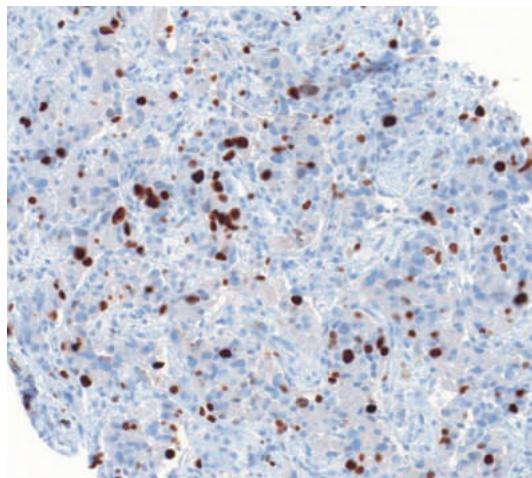
## II. Grades histopronostiques

Le stade tumoral et la classification anatomo-pathologique OMS 2017 des TNE-DP avec le Ki-67, reflet de l'activité mitotique ([tableau 23.1](#), [fig. 23.1](#)), sont les deux principaux facteurs pronostiques. Il faut séparer les TNE (bien différenciées), qui sont les plus nombreuses et sont associées à une survie prolongée même en l'absence de traitement, des carcinomes neuroendocrines (peu différenciés) dont le pronostic est très sombre.

**Tableau 23.1.** **A** Classification anatomopathologique OMS 2017 des néoplasmes neuroendocrines pancréatiques.

	Morphologie (différenciation)	Grade (% Ki-67)
Tumeur neuroendocrine de grade 1 (TNE G1)	Bien différenciée	G1 (< 3 %)
Tumeur neuroendocrine de grade 2 (TNE G2)	Bien différenciée	G2 (3–20 %)
Tumeur neuroendocrine de grade 3 (TNE G3)	Bien différenciée	G3 (> 20 %)
Carcinome neuroendocrine (CNE)	Peu différenciée (petites ou grandes cellules)	G3 (> 20 %)
Néoplasie mixte neuroendocrine/non neuroendocrine (MiNEN)	Association d'un contingent neuroendocrine et d'un contingent non neuroendocrine	Tous grades

(Source : CEEDMM, 2021.)



**Fig. 23.1.** **A** TNE pancréatique de grade 3 avec un index de prolifération Ki-67 évalué à 22 %. Coloration hématoxyline après immunomarquage nucléaire de l'anticorps MIB1. Grossissement × 20. (Source : CEEDMM, 2021.)

### III. Présentation clinique

Les TNE-DP sont non fonctionnelles dans 80 % des cas et sont alors découvertes fortuitement lors d'une endoscopie, un scanner ou une IRM abdominale.

Dans 20 % des cas, les TNE-DP sont révélées par des symptômes en rapport avec une sécrétion hormonale ([tableau 23.2](#)).

**Tableau 23.2.** A Caractéristiques des principales TNE-DP fonctionnelles.

Sécrétion dominante	Nom	Présentation clinique : principaux signes	Marqueur biologique
Insuline	Insulinome*	Hypoglycémie organique	Insuline inadaptée à la glycémie basse
Gastrine	Gastrinome	Ulcères œso-gastro-duodénaux récidivants, diarrhées résolutives sous IPP	Gastrine élevée + débit acide basal élevé
ACTH	Cushing paranéoplasique	Signes de Cushing sévères	Cortisol urinaire des 24 heures élevé ACTH circulante inadaptée (« normale » ou augmentée) Tests dynamiques**
Glucagon	Glucagonome	Diabète, érythème migrateur, diarrhée, amaigrissement, thromboses	Diabète, glucagon circulant élevé
VIP	VIPome	Diarrhée hydroélectrolytique profuse, hypokaliémie	VIP élevé
GHRH		Acromégalie (exceptionnelle)	GHRH, GH, IGF-1 élevés
Sérotonine		Syndrome carcinoïde	5-HIAA urinaires élevés

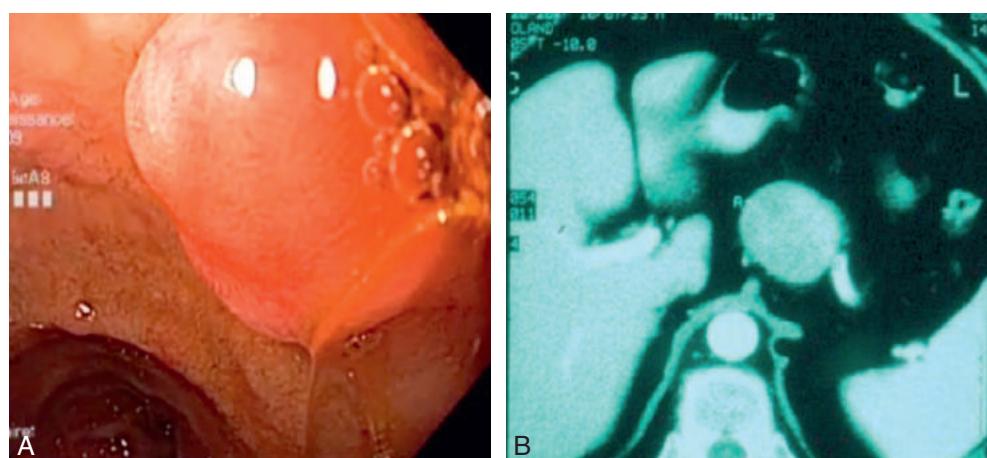
\* Cf. Item 240 – Hypoglycémie.

\*\* Cf. Item 244 – Adénome hypophysaire.

(Source : CEEDMM, 2021.)

## IV. Imagerie conventionnelle et fonctionnelle

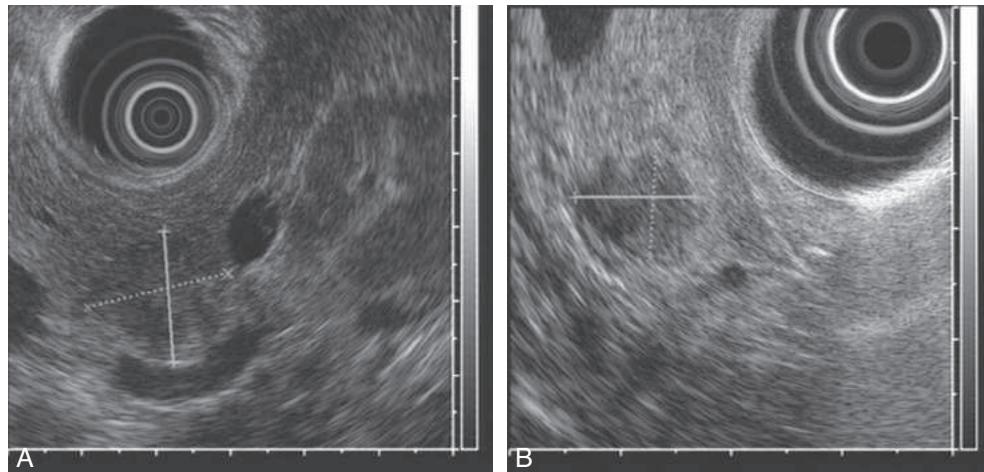
B Une TNE-DP est diagnostiquée par l'endoscopie (fig. 23.2A). Le scanner TAP injecté (temps artériel et veineux) est l'examen de première intention pour dépister une TNE-P et en faire le bilan d'extension : il est caractéristique par l'intense vascularisation de la tumeur à la phase artérielle précoce (fig. 23.2B). Il peut être complété par une IRM abdominale pour mieux visua-



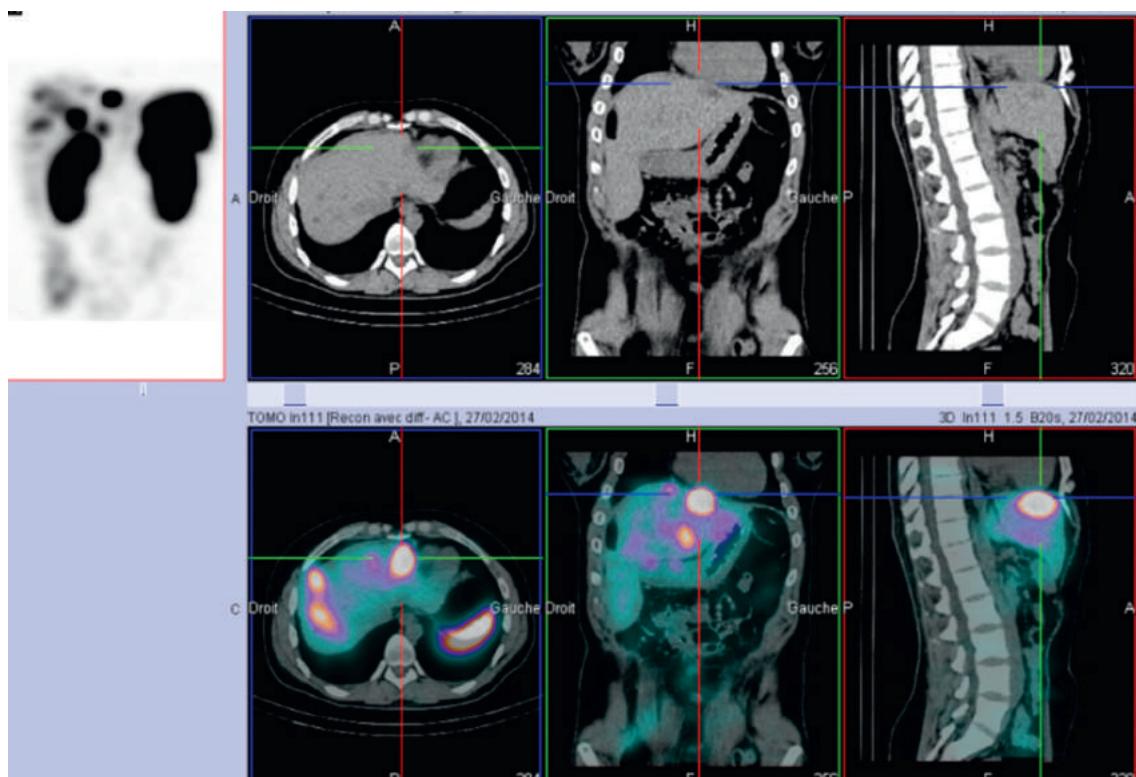
**Fig. 23.2.** B TNE du bulbe duodénale en endoscopie responsable d'un syndrome de Zollinger-Ellison (A) et TNE pancréatique visualisée au scanner (B), sécrétant de l'ACTH et responsable d'un syndrome de Cushing paranéoplasique. (Source : CEEDMM, 2021.)

liser les métastases hépatiques et une écho-endoscopie pour faire le bilan d'extension locorégionale et, parfois, affirmer le diagnostic avec une ponction pancréatique (fig. 23.3).

La place de l'imagerie fonctionnelle (Octréoscan® , TEP DOTA-TOC ou DOTA-NOC) et TEP-FDG (fig. 23.4) est fondamentale. Elle permet de réaliser le bilan d'extension de la TNE-DP,



**Fig. 23.3.** **B** TNE du pancréas en écho-endoscopie du corps pancréatique (17 × 19 mm) (A). Notez la boucle de l'artère splénique en arrière de la tumeur. Lésion hypoéchogène de la partie basse de la tête du pancréas (10 mm) (B). (Source : CEEDMM, 2021.)



**Fig. 23.4.** **B** Scintigraphie Octréoscan® couplée au scanner (SPECT-CT) chez une femme de 41 ans avec un glucagonome pancréatique métastatique dont la tumeur primitive a été retirée, qui visualise les métastases hépatiques avant un traitement par radiothérapie interne vectorisée. (Source : CEEDMM, 2021.)

donne des indications sur le pronostic — une tumeur fixant intensément sur une imagerie des récepteurs de la somatostatine, sans fixation au TEP-FDG, sera de bon pronostic ; inversement, une lésion avec Octréoscan® négatif et TEP-FDG positif sera de mauvais pronostic — et peut être utile à des fins préthérapeutiques (radiothérapie interne vectorisée par analogues de la somatostatine radiomarqués).

### Formes familiales et syndromes de prédisposition génétique aux TNE-DP

C'est le contexte évocateur de néoplasies multiples qui fait suspecter le diagnostic de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) : TNE exclusivement duodénopancréatique, non fonctionnelle, gastrinome ou insulinome, associées à des tumeurs de l'hypophyse et à des adénomes des parathyroïdes.

#### Points clés

- Les TNE-DP sont rares.
- Elles se dévoilent parfois par des symptômes endocrines comme les hypoglycémies organiques, un syndrome de Zollinger-Ellison ou un syndrome de Cushing.
- Le diagnostic est souvent posé par le contexte clinico-biologique couplé à l'imagerie conventionnelle et fonctionnelle (principalement celle ciblant les récepteurs de la somatostatine).

# CHAPITRE 24

## Dossiers cliniques progressifs

### Énoncés et questions

#### **DP 1**

Mademoiselle B. a 30 ans. Elle est G0PO. Elle n'a pas d'antécédent particulier et vient discuter de sa contraception. Ces cycles sont réguliers.

#### **A Question 1**

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** sa nulliparité contre-indique le DiU au cuivre
- B.** sa nulliparité contre-indique le DiU hormonal
- C.** l'implant progestatif se change tous les trois ans
- D.** la contraception œstroprogestative a une efficacité sur les dysménorrhées
- E.** un antécédent de cancer du sein contre-indique toutes les contraceptions hormonales

#### **A Question 2**

Parmi les propositions suivantes concernant la contraception œstroprogestative, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** on débute toujours la première plaquette le premier jour du cycle
- B.** on peut débuter la première plaquette à n'importe quel moment du cycle en utilisant une contraception mécanique pendant 7 jours
- C.** on peut la débuter à n'importe quel moment du cycle avec effet contraceptif immédiat
- D.** elle se prend toujours de façon séquentielle 21 jours sur 28
- E.** elle augmente le risque thromboembolique veineux

#### **A Question 3**

Quelle(s) est (sont) la (les) contre-indication(s) de la contraception œstroprogestative ?

- A.** endométriose
- B.** hypertension artérielle
- C.** migraines cataméniales
- D.** polypes coliques
- E.** porphyrie

#### **A Question 4**

Quelle(s) est (sont) la (les) contre-indication(s) de la contraception microprogestative ?

- A.** cancer du sein
- B.** hypertension artérielle
- C.** migraines cataméniales
- D.** insuffisance hépatique
- E.** porphyrie

#### **B Question 5**

Que devez-vous systématiquement vérifier avant la prescription de la contraception œstroprogestative ?

- A.** bilan lipidique
- B.** glycémie
- C.** rien
- D.** pression artérielle
- E.** frottis cervico-utérin

#### **B Question 6**

Vous lui prescrivez une contraception œstroprogestative.

Quatre mois plus tard, en vacances sur la côte, elle vous appelle paniquée car, hier, elle a eu un rapport non protégé au 10<sup>e</sup> jour du cycle. Elle vous indique qu'elle a arrêté d'elle-même la pilule qui la faisait grossir.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** prendre la contraception d'urgence (1 cp. de lévonorgestrel) dans les 72 heures suivant le rapport
- B.** débuter sa pilule et enchaîner deux plaquettes
- C.** avoir des rapports protégés par préservatifs pendant au minimum 7 jours
- D.** faire une échographie pelvienne
- E.** prendre la contraception d'urgence (1 cp. d'acétate d'ullipristal) dans les 5 jours suivant le rapport

#### **B Question 7**

Mademoiselle B. a maintenant 35 ans. Elle a accouché il y a 6 mois d'un enfant en bonne santé. La grossesse s'est déroulée sans incident en dehors d'un diabète gestationnel. Elle vient vous revoir en post-partum pour le choix de contraception. Elle a perdu du poids depuis sa grossesse, avec un IMC actuel à 31 kg/m<sup>2</sup>.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

435

- A.** un antécédent de diabète gestationnel contre-indique la pilule œstroprogestative
- B.** un IMC à  $31 \text{ kg/m}^2$  contre-indique la pilule œstroprogestative
- C.** l'association d'une obésité à un âge supérieur à 35 ans contre-indique la pilule œstroprogestative
- D.** l'association d'une obésité et d'un tabagisme ne contre-indique pas une contraception progestative
- E.** l'association d'une obésité à un diabète persistant après la grossesse ne contre-indique pas la mise en place d'un DIU

## DP 2

Une patiente de 29 ans sans antécédent consulte pour un bilan d'infertilité primaire depuis 3 ans. Sur le plan gynécologique, elle a été réglée spontanément à l'âge de 12 ans et ses cycles étaient réguliers jusqu'à la prise d'une contraception orale œstroprogestative qu'elle a arrêtée il y a 3 ans dans le cadre d'un projet de grossesse. Depuis l'arrêt de sa contraception, les cycles sont irréguliers, toutes les 4 à 6 semaines. Ses dernières règles datent de 3 mois. La patiente décrit également l'apparition d'une acné modérée du visage.

À l'examen, vous notez :

- poids 62 kg, taille 1,65 m ( $\text{IMC} = 23 \text{ kg/m}^2$ );
- pression artérielle : 145/85 mmHg;
- léger hirsutisme de la ligne ombilico-pubienne;
- thyroïde palpable homogène;
- minime galactorrhée provoquée bilatérale.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité. Votre patiente est infirmière, pratique une activité physique modérée, fume 1 paquet par jour depuis 15 ans.

### B Question 1

Quel(s) élément(s) vous permet(tent) d'évoquer un syndrome des ovaires polykystiques chez cette patiente ?

- A.** la présence d'une galactorrhée
- B.** l'IMC normal
- C.** l'acné
- D.** l'hirsutisme
- E.** la thyroïde palpable

### B Question 2

Quel(s) examen(s) allez-vous prescrire à cette patiente en première intention dans le cadre de l'exploration de l'infertilité ?

- A.** une hystérosalpingographie
- B.** une échographie pelvienne
- C.** une hystéroskopie
- D.** un test de Hühner
- E.** une courbe ménothermique

### B Question 3

Quel(s) examen(s) biologique(s) prescrivez-vous dans le cadre du bilan d'infertilité ?

- A.** prolactinémie
- B.** LH, FSH

- C.** œstradiolémie
- D.** testostérone totale
- E.** cortisol plasmatique à 8 h

### B Question 4

Les résultats de votre bilan sont les suivants :

- FSH = 1,0 UI/l [ $N = 3,0\text{--}8,0$ ];
- LH = 0,1 UI/l [ $N = 2,0\text{--}10,0$ ];
- prolactine = 66 µg/l [ $N = 5\text{--}20$ ];
- testostérone = 0,5 nmol/l [ $N = 0,4\text{--}1,0$ ];
- œstradiol < 17 pg/ml [ $N = 30\text{--}130$ ];
- TSH = 0,97 mUI/l [ $N = 0,4\text{--}4$ ];
- T4 libre = 14 pmol/l [ $N = 9,0\text{--}22,0$ ].

Comment interprétez-vous ce bilan ?

- A.** hypogonadisme hypergonadotrophique
- B.** hyperprolactinémie
- C.** hyperandrogénie
- D.** hypothyroïdie centrale
- E.** insuffisance gonadotrope

### B Question 5

Parmi les propositions suivantes concernant son hyperprolactinémie, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** elle peut être secondaire à un microadénome à prolactine
- B.** elle peut être secondaire à un macroadénome non fonctionnel
- C.** elle peut être d'origine ovarienne
- D.** elle peut être secondaire à un macroadénome à prolactine
- E.** elle impose la réalisation d'un test à la TRH

### B Question 6

Son conjoint est âgé de 28 ans et n'a jamais eu d'enfant auparavant. L'examen clinique donne les mesures suivantes : taille 183 cm, poids 78 kg, pression artérielle 135/85 mmHg, pouls 76/min. Sa pilosité est clairsemée au visage et au niveau pubien. Sa verge est développée, ses testicules sont petits (4 ml droit et gauche). Il existe une gynécomastie bilatérale de taille très modérée.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) compatible(s) avec ces données cliniques ?

- A.** une tumeur testiculaire à cellules de Leydig sécrétantes
- B.** une insuffisance testiculaire primaire
- C.** une tumeur hypophysaire de type adénome somatotrope
- D.** une tumeur hypothalamique de type craniopharyngiome
- E.** une tumeur surrénalienne sécrétante

### B Question 7

Le patient réalise des dosages sanguins qui retrouvent dans le plasma :

- testostérone = 2,5 ng/ml [ $N = 3\text{--}9$ ];
- œstradiol = 10 pg/ml [ $N = 10\text{--}40$ ];
- LH = 15 mU/ml [ $N = 1\text{--}7$ ];
- β-hCG indétectable [ $N < 0,1$ ];
- TSH = 3 mU/l [ $N = 0,1\text{--}4$ ].

Quelle(s) pathologie(s) devez-vous évoquer ?

- A.** un hypogonadisme central
- B.** un hypogonadisme périphérique
- C.** une hyperthyroïdie
- D.** une tumeur germinale testiculaire
- E.** une insensibilité aux androgènes

**B Question 8**

Vous portez le diagnostic de syndrome de Klinefelter et débutez un traitement par testostérone mais le patient s'interroge sur sa fertilité. Un spermogramme a été réalisé qui retrouve moins d'1 million/mm<sup>3</sup> de spermatozoïdes [N = 40–200 millions/mm<sup>3</sup>].

En cas de demande de procréation du couple, que peut-on leur proposer ?

- A.** augmenter la dose mensuelle de testostérone
- B.** un traitement par les gonadotrophines hCG/FSH
- C.** une fécondation in vitro classique
- D.** une fécondation par micro-injection intra-ovocytaire de spermatozoïdes testiculaires extraits à partir d'une biopsie testiculaire (TESE-ICSI)
- E.** une adoption

**DP 3**

Mademoiselle B., 23 ans, consulte pour une aménorrhée secondaire. Elle a comme principal antécédent une adénoïdectomie à l'âge de 6 ans. Ses premières règles sont survenues à l'âge de 12 ans et 8 mois et ont été suivies de cycles réguliers vers l'âge de 14 ans. Elle a assuré sa contraception par une pilule céstroprogestative à partir de l'âge de 18 ans jusqu'à l'âge de 21 ans. À l'arrêt de la contraception orale s'est installée une aménorrhée. Son poids est de 70 kg (prise de 3 kg en 6 mois) pour une taille de 1,65 m. Elle ne prend pas de traitement, hormis des antalgiques 1 à 2 fois par mois pour céphalées, et des antiémétiques il y a 2 semaines pour un épisode de nausées.

**B Question 1**

Quelle(s) est (sont) la (les) cause(s) possible(s) de son aménorrhée ?

- A.** syndrome des ovaires polykystiques
- B.** aménorrhée post-pilule
- C.** grossesse
- D.** craniopharyngiome
- E.** insuffisance ovarienne précoce

**A Question 2**

Le dosage d'hCG est négatif.

Que comporte votre bilan de première intention ?

- A.** progestérone
- B.** FSH
- C.** LH
- D.** œstradiol
- E.** prolactine

**A Question 3**

Quel(s) élément(s) à l'interrogatoire vous oriente(nt) vers la présence d'une tumeur hypophysaire ?

- A.** la présence d'une galactorrhée
- B.** l'antécédent de prise de contraception orale

- C.** l'antécédent de chirurgie dans l'enfance
- D.** la présence de céphalées rétro-orbitaires
- E.** l'antécédent de dysménorrhée

**B Question 4**

Quel(s) élément(s) clinique(s) recherchez-vous en faveur d'un syndrome des ovaires polykystiques ?

- A.** douleurs pelviennes cycliques
- B.** dysménorrhée
- C.** hirsutisme
- D.** galactorrhée
- E.** alopecie

**B Question 5**

L'examen clinique est sans particularités. Votre bilan est le suivant :

- œstradiol = 35 pg/ml [normale en phase folliculaire : 20–80];
- FSH = 4 UI/l [N = 3–8];
- LH = 3,5 UI/l [N = 2–8];
- prolactine = 103 µg/l [N < 20];
- testostérone totale = 0,21 ng/ml [N = 0,15–0,48].

Quel(s) diagnostic(s) est (sont) compatible(s) avec ce bilan ?

- A.** insuffisance ovarienne précoce
- B.** syndrome des ovaires polykystiques
- C.** grossesse
- D.** craniopharyngiome
- E.** microadénome à prolactine

**B Question 6**

Quel est le mécanisme expliquant cette aménorrhée en cas d'hyperprolactinémie ?

- A.** l'hyperprolactinémie est responsable d'une atteinte ovarienne directe
- B.** l'hyperprolactinémie augmente la TSH
- C.** l'hyperprolactinémie entraîne un ralentissement de la fréquence de la GnRH qui entraîne elle-même une baisse de la production de FSH et de LH
- D.** l'hyperprolactinémie entraîne une insuffisance gonadotrope
- E.** l'hyperprolactinémie entraîne une accélération de la fréquence de la GnRH qui entraîne elle-même une augmentation de la production de FSH et de LH

**B Question 7**

Le bilan étiologique de cette hyperprolactinémie est entrepris.

Parmi les médicaments suivants, lequel (lesquels) peut (peuvent) provoquer une hyperprolactinémie ?

- A.** prise d'agonistes dopaminergiques
- B.** prise de diurétiques
- C.** prise de neuroleptiques
- D.** prise d'antiémétiques
- E.** prise d'inhibiteurs de la pompe à protons

**DP 4**

Madame A., 51 ans, informaticienne, vient vous voir en consultation pour une aménorrhée qui dure depuis 8 mois avec des bouffées de chaleur. Elle a du mal

à dormir la nuit, se réveille fréquemment. Elle n'a pas d'antécédent personnel particulier. Elle a deux enfants. Elle se plaint d'une prise de poids récente de 5 kg en 6 mois sans modification notée de son alimentation. Sa pression artérielle est mesurée à 145/80 mmHg.

**A Question 1**

Quel est le premier diagnostic à évoquer chez cette patiente comme étiologie de l'aménorrhée ?

- A. ménopause
- B. grossesse
- C. adénome à prolactine
- D. craniopharyngiome
- E. insuffisance ovarienne précoce

**B Question 2**

Quel est l'âge moyen de survenue de la ménopause en France ?

- A. 41 ans
- B. 44 ans
- C. 49 ans
- D. 51 ans
- E. 55 ans

**A Question 3**

Parmi les propositions suivantes concernant l'affirmation du diagnostic de ménopause chez cette patiente, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. le diagnostic n'a besoin d'aucun examen biologique pour être confirmé
- B. le diagnostic sera confirmé par un test aux progestatifs négatif
- C. le diagnostic sera confirmé par un test aux progestatifs positif
- D. le diagnostic a besoin du dosage d'oestradiol pour être confirmé
- E. le diagnostic a besoin du dosage de la FSH pour être confirmé

**A Question 4**

Quel(s) signe(s) clinique(s) peut (peuvent) être lié(s) à la ménopause ?

- A. bouffées de chaleur
- B. sueurs nocturnes
- C. bradycardie
- D. hirsutisme
- E. dyspareunie

**B Question 5**

Quelle(s) est (sont) la (les) contre-indication(s) à rechercher avant prescription d'un traitement hormonal de la ménopause chez cette patiente ?

- A. cancer du sein
- B. cancer du côlon
- C. cancer de l'endomètre
- D. ostéomalacie
- E. phlébite

**B Question 6**

Vous pouvez prescrire un œstrogène seul chez cette patiente comme traitement de ménopause dans le cas où la patiente a un antécédent particulier : lequel ?

- A. cancer du sein
- B. thrombose veineuse
- C. embolie pulmonaire
- D. hysterectomie
- E. ovariectomie

**B Question 7**

Quel(s) est (sont) l'(les) examen(s) à réaliser chez votre patiente dans le suivi de sa ménopause ?

- A. ostéodensitométrie tous les 5 ans
- B. mammographie tous les 2 ans
- C. dosage d'oestradiol annuel
- D. mammographie annuelle
- E. examen clinique des seins annuel

**DP 5**

Un homme de 50 ans consulte pour un affaiblissement des érections lors des rapports sexuels.

**B Question 1**

Après un interrogatoire soigneux, que relevez-vous comme facteur(s) de bon pronostic ?

- A. le caractère progressif de l'apparition du trouble érectile
- B. une capacité d'érection résiduelle conservée
- C. une préservation de la libido
- D. la persistance d'érections matinales spontanées
- E. un délai court entre l'apparition des troubles et la première consultation

**A Question 2**

Vous recherchez des signes cliniques en faveur d'un déficit androgénique.

Parmi ces signes, lesquels ont une bonne spécificité en faveur d'un déficit hormonal ?

- A. une baisse du désir sexuel
- B. une baisse des pensées sexuelles
- C. une fatigue
- D. un état dépressif
- E. une diminution de la pilosité

**A Question 3**

Que doit comporter le bilan biologique de première intention devant un trouble de l'érection ?

- A. glycémie à jeun
- B. cholestérol, triglycérides
- C. testostérone plasmatique
- D. prolactinémie
- E. TGO, TGP, γGT

**B Question 4**

Quelle(s) classe(s) médicamenteuse(s) peut-on incriminer dans la survenue d'un trouble érectile ?

- A. hypolipidémiants
- B. anti-inflammatoires non stéroïdiens

- C. antihypertenseurs
- D. antidiabétiques oraux
- E. psychotropes

**B Question 5**

Quelle(s) est (sont) la (les) cause(s) curable(s) de troubles de l'érection ?

- A. un déficit androgénique
- B. une neuropathie autonome
- C. une fibrose des corps caverneux
- D. un trouble psychogène
- E. un traumatisme médullaire

**B Question 6**

Vous n'avez pas retrouvé d'étiologie au trouble érectile.

Quel est le traitement de première intention que vous allez proposer ?

- A. un agoniste dopaminergique
- B. un antagoniste adrénnergique
- C. un inhibiteur des phosphodiésterases de type 5
- D. une substance vasoactive intra-urétral
- E. un érecteur à dépression de type vacuum

**B Question 7**

Vous proposez un traitement par un inhibiteur des phosphodiésterases de type 5.

Parmi les propositions suivantes concernant ce traitement, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. il inhibe la dégradation du GMPc dans les corps caverneux
- B. il entraîne une contraction des fibres musculaires lisses
- C. une stimulation sexuelle préalable est indispensable pour qu'il induise une érection
- D. il est formellement contre-indiqué en présence d'une coronaropathie
- E. il est formellement contre-indiqué en cas de prise chronique d'un dérivé nitré

## DP 6

Vous voyez en consultation Madame C., âgée de 48 ans, pour prise en charge de son risque d'ostéoporose. Elle a des antécédents d'annexectomie bilatérale associée à une hystérectomie subtotale pour un syndrome ménométrorragique évoluant dans un contexte d'utérus polyfibromateux et de dystrophie kystique ovarienne. Son passé gynécologique avait été marqué par une infertilité primaire et plusieurs tentatives de FIV/ICSI lui ayant permis de mener à terme une grossesse à l'âge de 33 ans. Dans les suites de l'annexectomie, elle n'a pas eu de THS par «peur» des hormones malgré un syndrome climatérique toujours présent. Elle n'a pas d'antécédent notable en dehors d'une crise de colique néphrétique il y a 18 mois, rapidement résolutive sous traitement médical. Elle ne prend aucun traitement.

Depuis 12 à 18 mois, elle se plaint d'une asthénie plus marquée avec troubles de la concentration. Elle a perdu 2 à 3 kg dans un contexte d'anorexie relative ;

elle est constipée et a noté une polyurie depuis plusieurs semaines. Elle pèse 52 kg pour 1,60 m, sans modification depuis l'annexectomie. Son examen clinique est normal avec une PA à 100/60 mmHg. Elle a un suivi gynécologique régulier sans particularité. Elle avait fait un premier examen d'ostéodensitométrie par DXA dans les suites de l'annexectomie qui montrait un T-score L1-L4 à -1,3 et à -0,8 au col fémoral droit. Elle vient de faire un nouvel examen de DXA sur le même système de mesure qui montre une perte osseuse de 19 % sur le site lombaire (L1-L4 : 0,811 g/cm<sup>2</sup>; T-score à -2,9) et de 17 % au col fémoral droit (moyenne des cols : 0,749 g/cm<sup>2</sup>; T-score à -1,9).

**A Question 1**

Quelle est votre conduite à tenir devant cette perte osseuse sur 6 ans ?

- A. débuter un THS compte tenu de la persistance des bouffées vasomotrices
- B. débuter un traitement par bisphosphonates
- C. prescrire un bilan d'ostéoporose secondaire
- D. faire une IRM du rachis thoracolombaire
- E. débuter un traitement par calcium et vitamine D et un contrôle de la DMO à 1 an

**A Question 2**

Vous la revoyez 18 mois plus tard avec un nouvel examen de DXA (fig. 24.1).

Elle vous apprend que, dans l'intervalle, son médecin traitant lui a prescrit une perfusion d'acide zolédrionique qui a été faite 15 mois au préalable.

Comment interprétez-vous les résultats du dernier examen densitométrique ?

- A. ils sont le reflet de l'impact osseux de l'acide zolédrionique
- B. le taux de perte osseuse se calcule à partir des variations du T-score
- C. il n'est pas possible d'interpréter les variations densitométriques du rachis lombaire compte tenu du délai entre les deux examens d'ostéodensitométrie
- D. on ne peut pas parler d'ostéoporose dans la mesure où le T-score mesuré au col fémoral reste supérieur à -2,5
- E. la variation densitométrique au col fémoral est non significative

**B Question 3**

Quelle est votre conduite à tenir ?

- A. rassurer la patiente et prévoir un contrôle de la DMO à 1 an
- B. introduire une supplémentation en calcium et vitamine D
- C. prescrire un bilan biologique d'ostéoporose secondaire
- D. refaire une perfusion d'acide zolédrionique
- E. faire une IRM du rachis lombaire

**A Question 4**

Vous la revoyez avec les résultats du bilan biologique qui a été prescrit :

- NFS, VS et CRP normales ;
- électrophorèse des protides normale ;

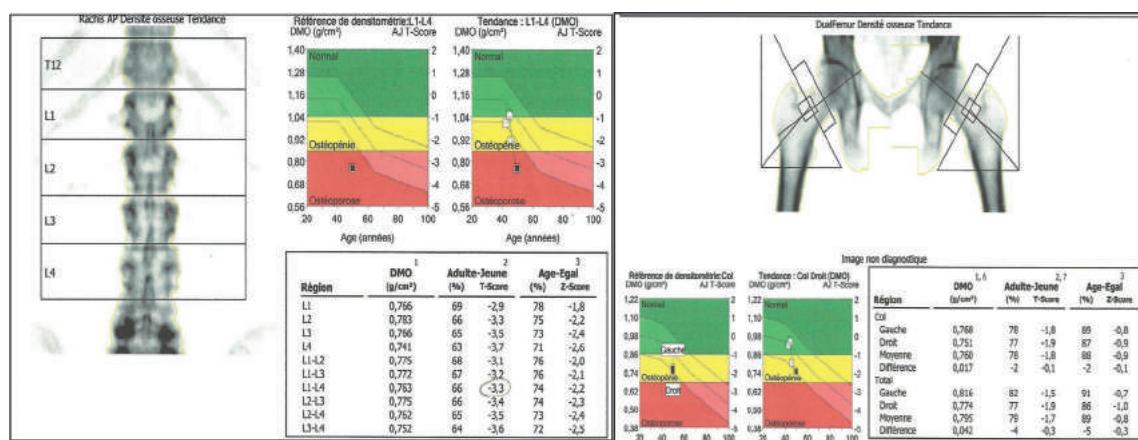


Fig. 24.1.

- Ca = 2,78 mmol/l;
- P = 0,75 mmol/l;
- albumine = 41 g/l;
- DFG créatinine (Cockcroft) = 100 ml/min;
- TSH = 1,8 UI/l;
- TG0 = 25 UI/l, TGP = 14 UI/l;
- γGT = 21 UI/l.

Quel(s) examen(s) vous paraît(sen)t indispensable pour préciser votre diagnostic ?

- A. dosage de la 25-hydroxyvitamine D
- B. dosage du CTX plasmatique
- C. dosage de la PTH
- D. dosage de la calciurie des 24 heures
- E. échographie des parathyroïdes en première intention

#### A Question 5

Elle vous communique le résultat de l'hormone parathyroïdienne qui est élevée à 120 pg/ml [N = 30–65], ce qui permet de confirmer le diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive.

Parmi les propositions suivantes, quelles sont les données cliniques et biologiques de cette observation compatibles avec le diagnostic ?

- A. perte osseuse évolutive malgré la perfusion d'acide zolédrionique
- B. asthénie avec polyurie et constipation
- C. ménopause chirurgicale précoce
- D. antécédent de colique néphrétique
- E. baisse de la pression artérielle

#### B Question 6

Vous demandez un SPECT-scanner qui montre une image hyperfixante en regard de la loge parathyroïdienne inférieure gauche de 13 × 7 mm évocatrice d'un adénome parathyroïdien.

Parmi les propositions suivantes, quel traitement préconisez-vous ?

- A. limitation des apports calciques alimentaires à 600 mg par jour et hydratation minimale de 1,5 litre d'une eau faiblement minéralisée

- B. débuter un THS

- C. refaire la perfusion d'acide zolédrionique
- D. envisager une chirurgie d'exérèse parathyroïdienne
- E. surveillance du bilan phosphocalcique et de la PTH tous les 4 mois

#### B Question 7

Parmi les propositions suivantes, quel(s) est (sont) le (les) critère(s) d'opérabilité en cas d'hyperparathyroïdie primitive ?

- A. antécédent de colique néphrétique
- B. ostéoporose densitométrique
- C. hypercalcémie > 3,9 mmol/l
- D. ostéomalacie
- E. insuffisance rénale chronique

#### DP 7

Un homme de 52 ans, restaurateur, sans antécédent particulier, consulte pour la découverte d'une glycémie à jeun à 1,69 g/l, vérifiée à 1,78 g/l. L'HbA1c est à 7,4 %. Son IMC est de 24,5 kg/m<sup>2</sup>, stable depuis plusieurs années. La pression artérielle est mesurée à 135/80 mmHg. Il mange de façon irrégulière et boit 1 à 2 verres de vin par jour. Il ne fume pas.

Vous lui avez prescrit un bilan biologique. Parmi les examens, on note :

- ASAT 68 = UI/l [N < 45], ALAT = 40 UI/l [N < 45];
- coefficient de saturation de la transferrine (CST) à 65 %;
- ferritin à 800 µg/l [N < 300];
- hémogramme normal;
- DFG = 98 ml/min.

#### A Question 1

Vous pensez à la possibilité d'une hémochromatose. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) en faveur de cette hypothèse ?

- A. arthralgies des métacarpophalangiennes
- B. asthénie
- C. pâleur

- D. antécédent familial du côté maternel de surcharge en fer
- E. taches brunâtres des gencives

**B Question 2**

Le CST est vérifié à 67 %. Vous pensez à une hémochromatose génétique.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. vous demandez la recherche de la mutation du gène *HFE*
- B. vous faites simultanément deux prélèvements génétiques pour diagnostic et confirmation
- C. vous faites signer un consentement écrit
- D. vous demandez au patient de venir le même jour avec ses enfants majeurs pour prélèvements génétiques également
- E. vous dites au patient qu'il recevra ses résultats directement du laboratoire

**B Question 3**

Le diagnostic est confirmé. Il est porteur homozygote de la mutation C282Y du gène *HFE*. La ferritine est augmentée à 800 µg/l [N < 300].

Dans ce cas, qu'est-il nécessaire de réaliser ?

- A. dosage de prolactine
- B. dosage de cortisol
- C. dosage de testostérone
- D. échographie cardiaque
- E. échographie du foie

**B Question 4**

Parmi les propositions suivantes concernant la mutation C282Y du gène *HFE*, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. elle est responsable de la grande majorité des hémochromatoses génétiques en France
- B. elle s'exprime systématiquement à l'âge adulte
- C. elle est responsable d'accumulation de fer dans les organes
- D. elle est responsable d'une augmentation de l'absorption digestive du fer au niveau de l'iléon terminal
- E. elle est de transmission autosomique récessive

**B Question 5**

Il est proposé au patient de le traiter par des saignées. Qu'expliquez-vous au patient concernant ce traitement ?

- A. il peut faire disparaître son diabète
- B. il peut améliorer son asthénie
- C. il peut éviter l'évolution vers la cirrhose du foie
- D. il nécessite une hospitalisation
- E. il est contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle

**B Question 6**

Par ailleurs, vous lui prodiguez des conseils.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. avoir un régime pauvre en fer
- B. éviter les compléments alimentaires en vitamine C
- C. éviter la supplémentation en vitamine D
- D. diminuer les boissons alcoolisées
- E. pratiquer de l'activité physique

**B Question 7**

Le suivi de ce patient indique qu'il a une hémochromatose de stade 3 et un diabète.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. la surveillance hépatique échographique est nécessaire
- B. le diabète devient très rarement insulinoérogéant
- C. le dosage de l'HbA1c risque d'être perturbé après la réalisation des phlébotomies
- D. le dépistage chez ses enfants mineurs est obligatoire
- E. les statines sont contre-indiquées

**DP 8**

Monsieur C., âgé de 53 ans, vient d'apprendre que son frère âgé de 57 ans a présenté un infarctus du myocarde. On a dit à ce dernier qu'il « avait trop de cholestérol et que cela pouvait être héréditaire ». Monsieur C., qui consulte habituellement rarement son médecin traitant, se rend, inquiet, chez ce dernier. Monsieur C. a pour antécédent des migraines et une appendicectomie dans l'enfance. Il a arrêté de fumer il y a 2 ans. Il prend occasionnellement des anti-inflammatoires non stéroïdiens lors de crises migraineuses. Sur le plan familial, sa mère a présenté un infarctus du myocarde à l'âge de 63 ans et a une hypothyroïdie. Son père est hémodialysé.

**A Question 1**

Parmi les propositions suivantes, quel (s) est (sont) le (les) facteur(s) de risque cardiovasculaire du patient ?

- A. son âge
- B. son antécédent d'infarctus du myocarde chez le frère
- C. son antécédent d'infarctus du myocarde chez la mère
- D. son tabagisme sévré
- E. son antécédent d'hémodialyse chez son père

**A Question 2**

Quel(s) signe(s) clinique(s) évocateur(s) d'une hypercholestérolémie peut-on rechercher à l'examen clinique de Monsieur C. ?

- A. un arc cornéen
- B. un xanthélasma
- C. des xanthomes tendineux
- D. une hépatomégalie
- E. une splénomégalie

**A Question 3**

Que pouvez-vous dire à l'issue de cet examen clinique ?

- A. le patient présente une obésité de grade 1
- B. le patient présente un syndrome métabolique selon les critères NCEP III

- C. le patient devra bénéficier d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle
- D. le patient devra bénéficier d'une glycémie veineuse à jeun
- E. le patient pourra se passer d'une exploration d'une anomalie lipidique

**A Question 4**

Monsieur C. bénéficie d'un bilan biologique dont les résultats sont les suivants :

- cholestérol total = 1,64 g/l; HDL-cholestérol = 0,46 g/l; LDL-cholestérol = 1,80 g/l; triglycérides = 1,90 g/l;
- glycémie à jeun = 1,13 g/l;
- créatininémie = 75 µmol/l; DFG (CKD-EPI) = 100 ml/min.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. il est en prévention primaire sur le plan cardiovasculaire
- B. son objectif de LDL-cholestérol est <1,3 g/l
- C. il présente un risque cardiovasculaire élevé
- D. il présente un risque de décès cardiovasculaire à 10 ans ≥ 10 %
- E. une deuxième glycémie veineuse à jeun doit être réalisée pour confirmer un diabète

**A Question 5**

Son médecin traitant décide de lui donner des conseils alimentaires.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. la consommation d'huile d'olive doit être favorisée
- B. la consommation d'acides gras trans doit être encouragée
- C. les apports en graisses ne doivent pas dépasser 25 % des apports énergétiques quotidiens
- D. la consommation des glucides à index glycémique élevé doit être limitée
- E. la consommation de noix doit être encouragée

**A Question 6**

Son médecin traitant programme la réalisation d'une nouvelle exploration d'une anomalie lipidique.

Concernant cette exploration d'une anomalie lipidique bilan lipidique, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. elle doit être réalisée au moins 3 mois après la mise en place des conseils alimentaires
- B. elle doit être réalisée après 8 heures de jeûne
- C. elle précise l'aspect du sérum
- D. le LDL-cholestérol est calculé grâce à la formule de Friedewald
- E. le HDL-cholestérol doit être mesuré directement lorsque les triglycérides sont supérieurs à 3,4 g/l

**A Question 7**

En voici le résultat :

- cholestérol total = 2,26 g/l;
- HDL-cholestérol = 0,48 g/l;
- LDL-cholestérol = 1,50 g/l;

- triglycérides = 1,40 g/l.

Un traitement par simvastatine 20 mg le soir est introduit.

Parmi les propositions suivantes concernant ce traitement, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. il diminue l'absorption intestinale du cholestérol
- B. il diminue le nombre de récepteurs cellulaires au LDL-cholestérol
- C. il peut entraîner des myalgies
- D. il peut entraîner des pancréatites
- E. il ne doit pas être associé à l'ézétimibe

**A Question 8**

Que faut-il surveiller suite à l'introduction de la simvastatine ?

- A. ASAT et ALAT 3 mois après l'introduction du traitement
- B. CPK 3 mois après l'introduction du traitement
- C. créatinine 1 semaine après l'introduction du traitement
- D. bilan lipidique 3 mois après l'introduction du traitement
- E. lipase 3 mois après l'introduction du traitement

**DP 9**

Monsieur A. est âgé de 54 ans. Il a une HTA connue depuis l'âge de 30 ans, bien équilibrée par IEC et inhibiteurs calciques. Lors d'une échographie du foie pour un syndrome inflammatoire avec une discrète cytolysé hépatique, on lui découvre une masse surrénalienne de 5 cm de grand axe (fig. 24.2).

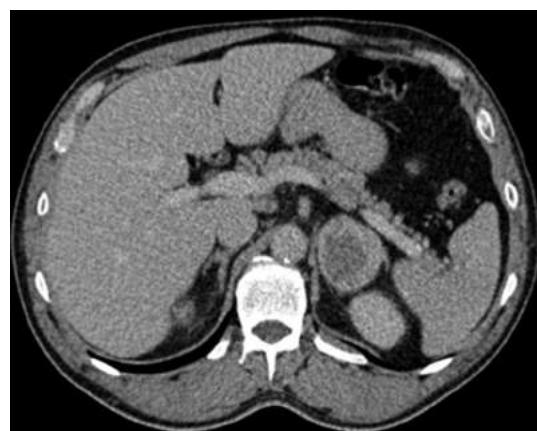


Fig. 24.2.

**B Question 1**

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) compatible(s) avec la masse surrénalienne du patient ?

- A. la tumeur siège à droite
- B. la surrénale controlatérale est également tumorale
- C. la masse est hétérogène

- D. la masse est compatible avec un phéochromocytome
- E. la masse est typique morphologiquement d'un adénome cortisolique

**A Question 2**

Parmi les propositions suivantes, quels signes cliniques seraient compatibles avec un phéochromocytome ?

- A. tachycardie paroxystique
- B. céphalées pulsatiles
- C. prise de poids avec obésité faciotronculaire
- D. épisodes d'hypotension
- E. infarctus du myocarde

**B Question 3**

Dans l'hypothèse d'un phéochromocytome, quel(s) dosage(s) biologique(s) prescrivez-vous à visée diagnostique ?

- A. catécholamines plasmatiques
- B. catécholamines urinaires
- C. calcitonine
- D. métanéphrines plasmatiques
- E. métanéphrines urinaires

**B Question 4**

Dans l'hypothèse d'un phéochromocytome, quelle(s) investigation(s) complémentaire(s) doi(ven)t être réalisée(s) ?

- A. la pression artérielle est équilibrée et il n'est pas nécessaire d'envisager de bilan complémentaire
- B. un bilan cardiovasculaire avec échographie cardiaque doit être envisagé
- C. la réalisation d'une scintigraphie au MIBG est indispensable
- D. un cathétérisme des veines surrénales doit être réalisé pour localiser la sécrétion hormonale pathologique
- E. compte tenu de l'âge du patient, il n'est pas nécessaire de réaliser une enquête génétique

**B Question 5**

Parmi les propositions suivantes concernant le traitement de ce patient, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. la chirurgie surrénalienne peut se compliquer d'épisodes hypotensifs sévères
- B. la chirurgie surrénalienne peut se compliquer d'épisodes hypertensifs sévères
- C. le monitoring tensionnel continu est indispensable durant la chirurgie du phéochromocytome
- D. le traitement médical idéal repose sur les alphabloquants
- E. le traitement médical idéal repose sur la spironolactone

## DP 10

Monsieur B., âgé de 30 ans, présente une HTA connue depuis 5 ans et correctement équilibrée par inhibiteur calcique et furosémide. Il présente des accès de fai-

blesse des membres inférieurs. Le bilan révèle une kaliémie à 1,8 mmol/l, contrôlée 2,1 mmol/l. L'examen clinique est par ailleurs normal, sans œdème des membres inférieurs.

**B Question 1**

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. l'hypokaliémie peut être liée au traitement
- B. il est nécessaire de réaliser un dosage de la rénine et de l'aldostérone urinaires après avoir modifié le traitement
- C. il est nécessaire de réaliser un dosage de la rénine et de l'aldostérone plasmatique après avoir modifié le traitement
- D. il est nécessaire de réaliser un dosage du cortisol libre urinaire des 24 heures
- E. en dehors de l'hypokaliémie, il n'y a pas d'indication à rechercher une cause d'HTA secondaire

**B Question 2**

Quelle(s) précaution(s) doi(ven)t être prise(s) avant de réaliser une exploration du système rénine-angiotensine ?

- A. prescrire un régime désodé
- B. arrêter un traitement par bêtabloqueurs
- C. arrêter une contraception microprogestative
- D. arrêter un traitement par IEC
- E. arrêter un traitement par diurétiques

**B Question 3**

Parmi les éléments suivants, lequel (lesquels) est (sont) en faveur d'un hyperaldostéronisme primaire ?

- A. hypokaliémie avec kaliurèse réduite
- B. rénine plasmatique effondrée non stimulable par l'orthostatisme
- C. aldostérone plasmatique non freinable par une charge sodée
- D. aldostérone plasmatique non freinable par la dexaméthasone
- E. aldostérone plasmatique et rénine plasmatiques élevées

**B Question 4**

Le bilan est en faveur d'un hyperaldostéronisme primaire. Un scanner surrénalien est réalisé ([fig. 24.3](#)).

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. la surrénale droite n'est pas visualisée correctement
- B. le jambage visible de la surrénale droite est d'allure normale
- C. la surrénale gauche présente un nodule de petite taille
- D. un cathétérisme des veines surrénales avec dosages l'aldostérone apporterait des informations complémentaires pour localiser un adénome de Conn
- E. une scintigraphie surrénalienne à la MIBG aiderait à localiser un adénome de Conn



**Fig. 24.3.**

### DP 11

Monsieur F., 54 ans, consulte pour des malaises qu'il qualifie d'hypoglycémies associant des sueurs, une asthénie intense, des palpitations. Ces malaises surviennent essentiellement le dimanche matin lorsqu'il s'octroie une grasse matinée. Il a également présenté un malaise avec perte de connaissance survenue récemment à la fin d'un match de tennis.

#### B Question 1

Quel(s) est (sont) le(s) signe(s) à rechercher à l'interrogatoire évocateur(s) d'une hypoglycémie organique ?

- A. symptomatologie disparaissant rapidement après l'ingestion de sucres rapides
- B. cauchemars nocturnes fréquents
- C. perte de connaissance brutale, syncopale, précédée d'une douleur thoracique
- D. malaise survenant 2 heures après un repas riche en glucides simples
- E. perte d'urines au décours du malaise

#### A Question 2

Quel(s) est (sont) l'(les) antécédent(s) qui pourraient vous orienter dans votre diagnostic étiologique des hypoglycémies ?

- A. alcoolisme chronique compliqué d'une dénutrition sévère
- B. polykystose rénale compliquée d'une insuffisance rénale préterminante
- C. nodule thyroïdien toxique traité par lobo-isthmectionie gauche il y a 1 an
- D. maladie de Cushing traitée par adénomectomie hypophysaire il y a 3 mois
- E. hyperparathyroïdie primaire opérée il y a 20 ans

#### B Question 3

Vous décidez de réaliser un bilan complémentaire. Quel(s) est (sont) l'(les) examens que vous proposeriez à Monsieur F. en première intention ?

- A. hyperglycémie provoquée par voie orale
- B. épreuve de jeûne de 72 heures
- C. épreuve d'effort

- D. glycémie veineuse, insulinémie, peptide C plasmatique lors d'un malaise
- E. glycémie capillaire, insulinémie et peptide C plasmatique lors d'un malaise

#### B Question 4

Si vous obtenez, lors du jeûne, une glycémie à 0,42 g/l associée à une insulinémie et un peptide C anormalement élevés, quel(s) est (sont) votre (vos) principal(es) hypothèse(s) diagnostique(s) ?

- A. insulinome
- B. prise cachée de sulfamides hypoglycémiants
- C. tumeur fibreuse solitaire du foie sécrétant de l'IGF-2
- D. injection cachée d'insuline
- E. dénutrition sévère

#### B Question 5

Si vous obtenez, lors du jeûne, une glycémie à 0,38 g/l associée à une insulinémie et un peptide C bas, quel(s) est (sont) votre (vos) principal(es) hypothèse(s) diagnostique(s) ?

- A. insulinome
- B. prise cachée de sulfamides hypoglycémiants
- C. tumeur fibreuse solitaire du foie sécrétant de l'IGF-2
- D. injection cachée d'insuline
- E. dénutrition sévère

#### B Question 6

L'épreuve de jeûne est en faveur d'un insulinome. Quel(s) examen(s) peut (peuvent) être utile(s) dans le diagnostic topographique de l'insulinome ?

- A. scintigraphie au MIBG
- B. scintigraphie à la MIBG
- C. scanner pancréatique
- B. IRM pancréatique
- C. échoendoscopie pancréatique

#### B Question 7

Parmi les propositions suivantes concernant l'insulinome, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. il s'agit le plus souvent d'une tumeur de petite taille
- B. il n'est jamais métastatique
- C. il peut être multiple
- D. il peut survenir chez l'enfant
- E. il est toujours sporadique

### DP 12

Monsieur K., 67 ans, consulte pour des malaises associant sueurs, pâleur, tremblements suivis, en l'absence de prise rapide d'un produit sucré, par une perte de connaissance. Ces malaises ont débuté depuis 6 mois avec une augmentation progressive en fréquence, devenant depuis 1 mois quotidien. Ces malaises surviennent préférentiellement le matin à jeun ou en fin d'après-midi. Il présente comme antécédent un éthylose chronique sévré depuis 1 an d'après ce qu'il vous indique. Sa femme présente un diabète de type 1

insuliné. Il est actuellement en instance de divorce et il vous explique que cette situation est très difficile pour lui sur le plan psychologique. Il dort mal, réveillé au milieu de nuit par des sueurs et des sensations de fringale. Il ne poursuit aucun traitement.

Lors de la consultation, vous êtes frappé par un aspect bronzé de l'ensemble du corps. Il vous signale cependant qu'il revient de vacances au soleil. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. La pression artérielle est à 110/72 mmHg. Le poids est de 51 kg pour 1,72 m avec une perte de poids récente de 4 kg suite à un manque d'appétit. Il décrit une asthénie.

Il a réalisé un bilan biologique un matin à jeun retrouvant une glycémie veineuse à 0,27 g/l, un bilan hépatique avec des TGO et TGP à 3 fois la normale sans cholestase. La NFS et le ionogramme sanguin sont normaux.

#### A Question 1

Quelles sont les quatre étiologies d'hypoglycémies organiques que vous évoquez en priorité dans cette situation clinique ?

#### B Question 2

Quel bilan complémentaire lui proposez-vous ?

- A. test à la dexaméthasone 1 mg
- B. hyperglycémie provoquée par voie orale
- C. test au Synacthène®
- D. épreuve de jeûne
- E. réalisation lors d'une hypoglycémie d'un dosage de sulfamides hypoglycémiants et de glinides
- F. réalisation lors d'une hypoglycémie spontanée d'un dosage d'insulinémie et de peptide C plasmatique
- G. bilan vitaminique

#### DP 13

Un échodoppler des vaisseaux du cou est réalisé chez un patient de 63 ans au décours d'un accident vasculaire cérébral, à la recherche d'un athérome. Le patient vous est adressé car des nodules thyroïdiens ont été signalés dans le compte rendu, sans plus de précision.

#### A Question 1

Que demandez-vous au patient de réaliser comme exploration(s) en complément ?

- A. un dosage de TSH
- B. un scanner cervicothoracique
- C. une IRM cervicale
- D. une échographie cervicale
- E. une thyroglobuline

#### A Question 2

Vous revoyez le patient quelque temps plus tard avec les résultats :

- TSH = 0,5 mUI/l [N = 0,4–4];
- échographie cervicale :
  - goître multinodulaire;
  - nodule lobaire droit de 25 × 20 × 15 mm, isoéchogène, hétérogène, bien limité;

- nodule lobaire gauche de 19 × 15 × 22 mm hypoéchogène, sans microcalcifications, bien limité, sans adénopathie.

Parmi les propositions suivantes concernant le résultat de TSH dans ce contexte, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. il conduit à réaliser une IRM hypophysaire
- B. vous demandez un dosage de T4 libre
- C. vous évoquez une hyperthyroïdie
- D. vous dosez les anticorps anti-thyropéroxidase
- E. une scintigraphie à l'iode 131 est indiquée

#### A Question 3

Une scintigraphie à l'iode 123 est réalisée. Le nodule lobaire droit est « chaud » : il capte le traceur ; le reste du parenchyme et le nodule gauche ne captent pas l'iode 123. Le jour de l'examen le bilan est le suivant :

- TSH = 0,01 mUI/l [N = 0,4–4];
- T4 libre = 17 pmol/l [N = 11–22].

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. vous dosez les anticorps anti-récepteurs de la TSH
- B. l'hyperthyroïdie périphérique est confirmée
- C. le nodule droit est probablement malin
- D. vous demandez un dosage de T3 libre
- E. un traitement par iode 131 est envisageable

#### B Question 4

Quel(s) élément(s) retenez-vous en faveur d'une cytoponction du nodule gauche ?

- A. sa latéralisation du côté gauche
- B. l'hypoéchogénicité
- C. le sexe du patient
- D. l'absence de microcalcifications
- E. l'âge du patient

#### B Question 5

Parmi les propositions suivantes concernant la réalisation de cet examen, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. le geste nécessite une hospitalisation
- B. un traitement anticoagulant nécessite des précautions
- C. il existe un risque d'hématome
- D. une anesthésie locale sera réalisée
- E. le cytologiste analyse surtout l'aspect des noyaux des cellules thyroïdiennes

#### B Question 6

Le cytologiste classe le nodule dans la catégorie 2 de Bethesda en faveur d'un adénome.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. vous proposez au patient une lobectomie à visée diagnostique
- B. une échographie de suivi est à réaliser tous les 3 mois pendant 2 ans
- C. avec la cytoponction le risque de faux négatif est proche de 10 %
- D. le risque de passage d'un adénome vers un cancer est similaire aux polypes coliques
- E. la classification de Bethesda évalue le risque de malignité

**B Question 7**

Avec ce bilan complet (biologie, échographie, scintigraphie et cytoponction), parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** une lobectomie droite expose le patient au risque d'hypoparathyroïdie
- B.** une IRAthérapie par iode 131 conduirait à une hypothyroïdie séquellaire
- C.** le risque après lobectomie de paralysie récurrentielle est nul chez ce patient
- D.** le risque d'arythmie complète par fibrillation auriculaire fait envisager un traitement
- E.** une seconde ponction du nodule gauche est recommandée en systématique à 1 an

**DP 14**

Une patiente de 56 ans, mère de trois enfants, ménopausée, fumeuse (10 cigarettes par jour) consulte pour un amaigrissement de 3 kg, associé à une asthénie, des palpitations et une sensation de brûlures oculaires.

À l'examen clinique, il existe des signes de thyrotoxicose avec une tachycardie permanente, une moiteur. La palpation cervicale retrouve un goitre modéré homogène. Sur le plan ophtalmologique, on retient une rougeur des conjonctives, une rétraction palpébrale et une protrusion oculaire bilatérale (*fig. 24.4*). Au bilan thyroïdien de débrouillage, la TSH est <0,01 mU/l [N = 0,3–4,2].



**Fig. 24.4.**

**A Question 1**

Quelle(s) étiologie(s) évoquez-vous devant cette hyperthyroïdie ?

- A.** adénome toxique
- B.** goître multinodulaire toxique
- C.** thyroïdite subaiguë
- D.** maladie de Basedow
- E.** thyroïdite iatrogène

**A Question 2**

Vous concluez à une maladie de Basedow. Quel examen vous semble indispensable en première intention ?

- A.** dosage de la T4L
- B.** dosage de la T3L
- C.** dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH
- D.** échographie thyroïdienne
- E.** scintigraphie thyroïdienne

**B Question 3**

La T4L est à 52 pmol/l [N = 11,2–22,5].

Que proposez-vous comme prise en charge initiale ?

- A.** surveillance simple sous traitement symptomatique et bêtabloquant
- B.** arrêt du tabac
- C.** traitement médical par antithyroïdien de synthèse
- D.** administration d'une dose d'iode radioactif
- E.** thyroïdectomie totale

**B Question 4**

Vous débutez un traitement par carbimazole 40 mg par jour associé à un bêtabloquant (propranolol 40 mg par jour) pour limiter les palpitations.

Comment contrôlez-vous initialement l'efficacité et la tolérance du traitement ?

- A.** dosage de TSH à 3 ou 4 semaines
- B.** dosage de T4L à 3 ou 4 semaines
- C.** dosage mensuel des anticorps anti-récepteurs de la TSH
- D.** surveillance de la NFS tous les 8 à 10 jours en début de traitement
- E.** fréquence cardiaque

**B Question 5**

Le bilan de contrôle à 1 mois retrouve :

- TSH <0,01 mU/l [N = 0,4–4];
- T4L = 7 pmol/l [N = 11–18].

La patiente se sent mieux. Le pouls est lent à 52/min à la consultation.

Que peut-on proposer au plan thérapeutique ?

- A.** arrêt progressif des bêtabloquants
- B.** majoration du carbimazole
- C.** réduction de la dose de carbimazole
- D.** maintien du carbimazole inchangé et adjonction de L-T4
- E.** arrêt du traitement de carbimazole

**B Question 6**

Vous avez réduit le carbimazole à 20 mg par jour et arrêté les bêtabloquants.

La patiente consulte 2 semaines plus tard pour une angine avec fièvre. Le bilan sanguin effectué 1 semaine plus tôt retrouve :

- T4L = 13 pmol/l [N = 12–20];
- TSH = 0,5 mU/l [N = 0,4–4];
- NFS normale.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** vous lui conseillez de voir un ORL
- B.** un nouveau contrôle de la NFS est indispensable
- C.** l'arrêt du traitement est indispensable si les poly-nucléaires sont <800/mm<sup>3</sup>
- D.** l'agranulocytose sous carbimazole est un phénomène immunoallergique
- E.** en cas d'agranulocytose sous carbimazole, on peut le remplacer par un autre antithyroïdien de synthèse

**B Question 7**

Parmi les propositions suivantes concernant les complications des antithyroïdiens de synthèse, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** les hépatites cytolytiques sont une complication fréquente du carbimazole
- B.** en cas de rash cutané sous antithyroïdien de synthèse l'arrêt définitif du traitement est nécessaire
- C.** le carbimazole est potentiellement tératogène pendant le premier trimestre de la grossesse
- D.** les vascularites à ANCA sont surtout observées après traitement prolongé par les dérivés du thio-uracile
- E.** les dérivés du thio-uracile sont déconseillés en première intention chez l'enfant

**B Question 8**

La NFS retrouve une leucopénie importante à 700/mm<sup>3</sup>. Le carbimazole est arrêté et vous envisagez un traitement radical.

Parmi les propositions suivantes, quels sont les arguments en faveur d'un traitement par l'iode radioactif ?

- A.** traitement non invasif
- B.** goître modéré
- C.** présence d'une orbitopathie
- D.** âge de la patiente
- E.** absence de risque d'hypothyroïdie

**DP 15**

Vous recevez Madame S. en consultation pour dysthyroïdie. Elle a 27 ans. Elle a fait de l'asthme dans l'enfance, a été opérée d'une cardiopathie congénitale. Elle est nullipare et ne prend pas de contraception. Elle fume 10 cigarettes par jour depuis l'âge de 20 ans. Elle n'a pas d'allergie connue.

Elle vous présente le bilan biologique prescrit par son médecin pour une asthénie évoluant depuis plusieurs mois :

- NFS : Hb = 12,3 g/dl, VGM = 82 µ<sup>3</sup>; plaquettes = 200 000/mm<sup>3</sup>; GB = 2 000/mm<sup>3</sup>;
- TSH = 12,2 mUI/l [N = 0,45–4];
- ionogramme sanguin : Na = 138 mmol/l; K = 4,3 mmol/l, urée = 3,5 mmol/l; créatinine = 44 µmol/l.

**A Question 1**

Quel(s) élément(s) recherchez-vous à l'interrogatoire et à l'examen clinique ?

- A.** goître
- B.** exophthalmie
- C.** accélération du transit
- D.** antécédent de radiothérapie cervicale
- E.** prise d'amiodarone

**A Question 2**

Comment complétez-vous le bilan ?

- A.** scintigraphie thyroïdienne
- B.** T4L
- C.** anticorps anti-récepteurs de la TSH
- D.** anticorps anti-TPO
- E.** échographie thyroïdienne

**B Question 3**

Quelle(s) anomalie(s) biologique(s) peuvent être liées à l'hypothyroïdie ?

- A.** augmentation des CPK
- B.** polyglobulie
- C.** anémie microcytaire
- D.** hyperLDLémie
- E.** diminution des triglycérides

**A Question 4**

Quel(s) médicament(s) peut (peuvent) être à l'origine de cette hypothyroïdie ?

- A.** lithium
- B.** immunothérapie
- C.** corticoïdes
- D.** interférons
- E.** bêtabloquants

**A Question 5**

Voici les examens complémentaires demandés :

- anticorps anti-TPO = 200 UI/l [N < 34];
- T4L = 5 ng/l [N = 6,1–11,2];
- échographie cervicale :
  - biométrie : lobe droit = 15 cc, lobe gauche = 18 cc; isthme : épaisseur 6 mm;
  - parenchyme hypoéchogène, hétérogène;
  - absence de lésion nodulaire;
  - hypervasculisation modérée au doppler couleur;
  - absence d'adénomégalie.

À partir de ces éléments, quel(s) diagnostic(s) pouvez-vous évoquer ?

- A.** thyroïdite auto-immune atrophique
- B.** maladie de Basedow
- C.** ces éléments ne permettent pas de conclure
- D.** thyroïdite auto-immune d'Hashimoto
- E.** thyroïdite lymphocytaire chronique

**A Question 6**

Vous confirmez le diagnostic de thyroïdite d'Hashimoto et vous décidez d'instaurer une hormonothérapie substitutive par lévothyroxine.

Parmi les propositions suivantes à propos de ce traitement, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** les besoins en hormones thyroïdiennes sont en moyenne de 2 à 2,5 µg/kg par jour
- B.** prise préférentielle à jeun, 30 minutes avant le petit déjeuner, pour améliorer l'absorption
- C.** il s'agit de l'hormone T3, hormone active
- D.** prise préférentielle en postprandial pour améliorer la tolérance
- E.** une maladie cœliaque associée peut interférer avec l'absorption du traitement

**A Question 7**

La patiente s'interroge sur les modalités de suivi.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** contrôle de la TSH 3 semaines après un changement de dose
- B.** l'adaptation du traitement se fait sur la TSH seule

- C. il faut majorer progressivement le traitement chez les patients présentant une coronaropathie non contrôlée
- D. les objectifs de TSH sont plus hauts chez la femme enceinte
- E. un contrôle trop précoce de la TSH expose à un risque de surdosage

**B Question 8**

À la fin de votre consultation, la patiente vous fait part d'un désir de grossesse et de ses questions quant aux risques liés à cette hypothyroïdie.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. les besoins en hormones thyroïdiennes sont majorés dès le début de la grossesse
- B. l'objectif pendant la grossesse est une TSH < 10 mUI/l
- C. l'hypothyroïdie maternelle peut entraîner des troubles du développement neuro-intellectuel de l'enfant
- D. l'hypothyroïdie même fruste doit être supplémentée chez une femme enceinte
- E. l'hypothyroïdie maternelle non supplémentée pendant la grossesse expose à un risque de prééclampsie

448

**DP 16**

Monsieur T., 39 ans, consulte car il est fatigué. Il pèse 108 kg pour 1 m 85.

**A Question 1**

Compte tenu de son IMC, comment peut être considéré ce patient ?

- A. maigre
- B. de corpulence normale
- C. en surpoids
- D. porteur d'une obésité modérée
- E. porteur d'une obésité sévère

**A Question 2**

Son IMC est de 31,5 kg/m<sup>2</sup>, il est donc modérément obèse. Il vous montre des résultats d'examens biologiques demandés par la médecine du travail. La glycémie à jeun est trouvée à 1,12 g/l, le cholestérol total est à 2,50 g/l, les triglycérides à 1,55 g/l.

Quel(s) commentaire(s) faites-vous sur ces résultats ?

- A. il présente un diabète
- B. il présente une intolérance au glucose
- C. il présente une glycémie normale
- D. il présente une hypoglycémie
- E. il présente une hyperglycémie modérée à jeun

**B Question 3**

Son aspect physique (fig. 24.5) vous surprend.

Sur quel(s) élément(s) orientez-vous l'interrogatoire pour avancer dans le diagnostic ?

- A. le patient a-t-il grossi récemment, en particulier au niveau de l'abdomen ?
- B. le patient a-t-il vu sa pointure de chaussures augmenter ces dernières années ?



Fig. 24.5.

- C. le patient a-t-il dû faire élargir ses bagues ou son alliance ?

- D. le patient a-t-il une soif et une polyurie particulièrement importantes ?

- E. le patient a-t-il des céphalées ?

**A Question 4**

Il vous indique qu'il a augmenté sa pointure ces dernières années, qu'il a dû faire élargir ses bagues et alliance et qu'il a mal à la tête régulièrement. Il vous indique aussi qu'on l'a opéré d'un syndrome du canal carpien et que sa femme se plaint qu'il ronfle beaucoup et parfois s'arrête de respirer la nuit.

Quel diagnostic suspectez-vous ?

- A. un syndrome de Cushing
- B. une acromégalie
- C. une hypothyroïdie
- D. une narcolepsie
- E. une maladie de von Recklinghausen

**B Question 5**

Il s'agit bien d'une acromégalie.

Quel dosage utilisez-vous en première intention (dépistage) pour confirmer votre diagnostic ?

- A. IGF-1
- B. hormone de croissance à jeun
- C. prolactine
- D. GHRH
- E. somatostatine

**B Question 6**

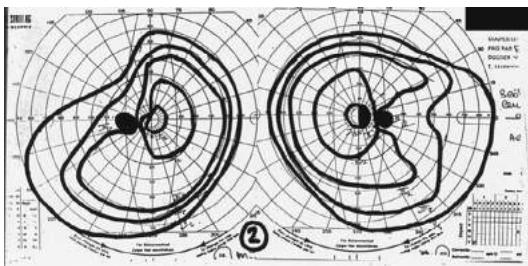
L'IGF-1 est de 654 ng/ml [normale pour l'âge entre 105 et 265]

Parmi les examens suivants, lequel (lesquels) vous semble(nt) utile(s) pour préciser la taille de l'adénome et son retentissement sur les structures voisines ?

- A. radiographie du crâne de face et de profil centrée sur la selle turque pour visualiser l'adénome
- B. scanner cérébral sans injection pour visualiser l'adénome
- C. IRM hypophysaire pour visualiser l'adénome
- D. champ visuel pour évaluer le retentissement de l'adénome sur les voies optiques
- E. artériographie carotidienne pour juger d'une compression de la carotide interne

**B Question 7**

L'IRM met en évidence un adénome à développement suprasellaire. La [figure 24.6](#) montre le résultat du champ visuel à l'appareil de Goldman.



**Fig. 24.6.**

Que met en évidence le champ visuel de ce patient ?

- A. un champ visuel normal
- B. un champ visuel normal à droite avec une hémianopsie temporaire à gauche
- C. un champ visuel normal à gauche avec une hémianopsie temporaire à droite
- D. une hémianopsie latérale homonyme gauche
- E. une hémianopsie bitemporale

**DP 17**

Une femme de 35 ans vient consulter pour une asthénie avec perte de poids de 3 kg au cours des derniers mois. Ses antécédents familiaux comportent la notion d'une hypothyroïdie chez sa mère et l'une de ses sœurs. La patiente elle-même présente une hypothyroïdie primaire traitée par L-thyroxine (100 µg par jour par voie orale) et un vitiligo.

**A Question 1**

Parmi les hypothèses diagnostiques suivantes, lesquelles vous paraissent devoir être privilégiées dans ce contexte ?

- A. maladie cœliaque
- B. diabète de type 1
- C. adénome hypophysaire
- D. insuffisance surrénale primaire
- E. hypoparathyroïdie

**A Question 2**

La présence d'une pigmentation brunâtre des plis palmaires, des coudes et des mamelons, fait évoquer le diagnostic de maladie d'Addison (insuffisance surrénale primaire).

Parmi les anomalies biologiques suivantes, quelles sont celles dont la présence pourrait venir renforcer cette hypothèse diagnostique ?

- A. hyponatrémie de dilution
- B. hyperkaliémie
- C. leucopénie
- D. polyglobulie
- E. hypoprotidémie

**A Question 3**

Un traitement substitutif par hydrocortisone est alors introduit sans attente.

Parmi les examens biologiques suivants, lequel, lorsqu'il est pratiqué avant la prise d'hydrocortisone, pourra-t-il permettre d'établir le diagnostic positif de l'insuffisance surrénale ?

- A. dosage de l'ACTH plasmatique
- B. dosage de l'aldostéronémie
- C. dosage de la réninémie
- D. dosage de la cortisolémie à 8 h
- E. dosage de la cortisolémie à minuit

**A B Question 4**

Un dosage de la cortisolémie à 8 h est réalisé ainsi qu'un dosage concomitant de l'ACTH plasmatique pour confirmer le caractère primaire de l'insuffisance surrénale.

Parmi les résultats suivants, lesquels vont-ils permettre d'affirmer le diagnostic d'insuffisance surrénale primaire chez la patiente ?

- A. cortisolémie élevée, ACTH plasmatique dans les normes du dosage
- B. cortisolémie abaissée, ACTH plasmatique élevée
- C. cortisolémie abaissée, ACTH plasmatique abaissée
- D. cortisolémie abaissée, ACTH plasmatique dans les normes du dosage
- E. cortisolémie normale, ACTH plasmatique élevée

**B Question 5**

Les dosages plasmatiques réalisés montrent une cortisolémie dans la zone basse des normes associée à un taux d'ACTH plasmatique nettement augmenté, permettant de conclure que la patiente présente effectivement une insuffisance surrénale primaire.

Parmi les examens paracliniques suivants, lesquels vont permettre d'orienter le diagnostic étiologique de l'atteinte surrénalienne de la patiente ?

- A. TDM abdominale
- B. scintigraphie surrénalienne au noriodocholésterol
- C. dosage des anticorps anti-21-hydroxylase
- D. dosage des acides gras à longue chaîne
- E. cathétérisme des veines surrénales

**A Question 6**

Le dosage des anticorps anti-21-hydroxylase montre une valeur élevée qui permet de conclure au diagnostic de maladie d'Addison auto-immune s'intégrant, avec l'hypothyroïdie, dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune.

Quelles sont, parmi les propositions suivantes, celles qui vous paraissent adaptées à la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance surrénale de la patiente ?

- A. poursuite au long cours du traitement par hydrocortisone 10 mg à la dose d'un comprimé le matin et un comprimé le midi
- B. introduction d'un traitement par fludrocortisone à la posologie de 100 µg par jour
- C. maintien d'un régime normalement sodé en association avec l'hydrocortisone

- D.** association systématique d'une supplémentation potassique à l'hydrocortisone
- E.** mise en place d'un régime hypocalorique en association avec l'hydrocortisone

**A Question 7**

Un traitement combiné par hydrocortisone (10 mg le matin et le midi) et fludrocortisone (100 µg le matin) permet de faire régresser les signes cliniques et biologiques d'insuffisance surrénales.

Quelques mois plus tard, la patiente présente un épisode brutal d'altération de l'état général avec douleurs abdominales dans un contexte de fièvre à 39 °C évoluant depuis 48 heures. La pression artérielle est mesurée à 90/60 mmHg avec une fréquence cardiaque à 110/min.

Quel doit être votre première hypothèse diagnostique ?

- A.** poussée d'anémie hémolytique auto-immune
- B.** infection opportuniste liée à l'immunodépression induite par l'hydrocortisone
- C.** décompensation aiguë d'insuffisance surrénale
- D.** colite auto-immune
- E.** hépatite aiguë auto-immune

**A Question 8**

La fièvre est rapportée à un épisode viral et une décompensation aiguë d'insuffisance surrénale est fortement suspectée.

Quelles sont, parmi les mesures thérapeutiques suivantes, celles qui doivent être mises en œuvre en urgence ?

- A.** mise en route d'un traitement antipyétique
- B.** instauration d'un traitement par hydrocortisone à la seringue autopousseuse IV sans attendre les résultats d'éventuels examens biologiques
- C.** mise en place d'un remplissage vasculaire par soluté salé isotonique à 9 %
- D.** substitution de l'hydrocortisone par la prednisone per os
- E.** augmentation de la dose de fludrocortisone per os

**DP 18**

Un homme de 23 ans consulte pour une hypertrophie sensible du sein gauche. Il a noté son apparition vers 14 ans mais son médecin lui avait annoncé que les choses rentreraient spontanément dans l'ordre. Ses parents sont étonnés du fait qu'il ait continué à grandir tardivement. Il ne se plaint d'aucun symptôme. L'examen clinique fait par le médecin généraliste qui l'adresse à l'endocrinologue a retrouvé : taille de 186 cm, poids 75 kg, pression artérielle 135/85 mmHg, pouls 76/min.

**A Question 1**

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** une gynécomastie vraie correspond à une prolifération de tissu glandulaire ou adipeux dans le territoire mammaire

- B.** une gynécomastie vraie correspond à une prolifération de tissu exclusivement glandulaire dans le territoire mammaire
- C.** une gynécomastie de survenue pubertaire justifie un bilan hormonal systématique dès sa découverte
- D.** une gynécomastie liée à une hyperœstrogénie locale est toujours bilatérale
- E.** une gynécomastie vraie peut être douloureuse

**B Question 2**

Parmi les propositions suivantes concernant le bilan d'une gynécomastie, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A.** une tuméfaction dure et excentrée par rapport au mamelon doit faire évoquer un cancer du sein
- B.** une hypertrophie mammaire bilatérale doit faire évoquer le diagnostic différentiel d'adipomastie
- C.** une tuméfaction centrée sur l'aréole et mobile sur les plans profonds évoque la présence de tissu glandulaire bénin
- D.** la palpation est suffisante dans tous les cas pour affirmer une gynécomastie
- E.** une échographie ou une mammographie est généralement nécessaire pour affirmer une gynécomastie

**B Question 3**

L'échographie a confirmé la présence de tissu glandulaire mammaire gauche. Le patient est interrogé par l'endocrinologue : celui-ci recherche une prise médicamenteuse pouvant expliquer la gynécomastie.

Laquelle (lesquelles) peut (peuvent) être potentiellement impliquée(s) dans son apparition ?

- A.** une prise d'oestrogènes
- B.** une prise d'androgènes anabolisants
- C.** une prise de marijuana ou d'héroïne
- D.** une prise d'antirétroviraux
- E.** une prise de corticoïdes

**B Question 4**

Le patient ne prend aucun de ces composés médicamenteux.

Parmi les propositions suivantes concernant les mécanismes possibles à l'origine d'une gynécomastie, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** une hypothyroïdie peut être en cause
- B.** une hyperthyroïdie peut être en cause
- C.** une insuffisance androgénique peut être en cause
- D.** un syndrome de Cushing peut être en cause
- E.** une hypersécrétion testiculaire ou surrénalienne d'oestrogènes peut être en cause

**B Question 5**

Le patient est examiné par l'endocrinologue qui note une pilosité clairsemée au visage et au niveau pubien. Sa verge est développée, ses testicules petits (4 ml droit et gauche).

Qu'est-ce ces signes peuvent faire évoquer ?

- A.** une tumeur testiculaire à cellules de Leydig sécrétante
- B.** une insuffisance testiculaire primaire
- C.** une tumeur hypophysaire de type acromégalie

- D. une tumeur hypothalamique de type craniopharyngiome  
E. une tumeur surrénalienne sécrétante

**B Question 6**

L'endocrinologue réalise des dosages sanguins qui retrouvent dans le plasma :

- testostérone = 2,5 ng/ml [N = 3–9];
- œstradiol = 10 pg/ml [N = 10–40];
- LH = 15 mU/ml [N = 1–7];
- β-hCG indétectable [N < 0,1];
- TSH = 3 mU/l [N = 0,1–4].

Devant ce bilan, qu'évoquez-vous ?

- A. un hypogonadisme central  
B. un hypogonadisme périphérique  
C. une hyperthyroïdie  
D. une tumeur germinale testiculaire  
E. une insensibilité aux androgènes

**B Question 7**

Dans ce contexte, le patient doit subir un examen à visée étiologique : lequel ?

- A. une échographie des testicules  
B. un dosage de TeBG, la protéine de transport des stéroïdes sexuels  
C. un dosage de prolactine  
D. une IRM hypophysaire  
E. un caryotype

**B Question 8**

À ce stade, quel(s) traitement(s) peut (peuvent) être proposé(s) ?

- A. un anti-œstrogène de type tamoxifène  
B. un inhibiteur de l'aromatase  
C. la testostérone par voie intramusculaire  
D. la dihydrotestostérone par voie percutanée  
E. la chirurgie plastique mammaire

**B Question 9**

Que va permettre ce traitement ?

- A. le développement de la pilosité  
B. le développement de la musculature  
C. le développement du volume testiculaire  
D. de protéger l'os de l'ostéoporose  
E. de réduire la gynécomastie

**DP 19**

Un homme de 57 ans consulte pour une mycose génitale récidivante malgré deux séquences de traitement local depuis 1 mois. Il se plaint également d'un syndrome polyuro-polydipsique modéré apparu récemment. Vous émettez l'hypothèse d'un diabète de type 2.

**A Question 1**

Quel(s) élément(s) anamnestique(s) et clinique(s) recherchez-vous pour étayer cette hypothèse ?

- A. présence d'un vitiligo  
B. obésité abdominale  
C. antécédents familiaux de diabète  
D. antécédent personnel de thyroïdite auto-immune  
E. douleurs épigastriques chroniques

**A Question 2**

L'examen clinique révèle un IMC à 31,3 kg/m<sup>2</sup>, une pression artérielle à 155/95 mmHg et un tour de taille à 105 cm. Ses deux frères auraient un diabète traité par des comprimés pour l'un et par une injection d'insuline pour l'autre.

Quelle mesure biologique demandez-vous pour confirmer le diagnostic de diabète ?

- A. glycosurie des 24 heures  
B. anticorps anti-GAD  
C. glycémie à jeun  
D. cétonémie  
E. HbA1c

**A Question 3**

La glycémie à jeun est à 173 mg/dl, contrôlée une deuxième fois à 166 mg/dl.

Quel(s) examen(s) biologique(s) demandez-vous ensuite ?

- A. HbA1c  
B. glycosurie  
C. rapport microalbuminurie/créatininurie sur échantillon d'urines  
D. créatininémie  
E. EAL (exploration d'une anomalie lipidique)

**A Question 4**

Le bilan biologique révèle un DFG à 78 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, une microalbuminurie physiologique, une HbA1c à 9 %, des triglycérides à 198 mg/dl et un LDL-cholestérol à 167 mg/dl.

Quelle(s) est (sont) la (les) mesure(s) d'hygiène de vie à préconiser au patient ?

- A. éviction des sucres rapides  
B. réduction des apports caloriques  
C. réduction des apports de graisse animale  
D. régime hyperprotéiné  
E. mise en route d'une activité physique adaptée après évaluation cardioligue

**A Question 5**

Après 3 mois de mesures d'hygiène de vie bien conduites, le nouveau contrôle d'HbA1c est à 7,4 %. Le bilan cardiovasculaire et l'examen de la rétine sont normaux.

Quel est l'objectif d'HbA1c chez ce patient ?

- A. < 6 %  
B. < 6,5 %  
C. < 7 %  
D. < 7,5 %  
E. < 8 %

**A Question 6**

Afin de tenter d'obtenir une HbA1c < 6,5 %, quel traitement faut-il proposer en première intention au patient ?

- A. sulfamide hypoglycémiant  
B. inhibiteur de DPP4  
C. inhibiteur de SGLT2  
D. biguanide  
E. agoniste des récepteurs au GLP-1

**A Question 7**

Après 6 mois de traitement par metformine 2 g par jour, un nouveau contrôle biologique montre une HbA1c à 7,1 %. Vous souhaitez intensifier le traitement, sachant que le patient est chauffeur routier et veut être assuré que le risque hypoglycémique associé à ce traitement sera le plus faible possible.

Quel(s) traitement(s) pouvez-vous associer à la metformine dans ce contexte ?

- A.** sulfamide hypoglycémiant
- B.** inhibiteur de DPP4
- C.** inhibiteur de SGLT2
- D.** insuline basale
- E.** agoniste des récepteurs au GLP-1

**DP 20**

Madame T., 35 ans, vous consulte parce qu'elle veut maigrir. Sa prise de poids évolue depuis de nombreuses années. Le poids actuel est le poids maximal stabilisé depuis 3 mois à 125 kg pour une taille de 1 m 65, soit un IMC à 45,9 kg/m<sup>2</sup>. Le tour de taille est de 113 cm. La pression artérielle est à 150/90 mmHg. Madame T. a déjà essayé plusieurs régimes qui n'ont permis que des pertes de poids à court terme. Actuellement, elle fait trois repas par jour. Elle vous dit ne pas manger de grandes quantités au repas mais, avec les enfants, elle n'a même pas le temps de s'asseoir pendant les repas. Elle vous dit aussi qu'elle mange de temps en temps des cacahuètes ou des chips pendant qu'elle prépare le repas, le soir en rentrant du travail, en attendant que son mari rentre. Cela lui arrive aussi le soir, en regardant le film. À chaque coupure publicitaire, elle va à la cuisine... Elle veut vraiment maigrir. D'ailleurs, elle s'est inscrite dans une salle de gymnastique. Elle est essoufflée et les douleurs des genoux arrivent de plus en plus rapidement lorsqu'elle marche. D'ailleurs, elle n'a plus réellement envie de sortir de chez elle. Elle se sent coupable d'avoir atteint ce poids...

**A Question 1**

En faveur d'une obésité, quelle(s) proposition(s) retenez-vous ?

- A.** le tour de taille de la patiente est supérieur à 100 cm
- B.** l'IMC de la patiente est supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>
- C.** la pression artérielle de la patiente est supérieure à 140/90 mmHg
- D.** le poids de la patiente est supérieur à 100 kg
- E.** le rapport Taille sur Hanche de la patiente est supérieur à 0,7

**A Question 2**

Parmi les propositions suivantes concernant le tour de taille, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** il se mesure au niveau de l'ombilic
- B.** il informe sur le grade de l'obésité
- C.** il informe sur les causes de l'obésité

- D.** une augmentation du tour de taille est associée à une augmentation du risque de maladies cardio-métaboliques

- E.** le tour de taille est un reflet de l'adiposité abdominale

**B Question 3**

Parmi les propositions suivantes concernant l'analyse du comportement alimentaire que vous faites suite à votre interrogatoire, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** la patiente présente une tachyphagie
- B.** la patiente présente une hyperphagie
- C.** la patiente présente des compulsions
- D.** la patiente présente des accès boulimiques
- E.** la patiente grignote

**B Question 4**

Lors de votre examen clinique, vous découvrez cette lésion au niveau du cou ([fig. 24.7](#)).



**Fig. 24.7.**

Parmi les propositions suivantes à propos de cette lésion, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** il s'agit d'un acanthosis nigricans
- B.** il s'agit d'un eczéma de contact
- C.** il s'agit d'une mycose
- D.** cela signe la résistance à l'insuline
- E.** cela est typique de l'hypercortisolisme

**A Question 5**

Parmi les propositions suivantes concernant les examens complémentaires que vous allez prescrire systématiquement chez cette patiente, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** glycémie à jeun
- B.** exploration d'une anomalie lipidique
- C.** TSH
- D.** transaminases et γGT
- E.** cortisol libre urinaire des 24 heures

**A Question 6**

Vous abordez lors de cette première consultation les objectifs thérapeutiques et vous envisagez avec la patiente les premières modifications du mode de vie à mettre en place.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** l'objectif thérapeutique est une perte de poids de 5 à 15 % par rapport au poids initial
- B.** vous prescrivez une alimentation hypocalorique apportant 1 000 kcal par jour
- C.** vous proposez de supprimer des glucides
- D.** vous proposez de mettre en place un régime enrichi en protéines
- E.** vous proposez à la patiente des solutions pour lutter contre la tachyphagie
- F.** vous préférez décaler dans le temps la mise en place de l'activité physique

#### **A Question 7**

À la seconde consultation, elle vous apporte le résultat du bilan biologique que vous avez prescrit. Elle a aussi retrouvé les résultats d'un prélèvement datant de 6 mois. La glycémie à jeun est à 1,65 g/l une fois et à 1,30 g/l l'autre fois. En dehors de cela, l'acide urique est modérément augmenté. Le bilan lipidique est normal. Il existe une augmentation isolée et modérée des γGT (57 UI/l; N < 50) que Madame T. n'explique pas car elle vous dit ne pas boire du tout d'alcool. Elle est très décue car elle n'a pas perdu de poids et elle veut se faire opérer.

Comme complication(s) de l'obésité présentée(s) par la patiente, laquelle (lesquelles) retenez-vous parmi les propositions suivantes ?

- A.** un diabète de type 2
- B.** une gonarthrose
- C.** une diminution de l'estime de soi
- D.** une probable stéatose hépatique
- E.** une hypercholestérolémie

#### **B Question 8**

Comme contre-indication(s) à la chirurgie bariatrique, laquelle (lesquelles) retenez-vous parmi les propositions suivantes ?

- A.** IMC >40 kg/m<sup>2</sup>
- B.** obésité ayant débuté dans l'enfance
- C.** trouble sévère et non stabilisé du comportement alimentaire
- D.** dépendance à une substance
- E.** absence de prise en charge préalable identifiée

## **DP 21**

Une femme âgée de 31 ans, d'index de masse corporelle 26 kg/m<sup>2</sup>, aux antécédents de colique néphrétique, avec grossesse il y a 2 ans sans diabète gestационnel, avec un enfant de poids de naissance de 4,2 kg, vous annonce qu'elle est à nouveau enceinte. L'échographie date la grossesse à 12 SA. Son grand-père est diabétique de type 2 et ses parents ont tous les deux une hypertension artérielle.

#### **A Question 1**

Si vous suivez les recommandations françaises, indiquez les propositions exactes concernant le dépistage d'une hyperglycémie en début de grossesse.

- A.** le dépistage doit être systématique
- B.** le dépistage est indiqué en raison de l'antécédent paternel d'hypertension artérielle
- C.** le dépistage est indiqué en raison du surpoids de la patiente
- D.** le dépistage est indiqué en raison de l'âge de la patiente
- E.** le dépistage est indiqué en raison de l'antécédent de diabète chez son grand-père

#### **A Question 2**

Quel(s) test(s) diagnostic(s) faites-vous réaliser ?

- A.** glycémie à jeun
- B.** recherche d'une glycosurie à la bandelette
- C.** test de O'Sullivan (charge de 50 g de glucose avec mesure de la glycémie 1 heure après)
- D.** charge en glucose de 75 g avec mesure de la glycémie avant et 1 et 2 heures après
- E.** mesure de l'HbA1c

#### **A Question 3**

La glycémie à jeun est à 0,90 g/l.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** cette glycémie est en faveur d'un diabète gestационnel
- B.** cette glycémie est normale
- C.** cette glycémie permet de ne pas réaliser de dépistage de diabète gestационnel pendant le reste de la grossesse
- D.** vous demandez une charge en glucose supplémentaire
- E.** vous demandez une mesure de la fructosaminémie

#### **A Question 4**

À 24 SA, un nouveau dépistage est indiqué car la patiente présente un facteur de risque.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** vous prescrivez une charge orale de 100 g en glucose avec mesure de la glycémie à jeun et à 1, 2 et 3 heures
- B.** vous prescrivez une charge orale de 75 g en glucose avec mesure de la glycémie à jeun et à 1, 2 et 3 heures
- C.** vous prescrivez une charge orale de 75 g en glucose avec mesure de la glycémie à jeun et à 1 et 2 heures
- D.** vous prescrivez une glycémie à jeun seule
- E.** vous prescrivez un test de O'Sullivan (charge de 50 g de glucose avec mesure de la glycémie 1 heure après)

#### **A Question 5**

La charge en glucose montre :

- glycémie à jeun = 0,90 g/l;
- glycémie à 1 heure post-charge = 2,10 g/l;
- glycémie à 2 heures post-charge = 1,51 g/l.

Quel diagnostic retenez-vous ?

- A.** glycémies normales
- B.** diabète gestационnel
- C.** diabète avéré découvert pendant la grossesse

- D. diabète préexistant  
E. données insuffisantes pour conclure

**B Question 6**

Quelle(s) complication(s) redoutez-vous en raison de son diabète gestationnel ?

- A. macrosomie  
B. prééclampsie  
C. diabète néonatal  
D. malformation congénitale  
E. mortalité périnatale augmentée

**B Question 7**

Parmi les propositions suivantes dans le cadre de sa prise en charge, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. l'activité physique est contre-indiquée  
B. vous recommandez un apport calorique de 1 200 kcal par jour chez cette femme obèse  
C. vous prescrivez une autosurveillance glycémique avant et après chaque repas  
D. votre principale recommandation est de manger sans sucres (apport de glucides < 40 %)  
E. vous débutez une insulinothérapie immédiatement

**B Question 8**

Après 2 semaines de mesures hygiéno-diététiques bien conduites, l'autosurveillance glycémique montre les glycémies suivantes sur le carnet. Les repas sont pris à 7 h, 12 h, 21 h.

	7 h	9 h	12 h	14 h	21 h	23 h
Lundi	0,98	1,00	0,70	1,50	0,65	1,20
Mardi	1,00	1,02	0,87	1,58	0,81	1,15
Mercredi	1,05	0,98	0,78	1,29	0,93	1,16

Quel(s) traitement(s) complémentaire(s) proposez-vous ?

- A. analogue de l'insuline rapide avant le petit déjeuner  
B. analogue de l'insuline rapide avant le déjeuner  
C. insuline NPH ou détémir le soir  
D. insuline NPH ou détémir le matin  
E. metformine

**A Question 9**

Deux mois après son accouchement, votre patiente a réalisé une charge orale de 75 g de glucose montrant une glycémie à jeun à 1,15 g/l et une glycémie postcharge à 1,52 g/l.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. la charge en glucose est plus sensible que la glycémie à jeun seule pour identifier une hyperglycémie  
B. la patiente présente une hyperglycémie modérée à jeun  
C. la patiente présente une intolérance au glucose  
D. la patiente est diabétique  
E. le test en post-partum immédiat a pour but de vérifier que son hyperglycémie découverte pendant la grossesse ne correspondait pas à un diabète ignoré avant la grossesse

**DP 22**

Un homme de 39 ans, sans antécédent autre qu'une hypertension artérielle apparue l'été précédent, est adressé par son médecin traitant pour bilan étiologique. La kaliémie est à 3,4 mmol/l. Le patient pèse 75 kg pour 1,72 m.

**A Question 1**

Parmi les propositions suivantes concernant les causes endocriniennes possibles de cette hypertension artérielle avec hypokaliémie, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. hyperaldostéronisme  
B. hypercortisolisme  
C. diabète  
D. hyperparathyroïdie  
E. phéochromocytome

**A Question 2**

Parmi les propositions suivantes concernant l'hypokaliémie, quelle(s) cause(s) iatrogène(s) devez-vous écarter ?

- A. prise de réglisse  
B. bisphosphonates  
C. diurétiques  
D. corticothérapie  
E. laxatifs

**B Question 3**

Le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est retenu. Au cours des investigations, un nodule thyroïdien suspect est mis en évidence et une thyroïdectomie avec curage ganglionnaire réalisée après cytoponction. Le lendemain de l'intervention, le patient se plaint de paresthésies diffuses et de crampes. Vous faites réaliser un ECG (fig. 24.8).

Parmi les propositions suivantes concernant cet ECG, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. extrasystolie auriculaire  
B. extrasystolie ventriculaire  
C. allongement du QT  
D. bloc de branche droit  
E. séquelles d'infarctus

**A Question 4**

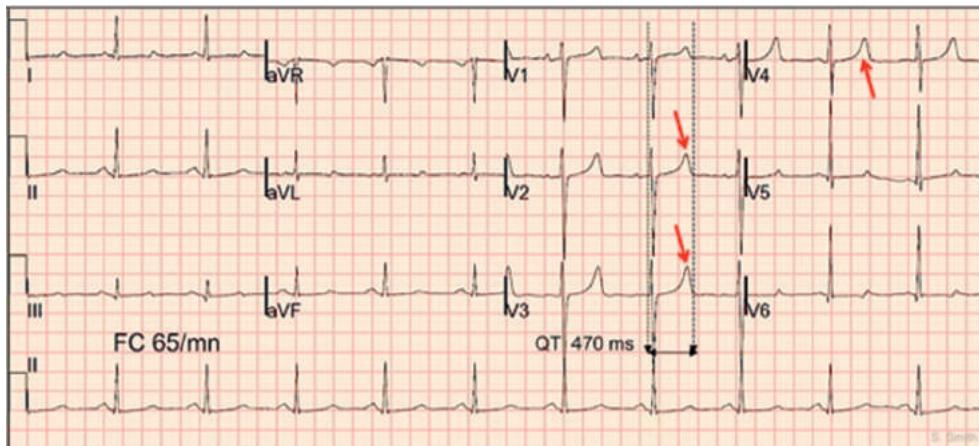
Vous avez demandé une calcémie qui est à 70 mg/l. Parmi les propositions suivantes concernant les examens biologiques nécessaires pour poser le diagnostic positif et orienter le diagnostic étiologique d'une hypocalcémie, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. créatininémie  
B. PTH  
C. vitamine D  
D. transaminases  
E. kaliémie

**A Question 5**

Vous suspectez une hypocalcémie par résection des parathyroïdes au cours de la chirurgie cervicale.

Parmi les propositions suivantes concernant le profil biologique d'une hypoparathyroïdie post-chirurgicale, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

**Fig. 24.8.**

- A. hypocalcémie
- B. hypophosphatémie
- C. créatininémie normale
- D. PTH basse
- E. calciurie élevée

**A Question 6**

Parmi les propositions suivantes concernant le traitement à instaurer, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. administration de calcium
- B. par voie intraveineuse rapide sur 1 minute
- C. sous la forme de 1 à 2 ampoules de gluconate de calcium
- D. relais par perfusion de phosphate de calcium
- E. Supplémentation en magnésium en cas d'hypomagnésémie

**A Question 7**

Après cet épisode d'hypocalcémie aiguë, le patient reçoit un traitement vitaminocalcique qui normalise sa calcémie. Néanmoins, il est nauséux et discrètement bradypsychique. Il a fait une chute en voulant se lever et reste alité. Le ionogramme sanguin montre une natrémie à 125 mmol/l.

Parmi les propositions suivantes concernant les signes cliniques et biologiques à rechercher devant cette hyponatrémie, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. pli cutané
- B. œdème
- C. mesure de la glycémie et des triglycérides
- D. mesure de la phosphatémie
- E. calcul de l'osmolarité plasmatique

**A Question 8**

Le patient présente un discret pli cutané, sans œdème manifeste. L'osmolarité calculée est à 260 mOsm/l. La kaliémie est à 5,5 mmol/l. Le traitement comporte outre la supplémentation vitaminocalcique en raison de l'hypoparathyroïdie, une hormonothérapie thyroï-

dienne en raison de la thyroïdectomie, un diurétique épargneur du potassium pour son hyperaldostéronisme et une héparine de bas poids moléculaire car le patient est resté alité à la suite de sa chute sur hyponatrémie.

Compte tenu de ces résultats, parmi les propositions suivantes concernant le diagnostic étiologique de cette hyponatrémie, laquelle (lesquelles) est (sont) la (les) plus probable(s) ?

- A. SIADH
- B. hypothyroïdie après sa thyroïdectomie
- C. surdosage en diurétiques épargneurs du potassium
- D. insuffisance surrénale sur hématome bilatéral des surrénales sous anticoagulant
- E. insuffisance cardiaque sur son hypoparathyroïdie

**DP 23**

Une femme de 45 ans vous est adressée pour une diminution de la densité minérale osseuse identifiée par la DXA ( $T$ -score à  $-3,0$  au niveau du col du fémur et à  $-2,6$  au niveau du rachis lombaire) demandée par son oncologue. Elle a pour antécédent un cancer du sein droit traité chirurgicalement il y a 5 ans et traité depuis par un inhibiteur d'aromatase. La patiente est fumeuse à 20 paquets-années. Depuis plusieurs semaines, elle se sent fatiguée, n'a pas de douleurs mais se plaint d'une perte d'appétit et de nausées. Elle tousse depuis 2 semaines, sans expectoration. Elle mesure 1 m 68 et pèse 82 kg.

**B Question 1**

Chez cette patiente, quels sont les examens biologiques de première intention pour rechercher une cause endocrinologique à cette ostéoporose ?

- A. testostérone totale
- B. calcémie totale
- C. calcémie ionisée
- D. ACTH à 8 h
- E. TSH

**A Question 2**

Elle vous montre le bilan biologique suivant :

- NFS : hémoglobine = 13,5 g/l; hématocrite = 45 % ; natrémie = 141 mmol/l; kaliémie = 4,3 mmol/l;
- créatinine plasmatique = 68 µmol/l; urée plasmatique = 5,6 mmol/l;
- calcémie = 2,92 mmol/l; albumine = 39 g/l, phosphatémie = 0,74 mmol/l;
- la calciurie des 24 heures est à 7,8 mmol/l [N < 0,1 mmol/kg par jour].

Parmi les propositions suivantes, concernant ce bilan, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A.** il montre une fausse hypercalcémie liée à la déshydratation
- B.** il montre une hypercalcémie vraie
- C.** il ne permet pas de conclure quant à la calcémie : il faut compléter le bilan par le dosage de la calcémie ionisée
- D.** il nécessite une hospitalisation en urgence dans une unité de surveillance continue médicale pour la mise en œuvre d'une surveillance scopique de l'ECG
- E.** il indique la réalisation d'un dosage de la PTH

**A Question 3**

Parmi les signes présents chez la patiente, lequel (lesquels) est (sont) probablement lié(s) à cette hypercalcémie ?

- A.** asthénie
- B.** nausées
- C.** perte de l'appétit
- D.** obésité
- E.** toux sèche

**A Question 4**

Le bilan de contrôle confirme l'hypercalcémie modérée à 2,88 mmol/l. La phosphatémie est à 0,74 mmol/l [N = 0,80–1,4]. Le dosage de la PTH est en attente.

Compte tenu de ces résultats et du contexte clinique de la patiente, quelles sont les deux causes d'hypercalcémie les plus probables ?

- A.** hypercalcémie liée à la récidive du cancer de sein, par métastases ostéolytiques dans le squelette
- B.** hypercalcémie liée à la récidive du cancer de sein, par sécrétion paranéoplasique du PTHrp

- C.** hyperparathyroïdie primaire

- D.** hypercalcémie hypocalciurique

- E.** myélome multiple

**A Question 5**

La PTH revient à 55 pg/ml [N = 15–60]. Le taux de 25-(OH)-vitamine D est à 35 ng/ml [N = 30–60]. Que montrent ces résultats ?

- A.** ils confirment que l'hypercalcémie est liée à la récidive du cancer de sein
- B.** ils confirment que l'hypercalcémie est due à une hyperparathyroïdie primaire
- C.** ils montrent que l'hypercalcémie est due à une autonomie parathyroïdienne
- D.** ils montrent un déficit en vitamine D responsable de l'hypercalcémie
- E.** ils nécessitent d'être complétés par une électrophorèse des protéines plasmatiques pour éliminer un myélome multiple comme cause de l'hypercalcémie

**A Question 6**

Vous avez posé le diagnostic d'une hyperparathyroïdie primaire. La patiente vous interroge sur les probables causes de son ostéoporose.

Que lui répondez-vous ?

- A.** la seule cause en est l'hyperparathyroïdie primaire
- B.** elle est d'origine multifactorielle
- C.** la PTH stimule la résorption ostéoclastique surtout dans l'os cortical
- D.** la carence oestrogénique provoque une diminution de la résorption osseuse
- E.** le tabagisme y participe

**B Question 7**

Parmi les facteurs suivants, lequel (lesquels) justifie(nt) une prise en charge chirurgicale de cette hyperparathyroïdie primaire ?

- A.** l'âge
- B.** l'importance de l'hypercalcémie
- C.** le degré de l'hypercalciurie
- D.** le taux de la PTH
- E.** la présence de l'ostéoporose

# Réponses

## **DP 1**

**Question 1**

Réponse : C, D, E.

**Question 2**

Réponse : B, E.

**Question 3**

Réponse : B, E.

**Question 4**

Réponse : A, D.

**Question 5**

Réponse : D.

**Question 6**

Réponse : A, C, E.

**Question 7**

Réponse : C, E.

## **DP 2**

**Question 1**

Réponse : C, D.

**Question 2**

Réponse : A, B.

**Question 3**

Réponse : A, B, C, D.

**Question 4**

Réponse : B, E.

**Question 5**

Réponse : A, B.

**Question 6**

Réponse : B, D.

**Question 7**

Réponse : B.

**Question 8**

Réponse : D, E.

## **DP 3**

**Question 1**

Réponse : A, C, D, E.

**Question 2**

Réponse : B, C, D, E.

**Question 3**

Réponse : A, D.

**Question 4**

Réponse : C, E.

**Question 5**

Réponse : D, E.

**Question 6**

Réponse : C, D.

**Question 7**

Réponse : C, D.

## **DP 4**

**Question 1**

Réponse : A.

**Question 2**

Réponse D.

**Question 3**

Réponse : A, B.

**Question 4**

Réponse : A, B, E.

**Question 5**

Réponse : A, C, E.

**Question 6**

Réponse : D.

**Question 7**

Réponse : B, E.

## **DP 5**

**Question 1**

Réponse : B, D, E.

**Question 2**

Réponse : A, B, D.

**Question 3**

Réponse : A, B, C, E.

**Question 4**

Réponse : A, C, E.

**Question 5**

Réponse : A, D.

**Question 6**

Réponse : C.

**Question 7**

Réponse : A, C, E.

## **DP 6**

**Question 1**

Réponse : C.

**Question 2**

Réponse : E.

**Question 3**

Réponse : C.

**Question 4**

Réponse : C ( $\pm$  A et D qui seraient réalisés en deuxième intention).

**Question 5**

Réponse : A, B, D.

**Question 6**

Réponse : D.

**Question 7**

Réponse : A, B, C.

donc logique de les rechercher chez ce patient qui a 53 ans. L'hépatomégalie est un signe d'hypertriglycéridémie. À l'examen clinique, Monsieur C. pèse 98 kg et mesure 1 m 76; son tour de taille est de 101 cm. Sa pression artérielle est à 136/78 mmHg. Il ne présente pas de signe évocateur d'hypercholestérolémie. Il est asymptomatique sur le plan cardiovasculaire. Les pouls périphériques sont tous perçus et il n'a pas de souffle vasculaire (fémoral et carotidien).

**Question 3**

Réponse : A, D.

Commentaire : L'IMC est de  $31 \text{ kg/m}^2$  donc obésité de grade 1. Le syndrome métabolique (critères NCEP III) est défini chez l'homme par la présence d'au moins deux des critères suivants : tour de taille  $> 102 \text{ cm}$ , triglycérides  $\geq 1,5 \text{ g/l}$ , HDL-cholestérol  $< 0,4 \text{ g/l}$ , PA  $> 130/85 \text{ mmHg}$ , glycémie à jeun  $\geq 1,10 \text{ g/l}$ . Donc, en l'absence des résultats de glycémie à jeun et de bilan lipidique, on ne peut pas parler de syndrome métabolique pour l'instant. L'exploration d'une anomalie lipidique est indispensable dans le cas présent (antécédents familiaux d'atteinte cardiovasculaire, facteurs de risque cardiovasculaire, obésité).

**Question 4**

Réponse : A, C.

Commentaire : Il a trois facteurs de risque cardiovasculaire (âge, antécédents familiaux, tabagisme sevré depuis moins de 3 ans) pris en compte pour déterminer son objectif lipidique. Cela le place à risque cardiovasculaire élevé et donc son objectif de LDL-cholestérol est  $< 1 \text{ g/l}$ . Un risque cardiovasculaire élevé correspond à une mortalité cardiovasculaire à 10 ans entre 5 et 10 % selon la table SCORE. Sa glycémie veineuse à jeun est  $< 1,26 \text{ g/l}$ , il n'y a donc pas lieu de réaliser une deuxième glycémie veineuse à jeun pour confirmer un diabète sucré (deux glycémies veineuses à jeun  $> 1,26 \text{ g/l}$ ).

**Question 5**

Réponse : A, D, E.

Commentaire : Voici la liste des mesures préconisées en cas d'hyperlipidémie :

- avoir un apport quotidien en graisses alimentaires  $< 35\%$  de l'apport calorique total;
- réduire les acides gras saturés ( $\leq 8-10\%$ ) et maintenir les apports d'acide gras trans aussi bas que possible;
- privilégier l'apport des graisses mono-insaturées (15 %) (huile d'olive notamment);
- encourager la consommation d'acides gras  $n-3$  à longues chaînes (poissons gras, noix, aliments enrichis en oméga 3);
- limiter la dose quotidienne de cholestérol ( $< 300 \text{ mg par jour}$ );
- la consommation de fruits et légumes sera encouragée (en raison de leur effet antioxydant).

La limitation de la consommation des glucides à index glycémique élevés et des sucres simples concerne l'hypertriglycéridémie.

**DP 7**

**Question 1**

Réponse : A, B, D.

**Question 2**

Réponse : A, C.

**Question 3**

Réponse : C, D, E.

**Question 4**

Réponse : A, C, E.

**Question 5**

Réponse : B, C.

**Question 6**

Réponse : B, D, E.

**Question 7**

Réponse : A, C.

**DP 8**

**Question 1**

Réponse : A, C, D.

Commentaire : Les principaux facteurs de risque cardiovasculaire à prendre en compte sont :

- un âge  $\geq 50$  ans chez l'homme;
- des antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou le frère;
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou la sœur;
- un tabagisme en cours (dès 1 cigarette par jour) ou sevré depuis moins de 3 ans;
- une hypercholestérolémie avec LDL-cholestérol élevé;
- un HDL-cholestérol inférieur à  $0,40 \text{ g/l}$  [ $1 \text{ mmol/l}$ ], quel que soit le sexe;
- une hypertension artérielle;
- un diabète, traité ou non, et un syndrome métabolique.

**Question 2**

Réponse : A, B, C.

Commentaire : L'arc cornéen et le xanthélasma peuvent évoquer une hypercholestérolémie et ont une valeur sémiologique avant l'âge de 60 ans. Il est

**Question 6**

Réponse : A, C, D.

Commentaire : L'EAL est réalisée après 12 heures de jeûne. C'est le LDL-cholestérol qui doit être mesuré directement lorsque les triglycérides sont supérieurs à 3,4 g/l. Une EAL comporte le dosage direct du cholestérol total, du HDL-cholestérol et des triglycérides. Une exploration d'une anomalie lipidique est réalisée 3 mois après la mise en place des conseils alimentaires.

**Question 7**

Réponse : C.

Commentaire : Les statines diminuent la synthèse du cholestérol et augmentent les récepteurs cellulaires au LDL-cholestérol. Les pancréatites sont un effet secondaire des fibrates. L'association avec l'ézétimibe peut être envisagée en deuxième intention lorsque le LDL-cholestérol n'est pas à l'objectif à la dose maximale tolérée de statine.

**Question 8**

Réponse : A, D.

Commentaire : Les CPK ne sont dosées que s'il existe des myalgies ou chez les patients à risque (association médicamenteuse, comorbidités, antécédent d'intolérance). Il n'y a pas de raison de surveiller la créatinine et la lipase.

**DP 9****Question 1**

Réponse : C, D.

**Question 2**

Réponse : A, B, D, E.

**Question 3**

Réponse : D, E.

**Question 4**

Réponse : B.

**Question 5**

Réponse : A, B, C, D.

**DP 10****Question 1**

Réponse : A, C.

**Question 2**

Réponse : B, D, E.

**Question 3**

Réponse : B, C.

**Question 4**

Réponse : A, B.

**DP 11****Question 1**

Réponse : A, B.

**Question 2**

Réponse : A, B, D, E.

**Question 3**

Réponse : B, D.

**Question 4**

Réponse : A, B.

**Question 5**

Réponse : C, E.

**Question 6.**

Réponse : C, D, E.

**Question 7**

Réponse : A, C, D.

**DP 12****Question 1**

Réponse :

- insulinome ;
- prise cachée d'agents hypoglycémiants ;
- insuffisance surrénalienne périphérique ;
- dénutrition.

**Question 2**

Réponse : C, D, E, F, G.

459

**DP 13****Question 1**

Réponse : A, D.

Commentaire : Il faut caractériser ce nodule en répondant à deux questions : est-il hyperscrétant (dosage de la TSH) ? Quelle est sa nature ? L'échographie cervicale doit préciser les caractéristiques des nodules, rechercher d'éventuelles adénopathies pour estimer le risque de malignité, et dicter l'indication ou non de cytoponction. La thyroglobuline ne peut pas être utilisée pour le diagnostic de nature, elle sert uniquement comme marqueur de suivi du cancer de souche folliculaire avéré.

**Question 2**

Réponse : B, C.

Commentaire : Dans ce contexte de goître nodulaire, la TSH basse est en faveur d'une hyperthyroïdie d'origine périphérique ; vous demandez donc un dosage de T4 libre (puis de T3 libre si la T4 libre est normale). Un dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH pourrait se discuter bien que le diagnostic de

maladie de Basedow soit peu probable compte tenu de l'âge du patient et du goitre multinodulaire. Il faut pratiquer une scintigraphie diagnostique à l'iode 123 — iode 131 est réservé au traitement par IRAthérapie — ou au technétium 99 pour voir si les nodules sont hyperfonctionnels et responsables ou non de cette probable hyperthyroïdie périphérique.

#### Question 3

Réponse : B, D, E.

Commentaire : Il existe un tableau biologique d'hyperthyroïdie périphérique ; le dosage de T3 permet d'évaluer s'il existe une sécrétion préférentielle de T3 par le nodule droit toxique. Les nodules fonctionnels sont exceptionnellement malins : ils ne nécessitent pas de ponction. Cette scintigraphie n'évoque pas une maladie de Basedow (fixation diffuse bilatérale du traceur) : il n'est pas nécessaire de doser les anticorps anti-récepteurs de la TSH. Le nodule droit fixant fait discuter soit une lobectomie soit une IRAthérapie. L'exploration du nodule gauche est à compléter.

#### Question 4

Réponse : B.

Commentaire : Le sexe, l'âge, le côté ne sont pas des critères décisionnels pour l'indication de cytoponction. En revanche, certaines caractéristiques échographiques font envisager la ponction : l'hypoechogénicité (surtout lorsqu'elle est marquée), les microcalcifications, les limites floues et un nodule plus épais que large.

#### Question 5

Réponse : B, C, E.

Commentaire : Il s'agit d'un geste ambulatoire, sans anesthésie, le plus souvent non douloureux car pratiqué avec des aiguilles très fines, sous échographie. Un traitement anticoagulant n'est pas une contre-indication mais nécessite de vérifier l'hémostase et de plus surveiller le patient en raison du risque majoré d'hématome. La présence d'anomalies nucléaires permet de reconnaître le cancer le plus fréquent, à savoir le cancer papillaire.

#### Question 6

Réponse : E.

Commentaire : La catégorie 2 de Bethesda correspond aux nodules bénins. Le risque de faux négatifs doit être le plus bas possible, idéalement dans une équipe performante de moins de 3 %. Ces faux négatifs justifient le suivi clinique et échographique, mais un rythme trimestriel est trop rapproché. On peut répéter l'échographie à 6 à 12 mois en fonction des caractéristiques du nodule. On considère que le risque de transformation d'un nodule bénin en nodule malin est exceptionnel, ce qui justifie la stratégie fondée sur la cytoponction.

#### Question 7

Réponse : D.

Commentaire : L'hypoparathyroïdie ne peut survenir qu'en cas de thyroïdectomie bilatérale. Dans la mesure où le reste du parenchyme ne fixe pas l'iode, la pro-

babilité d'une hypothyroïdie secondaire à l'IRAthérapie est faible, même si non nulle. Le risque d'atteinte récurrentielle n'est jamais nul, de 1 à 2 % entre les mains d'un chirurgien expérimenté. Le risque de survenue d'une arythmie justifie un traitement préventif de cette hyperthyroïdie. Pour le nodule gauche, bénin selon la première ponction, on ne recommande pas de seconde ponction systématique. Elle pourrait être indiquée si le nodule augmentait en taille de manière significative.

## DP 14

#### Question 1

Réponse : D.

Commentaire : La maladie de Basedow est certaine du fait de l'association d'une hyperthyroïdie et d'une orbitopathie.

#### Question 2

Réponse : A.

Commentaire : La maladie de Basedow est certaine du fait de l'association d'une hyperthyroïdie et d'une orbitopathie. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour confirmer le diagnostic. Le dosage de T4L est indispensable pour apprécier la profondeur de l'hyperthyroïdie. Le dosage de T3 peut être utile lorsque la T4L est normale pour rechercher une hyperthyroïdie à T3. Le dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH n'est pas nécessaire au diagnostic. Il est parfois demandé pour apprécier l'intensité du processus auto-immun.

#### Question 3

Réponse : B, C.

Commentaire : L'hyperthyroïdie est importante. Un traitement spécifique est nécessaire. La prise en charge initiale de la maladie de Basedow vise d'abord à restaurer l'euthyroïdie grâce aux antithyroïdiens de synthèse. Ce n'est que secondairement, lorsque l'euthyroïdie est obtenue, qu'est discutée avec le patient la prise en charge thérapeutique. Dans ce cas précis, compte tenu de l'orbitopathie, l'arrêt du tabac est indispensable et l'iode radioactif ne sera pas l'option thérapeutique privilégiée.

#### Question 4

Réponse : B, D, E.

Commentaire : La TSH reste freinée en début de traitement et la surveillance repose sur les dosages de T4L jusqu'à normalisation de la TSH. La surveillance du taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH n'est utile qu'en fin de traitement pour apprécier le risque de récidive. Il faut s'assurer que la fréquence cardiaque reste > 50/min sous bêtabloquants.

#### Question 5

Réponse : A, C, D.

Commentaire : En début de traitement, l'adaptation se fonde sur le dosage de T4 car la TSH peut rester freinée plusieurs semaines. Comme la T4L est

devenue basse sous traitement, signant un surdosage thérapeutique, on peut soit réduire la dose de carbimazole (méthode de titration) soit ajouter de la L-T4 (méthode « *block and replace* ») afin de rétablir l'euthyroïdie (T4L normalisée en début de traitement puis TSH normale).

#### Question 6

Réponse : B, C, D.

Commentaire : L'agranulocytose est un phénomène immunoallergique qui peut survenir de manière brutale chez un patient dont la NFS était normale la veille. Le contrôle de NFS est donc indispensable et le patient doit en être prévenu. En cas d'agranulocytose, tous les antithyroïdiens de synthèse sont contre-indiqués définitivement. Le diagnostic d'agranulocytose est porté lorsque les polynucléaires sont inférieurs à 500/mm<sup>3</sup> mais un arrêt du traitement est nécessaire dès qu'ils sont inférieurs à 800/mm<sup>3</sup>.

#### Question 7

Réponse : C, D, E.

Commentaire : Les hépatites cytolytiques s'observent surtout sous dérivés du thio-uracile qui peuvent donner aussi des vascularites et sont déconseillés en première intention chez l'enfant en raison du risque d'hépatite. Ils sont en revanche utilisés pendant la grossesse car le carbimazole est potentiellement tératogène. En cas d'événement indésirable mineur (éruption, prurit...), il est possible de poursuivre le traitement sous antihistaminique ou de prescrire un autre antithyroïdien de synthèse.

#### Question 8

Réponse : A, B, D.

Commentaire : Le traitement par l'iode radioactif est non invasif, très efficace en cas de goitre modéré, mais il peut aggraver une orbitopathie préexistante. Il est bien adapté aux patients matures, notamment aux femmes ménopausées. Il conduit par contre le plus souvent à une hypothyroïdie définitive.

### DP 15

#### Question 1

Réponse : A, D, E.

#### Question 2

Réponse : B, D, E.

#### Question 3

Réponse : A, D.

#### Question 4

Réponse : A, B, D.

#### Question 5

Réponse : D.

#### Question 6

Réponse : B, E.

#### Question 7

Réponse : B, C, E.

### Question 8

Réponse : A, C, D, E.

### DP 16

#### Question 1

Réponse : D.

#### Question 2

Réponse : E.

#### Question 3

Réponse : B, C, E.

#### Question 4

Réponse : B.

#### Question 5

Réponse : A.

#### Question 6

Réponse : C, D.

#### Question 7

Réponse : E.

### DP 17

#### Question 1

Réponse : A, B, D.

#### Question 2

Réponse : B, C.

#### Question 3

Réponse : D.

#### Question 4

Réponse : B, E.

#### Question 5

Réponse : A, C.

#### Question 6

Réponse : A, B, C.

#### Question 7

Réponse : C.

#### Question 8

Réponse : B, C.

### DP 18

#### Question 1

Réponse : B et E.

#### Question 2

Réponse : A, B, C, E.

#### Question 3

Réponse : A, B, C, D.

#### Question 4

Réponse : B, C, E.

**Question 5**

Réponse : B, D.

**Question 6**

Réponse : B.

**Question 7**

Réponse : E (à la recherche d'un syndrome de Klinefelter).

**Question 8**

Réponse : C, D.

**Question 9**

Réponse : A, B, D, E.

---

**DP 19**

**Question 1**

Réponse : B, C.

**Question 2**

Réponse : C.

**Question 3**

Réponse : A, C, D, E.

**Question 4**

Réponse : A, B, C, E.

**Question 5**

Réponse : B.

**Question 6**

Réponse : D.

**Question 7**

---

**DP 20**

**Question 1**

Réponse : B.

**Question 2**

Réponse : D, E.

**Question 3**

Réponse : A, E.

**Question 4**

Réponse : A, D.

**Question 5**

Réponse : A, B, D.

**Question 6**

Réponse : A, E.

**Question 7**

Réponse : A, B, C, D.

**Question 8**

Réponse : C, D, E.

---

**DP 21**

**Question 1**

Réponse : C.

Commentaire : Le dépistage est recommandé en France en cas de surpoids ou d'âge  $\geq 35$  ans ou d'antécédents familiaux de diabète au premier degré ou d'antécédent personnel de DG ou d'un enfant macrosome.

**Question 2**

Réponse : A.

Commentaire : Seul le dosage de la glycémie à jeun est recommandé à ce stade. Le seuil rénal de réabsorption du glucose est diminué pendant la grossesse. De ce fait, la glycosurie n'est pas utilisable comme outil de dépistage/sélection. D'après la HAS, l'HbA1c ne doit pas être utilisée comme un outil diagnostique des états hyperglycémiques. En outre, son interprétation pendant la grossesse est difficile en raison de l'hémodilution.

**Question 3**

Réponse : B.

Commentaire : Le seuil pathologique est entre 0,92 et 1,25 g/l (DG précoce). On parle de diabète avéré découvert pendant la grossesse en cas de glycémie  $\geq 1,26$  g/l. Le test est donc normal et élimine un DG précoce.

**Question 4**

Réponse : C.

**Question 5**

Réponse : B.

Commentaire : Il suffit d'une seule valeur anormale pour conclure à un diabète gestationnel :

- glycémie à jeun = 0,92–1,25 g/l;
- glycémie à 1 heure post-chARGE = 1,80 et plus;
- glycémie à 2 heures post-chARGE = 1,53–1,99 g/l.

On définit le diabète avéré découvert pendant la grossesse si la glycémie à jeun est  $\geq 1,26$  g/l ou la glycémie à 2 heures post-chARGE est  $\geq 2,0$  g/l — les seuils diagnostiques utilisés en dehors de la grossesse —, mais il n'y a pas de norme pour la glycémie à 1 heure post-chARGE.

**Question 6**

Réponse : A, B.

Commentaire :

- pas de malformations congénitales qui surviennent pendant l'organogenèse (8 premières semaines de grossesses). Pour mémoire, la glycémie à jeun était normale en début de grossesse;
- mortalité périnatale augmentée s'il y a diabète pré-existant à la grossesse;
- risque d'hypoglycémie néonatale mais pas de diabète néonatal — hyperinsulinisme fœtal persistant 48 heures si le diabète maternel n'est pas contrôlé les jours précédant la grossesse.

**Question 7**

Réponse : C.

Commentaire :

- l'activité physique (30 minutes 3 à 5 fois par semaine) est recommandée en l'absence de contre-indication obstétricale;
- ne pas diminuer les apports caloriques en dessous de 1 600 kcal par jour (risque de cétose, risque de retard de croissance intra-utérin);
- attention : glucides et lipides sont particulièrement importants +++; ne pas trop réduire les apports glucidiques, notamment en raison du risque de cétogénèse secondaire qui pourrait être délétère pour le développement neurologique du fœtus;
- l'insulinothérapie est débutée en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques.

**Question 8**

Réponse : B, C.

Commentaire :

- objectif avant repas : < 0,95 g/l;
- objectif 1 heure après le début du repas : < 1,40 g/l;
- objectif 2 heures après le début du repas : < 1,20 g/l.

Pour contrôler les glycémies au réveil, on débute une insuline «lente» le soir — qui agira toute la nuit jusqu'au lendemain matin. Pour contrôler les glycémies après le déjeuner, on débute une insuline ultrarapide (les analogues) avant le déjeuner; elles sont recommandées par rapport aux insulines rapides car alors les hypoglycémies sont moins fréquentes. Seule l'insuline a l'AMM pendant la grossesse; elle ne traverse pas la barrière hémato-placentaire : pas de prescription de metformine.

**Question 9**

Réponse : A, B, C, E.

Commentaires.

- le risque de diabète est classiquement de 50 % à 10 ans et est encore plus important en cas d'autres facteurs de risque, dont ici l'hyperglycémie modérée à jeun (glycémie à jeun = 1,10–1,25 g/l) et l'intolérance au glucose (glycémie à 2 heures = 1,40–1,99 g/l);
- une prévention du diabète doit être débutée chez cette patiente.

**DP 22**

Réponse : A, B.

Commentaire : Hyperaldostéronisme et hypercortisolisme doivent être évoqués devant une HTA avec hypokaliémie et kaliurèse augmentée (> 20 mmol/24 heures). NB : Les médicaments interférant avec le système rénine-angiotensine-aldostérone doivent être arrêtés pour effectuer les dosages de rénine et d'aldostérone. Exceptionnellement, un phéochromocytome classiquement associé à la triade de Ménard au cours des poussées hypertensives (céphalées pulsatiles, palpitations cardiaques et

tachycardie, sudations profuses), souvent associée à une pâleur, s'associe à une hypokaliémie. L'hypokaliémie dans ce cas s'explique par une vasoconstriction entraînant un hyperaldostéronisme secondaire, d'où l'hypokaliémie.

**Question 2**

Réponse : A, C, D, E.

Commentaire : Diurétiques, corticoïdes entraînent une hypokaliémie par perte rénale, les laxatifs par perte digestive. Devant une HTA avec hypokaliémie, le patient doit être systématiquement interrogé sur la prise de réglisse ou de pastis sans alcool contenant de la glycyrrhizine, principe actif inhibiteur de l'enzyme 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase. L'inhibition de cet enzyme entraîne un défaut d'élimination des stéroïdes et un excès apparent de minéralocorticoïdes.

**Question 3**

Réponse : C.

Commentaire : L'hypocalcémie profonde se traduit par des signes ECG : allongement de l'espace QT, troubles de l'excitabilité ou de la conduction cardiaque (tachycardies ventriculaires).

**Question 4**

Réponse : A, B, C.

**Question 5**

Réponse : A, C, D.

Commentaire : Le profil attendu est une hypocalcémie avec hyperphosphatémie, créatinine normale et PTH basse. La calciurie est basse sauf dans certaines formes génétiques exceptionnelles. Le patient est très symptomatique et présente une crise de tétanie associée à un allongement du QT.

**Question 6**

Réponse : A, C, E.

Commentaire : Traitement d'urgence de l'hypocalcémie symptomatique :

- administration de calcium :
  - par voie intraveineuse lente (100 à 200 mg de Ca élément en 5 à 10 minutes, soit 1 à 2 ampoules de 10 ml de calcium gluconate à 10 %);
  - puis perfusion de 0,5 à 2 mg/kg par heure de Ca élément soit environ 6 ampoules dans 500 ml de G5 % à passer à la vitesse de 50 ml/h; il existe un risque de veinite; ne pas administrer de bicarbonates ou phosphates, qui forment des sels insolubles;
- surveillance clinique, biologique et ECG;
- supplémentation en magnésium en cas d'hypomagnésémie;
- suspension de tout traitement prolongeant le QT (digitaliques...).

**Question 7**

Réponse : A, B, C, E.

**Question 8**

Réponse : C, D.

Commentaire : Le pli cutané et la tendance hyperkaliémique sont plus en faveur d'un surdosage en

diurétiques épargneurs du potassium administrés pour son hyperaldostéronisme ou d'une insuffisance surrénale sur hématome bilatéral des surrénales postopératoire sous anticoagulant. **Toute hyponatrémie doit conduire à vérifier la cortisolémie.** Dans le SIADH et l'hypothyroïdie, la volémie et la kaliémie sont normales. Il n'y a pas de pli cutané. Il n'y a pas de raison qu'il fasse une insuffisance cardiaque puisque la calcémie a été rapidement normalisée d'autant qu'il ne présente pas d'œdèmes.

## **DP 23**

---

### **Question 1**

Réponse : B, E.

### **Question 2**

Réponse : B, E.

### **Question 3**

Réponse : A, B, C.

### **Question 4**

Réponse : B, C.

### **Question 5**

Réponse : B, C.

### **Question 6**

Réponse : B, C, E.

### **Question 7**

Réponse : A, B, E.

# CHAPITRE 25

## Questions isolées

### Énoncés et questions

#### A QI 1

Parmi ces contraceptions, laquelle (lesquelles) est (sont) hormonale(s) ?

- A. anneau vaginal
- B. implant sous-cutané
- C. diaphragme
- D. patch transdermique
- E. implant tubaire

#### A QI 2

Parmi les propositions suivantes concernant la contraception microprogestative, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. elle existe sous forme de comprimé à prendre par voie orale
- B. elle existe sous forme de système intra-utérin
- C. elle existe sous forme d'implant
- D. elle est contre-indiquée en cas d'antécédent de thrombose veineuse
- E. elle est principalement réservée aux femmes à risque vasculaire

#### B QI 3

Une patiente de 28 ans vient vous voir en consultation car elle a arrêté la contraception dans le cadre d'un projet parental. Les cycles sont réguliers. Elle s'inquiète de sa fertilité.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. la fertilité de la femme diminue après 35 ans
- B. l'exploration du couple est justifiée après 1 an de rapports sexuels non protégés
- C. la fertilité d'un couple dépend de la fécondité de l'un et de l'autre partenaire
- D. dans la population générale, 50 % des grossesses souhaitées sont obtenues après 6 mois d'essai
- E. la prise en charge de l'infertilité s'arrête à la date anniversaire des 40 ans de la femme

#### B QI 4

Un homme de 40 ans doit réaliser un spermogramme dans le cadre d'un bilan d'infertilité primaire de couple.

Parmi les propositions suivantes à propos du spermogramme, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. il doit être réalisé avec un délai d'abstinence de 3 à 5 jours
- B. il doit être réalisé à jeun
- C. en cas d'anomalie, il doit être répété à distance pour confirmer celle-ci
- D. la téatospermie correspond à une diminution de la vitalité des spermatozoïdes
- E. l'aspermie correspond à une absence de spermatozoïdes

#### A QI 5

Vous voyez en consultation une patiente qui se présente pour une aménorrhée secondaire. Le dosage d'hCG est négatif. Les premières explorations montrent :

- FSH = 3 UI/l [N = 2–8];
- LH = 2 UI/l [N = 2–5];
- œstradiol = 25 pg/ml [N en début phase folliculaire = 30–80].

Quel(s) diagnostic(s) peut-on évoquer chez cette patiente ?

- A. insuffisance ovarienne précoce
- B. agénésie utérine
- C. grossesse
- D. craniopharyngiome
- E. adénome à prolactine

#### B QI 6

Parmi les propositions suivantes à propos du syndrome des ovaires polykystiques, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. il est la cause la plus fréquente d'anovulation
- B. il existe un risque de torsion de l'ovaire
- C. il est une cause de prise de poids
- D. il est responsable d'une hypertrichose
- E. il est la cause la plus fréquente d'hirsutisme

**B QI 7**

De quoi un testicule non descendu, ou cryptorchidie, peut-il être la conséquence ?

- A. d'une exposition in utero à des perturbateurs endocriniens
- B. d'un hypogonadisme hypothalamo-hypophysaire congénital
- C. d'une dysgénésie testiculaire
- D. d'un bloc enzymatique en 21-hydroxylase
- E. d'une hypothyroïdie congénitale

**B QI 8**

Quelle(s) est (sont) la (les) caractéristique(s) des bouffées de chaleur liées à la ménopause ?

- A. association à des céphalées et des palpitations
- B. sensation de chaleur suivie de sueurs
- C. systématiques dans l'année suivant l'installation de la ménopause
- D. recrudescence matinale
- E. recrudescence nocturne

**B QI 9**

Quel(s) est (sont) le(s) bénéfice(s) potentiel(s) du traitement hormonal de la ménopause ?

- A. prévention du cancer de l'endomètre
- B. prévention de l'ostéoporose
- C. prévention du cancer du côlon
- D. prévention du cancer de l'ovaire
- E. prévention du cancer du sein

**A QI 10**

Quel(s) est (sont) le(s) signe(s) clinique(s) que l'on peut observer en cas de déficit androgénique lié à l'âge ?

- A. difficultés de concentration
- B. humeur dépressive
- C. bouffées de chaleur
- D. diminution du volume testiculaire
- E. somnolence

**A QI 11**

Parmi les examens biologiques suivants, lequel (lesquels) est (sont) utile(s) pour affirmer un déficit androgénique lié à l'âge chez un homme de poids normal ?

- A. œstradiol
- B. testostérone totale
- C. testostérone libre
- D. LH
- E. SHBG

**A QI 12**

Vous recevez en consultation un patient de 56 ans qui se plaint d'une baisse de la libido récente. Vous allez

lui prescrire un bilan hormonal après l'avoir examiné et n'avoir rien constaté de particulier en dehors d'un IMC à 34 kg/m<sup>2</sup>.

Parmi les dosages suivants, lequel (lesquels) doit(vent) figurer sur votre ordonnance ?

- A. testostérone biodisponible
- B. testostérone totale
- C. SHBG
- D. LH
- E. prolactine

**B QI 13**

Parmi les complications suivantes, laquelle (lesquelles) peut (peuvent) être due(s) à un hypogonadisme masculin lié à l'âge ?

- A. survenue d'un diabète de type 2
- B. augmentation des fractures non vertébrales
- C. aggravation d'un déclin cognitif
- D. diminution du risque de cancer de prostate
- E. augmentation de la mortalité cardiovasculaire

**B QI 14**

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. une tumeur hypophysaire à GH sans atteinte de la fonction gonadotrope n'est pas associée à une ostéoporose
- B. dans l'anorexie mentale, il existe une bonne corrélation entre l'âge d'installation de l'aménorrhée et l'importance de la déminéralisation osseuse
- C. l'arrêt d'un traitement de 6 mois par les agonistes de la GnRH est associé à une récupération osseuse chez les femmes jeunes
- D. une maladie de Cushing hypophysaire sans atteinte gonadotrope associée n'est pas associée à une ostéoporose
- E. l'exérèse chirurgicale d'un adénome parathyroïdien est associée à une augmentation de la densité minérale osseuse dans l'année suivant la chirurgie

**B QI 15**

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. les agonistes de la GnRH sont responsables d'une augmentation globale du remodelage osseux entraînant une perte osseuse prédominant au rachis
- B. dans le syndrome de Turner, la densité minérale osseuse du rachis lombaire est significativement plus basse que celles de contrôles non turnériens de même âge après ajustement pour la taille staturale
- C. la pratique intensive de l'aviron permet de compenser au niveau des os périphériques les effets de l'hypogonadisme chez les sportives aménorrhéiques pratiquant ce type d'activité sportive

- D. l'utilisation d'une contraception microprogestative chez la femme en péri-ménopause accélère la perte osseuse du début de la ménopause  
 E. l'ostéoporose de la maladie de Cushing se caractérise préférentiellement par une atteinte corticale

### B QI 16

Un patient de 27 ans, caucasien, consulte car il vient d'apprendre que son père est porteur d'une hémochromatose. Il a lu des informations sur internet et est très inquiet sur ses risques ultérieurs.

Que lui expliquez-vous ?

- A. La pénétrance est faible  
 B. La prévalence de la mutation est fréquente dans la population  
 C. Le dépistage et le traitement permettent d'éviter les complications  
 D. Le diagnostic est génétique  
 E. Cette maladie génétique n'entraîne pas de risque d'infertilité

### B QI 17

Chez un patient de 62 ans a été découverte tardivement une hémochromatose génétique par mutation C282Y homozygote avec une ferritine > 1 000 µg/l [N > 300].

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. le diabète est réversible après traitement par saignées  
 B. il existe un risque accru de troubles du rythme cardiaque en cas d'atteinte cardiaque  
 C. s'il existe, l'hypogonadisme est associé à des gondotrophines basses ou inappropriées  
 D. le risque de carcinome hépatocellulaire est accru en cas de cirrhose  
 E. le risque de cancer thyroïdien est accru

### A QI 18

Quel(s) médicament(s) peut (peuvent) entraîner une hypertriglycéridémie parmi les propositions suivantes ?

- A. les inhibiteurs calciques  
 B. les bêtabloquants cardiosélectifs  
 C. les corticoïdes  
 D. les rétinoïdes  
 E. les diurétiques de l'anse

### A QI 19

Parmi les propositions suivantes concernant les médicaments hypolipémiants, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. l'ézetimibe diminue l'absorption intestinale de cholestérol

- B. les fibrates peuvent être utilisés pendant la grossesse  
 C. le gemfibrozil est une statine  
 D. les acides gras oméga 3 n'ont pas d'effet sur le LDL-cholestérol  
 E. l'association d'une statine avec un fibrate est toujours contre-indiquée

### B QI 20

Parmi les propositions suivantes concernant les cancers thyroïdiens, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. le carcinome anaplasique exprime fortement la thyroglobuline en immunohistochimie  
 B. la cytoponction n'est pas suffisante pour faire le diagnostic de carcinome vésiculaire qui nécessite une analyse histologique  
 C. le cancer médullaire de la thyroïde exprime la calcitonine en immunohistochimie  
 D. le carcinome papillaire se caractérise par des anomalies nucléaires  
 E. le carcinome papillaire représente environ 50 % des cancers thyroïdiens

### B QI 21

Parmi les propositions suivantes concernant les cancers thyroïdiens médullaires, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. une mutation germinale de *RET* est présente dans 25 % des cancers médullaires  
 B. les mutations de *RET* sont inactivatrices car il s'agit d'un oncogène  
 C. le cancer médullaire de la thyroïde se développe à partir des cellules vésiculaires  
 D. la calcitonine est un marqueur de suivi sensible et spécifique  
 E. l'évaluation des dérivés méthoxylés est nécessaire avant chirurgie d'un cancer médullaire de la thyroïde

### A QI 22

Madame S., âgée de 27 ans, sans antécédents médicaux notables, a accouché il y a 6 mois. Elle consulte pour un amaigrissement progressif de 10 kg en 3 mois, contemporain de la reprise de la cigarette. L'interrogatoire retrouve la notion de palpitations cardiaques au repos, d'une thermophobie récente et de sueurs. Le pouls est régulier à 100/min. La pression artérielle est à 140/80 mmHg. La palpation cervicale retrouve une thyroïde modérément augmentée de volume, assez ferme. Vous suspectez une pathologie thyroïdienne.

Les examens biologiques confirment l'hyperthyroïdie :

- TSH < 0,01 mUI/l [N = 0,3–3,5];
- T4L = 35 pmol/l [N = 12–22].

## Questions isolées

Quels examens peuvent être utiles pour différencier une maladie de Basedow d'une thyroïdite du post-partum ?

- A. dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH
- B. dosage de T3
- C. dosage de thyroglobuline
- D. dosage des anticorps anti-TPO (thyroperoxydase)
- E. scintigraphie thyroïdienne

### B QI 23

Parmi les traitements ci-dessous, lesquels sont utilisables pour le traitement d'une hyperthyroïdie en rapport avec une thyroïdite subaiguë ?

- A. bétabloquants
- B. corticoïdes dans les formes sévères
- C. antithyroïdiens de synthèse
- D. iodure radioactif
- E. antibiotiques à large spectre

### A QI 24

Un patient a un bilan hypophysaire complet en postopératoire d'un macroadénome non sécrétant, afin de rechercher un éventuel hypopituitarisme secondaire à la chirurgie.

Normes : TSH = 0,45–4 MUI/ml ; T4L = 0,75–1,2 ng/dl ; T3L = 3,5–6,1 pmol/l.

Quel(s) est (sont) le(s) bilan(s) compatible(s) avec une insuffisance thyroïtropique ?

- A. TSH < 0,05 ; T4L = 1,9 ng/dl ; T3L = 6,2 pmol/l
- B. TSH < 0,05 ; T4L = 0,9 ng/dl ; T3L = 8,3 pmol/l
- C. TSH < 0,05 ; T4L = 0,6 ng/dl ; T3L = 3,6 pmol/l
- D. TSH = 1,5 ; T4L = 0,5 ng/dl ; T3L = 3,7 pmol/l
- E. TSH = 0,64 ; T4L = 1,6 ng/dl ; T3L = 4,2 pmol/l

### B QI 25

Une patiente aux antécédents de thyroïdectomie est traitée par L-thyroxine. Elle est polymédiquée.

Parmi les propositions suivantes concernant les modalités de prise du fait de possibles interactions avec la L-thyroxine, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. les IPP (traitement d'un reflux post-chirurgie bariatrique) augmentent les besoins en hormones thyroïdiennes
- B. le fer (carence martiale post-chirurgie bariatrique) est à prendre à distance
- C. elle peut prendre son calcium (ostéoporose) en même temps que la L-thyroxine
- D. la vitamine D (ostéoporose) n'a pas d'interaction connue
- E. lorsqu'elle prend du magnésium (crampes), elle peut le prendre en même temps que la L-thyroxine

468

### A QI 26

Le diagnostic de microprolactinome vient d'être retenu chez une patiente de 26 ans qui avait consulté en raison d'une aménorrhée secondaire avec galactorrhée. Elle ne souhaite pour l'instant prendre aucun traitement ni être opérée. Elle vous interroge sur les conséquences possibles d'une absence de traitement. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. infertilité
- B. ostéoporose secondaire
- C. valvulopathie
- D. acromégalie
- E. diabète secondaire

### B QI 27

Vous venez de diagnostiquer un macroadénome hypophysaire de 35 mm de plus grand axe chez un patient de 31 ans qui présentait des céphalées rebelles aux antalgiques classiques. Les résultats du bilan biologique initial sont les suivants :

- TSH = 0,5 mU/l [N = 0,4–3,1];
- T4L = 18,6 pmol/l [N = 12,0–22,0];
- ACTH (8 h) = 9 ng/l [N = 7–63 ng/l];
- cortisol (8 h) = 97 nmol/l [N = 145–535];
- IGF-1 = 196 µg/l [88–246];
- FSH = 2,1 UI/l [N = 1,1–7,2];
- LH = 0,8 UI/l [N = 1,3–5,8];
- testostérone = 2,5 nmol/l [N = 10,4–26];
- prolactine = 22,5 µg/l [N = 4,0–15,2].

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. absence de déficit corticotrope
- B. hypothyroïdie centrale
- C. hypogonadisme central
- D. déficit somatotrope
- E. hyperthyroïdie périphérique

### A QI 28

Une IRM encéphalique montre la présence d'un macroadénome hypophysaire. Les examens biologiques, rapidement réalisés, sont les suivants :

- natrémie = 130 mmol/l, kaliémie = 3,9 mmol/l;
- glycémie à jeun = 3,4 mmol/l [0,61 g/l];
- urémie = 2,1 mmol/l;
- créatininémie = 75 µmol/l;
- hématocrite = 31 % ;
- cortisolémie à 8 h = 65 nmol/l [N > 130];
- ACTH plasmatique à 8 h = 32 pg/ml [N = 10–48].

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. le patient présente une déplétion sodée liée à un déficit en aldostérone

- B. le patient présente une hémodilution
- C. l'hypocortisolisme ne résulte pas d'une hyposécrétion d'ACTH
- D. l'hyponatrémie relève d'un syndrome de sécrétion inappropriée en hormone antidiurétique
- E. l'hyponatrémie est liée à des perturbations de la sensation de soif

**B QI 29**

Quelles sont, parmi les affirmations suivantes, celles qui s'appliquent à l'insuffisance corticotrope post-corticothérapie ?

- A. il s'agit d'une cause réversible d'insuffisance surrenale
- B. elle est liée à l'inertie de la reprise fonctionnelle de l'axe corticotrope après corticothérapie
- C. elle résulte de l'effet freinisateur direct des corticoïdes anti-inflammatoires au niveau des glandes surrenales
- D. elle n'est jamais observée lorsque le corticoïde anti-inflammatoire est administré le matin en une seule prise
- E. elle est observée uniquement pour des corticothérapies de durée supérieure à 6 mois

**B QI 30**

Vous recevez en consultation d'endocrinologie un patient de 22 ans pour une gynécomastie bilatérale prédominant à gauche, ancienne selon lui. Vous réalisez un bilan hormonal initial qui donne les résultats suivants :

- hCG indosable ;
- testostérone = 1,2 µg/l [N = 3–10] ;
- LH = 1,8 UI/l [N = 2–6] ;
- œstradiol = 8 pg/ml [N < 10] ;
- prolactine = 18 µg/l [N < 20].

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?

- A. syndrome de Klinefelter
- B. choriocarcinome testiculaire
- C. hypogonadisme hypogonadotrope
- D. syndrome de résistance aux androgènes
- E. adénome à prolactine

**A QI 31**

Au cours de l'examen mammaire d'un homme, quel(s) critère(s) vous fera(ont) craindre un carcinome mammaire plutôt qu'une gynécomastie ?

- A. masse subaréolaire ferme
- B. masse excentrée du mamelon
- C. masse fixée aux plans profonds

- D. présence d'une galactorrhée provoquée
- E. présence d'adénopathies axillaires

**A QI 32**

Madame I. a 48 ans et présente un diabète de type 2 depuis l'âge de 46 ans qui est difficile à équilibrer sous metformine seule. Les choses se sont améliorées depuis la mise en route du sulfamide hypoglycémiant, mais il persiste toujours des hypoglycémies probables les après-midi. La patiente a vu son poids passer de 80 à 85 kg malgré ses efforts sur le plan diététique. Parmi les propositions suivantes concernant la classe des sulfamides, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. risque d'hypoglycémie fréquent
- B. effet indésirable digestif fréquent
- C. prise de poids fréquente
- D. coût élevé des médicaments
- E. effet insulinosécréteur

**B QI 33**

Quelle(s) maladie(s) pancréatique(s) peut (peuvent) être responsable(s) d'un diabète secondaire ?

- A. pancréatite chronique
- B. cancer du pancréas
- C. insulinome
- D. mucoviscidose
- E. pancréas divisum

**A QI 34**

Quand les anticorps anti-GAD sont négatifs et que vous soupçonnez très fortement un diabète de type 1, quel(s) autre(s) autoanticorps peut (peuvent) être recherché(s) ?

- A. anti-peptide C
- B. anti-IA2
- C. anti-glucagon
- D. anti-canaux calciques ATP-dépendants
- E. anti-ZnT8

**A QI 35**

Parmi les éléments suivants, lequel (lesquels) défini(ssen)t une hypoglycémie sévère ?

- A. une glycémie inférieure à 0,20 g/l
- B. une glycémie inférieure à 0,70 g/l
- C. un malaise hypoglycémiique qui nécessite la participation d'un tiers pour être reconnu et/ou traité
- D. une hypoglycémie qui se traduit par des symptômes constrictifs thoraciques
- E. une hypoglycémie nocturne

**B QI 36**

Vous recevez aux urgences une jeune femme de 25 ans qui a bénéficié d'une chirurgie bariatrique de type court-circuit gastrique il y a 2 ans. Elle a perdu 45 % du poids corporel au prix de vomissements fréquents et pèse maintenant 52 kg pour une taille de 170 cm. Elle n'a plus de suivi depuis pour cette intervention. Elle est amenée ce jour par son compagnon pour une confusion et une ataxie. À l'examen clinique, on retrouve une asthénie. Quel diagnostic devez vous évoquer ?

**B QI 37**

(Suite de la question précédente) Quelle prise en charge immédiate proposez-vous ?

- A. la prescription d'un bilan sanguin pour réaliser des dosages vitaminiques
- B. la prescription d'une IRM cérébrale
- C. l'appel du psychiatre de garde
- D. la réhydratation par du sérum glucosé
- E. l'administration par voie parentérale de vitamine B1

**B QI 38**

Vous suivez une patiente de 26 ans. Elle présente un diabète de type 1 depuis l'âge de 10 ans. Son diabète est compliqué d'une rétinopathie non proliférante modérée et d'une néphropathie incipiente (A/C urinaire élevé) pour laquelle elle est sous IEC, avec un débit de filtration glomérulaire conservé. Son HbA1c est à 8 %, les pressions artérielles sont normales et elle est sous statine. Elle envisage une grossesse et voudrait faire retirer son dispositif intra-utérin. Vous souhaitez préparer la grossesse avec elle.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. il existe actuellement un risque augmenté de malformation comparé aux femmes sans diabète
- B. elle devra faire un contrôle de son fond d'œil tous les mois pendant la grossesse
- C. la présence d'une néphropathie signe un surrisque de prééclampsie pendant la grossesse
- D. l'IEC doit être conservé car néphroprotecteur
- E. la statine doit être arrêtée

**B QI 39**

Indiquez les risques en fin de grossesse en cas de diabète préexistant.

- A. détresse respiratoire en cas d'accouchement prématuré
- B. césarienne en cas d'estimation de poids foetal à 4250 g
- C. mortalité périnatale plus forte pour laquelle un accouchement provoqué vers 39 SA est indiqué quelle que soit l'estimation du poids foetal
- D. prééclampsie justifiant une surveillance de la pression artérielle et la réalisation d'une recherche de protéinurie à la bandelette urinaire

- E. hypoglycémie néonatale avec surveillance de la glycémie du nouveau-né au talon à la naissance

**B QI 40**

Parmi les propositions suivantes concernant les causes endocriniennes d'hyperkaliémie, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. hyporéninisme-hypoaldostéronisme
- B. hyperparathyroïdie
- C. insuffisance surrenale aiguë
- D. hypothyroïdie
- E. acromégalie

**A QI 41**

Parmi les propositions suivantes concernant les causes potentielles d'hypernatrémie, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. diabète insipide central
- B. déficit de perception de la soif
- C. diabète insipide néphrogénique
- D. syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
- E. insuffisance corticotrope

**B QI 42**

La régulation de la calcémie plasmatique est assurée par deux hormones hypercalcémiantes : la parathormone et le calcitriol.

Parmi les propositions suivantes concernant ces hormones, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. la parathormone réduit la calciurie
- B. le calcitriol augmente la calciurie
- C. la parathormone active l'ostéolyse
- D. le calcitriol augmente l'absorption digestive du calcium
- E. le calcitriol augmente la minéralisation de la matrice ostéoïde

**B QI 43**

Un diagnostic d'acromégalie vient d'être porté chez une patiente de 42 ans. Son bilan biologique complémentaire donne les résultats suivants :

- calcémie ionisée = 1,42 mmol/l [N = 1,10–1,30];
- calciurie = 10 mmol/24 heures [N = 3,5–7,5];
- PTH = 90 pg/ml [N = 6–48];
- créatininémie = 75 µmol/l;
- 25-(OH)-vitamine D = 72 nmol/l [N = 25–75].

Dans ce contexte, que pouvez-vous évoquer ?

- A. hyperparathyroïdie secondaire
- B. hyperparathyroïdie primaire
- C. néoplasie endocrinienne multiple de type 2B
- D. néoplasie endocrinienne multiple de type 1
- E. complexe de Carney

# Réponses

## **QI 1**

Réponse : A, B, D.

## **QI 2**

Réponse : A, B, C, E.

## **QI 3**

Réponse : A, B, C.

## **QI 4**

Réponse : A, C.

## **QI 5**

Réponse : D, E.

## **QI 6**

Réponse A, E.

## **QI 7**

Réponse : A, B, C, D.

## **QI 8**

Réponse : B, E.

## **QI 9**

Réponse : B, C.

## **QI 10**

Réponse : A, B, C, D, E.

## **QI 11**

Réponse : B, D.

## **QI 12**

Réponse : B, C, D, E.

## **QI 13**

Réponse : A, B, C, E.

## **QI 14**

Réponse : A, B, C, E.

## **QI 15**

Réponse : A, B.

## **QI 16**

Réponse : A, B, C, D, E.

## **QI 17**

Réponse : B, C, D.

## **QI 18**

Réponse : C, D.

Commentaire : Les diurétiques thiazidiques et les bêtabloquants non cardiosélectifs peuvent donner une hypertriglycéridémie discrète.

## **QI 19**

Réponse : A, D.

Commentaire :

- les fibrates sont contre-indiqués pendant la grossesse, comme les statines et l'ézétimibe;
- le gemfibrozil est un fibrate;
- les acides gras oméga 3 n'ont qu'un effet sur les triglycérides (baisse de l'ordre de 30 %);
- l'association des statines avec le gemfibrozil est contre-indiquée, tout comme l'association de la rosuvastatine 20 mg avec les fibrates; les autres associations sont possibles mais la prescription est réservée aux spécialistes.

471

## **QI 20**

Réponse : B, C, D.

Commentaire : Le carcinome anaplasique est complètement dédifférencié : il n'exprime pas la thyroglobuline. Le carcinome vésiculaire est un diagnostic histologique, avec mise en évidence d'une invasion vasculaire ou de la capsule du nodule. Le carcinome papillaire représente au moins 80 % des cancers thyroïdiens.

## **QI 21**

Réponse : A, D, E.

Commentaire : *RET* est un oncogène, il s'agit donc de mutations activatrices. Les mutations inactivatrices concernent les gènes suppresseurs de tumeurs. Le cancer médullaire de la thyroïde se développe à partir des cellules parafolliculaires qui produisent la calcitonine. La recherche d'un phéochromocytome

## Questions isolées

---

est justifiée par la possibilité d'une NEM2 (association de CMT  $\pm$  phéochromocytome  $\pm$  hyperparathyroïdie primaire).

### **QI 22**

---

Réponse : A, E.

### **QI 23**

---

Réponse : A, B.

### **QI 24**

---

Réponse : C, D.

### **QI 25**

---

Réponse : A, B, D.

### **QI 26**

---

Réponse : A, B.

### **QI 27**

---

Réponse : C.

### **QI 28**

---

Réponse : B, D.

### **QI 29**

---

Réponse : A, B.

### **QI 30**

---

Réponse : C.

### **QI 31**

---

Réponse : B, C, E.

### **QI 32**

---

Réponse : A, C, E.

### **QI 33**

---

Réponse : A, B, D.

### **QI 34**

---

Réponse : B, E.

### **QI 35**

---

Réponse : C.

### **QI 36**

---

Réponse : une encéphalopathie de Gayet-Wernicke.

### **QI 37**

---

Réponse : E.

### **QI 38**

---

Réponse : A, B, C, E.

Commentaire : Inhibiteur de l'enzyme de conversion, fibrates et statines sont contre-indiqués; les folates sont recommandés systématiquement et à débuter.

### **QI 39**

---

Réponse : A, B, C, D, E.

### **QI 40**

---

Réponse : A, C.

Commentaire : Les deux principales causes endocrines d'hyperkaliémie sont :

- l'insuffisance surrénale périphérique (comprenant hypocorticisme et hypoaldostéronisme);
- l'hypoaldostéronisme secondaire, ou hyporéninisme-hypoaldostéronisme.

### **QI 41**

---

Réponse : A, B, C.

Commentaire : Une carence en hormone antidiurétique associée à un trouble d'accès à l'eau ou une absence de perception de la soif sont les causes les plus probables d'hyponatrémie dans ce contexte. Le diabète insipide néphrogénique est une forme de résistance rénale à la vasopressine. Le SIADH et l'insuffisance corticotrope se traduisent par une hyponatrémie.

### **QI 42**

---

Réponse : A, B, C, D, E.

**QI 43**

Réponse : B, D.

**QI 44**

Réponse : A.

Commentaire : Seule la TSH est nécessaire. Le dosage de T4 permet de préciser l'importance de l'hypothyroïdie (et est utile dans les hypothyroïdies centrales). La thyroglobuline renseigne sur le volume thyroïdien mais n'apporte rien au diagnostic. La calcitonine est un distracteur. Le dosage des anticorps ne sert pas à affirmer le diagnostic mais seulement à préciser l'étiologie : dans ce cadre, ce sont les anticorps anti-TPO qu'il faut doser — les anti-récepteurs de la TSH sont à doser en cas de maladie de Basedow.

**QI 45**

Réponse : A, C.

Commentaire : La cause la plus fréquente d'insuffisance surrénalienne périphérique est auto-immune (rétraction corticale); le traitement par corticoïdes est responsable d'une insuffisance corticotrope (haute, centrale). Le diagnostic est clinique et biologique, l'imagerie n'ayant que peu d'intérêt si le tableau est typique. Le test au Synacthène® ne doit pas être réalisé en cas d'urgence, le diagnostic étant alors posé sur la réponse au traitement par hydrocortisone. Le bloc en 21-hydroxylase est la cause la plus fréquente dans l'enfance et est responsable d'une mortalité néonatale justifiant un dépistage systématique sur le test de Guthrie (par dosage de la 17-hydroxyprogesterone).

**QI 46**

Réponse : A.

Commentaire : Le phéochromocytome est un distracteur. Le déficit gonadotrope lié à l'hyperprolactinémie ou la ménopause ne détermine pas de prise de poids aussi importante. Il en est de même pour la thyroïdite de Hashimoto, qui ne peut être responsable d'une

prise de poids modérée (4 à 5 kg) qu'en cas d'hypothyroïdie associée.

**QI 47**

Réponse : C, D.

Commentaire : E est inacceptable car sous-entend l'existence d'une tumeur sécrétant des androgènes (ovarienne ou surrénalienne).

**QI 48**

Réponse : B.

Commentaire : le calcul est fait par la formule de Friedwald :  $LDL-C = Cholestérol\ total - HDL-C - (triglycérides/5)$  [en g/l].

**QI 49**

Réponse : A, B, D.

Commentaire : Les facteurs de risque justifiant un dépistage du diabète gestationnel sont : l'âge > 35 ans, l'IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> en début de grossesse, un antécédent de diabète de type 2 (et non de type 1) chez les parents ou dans la fratrie, une grossesse précédente avec un diabète gestationnel, une mort fœtale in utero ou une macrosomie (poids de naissance > 4 kg à terme).

473

**QI 50**

Réponse : A.

Commentaire : Les kystes sont bénins comme les nodules autonomisés. La présence d'adénopathies cervicales et/ou de signes de compression évoque un nodule malin. La calcitonine élevée est en faveur d'un carcinome médullaire thyroïdien. Le caractère franchement hypoéchogène et la présence de calcifications en échographie orientent vers une pathologie maligne. La thyroglobuline n'a aucun intérêt diagnostique (suivi du volume thyroïdien résiduel uniquement).