



DCEM2

ENDOCRINOLOGIE NUTRITION

Enseignants ayant participé à l'élaboration du module d'enseignement

**ABDESSELEM H., AMROUCHE C., BEN AMOR N., BEN MAMI F., BEN NACEF I.,
BERRICHE O., BOUBAKER.M.S. CHAKER F., CHIHAOUI M., GHARBI R., GRIRA W., HAJ KACEM L.,
HTIRA Y., JAMMOUSSI H., KAMMOUN I., KANDARA H., KHESSAIRI N., KHIARI K., LAADHAR L.,
MAHJOUB F., MCHIRGUI N., OUERTANI H., OUESLATI I.,OUNAISSA K., ROJBI I., SABBEGH N.,
SALOUEGE I., YAZIDI M., ZOUAOUI Ch.**

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2021-2022

www.fmt.rnu.tn

PLAN

| | | |
|---|-----------------------|-----|
| Le diabète sucré : dépistage, diagnostic et classification | Endocrinologie | 3 |
| Le diabète sucré : les complications métaboliques | Endocrinologie | 11 |
| Le diabète sucré : les complications chroniques | Endocrinologie | 20 |
| Le diabète sucré : le traitement | Endocrinologie | 25 |
| Les hypothyroïdies | Endocrinologie | 33 |
| Les hyperthyroïdies | Endocrinologie | 40 |
| Goitre et nodule thyroïdien | Endocrinologie | 51 |
| L'hyperparathyroïdisme primaire | Endocrinologie | 59 |
| Les hypoparathyroïdies | Endocrinologie | 62 |
| Insuffisances surrénaliennes | Endocrinologie | 64 |
| HTA d'origine surrénalienne | Endocrinologie | 70 |
| Les hypopituitarismes | Endocrinologie | 75 |
| Les hyperprolactinémies | Endocrinologie | 82 |
| Les tumeurs hypophysaires | Endocrinologie | 88 |
| Les hyperandrogénies | Endocrinologie | 93 |
| Les insuffisances ovariennes | Endocrinologie | 102 |
| L'hypogonadisme masculin | Endocrinologie | 109 |
| Les hypoglycémies spontanées de l'adulte | Endocrinologie | 115 |
| L'obésité | Nutrition | 120 |
| Les hyperlipoprotéïnémies | Nutrition | 133 |
| Diététique des hyperlipoprotéïnémies | Nutrition | 141 |
| Diététique du diabète | Nutrition | 145 |
| Education et prise en charge du diabétique | Nutrition | 152 |
| Le syndrome métabolique | Nutrition | 158 |
| Alimentation de la femme enceinte et allaitante | Nutrition | 163 |
| Maigreurs et Dénutritons de l'adulte | Nutrition | 170 |
| Nutrition entérale | Nutrition | 179 |
| Auto-immunité et glandes endocrines | Immunologie | 186 |
| Pathologique thyroïdienne | Anatomie Pathologique | 190 |
| Pathologique de l'hypophyse | | 180 |
| Pathologique des surrénales | | 204 |
| Anatomie pathologique des glandes parathyroïdes | Anatomie Pathologique | 209 |
| Les antidiabétiques | Pharmacologie | 212 |
| Les normolipémiants | Pharmacologie | 223 |

LE DIABETE SUCRE : DEPISTAGE, DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Etablir le diagnostic des troubles de la tolérance glucidique (diabète et prédiabète) selon les dernières recommandations de l'American Diabetes Association (ADA).
2. Indiquer la prévalence actuelle du diabète de type 2 en Tunisie selon les données de l'International Diabetes Federation (IDF).
3. Identifier dans une population donnée les sujets qui risquent de développer un diabète sucré en précisant les modalités du dépistage.
4. Réunir les arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques pour reconnaître les différents types de diabète sucré selon la classification de l'O.M.S.
5. Expliquer l'étiopathogénie et l'histoire naturelle du diabète en fonction de son type.
6. Décrire les conséquences physiopathologiques de l'hyperglycémie.

Connaissances préalables requises

Métabolisme glucidique

Physiologie de l'insuline

Activité d'apprentissage

Lecture du MAE

Interrogatoire d'un patient atteint de diabète

Examen physique d'un patient atteint de diabète

INTRODUCTION

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques défini par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion d'insuline et/ou de l'action de l'insuline.

C'est une affection très fréquente, dont les complications spécifiques aiguës et surtout chroniques sont redoutables, car pouvant mettre en jeu le pronostic vital et fonctionnel.

I. DÉFINITIONS :

Le diabète sucré est une affection métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique résultant d'une déficience de la sécrétion d'insuline, d'anomalie de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles ou de l'association des deux.

Selon les dernières recommandations de l'association américaine du diabète (ADA 2021), le diagnostic du diabète sucré peut être établi de quatre façons différentes : (annexe 1)

- Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l) vérifiée à deux reprises (le dosage doit être pratiqué après au moins 8 heures de jeûne); ou
- Glycémie faite 2 heures après charge orale de 75 gr de glucose (HGPO75) $\geq 2,00$ g/l (11,1 mmol/l) ; ou
- symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexpliqué, asthénie) et glycémie quelle que soit l'heure $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/l) ; ou
- HbA1c $\geq 6,5$ % (dosage doit être fait par une méthode certifiée et standardisée).

Le prédiabète est défini comme une hyperglycémie n'atteignant pas le seuil diagnostique de diabète, mais associé à une augmentation du risque de progression vers le diabète. Selon les critères proposés par l'ADA 2021, le prédiabète est défini par:

- une **hyperglycémie modérée à jeun** : glycémie à jeun entre 1,00 g/l (5,6 mmol/L) et 1,25 g/l (6,9 mmol/l) ;
- ou **une intolérance au glucose** : glycémie 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose entre 1,4 g/l (7,8 mmol/l) et 1,99 g/l (11 mmol/l).
- ou HbA1c entre 5,7 et 6,4%.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE :

Le diabète sucré est une pathologie en pleine expansion. C'est une épidémie mondiale dont la prévalence est en nette augmentation, constituant ainsi un problème majeur aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en 2014, la prévalence mondiale du diabète était estimée à 9 % chez les adultes âgés de 18 ans et plus. En 2012, on estimait que le diabète avait été la cause directe de 1,5 million de décès. Plus de 80 % des décès par diabète se produisent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.

L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde.

La Tunisie, comme la plupart des pays du monde, est confrontée à une augmentation alarmante du nombre de personnes atteintes de diabète. Selon l'International Diabetes Federation (IDF), la prévalence du diabète chez les adultes était de 9,3 % en 2014.

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'hyperglycémie, qui est le dénominateur commun de tous les diabètes, peut résulter :

- D'un défaut de l'insulino-sécrétion constant, mais d'importance variable selon le type de diabète
- D'une diminution de la sensibilité à l'insuline

Le déficit en insuline ou son inefficacité entraîne une diminution de l'entrée du glucose dans la cellule et un état d'hyper-catabolisme à l'origine de la polyphagie, de l'asthénie et de l'amaigrissement.

Une hyperglycémie > 1,80 g/l (seuil rénal) s'accompagne d'une polyurie qui va engendrer une polydipsie réalisant un syndrome polyuropolydipsique.

Au maximum on peut observer un tableau de décompensation aiguë : hyperglycémie majeure avec ou sans cétonurie.

IV. CLASSIFICATION DU DIABÈTE : (annexe 2)

1. LE DIABÈTE TYPE 1

Ce type de diabète représente 10 % de tous les diabètes et survient généralement chez le sujet jeune, mais peut se voir à tout âge.

Le diabète de type 1 résulte d'une destruction des cellules β du pancréas, en rapport le plus souvent avec un processus auto-immun (auto-anticorps dirigés contre des antigènes de la cellule β). Le trouble auto-immun débute plusieurs années avant que le diabète ne soit manifeste. La destruction des cellules β se fait de façon progressive. Avec l'augmentation de la perte de la masse des cellules β apparaissent également des troubles métaboliques, c'est-à-dire une perte de la phase précoce de la sécrétion insulinaire après administration intraveineuse de glucose. Lorsque l'hyperglycémie est cliniquement manifeste, l'atteinte touche déjà 80 % des cellules (annexe 3).

Pour la constitution du diabète de type 1, il faut :

1. une prédisposition immunogénétique, c'est-à-dire des caractéristiques particulières du système HLA ;
2. un facteur déclenchant (facteur environnemental ?) ;
3. ainsi qu'une réaction auto-immune dirigée contre les cellules β , à laquelle participent des lymphocytes T auto-réactifs cytotoxiques, des cytokines et des auto-anticorps

L'installation du diabète de type 1 est rapide et l'expression clinique de la carence insulinaire est évidente avec :

- amaigrissement important
- asthénie manifeste
- syndrome polyuropolydipsique majeur

Au maximum est réalisé un tableau de cétose voire de cétose-acidose.

Le diagnostic de diabète de type 1 est généralement évident et la recherche des marqueurs d'auto-immunité et l'exploration de l'insulinosécrétion n'ont presque pas d'indication dans la pratique clinique quotidienne.

Ce type de diabète peut s'associer à d'autres pathologies auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, maladie d'Addison, maladie coéliquaue...).

2. LE DIABÈTE TYPE 2

Le diabète de type 2 est la forme la plus répandue de diabète (90 % de tous les diabètes).

Le risque de développer un diabète de type 2 augmente avec l'âge, l'existence d'antécédents familiaux de diabète, la présence d'une surcharge pondérale et chez les femmes qui ont des antécédents de diabète gestationnel et/ou de macrosomie fœtale.

Le diabète de type 2 est une maladie hétérogène et multifactorielle caractérisée par deux anomalies :

- une entrave à l'action de l'insuline= insulino-résistance
- défaillance de la sécrétion de l'insuline qui s'aggrave avec le temps

Ces deux anomalies sont soutenues par des facteurs génétiques et amplifiées par des facteurs environnementaux (diète tique, sédentarité...).

L'installation est souvent très progressive et plusieurs années peuvent passer entre le moment où s'installe une hyperglycémie chronique pathologique ($\geq 1,26$ g/l) et le diagnostic (annexe 4). Cette période asymptomatique explique le fait que le diagnostic puisse être fait à l'occasion d'une complication chronique.

Ce type de diabète se distingue par son association fréquente à d'autres anomalies :

- Obésité ou surpoids
- Répartition androïde des graisses (annexe 5)
- Hypertension artérielle
- Anomalies lipidiques (augmentation des VLDL [triglycérides], baisse du HDL- cholestérol)

Cette agrégation fréquente de plusieurs facteurs de risque vasculaire est dénommée syndrome métabolique et explique le risque élevé de développer des complications macrovasculaires (athérosclérose) chez le diabétique de type 2.

Selon les dernières recommandations de l'ADA 2021, le dépistage du diabète de type 2 doit être systématique chez :

- tout adulte, quel que soit son âge, présentant un surpoids ou une obésité avec au moins un autre facteur de risque parmi les suivants :

- Sédentarité
- ATCDS de diabète chez un parent de 1er degré
- Origine ethnique à haut risque
- Femmes avec syndrome des ovaires polykystiques
- HTA
- HDLc bas ($< 0,35$ g/l) et/ou TG $> 2,5$ g/l
- Autres signes d'insulinorésistance (obésité morbide, acanthosis nigricans)
- antécédents de maladie cardiovasculaire

- Femmes avec antécédent de diabète gestationnel ou de macrosomie

- HbA1c $\geq 5,7$ %, prédiabète

-Infection HIV

Chez les patients sans facteurs de risque, le dépistage doit être fait à partir de l'âge de 45 ans.

Le dépistage du diabète type 2 est recommandé chez les enfants et les adolescents en surpoids ou obèses et qui présentent au moins un autre facteur de risque du diabète.

Les moyens de dépistage sont la glycémie veineuse à jeun ou l'HbA1c (dosage par méthode HPLC) ou l'HGPO75. Le dépistage doit être répété tous les trois ans s'il est négatif, et tous les ans pour les patients ayant un état de prédiabète.

3. AUTRES TYPES DE DIABÈTES SPÉCIFIQUES

a. Le diabète de type MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) : Il correspond à un défaut de l'insulinosécrétion lié à une anomalie génétique transmise sur le mode autosomique dominant. Ainsi, la présence de la maladie dans 3 générations successives est fortement évocatrice mais seule la mise en évidence de l'anomalie génétique peut assurer la certitude diagnostique. En effet, ce type de diabète est non insulinodépendant et peut simuler un diabète de type 2 qui lui aussi a une composante héréditaire non négligeable.

b. Diabète secondaire à une endocrinopathie

Des anomalies de la tolérance glucidique peuvent survenir au cours de nombreuses maladies endocriniennes. Elles résultent de l'effet de l'hormone en excès sur le métabolisme glucidique.

Le tableau suivant représente les principales endocrinopathies pouvant se compliquer de troubles de la tolérance glucidique.

| Endocrinopathie | Principaux mécanismes de l'hyperglycémie |
|-------------------------------|---|
| Syndrome de Cushing | -Insulinorésistance périphérique : diminution de l'utilisation du glucose -Insulinorésistance hépatique : augmentation de la néoglucogenèse -Diminution de la sécrétion de l'insuline par un effet direct du cortisol sur la cellule bêta pancréatique. |
| Acromégalie | -Insulinorésistance -Réduction de l'insulinosécrétion |
| Phéochromocytome | -Inhibition de la sécrétion de l'insuline via les récepteurs α_2 . -Insulinorésistance périphérique |
| Hyperaldostérionisme primaire | -Diminution de la sécrétion de l'insuline secondaire à l'hypokaliémie |
| Hyperthyroïdie | -Diminution de la production de l'insuline -Augmentation de la clairance de l'insuline -Augmentation de la production hépatique de glucose |

c. Diabète d'origine médicamenteuse : plusieurs médicaments peuvent induire une hyperglycémie. Le tableau suivant comporte une liste non exhaustive des médicaments diabétogènes.

| Classes | Molécules | Mécanismes hyperglycémiant (connus/proposés) |
|-------------------------------|--|--|
| Corticoïdes | -Toutes -Fonction de la dose, voie d'administration et durée du traitement. | ↑ Néoglucogenèse, ↑ Résistance à l'insuline |
| Les autres Immunosuppresseurs | tacrolimus | Insulinosécrétion et sensibilité périphérique, toxicité pancréatique (?) |
| | ciclosporine | ↓ Production de l'insuline |
| Neuroleptiques | phénothiazines 2 ^{ème} génération (olanzapine, clozapine) | ↑ Insulinorésistance Insulinosécrétion Prise de poids. |
| Diurétiques | thiazidiques furosémide | ↓ Sécrétion de l'insuline secondaire à l'hypokaliémie ou par un effet direct ↓ Sensibilité à l'insuline |
| Béta 2-mimétiques | salbutamol, terbutaline | néoglucogenèse et glycogénolyse ↓ sensibilité périphérique insuline |
| Estroprogestatifs | éthinyloestradiol > 35 µg et progestatif 2 ^{ème} génération | ↓ sensibilité périphérique à l'insuline |
| Les antirétroviraux | Inhibiteurs de protéase ET inhibiteurs de la transcriptase inverse | ↑ insulinorésistance ↑ lipodystrophie |

d. Diabète d'origine pancréatique

Toutes les maladies qui touchent le pancréas de manière diffuse peuvent se compliquer de diabète par perte des cellules bêta pancréatiques :

- * Pancréatite chronique
- * Pancréatectomie et traumatisme du pancréas

- * Cancer du pancréas
- * Mucoviscidose
- * Hémochromatose

La pancréatite chronique alcoolique représente la cause la plus commune de diabète pancréatique. Dans ce cas, le diabète apparaît habituellement après dix ans d'évolution. La découverte d'un diabète chez un homme de plus de 40 ans avec des antécédents d'intoxication alcoolique, des troubles digestifs à type d'épigastalgies, de diarrhée pâteuse (stéatorrhée) et des stigmates de malabsorption doit entraîner la réalisation d'une exploration morphologique (ASP, échographie et tomodensitométrie), la recherche de calcifications et une évaluation du risque de pancréatite.

e. Les autres types (voir annexe 2)

4. LE DIABÈTE GESTATIONNEL

Le diabète gestationnel est défini par l'OMS comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. Cette définition englobe deux entités différentes :

- le diabète patent (le plus souvent de type 2) méconnu, découvert à l'occasion de la grossesse et qui persistera après l'accouchement.
- Une anomalie de la tolérance glucidique réellement apparue en cours de grossesse, généralement en deuxième partie, et disparaissant, au moins temporairement, en post-partum.

Selon les dernières recommandations de l'ADA 2021, le diabète gestationnel correspond à un trouble de la tolérance glucidique découvert pour la première fois au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse. Par contre, le diabète découvert au premier trimestre est un diabète prégestationnel pouvant être un type 2, un type 1 ou un autre type.

Le diabète gestationnel représente un authentique problème de santé publique autant par sa fréquence croissante que par son retentissement fœto-maternel :

- À court terme : fréquence et gravité des complications maternelles (toxémie gravidique, pré-éclampsie, accouchement par césarienne...) + complications fœtales (malformations, macrosomie, accidents métaboliques à la naissance...)
- À long terme : risque de diabète de type 2 chez la mère et d'obésité et de diabète chez l'enfant.

Selon les nouvelles recommandations pour la pratique clinique de la Société Francophone du Diabète (SFD et du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français (CNGOF), le dépistage du diabète gestationnel doit être systématique chez les femmes qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque :

- âge maternel ≥ 35 ans,
- IMC ≥ 25 ,
- Antécédent de diabète au 1er degré,
- Antécédents personnels lors des grossesses précédentes de diabète gestationnel ou de macrosomie, d'avortements spontanés, de mort fœtale, de prématurité.
- Antécédent de syndrome des ovaires polykystiques

Il est recommandé de demander chez la femme enceinte:

- une glycémie à jeun au 1er trimestre pour dépister un diabète prégestationnel méconnu.

- si la glycémie à jeun au premier trimestre est $< 0,92$ g/l : HGPO avec 75g de glucose entre 24 et 28 semaines avec 3 va leurs dont une seule pathologique permet de retenir le diagnostic de diabète gestationnel:

$T0 \geq 0,92$ g /l et ou $T1h \geq 1,80$ g/l et ou $T2h \geq 1,53$ g/l.

En cas de normalité du dépistage entre 24 et 28 SA, il n'y a pas d'arguments pour répéter ultérieurement le dépistage à titre systématique.

Chez les femmes ayant des facteurs de risque et qui n'ont pas eu de dépistage du diabète gestationnel entre 24 et 28 SA, celui-ci peut être fait au 3ème trimestre.

La mise en évidence de biométries fœtales supérieures au 97e percentile ou d'un hydramnios chez une femme sans facteurs de risque doit faire rechercher un diabète gestationnel.

V. CONDUITE A TENIR DEVANT UNE HYPERGLYCÉMIE

1. S'AGIT-IL D'UN DIABÈTE ?

En dehors d'une complication aiguë, le diagnostic du diabète repose sur le dosage de la glycémie à jeun. Si elle est supérieure ou égale à 1,26 g/l à 2 reprises, le patient est diabétique.

Le dosage de la glycémie est justifié chez les patients présentant des symptômes et en cas de risque élevé chez les sujets asymptomatiques. Ces derniers doivent bénéficier d'un dépistage du diabète par une glycémie même s'ils consultent pour autres motifs.

Une glycémie à jeun < 1,26 g/l, mais \geq 1,00 g/l doit conduire à la pratique d'une HGPO75.

Attention !!! L'HGPO n'a aucun sens chez un patient diabétique connu ou si la glycémie à jeun est \geq 1,26 g/l ou encore si une glycémie à n'importe quel moment de la journée \geq 2,00 g/l.

Un dosage de l'HbA1c peut être demandé dans le cadre du dépistage ou du diagnostic du diabète seulement si le laboratoire utilise une méthode standardisée.

2. COMMENT CLASSER UN DIABÈTE ?

Il est important de préciser le type de diabète pour les raisons suivantes :

- Orienter la décision thérapeutique en fonction du type du diabète (insulinothérapie ou antidiabétiques oraux)
- Faut-il demander un bilan de retentissement dès la découverte du diabète ou à distance ?
- Prise en charge adaptée en cas de diabète secondaire
- Nécessité de la pratique d'une étude génétique dans le cas de diabètes monogéniques

Cette classification repose sur des arguments cliniques et paracliniques :

- L'âge du patient (NB : L'âge de survenue n'est pas un argument suffisant à lui seul pour définir le type de diabète)
- La circonstance de découverte du diabète (cétacidose inaugurale, bilan systématique, complication chronique...)
- L'existence d'antécédents familiaux de diabète de type 2 ou autres types, de maladies autoimmunes...
- Les données anthropométriques (poids, IMC, tour de taille) et les signes d'insulinorésistance (acanthosis nigricans, obésité androïde), nécessité de préciser le poids antérieur à la découverte du diabète.
- La présence d'autres pathologies associées : HTA, dyslipidémie, syndrome métabolique, maladies autoimmunes...
- Les prises médicamenteuses (corticoïdes, immunosuppresseurs...)
- L'existence de signes évocateurs d'une endocrinopathie, d'une atteinte pancréatique, ou autres...
- Le bilan de retentissement du diabète

Dans certaines situations, des examens complémentaires sont nécessaires pour confirmer le type de diabète (dosage des anticorps, étude génétique...).

3. EXISTE-T-IL DES COMPLICATIONS CHRONIQUES ?

Le bilan de retentissement initial est clinique et paraclinique (voir MAE complications chroniques)

4. QUEL EST LE NIVEAU DE RISQUE VASCULAIRE ?

Le diagnostic d'un diabète, particulièrement le type 2 (qui doit être pris en charge en première ligne) justifie la recherche des autres facteurs de risque vasculaire en particulier l'HTA et les anomalies lipidiques (Cholestérol, triglycérides, HDL et calcul du LDL). L'association avec ces facteurs de risque entre dans le cadre du syndrome métabolique.

En dehors d'une complication aiguë ou chronique grave, la prise en charge du patient atteint de diabète de type 2 est assurée par le médecin de première ligne. Cette prise en charge comporte le suivi régulier et la planification de la collaboration multidisciplinaire (médicale et paramédicale).

ANNEXES

ANNEXE 1

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DES ANOMALIES DE LA TOLÉRANCE AU GLUCOSE SELON L'ADA 2015

Diabète sucré

Est diabétique tout sujet répondant à l'un des critères suivants :

- Glycémie après au moins 8 heures de jeûne $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l) (à 2 reprises si la valeur est limite)
- Glycémie à n'importe quel moment $\geq 2,00$ g/l (11,1 mmol/l) avec des signes cardinaux du diabète
- Glycémie 2 heures après charge orale de 75 grammes de glucose $\geq 2,00$ g/l (11,1 mmol/l)
- HbA1c $\geq 6,5$ % (méthode de dosage standardisée).

Intolérance au glucose

Est classé intolérant au glucose tout sujet ayant :

- Glycémie après au moins 8 heures de jeûne $< 1,26$ g/l (7 mmol/l)
- et
- Glycémie 2 heures après charge orale de 75 grammes de glucose entre 1,40 (7,8 mmol/l) et 1,99 g/l (11 mmol/l)

Hyperglycémie modérée à jeun

- Glycémie après au moins 8 heures de jeûne entre 1,00 (5,6 mmol/l) et 1,25 g/l (6,9 mmol/l)
- et
- Glycémie 2 heures après charge orale de 75 grammes de glucose $< 1,40$ g/l (7,8 mmol/l)

ANNEXE 2

CLASSIFICATION ÉTIOLOGIQUE DES DIABÈTES SUCRÉS (OMS)

1/Diabète de type1

destruction des cellules β , conduisant habituellement à une carence absolue en insuline

A- d'origine auto-immune

B-idiopathique

2/Diabète de type2

Présence à des degrés variables d'un déficit insulinosécrétoire et d'une résistance à l'action de l'insuline

3/Autres types de diabète spécifiques

A- Défauts génétiques de la fonction des cellules β Diabète de type MODY

Diabète mitochondrial

B- Défauts génétiques de l'action de l'insuline

C- Diabètes pancréatiques (pancréatite, néoplasie, fibrose kystique, hémochromatose, autres)

D- Endocrinopathies (acromégalie, syndrome de Cushing, phéochromocytome, hyperaldostérionisme primaire, autres)

E- Diabètes induits par des médicaments (corticoïdes, immunosuppresseurs...) ou des toxiques

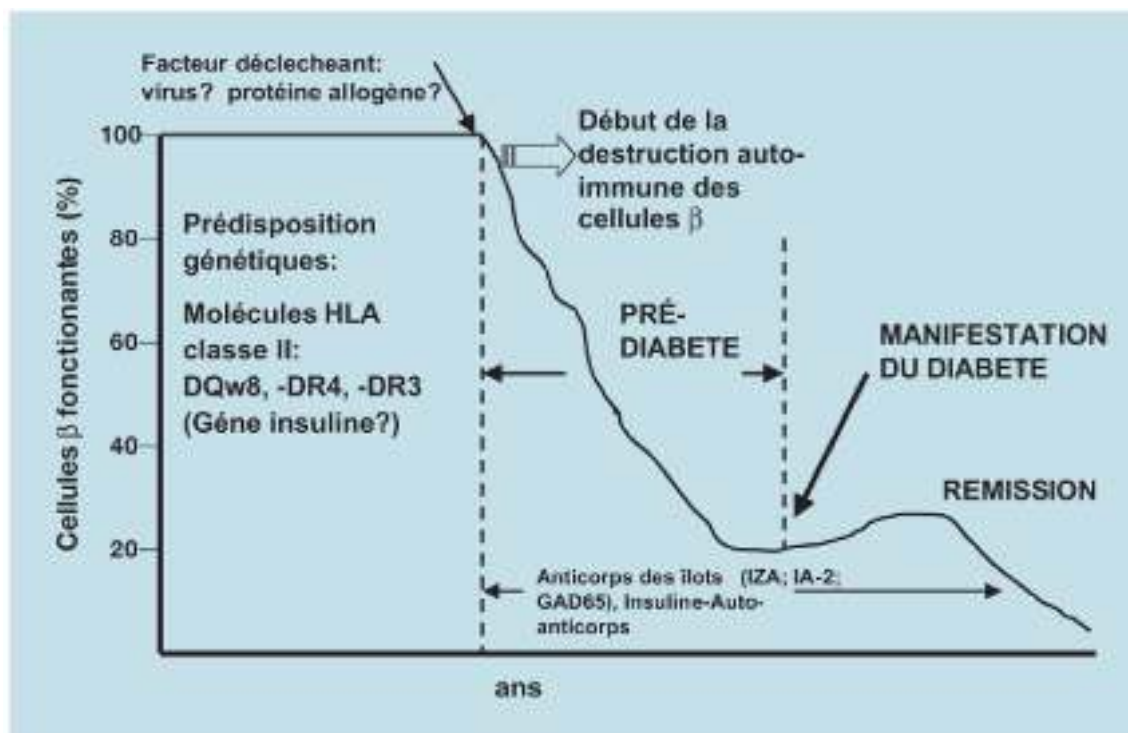
F- Infections (rougeole congénitale, oreillons, virus Cocksackie, cytomégalovirus)

G- Formes rares de diabète liées à une pathologie du système immunitaire

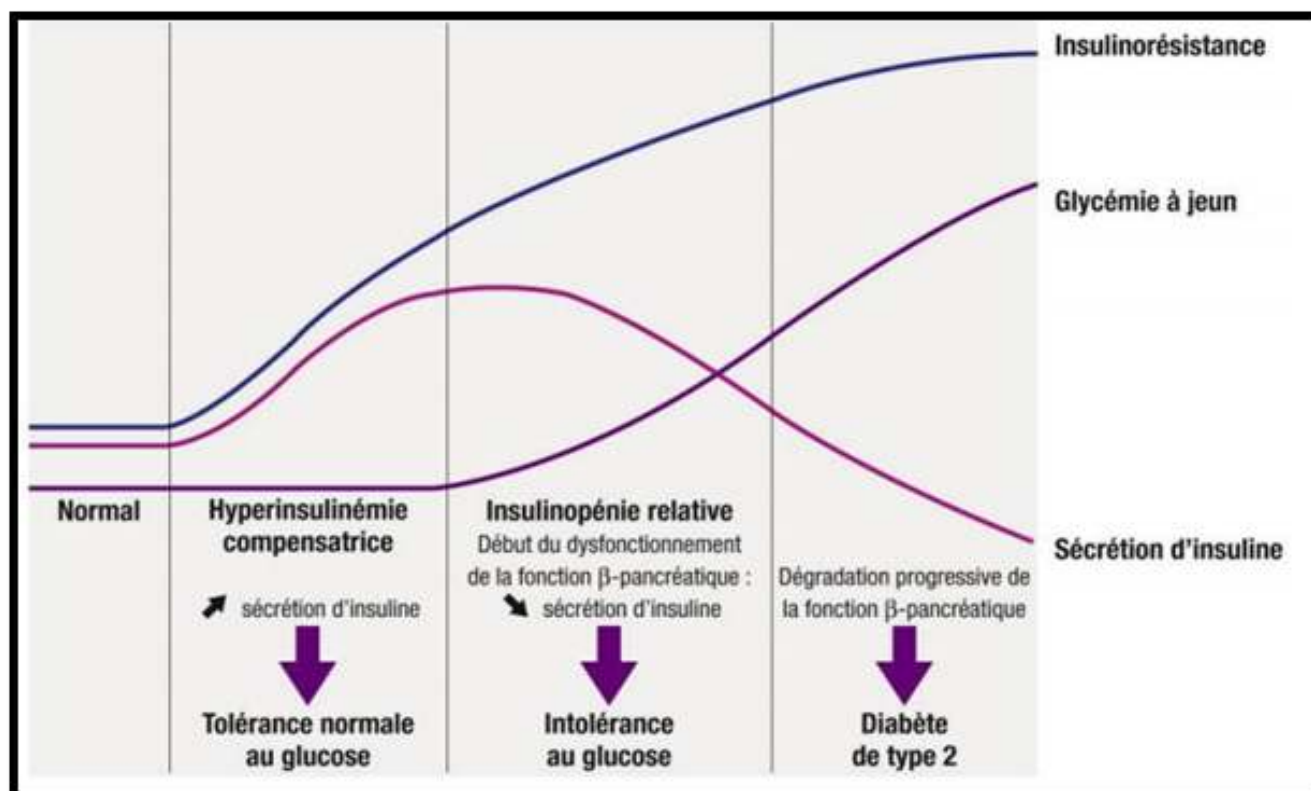
H- Syndromes génétiques s'accompagnant parfois d'un diabète (trisomie 21, syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner, dystrophie myotonique, autres)

4/Diabète gestationnel

ANNEXE 3 : HISTOIRE NATURELLE DU DIABÈTE DE TYPE 1.



ANNEXE 4: HISTOIRE NATURELLE DU DIABÈTE DE TYPE 2.



ANNEXE 5

DÉFINITION DE L'OBÉSITÉ ET DE SON TYPE ANDROÏDE

IMC=indice de masse corporelle=poids/taille² Surpoids : $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$

Obésité : $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ TT=tour de taille

Répartition centrale ou androïde des graisses :

-Chez la femme TT $\geq 80 \text{ cm}$

-Chez l'homme TT $\geq 94 \text{ cm}$

LES COMPLICATIONS METABOLIQUES DU DIABÈTE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Etablir le diagnostic d'une acidocétose diabétique sur des arguments cliniques et biologiques.
2. Enumérer les facteurs déclenchants d'une acidocétose diabétique.
3. Evaluer la sévérité et planifier la prise en charge et la surveillance d'une acidocétose diabétique.
4. Eduquer le diabétique en particulier de type 1 sur la prévention de l'acidocétose.
5. Etablir le diagnostic d'une hypoglycémie (dans ces différentes formes cliniques) sur des arguments cliniques et biologiques.
6. Traiter en urgence un coma hypoglycémique.
7. Expliquer au diabétique (en particulier traité à l'insuline) et à son entourage les circonstances de survenue de l'hypoglycémie et ses signes prémonitoires.
8. Expliquer au diabétique (en particulier traité à l'insuline) et à son entourage la conduite à tenir devant une hypoglycémie.
9. Etablir le diagnostic d'un coma hyperosmolaire sur des arguments cliniques et biologiques.
10. Reconnaître les circonstances de survenue du coma hyperosmolaire chez le diabétique.
11. Planifier la prise en charge et la surveillance d'un coma hyperosmolaire.
12. Prévenir le coma hyperosmolaire chez un diabétique âgé.

INTRODUCTION

Des complications métaboliques aiguës peuvent émailler l'évolution du diabète, quel que soit son type, ou le révéler. Elles sont sévères, peuvent aboutir au coma. Si elles sont méconnues, peuvent être mortelles.

Ces complications métaboliques aiguës constituent des **urgences médicales** qui nécessitent un **traitement urgent+++**.

L'hospitalisation est nécessaire en phase de complications confirmées.

Certaines sont directement en rapport avec la maladie : Acidocétose – Accident hyperosmolaire

D'autres avec son traitement : Accident hypoglycémique – Acidose lactique

ACIDOCETOSE DIABÉTIQUE

1. INTRODUCTION ET DÉFINITION :

L'acidocétose diabétique est une urgence métabolique, grave, car pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, sa mortalité est estimée à 5 %.

C'est une urgence métabolique qui survient le plus souvent chez le diabétique de type 1, mais peut survenir également chez le diabétique de type 2. Chez les patients diabétiques connus, la fréquence de survenue d'un épisode d'acidocétose est de l'ordre de 1 à 10 patients/années.

L'acidocétose diabétique (ou cétoacidose plus correctement) se définit par :

- 1- Une hyperglycémie (> 2.5 g/l)
- 2- Une cétose : présence de corps cétoniques dans les urines ($\geq ++$)
- 3- Une acidose : pH sanguin < 7.3 ou des réserves alcalines < 15 meq/l.

Sa physiopathologie est liée à la combinaison de 2 anomalies : la carence en insuline (absolue ou relative) et l'élévation des hormones de la contre régulation.

Elle peut être largement prévenue par la réalisation d'un diagnostic précoce et l'éducation des diabétiques en particulier de type 1.

2. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'acidocétose diabétique est un déséquilibre métabolique résultant de l'association d'**une carence en insuline** (état catabolique) et d'une sécrétion excessive des hormones de la contre régulation (glucagon, cortisol, catécholamines, GH).

La carence en insuline entraîne :

1- UNE HYPERGLYCÉMIE :

L'hyperglycémie résulte de :

- L'absence de l'utilisation périphérique du glucose (tissu adipeux et muscle)
- Augmentation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse hépatiques

Cette hyperglycémie entraîne une glycosurie avec une diurèse osmotique, si insuffisamment compensée, elle entraîne un déficit hydrique avec une hypovolémie ==> Insuffisance rénale fonctionnelle qui élève le seuil rénal du glucose et majore l'hyperglycémie.

2- LA CÉTOACIDOSE :

Communément appelée « acidocétose », le terme « cétoacidose » est plus approprié, puisque d'un point de vue physiopathologique, la cétose précède l'apparition de l'acidose.

L'insuline est une hormone **anti-lipolytique**. La carence en insuline entraîne une **augmentation de la lipolyse** avec libération de quantités excessives d'acides gras libres (AGL).

Ces AGL sont captés par le foie. Ils sont transformés en triglycérides (\uparrow TG) et oxydés en Acétyl-Coenzyme A.

Dans cette situation catabolique, la voie préférentielle de réutilisation de Acétyl-Coenzyme A est l'**ectogenèse**, d'où une synthèse accrue de corps cétoniques (acéto-acétate et bêta hydroxybutyrate) ==> \uparrow cétonémie ==> **cétonurie**.

L'acétone formée à partir de l'acide acéto-acétique est éliminée par voie respiratoire et confère à l'haleine une odeur caractéristique.

Les corps cétoniques sont des acides forts, totalement ionisés au pH du plasma ==> accumulation d'ions H^+ ==> **acidose métabolique** qui induit une hyperventilation.

Cette acidose est responsable :

- **D'un transfert du potassium du milieu intra vers le milieu extra cellulaire.**
- Une vasodilatation périphérique ==> tendance à l'hypothermie.
- Effet cardiaque inotrope négatif.

3- LES TROUBLES HYDROÉLECTROLYTIQUES :

• La déshydratation globale est la conséquence de :

- La polyurie
- La polypnée (acidose)
- Vomissements souvent présents

• La perte de sodium est secondaire à :

- L'élimination des corps cétoniques dans les urines
- La diurèse osmotique
- Vomissements

• Perte de potassium :

- Passage du potassium du milieu intra vers le milieu extra cellulaire secondaire à l'acidose et à l'insulinopénie.
- Passage du secteur extra cellulaire vers les urines secondaires à la polyurie osmotique, à l'élimination des corps cétoniques dans les urines et à l'hyperaldostérionisme secondaire à l'hypovolémie.
- Les vomissements aggravent la perte potassique

Au total, il existe un déficit potassique constant qui sera aggravé par l'insulinothérapie.

3. LES CAUSES DE L'ACIDOCÉTOSE DIABÉTIQUE :

L'acidocétose diabétique peut être la conséquence d'un déficit absolu ou relatif en insuline.

3.1 DÉFICIT ABSOLU EN INSULINE :

- Acidocétose révélatrice d'un diabète de type 1
- Arrêt de l'insulinothérapie chez un diabétique de type 1 connu.

3.2 DÉFICIT RELATIF EN INSULINE :

La production d'insuline est insuffisante ou l'apport en insuline est insuffisant pour contre-balancer l'effet hyperglycémiant des hormones de stress ou de contre régulation.

- **Les infections** en particulier urinaires ou pulmonaires (cause principale à éliminer systématiquement)
- **Les accidents cardiovasculaires** en particulier l'infarctus du myocarde qui doit être éliminé chez tout diabétique de type 2 (surtout) en acidocétose.
- Traumatisme, intervention chirurgicale
- Traitement par corticoïdes, β_2 mimétiques
- La grossesse
- Les pathologies endocriniennes (hyperthyroïdie, phéochromocytome, syndrome de Cushing)
- Dans 2 à 10 % des cas, aucun facteur déclenchant n'est retrouvé.

4. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

L'acidocétose diabétique est exceptionnellement brutale. Elle est précédée d'une phase \pm longue de cétose sans acidose durant laquelle il faut intervenir.

4.1 PHASE DE CÉTOSE SANS ACIDOSE :

C'est une phase qui peut durer quelques jours à quelques semaines.

a. L'interrogatoire : retrouve

- Les signes cardinaux du diabète ou leur aggravation chez un diabétique connu.
- Les troubles digestifs souvent au premier plan (vomissements et douleurs abdominales).
- Une altération de l'état général (asthénie, anorexie).
- Des signes cliniques en faveur d'une cause déclenchante (notamment une infection) sont à rechercher à ce stade.

b. L'examen physique : Pas encore de déshydratation patente, pas de polypnée, odeur acétonique de l'haleine.

c. L'examen systématique des urines avec la glycémie capillaire élevée permettent de faire le diagnostic.

Si le diabète est méconnu, l'hospitalisation doit être immédiate.

Si le diabète est connu, à ce stade, le patient peut intervenir par la pratique d'injection supplémentaire d'insuline Actrapid* (5 à 10 UI en sous-cutanée) toutes les 6 heures avec absorption de liquides. Si la cétose ne cède pas au bout de 3 injections ou s'il existe des troubles digestifs à type de vomissements, l'hospitalisation est nécessaire.

Un diabétique bien éduqué a donc le temps de prévenir l'acidocétose sévère

4.2 LA PHASE DE CÉTOACIDOSE :

Elle se caractérise par l'intensification des symptômes. Le malade n'est parfois vu qu'à ce stade.

- 1- L'état de conscience est variable (de l'obnubilation au coma calme). L'emploi du terme « coma acidocétosique » est le plus souvent inadapté, car le coma ne s'observe que dans moins de 10 % des cas. Lorsqu'il existe, c'est un coma calme associé à une aréflexie ostéotendineuse sans aucun signe neurologique de localisation. La majorité des patients (70 %) sont obnubilés et les 20 % restants ont une conscience strictement normale.
- 2- La dyspnée de Kussmaul : est une polypnée ample et profonde (signe fondamental) secondaire à l'acidose avec une odeur acétonique de l'haleine.
- 3- Déshydratation globale : extracellulaire (pli cutané, globes oculaires enfoncés, hypotension artérielle) et intracellulaire (soif, sécheresse de la muqueuse buccale). Elle peut évoluer vers un collapsus cardiovasculaire.
- 4- L'hypothermie est fréquente même en cas d'infection.

Attention !! L'absence de fièvre n'élimine pas une infection en cas d'acidocétose.

5- Signes digestifs : pouvant mimer un tableau chirurgical avec douleurs abdominales, nausées et vomissements.

6- L'examen physique doit :

- * **Vérifier l'absence de signes neurologiques de localisation.**
- * **Rechercher un facteur déclenchant en particulier un foyer infectieux.**

7- Examen des urines (forte glycosurie et acétonurie).

5. LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Ils doivent être pratiqués **en urgence sans retarder un traitement énergique et urgent** démarré sitôt les prélèvements faits.

a. La glycémie est élevée (3 à 7 g/l)

b. Ionogramme sanguin et gaz du sang :

- PH sanguin < 7,3 ou réserve alcaline < 15 meq/l.
- La natrémie est variable selon l'importance des pertes hydrosodées.

Une fausse hyponatrémie peut être due à l'hyperglycémie, il faut donc calculer la natrémie corrigée.

[Natrémie corrigée = Natrémie mesurée + $1,6 \times$ glycémie en g/l]

- La kaliémie est variable, mais la déplétion potassique est constante même si hyperkaliémie.

c. Urée et créatininémie s'élèvent en fonction de la déshydratation.

d. La numération formule sanguine (NFS) peut montrer une hyperleucocytose à PNN même en l'absence d'infection.

e. ECG systématique à la recherche du retentissement cardiaque des modifications de la kaliémie ou d'une cause déclenchante (infarctus du myocarde +++).

f. Rechercher un facteur déclenchant (en fonction de l'orientation clinique) : ECG, la radio thorax face et les prélèvements bactériologiques (ECBU ++, hémocultures) avant tout traitement antibiotique.

6. TRAITEMENT :

6.1 TRAITEMENT CURATIF :

Le traitement doit être entrepris sans attendre le résultat des examens complémentaires.

Il comporte 3 volets essentiels :

- L'insulinothérapie.
- La réanimation hydroélectrolytique.
- Le traitement du facteur déclenchant.

Ce traitement doit être réalisé dans une unité de soins intensifs si le patient présente des critères de gravité :

- un pH < 7 (témoin de la sévérité de l'acidose)
- une Kaliémie initiale < 4 mmol/l
- des troubles de la conscience
- une défaillance viscérale

6.1.1 Le traitement de la cétose = L'insulinothérapie

La correction de l'hyperglycémie doit être progressive sur 24 h, en gardant une glycémie > 2 g/l pendant plus de 12 h.

- De préférence, insuline par perfusion continue à la pousse seringue électrique. Le débit est de l'ordre de 0,1 UI/kg/h les premières heures puis adapté en fonction des glycémies capillaires réalisées toutes les heures.
- Si pas de seringue électrique, on donne un bolus (5 à 10 UI) intraveineux ou intramusculaire toutes les heures jusqu'à disparition de l'acétonurie.
- Après disparition de l'acétonurie, on passera à l'injection sous-cutanée d'insuline ordinaire toutes les 4 heures afin d'éviter un hiatus dans l'administration d'insuline.
- Après la phase aiguë : passage à l'insulinothérapie sous-cutanée discontinuée et **REPRISE DE L'ÉDUCATION +++**

6.1.2 La réanimation hydroélectrolytique :

- Apport hydrique et salé : Perfusion de 6 à 8 litres en 24 heures dont la moitié doit être apportée dans les 6 premières heures. On commence par du sérum salé isotonique (sérum physiologique à 9 ‰) puis du sérum glucosé à 5 % enrichi en chlorure de sodium et chlorure de potassium.
- Apport de KCl est essentiel et immédiat (3 à 4 g/l) même si la kaliémie est normale ou modérément élevée (sauf si signes d'hyperkaliémie à l'ECG ou anurie) en fonction de la surveillance ionique et électrocardiographique.
- L'administration de sérum bicarbonaté isotonique (14 ‰) de façon limitée n'est recommandée que si seulement l'acidose est sévère et que le pH < 7 après 1 h de réanimation correcte.

6.1.3 Traitement du facteur déclenchant : en particulier infectieux, au moindre doute une antibiothérapie à large spectre après les prélèvements bactériologiques.

6.1.4 Soins non spécifiques du coma : aseptie, monitoring cardiaque, prévention des thromboses... .

6.1.5 Surveillance :

Surveillance clinique et biologique avec observation médicale écrite :

- Clinique **toutes les heures** : état d'hydratation, hémodynamique (TA, pouls), de conscience, fréquence respiratoire, diurèse, glycosurie, acétonurie.
- Para clinique : glycémie, ionogramme + RA et ECG toutes les 4 heures.

6.2 LE TRAITEMENT PRÉVENTIF

La fréquence des comas acido-cétoïques a diminué en raison de l'amélioration de l'éducation des diabétiques.

Les éléments essentiels de cette éducation sont les suivants (voir Annexe 1) :

- Autocontrôle glycémique : surveillance pluriquotidienne de la glycémie capillaire et adaptation des doses d'insuline
- Contrôle immédiat de la cétonurie dès que la glycémie capillaire atteint ou dépasse 3 g/l ou dès qu'il existe une situation à risque (infection, etc.) ou encore si apparaissent une polyuro-polydipsie, des crampes, des nausées, des vomissements, témoignant de la décompensation du diabète.

7. ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS :

7.1 ÉVOLUTION :

L'évolution sans traitement se fait vers la mort.

Sous traitement, l'amélioration doit être franche dès les premières 12 h. C'est rare que la cétose persiste au-delà de 24 heures (facteurs déclenchants++). La durée dépend du facteur précipitant, de la sévérité de la déshydratation et de l'acidose.

7.2 LES COMPLICATIONS :

- Le collapsus par déshydratation et acidose intense
- L'hypokaliémie profonde avec ses complications cardiovasculaires. La déplétion potassique doit être prévenue et recherchée par l'anamnèse, les ECG répétés et la pratique de l'ionogramme et en donnant le potassium dès le début de la réanimation.
- L'hypoglycémie doit être prévenue par la surveillance glycémique capillaire et l'apport de sérum glucosé.
- L'œdème cérébral : est une complication liée au traitement, redoutable, plus fréquente chez l'enfant et le sujet âgé, secondaire à une correction trop rapide de l'osmolarité plasmatique ou de l'acidose.

ACCIDENTS HYPEROSMOLAIRES

1. INTRODUCTION ET DÉFINITION :

Le coma hyperosmolaire constitue une forme grave de décompensation du diabète sucré. Il se caractérise par l'association d'une hyperglycémie et d'une déshydratation majeures avec troubles de la conscience sans cétose.

Sa gravité est liée à la fois au terrain sur lequel il survient (le plus souvent chez le sujet âgé) et aux complications secondaires le plus souvent iatrogènes (œdème cérébral).

Sa définition est celle d'un syndrome clinico-biologique associant :

- Une hyperglycémie majeure ≥ 6 g/l (33 mmol/l)
- Une osmolarité plasmatique ≥ 320 mOsm/l
- Absence de cétose et d'acidose (PH $> 7,3$ et RA > 15 mEq/l)

2. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'absence de carence en insuline est probablement la raison principale pour laquelle la décompensation du diabète s'exprime par une hyperglycémie et une hyperosmolarité sévères sans cétose marquée.

L'insuline au cours du coma hyperosmolaire ne parvient pas à contrôler l'hyperglycémie produite principalement par la néoglucogenèse, mais elle est suffisante pour limiter la lipolyse et l'ectogenèse.

L'hyperglycémie apparaît primitivement, elle augmente l'osmolarité extracellulaire et crée un gradient osmotique qui a plusieurs conséquences :

- Polyurie osmotique responsable d'une perte hypotonique d'eau et de sodium.
- Mouvements d'eau du secteur intra cellulaire vers le secteur extra cellulaire avec augmentation de l'osmolarité intra cellulaire
- Si la compensation des pertes urinaires n'est pas assurée ou elle est faite par des boissons sucrées, l'hyperosmolarité plasmatique va s'installer.

3. CIRCONSTANCES ÉTIOLOGIQUES :

Le coma hyperosmolaire survient sur un terrain prédisposé à l'occasion d'un facteur déclenchant.

Le développement du coma hyperosmolaire nécessite plusieurs conditions favorisant l'hyperglycémie et la déshydratation non compensée.

FACTEURS FAVORISANTS : TERRAIN

Les sujets prédisposés à cette complication sont :

- Sujets âgés > 70 ans (>50 % des cas)
- Diabète de type 2 négligé ou méconnu, non traité par insuline le plus souvent
- Sujets ne pouvant pas « ressentir, exprimer ou satisfaire » leur soif : personnes âgées aux capacités physiques et mentales diminuées, apport hydrique dépendant d'une tierce personne.
- Sujets traités par diurétiques, corticoïdes...

FACTEURS DÉCLENCHANTS :

- Les infections : sont les causes les plus fréquemment retrouvées avec en première ligne les infections pulmonaires et urinaires.
- Accident cardiovasculaire (AVC++, infarctus du myocarde, infarctus mésentérique)
- Pancréatite aiguë

4. CLINIQUE :

4.1 PHASE DE PRÉ COMA :

Cette phase peut durer des jours ou des semaines et passer inaperçue pour un entourage peu attentif : Adynamie, polyurie et glycosurie massive, perte de poids, glycémie très élevée si elle est mesurée.

4.2 LA PHASE DE COMA CONFIRMÉ :

- Obnubilation, agitation ou coma profond
- Signes neurologiques en foyer (déficit moteur ou sensitif, asymétrie des réflexes, signe de Babinski...) ou crises convulsives localisées ou généralisées (aggravent le pronostic)
- Déshydratation globale majeure :
 - intracellulaire : perte de poids, sécheresse des muqueuses, fièvre....
 - Extracellulaire : pli cutané (non interprétable chez le sujet âgé), hypotension artérielle...
- On note l'absence de l'odeur acétonique de l'haleine et de la polypnée de Kussmaull.

5. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

5.1 HYPERGLYCÉMIE considérable souvent supérieure à 44 mmol/l

5.2 HYPEROSMOLARITÉ PLASMATIQUE

Natrémie variable (minimisée par l'hyperglycémie)

Kaliémie variable, souvent élevée, masquant un déficit potassique qui se révélera en cours de traitement.

L'osmolarité peut être mesurée par osmométrie ou cryoscopie. Elle est en fait calculée à partir de l'ionogramme sanguin.

Différentes formules ont été proposées, une formule simple est :

Osmolarité = (Na + 13) x 2 + glycémie en mmol (normale 310 mOsm/l)

5.3 CRÉATININE SANGUINE ET URÉE ÉLEVÉES (insuffisance rénale fonctionnelle)

5.4 HÉMOCONCENTRATION (augmentation de la protidémie, de l'hématocrite et hyperleucocytose en dehors de toute infection)

6. TRAITEMENT :

6.1 TRAITEMENT CURATIF :

Le traitement doit être entrepris sans attendre le résultat des examens complémentaires.

6.1.1 La correction de la déshydratation :

Elle doit être prudente : la correction trop rapide de l'hyperosmolarité par des solutés hypotoniques entraîne un transfert de l'eau du secteur vasculaire vers le secteur intra cellulaire, risque de collapsus et d'hyperhydratation intracellulaire (œdème cérébral).

On commencera par du sérum salé isotonique à 9 ‰ : 8 à 12 litres en 24 heures (à administrer en fonction de la sévérité de la déshydratation et en faisant attention à la fonction cardiaque du patient). Dès le 3^{ème} litre de perfusion, en l'absence d'oligo anurie, on adjoindra du potassium avec contrôle de l'ionogramme sanguin et des ECG successifs.

Le relais par le sérum glucosé à 5 % ne se fera que lorsque la glycémie atteint 2,5 à 3 g/l.

6.1.2 L'insulinothérapie :

- De préférence insulinothérapie par perfusion intraveineuse continue à la seringue électrique (5 à 10 U/h) ou en bolus horaire intraveineux ou intramusculaire.
- Dès que la glycémie atteint 2,50 g/l (13,75 mmol/l), on diminuera fortement la posologie en passant par exemple à une injection sous-cutanée toutes les 3 ou 4 heures en fonction de la glycémie capillaire.
- Il est souhaitable de maintenir la glycémie aux alentours de 2,5 g/l pour éviter la survenue d'un œdème cérébral.

6.1.3 Traitement de la cause déclenchante : La moindre suspicion d'infection entraînera la prescription après hémocultures et prélèvements bactériologiques, d'une antibiothérapie à large spectre.

6.1.4 Mesures de réanimation générale :

Le patient doit être placé en unité de soins intensifs. En cas de coma ou de défaillance hémodynamique, des mesures appropriées sont nécessaires :

- Voie d'abord centrale, surveillance sous scope
- Liberté des voies aériennes et humidification bronchique
- Vidange gastrique, sonde urinaire
- En l'absence de contre indication, héparine à bas poids moléculaire à dose isocoagulante
- Matelas alternating, aseptie rigoureuse

Le traitement est conduit sous surveillance horaire de la conscience, du pouls, de la tension artérielle, de la diurèse, de la glycémie capillaire, et toutes les 4 heures de l'ionogramme sanguin et de l'ECG.

6.2 TRAITEMENT PRÉVENTIF :

Il repose sur le dépistage de l'hyperglycémie chez les patients de plus de 60 ans et la bonne hydratation des personnes âgées diabétiques en situation de stress et le recours facile à l'insulinothérapie dans ces situations.

7. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC :

Le pronostic reste sombre même si la mortalité est passée de plus de 50 % il y a 20 ans à 15 à 20 % ces dernières années. La gravité tient en grande partie à l'âge, au terrain souvent fragilisé et à la cause déclenchante.

L'évolution sous traitement peut être émaillée de complications mettant en jeu le pronostic vital :

- L'œdème cérébral
- L'hypokaliémie doit être prévenue par l'apport de potassium si la diurèse du patient est suffisante.
- Les accidents thromboemboliques secondaires à l'état d'hyperviscosité.

LES ACCIDENTS HYPOGLYCÉMIQUES

L'hypoglycémie chez le diabétique est une complication iatrogène qui expose le patient à un risque de blessure et de mort subite.

Elle est définie chez le diabétique par une glycémie veineuse $\leq 0,7$ g/l.

1. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

- Certaines sont liées à la sécrétion des hormones de contre-régulation : palpitations, tremblements, sueurs palmaires, sueurs diffuses, piloérection, pâleur, fringales, mydriase, bâillements répétés
- D'autres sont la conséquence directe de la neuroglycopénie : asthénie brusque, ralentissement intellectuel, troubles de la vue (diplopie, perte de la vision des couleurs, perte de la vision de profondeur du champ, ou au contraire éloignement des objets, points brillants devant les yeux, flou visuel...), troubles de la parole, paresthésie des extrémités et/ou péri-buccales, mouvements anormaux, convulsions, troubles du comportement, agressivité, syndrome confusionnel, coma.

2. LES CIRCONSTANCES DE SURVENUE :

- Alimentation insuffisante, troubles digestifs (vomissements, diarrhée).
- Effort physique non compensé par la diminution des doses d'insuline.
- Erreur de posologie ou potentialisation de l'action des sulfamides par les anticoagulants ou les anti-inflammatoires.
- Maladies intercurrentes : insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire, maladie coéliqua, insuffisance surrénalienne ou hypophysaire.
- La neuropathie végétative surtout en cas de diabète ancien, entraîne la disparition des signes adrénergiques annonciateurs de l'hypoglycémie. Le coma hypoglycémique peut survenir brutalement dans ce cas d'où l'intérêt de **l'autocontrôle glycémique**.

3. CONDUITE À TENIR :

3.1 TRAITEMENT PRÉVENTIF :

L'autocontrôle glycémique chez les patients traités à l'insuline et éducation des patients avec les mesures préventives à prendre lors de situations particulières (effort physique, surmenage) (Annexe 3) et vérifier à chaque consultation que les patients traités à l'insuline ont bien un aliment glucidique sur eux.

3.2 TRAITEMENT CURATIF :

3.2.1 Hypoglycémie modérée, patient conscient : absorption orale de saccharose (2 à 3 morceaux de sucre) ou de boisson sucrée (1 verre) et dépister l'erreur afin d'éviter sa répétition.

3.2.2 Hypoglycémie avec trouble de la conscience :

- a) Injection intramusculaire ou sous-cutanée par l'entourage ou le médecin de 1 mg de glucagon suivi d'un apport obligatoire en glucides par voie orale ou si possible par voie veineuse.
- b) Administration intraveineuse de 50 cc de sérum glucosé à 30 %.

ACIDOSE LACTIQUE

L'acidose lactique est un état d'acidose métabolique liée à la libération d'ions H⁺ par l'acide lactique. Il s'agit d'un accident rare, mais très grave et mortel dans la moitié des cas. Elle est le plus souvent secondaire à la prescription inappropriée de biguanides.

La prévention de l'acidose lactique passe par la bonne prescription des biguanides.

La prescription des biguanides est formellement contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance respiratoire et d'alcoolisme. Les biguanides doivent être interrompus au moins 3 jours avant une anesthésie générale ou une intervention chirurgicale, un examen radiologique avec injection d'un produit de contraste et devant toute situation susceptible d'entraîner une insuffisance rénale. Les biguanides doivent être interrompus immédiatement lors de la survenue d'une quelconque agression aiguë : infarctus du myocarde, infection sévère, déshydratation qui imposent le plus souvent le recours temporaire à l'insuline.

ANNEXES

ANNEXE 1

APPRENDRE AUX DIABÉTIQUES À PRÉVENIR L'ACIDOCÉTOSE SÉVÈRE

- 1- En surveillant quotidiennement son équilibre glycémique, et en adaptant son traitement
- 2- Rechercher la cétonurie lorsque la glycémie capillaire ≥ 3 g/l ou en cas d'apparition de symptômes cardinaux
- 3- Reconnaître les situations à risque de cétoacidose : une infection, traumatisme physique ou psychique...
- 4- Reconnaître les manifestations cliniques précoces de la cétoacidose.
- 5- Maintenir son insulinothérapie même si on a des difficultés pour manger.
- 6- Ajouter des suppléments d'insuline rapide sous-cutanée, de 5 à 10 unités lorsqu'il existe une cétonurie et une glycosurie importante. Les injections sont répétées toutes les 3 heures tant que persiste la cétonurie.
- 5- Si après 3 ou 4 injections d'insuline rapide, la cétonurie persiste, prendre contact sans délai avec son médecin traitant ou venir à l'hôpital.

ANNEXE 2

ERREURS FRÉQUENTES LORS DU TRAITEMENT DE L'ACIDOCÉTOSE

- 1- Apporter en excès des bicarbonates; utiliser des bicarbonates semi-molaires ou molaires alors que l'apport de bicarbonates doit être limité de bicarbonate iso-osmotique à 14 °/° uniquement en cas d'acidocétose sévère.
 - 2- Utiliser des liquides hypo-osmotiques entraînant une baisse trop rapide de la glycémie (alors qu'il est souhaitable que la glycémie reste supérieure à 2 g pendant plus de 12 heures pour ne revenir à la normale qu'en 24 heures).
 - 3- Suspendre l'insulinothérapie en raison d'une hypoglycémie (alors qu'il faut passer au glucosé à 5 % ou au glucosé à 10 %, accélérer au besoin la perfusion et maintenir l'insulinothérapie sans hiatus).
 - 4- Attendre l'hypokaliémie pour apporter du potassium alors qu'il faut ajouter dans les perfusions du chlorure de potassium dès que la kaliémie atteint 4 mEq/l.
 - 5- Éliminer une infection sous prétexte qu'il n'y a pas d'hyperthermie (alors que l'acidocétose est responsable d'une hypothermie, même en cas d'infection).
-

ANNEXE 3

MESURES PRÉVENTIVES DE L'HYPOGLYCÉMIE LORS D'UN EXERCICE PHYSIQUE

- 1- Diminuer si possible l'insulinothérapie de la période correspondant à l'effort. Parfois même le diabétique n'injectera que l'insuline retard sans l'insuline rapide.
 - 2- Contrôler sa glycémie au bout du doigt avant le début de l'exercice physique :
 - si elle est inférieure à 2 g/l, prendre une collation
 - si elle supérieure à 2 g/l, ne pas prendre de collation, et commencer progressivement l'activité physique « petit footing ».
 - 3- Prendre des collations toutes les ½ heures environ.
 - 4- Après l'activité, diminuer les doses d'insuline en se rappelant que l'effet hypoglycémiant de l'exercice musculaire dure 12 à 24 heures (le coma hypoglycémique survient volontiers dans la nuit qui suit un effort)
 - 5- Contrôler la glycémie au coucher et prendre une collation.
-

LES COMPLICATIONS CHRONIQUES DU DIABÈTE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Enumérer les éléments cliniques et paracliniques nécessaires à l'évaluation du retentissement du diabète et des facteurs de risque associés.
2. Justifier la pratique d'un bilan de retentissement initial et annuel chez les patients atteints de diabète,
3. Citer les complications micro et macrovasculaires du diabète
4. Poser l'indication d'une prise en charge spécialisée d'une complication chronique du diabète et convaincre le patient de son utilité.
5. Planifier la prise en charge multidisciplinaire d'un patient atteint, de diabète avec complication(s) chronique(s).

Connaissances préalables requise

Diabète sucré (diagnostic, classification)

Athérosclérose

Facteurs de risque vasculaire

Activités d'apprentissage

Lecture du MAE

Examen cardio-vasculaire

Examen neurologique

Examen d'un patient présentant une complication podologique du diabète

Interprétation d'un ECG, d'un bilan rénal

INTRODUCTION

Le diabète constitue un problème de santé majeur en raison de sa fréquence et la lourde morbi-mortalité qui lui est associée. Le diabète est une affection grave en raison de ses complications vasculaires chroniques qui peuvent être déjà présentes au moment du diagnostic.

Les complications chroniques du diabète sont en rapport avec deux types d'atteintes :

- microangiopathique qui est la plus spécifique
- macroangiopathique qui est la traduction de l'athérosclérose

1. LA MICROANGIOPATHIQUE

Elle correspond aux conséquences des lésions touchant les microvaisseaux (diamètre < 30µ), dont les plus graves se traduisent au niveau oculaire, rénal et nerveux.

Les complications microangiopathiques sont spécifiques du diabète. L'hyperglycémie chronique est le mécanisme physiopathologique majeur de la microangiopathie. Le glucose disponible en excès entre en abondance dans les cellules constituant la paroi vasculaire en particulier les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Ceci a pour conséquence un épaississement des parois vasculaires qui deviennent anormalement perméables à diverses protéines et lipoprotéines.

1.1. LA RÉTINOPATHIE

Elle est présente chez 20 % des diabétiques au moment du diagnostic du diabète de type 2. C'est la principale cause de cécité chez les adultes dans les pays développés et son incidence augmente avec l'ancienneté du diabète.

L'atteinte rétinienne diabétique est une complication spécifique de l'hyperglycémie, qui est souvent aggravée par d'autres facteurs, dont principalement l'hypertension artérielle.

Les différents stades de la rétinopathie diabétique sont :

- Non proliférante (microanevrysmes, exsudats, hémorragies)
- Préproliférante (zones d'ischémies)
- Proliférante (neovaisseaux)
- Proliférante compliquée (hémorragie du vitré, décollement rétinien)
- Maculopathie (œdème maculaire)

Son diagnostic repose sur les résultats de l'examen du fond de l'œil (FO) complété au besoin par l'angiographie.

Son dépistage se fait au moment du diagnostic du diabète, puis tous les ans. La mise en évidence d'une atteinte rétinienne doit conduire à un suivi ophtalmologique régulier (tous les 6 mois). pour poser l'indication du traitement spécifique (laser).

Par ailleurs, l'examen ophtalmologique ne se limite pas à celui de la rétine et doit comporter la mesure de l'acuité visuelle et du tonus oculaire (glaucome néovasculaire dû à la fermeture de l'angle par les néovaisseaux) et l'examen du cristallin (la cataracte étant plus fréquente chez les patients atteints de diabète sucré).

Le traitement de la rétinopathie diabétique repose sur un contrôle strict de la glycémie et de la tension artérielle. Dans les stades de rétinopathie diabétique préproliférante et proliférante un traitement spécifique par photocoagulation au laser est associé.

1.2. LA NÉPHROPATHIE

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale chronique. L'atteinte glomérulaire est la plus fréquente, c'est la traduction de la microangiopathie qui évolue en plusieurs stades :

- Hypertrophie et hyperfonctionnement rénaux
- Lésions glomérulaires aspécifiques
- Néphropathie « incipiens » (microalbuminurie permanente)
- Néphropathie clinique (protéinurie)
- Insuffisance rénale chronique

Sa première manifestation est la microalbuminurie qui est définie par une excrétion anormale permanente d'albumine entre 30 et 300 mg/24 heures. Une prise en charge intensive, à ce stade, doit conduire à une réduction du risque d'évolution vers la macroprotéinurie (protéinurie > 300 mg/24 heures).

Par ailleurs, le rein peut être le siège d'autres atteintes tubulointerstitielles secondaires aux infections, vasculaires (athéroscléroses) secondaires à l'HTA.

Le diagnostic de ces différentes atteintes repose sur la recherche de la microalbuminurie, l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU), le dosage de la créatinine plasmatique et le calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) en utilisant la formule de Cockcroft et Gault.

Formule de Cockcroft et Gault

| | |
|----------------------|---|
| Créatinine en mg/l | DFG= [(140-âge) x poids/7.2 x créatininémie] homme |
| | DFG= [(140-âge) x poids/7.2 x créatininémie] x 0.85 femme |
| Créatinine en µmol/l | DFG= [(140-âge) x poids/créatininémie] x 1.23 homme |
| | DFG= [(140-âge) x poids/créatininémie] x 1.04 femme |

Le traitement de la néphropathie diabétique repose sur un contrôle strict de la glycémie et de la tension artérielle. La mise en évidence d'une microalbuminurie ou d'une protéinurie, même en l'absence d'HTA, justifie la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

1.3. LA NEUROPATHIE

Son expression clinique se fait sur deux modes :

- la neuropathie périphérique
- la neuropathie végétative

A. LA NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE

La forme clinique la plus fréquente de la neuropathie périphérique est la polynévrite symétrique des membres inférieurs. Elle se manifeste par :

- des paresthésies distales au niveau des orteils (fourmillements, sensation de cuisson, de peau cartonnée,
- parfois des douleurs, pouvant être intenses
- une diminution de la sensibilité superficielle
- une diminution ou une abolition des réflexes achilléens abolis, ainsi que les rotuliens
- tardivement, par des déformations de la voûte plantaire, des orteils avec acquisition de points d'appui anormaux.

Le traitement de la neuropathie diabétique repose sur :

- un contrôle strict de la glycémie
- l'éviction des produits toxiques pour les nerfs : tabac, alcool
- Traitement symptomatique douleur par les benzodiazépines (clonazépam [Rivotril®]), certains antiépileptiques (gabapentine [Neurontin®], prégabaline [Lyrica®]), certains antidépresseurs tricycliques

B. LA NEUROPATHIE VÉGÉTATIVE

- système cardiovasculaire : tachycardie de repos, hypotension orthostatique
- système digestif : gastro-parésie, diarrhée motrice, constipation
- système génito-urinaire : dysfonction érectile, éjaculation rétrograde, vessie neurogène à l'origine de troubles mictionnels.

2. L'ATTEINTE MACROANGIOPATHIQUE

Elle correspond à l'athérosclérose qui est le processus de vieillissement « physiologique » des artères avec des particularités chez les patients diabétiques :

- précocité
- multifocalité
- distalité

Elle est la première cause de mortalité chez le diabétique de type 2.

Le diabète n'est pas le seul coupable et agit en interaction (multiplication du risque) avec les autres facteurs de risque vasculaire qui sont :

- âge
- sédentarité
- tabagisme
- obésité
- répartition centrale de la masse grasse
- HTA
- anomalies lipidiques.

2.1. LA CORONAROPATHIE ISCHÉMIQUE

C'est la cause majeure de mortalité chez les patients atteints de diabète sucré, particulièrement de type 2. La moitié des diabétiques de type 2 mourront d'un infarctus du myocarde.

Chez les patients diabétiques, la douleur angineuse (le signe habituellement révélateur de l'atteinte ischémique) peut être absente et on parle alors d'ischémie myocardique silencieuse. En dehors d'un dépistage systématique et d'un traitement approprié, elle peut se révéler par un IDM inaugural. Le dépistage repose sur la pratique d'un ECG de repos annuel.

L'exploration et le traitement de la coronaropathie sont le même pour les patients diabétiques et non diabétiques.

L'IDM chez le patient diabétique se caractérise par un plus mauvais pronostic.

2.2. L'ARTÉRITE DES MEMBRES INFÉRIEURS

Le risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est multiplié par 5 à 10 par rapport au non-diabétique. Elle peut se traduire par une claudication intermittente ou être asymptomatique, d'où l'intérêt de rechercher les pouls périphériques (absence ou diminution) et d'ausculter les axes vasculaires (souffle).

2.3. L'ATTEINTE VASCULAIRE CÉRÉBRALE

Le risque d'accident vasculaire cérébral est multiplié par 1,5 à 2 par rapport au non-diabétique. Ils sont à l'origine d'une perte d'autonomie et par conséquent d'une altération de la qualité de la vie.

3. LE PIED DIABÉTIQUE

Le pied diabétique est la première cause d'amputation non traumatique.

La neuropathie et l'artériopathie participent à l'apparition des lésions des pieds, seules ou en combinaison. L'éventail des lésions va du mal perforant plantaire (neuropathie pure) à l'ischémie aiguë 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.

4. LE BILAN DE RETENTISSEMENT

Il a pour objectif de détecter précocement les complications aussi bien micro que macrovasculaires.

Le premier bilan doit avoir lieu, au moment de la découverte de la maladie quels que soient le terrain et le type de diabète. Cette recommandation est justifiée par la fréquence des complications chez les patients diabétiques nouvellement diagnostiqués.

Par la suite, il sera pratiqué tous les ans et comportera

- La recherche d'atteinte vasculaire et neurologique avec une attention particulière pour les pieds.
- La pratique d'un ECG, d'un FO, d'un dosage de la créatinine et de la recherche d'une microalbuminurie.

Les autres examens complémentaires tels que l'échographie cardiaque, l'épreuve d'effort, l'écho Doppler des artères cervicales ou des membres inférieurs ne sont justifiés que par des anomalies à l'examen clinique.

5. CONCLUSION

La gravité de ces complications doit nous inciter à intensifier précocement la prise en charge de nos patients en luttant efficacement contre :

- le tabagisme
- l'hyperglycémie
- l'HTA
- les anomalies lipidiques

EVALUATION FORMATIVE

Question n° 1. Parmi les examens suivants, lesquels font partie du bilan de retentissement initial

A-EEG

B-Examen ophtalmologique

C-Examen de la sensibilité superficielle

D-ECG

E-EMG

Question n° 2 Parmi les complications suivantes, laquelle (ou lesquelles) est (sont) spécifique(s) du diabète

A-Polynévrite des membres inférieurs

B-Ischémie myocardique

C-Rétinopathie proliférante

D-Accident vasculaire cérébral

E-Cataracte bilatérale

Cas clinique

Mer N.K, 53 ans, ingénieur, marié, père de deux enfants, adressé pour prise en charge d'un diabète connu depuis deux ans.

Anamnèse :

Tabagisme 20 paquets-années

Mère diabétique, traitée par comprimés

Diabète découvert à l'occasion d'un bilan systématique, il y a 2 ans, glycémie initiale à 2.1 g/l, traité par Glucophage R 3 comprimés par jour.

Examen physique :

Poids stable 83 kg (a pesé plus de 90 kg, à l'âge de 40 ans)

Taille= 1.75 m, Tour de taille= 102 cm

PA 13/7 cm Hg, pouls 84/min

Sensibilité superficielle conservée

Pouls pédieux et tibial postérieur présents de deux côtés

Examens complémentaires :

Glycémie à jeun= 1.15 g/l, HbA1c= 6.3 %

Cholestérol= 1.80 g/l, triglycérides= 1.10 g/l, HDL= 0.35 g/l

Microalbuminurie= 50 puis 70 mg/24 heures.

Question n° 3

De quel type de diabète s'agit-il?

Question n° 4

Comment complétez-vous le bilan ?

Question n° 5

Que pensez-vous de l'équilibre glycémique?

Question n° 6

Que faut-il prescrire en plus de la Metformine? et pourquoi?

Réponses:

Q1: B-C-D,

Q2: C,

Q3: diabète de type 2,

Q4: ECG-F0

Q5: Bon, optimal,

Q6: IEC (microalbuminurie)

LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie métabolique complexe concernant non seulement le métabolisme glucidique, mais aussi le métabolisme lipidique.

Traiter un diabétique c'est chercher non seulement à baisser les valeurs glycémiques, mais corriger aussi les autres facteurs de risque vasculaire souvent associés.

La stratégie thérapeutique diffère selon que le diabète est de type 1 ou de type 2.

1. OBJECTIFS DU TRAITEMENT

L'objectif du traitement du diabète est la prévention des complications microangiopathiques et macroangiopathiques.

1.1. PRÉVENTION DE LA MICROANGIOPATHIE

Prévenir la microangiopathie implique une quasi-normalisation de la glycémie. Une hémoglobine glyquée (HbA1c) à moins de 7 % est nécessaire chez la plupart des patients pour réduire l'incidence de la maladie microvasculaire. Ceci peut être atteint avec une glycémie à jeun et préprandiale en dessous de 7,2 mmol/L ($< 1,30$ g/L) et une glycémie postprandiale à moins de 10 mmol/L ($< 1,80$ g/L).

Des cibles d'HbA1c plus strictes à moins de 6,5 % peuvent être envisagées chez certains patients sélectionnés (faible durée de diabète, longue espérance de vie, sans maladie cardiovasculaire significative, sans hypoglycémie significative). À l'inverse, des objectifs d'HbA1c moins stricts à moins de 7,5-8 % sont appropriés pour des patients avec des antécédents d'hypoglycémie sévère, une espérance de vie limitée, des complications macrovasculaires évoluées et d'importantes comorbidités.

1.2. PRÉVENTION DE LA MACROANGIOPATHIE

Prévenir la macroangiopathie suppose de normaliser l'ensemble des facteurs de risque vasculaire.

1. En ce qui concerne l'hyperglycémie, le bénéfice du traitement hypoglycémiant reste modeste. Chaque réduction d'environ 1 % du taux d'HbA1c peut-être associée à une réduction du risque relatif de 15 % d'infarctus du myocarde non mortel, mais sans bénéfice sur les accidents vasculaires cérébraux ou la mortalité toutes causes confondues.
2. La pression artérielle doit être inférieure à 140/90 mm Hg. Si des chiffres de pression artérielle sont retrouvés à plusieurs reprises au-dessus de ces valeurs, au besoin après enregistrement tensionnel ambulatoire, il convient d'entreprendre un traitement antihypertenseur.
3. Le taux des triglycérides sanguin doit être inférieur à 1,50 g/l celui de HDL-cholestérol supérieur à 0,40 g/l chez l'homme et supérieur à 0,50 g/l chez la femme. Le LDL-cholestérol doit être inférieur à 1 g/l.
4. L'arrêt d'une intoxication tabagique est d'autant plus justifié que 65 % des accidents cardiovasculaires des diabétiques surviennent chez des patients tabagiques.
5. Lutte contre la sédentarité, l'obésité, la répartition androïde des graisses.

2. MOYENS

2.1. CHANGEMENT DU STYLE DE VIE

Les interventions qui visent le niveau d'activité physique d'un individu et son alimentation sont des éléments primordiaux de la prise en charge du diabète. Tous les patients devraient recevoir une éducation générale standardisée à propos du diabète, en insistant sur les interventions diététiques et l'importance d'augmenter l'activité physique.

La perte de poids, obtenue grâce à des mesures diététiques améliore le contrôle de la glycémie et les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Une perte de poids modeste (5-10 %) contribue à améliorer le contrôle de la glycémie.

Les conseils diététiques doivent être personnalisés. Il faut promouvoir les aliments riches en fibres (tels que les légumes, les fruits, les céréales et les légumineuses), les produits laitiers pauvres en graisses et le poisson frais. Il faut réduire la quantité et la fréquence de la prise d'aliments riches en graisses saturées et de desserts sucrés.

Il faut promouvoir l'activité physique autant que possible, en visant idéalement au moins 150 minutes par semaine d'activité physique modérée. Chez les sujets plus âgés ou chez ceux ayant des difficultés de mobilité, la moindre augmentation du niveau d'activité procure un bénéfice.

2.2. HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX

Il existe actuellement en Tunisie six familles d'hypoglycémiantes oraux :

- Les biguanides
- les sulfamides
- les glinides
- les inhibiteurs des α -glucosidases,
- les glitazones
- les incrétines

A. LES BIGUANIDES

Ils sont utilisés depuis les années 50. Depuis le retrait de la phénformine (Insoral) responsable d'acidose lactique, seule la metformine est aujourd'hui commercialisée.

LA METFORMINE

| Nom de spécialité | Dénomination Commune | Quantité de principe actif | Posologie |
|-------------------|----------------------|----------------------------|-----------|
| Gucophage 850 | Metformine | 850 mg | 3 |
| Gucophage 1000 | Metformine | 1000 mg | 3 |

Les biguanides n'ont aucune action insulinosécrétrice. Leur action se situe essentiellement au niveau du foie où ils diminuent la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse. Ils agissent secondairement au niveau du tissu musculaire dont ils augmentent l'insulinosensibilité.

Les biguanides sont neutres sur le plan pondéral et n'augmentent pas le risque d'hypoglycémie.

Leur inconvénient le plus fréquent est la mauvaise tolérance digestive (nausées, crampes épigastriques, inconfort abdominal, diarrhée motrice) que l'on peut minimiser par les règles de prescription suivantes :

1. commencer par un seul comprimé par jour et augmenter progressivement la posologie;
2. conseiller au malade de prendre les comprimés pendant ou à la fin du repas;

Leur risque principal est l'acidose lactique. Il s'agit en fait d'un risque exceptionnel, mais d'une particulière gravité puisque l'acidose lactique est mortelle une fois sur deux.

L'acidose lactique est à redouter dans deux situations :

- d'une part lorsque le biguanide s'accumule en raison d'une insuffisance rénale, entraînant alors un blocage de la néoglucogenèse hépatique;
- d'autre part lorsque la production de lactates est pathologiquement augmentée.

LES BIGUANIDES SONT DONC CONTRE-INDIQUÉS EN CAS :

- d'insuffisance rénale : si la clairance de créatinine est inférieure à 60 ml/min réduire la posologie à un seul comprimé à 850 mg/j; si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, arrêter complètement les biguanides;
- d'insuffisance cardiaque décompensée,
- d'ischémie coronarienne évolutive,
- d'insuffisance respiratoire sévère;
- d'infection suraiguë (septicémie ou bactériémie, méningite...);
- de gangrène ou d'ischémie critique des membres inférieurs;
- d'accident vasculaire cérébral récent;
- d'insuffisance hépatocellulaire patente.

De même, les biguanides doivent être arrêtés deux jours avant toute anesthésie générale, et avant et surtout deux jours après tout examen radiologique comportant une injection de produit iodé (urographie intraveineuse, angiographie, angioscanner...). En effet, en cas d'insuffisance rénale aiguë provoquée par l'injection iodée, le biguanide pourrait, en s'accumulant, provoquer une acidose lactique.

La posologie maximale des biguanides est de 3 comprimés de Glucophage 850 par jour.

B. LES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS

Les sulfamides hypoglycémiantes représentent la plus ancienne classe d'hypoglycémiantes oraux. Ils agissent en stimulant l'insulinosécrétion pancréatique.

LES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS

| | Nom de spécialité | Dénomination commune | Durée d'action | Posologie |
|---|------------------------|----------------------|----------------|-----------------------|
| Sulfamide hypoglycémiant de 1 ^{ère} génération | Hémi-Daonil 2,5 mg | Gilbenclamide | ≥ 24 h | ½-3 cp/j (cp à 2.5mg) |
| | Daonil 5 mg | Gilbenclamide | ≥ 24 h | ½-3 cp/j (cp à 5mg) |
| Sulfamide hypoglycémiant de 2 ^{ème} génération | Diamicron LM* 30 | Gliclazide | ≥ 24 h | 1-3 cp/j (cp à 30mg) |
| | Diamicron LM* 60 | Gliclazide | ≥ 24 h | ½-2 cp/j (cp à 60mg) |
| | Glurenor | Gliquidone | < 24 h | 1- 4 cp/j (cp à 30mg) |
| | Glibénèse | Gilpizide | <24h | 1-3 cp/j (cp à 5mg) |
| | Minidiab | Gilpizide | <24h | 1-3 cp/j (cp à 5mg) |
| | Amarel 1, 2, 3, 4,6 mg | Glimépiride | ≥ 24 h | 1 cp/j (cp à 1-6 mg) |

Le mode d'action des sulfamides hypoglycémiant rend compte de deux effets secondaires :

1. La prise de poids, secondaire à la stimulation de l'insulinosécrétion. Elle est en général modeste, de 2 à 3 kg
2. Le risque hypoglycémique. Il s'observe avec tous les sulfamides hypoglycémiant sans exception. Ce risque est nettement majoré chez trois types de malades qui sont les personnes âgées, les malades dénutris et les insuffisants rénaux. Les hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémiant surviennent plus fréquemment en fin d'après-midi.

Un certain nombre de règles doivent être respectées pour limiter le risque hypoglycémique :

- Commencer par des posologies faibles, en augmentant progressivement en fonction des résultats glycémiques obtenus
- ne pas associer deux sulfamides hypoglycémiant
- Recommander la pratique de l'autosurveillance glycémique
- Conseiller au malade d'avoir toujours sur lui trois sucres à prendre immédiatement en cas de malaise.
- Recommander au malade de ne pas prendre de sulfamide hypoglycémiant s'il doit sauter un repas.
- Recommander au malade de ne pas hésiter à diminuer la posologie des sulfamides hypoglycémiant dans les périodes d'activité quotidienne importante.

C. LES INHIBITEURS DES A-GLUCOSIDASES

Les glucides absorbés sont dégradés par l'α-amylase salivaire et pancréatique en disaccharides (saccharose, lactose, maltose) puis par les α-glucosidases (maltase, lactase, saccharase ou invertase) en monosaccharides. Les inhibiteurs des α-glucosidases : inhibent le dernier stade de la digestion des sucres. Ceux-ci ne pouvant être absorbés, continuent leur périple dans l'intestin et subissent la fermentation colique bactérienne en acides gras volatils ou sont éliminés dans les selles. Ce type de produit a donc pour objectif de décapiter les hyperglycémies postprandiales. C'est pourquoi les inhibiteurs des α-glucosidases doivent être pris avec la première bouchée du repas.

Les inhibiteurs des α-glucosidases ont une indication particulière lorsque l'hyperglycémie est essentiellement postprandiale

L'inconvénient majeur est la stagnation et la fermentation des sucres non digérés dans l'intestin, responsables de flatulences, de douleurs digestives, de diarrhée, surtout en début de traitement. Il est donc recommandé de commencer par une posologie faible : 50 mg par jour, puis d'augmenter progressivement jusqu'à un maximum de 100 mg trois fois par jour.

LES INHIBITEURS DES α-GLUCOSIDASES

| Nom de spécialité | Dénomination Commune | Posologie |
|-------------------|----------------------|------------|
| Glucor 50 mg | | |
| Glucor 100 mg | Acrabose | 1 à 3 cp/j |

D. LES GLINIDES

Les glinides agissent comme les sulfamides hypoglycémiant en stimulant la sécrétion d'insuline par la cellule β pancréatique.

Leur différence essentielle avec les sulfamides hypoglycémiant est d'ordre pharmacocinétique. Leur L'absorption gastro-intestinale est rapide et presque complète, la demi-vie plasmatique est courte. Compte tenu de ces caractéristiques pharmacologiques, les glinides doivent être administrés avant chaque repas.

Il s'agit de molécules contrôlant les excursions glycémiques postprandiales avec un risque d'hypoglycémie à distance des repas plus faibles que celui des sulfamides hypoglycémiantes.

LES GLINIDES

| Nom de spécialité | Dénomination Commune | Durée d'action | Posologie |
|----------------------------------|----------------------|----------------|------------|
| Novonorm 0,5;1 et 2mg | Répaglinide | environ 8 h | 1 à 3 cp/j |
| Glufast 50 mg Glufast 100 m g | Mitiglinide | environ 6 h | 1 à 3 cp/j |

E. LES GLITAZONES

Les glitazones : pioglitazone (Actos®), rosiglitazone (Avandia®) agissent en augmentant l'insulinosensibilité principalement au niveau musculaire.

Les glitazones ont été retirées du marché tunisien à cause de l'augmentation des infarctus du myocarde avec la rosiglitazone et du risque de cancer de vessie avec la pioglitazone

F. LES INCRETINES

L'administration orale de glucose provoque une stimulation de la sécrétion d'insuline trois à quatre fois plus importante qu'une charge identique en glucose administrée par voie intraveineuse. Il s'agit ici de l'effet incrétine. Cette observation suggère la présence d'un ou de plusieurs facteurs intestinaux qui améliorent la sécrétion d'insuline.

Le glucose-dépendent insulino-tropique peptide (GIP) et le glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) deux peptides sécrétés respectivement par les cellules K du duodénum et les cellules L de l'iléon et du colon proximal en réponse au repas sont les principaux acteurs de l'effet incrétine, c'est-à-dire qu'ils :

- stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas de façon glucose dépendante,
- suppriment la production du glucagon par le pancréas,
- ralentissent la vidange gastrique
- réduisent l'appétit.

La demi-vie du GLP-1 est très courte liée à sa dégradation par l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV).

Au cours du diabète de type 2 il existe une diminution de cet effet incrétine.

-Analogues du GLP1

Ils sont des agonistes du récepteur du GLP-1, résistant à la dégradation par l'enzyme DPP-IV du fait de modifications de leur structure. Ils s'administrent par voie sous-cutanée.

Leurs effets indésirables sont principalement d'ordre digestif avec la survenue de nausées et de vomissements. Ils entraînent une perte de poids.

-Inhibiteurs de la DPP4

Les inhibiteurs de l'enzyme DPP4 permettent de prolonger la demi-vie et donc les effets des incrétines endogènes (GLP-1 et GIP). Ils s'administrent en une ou deux prises quotidiennes per os. Ils n'ont pas d'impact sur le poids.

LES INHIBITEURS DE LA DPP4

| Nom de spécialité | Dénomination Commune | Posologie |
|-------------------|----------------------|------------|
| Galvus 50mg | Vidagliptine | 1 à 2 cp/j |
| Januvia 100 mg | Sitagliptine | 1 cp/j |
| Onglyza 5 mg | Saxagliptine | 1 cp/j |

2.3. LES INSULINES

A. LES INSULINES HUMAINES

- Les insulines rapides ou régulières, avec un délai d'action de 30 à 60 minutes, un pic d'action de 2 à 4 heures et une durée d'action entre 4 et 8 heures.
- L'insuline intermédiaire avec un délai d'action de 2 à 4 heures, un pic d'action de 4 à 6 heures et une durée d'action entre 10 et 18 heures.
- Les insulines biphasiques, ce sont des mélanges d'insuline humaine d'action rapide et intermédiaire dans des proportions variables. Leur délai d'action est identique à celui de l'insuline rapide (30 à 60 minutes), leur pic d'action est de 3 à 6 heures et leur durée d'action de 10 à 18 heures.

B. LES ANALOGUES DE L'INSULINE

Les analogues d'insuline proviennent d'une modification génétique de l'insuline humaine.

- Analogues d'action rapide

Ils ont un délai d'action de moins de 15 minutes, un pic d'action de 60 minutes et durée d'action de 3 à 5 heures (plus courtes que celles des insulines rapides).

- Analogues d'action prolongée (glargine et détémir)

La durée d'action de l'insuline glargine est d'environ 24 heures et celle de l'insuline détémir est dosedépendante, entre 5,7 et 23,2 heures. Les analogues lents ont pour différence pharmacocinétique, avec l'insuline intermédiaire, une courbe d'insulinémie plus plate. Son action se rapproche de celle de l'insuline basale naturelle.

- Analogues biphasiques

Ce sont des mélanges d'analogue rapide et d'insuline intermédiaire. Leur délai d'action est identique à celui de l'analogue rapide (< 15 minutes), et leur durée d'action de 10 à 18 heures.

LES DIFFÉRENTES INSULINES

| Principales préparations | Délai d'action | Durée d'action |
|--|----------------|---------------------------|
| Analogues rapides Insuline glulisine (Apidra) Insulines Asparte (Novorapid) | 15 min | 3h à 5h |
| Insulines rapides Insuman Rapid Actrapid Jusline R | 30 à 60 min | 4 h à 8h |
| Insulines intermédiaires INSULATARD INSUMAN BASAL JUSLINE N | 2h à 4h | 10 à 18 h |
| Analogues lents Insuline Glargine (Lantus) Insuline Détémir (Levemir) | 2h | 22h à 24h 5,7 à 23,2 h |
| Insulines biphasiques INSUMAN COMB 30/70 JUSLINE 30/70 MIXTARD 30/70 | 30 à 60 min | 10h à 18h |
| Analogues biphasiques Novomix 30 | 15 min | 10 à 18 h |

3. STRATÉGIE DU TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

3.1. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX INITIAL

La metformine, est le traitement de première intention, avec le meilleur rapport coût-efficacité. Elle est débutée dès le diagnostic ou peu de temps après, particulièrement chez les patients chez lesquels les interventions sur le style de vie seul n'ont pas permis, ou ne permettront très probablement pas, d'atteindre les objectifs d'HbA1c.

En cas de symptômes d'hyperglycémie significatifs ou de diabète très déséquilibré avec des glycémies répétées supérieures à 3 g/l ou un taux d'HbA1c supérieur à 10 %, une bithérapie voire une insulinothérapie peuvent être instaurées d'emblée. Lors de la réévaluation du traitement, si le diabète est bien contrôlé, on pourra passer d'une bithérapie à une monothérapie, ou d'une insulinothérapie à un traitement oral.

3.2. PASSAGE À LA BITHÉRAPIE

Lorsque la metformine seule ne permet pas d'obtenir ou de maintenir une HbA1c dans les cibles au-delà de trois mois, l'étape suivante est l'adjonction d'un second médicament par voie orale, ou d'une insuline basale. Il n'y a pas de recommandations uniformes sur le meilleur médicament à ajouter à la metformine. Avantages et désavantages de chaque médicament doivent être considérés pour chaque patient.

S'il n'y a pas de baisse significative de la glycémie après association d'un deuxième médicament, et après en avoir évalué l'observance, ce médicament doit être remplacé par un autre ayant un mécanisme d'action différent.

3.3. PASSAGES À L'INSULINE

Le passage à l'insuline est la réponse la plus efficace devant une bithérapie qui ne permet plus d'atteindre les cibles de glycémie fixées. L'ajout d'un troisième médicament (trithérapie) est souvent beaucoup moins efficace que l'insuline. En effet, le diabète est une maladie associée à une perte progressive de la fonction cellulaire bêta avec installation à plus ou moins lent terme d'une insulino-pénie. De nombreux patients, tout particulièrement ceux avec une longue durée de maladie, auront besoin à la fin d'être traités par insuline.

Notons que l'insulinothérapie définitive est indiquée aussi en cas de contre-indications aux antidiabétiques oraux (en particulier l'insuffisance rénale chronique ou l'insuffisance hépatique sévère).

En première intention, une insuline basale seule est habituellement ajoutée. L'insuline basale permet une couverture en insuline relativement uniforme le jour et la nuit, principalement pour contrôler la glycémie en période interprandiale et durant le sommeil en supprimant la production hépatique du glucose. L'insulinothérapie basale repose sur l'utilisation des insulines d'action intermédiaire ou des analogues de l'insuline à action longue. L'insuline est habituellement débutée à des doses faibles (par exemple de l'ordre de 0,1 à 0,2 u/kg/j), puis la plupart des patients peuvent recevoir une éducation qui leur permet de titrer leur propre dose d'insuline.

L'option de l'introduction d'une insuline prandiale est envisagée lorsque l'excursion glycémique postprandiale devient importante. Les insulines utilisées sont des insulines rapides ou des analogues rapides. Le contrôle des glycémies postprandiales peut s'effectuer selon deux méthodes. La première, consiste à introduire une insulinothérapie de type « basal-bolus », associant une insuline rapide ou un analogue rapide de l'insuline administrée avant un ou plusieurs repas à l'insuline basale qui est poursuivie. Une approche plus progressive consiste à introduire une insuline prandiale avant le repas responsable de la plus importante excursion glycémique postprandiale. Ultérieurement, le même principe sera appliqué en introduisant une deuxième injection avant le repas qui reste responsable de l'excursion glycémique la plus marquée. Enfin, une troisième injection sera introduite au dernier repas.

Il est important de noter que l'autosurveillance glycémique est indispensable pour titrer les insulines dans ces schémas élaborés.

3.4. INSULINOTHÉRAPIE TRANSITOIRE

L'insuline peut être indiquée transitoirement chez le diabétique de type 2 dans les situations suivantes :

- Affection intercurrente grave : infections (pneumopathie, pyélonéphrite...)
- Complication métabolique aiguë : décompensation cétosique ou hyperosmolaire
- Traitement hyperglycémiant (corticoïdes)
- Grossesse
- Intervention chirurgicale

4. STRATÉGIE DU TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 1

Le traitement du diabète insulino-dépendant repose sur l'insulinothérapie.

4.1. INSULINOTHÉRAPIE

L'insulinothérapie vise à reproduire au mieux l'insulino-sécrétion physiologique en associant à une imprégnation insulinaire basale minimale, stable et prolongée, des pics insuliniques élevés aussi brefs que possible aux moments des repas suffisants pour contrer l'effet hyperglycémiant des repas et suffisamment brefs pour éviter les hypoglycémies à distance.

A. SCHÉMA D'INSULINOTHÉRAPIE PAR MULTI-INJECTIONS

Le schéma d'insulinothérapie par multi-injections ou « basal-bolus » permet au mieux de reproduire l'insulino-sécrétion physiologique. Ce schéma comporte une injection d'insuline rapide ou d'un analogue rapide avant chacun des 3 principaux repas, assurant l'insulinisation postprandiale (insuline prandiale) et une insulinothérapie basale reposant sur l'utilisation des insulines d'action intermédiaire ou des analogues de l'insuline à action longue.

B. INSULINOTHÉRAPIE SOUS-CUTANÉE PAR POMPE À INSULINE EXTERNE

Une pompe externe est un pousse-seringue miniature, portable et programmable. Elle contient un réservoir d'insuline. L'insuline utilisée est un analogue rapide de l'insuline.

L'insuline est administrée en continu 24 h/24 h. Ce débit de base a pour but de maintenir les glycémies normales et stables durant les périodes où le patient est à jeun, notamment entre les repas. Avant chaque repas, le patient déclenche manuellement des injections d'insuline (bolus) dont le but est d'obtenir un bon contrôle des glycémies postprandiales.

4.2. TRAITEMENT NON INSULINIQUE

A. ÉDUCATION

L'éducation d'un diabétique de type 1 comprend plusieurs volets :

- Éducation nutritionnelle
- Éducation technique : technique d'injection, sites d'injection, conservation de l'insuline (voir annexes)
- Conduite à tenir devant une hypoglycémie ou une hyperglycémie (voir annexe)
- Conduite à tenir en cas d'affection intercurrente.
- Conduite à tenir en cas de décompensation cétosique du diabète

B. ACCOMPAGNEMENT ET SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE

Le soutien psychologique est indispensable surtout que le diabète de type 1 est souvent diagnostiqué à l'âge de l'adolescence. L'apparition d'une maladie chronique au cours de cette période de la vie caractérisée par des changements physiques et psychiques peut entraîner l'apparition de troubles du comportement.

C. ACTIVITÉ PHYSIQUE

L'activité physique permet en plus de son action sur l'équilibre glycémique, une amélioration du bien-être physique et psychique des patients diabétiques de type 1 qui sont souvent jeunes et actifs.

L'activité physique expose principalement à deux risques :

- L'hyperglycémie sévère chez un patient avec un diabète déséquilibré
- L'hypoglycémie

Pour prévenir le risque d'hyperglycémie, l'activité physique doit être pratiquée chez des patients ayant un équilibre glycémique relativement bon.

Pour prévenir l'hypoglycémie, le patient diabétique doit apprendre à adapter ses doses d'insuline et son alimentation en fonction de l'activité physique (réduction des doses d'insuline, augmentation des apports glucidiques).

5. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

5.1. SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Le patient diabétique doit consulter son médecin traitant chaque trois mois.

Cette consultation comprend trois volets, l'Interrogatoire, l'examen physique et l'analyse des résultats biologiques.

Le médecin doit interroger son patient sur la qualité de son régime alimentaire, la régularité de son activité physique, l'adhérence à son traitement ainsi que la fréquence et la gravité des hypoglycémies.

L'examen physique comprend au minimum la prise du poids, la mesure de la tension artérielle et la recherche de lipodystrophies pour les patients sous insuline.

Le bilan biologique comprend au minimum une glycémie à jeun et une HbA1c.

5.2. L'AUTOSURVEILLANCE GLYCÉMIQUE

L'autosurveillance glycémique est indiquée chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline. Elle est indispensable pour les diabétiques de type 2 sous multi-injection d'insuline et les diabétiques de type 1.

La mesure des glycémies capillaires est effectuée quotidiennement par le patient à partir du prélèvement d'une goutte de sang, obtenue par microponction digitale. Elle nécessite l'utilisation de lecteur de glycémie et de bandelettes adaptées à chaque lecteur.

La Fréquence de l'autosurveillance est au moins de 4 fois par jour (préprandial et coucher). L'autosurveillance glycémique peut être aussi effectué en postprandiales (2 heures après chaque) et parfois à 3 h du matin.

Le report régulier des mesures glycémiques sur un carnet de surveillance est un élément essentiel de la surveillance du traitement. Il permet au patient et à son médecin d'analyser les résultats obtenus au cours des derniers jours ou semaines et d'adapter le traitement de manière efficace.

5.3. LA SURVEILLANCE DES CORPS CÉTONIQUES

La recherche de corps cétoniques dans les urines au moyen de bandelettes réactives est indiquée en cas d'hyperglycémie franche (glycémie > 3 g/l). Le but étant de dépister un cétose diabétique à son début avant l'apparition de l'acidose métabolique.

6. CONCLUSION

L'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps.

Le diabète de type 2 est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiénodétectiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.

La metformine est le médicament de première intention en monothérapie pour le traitement du diabète de type 2. L'insuline est le traitement de choix lorsque les traitements oraux ne permettent pas d'atteindre l'objectif glycémique.

Le schéma « basal-bolus » permet au mieux de reproduire l'insulino-sécrétion physiologique chez le diabétique de type 1.

LA CONSERVATION DE L'INSULINE

- L'insuline est stable à 25 °C pendant 24-36 mois. Il n'est donc pas nécessaire de garder le flacon que l'on utilise au réfrigérateur, contrairement aux notions admises.
- En revanche, les réserves d'insuline doivent être conservées entre 2 et 15 °C, mais elles ne doivent pas être congelées.
- Le coton et l'alcool ne sont pas indispensables à la technique d'injection. Une peau propre suffit.

SYMPTÔMES ET SIGNES DE L'HYPOGLYCÉMIE

1. Symptômes et signes neurovégétatifs
Palpitations; tremblements; sueurs palmaires; sueurs diffuses; piloérection; pâleur; fringales.
2. Signes et symptômes de neuroglycopénie :
 - Ralentissement intellectuel
 - Troubles de la vue (diplopie, perte de la vision des couleurs, perte de la vision de profondeur du champ, ou au contraire éloignement des objets, points brillants devant les yeux, flou Visuel)
 - Troubles de la parole; Troubles de l'équilibre; Mouvements anormaux; Convulsions;
 - Crises d'épilepsie; Troubles du comportement; Syndrome confusionnel;
 - Troubles de l'humeur, plus souvent à type de tristesse ou d'angoisse;
 - Confusion;
 - Coma

TECHNIQUE D'INJECTION DE L'INSULINE

- La peau et les mains doivent être propres.
- Observer et palper les zones d'injection à la recherche de bosses, creux, induration (signe de lipodystrophies), hématome et douleur (signes d'injection intramusculaire),
- Pour une meilleure reproductibilité de l'action de l'insuline, garder le même site d'injection pour un même horaire de la Journée tout en respectant l'espacement de deux travers de doigt entre chaque point d'injection.
- Lorsqu'une activité sportive est programmée, éviter de piquer la zone en regard du muscle sollicité (privilégier la région périombilical).
- L'insuline doit être utilisée à température ambiante (à sortir du réfrigérateur au moins 1 heure avant l'injection). Une insuline entamée pourra être conservée à température ambiante au maximum 4 semaines. Les réserves seront mises au réfrigérateur entre 2 ° et 8 °C (attention au risque de destruction à la congélation et température supérieure à 40 °C).
- Remettre en suspension les cartouches/flacons/stylos, de NPH/prémélangés/lentes, en roulant ou agitant lentement de haut en bas :
 - 20 fois pour les cartouches;
 - 10 fois pour les flacons jusqu'à ce que l'insuline soit parfaitement homogène.
- Pour les stylos, placer la nouvelle aiguille qui sera changée dans la mesure du possible à chaque injection, et purger le système. Pour éviter les bulles d'air, ne pas laisser l'aiguille entre deux injections.
Attention, un stylo ne peut en aucun cas être utilisé par plusieurs patients
- L'insuline doit être injectée en sous-cutanée. Afin de respecter cette règle primordiale, la prescription de la longueur de l'aiguille et de l'angle d'injection sera faite après appréciation de l'épaisseur du tissu sous-cutané.

LES HYPOTHYROIDIES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Reconnaître les signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie.
- 2- Confirmer le diagnostic d'hypothyroïdie.
- 3- Distinguer sur des arguments biologiques l'hypothyroïdie périphérique (ou primaire) de l'hypothyroïdie centrale (ou secondaire).
- 4- Réunir les arguments cliniques et biologiques permettant d'orienter le diagnostic étiologique d'une hypothyroïdie.
- 5- Connaître les particularités de l'hypothyroïdie chez l'enfant en fonction de l'âge.
- 6- Préciser les modalités du traitement et de surveillance d'une hypothyroïdie en fonction du terrain et de l'étiologie de l'hypothyroïdie.

Les connaissances préalables requises

- 1- Anatomie-Histologie de la glande thyroïde
- 2- La Synthèse des hormones thyroïdiennes
- 3- La régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes
- 4- Les effets des hormones thyroïdiennes

INTRODUCTION

L'hypothyroïdie est une insuffisance en hormones thyroïdiennes. C'est une endocrinopathie fréquente, sa prévalence est de l'ordre de 1 à 2 %. L'hypothyroïdie est plus fréquente chez la femme (10 fois plus fréquente que chez l'homme) et dans les zones carencées en iode et d'endémie goitreuse. Le tableau clinique chez l'adulte est insidieux. Elle se voit à tout âge avec un pic de fréquence vers la cinquantaine. La forme néonatale touche 1 sur 3000 à 5000 nouveau-nés. Le diagnostic est biologique et simple.

Chez le nouveau-né et l'enfant, le diagnostic doit être le plus précoce possible du fait des complications psychomotrices et intellectuelles irréversibles en cas de retard de prise en charge.

Le traitement de l'hypothyroïdie doit être prescrit à vie avec une surveillance régulière

1. DEFINITION :

L'hypothyroïdie est une insuffisance de sécrétion des hormones thyroïdiennes due à une anomalie primitive du fonctionnement de la glande thyroïde ou secondaire à une insuffisance hypothalamo-hypophysaire.

2. ETIOPAHOGENIE:

2.1. MÉCANISMES DE L'HYPOTHYROIDIE :

A. L'HYPOTHYROIDIE PÉRIPHÉRIQUE OU PRIMAIRE : Par altération de la glande thyroïde. Elle peut être congénitale ou acquise.

B. L'HYPOTHYROIDIE CENTRALE OU SECONDAIRE : par défaut de stimulation de la glande thyroïde par l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothyroïdie centrale est due à une anomalie hypophysaire ou hypothalamique (déficit en TSH ou en TRH).

2.2. CONSÉQUENCE DE L'HYPOTHYROÏDIE :

- Un état d'hypométabolisme touchant toutes les fonctions physiologiques.
- Accumulation de substance mucopolysaccharides hydrophile à l'origine d'une infiltration myxœdémateuse, absente en cas d'hypothyroïdie centrale.
- Arrêt de la croissance des os longs avec dysgénésie épiphysaire en cas d'hypothyroïdie survenue en prépubertaire.
- Hyperprolactinémie en cas d'hypothyroïdie périphérique par la stimulation de la sécrétion hypothalamique de TRH

3. CLINIQUE : TYPE DE DESCRIPTION : HYPOTHYROÏDIE PÉRIPHÉRIQUE ÉVOLUÉE DE L'ADULTE :

3.1. MANIFESTATION CUTANÉO-MUQUEUSE ET PHANÉRIENNES :

A. LE MYXŒDÈME :

Principale manifestation de la maladie. C'est une infiltration cutanéomuqueuse ne prenant pas le godet, entraînant :

- un visage arrondi en pleine lune, avec paupières enflées, lèvres épaissies, comblement des creux sus-claviculaires et axillaires.
- des mains et pieds infiltrés, doigts boudinés
- une macroglossie par à l'infiltration de la langue
- une voix rauque par infiltration du larynx et des cordes vocales
- un ronflement par une infiltration des voies aériennes supérieures et de la voile du palais
- des bourdonnements d'oreilles et une hypoacousie par infiltration de l'oreille moyenne.

B. LES TROUBLES CUTANÉS ET PHANÉRIENS :

- Peau sèche, écailleuse froide par baisse de la sécrétion sudoripare et sébacée
- Teint caroténémique cireux des paumes des mains et des plantes des pieds par baisse de la transformation des caroténoïdes en vitamine A.
- Cheveux secs clairsemés, sourcils raréfiés (signe de la queue du sourcil)
- Dépilation pubienne et axillaire
- Ongles mincis cassants

C. ÉPANCHEMENTS DES SÉREUSES :

- Péricardite
- Pleurésie
- Ascite...

3.2. SIGNES D'HYPOMETABOLISME :

A. LES SIGNES GÉNÉRAUX :

- Ralentissement psychomoteur : asthénie physique avec lenteur et limitation des activités, asthénie psychique et intellectuelle avec troubles de la mémoire et de l'attention, un désintérêt, une somnolence diurne, troubles de l'humeur et tendance dépressive.
- Frilosité.
- Prise de poids en rapport avec l'infiltration cutanéomuqueuse.

B. TROUBLES CARDIOVASCULAIRES :

- Bradycardie sinusale, assourdissement des bruits du cœur
- Tendance à l'hypotension artérielle
- La diminution du débit cardiaque et de la consommation d'oxygène du myocarde. Ceci peut masquer une insuffisance coronaire qui devient symptomatique lors de la mise en route du traitement.

C. TROUBLES NEUROMUSCULAIRES : Conséquence de l'hypométabolisme et du myxœdème.

- Diminution de la force musculaire prédominant aux racines des membres (signe du tabouret)
- Ralentissement des réflexes ostéotendineux (lenteur de la décontraction)
- Syndrome du canal carpien (par infiltration du canal carpien)
- La dysarthrie responsable du débit lent et monotone de la parole
- Paresthésie des extrémités et neuropathies périphériques : rares

D. TROUBLES DIGESTIFS :

- Anorexie
- Constipation et ballonnement abdominal

E. MANIFESTATIONS ENDOCRINIENNES :

- Chez l'homme : baisse de la libido, dysfonction érectile, infertilité
- Chez la femme : baisse de la libido, frigidité, trouble des règles (spanioménorrhée, aménorrhée, parfois ménorragies), infertilité, fausses couches spontanées, parfois syndrome d'aménorrhée-galactorrhée secondaire à une hyperprolactinémie
- Insuffisance surrénalienne fonctionnelle par baisse de la sécrétion du cortisol.

4. EXAMENS PARACLINIQUES :

4.1. RETENTISSEMENT DE L'HYPOTHYROÏDIE :

A. ECG : bradycardie sinusale, microvoltage, aplatissement ou inversion des ondes T diffuses dans toutes les dérivations.

B. RADIOGRAPHIE DU THORAX ET ÉCHOGRAPHIE CARDIAQUE : cardiomégalie par infiltration du péricarde

C. BIOLOGIE :

- anémie de tout type : normochrome normocytaire par baisse de la production de l'érythropoïétine, hypochrome microcytaire par baisse de l'absorption du fer et par la tendance hémorragique, ou macrocytaire par déficit en folates ou anémie de Biermer associée à l'hypothyroïdie.
- Hypercholestérolémie avec augmentation du LDLc par diminution des récepteurs du LDL. Parfois hypertriglycéridémie
- Hyponatrémie de dilution (surtout en cas d'hypothyroïdie centrale)
- Élévation des enzymes musculaires : CPK et LDH
- Hyperuricémie par réduction de l'excrétion rénale et du métabolisme de l'acide urique.

4.2. CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC :

Le dosage de la TSH est l'examen de première intention. Il montre un taux de TSH élevé dans les hypothyroïdies périphériques.

La FT4 (Free T4) ou T4 libre est diminuée de manière plus ou moins importante selon la sévérité de l'hypothyroïdie. Ainsi, le dosage de la FT4 se justifie pour évaluer le degré de carence hormonale.

La FT4 n'a d'intérêt dans la détection de l'hypothyroïdie que lorsqu'on suspecte une hypothyroïdie centrale. Dans ce cas, La TSH peut être basse, normale, voire discrètement augmentée en association avec une FT4 diminuée.

Le dosage de la FT3 (free T3) n'a pas d'intérêt ni pour le diagnostic ni pour la surveillance.

5. ÉTIOLOGIES DES HYPOTHYROÏDIES :

5.1. LES HYPOTHYROÏDIES PÉRIPHÉRIQUES :

A. LES THYROÏDITES AUTO-IMMUNES :

- **Thyroïdite lymphocytaire chronique (TLC) :** C'est une maladie auto-immune spécifique d'organe, nécessitant une prédisposition génétique et un dysfonctionnement immunitaire. C'est la première cause d'hypothyroïdie chez la femme. La thyroïde est le siège d'une infiltration lymphoplasmocytaire diffuse. Sur le plan clinique, on distingue la forme avec goitre (**thyroïdite de Hashimoto**) et la forme atrophique (**myxœdème idiopathique**). Le diagnostic repose sur la présence d'un titre très élevé d'anticorps anti-thyroperoxydase (ATPO). L'aspect échographique est hypoéchogène et hétérogène en damier. La TLC reste asymptomatique dans 54 % des cas. Elle évolue vers l'hypothyroïdie définitive dans 40 % des cas. Une courte phase d'hyperthyroïdie peut précéder l'hypothyroïdie; elle passe souvent inaperçue.
- **Thyroïdite lymphocytaire subaiguë :** L'hypothyroïdie est souvent transitoire, mais peut évoluer vers la chronicité dans 20 %. Cette thyroïdite peut survenir dans l'année qui suit le post-partum (thyroïdite du post-partum) ou en dehors du post-partum (thyroïdite silencieuse)

B. AUTRES THYROÏDITES :

- **Thyroïdite subaiguë de De Quervain :** peut évoluer vers une hypothyroïdie dans 5 % des cas.
- **Thyroïdite de Reidel :** L'hypothyroïdie survient dans 3 % des cas. Elle traduit l'infiltration fibreuse complète du parenchyme thyroïdien.

C. LES HYPOTHYROÏDIES IATROGÈNES :

- **La chirurgie :** Thyroïdectomie totale ou subtotale par résection thyroïdienne complète ou développement de thyroïdopathie sur le moignon restant.
- **L'iode radioactif :** pour maladie de Basedow ou goitre multinodulaire toxique. L'hypothyroïdie est un effet secondaire attendu. Sa fréquence est d'environ 60 % à un an.

- **L'irradiation cervicale externe** : L'hypothyroïdie est fréquente au décours d'une irradiation cervicale pour lymphome ou cancer ORL. Le risque d'hypothyroïdie est fonction de la dose administrée et l'âge du patient. Elle est due soit à la destruction de la glande soit à l'induction d'une thyroéopathie auto-immune par l'irradiation.
- **Causes médicamenteuses** :
 - **Iode** : L'apport massif en iode peut bloquer l'organification de l'iode. Une hypothyroïdie survient si l'échappement normal à cet effet (Effet wolf chaikoff) ne se produit pas. Ces hypothyroïdies induites par l'iode révèlent le plus souvent une thyroéopathie auto-immune sous-jacente. Le médicament le plus fréquemment en cause est l'amiodarone. Après l'arrêt de l'amiodarone, la régression de l'hypothyroïdie n'est pas constante. Les produits de contraste iodés peuvent également être en cause d'une surcharge iodée.
 - **Le lithium** : utilisé dans le traitement des psychoses maniaco-dépressives. Comme l'iode, Le lithium peut révéler une thyroéopathie auto-immune.
 - **Les Cytokines** : utilisées essentiellement dans le traitement des hépatites chroniques virales. L'hypothyroïdie est la conséquence d'une exacerbation d'une thyroïdite auto-immune latente.
 - **Les antithyroïdiens de synthèse** : en cas de surdosage ou traitement inadapté à l'évolution de la maladie.

D. CAUSES PLUS RARES :

- **Maladies infiltratives de la thyroïde** : Lymphomes, sarcoïdose, amylose...
- **Mutation du récepteur de la TSH** : exceptionnelle, responsable d'une résistance à la TSH
- **Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes** : affection rare, secondaire à une mutation du récepteur aux hormones thyroïdiennes
- **Hypothyroïdie congénitale** :
 - **Agénésie thyroïdienne (athyréose)** : le dépistage de fait souvent à la période néonatale (déficit immédiatement décelable)
 - **Ectopie thyroïdienne** : par anomalie de migration de la thyroïde. La localisation la plus habituelle est la base de la langue (dans le canal thyroglosse).
 - **Troubles de l'hormonogénèse** : constituent 10 % des hypothyroïdies congénitales. L'hypothyroïdie est associée à un goitre volumineux, homogène ou nodulaire.

5.2. LES HYPOTHYROÏDIES CENTRALES :

Sont beaucoup plus rares que les hypothyroïdies périphériques. Elles s'intègrent généralement dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire globale. Les signes d'hypothyroïdie sont discrets sans infiltration cutanéomuqueuse, sans goitre. À la biologie, l'hyponatrémie est plus profonde. Le taux de FT4 diminué contraste avec un taux bas ou normal de TSH. Toutes les causes d'insuffisance antéhypophysaires peuvent être en cause (cf. mini module : L'insuffisance antéhypophysaire)

6. COMPLICATIONS :

6.1. LES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES :

- Troubles de la conduction** : par infiltration des voies de conduction à type de : blocs de branche, bloc auriculo-ventriculaire, rares et régressifs sous traitement substitutif
- Insuffisance coronaire** : plus fréquente que dans la population générale, secondaire à l'hypercholestérolémie et l'anoxie tissulaire. Elle est souvent asymptomatique du fait de la diminution du débit cardiaque et de la consommation en oxygène du myocarde. Le traitement substitutif risque de démasquer cette insuffisance coronaire.
- Péricardite et myocardite myxœdémateuses** : généralement bien tolérées. La tamponnade et l'insuffisance cardiaque sont rares.

6.2. LE COMA MYXŒDÉMATEUX :

Il s'agit d'une complication rare et grave, mortelle une fois sur 2. Il complique surtout l'hypothyroïdie non diagnostiquée de la femme âgée. Il est déclenché par le froid, les infections broncho-pulmonaires, la prise de sédatifs et de tranquillisants. Il se manifeste par :

- Des troubles de la conscience plus ou moins profonds (coma calme sans signes de localisation)
- Une Hypothermie centrale sévère
- Une bradycardie, une hypotension artérielle
- Des troubles de la ventilation avec risque d'obstruction des voies aériennes supérieures
- Hyponatrémie majeure, parfois hypoglycémie

6.3. LE SYNDROME D'APNÉE DE SOMMEIL :

Il se manifeste par des ronflements nocturnes, des éveils en sursaut et une somnolence et asthénie diurne. Il est expliqué par l'infiltration de la muqueuse des voies aériennes supérieures. Il expose à un risque de morbidité cardiovasculaire et de mort subite. Le dosage de la TSH doit être demandé chez un patient consultant pour ce trouble.

7. FORMES CLINIQUES :

7.1. FORMES SELON LE TERRAIN :

A. FORME DE L'ENFANT :

Les étiologies sont dominées par les causes congénitales. L'hypothyroïdie peut être transitoire à la naissance par le passage transplacentaire d'anticorps anti-récepteurs de la TSH de type bloquant d'origine maternelle ou des antithyroïdiens de synthèse pris par la mère ou alors par carence iodée.

Le tableau clinique varie selon l'âge d'installation du déficit thyroïdien. Chez le nouveau-né, l'hypothyroïdie peut se manifester par : un cri rauque, une constipation, une prolongation de l'ictère néonatal, une peau sèche, un élargissement des fontanelles, une hernie ombilicale et un caractère endormi. Souvent le nouveau-né ne présente pas de signes spécifiques, d'où l'intérêt du **dépistage systématique** de l'hypothyroïdie à la naissance. Le dépistage se fait par le dosage de la TSH entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de vie (TSH normale < 15mUI/ml à J3 de vie). En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers un tableau associant un retard statural dysharmonieux, un retard de la maturation osseuse et une débilité mentale irréversible.

B. FORME DE LA FEMME ENCEINTE :

Les signes cliniques de l'hypothyroïdie peuvent être confondus avec des signes accompagnant la grossesse (prise de poids, somnolence, constipation). L'hypothyroïdie expose à des complications maternelles comme la pré-éclampsie, l'anémie, l'avortement, hémorragie du post-partum et fœtales comme la mort fœtale in utero, le retard de croissance intra-utérin et les anomalies de développement cérébral. En effet, le fœtus est dépourvu de thyroïde fonctionnelle jusqu'à la 13^{ème} semaine de vie intra-utérine.

7.2. HYPOTHYROÏDIE INFRA-CLINIQUE OU FRUSTE :

C'est la forme symptomatique la plus fréquente de l'hypothyroïdie. Elle est définie par une TSH élevée avec une FT4 normale. Elle est paucisymptomatique, voire asymptomatique. Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés chez ces patients sont des troubles psychologiques, une asthénie et une hypofertilité. Les signes biologiques sont dominés par les troubles lipidiques et l'anémie. L'évolution peut se faire vers une hypothyroïdie patente.

8. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

8.1. SYNDROME DE BASSE T3 :

Il s'agit d'un mécanisme adaptatif d'épargne énergétique au cours des affections sévères aiguës ou chroniques ou chez les personnes âgées. La T3 diminue suite à l'inhibition de la monodésiodase. Le syndrome de basse T3, basse T4 se voit dans des situations encore plus sévères par inhibition de l'axe thyroïdienne.

8.2. LES FAUSSES ÉLÉVATIONS DE LA TSH :

Insuffisance rénale chronique, prise de clonidine, d'antagonistes dopaminergiques.

9. TRAITEMENT :

9.1. OBJECTIFS :

- Dans l'hypothyroïdie périphérique :
 - Chez l'enfant et l'adulte jeune : normaliser la TSH
 - Chez le sujet âgé ou coronarien : viser une FT4 normale, car un surdosage expose au risque de fibrillation auriculaire ou de décompensation de l'insuffisance coronaire
- Dans l'hypothyroïdie centrale : normaliser la FT4

9.2. MOYENS :

A. L-THYROXINE (LT4):

- Demi-vie de l'ordre de 8 jours, préférée à la LT3 dont la demi-vie est plus courte
- Une prise par jour, absorption digestive meilleure à jeun
- La dose prescrite est en fonction de la sévérité de l'hypothyroïdie, de l'objectif thérapeutique et du poids du patient. La posologie varie entre 50 et 200 µg.
- On utilise :
 - LEVOTHYROX* (Cp à 25, 50, 75, 100 µg)
 - L-THYROXINE* (Cp à 100 µg, gouttes à 5 µg, Ampoules à 200 µg)

B. L-TRIODOXYTHYRONINE (LT3) : La LT3 (Cynomel* Cp à 25 µg) rarement utilisé, non disponible en Tunisie.

9.3. INDICATIONS :

A. SUJET JEUNE, INDEMNÉ D'INSUFFISANCE CORONAIRE :

La posologie initiale est de 50 µg de LT4 par jour. Elle sera augmentée par paliers de 25 µg tous les 7 à 15 jours jusqu'à atteindre une TSH normale.

B. SUJET ÂGÉ OU ATTEINT D'INSUFFISANCE CORONAIRE :

La posologie initiale est plus faible : 25 µg voire 12,5 µg par jour. La majoration de la posologie doit être plus lente, par paliers de 12,5 µg ou 25 µg tous les mois, après un examen clinique recherchant un angor et un ECG. Une hospitalisation peut s'avérer nécessaire chez les patients les plus fragiles pour la surveillance clinique et électrocardiographique.

C. INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE ASSOCIÉE : Il faut commencer par substituer l'insuffisance surrénalienne, car le stress apporté par la substitution thyroïdienne peut entraîner une décompensation surrénalienne. En cas d'insuffisance hypophysaire, les deux substitutions peuvent être simultanées.

D. HYPOTHYROÏDIES INDUITES PAR L'IODE ET LE LITHIUM :

Si le médicament responsable peut être arrêté et que l'hypothyroïdie est modérée, on attend l'élimination du médicament. Mais dans le cas de l'amiodarone, cette élimination peut durer plusieurs mois. Si le médicament ne peut être arrêté, le traitement substitutif est indiqué avec les mêmes règles habituelles de prudence.

E. HYPOTHYROÏDIE DE L'ENFANT :

Le traitement substitutif est une urgence, la dose chez le nouveau-né est de 10 µg/kg par jour (gouttes). La posologie est adaptée ensuite aux résultats de la TSH. Les besoins diminuent progressivement avec l'âge (4 µg/kg par jour chez un enfant de 4 ans, 2,5 µg/kg par jour chez le grand enfant)

F. LA FEMME ENCEINTE :

Les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent au cours de grossesse. Il faut donc augmenter la dose dès le début de la grossesse avec surveillance de la TSH tous les 2 mois. L'allaitement est autorisé.

G. LE COMA MYXŒDÉMATÉUX :

- Prise en charge en réanimation : réchauffement, libération des voies aériennes supérieures, au besoin, ventilation assistée, restriction hydrique en cas d'hyponatrémie, traitement antibiotique en cas de foyer infectieux.
- Hydrocortisone par voie IV
- Fortes doses de LT4 : dose de charge de 300 à 500 µg de LT4 en IV, relayée par 100 à 200 µg par jour per os.

H. HYPOTHYROÏDIE INFRACLINIQUE : Le traitement n'est pas systématique. Il est indiqué chez les enfants et la femme enceinte, en présence de symptômes cliniques, de goitre, d'anticorps antithyroïdiens positifs ou dans un contexte d'infertilité.

9.4. LA SURVEILLANCE :

- Clinique : poids, évolution de l'asthénie, tolérance coronarienne, ECG systématique avant chaque palier chez les patients fragiles.
- Biologique : dosage de TSH ou de FT4 toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à l'obtention de l'objectif recherché. Des dosages plus fréquents sont inutiles, car une hormonémie stable n'est pas obtenue avant un mois. Une fois le traitement d'entretien établi, dosage annuel de la TSH (ou de la FT4 si l'objectif est de normaliser la FT4 et non la TSH). La FT4 sera dosée en cas d'hypothyroïdie centrale (avant la prise matinale de la L-thyroxine), son taux doit se situer dans la moitié supérieure des valeurs usuelles du dosage.

10. CONCLUSION :

L'hypothyroïdie est une endocrinopathie fréquente. Le diagnostic biologique est simple. En dehors du contexte de thyroïdectomie, les étiologies sont dominées par les thyroïdites auto-immunes. Le traitement substitutif est un traitement à vie avec une surveillance au long cours. Ce traitement est particulièrement urgent chez l'enfant pour préserver le pronostic statural et mental.

LES HYPERTHYROIDIES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Expliquer l'étiopathogénie des hyperthyroïdies.
- 2- Réunir les éléments anamnestiques, cliniques et para cliniques permettant de poser le diagnostic positif d'une hyperthyroïdie
- 3- Reconnaître les différentes complications pouvant survenir chez un hyperthyroïdien
- 4- Poser le diagnostic étiologique d'une hyperthyroïdie en se référant aux données cliniques et les examens complémentaires appropriés
- 5- Préciser les particularités cliniques, paracliniques et évolutives de l'hyperthyroïdie chez la femme enceinte, et les sujets âgés
- 6- Préciser les modalités et les indications thérapeutiques des hyperthyroïdies
- 7- Surveiller à court et à long terme les patients traités pour une hyperthyroïdie

Connaissances préalables requises

Cours de physiologie thyroïdienne

Activités d'apprentissage

Examiner des patients porteurs d'hyperthyroïdie

INTRODUCTION

L'hyperthyroïdie (HT) est définie par l'augmentation d'hormones thyroïdiennes. Il s'agit d'une endocrinopathie fréquente ; elle touche 1 % de la population, avec une prédominance féminine (10 femmes pour 1 homme). Elle est responsable de manifestations cliniques multiples regroupées sous le terme de thyrotoxicose auxquelles s'associent des signes variés selon l'étiologie. L'étiologie la plus fréquente est la maladie de Basedow. Elle peut être révélée par des complications pouvant être redoutables notamment cardiaques, osseuses et rarement une crise aiguë thyrotoxique.

1. PHYSIOPATHOLOGIE :

1.1. MÉCANISMES :

L'excès de sécrétion d'hormones thyroïdiennes peut être dû à :

- * une hyperstimulation de la glande thyroïde par :
 - des auto-anticorps stimulants dirigés contre le récepteur de la TSH (R-TSH) : des anticorps anti récepteurs de la TSH (maladie de Basedow),
 - de l'hCG (thyrotoxicose gestationnelle transitoire),
 - un excès de TSH (adénome hypophysaire à TSH)
 - ou une mutation activatrice du récepteur de la TSH (nodule toxique)
- * un excès d'apport en iode
- * une lyse des thyrocytes avec libération d'hormones thyroïdiennes (thyroïdites)

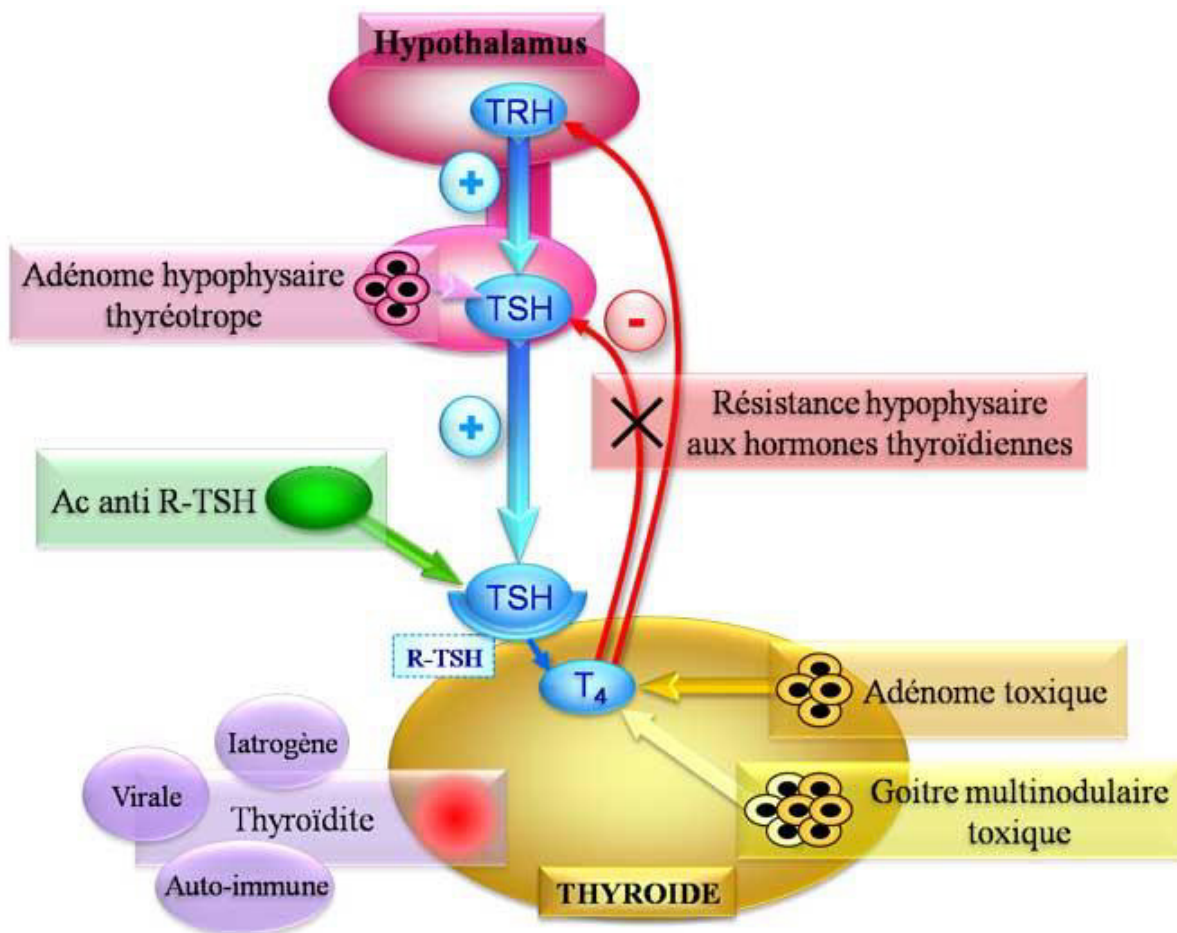
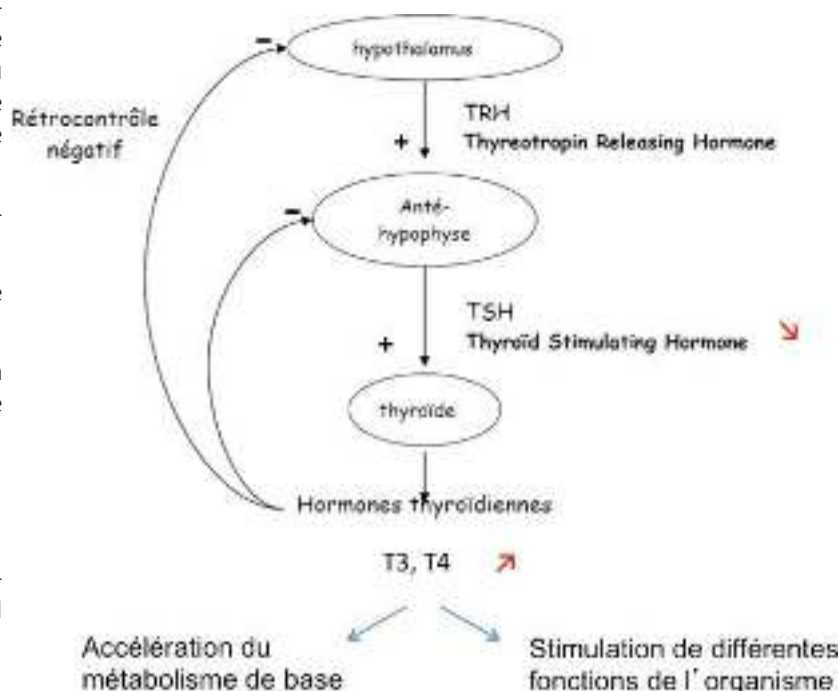


Figure 1 : Mécanisme des hyperthyroïdies

1.2. CONSÉQUENCES :

- Effets généraux : Augmentation du métabolisme de base avec augmentation de la production de chaleur, d'énergie et de la consommation d'oxygène.
- Effets tissulaires spécifiques :
 - o Cardiovasculaire: vasodilatation (récepteurs musculaires lisses), augmentation de la contractilité cardiaque (effet inotrope positif) et de la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif), d'où augmentation du débit cardiaque
 - o Système nerveux: effet sur le développement neuronal du fœtus, hypersensibilité au système nerveux sympathique (au niveau de la paupière supérieure est à l'origine de signes oculaires : rétraction de la paupière supérieure)
 - o Osseux : augmentation du remodelage osseux
 - o Stimulation de la lipogenèse et de la lipolyse au profit de cette dernière
 - o Stimulation de la protéolyse o stimulation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse avec augmentation de la glycémie
 - o Accélération du transit
 - o Hyperfiltration glomérulaire
- L'excès d'hormones thyroïdiennes Rétro-contrôle négatif sur la sécrétion de la TSH hypophysaire : freinage de la TSH



2. CLINIQUE

2.1. SYNDROME DE THYROTOXICOSE

Le terme de thyrotoxicose désigne l'ensemble des manifestations en rapport avec l'excès d'hormones thyroïdiennes.

A. SIGNES GÉNÉRAUX

- Asthénie
- Amaigrissement : pratiquement constant malgré un appétit augmenté ou conservé.
- troubles vasomoteurs : thermophobie, bouffées de chaleur, hypersudation.

B. SIGNES CARDIOVASCULAIRES

- Palpitations, dyspnée d'effort.
- Tachycardie de repos régulière, permanente, sinusale aggravée par l'effort ou les émotions.
- Le pouls est ample, bondissant avec une hyperpulsatilité des gros axes artériels
- Augmentation de l'intensité des bruits du coeur («éréthisme»)
- Elévation de la PA systolique avec élargissement de la différentielle.
- L'ECG confirme le caractère sinusal de la tachycardie

C. TROUBLES NEUROMUSCULAIRES ET PSYCHIQUES

- Agitation, hypercinésie, nervosité, irritabilité, troubles du sommeil, hyperémotivité.
- Fatigabilité anormale, faiblesse musculaire et amyotrophie diffuse, en particulier au niveau des ceintures (signe du tabouret).
- Tremblement des extrémités, fin, rapide, régulier, aggravé par l'émotion.
- Réflexes ostéotendineux vifs, hyperkinétiques.

D. AUTRES :

- Signes de dysrégulation thermique thermophobie avec hypersudation, mains chaudes et moites
- prurit
- Troubles digestifs : accélération du transit intestinal
- Syndrome polyuro-polydipsie discret par l'hyperfiltration glomérulaire
- Rétraction de paupière supérieure ; asynergie oculopalpébrale
- Troubles sexuels :
- Chez l'homme : gynécomastie rare
- Chez la femme : baisse de la libido, oligoaménorrhée

2.2. SIGNES D'ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE

A. INTERROGATOIRE : on recherchera la prise de produits iodés, une augmentation récente du volume de la glande thyroïde, un épisode infectieux oropharyngé ayant précédé les signes d'hyperthyroïdie, une gêne oculaire ou un accouchement récent.

B. EXAMEN DE LA GLANDE THYROÏDE

Permet de rechercher :

- Un goitre et de déterminer ses caractéristiques : la consistance, la sensibilité, le caractère vasculaire.
- Un ou plusieurs nodules.

C. SIGNES OCULAIRES : orientant vers une maladie de Basedow

3. EXAMENS PARACLINIQUES

3.1. BIOLOGIE NON SPÉCIFIQUE :

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

- Hypcholestérolémie
- Leuco-neutropénie avec lymphocytose relative

- Anémie (souvent hypochrome microcytaire), sans carence martiale avec parfois une pseudo polyglobulie (augmentation de la masse sanguine) ou une microcytose isolée
- Elévation des enzymes hépatiques
- Diminution du cholestérol et des triglycérides
- Elévation de la calcémie, augmentation de l'ostéocalcine sérique et des phosphatases alcalines, liée à l'accroissement du remodelage osseux
- Troubles de la tolérance glucidique ou aggravation d'un diabète associé

3.2. CONFIRMATION : repose sur les dosages hormonaux

A- LE DOSAGE DE LA TSH SÉRIQUE :

Il est à réaliser en 1^{ère} intention. Elle constitue le test le plus sensible et le plus spécifique des dysfonctions primitivement thyroïdiennes.

Dans les formes typiques d'hyperthyroïdie, la concentration de TSH est basse. (normale = 0,20 à 3,5 µUI/ml)

B- LE DOSAGE DE LA T4 LIBRE (FT4) ET/OU DE LA T3 LIBRE (FT3):

Permet d'apprécier l'importance de la thyrotoxicose. Il est demandé en deuxième intention en fonction du résultat de la TSH et du contexte clinique.

3.3. EXAMENS D'ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE :

Seront demandés selon l'orientation clinique.

- Dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (ATPO) : si l'origine auto-immune est suspectée.
- Dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH : si une maladie de Basedow est suspectée.
- Échographie thyroïdienne : demandée en cas de goitre ou de nodule.
- Scintigraphie thyroïdienne au technétium ou à l'iode : permet une étude fonctionnelle de la glande thyroïde et ainsi de déterminer l'étiologie de l'hyperthyroïdie.

4. ÉTIOLOGIES

4.1. MALADIE DE BASEDOW

C'est la cause la plus fréquente des hyperthyroïdies (60 à 70 %). Elle touche surtout la femme (8 fois sur 10) jeune.

Il s'agit d'une maladie auto-immune survenant sur un terrain génétiquement prédisposé comme l'atteste la plus grande fréquence des haplotypes HLA A1 B8 DR3 et la plus grande fréquence des pathologies auto-immunes chez le patient et sa famille. Un facteur déclenchant tel qu'un choc émotionnel peut être retrouvé. Elle est caractérisée par la présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH de type stimulant. C'est une maladie qui évolue par poussées entrecoupées de rémissions.

Outre les signes de thyrotoxicose, elle associe :

- **Un goitre** de volume variable, diffus, homogène, indolore, de consistance élastique et vasculaire avec un frémissement ou un 'thrill' à la palpation et un souffle systolo-diastolique à l'auscultation.

- **Une orbitopathie ou ophtalmopathie Basedowienne** : est très évocatrice. Elle est expliquée par la présence de récepteurs de la TSH au niveau des tissus orbitaires sur lesquels vont se fixer les anticorps anti-récepteurs de la TSH ce qui est responsable de phénomènes inflammatoires (hypertrophie des muscles oculomoteurs, de la graisse et du tissu conjonctif orbitaire). Le patient peut se plaindre de larmoiement, sensation de grains de sable dans les yeux, photophobie, strabisme. L'Examen recherchera :

Cette ophtalmopathie est sans relation avec le degré de thyrotoxicose. Elle peut précéder, accompagner ou suivre la thyrotoxicose. Elle peut être aggravée par : le tabac, le traitement de l'hyperthyroïdie par iode radioactif et le passage en hypothyroïdie. Elle comprend :

- o L'exophtalmie : protrusion du globe oculaire, bilatérale mais souvent asymétrique, réductible dans les formes non compliquées, mesurable grâce à l'ophtalmomètre de Hertel

- o Des signes inflammatoires : OEdème des paupières, hyperhémie conjonctivale, chémosis avec larmoiement, prurit oculaire et photophobie

- **La dermopathie («myxoedème pré tibial»)** : elle est exceptionnelle et spécifique de la maladie de Basedow. Elle se manifeste par un placard rouge, surélevé et induré de la face antérieure des jambes, parfois des chevilles.

- **Une acropathie** (hippocratisme digital).

Lorsqu'existent le goitre et des manifestations oculaires spécifiques, le diagnostic de maladie de Basedow est évident. Dans les autres cas, le diagnostic repose sur :

- Le dosage des anticorps anti récepteur de la TSH

- L'échographie, montrant une glande globalement hypoéchogène et très vascularisée
- La scintigraphie, montrant une hyperfixation diffuse et homogène de l'isotope. Celle-ci n'est pas indispensable dans les formes typiques.

4.2. AUTRES HYPERTHYROIDES D'ORIGINE AUTOIMMUNE :

- Hashitoxicose : La thyroïdite de Hashimoto (thyroïdite lymphocytaire chronique) Elle peut rarement être responsable dans sa phase initiale d'une hyperthyroïdie. Le goitre est irrégulier et ferme. Il est d'aspect hypoéchogène hétérogène et pseudonodulaire à l'échographie. Les anticorps anti-récepteur de la TSH sont négatifs et les anticorps anti thyroperoxydase (ATPO) sont fortement positifs.
- La thyroïdite lymphocytaire subaiguë du post partum : C'est une variété de thyroïdite auto-immune d'évolution subaiguë. Elle touche environ 5% des femmes dans les semaines suivant l'accouchement. Elle peut passer inaperçue ou se manifester par une hyperthyroïdie transitoire. La glande est hypoéchogène à l'échographie et les ATPO sont positifs. La scintigraphie est blanche. L'évolution se fait vers une hypothyroïdie transitoire mais parfois définitive. La thyroïdite du post partum peut récidiver après chaque grossesse. Une thyroïdite subaiguë d'origine auto-immune peut être également observée en dehors du post-partum (thyroïdite lymphocytaire subaiguë sporadique ou silencieuse).

4.3. HYPERTHYROÏDIES ADENOMATEUSES

La pathologie nodulaire thyroïdienne existe dans les régions carencées en iode. La pathologie nodulaire « toxique » se manifeste à un âge plus avancé que la maladie de Basedow et se traduit par un syndrome de thyrotoxicose sans atteinte oculaire.

A. NODULE TOXIQUE

Il s'agit d'un nodule hyperfonctionnel, autonome.

Il est plus fréquent chez la femme et se voit à tout âge, avec un maximum entre 40 et 50 ans. Le nodule est généralement palpable. Il est chaud et extensif à la scintigraphie.

B. GOITRE MULTINODULAIRE TOXIQUE

Il se voit chez les sujets âgés. Il touche 9 femmes pour 1 homme. Il s'agit d'une hyperthyroïdie qui apparaît sur un goitre multinodulaire ancien. L'examen clinique montre un goitre multinodulaire (GMN), confirmé par l'échographie. La scintigraphie montre un ou plusieurs nodules chauds (toxiques).

4.4. HYPERTHYROÏDIE PAR SURCHARGE IODÉE

Elle est secondaire à la prise de produits riches en iode tels que : l'amiodarone (Cordarone*) ou les produits de contraste radiologiques. Ces produits peuvent être responsables d'une hyperthyroïdie par un mécanisme lésionnel ou fonctionnel.

- 1er mécanisme (Type I ou forme fonctionnelle): fréquent dans les zones d'apports iodés faibles. Il s'agit d'une hyperthyroïdie liée à l'augmentation de la synthèse et la sécrétion d'hormones thyroïdiennes suite à un apport brutal d'iode chez des patients ayant une pathologie thyroïdienne sous-jacente. La thyroïde est dystrophique et hypervascularisée à l'échographie et la scintigraphie montre des zones de fixation au niveau des structures actives malgré la saturation.

- 2ème mécanisme (Type II ou forme lésionnelle) : elle est liée à l'effet toxique de l'iode sur les thyrocytes entraînant une lyse des cellules thyroïdiennes et une thyroïdite. La thyroïde est d'aspect clinique normal, l'échographie montre une glande hypoéchogène et homogène et la scintigraphie est blanche (absence totale de fixation de l'iode).

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire (prise de produits iodés), une thyrotoxicose pure (sans ophtalmopathie).

4.5. AUTRES CAUSES D'HYPERTHYROÏDIE

A. THYROTOXICOSE FACTICE

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

B. L'ADÉNOME HYPOPHYSIAIRE THYRÉOTROPE (À TSH) est exceptionnel. Il est caractérisé par une FT4 élevée et une TSH normale ou élevée.

C. LA THYROTOXICOSE GESTATIONNELLE TRANSITOIRE : elle apparaît au cours du premier trimestre de la grossesse et est due à l'effet TSH-like de l'hCG (par analogie de structure). Elle disparaît au cours du deuxième trimestre.

5. ÉVOLUTION – COMPLICATIONS

L'évolution est en général favorable dans les formes reconnues précocement et correctement traitées. En l'absence de traitement, l'évolution peut se faire vers l'aggravation et l'apparition de complications.

5.1. LES COMPLICATIONS CARDIAQUES : C'EST LA CARDIOTHYRÉOSE

Il s'agit des complications cardiaques de l'hyperthyroïdie. Elle peut être grave et révélatrice de la maladie. Elle touche surtout les sujets âgés ou ayant une cardiopathie antérieure. Elle peut se manifester par :

A. LES TROUBLES DU RYTHME

Sont fréquents (1/3 des cas). Il peut s'agir d'extrasystoles ou de fibrillation auriculaire avec arythmie complète, permanente ou paroxystique.

B. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Elle peut être à prédominance droite avec débit cardiaque élevé ou normal, ou d'emblée globale évoquée devant des œdèmes, hépatomégalie ou reflux hépato-jugulaire.

C. DECOMPENSATION D'UNE INSUFFISANCE CORONARIENNE :

L'hyperthyroïdie ne crée pas la maladie mais peut l'aggraver du fait de l'augmentation du débit cardiaque et des besoins en oxygène du myocarde.

5.2. L'OPHTALMOPATHIE SÉVÈRE OU MALIGNNE

L'exophtalmie peut être sévère avec inocclusion des paupières, pouvant aboutir à une subluxation des globes oculaires, avec un risque d'ulcération de la cornée, d'abcès de la cornée pouvant entraîner une panophtalmie et une fonte purulente de l'œil.

Une névrite optique (par compression ou étirement du nerf optique) peut aussi menacer le pronostic visuel. La paralysie des muscles oculomoteurs peut entraîner une fixité des globes oculaires.

5.3. LA CRISE AIGUË THYROTOXIQUE

C'est une complication rare, mais grave avec un taux de décès de 20 %. Elle survient chez un hyperthyroïdien méconnu ou en post-opératoire chez les malades mal préparés ; elle est due à une libération massive d'hormones thyroïdiennes.

Elle se traduit par une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie pouvant mettre en jeu le pronostic vital :

- hyperthermie majeure : associée à des sueurs profuses et à une déshydratation
- troubles cardiovasculaires (tachycardie sinusale supérieure à 140/min, fibrillation- auriculaire)
- troubles neuropsychiques: agitation, psychose, coma
- atteinte digestive : vomissements, diarrhée aggravant la déshydratation secondaire à l'hyperthermie et l'hyperpersudation

Elle peut conduire à l'insuffisance cardiaque, au collapsus cardiovasculaire et au coma.

5.4. OSTÉOPOROSE

Elle est due à l'action ostéoclastique prédominante des hormones thyroïdiennes. Elle concerne en particulier les femmes ménopausées ayant une hyperthyroïdie ancienne, non ou mal traitée.

6. FORMES CLINIQUES

6.1. FORMES SYMPTOMATIQUES

A. FORMES FRUSTES

Les signes cliniques de thyrotoxicose ne sont pas évidents. La FT4 est dans les limites supérieures de la normale et la TSH est freinée.

B. FORMES AVEC PRÉDOMINANCE D'UN SYMPTÔME

- Forme psychique
- Forme musculaire
- Forme digestive
- Forme cachectisante
- Forme avec prise de poids.

6.2. FORMES ASSOCIÉES :

La maladie de Basedow peut s'associer à d'autres pathologies auto-immunes telles que : la myasthénie, le vitiligo, l'anémie de Biermer, le diabète de type 1, l'insuffisance surrénalienne.

6.3. FORMES SELON LE TERRAIN

A. CHEZ LE NOUVEAU-NÉ: Elle est rare. Le nouveau-né d'une mère Basedowienne peut présenter une hyperthyroïdie transitoire de quelques semaines par le passage transplacentaire des anticorps maternels.

B. CHEZ L'ENFANT: L'hyperthyroïdie est rare avant la puberté. Elle se caractérise par une accélération de la croissance staturale et une agitation psychomotrice responsable de difficultés scolaires.

C. CHEZ LA FEMME ENCEINTE: Il y a un risque d'avortement, d'hypotrophie et de prématurité.

L'hyperthyroïdie au cours de la grossesse est soit due à une thyrotoxicose gestationnelle (2% des grossesses) ou à une maladie de Basedow (0,2% des grossesses).

- La thyrotoxicose gestationnelle transitoire : Elle est due à l'effet stimulant de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) sur le récepteur de la TSH (effet « TSH-like » de l'hCG). Elle passe souvent inaperçue mais peut parfois nécessiter une hospitalisation. Elle se manifeste au premier trimestre de la grossesse par des signes d'hyperthyroïdie (tachycardie, nervosité excessive...) et s'accompagne dans les formes sévères de vomissements («hyperemesis gravidarum»). Les anticorps antithyroïdiens sont négatifs ce qui permet de la distinguer de la maladie de Basedow. Elle régresse spontanément à la 2ème partie de la gestation parallèlement à la baisse physiologique de l'hCG.

- La Maladie de Basedow chez la femme enceinte : Le passage transplacentaire d'anticorps peut créer une hyperthyroïdie foetale et néonatale. C'est pour cela qu'il faut une surveillance échographique de la thyroïde foetale mensuelle à partir de 18 semaines d'aménorrhée si les anticorps anti récepteurs de la TSH sont positifs. Ces anticorps doivent être recherchés même en cas de maladie de Basedow traitée avant la grossesse par IRA ou chirurgie.

D. FORMES DU SUJET ÂGÉ :

La thyrotoxicose peut évoluer à bas bruit et se manifester uniquement par une altération importante de l'état général, avec fonte musculaire sévère, cachexie et insuffisance cardiaque («forme apathique»). Le tableau clinique peut être trompeur car certains signes de la thyrotoxicose peuvent être mis sur le compte de la sénescence comme le tremblement, la labilité de l'humeur, l'atteinte cardiaque ou osseuse. Une thyrotoxicose, même minime et peu symptomatique, peut être responsable de troubles du rythme et/ou une insuffisance cardiaque chez le sujet âgé. Il faut donc penser à cette affection dans ces situations. Il s'agit le plus souvent d'un goitre multi-nodulaire toxique ou d'un adénome toxique

7. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

7.1. DEVANT LES SIGNES CLINIQUES :

- L'hypoglycémie : évoquée devant les signes adrénergiques, mais ces signes surviennent par paroxysmes. La glycémie au doigt est basse.
- Le phéochromocytome : évoqué devant la présence de signes adrénergiques. Cependant, ces signes surviennent par paroxysmes et sont associés à une HTA. Les dérivés méthoxylés sont élevés.
- La dystonie neurovégétative : peut être discutée devant la présence de palpitations, hyper sudation, tremblement des extrémités. Cependant, à l'examen, les mains sont froides.
- La périménopause : devant la présence de bouffées de chaleur.

7.2. DEVANT UNE EXOPHTALMIE :

- Les fausses exophtalmies : la forte myopie
- devant une exophtalmie bilatérale : histiocytose X
- devant une exophtalmie unilatérale : tumeur orbitaire d'origine musculaire, vasculaire, graisseuse ou du nerf optique. Le diagnostic repose sur l'imagerie orbitaire ; tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique.

8. TRAITEMENT

8.1. BUTS : rétablir l'euthyroïdie et traiter les signes associés et les complications de l'hyperthyroïdie.

8.2. MOYENS THÉRAPEUTIQUES

A. TRAITEMENT MÉDICAL :

a.1. Traitement non spécifique :

- Repos et sédatifs :

Repos physique, éviter le stress, un sédatif ou un anxiolytique est éventuellement prescrit.

- **Bêta- bloquants :**

Le propranolol (Avlocardyl*40, Normocardil*40) : bêta-bloquant qui diminue les signes adrénergiques (palpitations, sueurs, tremblements) et diminue la conversion périphérique de T4 en T3. La dose est fonction de la fréquence cardiaque. La posologie recommandée est entre 60 à 160 mg/jour en 3 à 4 prises. Il faut respecter les contre-indications (Asthme, bloc auriculo-ventriculaire).

- **Corticoïdes : permettent de réduire la conversion périphérique de T4 en T3. Ils sont utilisés en cas d'hyperthyroïdie sévère ou résistante aux antithyroïdiens de synthèse.**

- **contraception efficace chez la femme.**

a.2. Les antithyroïdiens de synthèse (ATS)

Les ATS inhibent la synthèse des hormones thyroïdiennes par l'inhibition de la thyroperoxydase enzyme clé dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. L'effet est obtenu après un délai de 10 à 15 jours. Il s'agit de :

- **Carbimazole (Néomercazole*)** : comprimés à 5 et 20 mg

- **Thiamazole (Thyrozol*)** : comprimés à 10 et 20 mg

- **Benzyl-thiouracile (Basdène*)** : comprimés à 25 mg

Les effets secondaires sont : réactions allergiques, troubles digestifs, hépatite cholestatique, leuconéutropénie, aplasie médullaire d'où la nécessité d'un contrôle régulier de l'hémogramme. Si les polynucléaires neutrophiles sont < 1200/mm³, il faut arrêter les ATS.

Modalités de traitement par les ATS :

Traitement d'attaque pendant 4 à 8 semaines : ATS à pleine dose:

- Basdène* 9 à 12 comprimés fractionnés en trois ou quatre prises quotidiennes ou

- Néomercazole* 20 2 comprimés par jour ou

- Thyrozol* 20 2 comprimés par jour.

puis **traitement d'entretien** : une fois que la FT4 est normalisée, la posologie est réduite progressivement tout en maintenant une FT4 normale.

Les ATS sont utilisés :

- en préparation à la chirurgie

- ou dans certains cas avant un traitement radical par iode radioactif

- ou comme traitement de la maladie de Basedow.

B. TRAITEMENT RADICAL :

b.1. Traitement chirurgical :

Ne se fait qu'après une préparation médicale correcte ramenant les sujets à l'euthyroïdie. Elle consiste en une thyroïdectomie totale en cas de maladie de Basedow ou de goitre multinodulaire toxique ou en une lobectomie en cas de nodule toxique.

Les risques sont la paralysie récurrentielle et d'hypoparathyroïdie. L'hypothyroïdie est évidemment un but thérapeutique et nécessitera un traitement substitutif.

b.2. Traitement isotopique :

Il a pour but de détruire les zones hyperfonctionnelles de la thyroïde par irradiation interne : administration orale d'une dose d'iode radioactif (iode 131). C'est un traitement simple (qui peut être fait en ambulatoire) et sans danger (pas de risque génétique ou de cancérisation secondaire). Un délai de 1 à 2 mois est nécessaire à son action. Si le patient est sous ATS, ces derniers doivent être arrêtés quelques jours avant la cure pour ne pas entraver l'action de l'iode radioactif.

En cas d'ophtalmopathie Basedowienne sévère et active, la cure d'iode radioactif doit être planifiée et encadrée par une corticothérapie pour éviter l'exacerbation d'une ophtalmopathie.

Contre-indications de l'iode radioactif :

- Grossesse : Une grossesse doit être éliminée avant la cure et une contraception efficace doit être instaurée pendant au

moins 6 mois

- L'allaitement

8.3. INDICATIONS :

Le choix thérapeutique va dépendre de plusieurs facteurs :

- Éléments liés à la maladie elle-même :
 - Intensité de la thyrotoxicose
 - Type et volume du goitre
 - La présence d'une ophtalmopathie ou d'une cardiomyopathie.
- Terrain :
 - Age
 - Grossesse
 - Conditions sociales et professionnelles
 - Souhait du patient.

A. MALADIE DE BASEDOW

Les trois options thérapeutiques sont possibles. Si le traitement médical est choisi, les ATS sont prescrits pendant une durée totale de 18 à 24 mois. En cas d'échec, d'effet indésirable des ATS ou de récurrence de la maladie, on aura recours à la chirurgie ou à l'iode radioactif.

Chez la femme enceinte : les ATS sont prescrits à la plus faible dose permettant de maintenir la FT4 à la limite supérieure de la normale afin d'éviter l'hypothyroïdie fœtale.

B. ADÉNOME TOXIQUE OU GOITRE MULTINODULAIRE TOXIQUE :

Le traitement repose sur la chirurgie ou l'iode radioactif.

C. HYPERTHYROÏDIE INDUITE PAR L'IODE :

Le traitement repose sur l'arrêt de l'apport iodé et selon la sévérité de l'hyperthyroïdie sur les B-bloquants, les ATS et éventuellement des corticoïdes.

D. THYROTOXICOSE PAR THYROÏDITE:

Si le patient est gêné, le propranolol peut être prescrit.

E. TRAITEMENT DES FORMES PARTICULIÈRES

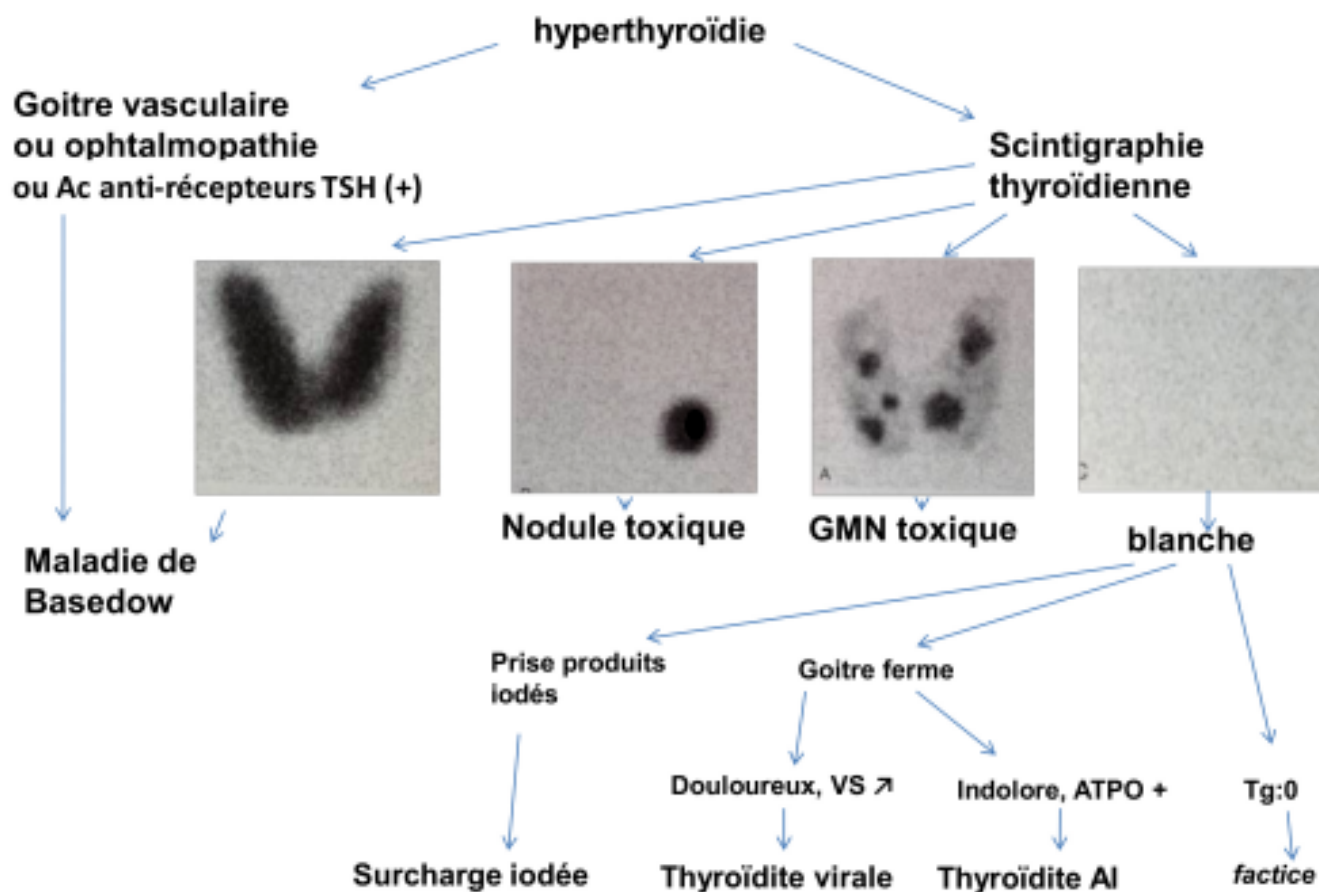
e.1. Cardiomyopathie :

La prise en charge se fera en collaboration avec un cardiologue. Une hospitalisation est souhaitable chez les personnes âgées et/ou dont l'état cardiaque est précaire. En cas de troubles du rythme, le propranolol est le traitement de choix. Les anticoagulants sont nécessaires vu le risque thromboembolique. Les ATS sont prescrits au début puis un traitement radical devra être envisagé, de préférence l'iode radioactif en raison de la gravité de la complication et du terrain. En attendant l'effet de l'iode, il faudra reprendre les ATS.

e.2. La crise aiguë thyrotoxique : nécessite un traitement médical intensif associant propranolol, ATS, corticothérapie, antipyrétique et correction des troubles hydroélectrolytiques

CONCLUSION

L'hyperthyroïdie est suspectée devant des signes fonctionnels et des signes physiques évocateurs. Le diagnostic repose sur le dosage de la FT4 et de la TSH. Les étiologies sont dominées par la maladie de Basedow. Un diagnostic précoce et un traitement adapté permettent d'éviter les complications. Le choix thérapeutique dépendra du terrain, de l'étiologie et des complications de l'hyperthyroïdie.



EVALUATION FORMATIVE

QCM1- Les signes cliniques de la thyrotoxicose sont :

- A- la tachycardie
- B- la constipation
- C- l'amaigrissement
- D- la thermophobie
- E- la somnolence

QCM2 - Au cours de la maladie de Basedow :

- A- l'hyperthyroïdie est franche
- B- le goitre est classiquement vasculaire
- C- la présence de nodules thyroïdiens est fréquente
- D- l'exophtalmie est constante
- E- une prise de Cordarone* est retrouvée à l'interrogatoire

QCM3- Les ATS ont comme effets secondaires :

- a- Une hémolyse
- b- Une insuffisance rénale
- c- Une agranulocytose
- d- Une polynévrite
- e- Une cholestase

QCM4- Le traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode 131 peut être indiqué en cas de :

- a- maladie de Basedow
- b- goitre multinodulaire toxique
- c- thyroïdite
- d- grossesse
- e- surcharge iodée

QCM5- Le traitement chirurgical de la maladie de Basedow :

- A- est la seule alternative thérapeutique
- B- repose sur une thyroïdectomie totale
- C- est indiqué en cas de nodule suspect à l'échographie
- D- ne nécessite aucune préparation médicale préalable
- E- conduit à l'hypothyroïdie définitive

Réponses:
QCM1: A-C-D,
QCM2: A-B,
QCM3: C-E,
QCM4: A-B,
QCM5: B-C-E

GOITRE ET NODULE THYROÏDIEN

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Décrire les mécanismes physiopathologiques de la goîtrogénèse et de la nodulogénèse
2. Reconnaître un goitre par l'examen clinique et en préciser ses caractéristiques.
3. Suspecter par l'examen clinique et les examens paracliniques la malignité d'un nodule thyroïdien
4. Réunir les signes cliniques et para-cliniques permettant le diagnostic étiologique d'un goitre ou d'un nodule.
5. Connaître les risques d'un goitre et d'un nodule.
6. Justifier le traitement freinateur et préciser les modalités du suivi
7. Discuter les indications du traitement chirurgical et connaître ses risques
8. Planifier la surveillance d'un goitre ou d'un nodule selon son étiologie.

Connaissances pré-requises

- Physiologie des hormones thyroïdiennes
- Histologie thyroïdienne

Activité d'apprentissage

- Etudier des cas de goître et de nodules thyroïdiens lors des stages pratiques.

INTRODUCTION

Le goître et le nodule de la thyroïde sont des pathologies fréquentes. Le nodule s'intègre fréquemment dans le cadre d'une dystrophie plurinodulaire du parenchyme thyroïdien. Le risque en est la malignité, la compression et la thyrotoxicose. Cinq pourcent des nodules thyroïdiens sont cancéreux. Ainsi, devant tout goître ou nodule, il faut suivre une démarche diagnostique permettant de déterminer son étiologie et son retentissement.

1. DÉFINITIONS :

Le goitre est défini par une augmentation du volume de la glande thyroïde, qu'elle soit diffuse ou localisée et ceci indépendamment de son étiologie.

Le goitre peut être :

- **Endémique** : quand il touche plus de 10% des sujets d'une population donnée.
- **Sporadique** : quand il survient en dehors d'une région d'endémie.

Le nodule thyroïdien est toute hypertrophie localisée (ou masse) de la glande thyroïde. Il peut être bénin ou malin. De même, il peut être (ou devenir) hyperfonctionnel.

2. EPIDEMIOLOGIE :

Les goitres et les nodules sont des pathologies fréquentes. Elles touchent plus les femmes que les hommes et leurs prévalences augmentent avec l'âge. En Tunisie, la prévalence du goitre est variable selon les régions ; moins de 1% dans les régions non endémiques à plus de 36% dans les régions du nord ouest. Cette prévalence a diminué grâce au programme National d'iodation du sel. La prévalence des nodules thyroïdiens est variable selon le moyen diagnostique utilisé ; 2 à 5 % quand le diagnostic est clinique, 25-50% quand le diagnostic est échographique.

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le trouble initial de la goïtrogenèse est une baisse des capacités de la thyroïde à produire des quantités suffisantes d'hormones thyroïdiennes (T3 et T4 diminuent tout en restant dans les limites normales). Cette incapacité peut être due à :

- un manque d'apport en iode
- des anomalies génétiques des enzymes impliqués dans la synthèse hormonale. Ceci explique le contexte familial.
- des facteurs exogènes qui bloquent l'activité de ces mêmes enzymes, appelés goïtrogènes. Un goïtrogène est une substance capable de provoquer ou de faciliter le développement d'un goitre en bloquant l'activité de certaines enzymes impliqués dans la synthèse de T3 et T4. Un goïtrogène peut être naturel (choux, chou-fleur, navet, manioc, cassave, sorgho, millet...), iatrogène (lithium, fluor, sélénium, antithyroïdiens de synthèse, thiocyanate...) ou toxique (tabac).

L'insuffisance de production hormonale va induire une augmentation de la sécrétion de TSH (qui reste aussi dans les limites de la normale) qui va entraîner à son tour une augmentation du volume de la glande thyroïde.

Par ailleurs, d'autres facteurs de croissance (GH, IGF1, hCG, Epidermal Growth Factor (EGF) et certaines immunoglobulines) peuvent intervenir en stimulant la croissance thyroïdienne.

L'hétérogénéité physiologique du tissu thyroïdien concernant aussi bien ses capacités prolifératives que fonctionnelles est responsable du développement de nodules.

4. CLINIQUE :

4.1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Le goitre ou le nodule peut être découvert par le patient lui-même, par son entourage ou par le médecin. Il peut être révélé par des signes fonctionnels à type de gêne, douleurs cervicales ou signes de compression (dyspnée, dysphagie ou dysphonie). Il peut être découvert lors de l'exploration d'une hyperthyroïdie ou d'une hypothyroïdie. De même, la découverte peut être fortuite à l'occasion d'un examen d'imagerie de la région cervicale (échographie, TDM, IRM...) fait pour autre indication.

4.2. INTERROGATOIRE :

Il permet de préciser :

- L'âge, le sexe, l'origine géographique, les antécédents thyroïdiens personnels et familiaux, les antécédents d'irradiation cervicale, une prise médicamenteuse,
- Les signes fonctionnels locaux (douleur cervicale, signes de compression (dysphagie par compression de l'œsophage, dysphonie par compression du nerf récurrent ou dyspnée inspiratoire voire étouffement en cas de compression de la trachée (les 3D)),
- Une éventuelle augmentation de volume récente,
- la présence d'éventuels signes de dysthyroïdie (hyper ou hypothyroïdie)
- La présence de flushs, c'est à dire de crises vasomotrices avec bouffées de chaleur et palpitation, associés à une diarrhée motrice fera évoquer un cancer médullaire de la thyroïde.

4.3. EXAMEN PHYSIQUE :

L'examen de la thyroïde comprend :

☐ L'inspection de la région cervicale de face et de profil.

☐ La palpation : elle se fait en se plaçant derrière le patient et en lui demandant de déglutir (la glande est mobile à la déglutition). Ceci permet de différencier le goitre des autres masses cervicales : les masses graisseuses, musculaires ou vasculaires qui ne sont pas mobiles à la déglutition. La glande thyroïde est située à la base du cou. La palpation des aires ganglionnaires cervicales suivra l'examen de la glande thyroïde.

Au terme de l'examen clinique, les caractéristiques de la thyroïde seront précisées :

- Stade :

| | | |
|------------------|-----------|----------------------------------|
| Thyroïde normale | Stade OA | non visible, non palpable |
| | Stade OB | non visible, palpable |
| Goitre | Stade I | visible tête en hyper extension |
| | Stade II | visible tête en position normale |
| | Stade III | visible à distance |

- Caractère compressif ou non
- Caractère homogène ou nodulaire. Tout nodule devra être décrit par son siège, sa taille, sa consistance, sa sensibilité et sa mobilité par rapport aux plans superficiels et profonds.
- Consistance : dure, ferme, élastique
- Sensibilité : douloureuse ou non
- Caractère vasculaire : frémissement à palpation, souffle à l'auscultation
- Caractère plongeant : en cas d'impossibilité de palper le pôle inférieur de l'un des lobes.
- Présence d'adénopathies satellites
- La présence de signes d'hypersécrétion hormonale (dysthyroïdie ou flushs et diarrhée).

Les signes cliniques évoquant la malignité sont présentés sur le tableau 1.

5. EXAMENS PARA-CLINIQUES :

5.1. BIOLOGIE :

- La TSH sera demandée à la recherche d'une dysfonction thyroïdienne. Si elle est basse, on complètera par une FT4 (hyperthyroïdie fruste ou franche). Si elle est élevée, on complètera par une FT4 et par les anticorps anti-thyroperoxydase.
- La calcitonine est demandée en cas d'antécédents familiaux de cancer médullaire de la thyroïde, en cas de néoplasie endocrinienne multiple ou en cas de symptomatologie clinique évocatrice.

5.2. ECHOGRAPHIE THYROÏDIENNE

C'est le meilleur examen morphologique de la glande. Il complète l'examen physique.

L'échographie permet de :

- Mesurer les dimensions de la thyroïde et calculer de son volume (hauteur x largeur x épaisseur x 0.52). Le goitre est défini par un volume >18ml chez la femme et > 20ml chez l'homme.
- Décrire son échogénicité, son caractère homogène ou hétérogène et sa vascularisation.
- Rechercher des nodules et de les décrire : siège, dimensions, forme, échogénicité, contours, présence ou non de micro ou de macro calcifications, le type de vascularisation centrale et/ou périphérique et la présence ou non d'adénopathies et leur description. Les nodules seront numérotés et désignés sur un schéma.
- Elle permettra la surveillance.

Les signes échographiques évoquant la malignité sont présentés sur le tableau 1. Le **score EU-TIRADS** (European Thyroid Imaging and Reporting Data System) est un score basé sur les caractéristiques échographiques du nodule (figure 1). Il permet de détecter 96% des carcinomes. Il permet de caractériser un nodule comme très probablement bénin avec un risque d'erreur <2-4%.

5.3. LA CYTOPONCTION THYROÏDIENNE

Il s'agit d'une ponction à l'aiguille fine d'un nodule pour étude cytologique. La cytoponction peut être guidée par la palpation ou mieux écho-guidée. Elle est indiquée en cas de suspicion de malignité d'un nodule à l'échographie (figure 1).

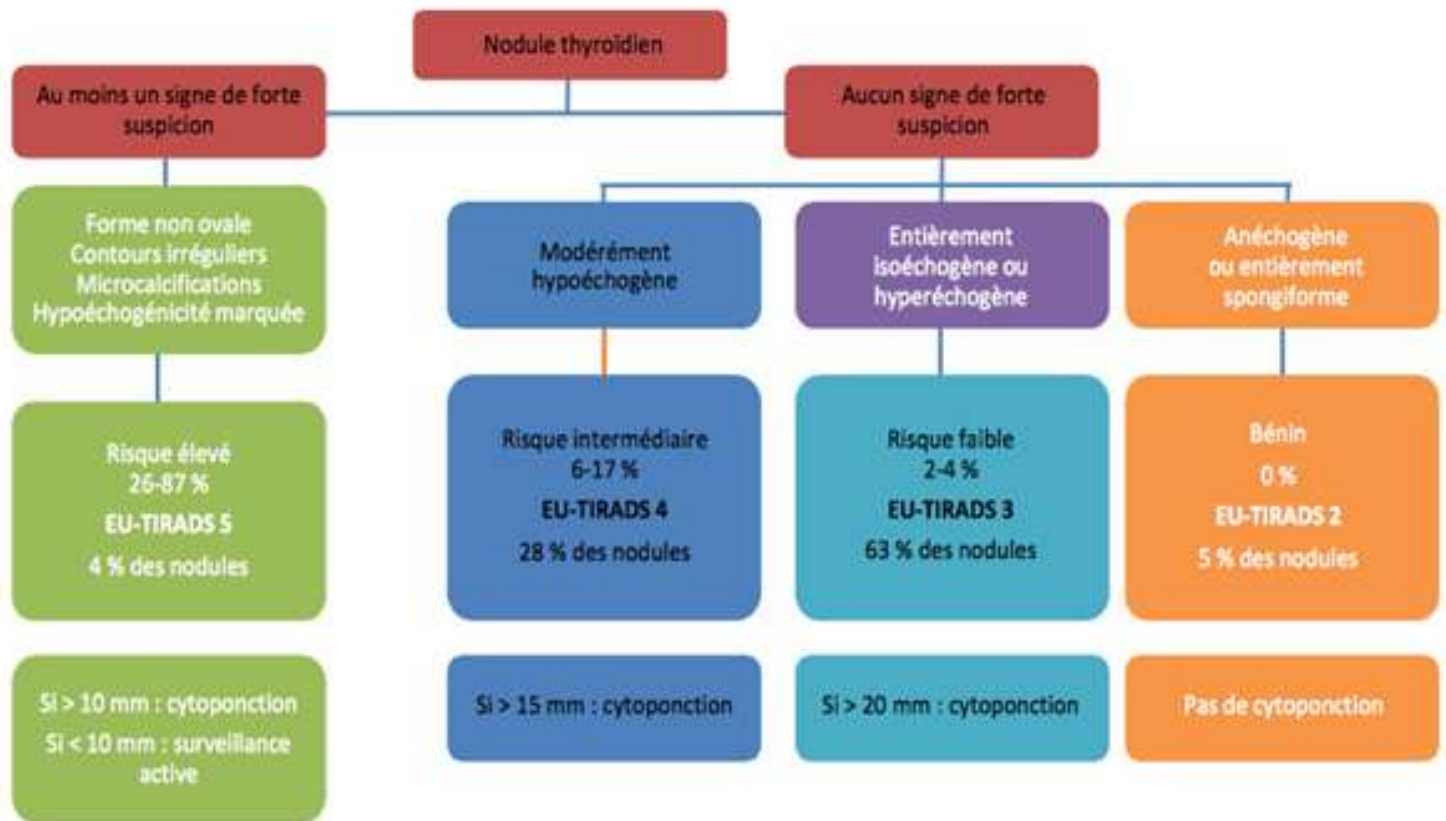


Figure 1 : classification EU-TIRADS

Six types de conclusions sont possibles (classification de Bethesda 2007) :

- non satisfaisant pour le diagnostic,
- lésion bénigne (malignité <1%),
- lésion vésiculaire de signification indéterminée (malignité : 5-10%),
- tumeur vésiculaire ou oncocytaire (malignité : 20-30%),
- lésion suspecte de malignité (malignité : 50-75%),
- lésion maligne (malignité : 100%)

5.4. LA SCINTIGRAPHIE THYROÏDIENNE

Elle peut être indiquée en cas d'hyperthyroïdie (TSH basse) et ceci dans un but étiologique (maladie de Basedow, nodule toxique, goitre multi-nodulaire toxique, surcharge iodée...). (cf : cours hyperthyroïdie).

5.5. RADIOGRAPHIE DU THORAX DE FACE

En cas de goitre volumineux ou plongeant, elle permet de rechercher une déviation ou une compression trachéale.

5.6. TDM OU IRM CERVICO-THORACIQUE

Elles ne sont indiquées qu'en cas de goitre plongeant afin d'évaluer les rapports de la thyroïde avec les structures avoisnantes et ceci dans le cadre du bilan pré-opératoire.

| | | |
|---------------------|--------------------------|---|
| Terrain | Age | < 16 ans ou > 65 ans |
| | Sexe | Masculin |
| | Antécédents personnels | Irradiation cervicale |
| | Antécédents familiaux | Cancer papillaire de la thyroïde CMT ou Néoplasie endocrinienne multiple |
| Signes fonctionnels | Evolution | Apparition récente ou évolution rapide |
| | Signes de compression | Douleurs, dysphagie, dyspnée, dysphonie |
| | Signes évocateurs de CMT | Diarrhée motrice, flush |
| Examen clinique | Taille | > 3-4cm |
| | Consistance/ contours | Dure /irréguliers |
| | Envahissement | Fixé |
| | Compression | Circulation veineuse collatérale |
| | Extension | Adénopathies cervicales : volumineuses, dures, adhérentes, douloureuses. |
| Echographie | Forme | Forme non ovalaire |
| | Echogénicité | Hypoéchogénicité marquée |
| | Contours | Contours irréguliers |
| | Calcifications | Microcalcifications |
| Cytoponction | | Maligne ou suspecte |
| Evolution | | Augmentation de la taille Apparition des signes précédents |

*CMT : cancer médullaire de la thyroïde

TABLEAU 1 : signes de présomption de malignité d'un nodule thyroïdien

6. ETIOLOGIES :

6.1. LE GOITRE SIMPLE :

Le goître simple est un goître qui ne présente ni caractère malin, ni inflammation, ni dysthyroïdie associée. Il est initialement constitué d'une hyperplasie thyroïdienne homogène et tend avec le temps à se remanier par l'apparition de nodules.

6.2. LE GOITRE AVEC HYPERTHYROÏDIE

(cf. cours les hyperthyroïdies)

a. La maladie de Basedow : le goitre est classiquement homogène, élastique et vasculaire.

b. Le nodule toxique : le nodule est généralement palpable et bénin.

c. Le goitre multi-nodulaire toxique : un ou plusieurs nodules sont hyperfonctionnels.

6.3. LE GOITRE AVEC HYPOTHYROÏDIE

(cf. cours les hypothyroïdies)

a. Les troubles de l'hormono-synthèse : associent un goître et une hypothyroïdie évoluant depuis le jeune âge et généralement dans un contexte familial.

b. La thyroïdite chronique de Hashimoto : le goître est ferme hétérogène et indolore. Les anticorps anti-thyroperoxydase sont positifs. Ce goitre évolue vers l'atrophie.

6.4. AUTRES GOITRES

a. La thyroïdite aiguë : correspond à un abcès de la thyroïde. Elle est très rare.

b. La thyroïdite subaiguë ou virale : le goitre, de volume modéré, est très douloureux et s'accompagne de fièvre. La CRP est élevée et la TSH est basse de façon transitoire.

c. Thyroïdite de Riedel : très rare. Il s'agit d'une fibrose extensive bénigne de la glande thyroïde. Elle peut suggérer un cancer anaplasique par le caractère dur de la glande qui peut devenir compressive.

6.5. LE NODULE BENIN

a. Adénomes vésiculaires : colloïdes, macrovésiculaires, microvésiculaires et foëtaux.

b. Kystes simples, kystes hémorragiques (hématocèles)

c. Thyroïdites aiguës, subaiguës ou chroniques : sous forme localisée ou nodulaire.

6.6. LE NODULE MALIN

Le cancer de la thyroïde représente 1% des cancers. La survie à 5 ans est de 94%. La malignité est suspectée sur des signes cliniques et/ou biologiques (calcitonine) et/ou échographiques et/ou cytologiques et confirmée par l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire (tableau 1). Le risque de cancer est similaire qu'il s'agisse d'un nodule solitaire ou s'intégrant dans un goitre pluri-nodulaire.

Formes anatomo-pathologiques (cf. cours anatomo-pathologie) :

-Carcinome papillaire : C'est le cancer de la thyroïde le plus fréquent (70-90 %) et il a le meilleur pronostic. Il métastase essentiellement par voie lymphatique aux ganglions cervicaux en premier lieu. Il est caractérisé sur le plan histologique par son architecture papillaire et par l'aspect en verre dépoli de noyaux cellulaires.

-Carcinome vésiculaire ou folliculaire: Il représente 5 à 15 % des cancers thyroïdiens. Son pronostic est moins bon que celui du cancer papillaire. Il se développe au dépend des cellules folliculaires mais se différencie du cancer papillaire par l'absence de l'architecture papillaire et des caractéristiques nucléaires. Il métastase essentiellement par voie sanguine vers les poumons, le foie et l'os.

-Carcinome médullaire de la thyroïde : il se développe aux dépens des cellules C de la thyroïde qui secrètent la calcitonine. Il est rare ; 4 à 8 % des cancers thyroïdiens. C'est une tumeur non encapsulée, très lymphophile, caractérisée par un stroma amyloïde. Certaines formes sont familiales et rentrent dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples. Il se traduit cliniquement par des flushs et une diarrhée motrice et le taux de calcitonine est élevé.

-Carcinome indifférencié ou anaplasique : Il est rare et de très mauvais pronostic avec une évolution rapidement fatale (en quelques semaines ou mois). Il touche essentiellement les sujets âgés. Le nodule est souvent volumineux dur adhérent et compressif.

-Autres tumeurs malignes : les lymphomes, les métastases.

7.COMPLICATIONS

L'évolution des nodules peut se faire dans 1/3 des cas vers la stabilisation, dans 1/3 des cas vers la régression et dans 1/3 des cas vers l'augmentation de volume.

7.1. LA COMPRESSION :

Le goître peut devenir compressif s'il est très volumineux ou s'il est plongeant. Il se traduit alors par une dysphonie, une dysphagie et/ ou une dyspnée. On peut observer un syndrome cave supérieur par compression veineuse. Ces signes peuvent s'installer de façon progressive ou brutale (en cas d'hémorragie intra-nodulaire). En cas de compression, il faut craindre la dégénérescence maligne.

7.2. L'HYPERTHYROÏDIE

Un nodule peut évoluer vers la toxicité avec une incidence de 4% des nodules /an.

7.3. LA DEGENERESCENCE :

Un nodule bénin à la cytologie restera en règle bénin. Cependant, des faux négatifs à la cytologie sont possibles.

8.TRAITEMENT

8.1. TRAITEMENT MEDICAL

Le traitement par la L-thyroxine est indiqué pour substituer une hypothyroïdie mais peut aussi être indiqué comme traitement freinateur d'un goitre simple ou de nodules thyroïdiens. Dans ces deux dernier cas, l'objectif est de stabiliser ou

de réduire le volume du goître ou du nodule et de prévenir l'apparition de nouveaux nodules. La dose prescrite à visée freinatrice est modérée. La TSH doit être surveillée pour éviter tout surdosage. Elle doit rester dans les limites basses de la normale. C'est un traitement de durée prolongée. Ce traitement est plus efficace en cas de nodule petit, récent et colloïde et en cas de dystrophie thyroïdienne nodulaire. Ce traitement est contre indiqué chez les sujets âgés, si la TSH est déjà basse, chez les sujets présentant une ostéoporose, une pathologie cardiaque ou une affection chronique intercurrente.

Le traitement par anti-thyroïdiens de synthèse peut être indiqué en cas de maladie de Basedow ou en cas de nodule toxique ou de goître multinodulaire toxique et ceci en préparation à la chirurgie ou à un traitement par de l'iode radioactif (cf cours les hyperthyroïdies).

8.2. TRAITEMENT CHIRURGICAL

Il peut s'agir d'une thyroïdectomie totale ou sub-totale. La thyroïdectomie totale est préférée du fait de la fréquence des dystrophies thyroïdiennes et ainsi du risque d'apparition de nouveaux nodules sur le lobe restant. Elle ne se fera qu'en euthyroïdie.

a. Le traitement chirurgical est indiqué en cas de :

- Goitre compressif
- Nodule malin ou suspect de malignité
- Nodule de taille > 40mm.
- Goitres très volumineux inesthétique.

La chirurgie peut aussi être indiquée en cas de maladie de Basedow, nodule toxique ou goitre multinodulaire toxique. (cf cours hyperthyroïdies)

b. Les risques de la chirurgie sont :

L'infection, l'hémorragie, la dysphonie par atteinte des nerfs récurrents, l'hypothyroïdie définitive nécessitant une hormonothérapie substitutive à vie, l'hypoparathyroïdie par atteinte des glandes parathyroïdiennes nécessitant un traitement par calcium et 1 alpha-vitamine D à vie.

8.3. IODE RADIOACTIF (IODE 131*)

Il pourra être indiqué en cas de maladie de Basedow, de nodule toxique ou de goitre multinodulaire toxique. Il faudra s'assurer au préalable de l'absence de nodules suspects ou de la présence d'une grossesse.

Par ailleurs, les cancers bien différenciés de la thyroïde (papillaire et folliculaire) peuvent nécessiter en complément à la chirurgie de fortes doses d'iode 131* afin de détruire d'éventuelles cellules malignes non réséquées.

9. SURVEILLANCE

Elle sera clinique et para-clinique et prolongée.

- Clinique : volume de la thyroïde, taille des nodules, recherche d'adénopathies, signes de dysthyroïdie, signes de compression.
- Para-clinique : TSH, calcémie (post-opératoire), échographie thyroïdienne, et si nécessaire cytoponction.

En l'absence de dysthyroïdie et de contexte infectieux ou néoplasique le premier contrôle (clinique, TSH et échographie) sera pratiqué à 6, 12 ou 18 mois après le bilan initial et ceci en fonction des caractéristiques initiales. Le rythme de surveillance sera par la suite progressivement espacé après 2, 5 et 10 ans.

10. CONCLUSION

Le goitre et le nodule de la thyroïde sont fréquents. Le praticien s'aidera de la clinique, du dosage de la TSH et d'une échographie éventuellement complétée par une cytoponction afin de rechercher une dysthyroïdie, une compression ou une malignité. La prise en charge dépend de l'étiologie. Une surveillance clinique et para-clinique prolongée est nécessaire.

TEST D'AUTO-EVALUATION

Question 1 : Un goître simple est un goître :

- A. Bénin
- B. Sans nodules
- C. Sans hyperthyroïdie
- D. Fréquent dans les zones d'endémie
- E. Dû à la présence d'anticorps anti-thyroïdiens

Réponse :

Question 2 : Les signes échographiques évoquant la malignité d'un nodule sont :

- A. L'hypoéchogénicité marquée
- B. Les contours nets
- C. Forme arrondie
- D. La présence d'une hypervascularisation péri-nodulaire
- E. La présence d'autres nodules thyroïdiens

Réponse :

Question 3 : Le traitement freinateur d'un goître simple :

- A. Est à base de L-Thyroxine
- B. Vise à éviter une augmentation du volume du goître
- C. Est contre-indiqué en cas d'hyperthyroïdie
- D. Est prescrit pendant une année
- E. A pour objectif une TSH inférieure à la normale

Réponse :

Question 4 : Le traitement chirurgical goître est indiqué en cas de :

- A. Echec du traitement freinateur d'un goître multi-nodulaire stade 1.
- B. Nodule classé EU TIRADS 5
- C. Goitre micro nodulaire dans le cadre de la thyroïdite de Hashimoto
- D. Goitre multi-nodulaire
- E. Goitre compressif

Réponse :

Réponses:
Q1 : ACD
Q2 : AC
Q3 : ABC
Q4 : BE

L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant devra être capable de :

1. Justifier le dosage de la calcémie dans un contexte évocateur ou devant des signes non spécifiques d'hypercalcémie.
2. Réunir, devant une hypercalcémie, les éléments cliniques et paracliniques en faveur du diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire.
3. Evoquer le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire devant des manifestations rénales et/ ou osseuses.
4. Rechercher les autres complications de l'hyperparathyroïdie primaire
5. Réunir, devant une hyperparathyroïdie primaire, les éléments cliniques et paracliniques en faveur du diagnostic étiologique
6. Connaître les modalités thérapeutiques d'une hyperparathyroïdie primaire.

Connaissances préalables requises

Régulation du métabolisme phosphocalcique

Activités d'apprentissage

Etudier des cas d'hyperparathyroïdie primaire lors des stages pratiques

INTRODUCTION

L'hyperparathyroïdie HPT primaire est définie par une hypersécrétion autonome de la parathormone (PTH) inappropriée à la calcémie. Elle a pour conséquences une altération du métabolisme phosphocalcique et un retentissement tissulaire de sévérité très variable. L'hyperparathyroïdie primaire est une maladie fréquente et constitue 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 d'hyperparathyroïdie primaire, notamment dans sa forme asymptomatique, est surtout expliquée par l'exploration systématique en routine du métabolisme phosphocalcique. Le risque à court terme est la l'hypercalcémie maligne, rare mais grave.

1. SIGNES CLINIQUES

1.1 PRESENTATION CLINIQUE « CLASSIQUE »

A. SIGNES GÉNÉRAUX : Les signes cliniques de l'HPT primaire sont d'abord ceux de l'hypercalcémie (annexe1) : asthénie, manque d'entrain, fatigue musculaire (à laquelle contribue aussi l'hypophosphorémie).

A ces signes généraux, s'ajoutent des signes osseux, rénaux et articulaires parfois révélateurs, qui constituent déjà des complications de la maladie.

B. LES MANIFESTATIONS OSSEUSES : 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 de von Recklinghausen », devenue maintenant exceptionnelle.

Elle peut se révéler par :

- Des douleurs osseuses
- Des tuméfactions osseuses
- Des fractures spontanées

Le bilan radiologique, qui doit comporter les radiographies du crâne, des mains, du thorax, du rachis et du bassin, peut mettre en évidence :

- Une déminéralisation osseuse diffuse
- Des lacunes sous-périostées,
- Des tumeurs soufflant la corticale
- Un amincissement cortical,
- Des géodes ou des kystes,
- Une chondrocalcinose (calcifications des cartilages articulaires)

Actuellement ces aspects sont devenus rares.

L'hyperparathyroïdie primaire constitue une cause d'ostéopénie ou d'ostéoporose évaluée par l'ostéodensitométrie.

C. LES MANIFESTATIONS RÉNALES : L'hypercalcémie secondaire à l'excès de parathormone va engendrer :

- Une polyurie osmotique
- L'apparition de lithiases rénales caractérisées par des calculs bilatéraux, récidivants et radio-opaques (calciques) pouvant s'exprimer par des coliques néphrétiques et se compliquer d'infections urinaires.
- Des dépôts calciques au niveau du parenchyme rénal : c'est la néphrocalcinose

Ces différentes atteintes peuvent aboutir à une insuffisance rénale chronique.

D. AUTRES MANIFESTATIONS : En plus des manifestations osseuses et rénales, l'HPT peut s'accompagner :

- d'atteinte digestive
 - ulcère
 - pancréatite
- d'atteinte cardiovasculaire :
 - l'hypertension artérielle, fréquente, peut être secondaire soit à l'atteinte de la paroi artérielle (hypercalcémie) ou à l'atteinte rénale
 - raccourcissement de l'espace QT

1.2. FORMES ASYMPTOMATIQUES

Elles sont de loin les plus fréquentes et constituent 80 à 90 % des HPT primaires actuellement diagnostiquées. Elles sont cliniquement non expressives, sans aucune évidence d'atteinte rénale, articulaire ou digestive. Un élément très important de l'évaluation de ces situations est l'appréciation de la masse osseuse en ostéodensitométrie.

2. BIOLOGIE

Le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire est biologique. Il repose sur l'association d'une hypercalcémie à une 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 de 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 doit calculer la calcémie corrigée (annexe 2).

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 au niveau de l'anse de Henlé.

3. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'HPT primaire est à distinguer de :

- HPT secondaire : l'hyperfonctionnement des parathyroïdes est réactionnel à une cause d'hypocalcémie chronique : déplétion en vitamine D, insuffisance rénale chronique.
- HPT tertiaire (ou secondaire autonomisée) : succédant à la situation précédente où 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.

4. DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE

L'imagerie parathyroïdienne a pour intérêt de repérer la (ou les) parathyroïde(s) hyperfonctionnelle(s) responsable(s) de l'HPT primaire pour orienter le geste opératoire. Cependant, la négativité de l'enquête morphologique ne remet pas en cause le diagnostic positif de l'HPT primaire qui a été confirmé par la biologie.

Les explorations radiologiques les plus couramment utilisées et les plus performantes sont l'échographie parathyroïdienne et la scintigraphie parathyroïdienne au SestaMIBI.

5. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

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'HPT primaire sporadique est souvent due à un adénome parathyroïdien unique, parfois à des adénomes multiples, à une hyperplasie des quatre glandes parathyroïdiennes ou au très rare cancer parathyroïdien.
- Formes génétiques d'hyperparathyroïdie primaire :
 - la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1): Hyperparathyroïdie + adénome hypophysaire + tumeur pancréatique
 - la néoplasie endocrinienne multiple de type 2a (NEM2a): Hyperparathyroïdie + cancer médullaire de la thyroïde + phéochromocytome

6. TRAITEMENT

Le traitement d'une hyperparathyroïdie confirmée symptomatique est chirurgical, que la lésion cervicale soit identifiée ou pas en préopératoire, et consiste en:

- L'ablation d'une parathyroïde en cas d'adénome.
- L'ablation de 3 parathyroïdes et la moitié de la 4ème en cas d'hyperplasie.

Une phase de préparation médicale avant la chirurgie peut être nécessaire si l'hypercalcémie est sévère.

Les formes asymptomatiques peuvent être opérées ou surveillées en fonction du contexte.

Le risque post-opératoire immédiat est représenté par l'hypocalcémie transitoire liée à la mise au repos prolongée du tissu parathyroïdien sain. Cette hypocalcémie peut se prolonger pendant plusieurs semaines témoignant d'une reminéralisation intense du squelette réalisant le « hungry-bone syndrome » ou « os avide de calcium ».

L'hypoparathyroïdie peut être définitive si l'exérèse était large ou en cas de lésion vasculaire.

Plus tard, le pronostic reste menacé par la possibilité d'une récurrence de l'HPT ou la survenue d'une autre néoplasie endocrinienne dans le cadre des NEM.

ANNEXES

ANNEXE 1 : LE SYNDROME HYPERCALCÉMIQUE

Signes généraux

Asthénie
Anorexie
Amaigrissement

Signes digestifs

Nausées
Vomissements
Constipation
Douleurs abdominales

Signes neuropsychiques

Céphalées
Syndrome dépressif
Troubles de la concentration et de la mémoire
Aggravation d'un trouble psychique préexistant

Signes cardiovasculaires

Tachycardie
Raccourcissement de l'espace QT (à estimer en fonction du rythme cardiaque)

Signes rénaux

Polyurie osmotique
Polydipsie

ANNEXE 2: FORMULE DE LA CALCÉMIE CORRIGÉE

Calcémie corrigée (mmol/l) = Calcémie mesurée (mmol/l) + 0,02 * (40 – Albumine g/l)

Calcémie corrigée (mg/l) = Calcémie mesurée (mg/l) + 0,8 * (40 – Albumine g/l)

LES HYPOPARATHYROIDIES

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. diagnostiquer une hypocalcémie devant des signes cliniques et biologiques.
2. Évoquer le diagnostic d'hypoparathyroïdie devant une hypocalcémie.
3. Confirmer le diagnostic d'hypoparathyroïdie et éliminer les diagnostics différentiels d'hypocalcémie.
4. Rechercher les principales causes de l'hypoparathyroïdie.
5. Préciser les modalités de traitement d'une hypocalcémie aigue

Connaissances préalables requises

Métabolisme phosphocalcique

Activités d'apprentissage

Etudier des cas d'hypoparathyroidie lors des stages pratiques

INTRODUCTION

L'hypoparathyroidie est une maladie rare. Elle résulte d'une diminution ou de l'absence de sécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH) ce qui a pour conséquence essentielle une hypocalcémie. Les hypoparathyroidies représentent, avec les déficits en vitamine D, les principales causes d'hypocalcémie. L'hypocalcémie aigue est une urgence métabolique qui peut mettre en jeu le pronostic vital et nécessite un traitement urgent.

1. SIGNES CLINIQUES

La symptomatologie des hypoparathyroidies est celle de l'hypocalcémie. 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.

1.1. SIGNES DE L'HYPOCALCÉMIE AIGUE :

L'hypocalcémie sévère (calcémie $<1,8$ mmol/l [70 mg/l]) ou soudaine entraîne une hyperexcitabilité neuromusculaire et myocardique pouvant engager le pronostic vital:

- crises de tétanie, crises convulsives, laryngospasme
- manifestations cardiaques : allongement de l'espace QT, tachycardie ventriculaire, insuffisance cardiaque aiguë

1.2. SIGNES ET COMPLICATIONS DE L'HYPOCALCÉMIE CHRONIQUE :

A. SIGNES D'HYPEREXCITABILITÉ NEUROMUSCULAIRE :

Le patient peut rapporter une faiblesse musculaire, des paresthésies, des crampes, des myalgies.

Deux signes physiques peuvent révéler une tétanie latente :

- le signe de Trousseau : ce signe est induit par une ischémie locale sous l'effet de la compression du bras par un brassard huméral gonflé à 20 mm Hg au-dessus de la pression artérielle systolique pendant 2 minutes ; l'hypocalcémie est responsable d'une contraction de la main, avec les trois premiers doigts en extension, avec le pouce en opposition réalisant « la main d'accoucheur ».
- le signe de Chvostek : correspond à une contraction de la commissure des lèvres provoquée par une percussion de la joue à mi-distance entre le lobule de l'oreille et la commissure, ce signe est peu spécifique.

B. SIGNES NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES :

- Le risque de crise convulsive est augmenté.

- La présence de calcifications cérébrales constitue le syndrome de Fahr. Ces calcifications sont principalement localisées au niveau des noyaux gris centraux.

- la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil, les pertes de mémoire, l'agitation et l'irritabilité.

C. TROUBLES TROPHIQUES :

- peau sèche et squameuse, ongles striés et cassants, cheveux secs et fragiles

- altérations de l'émail dentaire, caries

- cataracte sous-capsulaire

2. BIOLOGIE

• Le diagnostic d'hypoparathyroïdie repose sur l'association d'une hypocalcémie à une PTH inappropriée (basse ou normale). La calcémie doit être corrigée en fonction de l'albuminémie ou la protidémie. L'hypocalcémie est habituellement définie par un seuil $< 2,20 \text{ mmol/l}$ [88 mg/l].

• La phosphatémie est élevée, la calciurie de 24 heures est basse.

3. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

La cause la plus fréquente est l'hypoparathyroïdie post- opératoire, consécutive à une parathyroïdectomie ou à une chirurgie thyroïdienne (thyroïdectomie totale pour maladie de Basedow ou cancer thyroïdien). Elle est due à une lésion anatomique directe des glandes parathyroïdes et/ou à une lésion vasculaire.

Parfois, l'hypoparathyroïdie post- opératoire n'est que transitoire, durant quelques semaines voire quelques mois suivant la chirurgie.

Les autres étiologies de l'hypoparathyroïdie sont résumées en annexe.

4. TRAITEMENT

4.1. TRAITEMENT DE L'HYPOCALCÉMIE AIGUE :

Le traitement de l'hypocalcémie symptomatique est une urgence:

- Hospitalisation
- Administration de calcium par voie intraveineuse lente (200 à 300 mg de Ca-élément en 5 à 10 minutes, soit 2 à 3 ampoules de 10 ml de calcium gluconate à 10 %).
- Puis perfusion de 0,5 à 2 mg/kg par heure de Ca-élément pendant 6 à 8 heures.
- Sous surveillance clinique, biologique et ECG.
- Le traitement est à adapter ensuite en fonction de la calcémie de contrôle.

L'objectif est d'obtenir une calcémie $> 2 \text{ mmol/L}$ ou $> 80 \text{ mg/L}$.

- Une hypomagnésémie associée doit être recherchée et suppléementée.

4.2. TRAITEMENT DE L'HYPOCALCÉMIE CHRONIQUE :

Le traitement de l'hypocalcémie chronique consiste en l'apport de vitamine D active et de calcium par voie orale.

ANNEXE

Les étiologies de l'hypoparathyroïdie :

- Post-chirurgicales (+++)
- Auto-immune (anticorps anti-CaSR*)
- Congénitales, surtout:
 - syndrome de Di George (délétion 22q11)
 - mutations activatrices de CaSR
 - polyendocrinopathie auto-immune de type I (mutation du gène AIRE)
- Post-irradiation
- Infiltrative (maladie de Wilson, hémochromatose secondaire, métastases)

* CaSR : récepteur sensible au calcium

INSUFFISANCES SURRENALIENNES

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de:

1. Réunir les éléments cliniques et paracliniques faisant évoquer le diagnostic d'une insuffisance surrénalienne lente.
2. Confirmer le diagnostic d'une insuffisance surrénalienne.
3. Différencier une insuffisance surrénalienne primaire d'une insuffisance surrénalienne secondaire.
4. Rechercher l'étiologie d'une insuffisance surrénalienne primaire lente.
5. Planifier la prise en charge d'une insuffisance surrénalienne lente.
6. Reconnaître les circonstances de survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë
7. Suspecter le diagnostic d'une insuffisance surrénalienne aiguë chez un patient présentant des troubles digestifs et un collapsus.
8. Commencer la réanimation d'un patient en insuffisance surrénalienne aiguë.

Connaissances préalables requises

- Physiologie des hormones corticosurréniennes
- La biosynthèse des hormones corticosurréniennes

Activités d'apprentissage

- Education d'un patient ayant une insuffisance surrénalienne

DÉFINITIONS :

L'insuffisance surrénalienne est un déficit en hormones de la corticosurrénale: cortisol et/ou aldostérone et/ou androgènes.

L'insuffisance surrénalienne peut être :

- Primaire, en rapport avec une atteinte directe des surrénales (il s'agit le plus souvent d'une atteinte tuberculeuse ou auto-immune), c'est la maladie d'Addison
- Secondaire, en rapport avec un manque de stimulation hypophysaire (déficit en ACTH), c'est l'insuffisance corticotrope. C'est une maladie caractérisée, sur le plan évolutif, par deux formes cliniques :
 - L'insuffisance surrénalienne lente d'installation progressive.
 - L'insuffisance surrénalienne aiguë qui est une urgence médicale.

L'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE LENTE

I) DIAGNOSTIC POSITIF :

1) MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE LENTE:

- Asthénie physique et psychique qui s'accroît au cours de la journée
- Amaigrissement
- Anorexie avec conservation d'une appétence pour le sel
- Troubles digestifs : nausées, vomissement et douleurs abdominales dont la présence doit faire craindre la survenue d'une décompensation aiguë.
- Hypotension artérielle avec surtout une hypotension orthostatique définie par la chute de la TA systolique de 20 mmHg ou plus au passage à l'orthostatisme. Elle peut être ressentie par le malade comme un malaise qui survient au passage en position debout.
- Hyperpigmentation ou Mélanodermie : c'est une pigmentation brune (un bronzage), diffuse qui prédomine aux zones découvertes (exposées au soleil), aux zones normalement pigmentées (aréoles mammaires et organes génitaux externes),

aux plis de flexion des mains et des doigts, aux zones de frottement (bretelles, ceintures) et aux cicatrices.

- Au niveau de la muqueuse buccale (langue, gencives et faces internes des joues et des lèvres) l'hyperpigmentation forme des taches ardoisées.
- Au niveau des ongles, elle forme des stries longitudinales hyperpigmentées.

2) MANIFESTATIONS PARACLINIQUES DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE LENTE :

- L'ionogramme peut être normal, il peut montrer une tendance à l'hyponatrémie et à l'hyperkaliémie avec une natriurèse conservée ou augmentée due à la fuite sodée.
- Tendance à l'hypoglycémie.
- L'hémogramme peut montrer une anémie normochrome normocytaire avec hyperéosinophilie.
- Petit cœur en goutte à la radio du thorax.

3) BILAN HORMONAL DE CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC :

- **Le dosage du cortisol de base à 8 heures** (moment où la concentration est la plus haute de la journée): ce dosage peut conclure à une insuffisance surrénale si la cortisolémie est inférieure à 50 ng/ml (5 µg/dl ou 138 nmol/l). Au contraire l'insuffisance surrénale est éliminée si la cortisolémie de base à 8 heures dépasse 180 ng/ml (18 µg/dl ou 500 nmol/l)

Entre ces deux limites les tests dynamiques sont indispensables.

- **Test au Synacthène® (ACTH synthétique) rapide à 250 µg** (annexe-1) : Ce test repose sur le principe qu'une surrénale normale répond à l'injection d'ACTH par une augmentation de la sécrétion du cortisol.

Le pic de cortisol 60 mn après Synacthène doit dépasser 180 ng/ml (18 µg/dl ou 500 nmol/l). Une réponse insuffisante confirme l'insuffisance surrénalienne. (le test au Synacthène à 1 µg peut être proposé en alternative à celui de 250 µg en cas de manque du produit).

Une réponse normale élimine une insuffisance surrénalienne périphérique (maladie d'Addison). En revanche, lorsque on évoque une insuffisance corticotrope, il faut savoir que le test au Synacthène peut être faussement normal (10 % des insuffisances corticotropes).

- **Test d'hypoglycémie insulinique** : C'est un test de référence en cas d'atteinte centrale car il teste l'ensemble de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

- **Le dosage concomitant de la rénine plasmatique et de l'aldostéone de base** : pour confirmer l'insuffisance minéralocorticoïde, est recommandée en cas d'insuffisance surrénalienne primaire.

II) DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

1) ELEMENTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES D'ORIENTATION ETIOLOGIQUE:

PAR LA CLINIQUE:

L'origine hypothalamo-hypophysaire de l'insuffisance surrénalienne doit être évoquée devant :

- L'absence de mélanodermie : qui est remplacée par une dépigmentation. Cependant, la mélanodermie peut manquer dans certaines formes d'insuffisance surrénalienne primaire d'installation rapide (exemple: Hémorragie surrénalienne).
- L'association à d'autres signes de déficits des autres axes hypophysaires.

PAR LABIOLOGIE:

Dosage du cortisol de base couplé au dosage de l'ACTH à 8 heures : dans l'insuffisance surrénalienne primaire, le taux de cortisol est bas alors que celui de l'ACTH est élevé (supérieur à deux fois la limite supérieure du laboratoire). Dans l'insuffisance surrénalienne secondaire, le cortisol est effondré alors que l'ACTH est normale ou basse (ne répondant pas à la levée du rétrocontrôle négatif par le cortisol bas).

2) LES ETIOLOGIES DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE :

A) LES ETIOLOGIES DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE PRIMAIRE :

Les étiologies les plus fréquentes sont l'atteinte tuberculeuse des surrénales et l'atrophie auto-immune des surrénales.

Les autres étiologies sont beaucoup moins fréquentes comme les atteintes inflammatoires, infiltratives ou infectieuses et les métastases.

- L'atteinte tuberculeuse des surrénales reste la cause la plus fréquente dans notre pays mais sa prévalence au sein des causes d'IS est actuellement en net recul du fait de la vaccination systémique.
- Elle touche aussi bien l'homme que la femme. Elle doit être recherchée chez tout malade atteint d'insuffisance Surréna-

lienne (recherche des antécédents de tuberculose, intradermoréaction à la tuberculine, recherche de BK dans les crachats et les urines et radiographie du thorax). La radiographie de l'abdomen sans préparation peut montrer des images de calcifications des surrénales. À la tomодensitométrie les surrénales sont augmentées de taille ou nodulaires et s'atrophient avec l'évolution.

- L'atrophie corticale des surrénales d'origine auto-immune est caractérisée par un terrain et un contexte particulier, évoquant l'autoimmunité:

- L'absence d'antécédents tuberculeux
- Le sexe féminin
- L'âge jeune < 40 ans
- La présence d'anticorps antisurrénaliens
- Aspect des surrénales au scanner : atrophiques sans calcifications
- Association à d'autres pathologies auto-immunes, en particulier endocriniennes dont notamment les atteintes thyroïdiennes (thyroïdite de Hashimoto et maladie de Basedow) et le diabète de type 1.

B) LES ETIOLOGIES DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE SECONDAIRE :

- Les atteintes hypothalamo-hypophysaires : l'insuffisance corticotrope s'intègre en général dans une insuffisance plus globale touchant un ou plusieurs autres axes hypothalamo-hypophysaires (thyroéotrope, gonadotrope...) et doit faire rechercher

en particulier une atteinte tumorale (un adénome hypophysaire, un craniopharyngiome).

- La corticothérapie au long cours peut freiner l'axe corticotrope et mettre au repos les surrénales. À l'arrêt brutal de ce traitement, une insuffisance surrénalienne aiguë peut survenir, d'où la règle de ne pas arrêter brutalement une corticothérapie de longue durée.

III) PRISE EN CHARGE D'UNE INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE LENTE.

Il s'agit d'un traitement substitutif

Traitement glucocorticoïdes:

Traitement substitutif à vie, ne doit jamais être interrompu, il doit assurer les besoins de base et lors des situations aiguës Comme les états de stress et les infections:

Hydrocortisone (cp à 10 mg) : 15 à 25 mg/jour, 2/3 de la dose le matin et 1/3 vers 16 heures. Ces doses doivent être doublées en cas de stress, d'infection ou d'autres maladies pour éviter une décompensation aiguë.

Traitement minéralocorticoïde:

Fluorohydrocortisone (cp à 50 et à 100µg):

50 à 200µg / jour en une seule prise.

La surveillance du traitement de l'insuffisance surrénalienne ne doit jamais se baser sur les dosages hormonaux mais elle se base sur les paramètres cliniques (le poids , l'évolution de l'asthénie , des troubles digestifs , la prise de la tension artérielle surtout debout et les signes d'excès en glucocorticoïdes).

L'Education du patient et de son entourage fait partie intégrante de la prise en charge de l'insuffisance surrénalienne, le patient doit savoir qu'il faut :

- Augmenter les doses d'hydrocortisone en cas de stress, d'infection ou d'autres maladies.
- Passer à la voie intramusculaire en cas de vomissement ou d'impossibilité d'utiliser la voie orale
- Ne jamais arrêter le traitement substitutif par hydrocortisone.
- Porter une carte d'addisonien mentionnant la maladie, son traitement, la conduite à tenir en cas d'urgence et les personnes à prévenir.
- Éviter la restriction sodée, les diurétiques et les laxatifs.
- Éviter les grosses chaleurs.

L'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE AIGUË

C'est une urgence médicale qui met en jeu le pronostic vital.

I) LES CIRCONSTANCES DE SURVENUE D'UNE INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE AIGUË:

- Chez un insuffisant surrénalien connu:
 - L'arrêt du traitement substitutif volontaire ou involontaire
 - L'augmentation des besoins en glucocorticoïdes non compensée par l'augmentation des doses du traitement substitutif.Ces circonstances sont :
 - Les maladies intercurrentes (infectieuses ou autres)
 - Les interventions chirurgicales
 - L'accouchement
 - Les traumatismes
 - Toute agression de l'organisme/ un stress.
- Chez un sujet à surrénale antérieurement saines : Il s'agit d'atteintes surrénaliennes aiguës comme les hémorragies ou les accidents thromboemboliques des surrénales rencontrés le plus souvent dans les atteintes septicémiques graves ou en post opératoire ...

II) LE DIAGNOSTIC POSITIF D'UNE INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE AIGUË:

Chez un insuffisant surrénalien non connu, le tableau clinique peut simuler une urgence abdominale chirurgicale.

1) SIGNES FONCTIONNELS:

- Douleurs abdominales, nausées et vomissements, asthénie

2) SIGNES PHYSIQUES:

- Déshydratation
- Hypotension artérielle : collapsus voire état de choc
- Fièvre
- L'examen abdominal est souvent normal contrastant avec l'intensité des signes fonctionnels digestifs
- C'est la mélanodermie qui va orienter le diagnostic quand elle est présente. Elle manque dans les cas où l'insuffisance surrénalienne est :
 - Soit connue et traitée: c'est l'interrogatoire qui va révéler cette notion d'insuffisance surrénalienne.
 - Soit d'origine hypophysaire : la mélanodermie est remplacée par une dépigmentation avec parfois d'autres signes d'hypopituitarisme.
 - Soit d'installation récente et rapide : c'est le contexte de survenue qui doit faire évoquer le diagnostic.

3) SIGNES BIOLOGIQUES :

- Ce sont essentiellement l'hyponatrémie, l'hyperkaliémie et l'hypoglycémie qui vont renforcer la suspicion clinique du diagnostic.
- D'autres signes peuvent être notés: baisse des réserves alcalines et hypochlorémie, élévation de la concentration de l'urée dissociée de la créatinémie en cas d'IS primaire.

4) SIGNES RADIOLOGIQUES:

Petit cœur sur la radiographie du thorax

Des images de séquelles de tuberculose sur la radiographie du thorax ou des calcifications surrénales sur la radiographie de l'abdomen sans préparation peuvent exister et vont alors renforcer la suspicion du diagnostic.

III) PRISE EN CHARGE D'UNE INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE AIGUË:

- C'est une urgence médicale.
- Dès la suspicion du diagnostic, la réanimation dans une unité de soins intensifs s'impose avant même la confirmation du diagnostic. Toutefois, on peut commencer par faire les prélèvements sanguins nécessaires à la confirmation du diagnostic (dosage du cortisol couplé à l'ACTH) et commencer la réanimation sans attendre les résultats.
- Le traitement est basé sur la correction du déficit glucocorticoïde, la réhydratation, la correction des troubles hydroélectrolytiques et le traitement de la cause de la décompensation.
- Glucocorticoïde : Hémisuccinate d'hydrocortisone, injections intramusculaires ou intraveineuses de 50 à 100 mg toutes les 6 heures (200 à 400 mg/jour).

-La réhydratation : Perfusion de 4 à 6 litres / 24 heures de sérum physiologique à 9 ‰ : 1L de sérum salé isotonique la première heure puis la vitesse de la perfusion et la quantité seront en fonction de l'état hémodynamique.

Vu le risque d'hypoglycémie, il est recommandé d'associer simultanément du sérum glucosé 5% (1L/j avec 4 à 6 g de NaCl).

La réhydratation intraveineuse doit être maintenue jusqu'à disparition des troubles digestifs puis relais per os.

-Traitement du facteur déclenchant.

-Surveillance à la phase aigüe : surveillance clinique horaire (TA, fréquence cardiaque, température, diurèse, état de conscience et d'hydratation) et biologique (iono, urée toutes les 4 heures).

- Traitement préventif de l'insuffisance surrénalienne aiguë est basé sur l'éducation du patient et de son entourage

Ultérieurement, quand l'état du malade est stabilisé, la dose de glucocorticoïde sera réduite de moitié chaque jour pour aboutir à la dose d'entretien (15 à 25 mg/jour).

ANNEXES

ANNEXE 1 : TEST AU SYNACTHÈNE®RAPIDE:

Technique : il consiste à injecter 250 µg de Synacthène® immédiat par voie intraveineuse ou intramusculaire et la cortisolemie est mesurée dans des prélèvements veineux réalisés à T0 et T60 minutes après l'injection

Résultat :

- Pic sécrétoire de cortisol (T60) < 180 ng/ml (500 nmol/l) permet de retenir le diagnostic de l'IS.

ANNEXE 2:

CARTE D'INSUFFISANT SURRENALIEN

Nom et prénom :

N°dossier :

Date de naissance :

Médecin traitant :

Pathologie :

Traitement en cours :

CARTE D'INSUFFISANT SURRENALIEN

Traitement à vie

Ne jamais interrompre le traitement

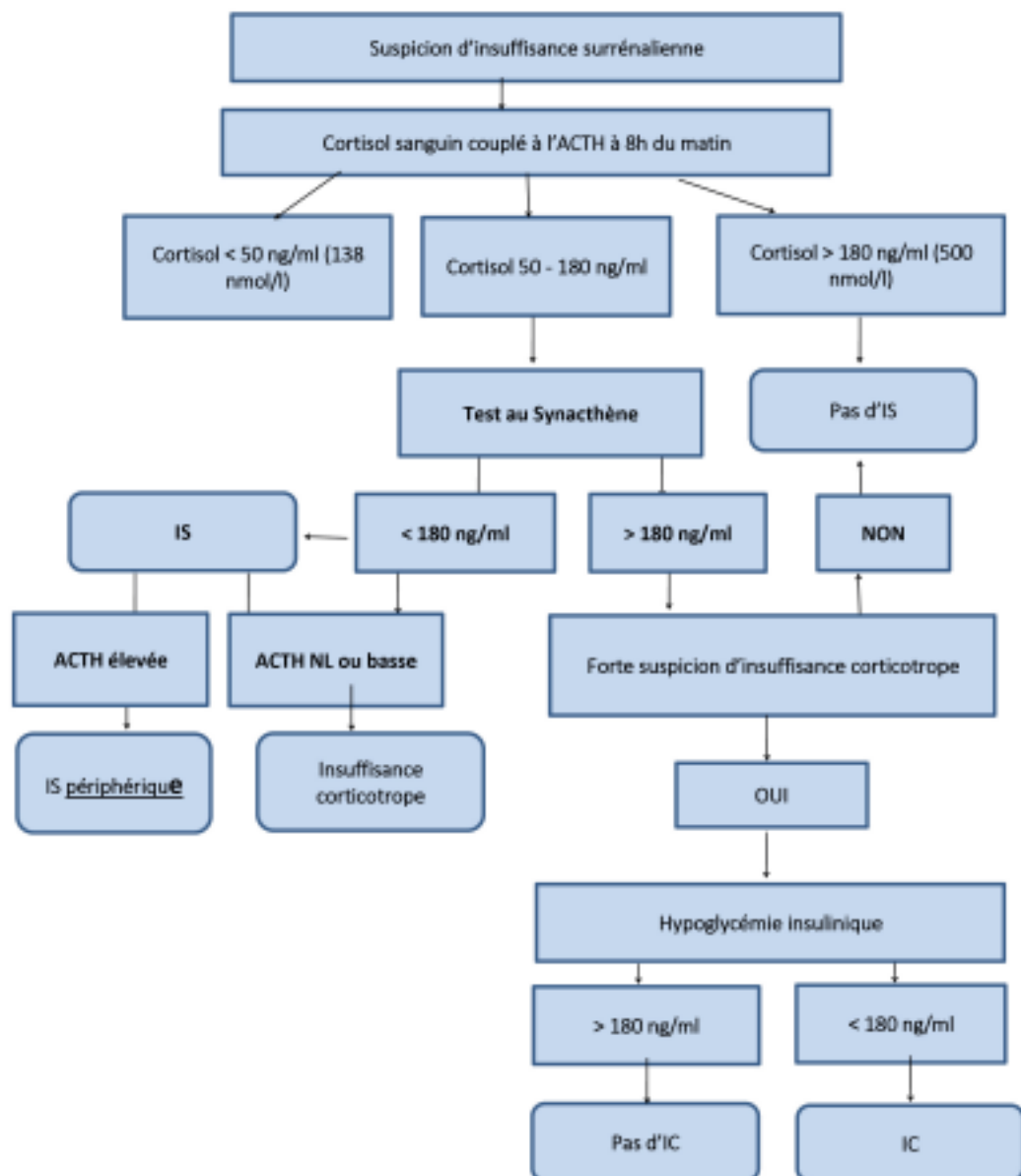
Les diurétiques, les laxatifs et le régime sans sel sont proscrits

Connaitre les prodromes d'une insuffisance surrénalienne aiguë (fièvre, troubles digestifs, asthénie intense...)

Augmenter les doses si chaleur, stress aigu, infection ou traumatisme pendant 2 à 3 jours.

Consulter les urgences en cas de vomissements incoercibles afin d'administrer l'HSCH en IM ou en IV.

Figure 1 : Algorithme d'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien



HTA D'ORIGINE SURRÉNALIENNE

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de:

1. Suspecter l'origine surrénalienne d'une HTA.
2. Expliquer les mécanismes physiopathologiques responsables de l'HTA d'origine surrénalienne.
3. Reconnaître les signes cliniques des différentes étiologies d'HTA surrénalienne.
4. Indiquer les dosages hormonaux appropriés permettant de confirmer le diagnostic étiologique de l'HTA surrénalienne.
5. Planifier le traitement de l'HTA surrénalienne en fonction de son étiologie.

Connaissances préalables requises

- Physiologie et exploration des surrénales (Thème XII).
- L'hypertension artérielle et les antihypertenseurs (MAE DCEM1 cardiologie)

Activités d'apprentissage

- Résumé structuré d'un dossier d'HTA d'origine surrénalienne (au cours du stage d'endocrinologie)
- Rédiger l'observation d'un patient hospitalisé pour exploration d'une HTA secondaire (au cours du stage d'endocrinologie).
- Hyperaldostéronisme primaire : recommandations de la société française d'endocrinologie. (<http://www.sfendocrino.org/article.php?id=46>).

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire bien établi, responsable d'une morbidité importante. Il s'agit d'une pathologie très fréquente dans la population générale adulte. Dans un certain nombre de cas, l'HTA est causée par un facteur ou un mécanisme identifiable dont la suppression permet la normalisation ou le plus souvent, l'amélioration des chiffres tensionnels. Il s'agit alors d'une HTA secondaire. L'HTA est dite surrénalienne quand elle est secondaire à une hypersécrétion hormonale d'origine surrénalienne. Elle représente 10 % des causes d'HTA.

Il est important de suspecter l'origine surrénalienne d'une HTA devant la présence de signes cliniques ou paracliniques et de la confirmer, car l'HTA peut être curable.

1. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'HTA peut être secondaire à un excès de sécrétion de catécholamines ou à une augmentation de l'activité minéralocorticoïde.

1.1. EXCÈS DE CATÉCHOLAMINES :

L'excès de noradrénaline par un effet alpha stimulant va entraîner une vasoconstriction artérielle et veineuse et ainsi une élévation de la pression artérielle. L'élévation de l'adrénaline, par un effet alpha et bêta, outre ses effets vasculaires va avoir un effet inotrope et chronotrope positif. Une hypersécrétion permanente de catécholamines est responsable d'une HTA permanente alors qu'une sécrétion intermittente est responsable d'une HTA paroxystique.

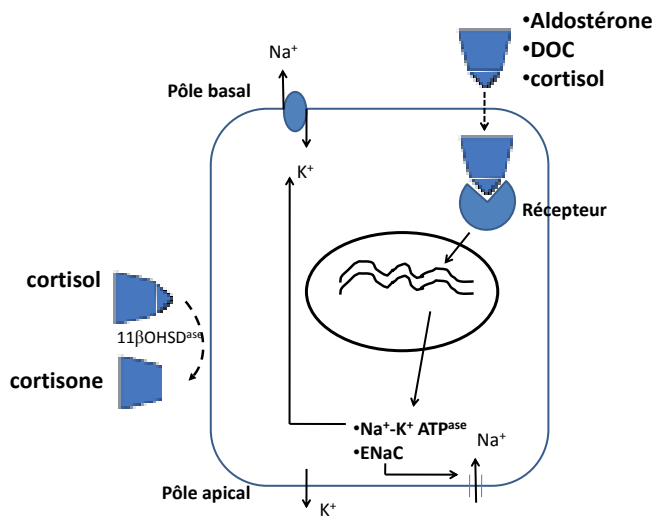
2.2. AUGMENTATION DE L'EFFET MINERALOCORTICOÏDE :

Il peut être dû à un excès d'aldostérone ou de l'un de ses précurseurs actifs tel que le déoxycorticostérone (DOC) ou à un excès de glucocorticoïdes (cortisol) qui va alors se fixer sur le récepteur minéralocorticoïde. L'excès de l'activité minéralocorticoïde va être responsable d'une augmentation de la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur du rein, d'où hypervolémie, et d'une augmentation de l'élimination de potassium et d'ions H⁺, d'où

hypokaliémie et alcalose. L'hypervolémie et l'augmentation de la sensibilité vasculaire à l'angiotensine II et aux catécholamines sont responsables de l'HTA.

Le cortisol est normalement inactivé au niveau du rein en cortisone par une enzyme la 11 bêta-hydroxy- stéroïde déshydrogénase de type 2 (11 β -HSD2). L'inactivation de cette enzyme est responsable d'un excès local de cortisol, d'où une hyperactivité minéralocorticoïde.

Mécanisme de l'activité minéralocorticoïde au niveau de la cellule tubulaire distale du rein



- DOC : deoxycorticostérone
- Na⁺-K⁺ ATPase : pompe Na⁺/K⁺
- ENaC : canal épithélial sodium amiloride sensible
- 11 β HSD2 : 11 bêta hydroxy stéroïde déshydrogénase de type 2

2. QUAND FAUT-IL PENSER A UNE HTA SURRÉNALIENNE.

L'origine surrénalienne d'une HTA doit être évoquée devant :

- âge <45 ans
- HTA sévère (Pression artérielle systolique ≥ 180 mmHg et ou pression artérielle diastolique ≥ 110 mmHg)
- HTA résistante (pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg malgré les règles hygiénodététiques et au moins trois antihypertenseurs à dose optimale, dont un diurétique)
- Antécédents familiaux ou personnels de tumeur surrénalienne, d'hyperparathyroïdie primaire ou de carcinome médullaire de la thyroïde (évoquant une néoplasie endocrinienne multiple)
- signes cliniques : HTA paroxystique, triade de Ménard, signes d'hypercortisolisme, paresthésies, crampes
- hypokaliémie
- Tumeur surrénalienne

3. ÉTIOLOGIES :

3.1. LE PHÉOCHROMOCYTOME :

Le phéochromocytome est une tumeur neuroendocrine dérivant des cellules chromaffines de la médullosurrénale et qui sécrète des catécholamines (noradrénaline, adrénaline, dopamine). Il représente 0,4-1% des cas d'HTA. Il peut être sporadique ou familial (20 %) rentrant dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple, de la maladie de Von Hippel-Lindau ou d'une neurofibromatose, mais aussi familial isolé. Il est bilatéral dans 10% et malin dans 7% des cas.

Le phéochromocytome est une maladie grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital de façon imprévisible.

A. CLINIQUE :

L'HTA peut être permanente ou paroxystique. Les pics hypertensifs sont associés à une symptomatologie paroxystique, d'apparition brutale, d'une durée de quelques minutes, faite d'une symptomatologie variée selon les sujets : céphalées, palpitations et sueurs (c'est la triade de Ménard qui est très suggestive de phéochromocytome chez un hypertendu), paresthésies, vertiges, anxiété, sensation de mort imminente, convulsions, œdème aigu du poumon, accident vasculaire cérébral. Par ailleurs, une hypotension orthostatique, un amaigrissement récent ou un diabète récent sans surcharge pondérale peuvent orienter vers le phéochromocytome.

B. CONFIRMATION :

Elle se fait par la mise en évidence d'un excès de catécholamines ou de leurs métabolites dans le sang ou les urines. Il s'agit de :

-catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) plasmatiques ou urinaires ou des

-dérivés méthoxylés ou métanéphrines (metadrénaline, normetadrénaline et métoxythyramine) plasmatiques ou urinaires de 24 heures.

C.LOCALISATION :

Après confirmation hormonale, l'imagerie par tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique permettra de localiser la tumeur. Sa taille est de plus de 3 cm et son aspect est hétérogène. La scintigraphie au MIBG (méta-iodo-benzyl-guanidine marquée à l'iode 123) est utile pour le diagnostic des phéochromocytomes ectopiques, multiples ou des métastases.

D.TRAITEMENT :

La chirurgie (surrénalectomie) est le seul traitement curatif des phéochromocytomes. Il s'agit d'une chirurgie à haut risque qui ne s'envisage qu'avec des précautions particulières. Elle doit être réalisée par une équipe expérimentée.

En préopératoire, une bonne préparation médicale est nécessaire et elle comporte :

- un traitement médicamenteux bloquant les effets des catécholamines : en premier un alpha-bloqueur puis un bêtabloqueur.
- une association d'autres antihypertenseurs si persistance de chiffres tensionnels élevés.
- une correction d'une éventuelle hypokaliémie et/ou d'une hyperglycémie associée.

Au cours de l'intervention, il y a un risque de pic hypertensif, de trouble du rythme et de collapsus.

E.EVOLUTION :

La symptomatologie paroxystique disparaît et l'HTA est guérie dans 70 % des cas. Le patient doit être contrôlé en postopératoire par des dosages hormonaux à la recherche d'une persistance de la maladie puis suivi annuellement vu le risque de récurrence.

3.2.LE SYNDROME DE CUSHING :

Il est dû à un excès chronique de glucocorticoïdes qu'il soit d'origine endogène (excès de production par les surrénales) ou iatrogène (corticothérapie à dose supra physiologique et prolongée). Le syndrome de Cushing endogène est très rare; son incidence est de 10 cas/million d'habitants/an. Il s'agit d'une maladie grave qui est responsable d'une surmortalité cardiovasculaire.

A.CLINIQUE :

Il se traduit par une prise de poids de répartition facio-tronculaire (visage arrondi lunaire, nuque de bison, comblement des creux sus-claviculaires, abdomen proéminent) qui contraste avec des membres graciles par une amyotrophie qui est responsable d'une faiblesse musculaire (signe du tabouret). Les signes cutanés sont fréquents avec une érythrose du visage, des vergetures pourpres et larges au niveau de l'abdomen, des flancs, de la racine des membres, une peau fine fragile, des ecchymoses aux points de ponction veineuse et au moindre traumatisme et un hirsutisme chez la femme.

L'HTA est présente dans 80 % des cas. On note également des troubles gonadiques (troubles des règles chez la femme, baisse de la libido et troubles érectiles chez l'homme), des troubles psychiques (à type d'insomnie, dépression, anxiété), des accidents thromboemboliques et une perte minérale osseuse (ostéopénie ou ostéoporose).

B.BIOLOGIE NON SPÉCIFIQUE :

Les explorations biologiques non-spécifiques peuvent montrer :

- Un trouble du métabolisme glucidique avec une intolérance au glucose (70% des cas) ou un diabète sucré (20% des cas).
- Une dyslipidémie mixte
- Une hypokaliémie (dans les formes sévères)
- Une alcalose métabolique
- Une hypercalciurie modérée
- Une hyperleucocytose à PNN

C.CONFIRMATION :

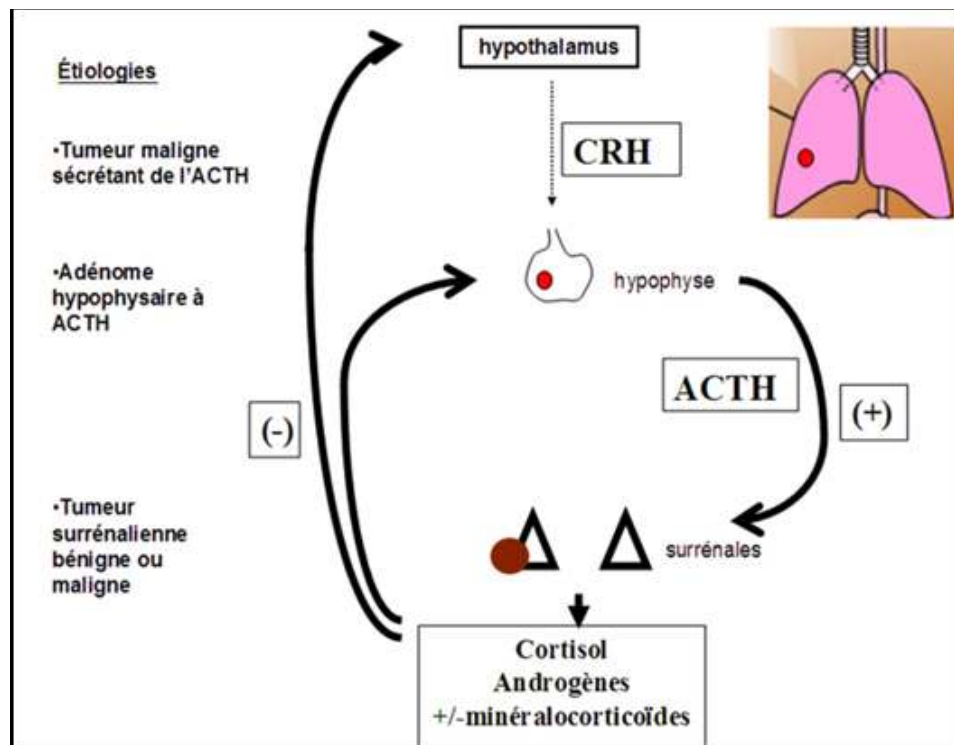
Le diagnostic sera confirmé par une élévation du cortisol libre urinaire des 24 heures (au moins deux mesures) ou l'absence de freinage du cortisol lors du test de freination faible ou test de Liddle (0,5 mg de Dexaméthasone toutes les 6 heures pendant deux jours, puis dosage de la cortisolémie le 3ème jour à 8 h du matin) ; la cortisolémie reste > 18 ng/ml.

D.DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE :

Après confirmation du diagnostic de syndrome de Cushing, le dosage de l'ACTH est réalisé afin d'orienter vers l'étiologie ; ACTH ou non-ACTH dépendante.

En cas de syndrome de Cushing ACTH dépendant, la visualisation d'un adénome hypophysaire à l'IRM, oriente vers le diagnostic de maladie de Cushing (adénome hypophysaire à ACTH ou adénome corticotrope). L'absence d'adénome à l'IRM fera rechercher une sécrétion paranéoplasique d'ACTH par une tumeur pulmonaire, pancréatique, thymique...

Si l'ACTH est freinée, la TDM surrénalienne permet de rechercher la tumeur en cause (adénome cortisolique=bénin ou corticosurrénalome=malin).



Mécanismes et étiologies du syndrome de Cushing

E.TRAITEMENT :

Il est chirurgical en fonction de l'étiologie et après une préparation médicale visant à équilibrer la pression artérielle, une hyperglycémie, une hypokaliémie et éventuellement réduire l'hypercortisolisme.

F.PRONOSTIC :

Il dépendra de l'étiologie si elle est bénigne ou maligne et de la qualité du geste opératoire.

3.3.L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE :

C'est la cause la plus fréquente d'HTA surrénalienne. Il s'agit d'une hypersécrétion d'aldostérone relativement indépendante de la rénine. Il est dû à un adénome surrénalien dans un tiers des cas, à une hyperplasie bilatérale de la glomérulée dans les deux tiers des cas et exceptionnellement à un carcinome surrénalien.

A.CLINIQUE : L'hypertension artérielle est associée à des signes cliniques en rapport avec l'hypokaliémie (asthénie, syndrome polyuropolydipsique) et des signes en rapport avec l'alcalose (hyperexcitabilité neuromusculaire : paresthésies, crampes, crises de tétanie, avec à l'examen, le signe de trousseau).

B.EXAMENS PARACLINIQUES NON SPÉCIFIQUES : La kaliémie est $< 3,9$ mEq/l. Son dosage doit être réalisé dans de bonnes conditions : en dehors d'un traitement diurétique, sans garrot et le tube doit être rapidement technique.

Cette hypokaliémie est associée à une alcalose (bicarbonates > 30 mEq/l) et à une hyperkaliurèse > 30 mEq/24heures.

On recherchera à l'électrocardiogramme des signes d'hypokaliémie; onde T aplatie ou négative, sous-décalage de ST, onde U ou des troubles du rythme.

C.CONFIRMATION : Le diagnostic d'hyperaldostéronisme sera retenu sur des taux d'aldostéronémie élevés et un rapport aldostérone/rénine élevé. Ces dosages hormonaux doivent être faits dans des conditions strictes :

- sous régime normosodé (natriurèse ≥ 100 mEq/24h),
- après correction de l'hypokaliémie,
- après arrêt des médicaments qui interfèrent avec les dosages (tels que les diurétiques notamment la spironolactone, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloqueurs),
- le matin, à jeun et après 1 heure de décubitus.

D.DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE :

Après confirmation du diagnostic, l'enquête étiologique sera démarrée. Elle repose sur la tomodensitométrie des surrénales, la scintigraphie surrénalienne à l'iodocholestérol et le cathétérisme des veines surrénaliennes, avec dosages de l'aldostérone et du cortisol à la recherche d'un gradient droite-gauche, qui est l'examen de référence.

E.TRAITEMENT :

Le traitement de l'adénome et du carcinome est chirurgical après une préparation médicale visant à équilibrer la pression artérielle et la kaliémie par de la spironolactone et éventuellement d'autres antihypertenseurs et un apport en potassium. Le traitement de l'hyperplasie est médical, à vie, à base de spironolactone.

F.EVOLUTION :

La résection de l'adénome permet la guérison de l'hypokaliémie dans tous les cas et une amélioration ou une guérison de l'hypertension artérielle dans la moitié des cas et ce d'autant que le sujet est jeune et que l'HTA est récente.

3.4.AUTRES HYPERMINERALOCORTICISMES

A.HYPERPLASIE CONGÉNITALE DES SURRÉNALES PAR BLOC ENZYMATIQUE SURRÉNALIEN EN 11 BÊTA HYDROXYLASE :

L'accumulation de déoxycorticostérone (DOC) est responsable d'un tableau d'hyperminéralocorticisme avec HTA et hypokaliémie.

B.TUMEUR SURRÉNALIENNE À DÉOXYCORTICOSTÉRONE (DOC) :

Elle est exceptionnelle.

4.DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS :

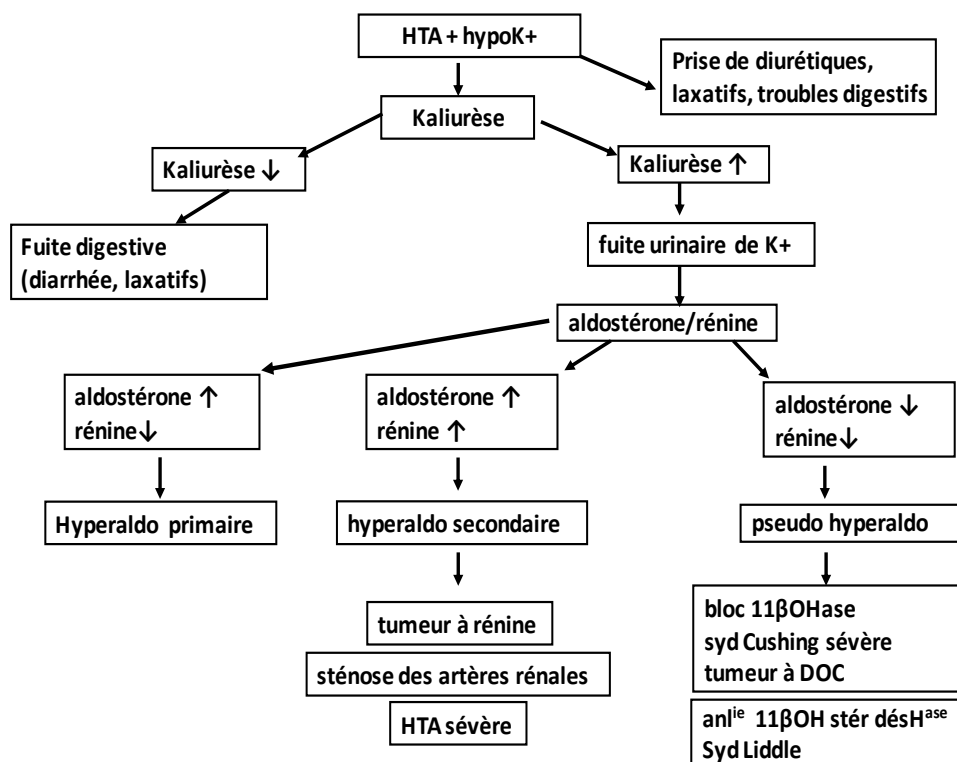
4.1.DEVANT UNE HTA SÉVÈRE, OU RÉSISTANTE OU CONCERNANT UN SUJET JEUNE :

On évoquera les autres causes d'HTA secondaires ; HTA d'origine vasculaire (coarctation de l'aorte, sténose de l'artère rénale), ou une HTA d'origine rénale (néphropathie glomérulaire, polykystose rénale..).

4.2.DEVANT UNE HTA ASSOCIÉE À UNE HYPOKALIÉMIE :

On évoquera en premier lieu une fuite urinaire de K⁺ chez un hypertendu (HTA essentielle), par une prise de diurétique, ou une fuite digestive par des vomissements, une diarrhée ou un abus de laxatifs. Une tumeur à rénine, une sténose de l'artère rénale et une HTA sévère s'associent aussi à une hypokaliémie.

Conduite à tenir diagnostique devant une HTA associée à une hypokaliémie



EVALUATION FORMATIVE

1) L'origine surrénalienne de l'HTA doit être évoquée devant :

- A. Le sexe féminin
- B. L'âge < 45 ans
- C. Une HTA paroxystique
- D. Une asymétrie tensionnelle (anisotension)
- E. Un incidentalome surrénalien

2) Une HTA associée à une hypokaliémie peut se voir au cours des pathologies suivantes :

- A. L'adénome de Conn
- B. L'hypothyroïdie
- C. L'insuffisance surrénalienne
- D. Les tumeurs à rénine
- E. Le syndrome métabolique

3) Les anomalies biologiques pouvant se voir chez un patient ayant un syndrome de Cushing :

- A. Une hypokaliémie
- B. Une hypertriglycémie
- C. Une acidose métabolique
- D. Une hyperleucocytose
- E. Un diabète sucré

4) Pour la préparation à la chirurgie d'un phéochromocytome, vous allez prescrire en première intention:

- A. Un bêtabloqueur
- B. Un inhibiteur de l'enzyme de conversion
- C. Un diurétique thiazidique
- D. Un alphabloqueur
- E. La spironolactone

5) Précisez les conditions à respecter avant d'effectuer un dosage de l'aldostéronémie et de la rénine plasmatique.

Réponses:

1. B, C, E

2. A, D

3. A? B? D? E

4. D

5. sous régime normosodé (natrurèse ≥ 100 mEq/24h), après correction de l'hypokaliémie, après arrêt des médicaments qui interfèrent avec les dosages (tels que les diurétiques notamment la spironolactone, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bêtabloqueurs), le matin, à jeun et après 1 heure de décubitus

LES HYPOPITUITARISMES

Les objectifs éducationnels

1. Suspecter un hypopituitarisme sur des données cliniques et biologiques
2. Confirmer le diagnostic d'insuffisance antéhypophysaire par des explorations hormonales appropriées
3. Etablir le diagnostic de diabète insipide central chez un patient présentant un syndrome polyuro-polydipsique avec urines hypotoniques
4. Etablir une démarche diagnostique à visée étiologique devant un hypopituitarisme
5. Reconnaître les principales étiologies des hypopituitarismes
6. Prescrire un traitement hormonal substitutif chez un patient présentant un hypopituitarisme
7. Eduquer un patient ayant un hypopituitarisme sur les moyens de prévention d'une décompensation aiguë

Connaissances préalables requises

Physiologie des hormones anté et post-hypophysaires :

- | | |
|------------------------|----------------------|
| - Biosynthèse | - Mécanisme d'action |
| - Effets périphériques | - Régulation |

Activités d'apprentissage

- Activités durant le stage:
 - o Réaliser une observation médicale et/ou une conclusion de sortie d'un patient admis pour exploration d'un déficit hypophysaire
 - o Assister à un test à l'hypoglycémie insulinique
 - o Assister à une épreuve de restriction hydrique
 - o Interpréter des bilans hypophysaires
 - o Observer des IRM hypothalamo-hypophysaires normales et pathologiques
- Consulter les ressources supplémentaires disponibles sur le site de l'université virtuelle de Tunis

INTRODUCTION :

Les hypopituitarismes regroupent un ensemble d'affections, d'étiologies multiples, associées à un **déficit de sécrétion d'une ou de plusieurs hormones hypophysaires**. Il s'agit d'une pathologie relativement rare touchant près de 0,5% de la population générale, mais grave à l'origine d'une lourde morbidité. D'où la nécessité d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces.

L'insuffisance antéhypophysaire (IAH) se caractérise par un déficit de sécrétion des différentes hormones antéhypophysaires. L'IAH peut être associée à un déficit posthypophysaire, réalisant alors un **panhypopituitarisme**.

La découverte d'un déficit d'un axe hypophysaire impose l'exploration systématique de tous les autres axes et la réalisation d'un bilan étiologique pour éliminer en premier lieu un processus tumoral ou infiltratif de la région hypothalamo-hypophysaire. Le traitement comporte 2 volets : la substitution hormonale et le traitement étiologique.

1- DIAGNOSTIC POSITIF :

1.1. SIGNES CLINIQUES :

L'expression clinique des hypopituitarismes dépend des types et du nombre d'axes hormonaux déficients, de la rapidité d'installation du déficit, de l'âge du patient et de l'étiologie. L'IAH s'installe le plus souvent de façon insidieuse et lente mais un tableau aigu peut révéler la maladie.

Le faciès du patient est caractéristique avec un aspect dit « vieillot », une peau pâle et mince avec des rides fines, des che-

veux fins, soyeux et des sourcils raréfiés.

On peut rattacher à chaque déficit certains signes cliniques:

a- Déficit corticotrope :

Le déficit corticotrope ou insuffisance corticotrope se traduit cliniquement par :

- Une asthénie s'aggravant en cours de journée
- Une anorexie et un amaigrissement
- Des malaises hypoglycémiques avec une intolérance au jeûne
- Une tendance à l'hypotension artérielle avec hypotension orthostatique
- Une dépigmentation des zones normalement pigmentées (aréoles mammaires, organes génitaux externes, cicatrices)
- Une opsiurie : Retard à l'élimination rénale de l'eau. Un déficit en cortisol augmente la libération de l'hormone antidiurétique (ADH) par levée du rétrocontrôle négatif exercé physiologiquement par le cortisol sur la sécrétion de l'ADH. L'introduction d'un traitement substitutif par glucocorticoïdes corrige cette sécrétion inappropriée d'ADH.

b- Déficit gonadotrope :

- Chez la femme en période d'activité génitale, l'insuffisance gonadotrope se manifeste par une aménorrhée secondaire **sans bouffées de chaleur**. La carence en œstrogènes est responsable d'une baisse de la libido, d'une sécheresse et d'une atrophie vulvo-vaginale à l'origine d'une dyspareunie. Il existe une dépilation axilo-pubienne par diminution de la production des androgènes par l'ovaire.

En post partum, l'absence de retour de couches est évocatrice.

- Chez l'homme, la baisse de la libido et la dysfonction érectile sont les signes les plus précoces. La régression des caractères sexuels secondaires et l'atrophie testiculaire sont des signes tardifs et rares de l'IAH acquise.

- Dans les deux sexes, l'insuffisance gonadotrope peut être responsable d'une **infertilité**. Un déficit prolongé est responsable d'une **diminution de la minéralisation osseuse** (risque d'ostéoporose) et d'une diminution de la masse musculaire avec augmentation de l'adiposité, d'où un **risque métabolique et cardiovasculaire** plus élevé.

- Chez l'enfant, à l'âge de la puberté, le déficit gonadotrope se manifeste par un retard pubertaire. Chez le garçon, l'examen physique peut retrouver un micropénis et une cryptorchidie.

c-Déficit somatotrope :

Chez l'adulte, le déficit somatotrope (insuffisance somatotrope) est peu symptomatique. Il participe à l'asthénie physique et psychique et à l'altération de la qualité de vie. Il favorise les modifications de la composition corporelle: augmentation de l'adiposité surtout abdominale, réduction de la masse musculaire et de la densité minérale osseuse. Le déficit somatotrope favorise également la survenue des hypoglycémies.

Chez l'enfant, le déficit en hormone de croissance (GH) est responsable d'un **retard de croissance harmonieux** avec un âge osseux inférieur à l'âge chronologique. La morphologie de l'enfant est évocatrice : traits fins avec ensellure nasale marquée (visage poupin), adiposité abdominale et micropénis chez le garçon.

d- Déficit thyroïdote :

Le déficit thyroïdote (insuffisance thyroïdote) donne un tableau d'hypothyroïdie **sans goitre**, souvent moins sévère que celui observé au cours de l'hypothyroïdie périphérique.

L'infiltration myxoédémateuse est rare.

Chez l'enfant, le déficit thyroïdote peut entraîner un retard psychomoteur de sévérité variable et contribue au retard de croissance observé dans l'IAH.

e- Déficit lactotrope :

L'insuffisance lactotrope n'a pas de traduction clinique sauf dans un contexte de post-partum où on note une absence de montée laiteuse.

f- Déficit posthypophysaire :

Le déficit en ADH est responsable sur le plan clinique d'un **syndrome polyuro-polydipsique** (SPUPD) avec des **urines hypotoniques**.

En général, le SPUD est bien toléré et n'entraîne pas de déshydratation lorsque l'apport hydrique est suffisant. Par contre, si l'apport hydrique est insuffisant (troubles de la vigilance ou de la soif), le diabète insipide peut conduire rapidement à la déshydratation et au collapsus. En cas d'insuffisance corticotrope associée, le DIC n'est démasqué qu'après introduction de l'hydrocortisone.

1.2. SIGNES BIOLOGIQUES D'ORIENTATION :

Les anomalies biologiques suivantes sont évocatrices d'IAH:

-**Hyponatrémie** : Il s'agit d'une hyponatrémie de dilution liée à l'insuffisance thyroïdienne et à la sécrétion inappropriée d'ADH qui fait suite au déficit corticotrope (opsiurie).

-**Tendance à l'hypoglycémie** : par insuffisance somatotrope, corticotrope et thyroïdienne.

-**Anémie normochrome normocytaire** : Liée au déficit en TSH et en ACTH.

-**Hypercholestérolémie** : expliquée par l'insuffisance thyroïdienne essentiellement. Le déficit en GH donne aussi un profil lipidique athérogène.

1.3. CONFIRMATION HORMONALE :

Le diagnostic de certitude de l'IAH repose sur l'exploration hormonale hypophysaire à l'aide de dosages hormonaux de base et de tests dynamiques de stimulation.

La mise en évidence d'un déficit de sécrétion d'un axe hypophysaire impose l'**exploration systématique de tous les autres axes** (antéhypophyse et post hypophyse).

A. DÉFICIT CORTICOTROPE :

Le diagnostic d'une insuffisance corticotrope peut être affirmé par une cortisolémie de base (à 8 heures) effondrée ($< 3 \mu\text{g/dl}$ ou 83 nmol/l) associée à une ACTH basse ou normale (inappropriée au taux effondré de cortisol).

Dans les formes latentes, la cortisolémie de base peut être dans les normes, ce qui n'élimine pas le diagnostic et impose le recours à des tests dynamiques de stimulation. Les tests de stimulation qui peuvent être utilisés dans ce cadre sont soit le test à l'hypoglycémie insulinaire soit le test au SYNACTHENE IMMEDIAT $1 \mu\text{g}$:

- Le test à l'hypoglycémie insulinaire :

Le test à l'hypoglycémie insulinaire est le test de référence pour la mise en évidence d'un déficit corticotrope. Il permet également d'explorer en même temps l'axe somatotrope.

Ce test est cependant dangereux et doit être réalisé en milieu hospitalier sous surveillance médicale stricte. Il est contre-indiqué en cas d'épilepsie, d'insuffisance coronarienne, d'AVC récent et chez le sujet âgé.

En cas d'intégrité de l'axe corticotrope, l'hypoglycémie induite devrait induire **un pic de cortisol** supérieur à $18 \mu\text{g/dl}$ (500 nmol/l).

Une réponse insuffisante du cortisol ($< 18 \mu\text{g/dl}$) associée à un taux d'ACTH de base non élevé (bas ou normal) confirme **l'insuffisance surrénalienne et son origine centrale**.

- Le test au SYNACTHENE IMMEDIAT $1 \mu\text{g}$:

Ce test permet de stimuler directement les surrénales par l'administration d'ACTH synthétique (SYNACTHENE*). Le principe du test repose sur le fait qu'en cas de déficit prolongé en ACTH, les glandes surrénales s'atrophient et ne sont plus capables de répondre normalement à une stimulation par $1 \mu\text{g}$ d'ACTH exogène.

Un pic de cortisol $< 18 \mu\text{g/dl}$ associé à un taux d'ACTH de base **non élevé** confirme l'insuffisance surrénalienne et son origine centrale.

B. DÉFICIT SOMATOTROPE :

L'exploration de l'axe somatotrope n'est pas obligatoire chez l'adulte si un traitement substitutif par GH n'est pas envisagé (traitement cher et non remboursé par les caisses d'assurance médicale chez l'adulte dans notre pays. Les conséquences du déficit somatotrope chez l'adulte n'étant pas aussi sévères que chez l'enfant).

Le diagnostic de déficit somatotrope repose sur la démonstration d'une réponse insuffisante de la GH (pic $< 10 \text{ ng/ml}$ chez l'enfant) à au moins un des tests de stimulation validés : test à l'hypoglycémie insulinaire (le gold standard), test au glucagon, test à la clonidine....

C. DÉFICIT THYRÉOTROPE :

Le diagnostic de déficit thyroïdienne est retenu devant un taux bas de T4 libre (FT4) associé à une TSH non élevée (basse ou normale: inappropriée au taux bas de T4 libre).

D. DÉFICIT GONADOTROPE :

- Chez la femme :

Après l'âge de la ménopause, le diagnostic d'insuffisance gonadotrope est simple. Il est retenu devant des **valeurs non physiologiquement élevées de gonadotrophines** (FSH et LH, basses ou normales: inappropriées).

Chez la femme en période d'activité génitale, le diagnostic repose essentiellement sur la clinique (aménorrhée, oligo-sperménorrhée, signes de déprivation oestrogénique) avec la mise en évidence de taux non élevés de gonadotrophines.

- Chez l'homme :

Le diagnostic est confirmé devant des concentrations de testostérone basses sans élévation des gonadotrophines (en particulier la FSH).

E. DÉFICIT LACTOTROPE :

Le constat d'un taux bas de prolactine (PRL) confirme le déficit lactotrope. Au cours des hypopituitarismes, on note plus souvent une hyperprolactinémie en rapport avec une déconnexion hypothalamo-hypophysaire.

F. DIABÈTE INSIPIDE CENTRAL (DIC) :

La confirmation du DIC passe par plusieurs étapes :

1) La confirmation du SPUPD :

Repose sur la simple quantification de la diurèse et des boissons de 24 heures réalisée de préférence en milieu hospitalier, pendant 3 jours de suite. Le diagnostic est retenu si la diurèse est supérieure à 3 litres/24h (ou 50 ml/Kg/j) accompagnée de l'ingestion d'un volume équivalent de boissons.

2) La confirmation du caractère hypotonique de la polyurie :

La densité et l'osmolarité urinaire doivent être évaluées. L'osmolarité urinaire se calcule comme suit : [natriurèse en mmol/l + kaliurèse en mmol/l] x 2 + urée en mmol/l.

Le diagnostic de DIC ne peut être envisagé que si les urines sont hypotoniques : **densité < 1005 et osmolarité urinaire < 300 mosmol/l.**

3) La confirmation devant une polyurie hypotonique d'un DIC :

Si la polyurie et son caractère hypotonique sont confirmés, **une épreuve de restriction hydrique** doit être réalisée afin de distinguer entre un diabète insipide central (déficit de synthèse ou de sécrétion de l'ADH), diabète insipide néphrogénique (résistance à l'action de l'ADH) et polydipsie primaire (potomanie).

Cette épreuve peut être dangereuse et doit par conséquent être réalisée en milieu hospitalier sous surveillance médicale stricte.

Le but de la restriction hydrique est d'augmenter l'osmolarité plasmatique. – Si le patient est capable de concentrer ses urines en situation d'hypertonie plasmatique, on s'oriente vers le diagnostic de potomanie. – Si les urines restent hypotoniques malgré l'augmentation de l'osmolarité plasmatique, il s'agit d'un diabète insipide central ou néphrogénique. Dans ce cas, l'administration de dDAVP (desmopressine), analogue synthétique de l'ADH, à la fin du test de restriction hydrique permettra de faire la différence entre diabète insipide central (l'osmolarité urinaire augmente) et diabète insipide néphrogénique (l'osmolarité urinaire n'augmente pas par résistance à l'effet de l'ADH).

• Interprétation de l'épreuve de restriction hydrique:

| | Diabète insipide central | Diabète insipide néphrogénique | Potomanie |
|---|--------------------------|--------------------------------|-----------|
| Volume urinaire après restriction hydrique | ↑ | ↑ | ↓ |
| Osmolarité urinaire après restriction hydrique | ↓ | ↓ | ↑ |
| Osmolarité urinaire après administration de l'ADH | ↑ | ↓ | ↑ |

2- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE:

L'interrogatoire et l'examen physique fournissent des éléments d'orientation étiologique.

L'examen clé pour le diagnostic étiologique est **l'imagerie par résonance magnétique de la région hypothalamo-hypophysaire** qui permet de détecter les causes tumorales, infiltratives et les lésions de la tige pituitaire.

2.1- CAUSES TUMORALES :

Elles sont dominées par les adénomes hypophysaires et les lésions tumorales non adénomateuses de la région hypothalamo-hypophysaire (craniopharyngiome, gliome, méningiome, métastases hypophysaires....)

2.2-CAUSES INFILTRATIVES :

Il s'agit des granulomatoses (sarcoïdose, tuberculose, histiocytose) et de l'hypophysite lymphocytaire auto-immune (infiltration lymphocytaire du tissu hypophysaire touchant surtout la femme jeune pendant la grossesse ou dans le post-partum).

2.3- CAUSES VASCULAIRES :

Il s'agit essentiellement du **syndrome de Sheehan** qui correspond à une **nécrose ischémique de l'hypophyse**, survenant classiquement dans les suites d'un accouchement hémorragique. Le tableau clinique est caractérisé par l'absence de montée laiteuse et l'absence de retour des couches.

2.4- CAUSES IATROGÈNES ET TRAUMATIQUES:

neurochirurgie, radiothérapie cérébrale, traumatisme crânien sévère.

2.5- CAUSES GENETIQUES :

L'hypopituitarisme est secondaire à une mutation des gènes codant pour des facteurs de transcription hypophysaire. Le diagnostic est généralement fait dès la petite enfance devant un retard de croissance (déficit somatotrope) associé à un ou plusieurs autres déficits.

Des antécédents familiaux similaires peuvent être retrouvés.

2.6- AUTRES CAUSES :

A. L'APOPLEXIE HYPOPHYSAIRE :

C'est la **nécrose hémorragique d'un adénome hypophysaire**. Elle réalise souvent un tableau clinique aigu avec des céphalées violentes, des troubles de la conscience, des signes d'insuffisance surrénalienne aiguë et des troubles visuels. Il s'agit d'une urgence médico-chirurgicale qui peut mettre en jeu le pronostic vital et visuel.

B. SELLE TURCQUE VIDE (ARACHNOÏDOCÈLE)

Elle correspond à une hernie des espaces sous arachnoïdiens supra-sellaires à l'intérieur de la selle turcque. Elle peut être primitive ou secondaire (à une apoplexie hypophysaire, un syndrome de Sheehan, une hypophysite lymphocytaire...).

C. SYNDROME D'INTERRUPTION DE LA TIGE :

Il peut s'agir d'une anomalie congénitale malformative de la tige pituitaire ou d'une section de la tige d'origine traumatique ou chirurgicale.

3. FORMES CLINIQUES :

3.1- FORMES AIGUËS :

A. INSUFFISANCE ANTÉHYPOPHYSAIRE AIGUË :

Le tableau clinico-biologique est dominé par les signes de l'insuffisance surrénalienne aiguë (douleurs abdominales, vomissements, déshydratation, hypotension, hypoglycémie, hyponatrémie). Une cause déclenchante doit être recherchée (Infection, arrêt du traitement...). Il n'y a généralement pas d'hyperkaliémie, vu que la sécrétion de minéralocorticoïdes est préservée. En cas d'adénome hypophysaire, une insuffisance antéhypophysaire aiguë peut rentrer dans le cadre d'une apoplexie hypophysaire.

B. LE COMA HYPOPHYSAIRE :

Il s'agit de la complication extrême. Le tableau associe les signes de l'insuffisance surrénalienne aiguë et du coma myxœdémateux. Il s'agit classiquement d'un coma calme, profond avec pâleur, hypothermie, bradycardie, hypotension. Sur le plan biologique, on retrouve une hypoglycémie et une hyponatrémie parfois sévère. L'évolution est fatale en l'absence d'une prise en charge rapide en milieu de réanimation.

3.2. FORMES DISSOCIÉES:

Le panhypopituitarisme ne réalise pas le seul tableau possible de l'IAH. L'insuffisance sécrétoire d'une stimuline hypophysaire peut rester isolée ou s'associer à un ou plusieurs autres déficits sans atteinte globale de la fonction pituitaire.

L'affirmation du caractère isolé d'une insuffisance hormonale hypophysaire implique de démontrer l'intégrité des autres axes antéhypophysaires. Un suivi prolongé est nécessaire car le déficit isolé peut se compléter ultérieurement.

4- LE TRAITEMENT :

Les objectifs du traitement de l'IAH sont la substitution des déficits hormonaux, la prévention de la décompensation aiguë et des complications chroniques en particulier osseuses, métaboliques et cardiovasculaires. Un traitement étiologique est à proposer à chaque fois que cela est possible.

4.1. TRAITEMENT SUBSTITUTIF AU LONG COURS :

A- TRAITEMENT SUBSTITUTIF DU DÉFICIT CORTICOTROPE

Le traitement de l'insuffisance corticotrope est vital et doit toujours être commencé en premier lorsqu'il est indiqué.

Il repose sur la prise d'hydrocortisone (cp de 10 mg) à la dose de 15 à 20 mg/j, en 2 prises à 3 prises par jour (2/3 le matin et 1/3 l'après-midi afin de mimer au mieux la sécrétion physiologique de cortisol).

L'éducation thérapeutique est essentielle pour prévenir les décompensations aiguës. Le patient doit comprendre qu'il ne doit jamais interrompre son traitement, qu'il doit avoir un régime **normosodé**, éviter les diurétiques et les laxatifs, doubler ses doses d'hydrocortisone durant 3 à 4 jours en cas de stress aigu ou d'infection intercurrente, consulter en urgence en cas de vomissements pour recevoir le traitement par voie parentérale. Il doit toujours avoir sur lui une carte d'insuffisant surrénalien, comprenant son identité, le traitement en cours et les coordonnées de son médecin traitant.

La surveillance est clinique (signes généraux, poids, tension artérielle couchée et debout) et biologique (glycémie et ionogramme sanguin).

B- TRAITEMENT SUBSTITUTIF DU DÉFICIT THYRÉOTROPE :

Il doit être mis en route après ou parallèlement à la substitution de l'axe corticotrope afin d'éviter une décompensation surrénalienne aiguë.

Il repose sur la LT4 administrée à la posologie de 1,6 µg/kg/j (chez l'adulte en l'absence d'atteinte cardiaque) en une prise unique le matin à jeun. La titration et la surveillance repose sur le dosage de la FT4 (T4 libre) qui doit être dans les normes.

C- TRAITEMENT SUBSTITUTIF DE L'AXE GONADOTROPE :

Le traitement du déficit gonadotrope varie selon le sexe et l'éventuel désir de fertilité.

En l'absence de désir de fertilité, le traitement repose sur l'administration de stéroïdes sexuels synthétiques :

- Chez l'homme : le traitement habituel consiste en l'administration d'énantate de testostérone (ANDROTARDYL® 250 mg) à raison d'une ampoule injectable en IM toutes les 3 à 4 semaines chez l'adulte et à des doses plus faibles et progressives chez l'adolescent pour induire la puberté.

- Chez la femme : le traitement repose sur les œstrogènes associés à un progestatif. L'induction de la puberté chez la fille, repose d'abord sur l'administration des œstrogènes à doses progressives associés à un progestatif après la deuxième année.

- En cas de désir de fertilité, le traitement repose sur l'injection de gonadotrophines pour stimuler la folliculogénèse ou la spermatogénèse.

D- TRAITEMENT DU DÉFICIT SOMATOTROPE :

Il repose sur l'administration de la GH recombinante humaine afin de rétablir une croissance staturale normale chez l'enfant. Le traitement est coûteux et s'administre par voie injectable (1 injection sous-cutanée le soir).

La surveillance repose sur l'évaluation de la taille, la vitesse de croissance, les IGF-1 et l'âge osseux.

E- TRAITEMENT DU DIC :

Il repose sur l'administration d'un agoniste des récepteurs V2 de l'ADH, la dDAVP (Minirin®), par voie endonasale ou orale. La surveillance est clinique (SPUPD) et biologique par l'ionogramme sanguin pour détecter un sous-dosage (tendance à l'hypernatrémie) ou un surdosage avec risque d'intoxication à l'eau (hyponatrémie).

4.2- TRAITEMENT DE LA DÉCOMPENSATION ANTÉHYPOPHYSIAIRE AIGUE :

Il doit être démarré en extrême urgence. Il repose sur la réhydratation et l'administration parentérale d'hydrocortisone (voir cours insuffisance surrénalienne). La constatation d'une hypothermie implique le recours à des techniques de réchauffement et l'administration de LT4 à fortes doses (100-400 µg) en IV ou à défaut par sonde nasogastrique. Les mesures générales de réanimation sont également indispensables de même que le traitement du facteur déclenchant.

4.3- TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE :

Il repose sur l'exérèse chirurgicale d'une tumeur sellaire ou supra-sellaire, le traitement médical d'un adénome à prolactine, la corticothérapie en cas de neurosarcoïdose..... La récupération de la fonction antéhypophysaire après ce traitement étiologique est possible dans certains cas.

5. PRONOSTIC :

L'IAH peut mettre en jeu le pronostic vital en cas de décompensation aiguë. A long terme, en cas de substitution inadéquate, il existe un risque d'ostéoporose avec fracture pathologique, un risque métabolique et cardiovasculaire.

LES HYPERPROLACTINEMIES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Etablir le diagnostic positif d'une hyperprolactinémie à partir des données cliniques et paracliniques
2. Etablir une démarche du diagnostic étiologique devant une hyperprolactinémie
3. Poser le diagnostic d'une hyperprolactinémie d'origine adénomateuse en se basant sur les données cliniques et paracliniques
4. Planifier la prise en charge d'une hyperprolactinémie en fonction de son étiologie, le terrain

Connaissances préalables requises

La sécrétion de prolactine est commandée par 2 types de contrôle :

- Contrôle inhibiteur : le contrôle hypothalamique est principalement un contrôle inhibiteur permanent. La dopamine inhibe la libération de prolactine. Les drogues inhibant les récepteurs dopaminergiques ou provoquant une déplétion hypothalamique en dopamine induisent une hyperprolactinémie
- Contrôle stimulant la libération de prolactine : c'est la TRH (thyrotropin releasing hormone ou hormone thyrotrope) est un puissant stimulateur de la sécrétion de prolactine et aussi le VIP, les oestrogènes...

INTRODUCTION :

L'hyperprolactinémie est définie par une élévation du taux de prolactine sérique au-delà de valeur normale supérieure établie par le laboratoire. En dehors de la grossesse et du contexte du post-partum et d'allaitement, une hyperprolactinémie supérieure à 25 µg/l est considérée comme pathologique et doit être explorée pour en déterminer l'étiologie. La confirmation au préalable par un 2ème prélèvement est souvent nécessaire, en particulier en cas d'hyperprolactinémie modérée et/ou peu symptomatique. C'est l'anomalie hypothalamo-hypophysaire la plus fréquente en pratique clinique et elle est le plus souvent révélée par des troubles de la fonction gonadique.

Les causes de l'hyperprolactinémie sont nombreuses dominées par les causes physiologiques (en premier lieu la grossesse), les causes médicamenteuses et certaines maladies générales facilement identifiables. Cependant, l'enquête étiologique doit systématiquement rechercher un prolactinome ou tout autre processus expansif supra ou intra sellaire.

Le traitement dépend de l'identification précise de la cause.

1. MÉCANISME DES HYPERPROLACTINEMIES :

Quatre mécanismes physiopathologiques peuvent être à l'origine d'une hyperprolactinémie :

- La sécrétion autonome et inappropriée de PRL par un adénome hypophysaire
- La sécrétion excessive de PRL par les cellules lactotropes normales en réponse à une hyperstimulation (ex : hyperoestrogénie, élévation de la TRH en cas d'hypothyroïdie périphérique)
- Les déconnexions hypothalamo-hypophysaires : tout processus mécanique (compression ou section de la tige pituitaire) ou humoral (médicament...) susceptible de diminuer la libération de dopamine ou de perturber son transport vers l'hypophyse est suivi d'une hyperprolactinémie par levée du contrôle dopaminergique inhibiteur
- Défaut de dégradation de la prolactine dans certaines situations telles que l'insuffisance rénale chronique

2. DIAGNOSTIC POSITIF :

Les signes d'appel sont liés aux conséquences de l'hyperprolactinémie et/ou à son étiologie. Le diagnostic d'hyperprolactinémie étant fait par le dosage de prolactine.

2.1. CONSÉQUENCES DE L'HYPERPROLACTINÉMIE :

L'hyperprolactinémie induit un hypogonadisme central fonctionnel par altération de la sécrétion pulsatile de Gn-RH. Elle entraîne donc des troubles de la fonction sexuelle et reproductive aussi bien chez la femme avant la ménopause que chez l'homme. Par contre, l'hyperprolactinémie est peu symptomatique chez la femme ménopausée.

A. CHEZ LA FEMME :

Un syndrome galactorrhée- aménorrhée est le signe le plus fréquent chez la femme en période d'activité génitale.

- L'aménorrhée sans bouffées de chaleur est le signe le plus fréquent : plus de 90 % des femmes ayant une hyperprolactinémie ont une absence totale de règles (aménorrhée) ou une oligoménorrhée (moins de 4 cycles par an) et, dans la moitié des cas, des irrégularités menstruelles ou un allongement progressif des cycles (spanioménorrhée) notés dans les mois précédents.

Une aménorrhée primaire avec retard pubertaire peut être notée quand l'hyperprolactinémie survient avant la puberté.

- La galactorrhée : est un écoulement lactescent, provoqué (dans 80 % des cas) ou spontané, uni ou bilatéral, uni ou multiple. Elle n'est significative que si survient à distance du post-partum. La galactorrhée est un signe inconstant et non spécifique d'hyperprolactinémie.
- Signes d'hypo-oestrogénie : une baisse de la libido et parfois une dyspareunie liée à la sécheresse vaginale.
- Tout trouble des règles, à type d'aménorrhée ou d'oligoaménorrhée, toute infertilité justifient donc un dosage plasmatique de la PRL

B. CHEZ L'HOMME :

- Troubles sexuels dominés par la diminution de la libido et la dysfonction érectile (90 % des cas) et parfois des signes d'hypogonadisme.
- Gynécomastie dans le tiers des cas
- Galactorrhée rare (10-20 % des cas) à cause de l'absence d'imprégnation estrogénique des seins

2.2. LES SIGNES D'APPELS SELON L'ÉTIOLOGIE :

A. LES SIGNES DE RETENTISSEMENT TUMORAL :

- Syndrome tumoral associant céphalées et troubles visuels secondaires à un macroadénome hypophysaire ou à une tumeur supra-sellaire (ex : craniopharyngiome...) est classique chez l'homme et rare chez la femme, car le plus souvent l'adénome à prolactine est découvert au stade de macroadénome chez l'homme et au stade de microadénome chez la femme
- Signes d'hypertension intracrânienne (céphalées, vomissements...)

B. SIGNES D'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE :

Insuffisance corticotrope, thyroïdienne, somatotrope associée ou isolée par destruction des cellules correspondantes

C. SIGNES D'HYPERSÉCRÉTION HORMONALE MIXTE à rechercher systématiquement (principalement l'acromégalie, plus rarement le syndrome de Cushing...)

2.3. LE DOSAGE DE LA PROLACTINE :

La sécrétion de prolactine est pulsatile et augmente modérément dans certaines situations physiologiques (stress, exercice physique, rapport sexuel). La prise de sang pour le dosage de la prolactine soit se faire de préférence le matin à jeun par une veinoponction non traumatique. En cas d'hyperprolactinémie (taux > 25 µg/l), un 2^{ème} prélèvement est souvent nécessaire, en particulier si l'hyperprolactinémie est modérée (< 100 µg/l) et/ou peu symptomatique.

3. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

3.1. ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE :

A. L'INTERROGATOIRE DOIT ÊTRE SOIGNEUX ET RECHERCHE :

- Prise médicamenteuse, radiothérapie, chirurgie hypophysaire, traumatisme crânien sévère
- Signes en rapport avec une hypothyroïdie, maladie générale et un hypopituitarisme

B. L'EXAMEN CLINIQUE systématique, minutieux à la recherche d'une cause d'hyperprolactinémie, il doit rechercher les signes d'hypo-oestrogénie, les signes d'hypothyroïdie, d'acromégalie, signes d'hypopituitarisme et les signes d'une maladie générale notamment l'insuffisance rénale chronique, une cirrhose, etc.

C. LES SIGNES DE RETENTISSEMENT TUMORAL :

Syndrome tumoral associant céphalées et troubles visuels secondaires à une compression chiasmatique avec hémianopsie bitemporale ou/et atteinte des paires crâniennes par un macroadénome hypophysaire ou une tumeur suprasellaire (ex : craniopharyngiome...) et des signes d'hypertension intracrânienne

Signes d'hypertension intracrânienne (céphalées, vomissements...)

D. SIGNES D'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE :

Insuffisance corticotrope, thyroïdienne, somatotrope associée ou isolée par destruction des cellules correspondantes

E. SIGNES D'HYPERSECRETION HORMONALE MIXTE à rechercher systématiquement (principalement l'acromégalie, plus rarement le syndrome de Cushing...)

F. SIGNES NEUROOPHTHALMOLOGIQUES : atteinte du champ visuel ou trouble de l'oculomotricité pouvant orienter vers un processus expansif hypothalamo-hypophysaire volumineux.

3.2. LES ÉTIOLOGIES :

A. LES CAUSES MEDICAMENTEUSES :

C'est la première cause d'hyperprolactinémie qu'il faut éliminer dès le départ. Le taux de PRL est généralement < 100 ng/ml mais des taux tumoraux même à $10 \times$ la normale peuvent se voir avec les neuroleptiques. Vu la large utilisation des médicaments hyperprolactinémisants dans divers domaines, l'enquête doit être exhaustive recherchant notamment une éventuelle auto-médication. (voir annexe)

l'hyperprolactinémie sera rattachée à une cause iatrogène si l'arrêt du médicament engendre une normalisation de la prolactinémie. Néanmoins, l'arrêt du médicament n'est pas toujours possible notamment dans les pathologies psychiatriques, dans ce cas il est essentiel de vérifier l'éventuelle existence d'une autre étiologie vu la possibilité d'intrication de causes tels que le prolactinome ou l'hypothyroïdie périphérique qui est génératrice de troubles psychiatriques justifiant l'usage de certains anti-psychotropes.

Les maladies générales associées à une hyperprolactinémie sont facilement identifiables par la clinique et des examens complémentaires simples (bilan hépatique et bilan rénal).

Le prolactinome et les autres tumeurs et processus expansifs sellaires et supra-sellaires doivent être recherchés en l'absence de cause évidente d'hyperprolactinémie. Il est classique chez l'homme et rare chez la femme, car le plus souvent l'adénome à prolactine est découvert au stade de macroadénome chez l'homme et au stade de microadénome chez la femme.

B. LES HYPERPROLACTINÉMIES ADÉNOMATEUSES

Ce sont les adénomes à prolactine qui constituent la cause la plus fréquente d'hyperprolactinémie non médicamenteuse. Ce sont des tumeurs habituellement bénignes. Il peut s'agir d'un microadénome (diamètre < 10 mm) ou d'un macroadénome. (≥ 10 mm). Les microadénomes sont largement majoritaires (90 %) avec une nette prédominance féminine. Chez les hommes, il s'agit le plus souvent de macroadénomes invasifs qui se manifestent surtout par syndrome tumoral et des signes d'insuffisance anté-hypophysaire.

En cas de prolactinome, le taux de PRL est corrélé à la taille de l'adénome. Ainsi, un taux de prolactine de base supérieur à $200 \mu\text{g/l}$ est très évocateur d'un prolactinome (taux tumoral). Si le taux de prolactine est $< 100 \mu\text{g/l}$, il peut s'agir d'une hyperprolactinémie fonctionnelle ou tumorale. L'exploration de l'antéhypophyse est impérative et doit rechercher les signes d'atteinte des autres lignées hypophysaires antérieures. Néanmoins l'adénome mixte GH-PRL est une entité connue, à rechercher au moindre doute avant la mise en route d'un traitement médical surtout lorsqu'il s'agit de macroadénome. Ainsi, le dosage de la GH sous HGPO est systématique pour éliminer une acromégalie (20-30 % des adénomes lac totropes cosecrètent la GH).

L'IRM hypophysaire est l'examen radiologique de référence qui permet de rechercher un processus expansif hypothalamo-hypophysaire. L'étude neuro-ophtalmologique avec mesure de l'acuité visuelle et l'étude du champ visuel à l'appareil de Goldman sont systématiques en cas de processus expansif hypothalamo-hypophysaire volumineux.

C. HYPERPROLACTINÉMIES DE DÉCONNEXION :

Certaines anomalies du système nerveux central sont susceptibles de diminuer le tonus dopaminergique inhibiteur sur la sécrétion de prolactine induisant une hyperprolactinémie dite de « Déconnexion ».

Elles regroupent :

- Les macros adénomes hypophysaires sécrétant d'autres hormones que la prolactine, ou non sécrétants sont une cause fréquente d'hyperprolactinémie par compression de la tige pituitaire. Le taux de prolactine est habituellement inférieur à $100 \mu\text{g/l}$

- Les tumeurs parasellaires (craniopharyngiome, métastase, méningiome, gliome..)

- Kyste de la poche de Rathke.

- Selle turcique vide (arachnoidocèle)
- Les processus inflammatoires ou infiltrants de l'hypothalamus et de la tige (sarcoïdose, histiocytose). L'hyperprolactinémie peut s'associer à un diabète insipide central.
- La radiothérapie hypothalamo-hypophysaire
- Les traumatismes crâniens graves (section de la tige pituitaire).

D. LES CAUSES FACILES A ELIMINER :

- hypothyroïdie périphérique
- insuffisance rénale chronique
- cirrhose hépatique
- convulsions (hyperprolactinémie transitoire)
- traumatismes thoraciques (brûlures, zona thoracique) : peuvent induire une hyperprolactinémie par stimulation
- le syndrome des ovaires poly kystiques
- macroprolactinémies (formes circulantes de complexes de PRL et d'anticorps IgG antiPRL, hyperprolactinémie biologique sans symptômes. Le diagnostic est rectifié par le test au polyéthylène glycol qui précipite ces complexes antigènes-anticorps et dose seulement les monomères de PRL).

4. LE TRAITEMENT

4.1. LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT :

- Normaliser la prolactinémie afin de rétablir la fonction gonadique et induire une fertilité normale .
- Selon l'étiologie, le traitement doit avoir un effet antisécrétoire et antitumoral afin de préserver le pronostic visuel et les autres fonctions antéhypophysaires.
- prévenir les récurrences de l'hyperprolactinémie ou de la tumeur
- rétablir une fonction gonadotrope normale et induire une fertilité normale

4.2. LE TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE EST CELUI DE LA CAUSE :

- arrêt d'un médicament (si possible)
- traiter une hypothyroïdie, etc.

A- TRAITEMENT DES ADÉNOMES À PROLACTINE :

Il est médicamenteux, et fait appel aux agonistes dopaminergiques en raison de leurs effets anti-sécrétoire et anti-tumoral. Les molécules disponibles sont :

Bromocriptine : PARLODEL®- RONALIN® (comprimés à 2,5 mg). C'est un dérivé de l'ergot de seigle. La dose moyenne est de 5-7.5 mg/j en 2 à 3 prises. Les effets indésirables sont essentiellement l'hypotension orthostatique et les troubles digestifs (nausées, vomissements). Ces effets indésirables s'observent surtout en début de traitement et sont dose-dépendants. La bromocriptine n'est pas tératogène.

Cabergoline : Dostinex® 0,5 mg . C'est également un dérivé de l'ergot de seigle dont la demi-vie est longue ce qui permet une prise hebdomadaire et donc une meilleure observance. La dose moyenne est de 0.5-1.0 mg/semaine. Elle est plus efficace que la bromocriptine dans le traitement des macroprolactinomes. Par contre, elle est plus coûteuse. Son usage pendant la grossesse est encore controversé.

Quinagolide ou Norprolac® 75 µg. C'est un agoniste dopaminergique puissant non dérivé de l'ergot de seigle, administré en une prise vespérale, la dose moyenne est de 75 à 150 µ par jour

B- LES INDICATIONS :

a. Micro adénome :

Le traitement de première intention est le traitement médicamenteux qui doit être maintenu pendant au moins 2 à 3 ans. Le traitement chirurgical est réservé dans les rares cas de résistance ou d'intolérance au traitement médical. Il consiste en une adénomectomie sélective par voie transphénoïdale.

b. Macroadénome:

Le traitement médicamenteux est le traitement de première intention même s'il existe une compression chiasmatique, en raison de l'effet anti-tumoral reconnu des agonistes dopaminergiques. L'amélioration du volume tumoral est lente

(quelques mois). Le recours à des posologies plus élevées et une durée de traitement plus prolongée (plusieurs années) est généralement nécessaire. Le traitement chirurgical est indiqué en cas de résistance au traitement médicamenteux (absence de régression tumorale et/ou persistance d'une hyperprolactinémie importante), ou en cas d'intolérance majeure au traitement médical. La guérison est exceptionnelle par la chirurgie et le recours au traitement médicamenteux au long cours est nécessaire.

c. Cas particulier du prolactinome et grossesse :

Chez la femme en âge de procréer traitée pour prolactinome, l'initiation d'un traitement par agoniste dopaminergique permet de rétablir la fonction gonadotrope avec donc un risque de survenue de grossesse en cours de traitement. Se pose alors la question du risque de poussée tumorale (et donc de menace visuelle) liée à l'hyperoestrogénie gravidique. Ce risque est minime en cas de microadénome et il est important en cas de macroadénome.

Ainsi, en cas de microprolactinome :

-en l'absence de désir de grossesse, une contraception efficace doit être prescrite en même temps que le traitement agoniste dopaminergique

- en cas de survenue de grossesse, l'agoniste dopaminergique peut être suspendu jusqu'à l'accouchement et la fin de l'allaitement. Un contrôle de la prolactine à distance est nécessaire avant de reprendre le traitement.

Par contre en cas de macroprolactinome avec menace visuelle, la grossesse est déconseillée et une contraception efficace est nécessaire. En cas de grossesse en cours, le traitement par bromocriptine doit être maintenu avec une surveillance rapprochée. L'allaitement est déconseillé.

C- PRONOSTIC :

Le prolactinome est une affection bénigne dont le traitement médical par agonistes dopaminergiques est efficace dans la majorité des cas, sous réserve d'une bonne observance thérapeutique. Les cas plus rares de macroprolactinomes nécessitent une prise en charge complexe associant le plus souvent le traitement par agoniste dopaminergique et la chirurgie.

ANNEXE

Principaux médicaments hyperprolactinémants

---- Anti-psychotiques :

o Neuroleptiques et apparentés :

- Phénothiazines (Largactil*)
- Butyrophénones (Hadol*)
- Thioxanthènes
- Benzamides
- Risperidone

o Antidépresseurs tricycliques, IMAO, Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, sulpiride (Dogmatil*)

---- Médicaments à visée gastrologique :

o Anti-émétiques : Métoprolamide (Primpréan*)

o Anti-h2 : Cimetidine (Tagamet*), Ranitidine (Azantac*)

---- Antihypertenseurs :

o Verapamil (Isoptine*)

o Methyl dopa (Aldomet*)

---- Autres : Morphine, Estrogènes à forte dose

EVALUATION FORMATIVE

QCM1 : L'hyperprolactinémie peut être due à :

- A- Un traitement par un agoniste dopaminergique
 - B- Un adénome hypophysaire
 - C- Une hypothyroïdie
 - D- Une insuffisance ovarienne
 - E- Insuffisance rénale chronique
-

QCM2: Les médicaments indiqués pour le traitement de l'adénome à prolactine sont :

- A-carbimazole
 - B- cabergoline
 - C- bromocriptine
 - D- sulpiride
 - E- metoclopramide
-

QCM3 : Le dosage de la prolactinémie est indiqué dans les situations suivantes :

- A- Incidentalome hypophysaire
 - B- Hypothyroïdie primaire
 - C- Aménorrhée
 - D- Diarrhée chronique
 - E- Mélanodermie
-

QCM4 : L'adénome à prolactine :

- A- Est un type rare d'adénome hypophysaire
 - B- Est d'expression clinique plus précoce chez l'homme
 - C- Se traduit par des troubles érectiles et une baisse de la libido chez l'homme
 - D- Peut être révélé par des céphalées
 - E- Se traduit par une prise de poids de type androïde
-

QCM5 : L'hyperprolactinémie chez la femme peut entraîner :

- A- Une courbe plate de la température
 - B- Des signes d'hyperoestrogénie
 - C- Une galactorrhée
 - D- Des nausées avec vomissements
 - E- Des céphalées en casque
-

Réponses:
1. B, C, E
2. A, B, C
3. A, C
4. C, D
5. A, C

LES TUMEURS HYPOPHYSAIRES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Reconnaître les signes cliniques en rapport avec une tumeur hypophysaire
2. Demander les examens para-cliniques permettant de confirmer la présence d'une tumeur hypophysaire et d'en déterminer le type.
3. Evaluer le retentissement hormonal et visuel d'une tumeur hypophysaire.
4. Connaître les complications possibles d'une tumeur hypophysaire.
5. Planifier la prise en charge thérapeutique

Connaissances préalables requises

Anatomie et physiologie de l'hypophyse

Insuffisance hypophysaire

Activités d'apprentissage

Etudier des cas d'adénomes hypophysaires lors des stages pratiques

INTRODUCTION

Les tumeurs hypophysaires sont essentiellement représentées par les adénomes hypophysaires et exceptionnellement par les carcinomes hypophysaires ou autres types de tumeurs tels que le kyste de la poche de Rathke et les métastases hypophysaires. Elles représentent 15 % des tumeurs diagnostiquées du système nerveux central. Elles peuvent être sécrétantes ou non. Elles peuvent être responsables d'insuffisance hypophysaire et/ou d'atteinte visuelle, ce qui conditionne leur pronostic.

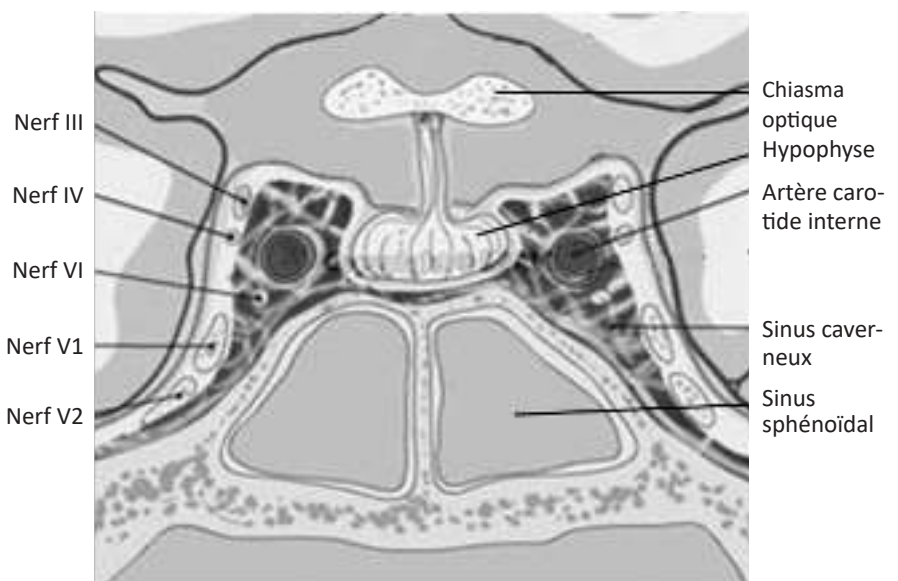
1. PHYSIOPATHOLOGIE :

Une tumeur hypophysaire peut avoir des conséquences liées à son effet de masse et d'autres en rapport avec une éventuelle hypersécrétion hormonale.

1.1. EFFET DE MASSE :

Il peut être responsable de :

- une mise sous tension de la dure mère, d'où des céphalées
- une compression ou une destruction des cellules hypophysaires, d'où une insuffisance hypophysaire
- une baisse du flux hypothalamique dopaminergique inhibiteur sur la sécrétion de prolactine, d'où une hyperprolactinémie dite de déconnexion et une insuffisance hypophysaire.
- Une extension extra-sellaire :
 - vers le haut, c'est-à-dire comprimer le chiasma optique.
 - Latéralement, c'est-à-dire envahissement des sinus caverneux qui renferment les artères carotides internes et les nerfs oculomoteurs (III, IV, VI) et le nerf facial (V) et
 - vers le bas, c'est-à-dire vers le sinus sphénoïdal, avec un risque de brèche méningée et ainsi de fuite de liquide céphalo-rachidien par le nez (rhinorrhée de LCR) avec un risque infectieux (méningite).



1.2. HYPERSÉCRÉTION D'UNE OU DE PLUSIEURS HORMONES HYPOPHYSAIRES :

Une hypersécrétion hormonale de prolactine, ACTH, GH ou exceptionnellement de gonadotrophines ou de TSH aura des conséquences cliniques et paracliniques particulières.

2. CLINIQUE :

Toutes les tumeurs hypophysaires peuvent avoir en commun les signes liés à l'effet de masse de la tumeur et des signes propres en cas d'hypersécrétion hormonale.

2.1 SYNDROME TUMORAL :

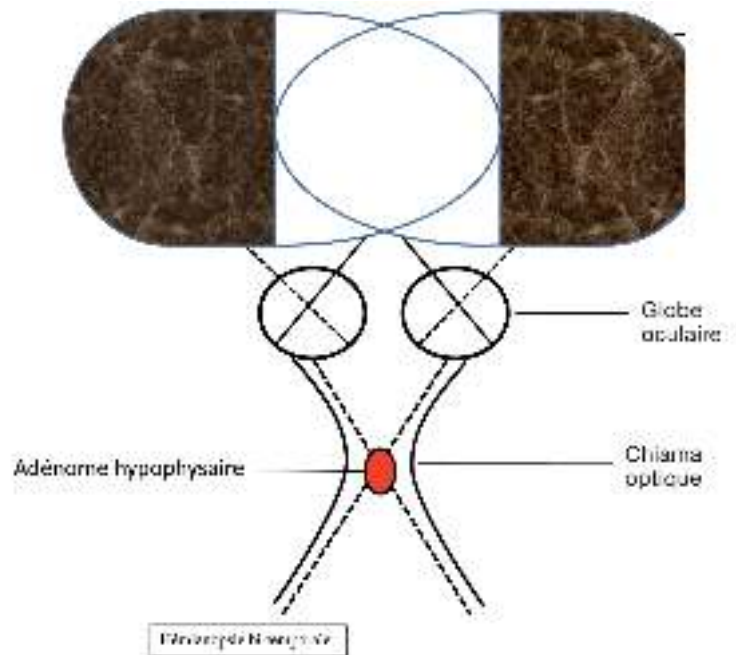
Il est fait de :

A. CÉPHALÉES :

Elles sont typiquement rétro-orbitaires ou frontales ou temporales, d'intensité variable.

B. TROUBLES VISUELS :

Il peut s'agir d'une baisse de l'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité par atrophie optique et/ou d'amputation du champ visuel à type d'hémianopsie bitemporale ou de quadranopsie. Ainsi, un examen ophtalmologique comprenant la mesure de l'acuité visuelle, un fond d'œil et un champ visuel sont nécessaires si l'adénome vient au contact avec le chiasma optique.



2.2. INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE

L'expression clinique va dépendre des secteurs hormonaux atteints (Cf : cours insuffisance hypophysaire). Il n'y a en règle pas de diabète insipide en cas d'adénome hypophysaire.

2.3. SIGNES LIÉS A UNE HYPERSÉCRÉTION HORMONALE :

A. SIGNES CLINIQUES LIÉS À UN EXCÈS DE PROLACTINE :

L'adénome à PRL est appelé **prolactinome**. Il représente près de 45 % des adénomes hypophysaires. Il touche 4 femmes pour 1 homme. Le diagnostic est plus précoce chez la femme devant une symptomatologie plus parlante. L'hyperprolactinémie se traduit chez la femme par des troubles des règles à type d'oligo ou spanioménorrhée ou aménorrhée, galactorrhée et une infertilité. Chez l'homme, elle se traduit par une baisse de la libido, des troubles érectiles et éventuellement une gynécomastie.

B. SIGNES CLINIQUES LIÉS À UN EXCÈS DE GH :

L'adénome produisant la GH ou adénome somatotrope est responsable d'une **acromégalie**. Elle se traduit par :

- un syndrome dysmorphique : il est caractéristique. Il est d'installation insidieuse. On notera une saillie des arcades sourcilières, des bosses frontales, un prognathisme, un écartement des dents, une perte de l'articulé dentaire, la peau, le nez et les lèvres sont épaissis, les mains et les pieds sont élargis et épaissis, une cyphose dorsale, une organomégalie (cœur, foie, rate, reins, thyroïde, testicules).
- des arthralgies : par arthrose accélérée, touche les genoux, les hanches et le rachis
- hypertension artérielle
- syndrome d'apnée du sommeil

Chez l'enfant, l'excès de GH se traduit par une accélération de la vitesse de croissance avec une grande taille; c'est l'acrogigantisme.

C. SIGNES CLINIQUES LIÉS À UN EXCÈS D'ACTH :

L'adénome produisant de l'ACTH ou adénome corticotrope est responsable d'un syndrome de Cushing; il s'agit de la **maladie de Cushing**. Il touche 5 femmes pour 1 homme. Il survient vers la 3^{ème} et 4^{ème} décade. Le tableau clinique (Cf cours : les HTA surrénaliennes) associe une prise de poids de répartition facio-tronculaire, une amyotrophie, des signes cutanés à type de vergetures pourpres et larges, une peau fine et fragile, une HTA, des troubles psychiques, des troubles des règles chez la femme et une perte minérale osseuse.

D. SIGNES CLINIQUES LIÉS À UN EXCÈS DE GONADOTROPHINES :

La traduction clinique des adénomes gonadotropes est exceptionnelle. Il s'agit de macro-orchidie chez l'homme et d'une hyperstimulation ovarienne chez la femme.

E. EXCÈS DE TSH :

C'est l'adénome thyroïdote. Il est exceptionnel. Il s'agit d'un macroadénome hypophysaire responsable d'une thyrotoxicose avec goitre.

F. SÉCRÉTION MIXTE :

Telle que PRL-GH.

3. EXAMENS PARACLINIQUES

3.1. IMAGERIE PAR RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE :

C'est l'examen clé permettant de visualiser la tumeur, de la mesurer et préciser son extension.

A. LE MICROADÉNOME :

Il a une taille < 10 mm. Il a une forme arrondie ou ovalaire. Il est en hyposignal en T1 avec une prise retardée de gadolinium qui est visible aux temps précoces.

B. LE MACROADÉNOME :

Il a une taille ≥ 10 mm. Il est facile à localiser. On déterminera son extension vers le haut, le bas et latéralement.

3.2. EXAMENS BIOLOGIQUES NON SPÉCIFIQUES :

A. GLYCÉMIE :

Les adénomes à ACTH et à GH peuvent s'accompagner d'un diabète.
L'insuffisance hypophysaire est associée à une tendance à l'hypoglycémie.

B. IONOGRAMME SANGUIN :

L'adénome à ACTH peut être responsable d'une hypokaliémie.
L'insuffisance hypophysaire s'associe à une tendance à l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie.

3.3. DOSAGES HORMONAUX :

A. RECHERCHE D'UNE HYPERSÉCRÉTION HORMONALE HYPOPHYSAIRE :

- **de prolactine** : le dosage de la prolactine se fait de base. Il est généralement > 100 ng/ml. Le taux de prolactine est proportionnel à la taille de l'adénome.
- de GH : l'IGF1 de base est élevée. La confirmation d'une hypersécrétion de GH se fait par la démonstration d'une GH non freinable (> 1 ng/ml) sous hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO75g de glucose).
- **d'ACTH** : une ACTH normale ou élevée (> 15 pg/ml) en cas de syndrome de Cushing (qui doit être confirmé en premier lieu, avant le dosage de l'ACTH) oriente vers le diagnostic d'adénome à ACTH.
- **de gonadotrophines** : FSH et LH peuvent être élevées. C'est leur sous-unité alpha qui est plus fréquemment élevée.
- **de TSH** : la FT4 est élevée et la TSH est normale ou élevée. La sous-unité alpha est fréquemment élevée.

B. RECHERCHE D'UNE INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE :

Elle se fait par des dosages de base et éventuellement par des tests dynamiques (Cf cours insuffisance hypophysaire).

3.4. AUTRES EXAMENS

A. ÉCHOCARDIOGRAPHIE :

Elle est nécessaire en cas d'acromégalie à la recherche de cardiomyopathie, de valvulopathie ou d'insuffisance cardiaque. Au cours du syndrome de Cushing, elle permettra d'évaluer le retentissement cardiaque de l'HTA.

B. OSTÉODENSITOMÉTRIE :

Elle sera demandée en cas de maladie de Cushing et en cas d'insuffisance hypophysaire ancienne.

C. POLYSOMNOGRAPHIE : est indiquée en cas d'acromégalie et de syndrome de Cushing.

4. COMPLICATIONS :

4.1. APOPLEXIE HYPOPHYSAIRE :

Il s'agit d'une urgence neurochirurgicale due à une nécrose hémorragique de l'hypophyse. Elle se traduit alors par des céphalées violentes, des troubles visuels, un syndrome méningé, des troubles neurologiques déficitaires ou une insuffisance hypophysaire aiguë. L'IRM faite en urgence montre une hémorragie au sein de l'adénome.

4.1 L'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE AIGUE

Elle peut révéler l'adénome hypophysaire ou survenir sur une insuffisance hypophysaire connue en présence de facteurs de décompensation. Il s'agit d'une urgence thérapeutique (Cf : cours insuffisance hypophysaire).

4.2. COMA HYPOPHYSAIRE :

C'est l'évolution ultime d'une insuffisance hypophysaire non traitée.

5. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS :

5.1.LES TUMEURS NON HYPOPHYSAIRES ENVAHISSANT LA SELLE TURCQUE : telles que le craniopharyngiome, le gliome du nerf optique, le méningiome.

5.2.LES PROCESSUS INFILTRATIFS DE L'HYPOPHYSE : les granulomatoses, l'hypophysite auto-immune.

6. TRAITEMENT :

6.1. BUT :

- Réduire le volume tumoral
- Contrôler l'hypersécrétion hormonale
- Préserver la fonction hypophysaire ou substituer une insuffisance hypophysaire.

6.2. MOYENS :

A. CHIRURGIE HYPOPHYSAIRE :

Elle consiste en la résection de la tumeur par voie transsphénoïdale. Le résultat dépendra de la taille de la tumeur, de son extension et de l'expérience du neurochirurgien.

B. RADIOTHÉRAPIE :

Elle est indiquée en cas d'échec de la chirurgie ou dans les cas inopérables. Son effet est retardé. Ses risques sont multiples, en particulier l'insuffisance hypophysaire.

C. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX :

- Traitement hormonal substitutif : est indiqué en cas d'insuffisance hypophysaire.
- Traitement anti-tumoral et anti-sécrétoire : il permet de réduire le volume tumoral et de contrôler l'hypersécrétion hormonale.

Les agonistes dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline) en cas d'adénome à prolactine.

Les analogues de la somatostatine (octréotide) en cas d'acromégalie.

6.3. INDICATIONS :

À part les adénomes à prolactine qui répondent généralement au traitement par agonistes dopaminergiques, tous les autres types d'adénomes hypophysaires relèvent de la chirurgie éventuellement complétée par un traitement anti-tumoral et anti-sécrétoire ou une radiothérapie.

7. ÉVOLUTION

Le pronostic dépend du type d'adénome, de sa taille, de son extension, de la qualité de la résection chirurgicale et de la réponse au traitement anti-tumoral. Une surveillance à vie est nécessaire. Elle sera clinique, hormonale et radiologique.

8. CONCLUSION :

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes, le plus souvent sécrétantes. Elles peuvent se traduire par un syndrome tumoral et un tableau d'hypersécrétion et/ou d'hyposécrétion hormonale hypophysaire. Le diagnostic repose sur l'IRM hypophysaire. Les dosages hormonaux permettront de déterminer le type de sécrétion hormonale. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire ; l'endocrinologue, le biochimiste, le neurochirurgien, l'anesthésiste et le radiothérapeute.

EVALUATION FORMATIVE

QCM :

1. L'adénome hypophysaire peut être responsable de :

- A- céphalées
- B- hypoacousie
- C- baisse de l'acuité visuelle
- D- diabète insipide
- E- troubles de la mémoire

2. Au cours de l'acromégalie, on peut observer :

- A- une HTA
- B- une amyotrophie
- C- un amaigrissement
- D- une hépatomégalie
- E- la cécité d'un œil

3. Au cours de la maladie de Cushing, on peut observer :

- A- une obésité facio-tronculaire
- B- une HTA
- C- une dysmorphie faciale
- D- un goitre
- E- des troubles psychiques

4. La confirmation du diagnostic d'adénome somatotrope se fait par :

- A- la tomодensitométrie hypophysaire
- B- le dosage de l'IGF1
- C- le dosage de la GH de base
- D- le dosage de la GH sous HGPO
- E- le dosage de la PRL

Réponses:
1. A, C
2. A, D, E
3. A, B, E
4. D

LES HYPERANDROGÉNIES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Expliquer les différents mécanismes d'une hyperandrogénie et la différencier d'une hypersensibilité périphérique aux androgènes
- 2- Suspecter le diagnostic positif d'hyperandrogénie à partir des données de l'interrogatoire et de l'examen physique
- 3- Justifier la pratique d'une exploration paraclinique initiale en vue de la confirmation du diagnostic et de l'orientation étiologique
- 4- Réunir les éléments cliniques et paracliniques contributifs pour l'orientation étiologique
- 5- Confirmer le diagnostic d'un syndrome des ovaires polykystiques par des explorations paracliniques demandées de façon rationnelle, en préciser les éléments du pronostic, les moyens thérapeutiques ainsi que les modalités du suivi.
- 6- Confirmer le diagnostic d'une tumeur virilisante de l'ovaire par des explorations paracliniques demandées de façon rationnelle, en préciser les éléments du pronostic, les moyens thérapeutiques ainsi que les modalités du suivi.
- 7- Confirmer le diagnostic d'un bloc congénital de l'hormonosynthèse surrénalienne par des explorations paracliniques demandées de façon rationnelle, en préciser les éléments du pronostic, les moyens thérapeutiques ainsi que les modalités du suivi.
- 8- Confirmer le diagnostic d'une hypersécrétion tumorale d'androgènes par la surrénale par des explorations paracliniques demandées de façon rationnelle, en préciser les éléments du pronostic, les moyens thérapeutiques ainsi que les modalités du suivi.
- 9- Justifier dans la plupart des cas la nécessité d'un traitement cosmétique en complément des mesures spécifiques à chaque étiologie.

Connaissances préalables requises

- Physiologie des ovaires
- Physiologie des surrénales
- Mode d'action des androgènes et oestrogènes sur leurs tissus cibles

Activités d'apprentissage

- Réaliser un interrogatoire et un examen complet (y compris des organes génitaux externes) d'une patiente présentant un hirsutisme
- Prescrire un bilan paraclinique approprié en cas d'hirsutisme en précisant à la patiente les conditions d'exploration puis interpréter les résultats et les expliquer à la patiente
- Expliquer à la patiente les options thérapeutiques en cas d'hirsutisme et la motiver pour une bonne observance du traitement

INTRODUCTION

Les hyperandrogénies sont un ensemble de situations définies chez la femme par l'augmentation des taux sériques d'un ou de plusieurs androgènes circulants.

Les étiologies sont nombreuses, de gravité très variable, allant de processus tumoraux sévères à des atteintes fonctionnelles discrètes ; ceci suppose la mise en oeuvre d'une enquête étiologique rigoureuse, reposant sur les données cliniques et les explorations hormonales.

Le pronostic vital est engagé dans certaines étiologies ; mais, dans tous les cas, le pronostic esthétique et celui de la fertilité sont à considérer. Enfin, une hyperandrogénie a toujours un retentissement psychologique important.

1. EXPLIQUER LES DIFFÉRENTS MÉCANISMES D'UNE HYPERANDROGENIE ET LA DIFFÉRENCIER D'UNE HYPERSENSIBILITÉ PÉRIPHÉRIQUE AUX ANDROGÈNES

1.1. ORIGINE DES ANDROGÈNES CHEZ LA FEMME :

L'origine des androgènes chez la femme est triple : ovarienne, surrénalienne et périphérique (conversion périphérique au niveau du foie, peau et tissu adipeux).

- La testostérone : 50% périphérie, 25% ovaires et 25% surrénales.
- La Δ^4 androstènedione : 50% surrénales et 50% ovaires
- La déhydroépiandrostérone (DHEA) et sa forme sulfatée (DHEAS) : 100% surrénales
- Dihydrotestostérone (DHT) : 100% périphérique.

Dans les tissus périphériques, la DHEA peut être transformée en Δ^4 androstènedione puis en testostérone. Au niveau de la peau, la testostérone est convertie en DHT sous l'effet d'une enzyme : la 5 α réductase. La DHT est la forme active de la testostérone et elle est 3 fois plus puissante que la testostérone. Les hypersécrétions d'androgènes peuvent être tumorales ou fonctionnelles :

| | Origine tumorale | Origine fonctionnelle |
|---|--|--|
| Hypersécrétion surrénalienne d'androgènes | <ul style="list-style-type: none">• Corticosurrénalome• adénome corticotrope stimulant une hypersécrétion surrénalienne d'androgènes (maladie de Cushing) | Blocs hormonogénèse |
| Hypersécrétion ovarienne d'androgènes | <ul style="list-style-type: none">• Tumeur virilisante de l'ovaire | <ul style="list-style-type: none">• Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)• Hyperthécose |

1.2. ACTION PÉRIPHÉRIQUE DES ANDROGÈNES CHEZ LA FEMME

Le follicule pilosébacé constitue une des cibles des androgènes. La DHT se lie à un récepteur cytosolique et le complexe DHT-Récepteur est transféré dans le noyau où il se fixe sur une séquence ADN activant la transcription du matériel pileux.

1.3. MÉCANISMES DES HYPERANDROGENIES

L'hyperandrogénie est le résultat d'une augmentation des taux sériques d'un ou de plusieurs androgènes, secondairement à une sécrétion d'origine ovarienne ou surrénalienne. Parfois, elle est liée à une cause iatrogène. L'élévation des androgènes circulants peut exercer un feed back négatif sur l'axe gonadotrope féminin d'où des troubles des règles et de l'ovulation. L'hyperandrogénie est à différencier de l'hypermétabolisme périphérique aux androgènes qui est secondaire à une hyperactivité de la 5 α réductase, sans augmentation des taux plasmatiques d'androgènes (cas de l'hirsutisme dit fonctionnel ou idiopathique).

2 SUSPECTER LE DIAGNOSTIC POSITIF D'HYPERANDROGENIE À PARTIR DES DONNÉES DE L'INTERROGATOIRE ET DE L'EXAMEN PHYSIQUE

2.1. INTERROGATOIRE :

- Chercher la notion d'hirsutisme (si la patiente est épilée au moment de la consultation), rythme d'épilation.
- consanguinité parentale
- âge de ménarche, régularité des cycles menstruels (spanioménorrhée, aménorrhée secondaire, ...)
- Infertilité, nombre de grossesses, notion d'induction de grossesse, fausses couches spontanées...
- Cas similaires dans la famille

2.2. EXAMEN PHYSIQUE :

Le diagnostic clinique de l'hyperandrogénie chez la femme adulte repose sur la mise en évidence d'un hirsutisme ou, beaucoup plus rarement, d'un virilisme. L'examen physique doit être complet appréciant le poids, la taille, le tour de taille (obésité androïde), la tension artérielle.

A. HIRSUTISME :

Pilosité faite de poils longs et épais au niveau des zones androgénodépendantes :

- Visage : lèvre supérieure, menton
- Thorax : péri aréolaire, inter mammaire

- Abdomen : ligne blanche, bas du dos
- Face interne des cuisses

Il est évalué par un score allant de 0 à 44 (score de Ferriman et Gallwey ; voir annexe) : on parle d'hirsutisme si le score est $\geq 8/44$. Il est à différencier de l'hypertrichose : simple exagération de la pilosité qui se développe aux dépens des zones non androgéno-dépendantes (jambes, avant-bras) et qui ne nécessite aucune exploration. La sévérité et la topographie de l'hirsutisme ne sont pas corrélées à son étiologie.

B. AUTRES SIGNES D'HYPERANDROGÉNIE ASSOCIÉS :

On recherchera : Signes mineurs d'hyperandrogénie

- Acné
- Séborrhée
- Une alopécie fronto-temporale (alopécie androgénique)

Signes majeurs d'hyperandrogénie (signes de virilisme)

- Une voix grave
- Une hypertrophie musculaire
- Une hypertrophie clitoridienne (l'examen des organes génitaux externes est donc obligatoire)

3. JUSTIFIER LA PRATIQUE D'UNE EXPLORATION PARACLINIQUE INITIALE EN VUE DE LA CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC ET DE L'ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE

A. LE DIAGNOSTIC POSITIF d'hyperandrogénie repose sur le dosage des androgènes

- Essentiellement celui de la testotéronémie : le taux normal de la testotéronémie plasmatique totale chez la femme varie de 0.2 à 0.7 ng/ml. Un taux supérieur à 0.8ng/ml témoigne d'un excès d'androgènes. Cependant, comme la testostérone circule dans le sang sous forme liée à la SHBG (Sex Hormone Binding Globuline), le dosage de celle-ci, s'il est disponible, permet de calculer l'indice de testostérone libre, biologiquement active.
- Plus rarement on a recours au dosage de la DHEAS : ce dosage donne une idée sur les androgènes d'origine surrénalienne

B. POUR L'ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE,

- Des taux très élevés d'androgènes orientent vers une origine tumorale, par contre, une élévation modérée est observée plutôt dans les étiologies fonctionnelles
- On demandera en outre :
 - Test de freination standard du cortisol ou dosage du cortisol libre urinaire pour rechercher un syndrome de Cushing
 - Dosage de 17 OH progestérone de base (entre j2 et J5 du cycle) voire après stimulation par le synacthène (si disponible) pour un bloc enzymatique surrénalien (bloc en 21 hydroxylase, le plus fréquent)
 - Echographie ovarienne (entre j2 et J5 du cycle) pour rechercher les signes échographiques du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

4. RÉUNIR LES ÉLÉMENTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES CONTRIBUTIFS POUR L'ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE

4.1. ÉLÉMENTS CLINIQUES :

A. INTERROGATOIRE :

- La date d'apparition de l'hirsutisme par rapport à la puberté, son évolution appréciée par le rythme d'épilation, et les signes associés éventuels :
 - Un hirsutisme post-pubertaire tardif, d'évolution rapide, suggère d'emblée une tumeur virilisante.
 - Un hirsutisme post-pubertaire précoce, d'évolution progressive évoque le syndrome des ovaires polykystiques ou un hirsutisme idiopathique
 - Un hirsutisme prépubertaire, qui évolue depuis l'enfance, évoque un bloc enzymatique surrénalien
- L'histoire des cycles menstruels doit être précisée :
 - Une spanioménorrhée depuis la puberté et qui s'aggrave évoque le syndrome des ovaires polykystiques

- Les antécédents familiaux sont importants à noter :
 - Décès en bas âge par déshydratation, ambiguïté sexuelle ou infertilité dans la famille : orientent vers un bloc enzymatique surrénalien.
 - hirsutisme familial pour les blocs de l'hormonogénèse surrénalienne et le SOPK
- Rechercher une éventuelle prise médicamenteuse : traitement par testostérone ou prise d'anabolisants. Certains stéroïdes progestatifs ont une activité androgénique et peuvent être responsables d'hirsutisme.

B. EXAMEN PHYSIQUE :

- Une petite taille associée à un hirsutisme, à des troubles menstruels, fera penser à un bloc enzymatique surrénalien.
- Une hypertension artérielle associée oriente vers certains types de blocs enzymatiques surrénaliens (11 beta hydroxylase) ou un SOPK.
- L'existence de signes de virilisme intenses orientera vers une étiologie tumorale ; de même une hyperandrogénie sévère et d'évolution rapide
- signes cliniques évocateurs d'un syndrome de Cushing (voir cours)

4.2. ÉLÉMENTS PARACLINIQUES

A. DOSAGES HORMONAUX :

- La testostéronémie plasmatique totale : à demander dans tous les cas d'hyperandrogénie clinique
- Un taux entre 0.8 et 1.2 ng/ml est habituel dans le SOPK
- Un taux supérieur à 2 ng/ml évoque une tumeur (surtout ovarienne).
- La déhydroépiandrostérone sulfate : son élévation importante oriente vers une origine surrénalienne.
- La 17OH progestérone de base voire après stimulation par le synacthène immédiat (si disponible) pour les blocs enzymatiques surrénaliens
- Le cortisol libre urinaire ou un test de freination standard du cortisol à la dexaméthasone pour le syndrome de Cushing.

B. ÉCHOGRAPHIE OVARIENNE AU DÉBUT DU CYCLE :

- Des ovaires augmentés de volume et micro polykystiques orientent vers un syndrome des ovaires polykystiques
- L'échographie peut aussi déceler une tumeur ovarienne ou surrénalienne

5. CONFIRMER LE DIAGNOSTIC D'UN SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES (SOPK) PAR DES EXPLORATIONS PARACLINIQUES DEMANDÉES DE FAÇON RATIONNELLE, EN PRÉCISER LES ÉLÉMENTS DU PRONOSTIC, LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES AINSI QUE LES MODALITÉS DU SUIVI.

Le SOPK est aussi appelé aussi dystrophie ovarienne polykystique ou syndrome de Stein Leventhal

C'est une cause fréquente d'hirsutisme qui touche environ 10-15% des femmes adultes.

La physiopathologie repose sur :

- l'hyperandrogénie d'origine ovarienne : par sur-expression génétiquement déterminée de la protéine P450 CYP 17 α , qui catalyse la 17 α hydroxylase et la 17-20 desmolase (enzymes clés de la synthèse des androgènes ovariens)
- l'insulinorésistance : qui existe même chez les patientes de poids normal avec SOPK, mais qui s'aggrave par l'obésité (très fréquente dans ce syndrome). Elle engendre un état d'hyperinsulinisme favorisant la synthèse des androgènes ovariens et diminuant la synthèse hépatique de SHBG (donc augmentation de la testostérone libre).

Le diagnostic est fait sur la présence d'au moins deux critères sur trois (après avoir éliminé les autres causes d'hyperandrogénie):

- Une hyperandrogénie clinique et/ou biologique
- Une dysovulation (troubles menstruels)
- Des ovaires augmentés de volume et/ou micropolykystiques à l'échographique

L'insulinorésistance étant un élément essentiel dans la physiopathologie de ce syndrome, les règles hygiéno-diététiques et les agents insulino-sensibilisateurs (telle que la metformine) sont souvent efficaces pour améliorer les anomalies métaboliques, l'hyperandrogénie et rétablir des cycles menstruels réguliers.

Un traitement par acétate de cyprotérone peut être associé dans certains cas vu son efficacité sur l'hirsutisme. C'est un progestatif doué d'une puissante activité anti-androgénique et antigonadotrope. Il doit être associé à un traitement oestrogénique (oestrogène naturel) pour maintenir l'eutrophie des tissus cibles. Différents schémas thérapeutiques sont proposés. Compte tenu de la longueur du cycle pileux, l'efficacité des traitements médicaux n'est pas immédiate et ne s'évalue qu'environ 6 mois après le début du traitement. L'efficacité est notée dans 80% des cas.

En cas de désir de grossesse, l'induction de l'ovulation par le citrate de clomifène est souvent nécessaire. A long terme, le SOPK expose au risque de syndrome métabolique, de complications cardiovasculaires et l'hyperoestrogénie est un facteur de risque de cancers hormonodépendants (surtout le cancer de l'endomètre).

6. CONFIRMER LE DIAGNOSTIC D'UNE TUMEUR VIRILISANTE DE L'OVAIRE PAR DES EXPLORATIONS PARACLINIQUES DEMANDÉES DE FAÇON RATIONNELLE, EN PRÉCISER LES ÉLÉMENTS DU PRONOSTIC, LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES AINSI QUE LES MODALITÉS DU SUIVI.

Elles sont très rares. La localisation de la tumeur se fait par l'échographie ou la TDM pelvienne ou abdomino-pelvienne. Dans les cas difficiles, une coelioscopie ou même une laparotomie exploratrice sont nécessaires.

Le cathétérisme sélectif des veines ovariennes, s'il est disponible, peut confirmer le diagnostic en objectivant une hyper-sécrétion unilatérale d'androgènes.

TRAITEMENT DES TUMEURS OVARIENNES VIRILISANTES :

Chirurgie ± radiothérapie

L'hypertrophie clitoridienne nécessite au besoin un traitement chirurgical approprié.

7. CONFIRMER LE DIAGNOSTIC D'UN BLOC CONGÉNITAL DE L'HORMONOSYNTHE SURRENALIENNE PAR DES EXPLORATIONS PARACLINIQUES DEMANDÉES DE FAÇON RATIONNELLE, EN PRÉCISER LES ÉLÉMENTS DU PRONOSTIC, LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES AINSI QUE LES MODALITÉS DU SUIVI.

L'hyperandrogénie peut être la seule expression clinique d'un bloc enzymatique surrénalien à révélation tardive (voir tableau de biosynthèse des stéroïdes en annexe).

- Le bloc en 21 hydroxylase ou déficit en CYP 21 ou Cytochrome P450 C21 :
Il constitue le bloc enzymatique le plus fréquent (95%). Sa transmission est autosomique récessive. La consanguinité parentale est fréquente.
Le déficit en cortisol va lever le feed-back négatif du cortisol sur l'ACTH hypophysaire d'où son élévation et l'hyperplasie des surrénales.
L'excès de 17 OH progestérone va renforcer la voie des androgènes Le diagnostic est confirmé par le dosage de la 17OH progestérone de base et après stimulation par le synacthène immédiat : la 17OH Progestérone de base qui est élevée >5ng/ml et s'élève à plus de 10ng/ml après stimulation. L'étude génétique confirme le diagnostic dans les cas douteux.
- Le bloc en 11 bêta hydroxylase ou déficit en CYP 11 B1 ou cytochrome P450 C11 :
Il représente 5% des hyperplasies congénitales des surrénales. Il provoque une interruption de la synthèse du cortisol avec comme conséquence un excès du 11 désocortisol (ou composé S) et du désoxycorticostérone (DOC) qui est responsable d'une HTA et d'une hypokaliémie (effet minéralo-corticoïde). Le diagnostic repose sur l'élévation de la 17 OH progestérone ainsi que l'augmentation du composé S.
- Les formes frustes de déficit en 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase : elles sont très rares.

Le traitement repose sur l'hydrocortisone pour freiner l'ACTH. Souvent, on associe l'acétate de cyprotérone (pour diminuer l'hyperandrogénie clinique).

8. CONFIRMER LE DIAGNOSTIC D'UNE HYPERSÉCRÉTION TUMORALE D'ANDROGÈNES PAR LA SURRENALE PAR DES EXPLORATIONS PARACLINIQUES DEMANDÉES DE FAÇON RATIONNELLE, EN PRÉCISER LES ÉLÉMENTS DU PRONOSTIC, LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES AINSI QUE LES MODALITÉS DU SUIVI.

LES TUMEURS VIRILISANTES SURRENALIENNES :

Elles sont rares et le plus souvent malignes. Il s'agit presque toujours d'un corticosurrénalome produisant à la fois des androgènes, des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes et divers précurseurs hormonaux. La virilisation y est rapide et intense. Les taux d'androgènes plasmatiques sont très élevés. Le cortisol libre urinaire est élevé. L'échographie abdominale

et/ou la TDM montrent facilement la tumeur.

Le traitement repose sur la chirurgie \pm radiothérapie \pm anticortisoliques de synthèse. Le pronostic est très sombre..

LA MALADIE DE CUSHING :

Il s'agit d'une hypersécrétion d'ACTH par un adénome hypophysaire qui provoque une hyperplasie bilatérale des surrénales. L'hyper-production d'androgènes surrénaliens s'explique par l'excès d'ACTH. Les signes d'hypercortisolisme sont au premier plan. (Voir cours)

9. JUSTIFIER DANS LA PLUPART DES CAS LA NÉCESSITÉ D'UN TRAITEMENT COSMÉTIQUE EN COMPLÉMENT DES MESURES SPÉCIFIQUES A CHAQUE ÉTIOLOGIE.

Dans la plupart des cas, il faut associer au traitement étiologique un traitement cosmétique efficace sur les manifestations cliniques de l'hyperandrogénie et en particulier sur l'hirsutisme. En fait, le traitement étiologique peut empêcher l'apparition de nouveaux poils au niveau des zones androgéno-dépendantes mais il n'a pas d'effet sur l'hirsutisme déjà existant.

Actuellement, le traitement cosmétique de choix pour l'hirsutisme est l'épilation électrique, ou mieux, au laser. Il doit être réalisé par un dermatologue entraîné, 2 à 3 mois après le démarrage du traitement anti androgénique.

EVALUATION FORMATIVE

1) Le tableau habituel du syndrome des ovaires polykystiques associe :

- A- Un hirsutisme
- B- Une spanioménorrhée
- C- Une hypertrophie clitoridienne
- D- Une insulino-résistance
- E- Une obésité

2-Quels signes cliniques doivent être recherchés dans un contexte d'hirsutisme ?

- A- hypertrophie clitoridienne
- B- vergetures pourpres
- C- cubitus valgus
- D- goitre
- E- atrophie mammaire

3-Lesquels des éléments ci-dessous peuvent contribuer à l'orientation étiologique devant un hirsutisme

- A. présence de troubles des règles
- B. date d'apparition de l'hirsutisme par rapport aux premières règles
- C. Intensité de l'hirsutisme
- D. Topographie de l'hirsutisme
- E. caractère familial de l'hirsutisme

4- Lesquels des éléments suivants sont en faveur du diagnostic d'hirsutisme idiopathique ?

- A- début de l'hirsutisme avant les premières règles
- B- absence de problèmes de fertilité
- C- absence de troubles des règles
- D- association à une alopécie androgénique
- E- absence d'acné associé

5- Quels choix thérapeutiques sont adaptés au contexte du SOPK ?

- A. metformine
- B. bromocriptine
- C. acétate de cyprotérone
- D. citrate de clomiphène
- E. traitement cosmétique au laser

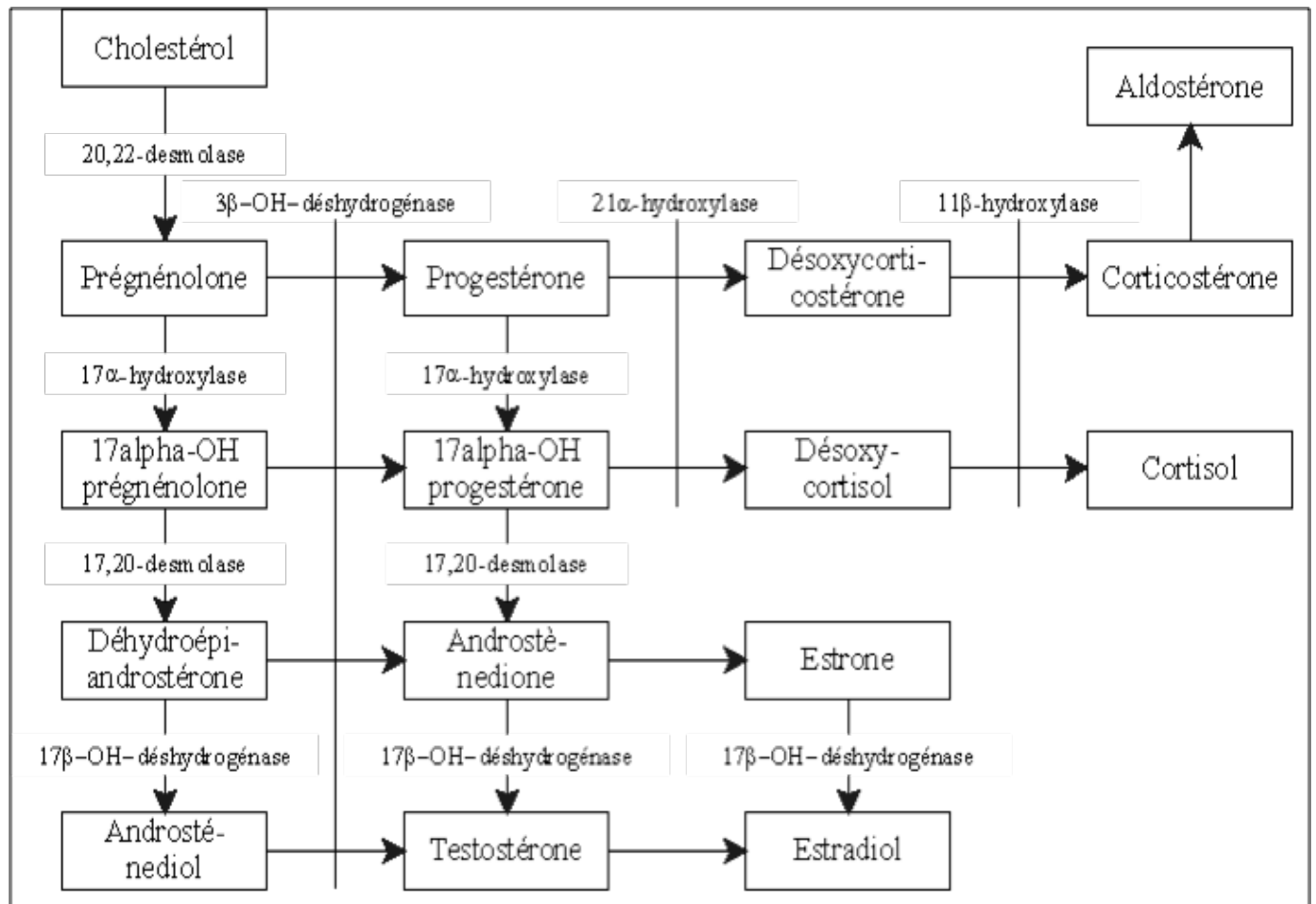
6- en cas de SOPK, les risques à moyen et à long terme sont:

- A- la coronaropathie
- B- le cancer de l'endomètre
- C- le cancer du col de l'utérus
- D- l'infertilité
- E- l'ostéoporose

Réponses: Q1 : ABDE / Q2 : ABE / Q3 : ABE / Q4 : BC / Q5 : ACDE / Q6 : ABD

ANNEXES

BIOSYNTHESE DES STEROÏDES.



SCORE DE FERRIMAN ET GALLWEY

| Localisation | Note | Définition |
|--------------------------------|----------------------|---|
| Lèvre supérieure | 1 2 3 4 | Petite moustache vers les commissures Petite moustache vers les commissures Moustache allant des commissures à mi-chemin de la ligne médiane Moustache complète |
| Menton | 1 2 3- 4 | Quelques poils disséminés Poils disséminés avec quelques zones de concentration Barbe légère ou importante |
| Poitrine | 1 2 3 4 | Poils péri-aréolaires Poils disséminés avec quelques zones de concentration Fusion de ces 2 zones avec les $\frac{3}{4}$ de la poitrine couverts Couverture complète |
| Partie supérieure du dos | 1 2 3- 4 | Poils disséminés Un peu plus, toujours disséminés Toison légère ou épaisse |
| Partie inférieure du dos | 1 2 3 4 | Touffes de poils sacrés Avec une extension latérale Couverture aux $\frac{3}{4}$ Complètement couverte |
| Partie supérieure de l'abdomen | 1 2 3- 4 | Quelques poils sur la ligne médiane Plus, toujours sur la ligne médiane Demi-toison ou toison complète |
| Partie inférieure de l'abdomen | 1 2 3 4 | Quelques poils sur la ligne médiane Traînée de poils sur la ligne médiane Bande de poils Pilosité en forme de triangle inversé |
| Bras | 1 2 3- 4 | Poussée épaisse n'atteignant pas plus de $\frac{1}{4}$ de la surface du membre Poussée plus importante, mais le membre n'est toujours pas couvert Couverture complète légère ou dense |
| Avant-bras | 1- 2 3- 4 | Couverture complète de la face dorsale légère Couverture complète de la face dorsale dense |
| Cuisses | | Comme le bras |
| Jambe | | Comme le bras |
| Score total | | |

LES INSUFFISANCES OVARIENNES

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant doit être capable de :

1. Expliquer les mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance ovarienne
2. Caractériser un trouble du cycle menstruel et le rattacher à une origine endocrinienne
3. Planifier une stratégie d'exploration d'un hypogonadisme féminin de façon rationnelle, et économe.
4. Déterminer les étiologies de l'insuffisance ovarienne
5. Discuter les options thérapeutiques et la surveillance en cas d'insuffisance ovarienne primitive

Connaissances préalables requises

- Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien
- Effets biologiques des oestrogènes et de la progestérone
- Physiologie du cycle menstruel
- Puberté normale
- Vieillesse ovarienne

Activités d'apprentissage

- Interroger une femme sur ses cycles menstruels
- Apprécier les caractères sexuels primaires et secondaires à l'examen clinique
- Interpréter le bilan hormonal d'une femme qui consulte pour aménorrhée
- Rédiger une ordonnance prescrivant un traitement hormonal substitutif et expliquer à la patiente les modalités thérapeutiques
- Annoncer avec tact et empathie à une femme le caractère irréversible de son infertilité et l'accompagner psychologiquement dans l'acceptation de cette situation.

INTRODUCTION

L'insuffisance ovarienne est définie par un dysfonctionnement de l'ovaire secondaire soit à une pathologie de l'ovaire lui-même soit à un défaut de stimulation de l'ovaire par les gonadotrophines.

Les insuffisances ovariennes exposent à un hypogonadisme (en rapport avec la carence en œstrogènes) et à une infertilité. Le retentissement physique, psychologique et social de cette pathologie est majeur.

1- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE OVARIENNE (ANNEXE 1):

A. LES INSUFFISANCES OVARIENNES PRIMITIVES : ou insuffisance ovarienne périphériques ou hypogonadismes **hypergonadotropes**

L'insuffisance ovarienne est due à une atteinte de l'ovaire. La carence en œstrogènes entraîne une levée du rétrocontrôle sur la GnRH et FSH/LH d'où élévation des gonadotrophines. Le dysfonctionnement ovarien peut être dû à :

- une atteinte du capital folliculaire (anomalie de la formation du capital folliculaire ou bien épuisement prématuré du capital folliculaire)
- une anomalie de la stéroïdogenèse ovarienne (déficit enzymatique)
- plus rarement à une résistance ovarienne à l'action des gonadotrophines.

B. LES INSUFFISANCES OVARIENNES SECONDAIRES : ou insuffisance ovarienne centrale ou hypogonadisme hypogonadotrope (*voir cours sur hypophyse*)

L'insuffisance ovarienne est secondaire à un défaut de stimulation par les hormones hypothalamo-hypophysaire. La carence en œstrogènes est associée à des taux de FSH/ LH bas ou normaux (inappropriés à l'hypoœstrogénie). Le niveau de l'atteinte peut être :

- Hypothalamique : L'atteinte hypothalamique est soit

o Organique: congénitale par anomalies des neurones à GnRH (syndrome de Kallman) ou acquise (tumorale, post chirurgicale)

o fonctionnelle par anomalie de la pulsatilité de sécrétion de la GnRH : en cas de dénutrition, stress chronique, pratique de sport de haut niveau

- Hypophysaire : les cellules gonadotropes ne sécrètent plus de gonadotrophines même en cas de stimulation hypothalamique adaptée. La lésion hypophysaire peut être congénitale (dysgénésie hypophysaire, interruption de la tige pituitaire) ou acquise (ischémique, infiltrative, tumorale, post chirurgicale, post radiothérapie....)

2- CARACTERISER UN TROUBLE DU CYCLE MENSTRUEL ET LE RATTACHER A UNE ORIGINE ENDOCRINIENNE

La menstruation est un saignement menstruel d'origine utérine provoqué par l'élimination des couches superficielles de l'endomètre ; il survient régulièrement en période d'activité génitale et en l'absence de grossesse (ANNEXE 2).

L'absence de règles est physiologique pendant la grossesse, la lactation et la ménopause. En dehors d'une grossesse ou d'une lactation, et avant l'âge de 40 ans, toute interruption du cycle menstruel est anormale et témoigne d'une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien ou d'une anomalie anatomique acquise de tractus reproducteur.

2.1. CONSÉQUENCES DE L'HYPOGONADISME AVANT LA PUBERTÉ:

Avant la puberté, l'insuffisance ovarienne se manifeste par retard pubertaire ou impubérisme : absence de développement mammaire et des caractères sexuels secondaires et aménorrhée primaire (ANNEXE 3). Les aménorrhées primaires sont souvent en rapport avec des anomalies génétiques.

2.2. CONSÉQUENCES DE L'HYPOGONADISME APRÈS LA PUBERTÉ:

La carence en œstrogènes entraîne:

- perte de la libido
- troubles du cycle menstruel (spanioménorrhée ou aménorrhée secondaire) (ANNEXE 4)
- hypoplasie mammaire
- atrophie utéro-vulvo-vaginale et dyspareunie (douleur lors des rapports sexuels)
- amincissement de la peau avec rides et raréfaction des cheveux, ongles cassants.
- une infertilité (par absence d'ovulation)

A long terme, la carence en œstrogènes entraîne:

o accélération de la perte osseuse et ostéoporose : les œstrogènes ont un effet ostéo-formateur et anti résorption osseuse.

o Une majoration du risque cardio-vasculaire : la carence en œstrogènes est à l'origine d'une accumulation de collagène et d'élastine au niveau de la paroi vasculaire, d'une élévation de la pression artérielle ainsi qu'une élévation des Triglycérides, VLDL, et LDL-c et d'une baisse du HDLc.

3- PLANIFIER UNE STRATEGIE D'EXPLORATION D'UN HYPOGONADISME FEMININ DE FAÇON RATIONNELLE, ET ECONOMIQUE (FIGURE 1).

Il convient **d'éliminer, avant toute exploration, le diagnostic de grossesse** chez toute femme jeune qui consulte pour aménorrhée.

L'interrogatoire doit ensuite préciser :

- Les antécédents familiaux ou personnels de maladies auto-immunes
- Les antécédents de chimiothérapie, radiothérapie pelvienne ou chirurgie pelvienne
- Les antécédents de chirurgie ou de radiothérapie cérébrale

- la prise de contraceptifs ou autres médicaments (en particulier hyperprolactinémisants)
- l'âge des premières règles, le caractère régulier ou non des cycles antérieurs
- l'existence de bouffées de chaleur : oriente vers un hypogonadisme hypergonadotrope
- l'existence d'une anosmie (orientant vers un syndrome de Kallman-Demorsier)
- la présence de variations pondérales importantes (perte ou gain pondéral)
- La pratique de sport de haut niveau

L'examen physique précise :

- les caractères sexuels secondaires
- l'existence d'une galactorrhée
- la présence d'un hirsutisme ou d'autres signes de virilisation
- les signes d'une affection endocrine
- la taille et le morphotype : une petite taille avec dysmorphie oriente vers le syndrome de Turner

Le test aux progestatifs :

Ce test renseigne indirectement sur la sécrétion d'œstrogènes endogènes. Il consiste en l'administration de progestérone pendant 10 jours chez une femme en aménorrhée. Le résultat du test est la survenue ou non d'une hémorragie de privation (saignement) après arrêt du progestatif : si la prise d'un progestatif est suivie d'une hémorragie de privation, cela signifie que la muqueuse utérine est bien imprégnée par les œstrogènes endogènes et donc que le taux plasmatique d'œstradiol est normal (supérieur à 50 pg/ml)

Dosages hormonaux :

En l'absence de grossesse, la mesure du taux plasmatique de **FSH/LH est le bilan de première intention** :

- Un taux élevé de FSH/LH (>20UI/L) confirme l'insuffisance ovarienne primitive (hypogonadisme hypergonadotrope). Dans ce cas, d'autres explorations sont utiles:

- o Echographie pelvienne : volume ovarien, taille de l'utérus, épaisseur de l'endomètre...
- o Bilan hormonal et immunologique à la recherche d'endocrinopathies auto-immunes associées

- Si la FSH est normale ou basse, l'insuffisance ovarienne d'origine centrale est suspectée (hypogonadisme hypogonadotrope), dans ce cas, d'autres explorations sont utiles:

- o Oestradiolémie (mais les taux plasmatiques sont fluctuants -> ce dosage est remplacé par le test aux progestatifs ...)
- o prolactine
- o dosage des androgènes (voir cours « hyperandrogénies »)
- o Exploration des autres axes hypophysaires (thyroïdienne, corticotrope et lactotrope) : **obligatoire !**

Remarque :

- Devant une aménorrhée primaire avec des caractères sexuels secondaires présents ou incomplets, il faut tout d'abord vérifier l'absence de grossesse et rechercher des anomalies du tractus génital (agénésie utérine, imperforation de l'hymen...). Par la suite, la démarche diagnostique est la même que l'aménorrhée secondaire.

4- DETERMINER LES ETIOLOGIES DE L'INSUFFISANCE OVARIENNE

4.1. LES INSUFFISANCES OVARIENNES PRIMITIVES :

4.1.1. LES DYSGÉNÉSIES GONADIQUES : Elles aboutissent à une atteinte du capital folliculaire. Si l'épuisement du capital folliculaire survient avant la puberté, la présentation clinique sera celle d'un impubérisme avec aménorrhée primaire. Lorsque la disparition des follicules ovariens a lieu après la puberté on observera une aménorrhée primaire ou secondaire

Le syndrome de Turner (ANNEXE 6) :

Il représente l'expression classique des dysgénésies gonadiques. Ce sont des individus 45X0 (absence du 2^{ème} chromosome X). Il s'agit fréquemment de mosaïques 45,X0/46,XX.

La fréquence du syndrome de Turner est comprise entre 1/1500 et 1/2500 naissances féminines. L'absence du deuxième chromosome X est responsable d'une dégénérescence prématurée du capital folliculaire avec des ovaires réduits à des bandelettes fibreuses. Parfois, l'existence d'un capital folliculaire résiduel permettra un développement pubertaire incomplet.

Le syndrome de Turner est suspecté devant :

- un impubérisme, aménorrhée primaire
- une petite taille
- un syndrome dysmorphique variable: cou court et palmé, implantation basse des cheveux, micrognathisme, thorax en bouclier, cubitus valgus, palais ogival, bradymétabasie (4ème métacarpien court), naevi cutanés, hypertélorisme, malformations cardiaques (communication de l'aorte, CIV, HTA...) et rénales.

Le diagnostic est confirmé par :

- Des taux de FSH et LH élevés
- Un caryotype 45XO parfois une mosaïque 45, XO-- 46, XX. La présence d'un fragment de chromosome Y est possible et expose à un risque de dégénérescence des gonades en gonadoblastome, ce qui impose la castration bilatérale.

--> La réalisation d'un caryotype doit être systématique devant toute aménorrhée avec un profil hormonal d'hypogonadisme hypergonadotrope, même en l'absence de syndrome dysmorphique.

Les autres dysgénésies gonadiques:

Elles se manifestent par une aménorrhée primaire ou secondaire. Elles se distinguent du syndrome de Turner par une taille normale voire supérieure à la normale et l'absence de syndrome malformatif. Elles sont en rapport avec des délétions partielles du bras long d'un des chromosomes X.

4.1.2 LES OVARIITES AUTO-IMMUNES.

L'atteinte ovarienne semble être secondaire à une infiltration lymphoplasmocytaire qui détruit le parenchyme ovarien et aboutit à une fibrose ovarienne. Les anticorps anti ovariens sont peu spécifiques.

Les ovarites auto-immunes peuvent être isolées ou faire partie d'une polyendocrinopathie auto-immune (association avec une insuffisance surrénale, une thyroïdite de Hashimoto, une maladie de Basedow, un diabète type 1, une hypoparathyroïdie, une hypophysite auto-immune). Un bilan endocrinien régulier doit ainsi être réalisé chez ces patientes.

4.1.3. LES INSUFFISANCES OVARIENNES PRIMITIVES D'ORIGINE IATROGÈNE

Elles sont secondaires à

- Certains protocoles de chimiothérapie (essentiellement les agents alkylants)
- Une radiothérapie abdomino-pelvienne
- une intervention chirurgicale sur les ovaires (cure d'hernie inguinale à l'enfance, torsion d'annexes) ou castration chirurgicale.

4.1.4 : AUTRES ÉTIOLOGIES DES L'INSUFFISANCE OVARIENNE PRIMITIVE:

- Les insuffisances ovariennes primitives d'origine virale : Quelques cas d'insuffisance ovarienne après une infection par les virus des oreillons ont été rapportés. Le lien de cause à effet reste difficile à affirmer.
- Déficit de la stéroïdogénèse ovarienne : étiologie très rare
- Syndrome de l'ovaire résistant aux gonadotrophines par atteinte de la réceptivité ovarienne aux gonadotrophines. Il est exceptionnel
- **Insuffisance ovarienne prématurée idiopathique** : À ce jour, plus de 80 % des cas d'insuffisances ovariennes primitives prématurées restent idiopathiques (pas de cause identifiée) : les formes familiales, le tabac et autres facteurs de vieillissement sont incriminés

4.1.5 : LA MÉNOPAUSE :

La ménopause est un état physiologique défini par l'arrêt définitif des menstruations spontanées par épuisement du capital folliculaire. La ménopause confirmée est caractérisée par l'absence de cycles spontanés depuis plus d'un an. Elle s'accompagne de signes de carence oestrogénique : bouffées de chaleur fréquentes et parfois invalidantes, crises sudorales nocturnes, céphalées, insomnie, prise de poids, état dépressif.

Elle survient en général à l'âge de 45-55 ans (âge moyen 51 ans). La ménopause peut être précédée d'irrégularités menstruelles, pendant une période de quelques mois à quelques années que l'on nomme pré-ménopause (phase d'hyperoestrogénie relative par carence en progestérone).

4.2. LES INSUFFISANCES OVARIENNES SECONDAIRES :

(voir cours sur hypopituitarisme)

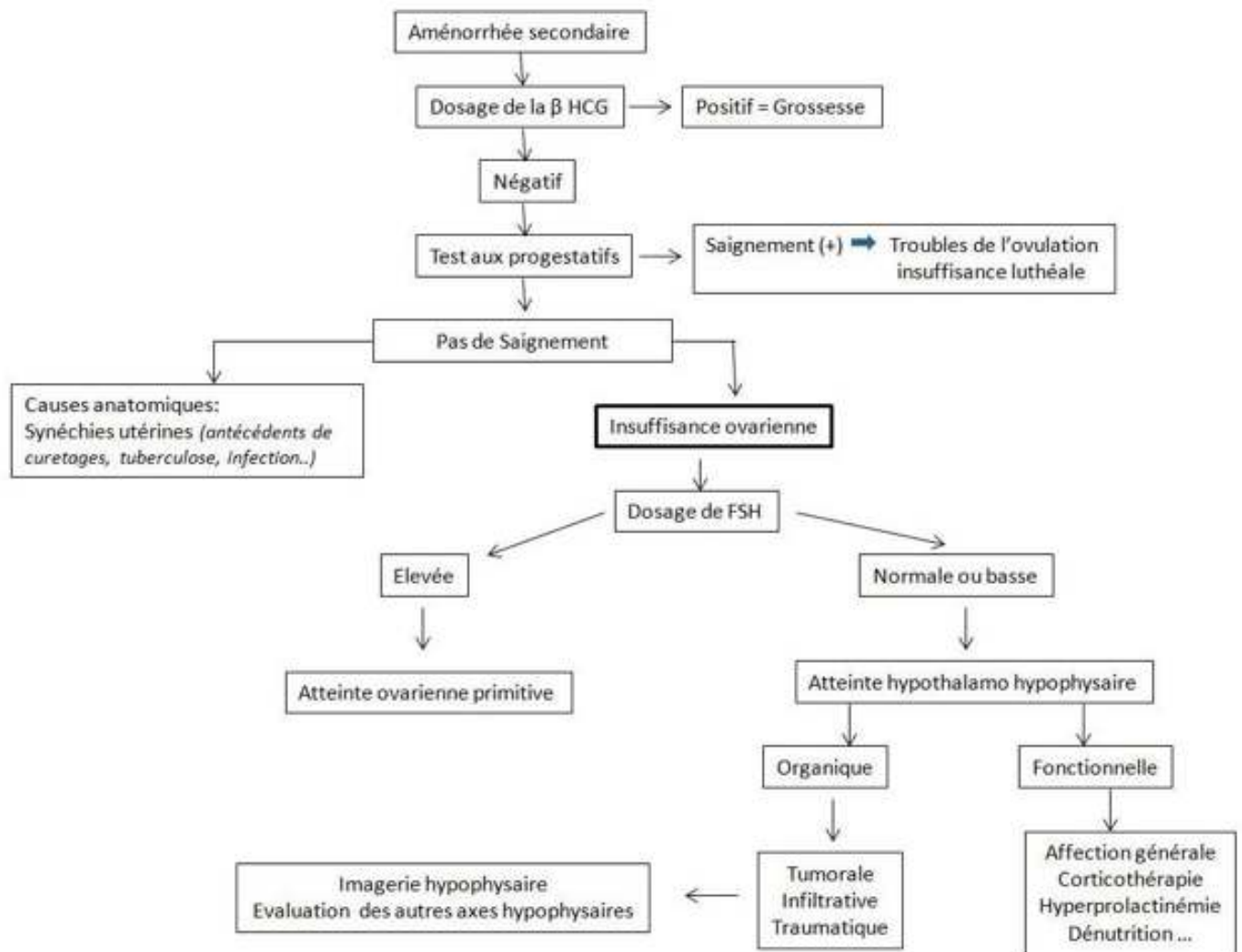


Figure 1 : Stratégie diagnostique devant une aménorrhée secondaire

5. DISCUTER LES OPTIONS THERAPEUTIQUES EN CAS D'INSUFFISANCE OVARIENNE PRIMITIVE

L'annonce du diagnostic d'insuffisance ovarienne primitive est très délicate et doit s'accompagner d'un soutien psychologique.

5.1. LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF

Le traitement hormonal a pour objectif de compenser l'hypoestrogénie et ses effets néfastes à long terme et rétablir les menstruations.

Le traitement hormonal substitutif repose sur l'association d'œstrogènes et de progestérone.

Pour rétablir les cycles menstruels, les œstrogènes sont prescrits de J5 à J25 du cycle par voie orale ou transcutanée (gel ou patch). Les progestatifs sont prescrits du 16ème au 25ème jour du cycle.

Lorsqu'il s'agit d'induire un développement pubertaire, il faut commencer par des doses faibles et continues d'œstradiol seul afin d'obtenir une bonne imprégnation oestrogénique des seins, des organes génitaux internes et externes. La dose est par la suite augmentée progressivement en 6 à 12 mois puis un relais par un traitement séquentiel oestroprogestatif est réalisé.

Ce traitement devra être poursuivi jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause, soit aux alentours de 50 ans. Il est important d'éduquer les patientes pour les motiver vis-à-vis du traitement.

La surveillance du traitement est clinique : Poids, mesure de la pression artérielle, examen annuel des seins. Il faut rechercher les signes de sous dosage (sécheresse vaginale, asthénie...) ou de surdosage en œstradiol (tension mammaire, prise de poids, ménorragies, irritabilité...) pour adapter le traitement

Une surveillance régulière par frottis cervico vaginal et par mammographie est également préconisée.

Une surveillance biologique régulière par glycémie et bilan lipidique est également nécessaire. Le contrôle de la densité minérale osseuse est indiqué en cas de perte minérale osseuse au bilan initial

5.2. PRISE EN CHARGE DE L'HYPOFERTILITE

- En cas d'insuffisance ovarienne primitive, la seule thérapeutique actuelle pour l'infertilité est le don d'ovocytes.

- En cas de néoplasie maligne nécessitant un traitement par chimiothérapie, la conservation préalable d'ovocytes est discutée avec la patiente.

L'accompagnement psychologique de ces femmes est d'une importance considérable.

EVALUATION FORMATIVE

Q1: Une insuffisance ovarienne primitive peut être secondaire:

- A- Un syndrome de Sheehan
- B- Un syndrome d'interruption de la tige pituitaire
- C- Un syndrome de Turner
- D- Un syndrome de Kallman
- E- Un syndrome de Cushing

Q2 Au cours du syndrome de Turner, on observe :

- A- Une grande taille
- B- Un hirsutisme
- C- Une bradymétacarpie
- D- Une implantation basse des cheveux
- E- Une galactorrhée

Q3 : Chez une patiente âgée de 17 ans qui consulte pour absence de développement mammaire, l'examen de première intention à visée étiologique est :

- A- Une échographie ovarienne
- B- Une échographie mammaire
- C- Un dosage de FSH
- D- Un test au progestatif
- E- Un caryotype

Q4 : En cas d'insuffisance ovarienne secondaire à une ovarite auto-immune :

- A- les anticorps anti ovariens confirment le diagnostic
- B- l'aménorrhée est transitoire
- C- une hypothyroïdie peut être associée
- D- le traitement repose sur la corticothérapie
- E- la fertilité est possible

Q

5: Les objectifs du traitement hormonal substitutif en cas d'insuffisance ovarienne primitive sont :

- A- limiter les bouffées de chaleur
- B- la perte de poids
- C- Prévenir l'ostéoporose
- D- Rétablir les cycles menstruels
- E- induire une grossesse

Réponses: Question Q1 : C / Q2 : C,D / Q3 : C / Q4 : C / Q5 : A,C,D

ANNEXES

Annexe 1 : Physiologie de l'axe HH ovarien

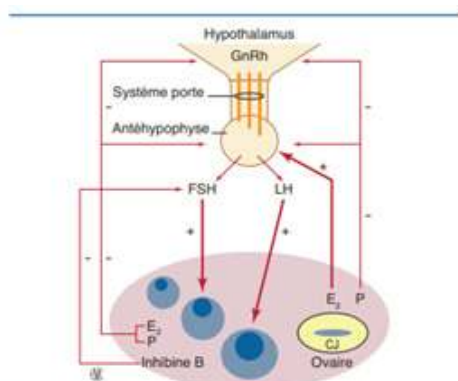
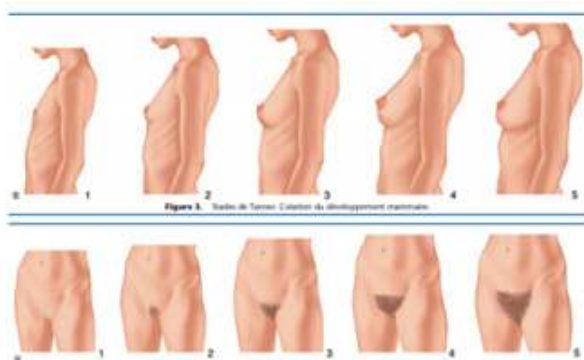
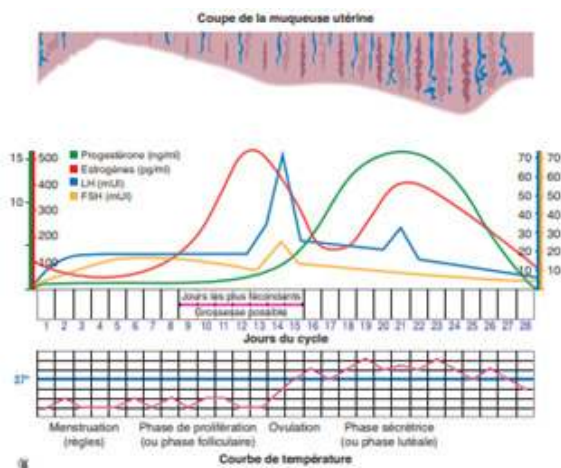


Figure 4. Régulations hypothalamiques et hypophysaires de la sécrétion ovarienne et feedback. GnRH : gonadotropin releasing hormone ; FSH : follicle stimulating hormone ; LH : luteinizing hormone ; CJ : corps jaune ; E₂ : estradiol ; P : progestérone ; + : action stimulatrice ; - : action inhibitrice.

Annexe 3 : stade de Tanner : développement des seins et de la pilosité pubienne



Annexe 2 : Physiologie du cycle menstruel



Annexe 6 : Phénotype du Syndrome de Turner



Annexe 4 : troubles du cycle menstruel

| Définition | | Causes | |
|------------------------------------|---|---|---|
| | | Gynécologiques | Endocriniennes |
| Ménorragie | Menstruation d'abondance excessive | Endométriose, myome, troubles de la coagulation | insuffisance progestative ou oestrogénique |
| Métrorragie | Saignement génital en dehors d'une période menstruelle | pathologies utérines, cervicales, vaginales | Insuffisance oestrogénique |
| Hypoménorrhée | Menstruations de trop faible abondance | synéchies | Surdosage en progestatifs |
| Polyménorrhée | menstruations trop rapprochées (cycles < 21j) | | Insuffisance luthéale cycles anovulatoires |
| Oligoménorrhée/ spanioménorrhée | Menstruations trop espacées (>35j) | | Anovulations Maladies générales |
| Aménorrhée | Absence de menstruations au-delà de six mois | | |
| Primaire | Absence de menstruation (après l'âge de 16 ans) chez une femme qui n'a jamais eu de règles spontanées | Malformations congénitales | Hypogonadisme congénital ou prépubertaire |
| Secondaire | Absence de menstruation après une période de règles spontanées | Obstacles acquis | Hypogonadisme acquis Anovulation |

L'HYPOGONADISME MASCULIN

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Poser le diagnostic positif d'hypogonadisme masculin à partir d'éléments cliniques et biologiques et en fonction de l'âge.
2. Réunir les éléments cliniques et biologiques pour rattacher un hypogonadisme masculin à son mécanisme.
3. Justifier les examens complémentaires à demander pour rattacher un hypogonadisme masculin à son étiologie
4. Connaître les principes du traitement d'un hypogonadisme masculin.
5. Expliquer à un patient les modalités du traitement et le pronostic à long et à court terme de l'hypogonadisme masculin en fonction de l'étiologie.

Connaissance préalables requises

Physiologie de la puberté chez le garçon

INTRODUCTION

Les hypogonadismes masculins désignent un ensemble d'affections responsables d'un déficit en androgènes testiculaires. Leur présentation clinique varie en fonction de l'âge au moment du diagnostic (à la naissance, durant la période péri-pubertaire ou à l'âge adulte), de la nature de l'affection causale (congénitale ou acquise / hypothalamo-hypophysaire ou primitivement testiculaire) et de la profondeur de la carence hormonale (carence absolue ou partielle).

Une fois le diagnostic posé, une enquête étiologique rigoureuse doit toujours être menée.

1. PRESENTATION CLINIQUE EN FONCTION DU MOMENT D'INSTALLATION DE L'ATTEINTE :

Physiologiquement, la sécrétion testiculaire de testostérone est importante pendant la vie fœtale, à la naissance et à partir de la puberté. Le tableau clinique de l'hypogonadisme va donc dépendre essentiellement du moment de son installation.

1.1. EN CAS D'ATTEINTE PRÉNATALE :

Compte tenu des effets de la testostérone sur la masculinisation des organes génitaux externes (OGE), chez le fœtus XY une atteinte prénatale de la production de testostérone testiculaire va aboutir à une **ambigüité sexuelle**.

Si l'atteinte apparaît après la masculinisation des OGE mais avant la naissance on peut observer un **micropénis** souvent associé à une **cryptorchidie** dans les formes sévères avec carence profonde en testostérone.

A ces signes précoces peuvent se surajouter **l'absence de développement pubertaire (impubérisme) si le patient est examiné à l'adolescence**.

1.2. EN CAS D'ATTEINTE PENDANT L'ENFANCE MAIS AVANT L'ÂGE DE LA PUBERTÉ:

L'hypogonadisme va se traduire par l'absence de développement pubertaire.

Avec à l'examen clinique des organes génitaux externes absence d'augmentation du volume des testicules, chez le garçon après 14 ans, signe le retard pubertaire.

Si le déficit en androgènes est partiel, le développement pubertaire peut être partiel. Le diagnostic se fait dans ce cas tardivement à l'occasion d'une consultation pour **gynécomastie, insuffisance érectile, ou encore infertilité**.

1.3. EN CAS D'ATTEINTE POST PUBERTAIRE :

Les signes cliniques d'hypogonadisme sont moins manifestes. En effet, l'involution des caractères sexuels ne s'observe qu'après des années d'évolution d'un déficit gonadique complet. La diminution de la masse musculaire est responsable

d'une fatigue physique et d'une baisse des performances. Une gynécomastie peut être notée. La diminution du volume testiculaire est plus tardive et traduit l'atteinte de la spermatogenèse. Une infertilité n'est que rarement la première manifestation de l'hypogonadisme. En revanche, la **diminution de la libido** et l'indifférence sexuelle doivent faire évoquer le déficit hormonal.

2. EXAMEN CLINIQUE :

Le praticien est souvent amené à faire le diagnostic devant **un retard pubertaire**.

Chez le garçon l'augmentation du volume testiculaire témoigne du début de la puberté.

On définit le retard pubertaire chez le garçon par l'absence d'augmentation du volume testiculaire (testicule < 4 ml de volume ou < 2,5 cm de longueur) au-delà de 14 ans.

Le diagnostic peut être suspecté avant l'âge de la puberté devant l'existence d'une cryptorchidie uni ou bilatérale, ou d'un micropénis.

En cas d'installation post pubertaire de l'hypogonadisme, le diagnostic est à suspecter devant **une dysfonction érectile avec baisse de la libido, une gynécomastie ou une infertilité.**

2.1 EXAMEN DES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES :

Les testicules doivent être soigneusement examinés. Lorsqu'ils sont en place, leur taille doit être évaluée en mesurant leur volume à l'aide d'un orchidomètre de Prader (annexe 1) ou leur grand axe à l'aide d'une règle. Un volume testiculaire inférieur à 4 ml après l'âge de 14 ans est en faveur d'un impubérisme. Un volume testiculaire inférieur à 6 ml est pathologique chez l'adulte.

Le **pénis** doit être mesuré (longueur et circonférence). La taille selon l'âge doit être comparée à celle existant sur des courbes de référence. On parle de micropénis lorsque la taille du pénis est inférieure à -2 DS pour l'âge.

Il est également important de vérifier **la morphologie du méat urétral** afin de dépister un hypospadias.

2.2 EVALUATION DES CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES :

Ils permettent d'apprécier le degré d'imprégnation androgénique.

L'évaluation du degré de développement de **la pilosité pubienne et axillaire** associée à la détermination du volume testiculaire permettent d'apprécier le stade de développement pubertaire selon **la classification de Tanner** (annexe 2).

Chez l'adulte, l'évaluation de la **pilosité faciale**, et de la **fréquence des rasages** sont de bons indices de l'imprégnation androgénique.

Un faible développement musculaire, une voix aiguë, une croissance insuffisante de la verge et un scrotum non plissé traduisent également un défaut d'imprégnation androgénique.

2.3 EXAMEN GÉNÉRAL :

Peut fournir des éléments orientant vers le diagnostic étiologique :

- L'examen général peut retrouver des signes en faveur d'une affection chronique, ce qui oriente vers une cause fonctionnelle

- L'évaluation de la croissance staturale est nécessaire chez un jeune patient qui consulte pour un retard pubertaire. La taille est en général conservée malgré l'absence de pic de croissance pubertaire, au contraire, l'absence de soudure du cartilage de conjugaison des os longs explique la grande taille à l'âge adulte. Une petite taille oriente vers un retard pubertaire simple (évoquée seulement avant l'âge de 18 ans) ou un déficit en GH associé.

- L'envergure et le rapport segment supérieur/segment inférieur doivent également être appréciés. Un **aspect eunuchoïde** et une macroskelé orientent vers un syndrome de Klinefelter ou un déficit isolé en gonadotrophines.

- Une origine hypothalamo-hypophysaire est suggérée par l'association à certaines manifestations cliniques telles qu'un retard de croissance, des signes d'autres déficits hypophysaires, un diabète insipide, ou l'existence d'un syndrome tumoral.

- Une origine génétique est à suspecter devant l'existence d'antécédents familiaux d'hypogonadisme, d'une anosmie, d'un syndrome malformatif...

3. EXAMENS PARACLINIQUES :

3.1. CONFIRMATION HORMONALE DE L'HYPOGONADISME :

Elle repose sur la mise en évidence d'une concentration plasmatique de testostérone totale basse. Ce dosage est surtout utile lorsque l'hypogonadisme est d'installation post pubertaire. En présence d'un impubérisme clinique, le dosage de la testostérone est moins utile.

3.2. MECANISME DE L'HYPOGADISME ET BILAN ETIOLOGIQUE :

A. DOSAGE DES GONADOTROPHINES (FSH ET LH) :

Leurs dosages permettent de différencier un hypogonadisme d'origine primitivement testiculaire ou **hypogonadisme hypergonadotrope**, d'un hypogonadisme d'origine hypothalamo-hypophysaire, dit «central» ou hypogonadisme hypogonadotrope.

- En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope : La FSH et la LH sont basses ou normales. Dans ce cas une **IRM hypothalamo-hypophysaire** et un **bilan hypophysaire** complet doivent être demandés afin de compléter l'enquête étiologique.
- En cas d'hypogonadisme hypergonadotrope : La LH et sur- tout la FSH sont élevées.

Un caryotype est alors nécessaire en l'absence d'antécédents de chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie ou infection pouvant expliquer une atteinte gonadique et ceci afin d'éliminer essentiellement un syndrome de Klinefelter.

B. DÉTERMINATION DE L'ÂGE OSSEUX :

Un âge osseux en rapport avec l'âge statural et en retard avec l'âge chronologique est en faveur d'un retard pubertaire simple.

4. PRINCIPALES ETIOLOGIES DES HYPOGONADISMES MASCULINS :

Elles peuvent être classées en 3 groupes :

- Hypogonadismes hypergonadotropes.
- Hypogonadismes hypogonadotropes.
- Retard pubertaire simple.

4.1 HYPOGONADISMES HYPERGONADOTROPES :

A. CAUSES CONGÉNITALES :

- Le syndrome de Klinefelter :

Il résulte d'une anomalie du nombre des chromosomes sexuels avec une formule 47 XXY. La présence d'un chromosome X surnuméraire conduit les cellules germinales et les cellules de Sertoli à une mort précoce avec insuffisance testiculaire exocrine associée.

Le diagnostic est parfois évoqué dans l'enfance devant des anomalies génitales (petits testicules, micropénis) ou une gynécomastie pré pubère.

A l'adolescence, le diagnostic est fait devant un retard pubertaire, les testicules sont hypotrophiques avec un développement plus ou moins complet de la pilosité pubienne avec souvent une gynécomastie.

Le diagnostic peut être fait à l'âge adulte dans le cadre de l'exploration d'une infertilité.

L'aspect du patient est évocateur devant une grande taille, une macroskelélie, un aspect eunuchoïde et une gynécomastie bilatérale.

- Autres causes congénitales d'hypogonadismes hyper- gonadotropes :

Elles sont beaucoup plus rares, telles que les dysgénésies gonadiques XX ou certains déficits enzymatiques sur la voie de synthèse de la testostérone.

B. CAUSES ACQUISES :

- Orchite infectieuse (ourlienne++)
- Castration chirurgicale bilatérale
- Torsion testiculaire bilatérale
- Chimiothérapie
- Radiothérapie pelvienne

4.2 HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES :

A. CAUSES CONGÉNITALES :

- Syndrome de Kallmann De Morsier :

Maladie génétique, liée à une mutation (le plus souvent liée à X) dont la conséquence est un défaut de migration des neurones à GnRH de la placode olfactive vers le noyau arqué hypothalamique pendant la vie embryonnaire, se traduisant par un hypogonadisme hypogonadotrope avec anosmie.

Dans la majorité des cas, le diagnostic est posé lors de l'exploration d'un retard pubertaire, rarement il est fait chez l'enfant devant un micropénis ou une cryptorchidie associés à une anosmie.

En général Le diagnostic est suspecté devant un hypogonadisme hypogonadotrope isolé (sans atteinte des autres axes hypophysaires) associé à une **anosmie** ou hyposmie. Une macroskelé et un aspect eunuchoïde sont souvent notés.

L'IRM cérébrale peut mettre en évidence une hypoplasie ou une absence des bulbes olfactifs.

Quelque soit la cause centrale ou périphérique de l'hypogonadisme, il expose à des complications à long terme telles que l'ostéopénie et le risque majoré de maladies cardiovasculaires.

- Autres causes congénitales d'hypogonadismes hypogona- dotropes :

L'hypogonadisme hypogonadotrope peut être associé à d'autres déficits hypophysaires rentrant dans le cadre d'un hypopituitarisme multiple congénital.

Certaines maladies génétiques syndromiques tels que le syndrome de Prader Willi peuvent être associées à un hypogonadisme hypogonadotrope.

B. CAUSES ACQUISES :

Le diagnostic d'un hypogonadisme hypogonadotrope après la puberté doit évoquer une cause acquise et doit inciter à la pratique d'une IRM hypothalamo-hypophysaire pour rechercher en particulier une cause **tumorale ou infiltrative**.

L'hypogonadisme hypogonadotrope peut également être **fonctionnel** en rapport avec une maladie chronique sévère (insuffisance cardiaque, hépatique, rénale, mucoviscidose....), une carence nutritionnelle (maladie cœliaque, anorexie mentale...) ou une endocrinopathie (**hyperprolactinémie**, hypothyroïdie, hypercortisolisme).

4.3 RETARD PUBERTAIRE SIMPLE :

Le retard pubertaire simple est plus fréquent chez le garçon que la fille. Il se présente comme un déficit gonadotrope avec absence de développement testiculaire après l'âge de 14 ans. Il pose un problème diagnostique avec un hypogonadisme hypogonadotrope et ceci jusqu'à l'âge de 18 ans. Au-delà, il n'y a plus de retard pubertaire simple. Le tableau clinique est celui d'un **retard staturo-pubertaire sans aucun élément clinique d'orientation évocateur d'un hypogonadisme hypogonadotrope** (micropénis, cryptorchidie, anosmie...). Les antécédents familiaux de retard pubertaire sont fréquents mais ne constituent pas un argument formel en faveur du diagnostic.

5. PRINCIPES DU TRAITEMENT :

Le traitement étiologique est réalisé à chaque fois que possible dans les formes acquises.

Le traitement hormonal substitutif par la testostérone a les objectifs suivants :

- Induire la puberté et le pic de croissance pubertaire chez l'adolescent.
- Restaurer les caractères sexuels secondaires et une activité sexuelle normale chez l'adulte.
- Prévenir les conséquences néfastes à long terme d'une carence en stéroïdes sexuels (complications osseuses, métaboliques et cardiovasculaires).

La molécule administrée est habituellement l'énantate de testostérone (ANDROTARDYL® 250 mg) à raison d'une ampoule injectable en IM toutes les 3 à 4 semaines chez l'adulte et à des doses plus faibles et progressives chez l'adolescent pour induire la puberté.

En cas de désir de procréation, une restauration de la fertilité n'est possible qu'en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope par l'administration de gonadotrophines (injections intramusculaires pluri-hebdomadaires de FSH et LH recombinantes).

GLOSSAIRE

- **Micropénis** : Longueur de la verge (mesurée sur la face dorsale, de la racine à l'extrémité du gland, en traction légère) inférieure à – 2 DS pour l'âge. Chez le nouveau-né : Longueur de la verge < 2,5 cm.
- **Cryptorchidie** : anomalie de l'appareil génital masculin résultant d'un défaut de migration de l'un ou des deux testicules de l'abdomen vers les bourses pendant la vie fœtale.
- **Hypospadias** : Malformation du fœtus masculin qui se manifeste par l'ouverture de l'urètre dans la face inférieure du pénis au lieu de son extrémité.
- **Gynécomastie** : prolifération de la glande mammaire chez l'homme qui résulte d'un déséquilibre entre les androgènes et les œstrogènes.
- **Envergure** : longueur mesurée du bout d'un majeur à l'autre, bras tendus à l'horizontale.
- **Macroskélie** : Les membres sont trop longs par rapport au tronc (s'explique par le fait qu'il y ait plus de cartilage de conjugaison dans les os longs qu'au niveau du rachis : les membres grandiront plus que le rachis). La distance entre le pubis et la tête est disproportionnellement basse par rapport à la distance entre le pubis et le sol (segment supérieur/segment inférieur < 1) et l'envergure est supérieure à la taille.
- **Aspect eunuchoïde** : Macroskélie associée à une grande taille et un morphotype féminin (répartition gynoïde de l'adiposité définie par un tour de hanche plus grand que le tour de taille).

ANNEXE

ANNEXE 1 - ORCHIDOMÈTRE DE PRADER



ANNEXE 2 - CLASSIFICATION DE TANNER

CHEZ LES GARÇONS

PILOSITE PUBIENNE

P1 : Absence de pilosité.

P2 : Quelques poils longs pigmentés à la base de la verge.

P3 : Pilosité pubienne s'étendant vers la symphyse pubienne.

P4 : Pilosité pubienne fournie sans extension aux cuisses (triangulaire).

P5 : Pilosité adulte s'étendant à la face interne des cuisses et sur la ligne médiane.

DEVELOPPEMENT DES ORGANES GENITAUX

G1 : Stade prépubère : Testicules < 4 ml (grand axe < 2,5 cm).

G2 : Volume testiculaire entre 4 à 6 ml (grand axe de 2,5 à 3 cm).

G3 : Volume testiculaire de 6 à 12 ml (grand axe de 3 à 4 cm). Allongement de la verge.

G4 : Volume testiculaire de 12 à 16 ml (grand axe de 4 à 4,5 cm). Accroissement de la verge en longueur et en largeur.

G5 : Stade adulte : Volume testiculaire > 16 ml (grand axe > 4,5 cm).

LES HYPOGLYCEMIES DE L'ADULTE

(à l'exclusion du diabète sucré)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Evoquer le diagnostic d'hypoglycémie devant certains signes cliniques et les rattacher à leurs mécanismes physiopathologiques.
- 2- Recueillir les éléments cliniques et paracliniques permettant de différencier une hypoglycémie fonctionnelle d'une hypoglycémie organique
- 3- Réaliser une enquête étiologique d'une hypoglycémie.
- 4- Eduquer le patient concernant le traitement d'urgence d'une hypoglycémie (objectif partagé avec le cours diabète sucré).

Niveau prérequis

Les mécanismes physiologiques de la régulation de la glycémie

INTRODUCTION - DEFINITION

Chez le diabétique, l'hypoglycémie est un événement fréquent sous certains médicaments hypoglycémisants. L'hypoglycémie en dehors du diabète est rare, lorsqu'elle survient le souci est essentiellement d'éliminer une pathologie organique sous-jacente. Le diagnostic d'hypoglycémie repose sur la constatation simultanée de signes de neuroglucopénie et d'une glycémie basse, et sur la correction des symptômes lors de la normalisation de la glycémie après resucrage : **c'est la triade de Whipple.**

Dans cette définition, deux points méritent l'attention :

- Les symptômes et la glycémie basse doivent être simultanés
- Les symptômes spécifiques de neuroglucopénie doivent être différenciés de ceux, peu spécifiques et inconstants, de la réaction adrénérergique qui accompagne 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 (2,8 mmol/L).

PHYSIOPATHOLOGIE

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, IGF1 et IGF2, dont l'effet hypoglycémiant n'est significatif que pour des concentrations très fortes, pharmacologiques ou tumorales
 - Les hormones dites de contre-régulation ont un effet hyperglycémiant :
 - Le glucagon
 - L'hormone de croissance (GH)
 - Les catécholamines
 - Le cortisol plus accessoirement, la somatostatine.
- Une hypoglycémie peut être la conséquence **d'une sécrétion inappropriée** d'insuline ou, plus rarement et en particulier chez l'adulte : d'un défaut de sécrétion d'une des hormones dont l'effet est essentiellement hyperglycémiant, en particulier de la GH ou du cortisol ; d'un déficit de néoglucogénèse (insuffisance hépatique ou rénale sévère) ; d'un défaut de substrat (cachexie).

ETIOPATHOGENIE

On distingue habituellement :

- Les hypoglycémies organiques, se manifestant surtout à jeun.
- Les hypoglycémies fonctionnelles, ou «réactives», se manifestant 3 à 5 heures après les repas.
- Les hypoglycémies iatrogènes.

- Les hypoglycémies organiques sont secondaires à un trouble de la régulation de la glycémie, inversement les hypoglycémies dites réactives comportent la plupart du temps des symptômes neurovégétatifs d'hypoglycémies, sans dysfonctionnement de la régulation glycémique, avec une insulinémie en rapport avec le taux de glucose circulant. L'interrogatoire permet dans la grande majorité des cas une première orientation diagnostique, évitant la multiplication d'explorations complémentaires ou d'hospitalisations inutiles.

A. EN FAVEUR DE L'HYPOGLYCÉMIE «FONCTIONNELLE»

- Terrain anxieux, psychologiquement fragile.
- Malaises survenant 2 à 5 heures après les repas, jamais lors du jeûne prolongé. Richesse des manifestations adrénergiques, sans signes neurologiques.
- Glycémies à jeun normales.
- La glycémie dosée lors d'un malaise n'est que modérément diminuée, ou normale.

B. EN FAVEUR DE L'HYPOGLYCÉMIE ORGANIQUE

- Survenue des malaises à jeun+++ (fin de nuit, avant le petit déjeuner, à l'occasion d'un repas sauté), incapacité de jeûner le mois saint.
- Gravité des malaises avec troubles du comportement ou de la conscience.
- Profondeur de l'hypoglycémie si elle peut être dosée lors d'un malaise.
- Glycémies à jeun basses à plusieurs reprises.
- Prise de poids chez un patient obligé de s'alimenter continuellement pour prévenir les accidents.

MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'HYPOGLYCEMIE

En dehors des malaises, l'interrogatoire doit être précis : l'heure de survenue, fréquence, avec description la plus complète des signes. Certaines sont dues à la libération réactionnelle des hormones de contre-régulation (glucagon- Cortisol - GH- catécholamines). Seule l'hypersécrétion de catécholamines a des manifestations cliniques (signes adrénergiques). D'autres sont la conséquence de la glycopénie cérébrale et traduisent une hypoglycémie plus profonde. (Voir annexe I)

1. SIGNES ADRÉNERGIQUES

- Anxiété, irritabilité
- Tremblements
- Sueurs
- Pâleur
- Palpitations et tachycardie, angor chez le coronarien
- Fringale.

Ces signes sont non spécifiques, mais disparaissent rapidement après prise de sucre.

2. SIGNES DE NEUROGLYCOPÉNIE

- Céphalées
- Asthénie intense
- Troubles de l'accommodation, hallucinations, troubles du comportement+++ avec souvent agressivité, voire conduite médico-légale
- Hémiplégie, aphasie transitoire
- Crise comitiale généralisée ou focalisée
- Au maximum, coma

3. LE COMA HYPOGLYCÉMIQUE

Le coma hypoglycémique présente souvent les caractéristiques suivantes :

- de profondeur variable
- de début brutal ;
- souvent agité, avec des sueurs profuses ;
- avec des signes d'irritation pyramidale et hypothermie. Il est de règle, chez tout patient présentant des troubles de conscience de mesurer immédiatement la glycémie.

DIAGNOSTIC DE L'HYPOGLYCÉMIE

Le diagnostic positif est souvent délicat : on a rarement la chance d'observer un épisode clinique et de pouvoir simultanément mesurer la glycémie par une méthode fiable (glycémie sur plasma veineux, et non pas glycémie capillaire au doigt). C'est ce que l'on cherche à obtenir au cours de l'épreuve de jeûne de 72 h, obligatoirement conduite en milieu hospitalier, au mieux dans un service spécialisé. En dosant à intervalles réguliers (toutes les 4 heures), et en cas de malaise :

- La glycémie capillaire et veineuse
- L'insulinémie
- La C peptidémie
- Les corps cétoniques
- Toutefois, l'apparition de corps cétoniques au cours de l'épreuve permet d'éliminer un hyperinsulinisme.
- Si glycémie capillaire inférieure à 1.65 mmol/l (0.30 g/l), arrêt de l'épreuve - Si survenue de manifestations neuropsychiques aiguës : arrêt de l'épreuve et resucrage après prélèvements sanguins. En fait, en cas d'insulinome, elle est le plus souvent interrompue prématurément. Les dosages effectués permettent de conclure à la présence d'un insulinome en cas de sécrétion d'insuline et de peptide C non adaptée à l'hypoglycémie (élevée au lieu d'être effondrée).
- Dans tous les cas, avant d'envisager une épreuve de jeûne, il est capital d'éliminer les étiologies évidentes d'hypoglycémie que sont :
 - L'alcoolisme (alcoolisation aiguë, souvent massive, à jeun)
 - L'insuffisance rénale et hépatique sévère
 - L'insuffisance surrénale ou corticotrope (test au Synacthène®)
 - Les médicaments

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il est exclu si la glycémie est basse. Mais les signes cliniques sont peu spécifiques et peuvent mimer un syndrome vagal (dans ce cas il existe une bradycardie), une attaque de panique, un accès paroxystique de phéochromocytome, un infarctus du myocarde Dans tous ces cas la glycémie n'est pas abaissée.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

1. HYPOGLYCÉMIE ORGANIQUE

1.1. SANS HYPERINSULINISME :

A- MALADIES SÉVÈRES

- Insuffisance hépatique grave
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance cardiaque sévère
- Hypoglycémie alcoolique, par diminution des stocks hépatiques de glycogène et de la néoglucogénèse, effet potentialisateur de l'alcool sur la réponse insulinaire à une charge en sucre.

B- MALADIES ENDOCRINIENNES : ce sont les déficits en hormones hyperglycémiantes

- Insuffisance hypophysaire (déficit en GH et ACTH)
- Insuffisance surrénale (insuffisance surrénale aiguë)
- Insuffisance thyroïdienne (exceptionnel, coma myxoedémateux)

C- TUMEURS HYPOGLYCÉMIANTES EXTRA PANCRÉATIQUES (MÉSENCHYMOMES, LEIOMYOSARCOME) par production d'IGF2 (Insulin Growth Factor2).

1.2. PAR HYPERINSULINISME :

- **Insulinome** : En dehors des causes évidentes d'hypoglycémies organiques, il faut rechercher un insulinome, c'est à dire une tumeur endocrine des cellules de Langerhans Pancréatiques responsable d'une sécrétion inappropriée d'insuline.

Lorsque l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens biologiques simples font suspecter une hypoglycémie organique mais ne permettent pas d'en préciser la cause, la recherche d'un insulinome devient impérative. La tumeur est le plus souvent unique et bénigne, rarement multiple ou maligne. Mais elle est de petite taille de 1 à 2 cm et peut se situer n'importe où dans le pancréas. L'examen de choix actuellement pour localiser la tumeur est l'écho-endoscopie pré-opératoire. Sa sensibilité et sa spécificité sont supérieures à 80 %. L'angioscanner hélicoïdal a aussi montré son intérêt dans la localisation de la tumeur. En cas de négativité de ces examens, L'échographie per-opératoire peut aider le chirurgien à réaliser une énucléation de la tumeur sans léser les structures anatomiques voisines. L'échographie abdominale et le scanner abdominal standard ne permettent pas de visualiser un insulinome de petite taille mais permettent la recherche de métastases hépatiques. En présence d'un insulinome, il faudra rechercher une néoplasie endocrinienne multiple (**NEM 1**), en particulier en dosant la calcémie à la recherche d'une hyperparathyroïdie.

2. HYPOGLYCEMIES FONCTIONNELLES :

C'est le diagnostic le plus fréquent. Ce sont, la plupart du temps, des symptômes d'hypoglycémie, alors qu'une hypoglycémie réelle est extrêmement rarement mise en évidence. On a tendance actuellement à regrouper tous ces symptômes sous l'appellation de « syndrome idiopathique post prandial ».

a- Après chirurgie digestive (gastrectomie, gastro entérostomie, vagotomie) L'accélération de la vidange gastrique des aliments « dumping syndrome » est responsable d'une absorption rapide du glucose et d'un pic insulinaire précoce pouvant induire une hypoglycémie modérée et généralement limitée aux signes adrénergiques.

b- Etat prédiabétique :

Par trouble de la cinétique et de la sécrétion de l'insuline.

Une hyperglycémie provoquée par voie orale sur 5 heures, était antérieurement demandée. Elle pouvait retrouver une glycémie basse, associée ou non à un malaise. Dans la mesure où elle est très mal corrélée à la survenue spontanée des malaises et à la valeur des glycémies post prandiales physiologiques, son intérêt diagnostique est aujourd'hui relativisé. Il est actuellement conseillé si une hypoglycémie réactive est suspectée de recourir à un **repas test**.

3. HYPOGLYCEMIES IATROGENES

a. Insuline et sulfamides hypoglycémisants

- Dans le cas d'une hypoglycémie factice par auto-injection d'insuline, les glycémies basses sont contemporaines d'insulinémies très élevées et d'un C-peptide indosable.
- Une situation délicate est constituée par l'hypoglycémie factice par autoadministration de sulfamides hypoglycémisants, ici insulinémies et C-peptides sont élevés en faveur d'un hyperinsulinisme endogène, des études pharmacologiques plasmatiques et urinaires sont à pratiquer ainsi qu'une enquête clinique très soignée avant d'éliminer le diagnostic d'un insulinome .

b. Autres toxiques

- Quinine (en cas d'accès palustre)
- Pentamidine (utilisée dans le traitement des infections à pneumocystis carinii) : effet toxique sur le pancréas : libération brutale d'insuline (suivie de diabète)
- Autres (en cas d'intoxication massive) : β bloquants, chlorpromazine, AINS, disopyramide, destropropoxyphène (Antalvic*) halopéridol, pénicillamine, IMAO, kétoconazole.

TRAITEMENT

1. TRAITEMENT D'URGENCE DE L'HYPOGLYCÉMIE

A- SI LE MALADE EST CONSCIENT :

- Sucre 3 morceaux (parfois plus)
- Ou
- Jus de fruit sucré
- Puis relais par du pain afin de prévenir une récurrence éventuelle.

B- SI LE MALADE EST INCONSCIENT :

- Injection IM de glucagon (1 Amp)
- ou

- Injection en IV lente de 30 – 50 cc de sérum glucosé à 30%, une 2ème dose sera injectée si le malade ne se réveille pas.
- Puis relais par une perfusion IV de sérum glucosé 10% ou sérum glucosé 5% pendant 12 à 24 H à faible débit.-

2. TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

A- INSULINOME : le traitement est chirurgical énucléation de la tumeur), le plus souvent entraînant la guérison (s'il s'agit d'un adénome unique et bénin).

En cas de contre indication à la chirurgie, le traitement est médical à visée palliative. Diazoxide : Proglidem*, dont les principaux effets secondaires sont : une hypotension artérielle, hirsutisme, rétention hydrosodée d'où son association fréquente à un diurétique thiazidique.

B. INSUFFISANCES HORMONALES : Le traitement substitutif corrige l'hypoglycémie.

C. HYPOGLYCÉMIES RÉACTIVES :

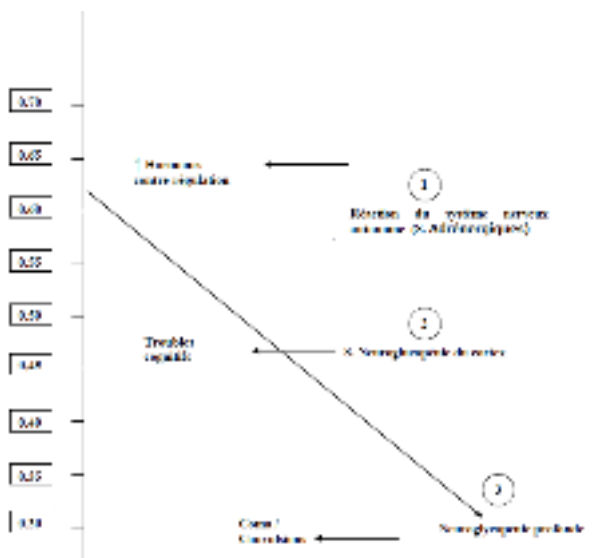
- En cas de Dumping syndrome : Il faut fractionner les repas, éviter les sucres rapides avec consommation de grande quantité d'eau avant et pendant les repas.
- Dans les états prédiabétiques, le traitement repose sur la modification du style de vie en favorisant l'activité physique et la diminution d'apport des sucres rapides.
- Un traitement par acarbose (GLUCOR) diminuant l'hyperglycémie post prandiale pourrait être efficace.

CONCLUSION

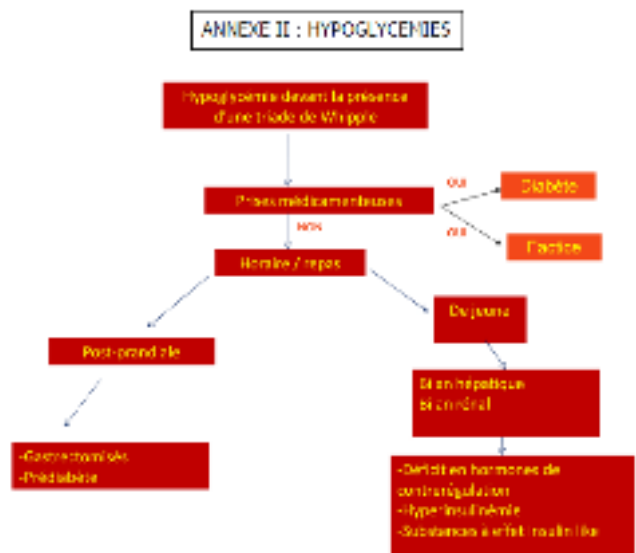
Les hypoglycémies fonctionnelles (de loin les plus fréquentes) posent essentiellement le problème de leur confirmation. Alors que les hypoglycémies organiques (souvent plus graves) imposent un bilan organique exhaustif et la recherche d'une pathologie organique.

ANNEXES

ANNEXE I - CONSÉQUENCES DES HYPOGLYCÉMIES



ANNEXE II - HYPOGLYCÉMIES



L'OBESITE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir l'obésité.
2. Porter le diagnostic d'une obésité chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.
3. Déterminer le degré (selon l'IMC) et le type de l'obésité.
4. Décrire les mécanismes physiopathologiques et les différentes phases de constitution de l'obésité.
5. Connaître ses déterminants et expliquer leurs rôles dans la prise de poids.
6. Etablir le bilan clinique d'un obèse.
7. Reconnaître les complications de l'obésité.
8. Définir les objectifs de la prise en charge de l'obésité.
9. Décrire les différents moyens thérapeutiques.
10. Savoir dépister et prévenir une obésité.

INTRODUCTION

L'obésité est une pathologie chronique qui constitue un problème majeur de santé publique dans le monde et la Tunisie n'est pas épargnée.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la Tunisie est le 4^{ème} pays concerné par l'obésité, après le Mexique, les États-Unis et l'Égypte.

L'obésité est pourvoyeuse de nombreuses comorbidités, volontiers intriquées, qui augmentent le risque de mortalité, entravent la qualité de vie et impliquent de lourdes dépenses pour la société. Sa prise en charge thérapeutique est difficile et les résultats sont souvent décevants.

Ce constat souligne l'impératif d'une prise en charge pluridisciplinaire et surtout la priorité des stratégies de prévention.

I- DEFINITION :

L'obésité est définie par l'OMS (1998) comme étant un excès de poids dû à une inflation de la masse grasse de l'organisme et ayant des conséquences néfastes sur l'état de santé.

II- DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION

La masse grasse représente 10 à 15 % du poids corporel chez l'homme et 15 à 25 % chez la femme. Une masse grasse dépassant 20 % chez l'homme et 30 % chez la femme définit l'obésité.

L'excès de la masse grasse s'exprime cliniquement par une augmentation du poids corporel.

En pratique clinique, c'est l'indice de Masse corporelle (IMC) ou Body Mass Index (BMI) qui permet d'estimer la corpulence et de définir l'obésité. Il est validé par l'OMS et utilisé à l'échelle internationale.

Cet indice, obtenu à partir de deux mesures simples, est bien corrélé à l'importance de la masse grasse de l'organisme.

L'IMC est le rapport du poids exprimé en Kilogrammes sur le carré de la taille exprimé en mètres.

Selon l'OMS, l'obésité de l'adulte est définie par un IMC $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$, dans les deux sexes.

À partir de cette valeur, les études épidémiologiques ont montré qu'il existait une augmentation significative de la mortalité et des comorbidités.

Classification de la corpulence chez l'adulte en fonction de l'IMC et des risques de comorbidités (OMS)

| Classification | IMC (kg/m ²) | Risque cardio-métabolique |
|----------------|--------------------------|----------------------------|
| Maigreur | < 18,5 | |
| Normal | 18,5- 24,9 | |
| Surpoids | ≥ 25,0 | |
| • Préobésité | 25,0-29,9 | Modérément augmenté |
| • Obésité | ≥ 30,0 | Nettement augmenté : |
| Classe I | 30,0- 34,9 | Obésité modérée |
| Classe II | 35,0- 39,9 | Obésité sévère |
| Classe III | ≥40,0 | Obésité massive ou morbide |

III- ÉPIDÉMIOLOGIE

- L'ensemble des données disponibles sur l'évolution de la prévalence de l'obésité dans le monde montre qu'il existe une véritable épidémie. De ce fait, l'obésité est reconnue comme un sérieux problème de santé publique aussi bien dans les pays industrialisés que dans ceux en voie de développement.
- En Tunisie, l'obésité constitue un vrai problème de santé publique qui ne fait que s'aggraver avec le temps aussi bien chez les adultes que chez les enfants et les adolescents.
Les différentes études épidémiologiques réalisées depuis 1985 témoignent d'une prévalence croissante de la surcharge pondérale et de l'obésité.
Ainsi, en 1999, selon l'enquête Nationale de Nutrition, la prévalence de l'obésité était :
Obésité (IMC ≥ 30) : 22,7 % des femmes - 6,4 % des hommes
Surpoids (25 ≤ IMC < 30) : 28,2 % des femmes - 23,2 % des hommes

En 2005 [1], on note une recrudescence de cette prévalence atteignant 37,0 % des femmes de 35-70 ans et 13,3 % des hommes de la même catégorie d'âge. Le surpoids affectait 73,1 % et 51,7 %, respectivement. Les régions côtières et les villes urbaines sont les plus touchées.

Ainsi, en 25 ans, la prévalence de surpoids a augmenté de 67 % chez les adultes de 35-70 ans et la prévalence de l'obésité a été multipliée par 2,5. La prévalence d'obésité a doublé chez les hommes et triplé chez les femmes.

- Chez les enfants de moins de 5 ans, l'obésité est passée de 6,3 % en 2006 à 9,5 % en 2012 [2,3]. En 2005, elle touchait 4,1 % des adolescents de 15-19 ans et 4,5 % des filles alors que le surpoids était signalé chez 17,4 % et 20,7 %, respectivement [4]. Entre 1996 et 2005, le surpoids a été multiplié par 5 chez les garçons et par 1,5 chez les filles alors que l'obésité a quadruplé chez les 2 sexes.
- Aux USA, 25 % des femmes et 20 % des hommes ont un IMC ≥ 30 kg/m². En Europe, les prévalences les plus élevées sont celles de la Grande-Bretagne et des pays de l'Est.

IV- ETIOPATHOGÉNIE

L'obésité est une pathologie multifactorielle. Elle résulte de l'interaction d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux (5).

IV-1. FACTEURS GÉNÉTIQUES

- L'hérédité familiale, souvent retrouvée chez l'obèse, témoigne de la contribution de la génétique dans la constitution de l'obésité qui est diversement estimée entre 20 et 40 %. Le risque de devenir obèse est de 40 % si un parent est obèse et 80 % si les deux le sont et baisse à 10 % si aucun des parents n'est obèse.
- Dans la grande majorité des cas **l'obésité est polygénique** et les facteurs génétiques jouent le plus souvent un rôle permissif qui ne s'exprime que si l'environnement est favorable. Plusieurs gènes de susceptibilité ont été identifiés chez les sujets obèses. Ces gènes codent pour des molécules impliquées dans l'oxydation des lipides, la dépense énergétique et la régulation de l'appétit (PPARGgamma...).

IV-2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

La constitution d'une inflation adipeuse pathologique dépend essentiellement de déterminants environnementaux et comportementaux dont l'impact sera d'autant plus grand qu'il existe une prédisposition génétique.

L'obésité résulte d'un déséquilibre de la balance énergétique caractérisé par une augmentation des apports énergétiques et une diminution des dépenses, conduisant ainsi à une accumulation de graisse dans l'organisme. Ce déséquilibre est certainement lié à la transition économique (urbanisation, industrialisation et mécanisation), responsable des modifications majeures du mode de vie qui sont représentées par l'augmentation de la disponibilité d'aliments à forte densité énergétique et la déstructuration du rythme alimentaire d'une part, et la réduction de la dépense énergétique (activités sédentaires, moyens de transport...) d'autre part.

- Les facteurs nutritionnels impliqués dans la prise de poids sont :

- La consommation d'une alimentation à densité énergétique élevée. Les lipides jouent un rôle primordial dans la genèse de l'obésité. Ils sont caractérisés par leur forte densité énergétique (9 kcal/g), leur palatabilité (pâtisserie, chocolat, glaces, viennoiseries...), leur faible pouvoir satiétogène et leur faible effet thermique. Un excès de consommation de glucides à index glycémique élevé contribue également à la prise de poids.
- La déstructuration du rythme alimentaire : repas sautés et décalage horaire des prises alimentaires.
- Le changement des habitudes alimentaires : la consommation des fast-foods, augmentation de la taille des portions, les spots publicitaires...
- Les troubles du comportement alimentaire : ils sont dominés par le grignotage et le Binge eating syndrome (hyperphagie boulimique).

Le grignotage est la consommation répétitive sans faim sans envie de petites quantités d'aliments facilement accessibles et non spécifiques, en dehors des horaires des repas.

Le Binge eating syndrome : il s'agit de l'ingestion en un temps court d'une grande quantité d'aliments, avec un sentiment de perte de contrôle, mais avec une sensation de plaisir et sans stratégies pour perdre du poids (type vomissements provoqués ou abus de laxatifs).

- L'inactivité physique (moyens de transport, ascenseurs...) et les activités sédentaires (temps passé devant l'ordinateur, la télévision et les jeux vidéo) jouent un rôle majeur dans la constitution de l'obésité. Elles sont responsables d'une diminution des dépenses énergétiques.

- Les déterminants socioculturels et psychologiques :

- Il existe une relation inverse entre le poids et le statut social. En effet, dans les pays développés, l'obésité est plus fréquente dans la classe défavorisée (faible revenu, consommation limitée d'aliments favorables à la santé). En revanche, dans les pays en voie de développement, la fréquence de l'obésité augmente avec la position sociale.
- Le rôle des facteurs psychologiques dans le développement des troubles du comportement alimentaire et de l'obésité est reconnu. Le début de l'obésité suit très souvent la survenue d'un événement déstabilisant : une anxiété face à une situation familiale ou sociale difficile, une dépression (deuil, divorce...).

- Les facteurs iatrogènes :

Un traitement médicamenteux au long cours peut déclencher ou aggraver une obésité : Neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, sels de lithium, corticoïdes, dépakine, certains progestatifs de synthèse.

- Autres facteurs :

- Faible poids de naissance ou macrosomie
- Absence d'allaitement maternel,
- Rebond d'adiposité précoce et excès de poids dans l'enfance

V- PHYSIOPATHOLOGIE

1- CONCEPT DE RÉGULATION PONDÉRALE

Le poids corporel de l'adulte bien portant placé dans un environnement donné tend à s'ajuster autour d'une valeur relativement stable suggérant l'existence d'une homéostasie pondérale. L'ensemble des mécanismes régulateurs appelé « pondérostasie » fait intervenir de nombreux neurotransmetteurs et hormones.

Les structures centrales directement impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire se situent dans l'hypothalamus. Elles sont renseignées de l'état des réserves énergétiques de l'organisme via des signaux provenant du système nerveux périphérique, du système nerveux central, du système endocrinien (insuline), du tractus gastro-intestinal (ghréline, GLP1, CCK) et du tissu adipeux (leptine). C'est le noyau arqué qui joue un rôle fondamental dans la signalisation des messages périphériques aux autres structures cérébrales. Il exprime des populations neuronales clés dans la régulation de la prise alimentaire et les dépenses énergétiques. Les voies orexigènes (Neuropeptide Y et Agouti-related peptide) stimulent les conduites alimentaires, diminuent la dépense énergétique et favorisent le stockage des triglycérides. En revanche, les voies anorexigènes (POMC : pro-opiomélanocortine, précurseur de l' α MSH et du cocaine and amphetamine related transcript [CART]) ont des effets inverses.

La leptine qui est une adipocytokine sécrétée par la cellule adipeuse diminue l'expression du neuropeptide Y et stimule l'expression de l' α MSH, qui dérive du POMC, inhibant ainsi les voies orexigènes et stimulant les voies anorexigènes. De ce fait, la leptine diminue la prise alimentaire et augmente les dépenses énergétiques. Cependant chez l'obèse, il existe une diminution de la sécrétion de la leptine ou une anomalie au niveau des récepteurs de la leptine entraînant une leptinorésistance.

À l'état physiologique, ces mécanismes régulateurs interviennent pour maintenir les réserves énergétiques et le poids autour d'une valeur réglée dite valeur de consigne ou set point.

2- CONSTITUTION DE L'OBÉSITÉ

L'obésité résulte d'un dérèglement de ce système de régulation dû à son incapacité à défendre l'homéostasie contre un excès d'apport énergétique durable ou une réduction des dépenses énergétiques ou volontiers les deux associés entraînant une positivation du bilan énergétique. L'excès d'énergie est stocké sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux (6).

L'obésité est une maladie chronique évolutive avec une dynamique et tendance naturelle à l'aggravation. L'histoire « naturelle » de l'obésité peut être décrite schématiquement en différentes phases (5) :

- **1) Phase préclinique** : la dérive pondérale apparaît sous l'effet de facteurs de prédisposition innés ou acquis. Le rebond pondéral précoce sur la courbe de corpulence est le premier signe objectif.
- **2) Phase clinique initiale de constitution de l'obésité** : la prise de poids est linéaire ou marquée par une succession de prises et de pertes de poids (yoyo pondéral) jusqu'à atteindre le stade de l'obésité constituée. Elle correspond à l'hyperphagie et à l'excès d'apport se traduisant par un bilan énergétique positif. La durée de cette phase est très variable de quelques mois à plusieurs années.
- **3) Phase de plateau pondéral (chronicisation)** : le poids est maintenu en plateau. Il se stabilise lorsque le bilan énergétique s'équilibre pour quelques mois ou années. Cette phase correspond à un déplacement vers le haut de la valeur de consigne, donc à une modification du poids de référence. L'accroissement du poids entraîne une augmentation du coût de la dépense énergétique lors de l'effort physique. À exercice égal, un obèse aura une dépense énergétique supérieure à celle d'un non obèse. Cela contribue à la stabilisation du poids.
- **4) Phase de perte de poids** : la personne obèse tente de perdre du poids par elle-même ou avec l'aide d'un professionnel de santé. Dans la plupart des cas, les résultats sont insuffisants et la courbe de poids décrit un yoyo souvent ascendant. La diminution de la masse corporelle, surtout si elle s'accompagne d'une perte excessive de masse maigre, entraîne une réduction du métabolisme de base médiée en partie par le système sympathique et une baisse de β 3. Elle entraîne également une diminution du coût de l'exercice physique.
- **5) Phase de résistance au traitement** : la rechute ou le rebond pondéral signe l'échec du traitement tel qu'il a été entrepris. Les déterminants à l'origine de la prise de poids sont toujours opérants et les mécanismes de résistance à la perte de poids sont à l'œuvre.

La diminution de la masse adipeuse entraîne une réduction de la leptine et donc une augmentation du NPY (Neuropeptide Y), à la fois responsable d'une augmentation des apports alimentaires et d'une diminution des dépenses énergétiques.

VI – BILAN CLINIQUE

A – INTERROGATOIRE

L'interrogatoire permet de :

- 1) Retracer l'histoire pondérale : poids de naissance, évolution du poids au cours de l'enfance, âge de début de l'obésité, évolution récente du poids, résultats des tentatives de régime.
- 2) Rechercher les facteurs favorisant la prise pondérale : puberté, arrêt d'une activité sportive, grossesse, ménopause, choc affectif ou émotionnel, changement d'environnement relationnel ou professionnel (mariage, divorce, retraite, migration), sevrage tabagique, prise de médicaments, intervention chirurgicale...
- 3) Préciser les antécédents familiaux d'obésité et de maladies métaboliques et vasculaires.
- 4) Préciser les antécédents personnels notamment d'affections métaboliques et cardiovasculaires.
- 5) Évaluer le niveau d'activité physique et les activités sédentaires (Questionnaire en annexe [7]).
- 6) Rechercher les conséquences de l'excès de poids : dyspnée d'effort, angor, apnées du sommeil, somnolence diurne, ronflements, asthénie matinale, douleurs articulaires (genoux, hanches, chevilles, lombaires), macération des plis, mycoses, varices des membres inférieurs, anomalies du cycle menstruel, pyrosis, coliques hépatiques, nycturie, syndrome polyuro-polydipsique, conséquences psychologiques et retentissement socioprofessionnel (difficultés à l'embauche...), altération de la qualité de vie.

7) Décrire le comportement alimentaire :

- a – en identifiant d'éventuels troubles du comportement alimentaire (hyperphagie prandiale, grignotage...).
- b – en interrogeant le patient sur son alimentation spontanée (nombre de repas, types et quantités d'aliments consommés, consommation d'alcool...). Cette enquête alimentaire permet d'évaluer les apports nutritionnels spontanés (niveau d'apport calorique quotidien, proportion de macronutriments, fibres alimentaires...).

B – EXAMEN PHYSIQUE

Il comprend :

1. LES MESURES ANTHROPOMÉTRIQUES :

- **Le poids** : On utilise une balance mécanique ou électronique pour mesurer le poids. Cette balance doit être placée sur une surface plane, dure et régulière. La personne qui va être pesée [déchaussée et en vêtements légers] doit monter au milieu de la balance et se mettre en position droite et immobile.
- **La taille** : La personne doit se déchausser et se tenir debout, les talons joints, les jambes droites, les bras ballants, et les épaules détendues et regarder droit devant elle. L'arrière de sa tête, ses omoplates, ses fesses, ses mollets et ses talons doivent tous toucher la toise ou le mur sur lequel elle est fixée. La mesure de la taille se fait en fin d'inspiration.
- **Le tour de taille** : La personne doit se mettre debout en position droite en dégageant son tronc, les pieds légèrement écartés, les jambes droites, les bras ballants et les épaules détendues. Il faut repérer la ligne située à mi-distance entre la crête iliaque et la dernière côte et placer le mètre-ruban parallèle au sol. La mesure se fait à la fin d'une expiration.
- **La détermination de la composition corporelle à l'aide d'un impédancemètre** : elle permet d'éliminer un excès de poids sans augmentation de la masse grasse : syndrome œdémateux généralisé, augmentation importante de la masse musculaire.

Ces mesures anthropométriques permettent :

- d'évaluer le degré de l'obésité [selon l'IMC]
- et de déterminer le type de l'obésité [selon la répartition du tissu adipeux].

On distingue :

- a – L'obésité androïde ou abdominale** : définie par un **tour de taille supérieur à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme**. Elle atteint surtout les hommes et expose aux complications métaboliques et vasculaires.
- b – L'obésité gynoïde** : localisation de l'adiposité à la partie inférieure du corps surtout en péripelvien. Elle intéresse surtout la femme en activité génitale. Les complications sont surtout d'ordre mécanique.
- c – L'obésité mixte** : associe une répartition androïde et gynoïde des graisses.

2. EXAMEN SOMATIQUE COMPLET :

- Examen cardiovasculaire : mesure de la pression artérielle aux deux bras avec un brassard adapté, un ECG de repos, la recherche des pouls périphériques...
- Examen pleuropulmonaire :
- Examen abdominal
- Examen cutanéomuqueux : Acanthosis nigricans, hirsutisme...

C) EXAMENS BIOLOGIQUES

Un bilan biologique minimal est indispensable. Il comprend :

- Glycémie à jeun, voire une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO 75 g)
- Exploration d'une anomalie lipidique (EAL : cholestérol total, HDL-cholestérol, calcul du LDL-cholestérol et triglycérides).
- Exploration rénale : clairance de la créatinine, microalbuminurie [30-300 mg/j ou 20-200 mg/l]
- Acide urique
- Bilan hépatique : transaminases et gamma GT.

D) AUTRES EXPLORATIONS : elles sont orientées par le contexte clinique (échographie abdominale, polysomnographie, exploration hormonale...).

L'obésité, par ses complications, met en jeu le pronostic vital et fonctionnel (8).

1. CARDIOVASCULAIRES :

C'est la cause essentielle de mortalité chez l'obèse.

L'hypertension artérielle (HTA) est 3 fois plus fréquente chez l'obèse que chez le sujet normopondéral.

L'obésité est associée à un risque accru d'événements coronariens (infarctus du myocarde, décès par coronaropathie), d'hypertrophie du ventricule gauche, d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme cardiaque et d'accidents vasculaires cérébraux.

Les varices des membres inférieurs et les maladies thromboemboliques sont également fréquentes chez l'obèse.

2. MÉTABOLIQUES : le syndrome métabolique est le premier événement avant le diabète ; il inclut la dyslipidémie

LE SYNDROME MÉTABOLIQUE : associe au moins 3 critères parmi les suivants : un tour de taille supérieur à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme, une HTA (PAS ≥ 130 mmHg et/ou une PAD ≥ 85 mmHg), une anomalie de la tolérance glucidique, un HDL-cholestérol $< 0,40$ g/l chez l'homme et $< 0,50$ g/l chez la femme, un taux de triglycérides $\geq 1,5$ g/l.

- LES ANOMALIES DE LA TOLÉRANCE GLUCIDIQUE :

- Un prédiabète : une hyperglycémie modérée à jeun (glycémie à jeun comprise entre 1 et 1,25 g/l) ou une intolérance au glucose (glycémie 2 h post-charge comprise entre 1,4 et 2 g/l).
- Un diabète de type 2 patent (glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l).

L'obésité viscérale constitue le principal facteur de risque de l'intolérance au glucose et du diabète de type 2. L'excès du tissu adipeux périviscéral est responsable d'une résistance des tissus cibles à l'action de l'insuline. La lipolyse accrue au niveau du tissu adipeux périphérique et surtout viscéral, où les récepteurs β_3 sont très exprimés, aboutit à une augmentation de la production d'acides gras libres qui parviennent au niveau du foie directement par voie porte et au niveau du muscle. Ils entrent en compétition avec l'utilisation du glucose (par le cycle de Randle), car l'utilisation des acides gras libres au niveau musculaire se fait au détriment de celles des glucides.

Cet état d'insulino-résistance conduit initialement à un hyperinsulinisme et enfin à un déficit plus ou moins marqué de l'insulinosécrétion avec élévation de la glycémie.

- **LES DYSLIPIDÉMIES** : elles sont 5 fois plus fréquentes chez l'obèse que dans la population générale. Il s'agit le plus souvent d'une hypertriglycéridémie secondaire à une synthèse accrue de particules VLDL par le foie et à une diminution de leur catabolisme. Il peut s'agir d'une baisse du HDL-cholestérol ou d'une dyslipidémie mixte (élévation du cholestérol et des triglycérides).

- **L'HYPERURICÉMIE** : elle résulte d'un excès d'apport en aliments riches en purines (viandes), en glucides et alcool favorisant l'uricoformation et en graisses qui diminuent l'élimination de l'acide urique.

3. RESPIRATOIRES :

- Anomalies fonctionnelles respiratoires : syndrome restrictif, diminution du volume de réserve respiratoire (VR) et de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF).
- Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives de sommeil (SAHOS) : défini par la survenue périodique d'arrêts du flux aérien naso-buccal pendant le sommeil. Il se manifeste par une somnolence diurne avec un ronflement et des pauses respiratoires nocturnes.
- Le syndrome de Pickwick : il associe une hypoventilation alvéolaire (hypoxémie et hypercapnie) au SAHOS entraînant une insuffisance respiratoire.

4. DIGESTIVES :

- La lithiase vésiculaire et le reflux gastro-œsophagien sont fréquents chez l'obèse.
- La stéatose hépatique : il s'agit de la stéato-hépatite métabolique non alcoolique (NASH) qui se manifeste cliniquement par une hépatomégalie et biologiquement par une élévation des transaminases et des gamma-GT. Elle peut évoluer vers la cirrhose du foie.

5. OSTÉO-ARTICULAIRES :

Gonarthrose, sciatalgies, dorsalgies, lombalgies, voire une goutte.

6. ENDOCRINIENNES :

- Chez la femme : syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) avec hyperandrogénie (irrégularités menstruelles, hypofertilité et hyperoestrogénie).
- Chez l'homme : hypogonadisme du fait d'une baisse de la testostérone libre.
- Syndrome de pseudo-cushing en rapport avec un excès de la 11 bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase au niveau du tissu adipeux viscéral augmentant la transformation de la cortisone en cortisol avec hypercortisolisme et absence de freinage par la dexaméthasone.

7. GYNÉCOLOGIQUES : toxémie gravidique, diabète gestationnel

8. DERMATOLOGIQUES : mycoses et macérations des plis

9. CANCERS :

Augmentation de la fréquence de certains cancers

- Chez la femme : cancer de l'endomètre, de l'ovaire et du sein (après ménopause).
- Chez l'homme : cancer colorectal, cancer de la prostate.

10. RISQUES ANESTHÉSiques ET PÉRIOPÉRATOIRES

Augmentation de la mortalité périopératoire due aux complications thromboemboliques et respiratoires.

11. PSYCHOSOCIALES :

Mésestime de soi, rejet et discrimination sociale, difficultés d'embauche, dépression masquée...

VIII – FORMES CLINIQUES

1- L'OBÉSITÉ DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

L'enfant obèse est exposé à un risque élevé d'obésité à l'âge adulte (40 à 70 %).

Le diagnostic de l'obésité se fait en se référant aux diagrammes de corpulence qui ont été élaborés par l'OMS en fonction de l'âge et du sexe (de la naissance à 19 ans) (Voir annexes).

Les complications sont dominées par le retentissement psychosocial, les complications métaboliques, l'hypertension artérielle et orthopédique (épiphysiolyse de la hanche).

2- LES OBÉSITÉS MONOGÉNIQUES : (elles sont rares)

Elles sont liées à l'atteinte d'un gène unique, codant pour des protéines impliquées dans la régulation centrale (hypothalamique) du poids.

Ces obésités sont essentiellement liées aux mutations des gènes qui codent les MC4R (Récepteurs des mélanocortines de type 4), la leptine ou son récepteur (entraînant une leptinorésistance).

L'obésité est massive, se développe dès les premiers mois de vie et s'associe à des anomalies endocrines, telles qu'un hypogonadisme central, une insuffisance thyroïdienne centrale, une insuffisance somatotrope et une insuffisance surrénalienne.

3- LES OBÉSITÉS SYNDROMIQUES (PRADER-WILLI, LAURENCE MOON,..)

L'obésité est associée à un retard mental, une dysmorphie faciale, une malformation congénitale majeure...

4- LES OBÉSITÉS SECONDAIRES

Les obésités secondaires sont rares, de l'ordre de 1 % des obésités, et doivent être reconnues et distinguées des obésités communes, car elles nécessitent une prise en charge diagnostique et thérapeutique spécifique.

- a – obésités endocriniennes : hypothyroïdie, hypercorticisme, pseudo-hypoparathyroïdies, insulinome.
- b – obésités hypothalamiques : par atteinte du noyau ventro-médian de l'hypothalamus par divers mécanismes : tumeurs, inflammation, traumatisme...

OBJECTIFS :

- **Réduction du poids** de 10-15 % du poids initial.
- **Maintien du poids réduit (Stabilisation du poids).**
- **Prévention et traitement des complications.**
- **Amélioration de la qualité de vie et le confort psychologique.**

MOYENS THÉRAPEUTIQUES

1- LA DIÉTÉTIQUE : « HYGIÈNE ALIMENTAIRE »

C'est le pilier de la prise en charge de l'obèse

Elle doit être personnalisée, conditionnée par les résultats de l'interrogatoire alimentaire et négociée avec le patient en respectant ses goûts et sa liberté de choix.

Elle consiste en une réduction du **tiers ou du quart** de l'apport calorique spontané.

Le rythme alimentaire doit être régulier et structuré en répartissant les prises alimentaires en 3 repas principaux et une collation éventuelle. Il ne faut jamais sauter de repas pour éviter les grignotages entre les repas.

Les régimes très restrictifs ne sont pas indiqués. Ils sont mal supportés, rapidement abandonnés et responsables de carences nutritionnelles.

Les régimes anarchiques sont à éviter : régime dissocié ou cure d'un seul aliment.

La diète hyperprotéinée n'est autorisée qu'en cas d'urgence à la réduction pondérale (intervention chirurgicale). Elle doit être réalisée en milieu hospitalier sous surveillance médicale stricte et nécessite une supplémentation minérale et vitaminique. Sa durée doit être limitée à 4 semaines.

La ration calorique doit être équilibrée (Glucides : 55 % - Lipides : 30 % - Protides : 15 %) et répartie en trois repas principaux et éventuellement 2-3 collations protidiques.

Il faut limiter la consommation des graisses saturées (7 % AET), privilégier les glucides à index glycémique bas, assurer un apport suffisant en fibres alimentaires (25-30 g/j).

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.

Limiter l'utilisation de matière grasse pour la cuisson.

Les édulcorants de synthèse (Aspartam, Acesulfame de K, sucralose) sont autorisés, mais l'abstention est souhaitable.

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 pendant les repas, ne pas manger debout, mais assis bien installé à une table, si possible dans la convivialité....

Déconseiller de regarder la TV au cours du repas.

2- L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

L'activité physique doit être obligatoirement associée à la diététique. Elle a de multiples bénéfices :

- majore l'efficacité de la diététique
- diminue la masse grasse périviscérale tout en préservant la masse musculaire.
- améliore les profils glucidique, lipidique et tensionnel.
- constitue l'une des techniques de gestion du stress.

L'OMS recommande la pratique d'une activité modérée une demi-heure par jour, 5 fois par semaine pour les adultes, et d'une heure quotidienne pour les enfants.

Toute augmentation de l'activité physique doit être précédée d'une évaluation cardiaque.

Exemples de conseils à donner au patient : favoriser la marche à pied (ne pas prendre la voiture pour les petits déplacements, descendre du bus 1-2 stations avant celle où on veut aller), monter les escaliers (ne pas utiliser ni ascenseur ni escalators), pratiquer du sport et des activités de loisir.

3- LA PSYCHOTHÉRAPIE

Un soutien psychologique est recommandé dans les cas suivants :

- souffrance psychique (diminution de l'estime de soi ou du corps, isolement social, stigmatisation);
- formes sévères d'obésité;
- troubles du comportement alimentaire associés;
- échec de la prise en charge.

La thérapie comportementale fait appel à des techniques de déconditionnement-reconditionnement du comportement alimentaire.

4- LA PHARMACOTHÉRAPIE

Les médicaments de l'obésité sont indiqués en cas d'échec de la combinaison diététique-activité physique. Leur Efficacité est limitée avec une reprise pondérale à l'arrêt du traitement. Ils imposent une surveillance médicale stricte.

- **Inhibiteurs de la lipase pancréatique : XENICAL (ORLISTAT)** : réduisent de 30 % l'absorption des graisses alimentaires qui seront éliminées dans les selles. Résultats des essais cliniques (120 mg/j en 3 prises pendant 2 ans : réduction pondérale de 6 à 10 % du poids initial.

Certaines molécules à effet anorexigène (Exp : Isoméride, Sibutramine) ont été retirées du marché en raison de leurs effets secondaires, fréquents et parfois dangereux (HTAP...).

5- LA CHIRURGIE

La chirurgie bariatrique fait appel à deux types de techniques :

- **Restrictives** : elles réduisent le volume gastrique limitant ainsi la prise alimentaire (Anneaux gastriques, Sleeve gastrectomy).
- **Mixtes : restrictive et malabsorptive** : by-pass gastrique.

Le recours à la chirurgie de l'obésité ne doit être envisagé qu'en deuxième intention après échec des mesures hygiéno-diététiques bien conduites pendant au moins 6 à 12 mois.

La chirurgie est indiquée chez l'obèse ayant un IMC ≥ 40 kg/m² ou ≥ 35 kg/m² avec comorbidités (diabète, HTA, syndrome d'apnées de sommeil...).

Contre-indications : pathologie évolutive grave, dépression sévère, troubles du comportement alimentaire et âge moins de 18 ans et plus de 60 ans.

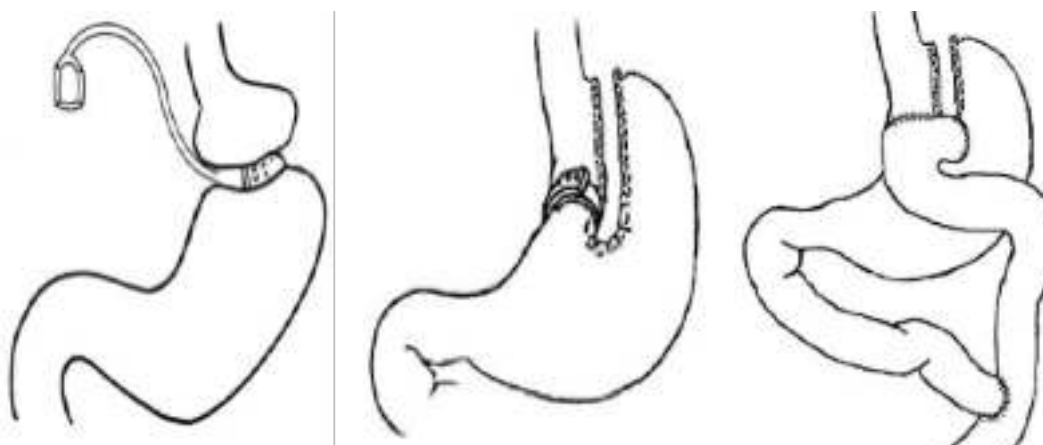
Pour les patients candidats à la chirurgie, il est nécessaire de faire :

- en préopératoire : un bilan des trois principales comorbidités (diabète, hypertension artérielle et syndrome d'apnées du sommeil), une évaluation psychologique et/ou psychiatrique ainsi qu'une explication détaillée de l'acte chirurgical et de son suivi postopératoire
- en postopératoire : un suivi régulier (au moins 4 consultations durant la première année) avec prescription d'un régime adapté et une surveillance clinique et biologique.

Anneaux gastriques

Gastroplastie verticale

By-pass gastrique



La chirurgie plastique (liposuccions et lipectomie) : ses indications sont essentiellement esthétiques.

X- DÉPISTAGE ET PRÉVENTION :

Le dépistage de l'obésité consiste à identifier les sujets à risque (l'existence d'une hérédité familiale d'obésité, un enfant présentant un rebond précoce d'adiposité, un IMC supérieur à 25 kg/m² chez un adulte...) afin de mettre en place des actions de prévention orientées.

La prévention de l'obésité est l'une des priorités des programmes de santé publique.

Les différents types de prévention:

- **UNIVERSELLE :**

- Objectif : prévenir l'apparition d'un surpoids chez les sujets de poids normal.
- Population cible : elle s'adresse à la population générale.

- **ORIENTÉE :**

- Objectif : prévenir l'apparition d'un surpoids chez les sujets à risque.
- Population cible : les individus à risque.

- **CIBLÉE :**

- Objectif : éviter la progression du surpoids vers l'obésité.
- Population cible : sujets en surpoids.

Les actions de prévention :

- La sensibilisation du public cible lors des séances d'éducation nutritionnelle par des messages clés s'intéressant à l'alimentation saine et équilibrée, des conseils sur la pratique régulière de l'activité physique et des activités sportives et sur le rôle protecteur de l'allaitement maternel.
- Le calcul systématique de l'IMC chez tout patient quel que soit son âge, sa corpulence ou le motif de la consultation par les professionnels de premier recours ainsi que par les pédiatres afin de repérer les enfants à risque d'obésité ou de dépister le surpoids et proposer un suivi adapté.

Les stratégies de prévention nécessitent cependant l'implication d'un grand nombre d'acteurs politiques, économistes, professionnels de l'agroalimentaire, de la grande distribution, responsables de la restauration, enseignants, éducateurs, médecins, nutritionnistes...

XI- CONCLUSION

L'obésité est une maladie chronique complexe. Si la recherche a permis de mieux comprendre ses origines, elle n'a pas encore réussi à élaborer de thérapies permettant de guérir cette maladie. Il est donc impératif de développer des politiques efficaces de prévention.

La lutte contre l'obésité est un véritable défi sociétal, mais également économique puisqu'elle menace à terme notre système de santé.

RÉFÉRENCES

1. Gender obesity inequities are huge but differ greatly according to environment and socio-economics in a North African setting: a national cross-sectional study in Tunisia. Jalila El Ati, Pierre Traissac, Francis Delpeuch, Hajer Aounallah-Skhiri, Chiraz Béji, Sabrina Eymard-Duvernay, Souha Bougatef, Patrick Kolsteren, Bernard Maire, Habiba Ben Romdhane. PLoS ONE 2012; 7(10):e48153. doi: 10.1371/journal.pone.0048153. Epub 2012 Oct 31.
2. Multiple Indicator Cluster Survey (MICS) 3 (2006).
3. Multiple Indicator Cluster Survey (MICS) 4 (2012).
4. Nutrition transition among adolescents of a south-Mediterranean country: dietary patterns, association with socio-economic factors, overweight and blood pressure. A cross-sectional study in Tunisia. Hajer Aounallah-Skhiri, Pierre Traissac, Jalila El Ati, Sabrina Eymard-Duvernay, Edwige Landais, Nouredine Achour, Francis Delpeuch, Habiba Ben Romdhane, Bernard Maire. Nutrition Journal 2011; 10:38.
5. Basdevant A, Clément K. Histoire naturelle et origine des obésités. In Traité de médecine et chirurgie de l'obésité. À Basdevant ed. Médecine Sciences Publications, Lavoisier, Paris 2011, p 10-20.
6. Rabasa-Lhoret R. Laville M. Physiopathologie des obésités et du diabète de type 2. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Endocrinologie-Nutrition, 10-506-F-10, 2011.
7. Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé. Organisation mondiale de la santé 2010.
8. Ciangura C., Poitou-Bernet C. Complications des obésités. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Endocrinologie-Nutrition, 10-506-E-10, 2011.
9. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. Haute autorité de santé, 2011.

ANNEXES

QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

I- Activité physique (+)

1. Profession

a- Quelle est votre activité professionnelle

| | | | | | |
|--------|----------|--------------------|----------|-------------|----------|
| Active | A | Moyennement active | B | Sédentarité | C |
|--------|----------|--------------------|----------|-------------|----------|

b- À quel pourcentage travaillez-vous?

| | | | | | |
|--------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| < 50 % | C | 50- 80 % | B | 80- 100 % | A |
|--------|----------|----------|----------|-----------|----------|

2. Transports

| | | | | | |
|--------|----------|--------|----------|--------------------------------|----------|
| À pied | A | À vélo | A | En voiture ou transport public | C |
|--------|----------|--------|----------|--------------------------------|----------|

3. Activités physiques quotidiennes/loisirs et sports

a- En moyenne, combien de temps marchez-vous à l'exercice chaque jour (en incluant les transports/déplacements)

| | | | | | |
|------------|----------|------------|----------|----------|----------|
| 10- 30 min | C | 30- 60 min | B | > 60 min | A |
|------------|----------|------------|----------|----------|----------|

b- Pratiquez-vous un sport? Oui | ☐ | non | ☐ |

Fréquence moyenne/semaine (si durée > 30 min)

| | | | | | |
|----------|----------|----------|-----------|---------|------------|
| 1- 2/sem | A | 3- 4/sem | AA | > 4/sem | AAA |
|----------|----------|----------|-----------|---------|------------|

Indiquez le total des A, B, C:**A**.....**B**.....**C**

II- Inactivité physique (-)

4. En moyenne, combien de temps passez-vous chaque jour, en dehors de la scolarité/travail, devant la TV/ordinateur/vidéo?

| | | |
|---------------------------|---|--|
| 0-2h (ne rien soustraire) | 2- 4h enlever A (ou B si pas de A) | 4- 8h enlever AA (ou BB si pas de AA) |
|---------------------------|---|--|

5. En moyenne, combien de temps passez-vous en position assise/couchée chaque jour du lever au coucher?

| | | |
|---|--|--|
| 4- 6h enlever A (ou B si pas de A) | 6- 8h enlever AA (ou BB si pas de AA) | > 8h enlever AAA (ou BBB si pas de AAA) |
|---|--|--|

Evaluation Globale

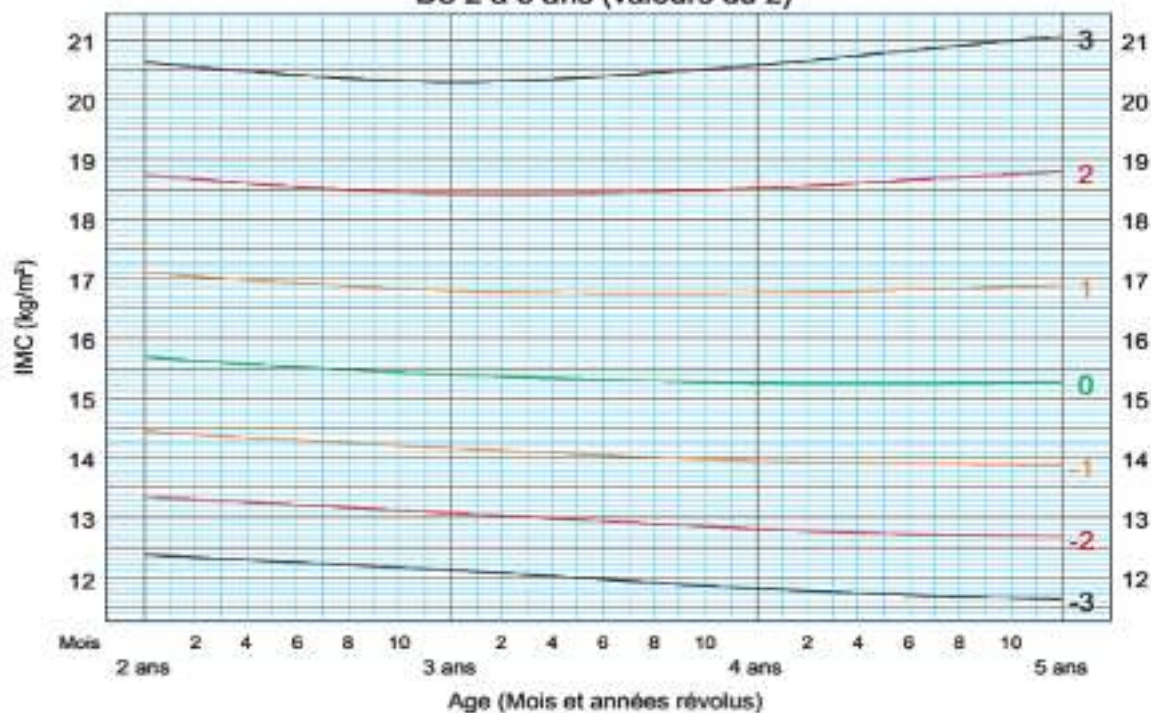
Nombre majoritaire de: **A** activité physique **élevée**; **B** activité physique **moyenne**; **C** activité physique **faible** (sédentaire)

Nombre majoritaire de B ou C: élaborer une stratégie avec l'enfant ou l'adolescent pour:

- Augmenter la durée (éventuellement l'intensité) de l'activité physique quotidienne et sportive.
- Réduire la durée de l'inactivité physique.

DIAGRAMMES DE CORPULENCE

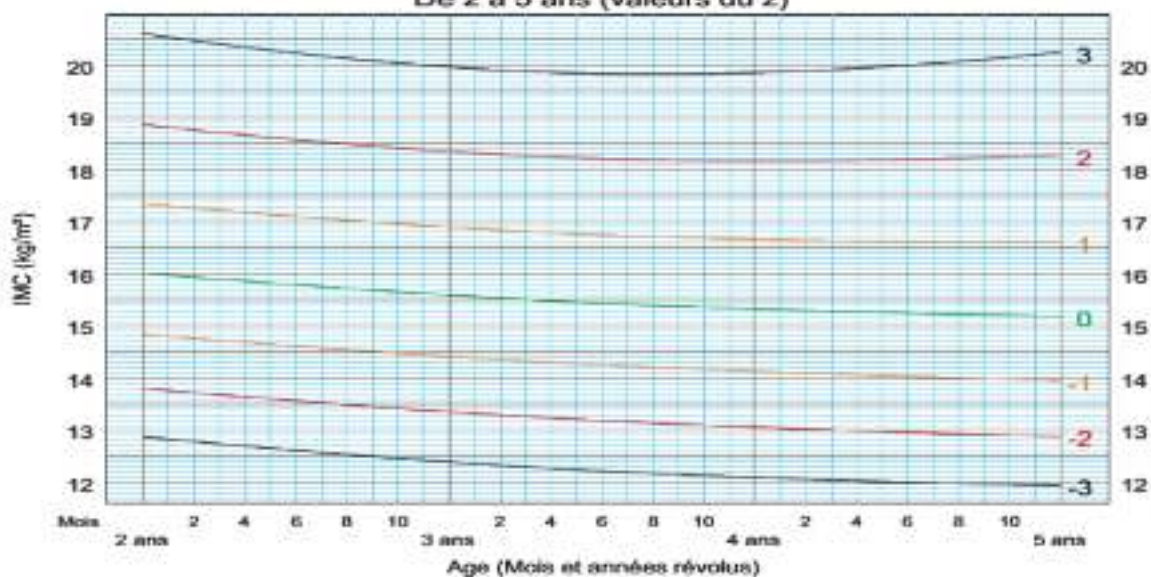
IMC-pour-l'âge FILLES De 2 à 5 ans (valeurs du z)



Ce diagramme de l'IMC-pour-l'âge indique l'indice de masse corporelle (IMC, un rapport poids corporel/taille debout-pour-l'âge de l'enfant par comparaison à la médiane (courbe 0). L'IMC-pour-l'âge est particulièrement utile pour détecter le surpoids.

- Un enfant dont l'IMC-pour-l'âge est au-dessus de la courbe 3 est obèse.
- Au-dessus de 2, il est en surpoids.
- Au-dessus de 1, il court un risque de surpoids.

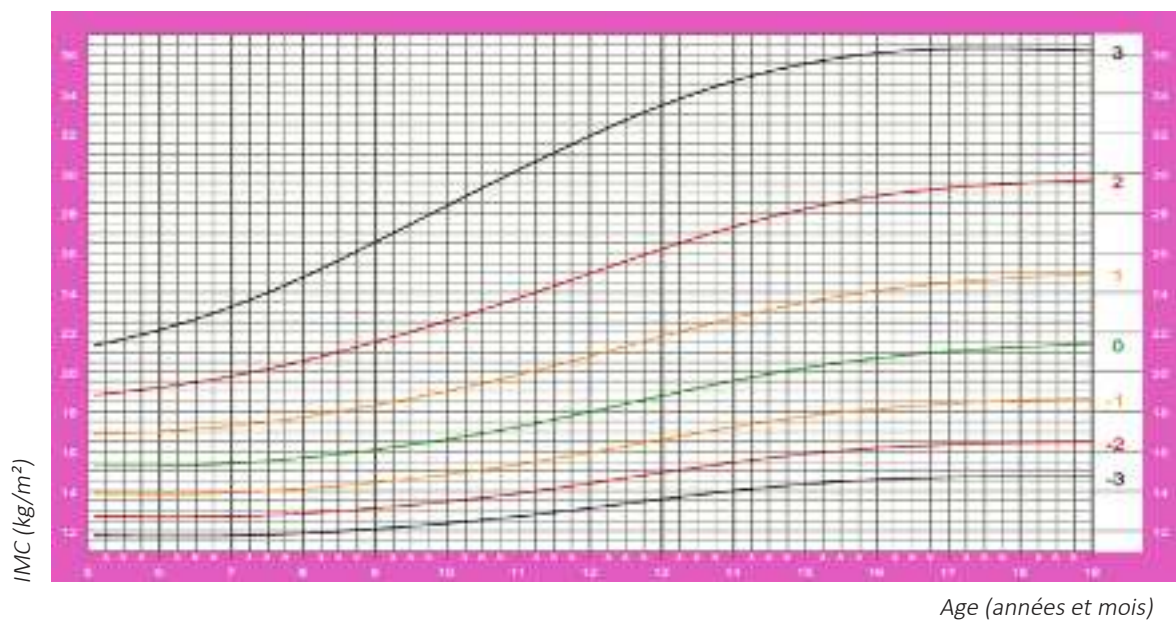
IMC-pour-l'âge GARÇONS De 2 à 5 ans (valeurs du z)



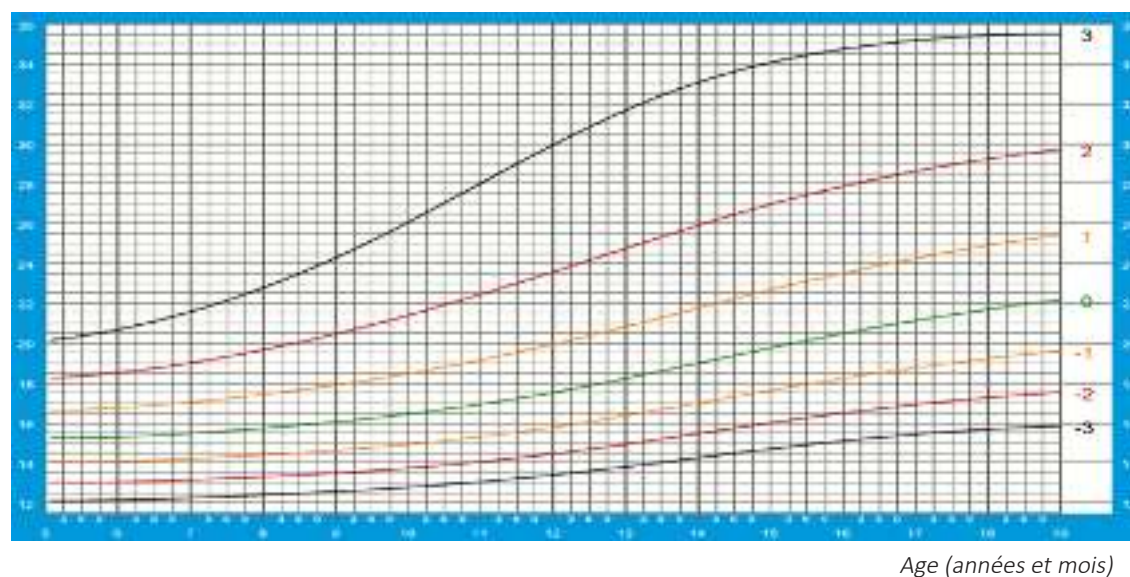
Ce diagramme de l'IMC-pour-l'âge indique l'indice de masse corporelle (IMC, un rapport poids corporel/taille debout-pour-l'âge de l'enfant par comparaison à la médiane (courbe 0). L'IMC-pour-l'âge est particulièrement utile pour détecter le surpoids.

- Un enfant dont l'IMC-pour-l'âge est au-dessus de la courbe 3 est obèse.
- Au-dessus de 2, il est en surpoids.
- Au-dessus de 1, il court un risque de surpoids.

IMC-pour-âge FILLES de 5 à 19 ans (Valeurs du z)



IMC-pour-GARÇONS de 5 à 19 ans (Valeurs du z)



IMC-pour-âge
 Au-dessus de la courbe 1: **surpoids**
 Au-dessus de la courbe 2: **obésité**
 Au-dessus de la courbe 3: **obésité sévère**

LES HYPERLIPOPROTEINEMIES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1) Indiquer la prévalence globale des dyslipidémies et leur part dans la morbi-mortalité cardiovasculaire.
- 2) Expliquer les mécanismes physiopathologiques, génétiques et environnementaux des hyperlipoprotéinémies.
- 3) Expliquer les conséquences physiopathologiques vasculaires et extravasculaires des dyslipidémies.
- 4) Planifier l'exploration d'une anomalie lipidique et en interpréter les résultats.
- 5) Préciser à partir des données cliniques et paracliniques le type d'une hyperlipoprotéinémie selon la classification de Fredrickson ainsi que son risque évolutif.
- 6) Réunir les arguments cliniques et paracliniques en faveur d'une hyperlipoprotéinémie secondaire.
- 7) Evaluer le risque vasculaire chez un patient présentant une dyslipidémie.

INTRODUCTION

- Les maladies cardiovasculaires représentent un enjeu majeur de santé publique dans le monde et en Tunisie aussi bien par leur fréquence (Prévalence dans le monde 4 à 6 %, en Tunisie : 21 % HTG, 8,4 % HCT ENN97), que par la morbi-mortalité accrue qu'elles entraînent (1^{ère} cause de mortalité dans le monde).
- Alors que la principale conséquence des hypertriglycéridémies sévères est la pancréatite aiguë, les hypercholestérolémies et les hyperlipidémies mixtes sont l'un des principaux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires qui sont responsables de 30 à 50 % de la mortalité des pays économiquement développés, impliquant un dépistage systématique des anomalies lipidiques chez l'adulte.

I. DEFINITION

Les dyslipidémies sont définies par l'augmentation des taux sériques d'une ou de plusieurs lipoprotéines normalement présentes dans le plasma (hyperlipoprotéinémie), ou la présence d'une lipoprotéine anormale dans le plasma (dyslipoprotéinémie).

Il peut s'agir d'une hypercholestérolémie, d'une hypertriglycéridémie, d'une dyslipidémie mixte ou d'une hypoHDL-cholestérolémie.

II. STRUCTURE CHIMIQUE ET MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES

1. STRUCTURE GÉNÉRALE D'UNE LIPOPROTÉINE :

Les lipides sont des molécules hydrophobes et leur transport dans le sang est assuré par les lipoprotéines. Les lipoprotéines comportent un cœur hydrophobe constitué de lipides neutres (esters de cholestérol et triglycérides) recouvert d'une enveloppe amphiphile dont les constituants principaux sont les phospholipides, le cholestérol non estérifié et les apoprotéines.

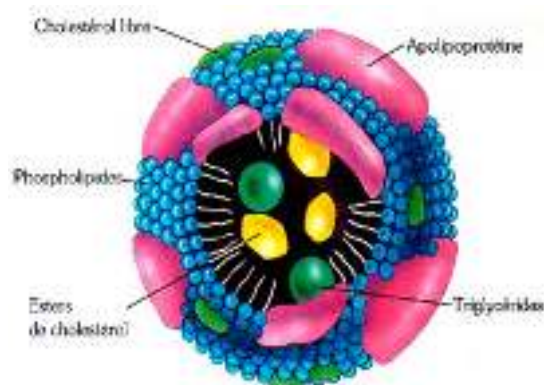


Figure1 : schéma structurel d'une lipoprotéine

2. PRINCIPALES APOPROTÉINES :

Les apoprotéines situées à la surface confèrent à chaque lipoprotéine son identité, ses propriétés fonctionnelles et son devenir métabolique. Outre leurs rôles structuraux et de solubilisation des lipoprotéines, les apoprotéines constituent des cofacteurs enzymatiques et des ligands des récepteurs aux lipoprotéines.

Le tableau suivant décrit les principales apoprotéines (apo), leurs lieux de formation ainsi que leurs distributions plasmatiques :

Tableau I : Principales apoprotéines humaines

| | origine | Distribution dans les lipoprotéines |
|---------|----------|-------------------------------------|
| apoA-I | Foie | HDL |
| apoB48 | Intestin | Chylomicrons |
| apoB100 | Foie | LDL |
| apoC-II | Foie | Chylomicrons, VLDL, HDL |
| apoE | Foie | Chylomicrons, VLDL, IDL et HDL |

3. CLASSIFICATION SIMPLIFIÉE DES LIPOPROTÉINES :

L'avènement de l'ultracentrifugation à partir des années 1950 a permis de classer les lipoprotéines selon leurs densités qui sont directement fonction des proportions relatives des lipides.

Tableau II : Caractéristiques physicochimiques des lipoprotéines plasmatiques

| lipoprotéine | Densité (g/ml) | Proportion CE/TG | Mobilité électrophorétique | Principales apoprotéines |
|--------------|----------------|------------------|----------------------------|--------------------------|
| Chylomicrons | 0.93 | 1/19 | Pas de migration | B48, E |
| VLDL | 0.93-1.006 | 1/3.3 | pré β | B100, E |
| IDL | 1.006-1.019 | 1/3.5 | pré β - β | B100, E |
| LDL | 1.019-1.063 | 1/0.23 | β | B100 |
| HDL2 | 1.063-1.125 | 1/0.22 | α | AI, AII |
| HDL3 | 1.125-1.210 | 1/0.19 | α | AI, AII |
| Lp(a) | 1.040-1.115 | - | - | (a), B100 |

4. MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES :

L'intestin permet l'absorption des lipides exogènes, le foie assure la distribution et l'élimination du cholestérol de l'organisme et les tissus périphériques utilisent le cholestérol et les AG à des fins structurales ou métaboliques.

4.1. VOIE ENTÉROHÉPATIQUE :

En post prandial, les lipides alimentaires (cholestérol, TG, PL) absorbés au niveau des entérocytes, se lient à l'apoB48 sous l'action stabilisatrice de la microsomal TG transfer protein (MTP) dans le réticulum endoplasmique, pour former les chylomicrons. Ces derniers sont sécrétés dans la lymphe mésentérique et rejoignent la circulation sanguine par le canal thoracique. À ce niveau, les chylomicrons subissent une hydrolyse de leurs triglycérides par la lipoprotéine lipase (LPL) de l'endothélium capillaire, activée par l'apoCII. Il s'en suit la libération d'AGL qui sont rapidement captés par les tissus périphériques (cœur, muscle squelettique, tissu adipeux). Les particules résiduelles des chylomicrons (chylomicrons remnants) sont captées par les hépatocytes, internalisées et subissent une lipolyse et une protéolyse complètes avec libération de leur cholestérol qui sera soit intégré dans de nouvelles lipoprotéines (VLDL), soit excrétées dans les canaux biliaires sous forme d'acides biliaires.

4.2. VOIE ENDOGÈNE : (TRANSPORT DES LIPIDES DU FOIE VERS LES TISSUS PÉRIPHÉRIQUES)

Dans l'hépatocyte, les lipides endogènes (majoritairement des AG non estérifiés provenant du tissu adipeux) s'associent à l'apoB100 sous l'action stabilisatrice de la MTP hépatocytaire pour former les particules riches en TG : les VLDL.

Les VLDL sont synthétisées et sécrétées par le foie et sont à l'origine de la voie endogène de transport des lipides du foie vers les tissus périphériques. Dans le sang, les VLDL vont subir l'action de la LPL activée par l'apoCII qui hydrolyse leurs TG et donne naissance à des particules de densité intermédiaire (les IDL), qui subissent à leur tour l'action de la lipase hépatique aboutissant à des particules de faible densité : les LDL.

Au fur et à mesure que les VLDL s'appauvrissent en TG, ils s'enrichissent en esters de cholestérol grâce à une enzyme clé (la cholesteryl ester transfer protein CETP). Les LDL, produits finaux de ces cascades métaboliques sont les principaux transporteurs de cholestérol vers les tissus périphériques.

Clairance des particules VLDL, IDL, et LDL :

Elle est assurée par une famille de récepteurs aux LDL (LDLR) localisés dans les tissus périphériques et dans le foie. Les modalités de liaison aux lipoprotéines varient selon qu'il s'agisse de VLDL (reconnaissance par l'apoE) ou de IDL et LDL (reconnaissance par apoB100).

Les récepteurs au LDL cholestérol ont été identifiés par goldstein et Brown (prix Nobel de médecine 1985). Leurs travaux ont permis d'identifier les étapes essentielles de la dégradation des LDL :

1^{ère} étape : fixation des LDL circulantes sur leurs récepteurs spécifiques par l'apoB100

2^{ème} étape : le complexe LDL-Récepteur est internalisé par endocytose dans des vésicules lysosomiales. Les modifications de pH dans les lysosomes permettent la dissociation des LDL de leur récepteur qui est rapidement recyclé à la surface cellulaire pour capter de nouvelles particules LDL. Le reste des composés lipidiques et protéiques subissent une dégradation lysosomiale permettant de fournir à la cellule du cholestérol libre.

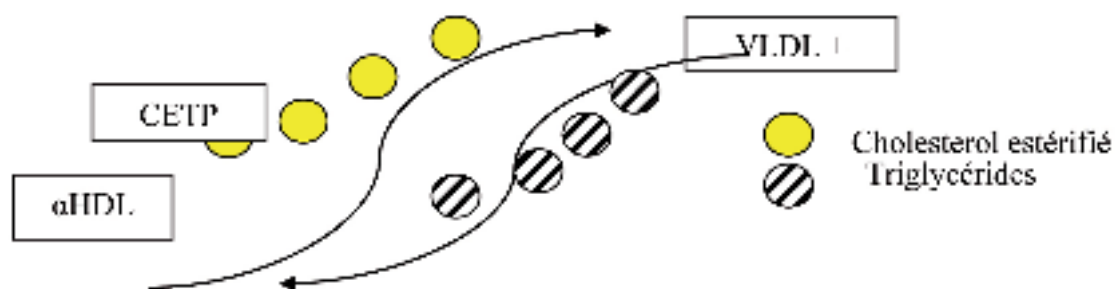
3^{ème} étape régulatrice : le cholestérol libre accumulé dans la cellule exerce une action régulatrice :

- Stimule l'ACAT : permettant l'estérification et le stockage du cholestérol
- Inhibe l'HMG-CoA-Réductase, enzyme clé de la synthèse endogène de cholestérol
- Réprime l'expression des récepteurs LDL, diminuant ainsi l'import de cholestérol

4.3. VOIE DE RETOUR VERS LE FOIE : CONCEPT DE TRANSPORT « REVERSE » DU CHOLESTÉROL :

La majorité des tissus périphériques sont incapables de cataboliser le cholestérol. Celui-ci est éliminé par le foie dans les voies biliaires soit sous forme libre soit sous forme d'acides biliaires. Le cholestérol en excès dans les tissus périphériques est ramené au foie par la voie de transport reverse assurée par des lipoprotéines épuratrices de haute densité : les HDL (d'où leurs propriétés anti-athérogènes). Les HDL natives (composées d'apoA1 + PL) sont des lipoprotéines acceptatrices de cholestérol. De mobilité électrophorétique de type préβ et de forme discoïde, les HDL natives proviennent d'une sécrétion intestinale ou hépatique ou de la dégradation des HDL matures. Elles subissent l'action de la lecithin/cholesterol acyltransferase (LCAT) activée par l'apoA-I qui estérifie le cholestérol de surface et le déplace au cœur des préβHDL, qui changent de forme petit à petit et deviennent sphériques : les α-HDL matures.

Les α-HDL matures peuvent subir au cours de leur trajet vers le foie un remodelage sous l'effet de protéines de transfert :



Ce remodelage permet d'offrir une nouvelle voie alternative de retour du cholestérol vers le foie à travers les particules à apoB (VLDL), et permet également la régénération de nouvelles molécules préβHDL de petite taille (puisque les TG captés par les HDL, en contrepartie du cholestérol estérifié, sont rapidement hydrolysés par la lipase hépatique).

Finalement, le foie assure un captage sélectif des esters de cholestérol du cœur des HDL matures par un récepteur spécifique (SR-BI : scavenger receptor class BI) et leur recyclage en HDL naissantes.

III. EXPLORATION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE :

Le bilan lipidique comporte un prélèvement sanguin chez un patient à jeun depuis au moins 12 heures et comprend :

- L'analyse de l'aspect du sérum à jeun (clair, trouble, lactescent)
- Les mesures des concentrations plasmatiques du cholestérol total (CT), des triglycérides (TG) et du HDL-cholestérol.
- Le calcul du LDL-cholestérol par la formule de Friedewald :

$$\text{En g/l : LDL} = \text{CT} - \text{HDL} - \text{TG}/5$$

$$\text{En mmol/l : LDL} = \text{CT} - \text{HDL} - \text{TG}/2,2$$

Ce calcul n'est autorisé que si les TG sont inférieurs à 4 g/l (4,6 mmol/l). Dans le cas contraire, le LDL cholestérol devra être directement dosé dans des laboratoires spécialisés.

Le facteur de conversion pour passer de g/l en mmol/l est de : **CT X 2,568 ; TG X 1,14**

Le facteur de conversion pour passer de mmol/l en g/l est de : **CT X 0,387 ; TG X 0,875.**

Les dosages des apoprotéines (surtout apoA1 et apoB) ainsi que l'électrophorèse des lipoprotéines ne sont pas justifiés en première intention en pratique clinique.

• **LES VALEURS NORMALES CHEZ UN SUJET SANS FACTEURS DE RISQUE SONT :**

CT < 2 g/l

TG < 1,5 g/l

HDL ≥ 0,40 g/l homme

HDL ≥ 0,50 g/l femme

Pour retenir le diagnostic de dyslipidémie, il faut exiger deux dosages pathologiques.

IV. CLASSIFICATIONS DES DYSLIPIDEMIES :

L'OMS a proposé en 1970 une classification des dyslipidémies d'après les travaux de O.S. Frederickson. C'est une classification phénotypique classique, basée sur les dosages des taux de CT et des TG, l'aspect du sérum à jeun. Elle ne différencie pas les HLP primitives des secondaires.

Tableau III : Classification de FREDRICKSON-OMS :

| Type | Lipoprotéine augmentée | CT | TG | Aspect du sérum à jeun |
|------|------------------------|-----|-----|------------------------|
| I | Chylomicrons | = | +++ | lactescent |
| IIa | LDL | ++ | = | Clair |
| IIb | LDL + VLDL | ++ | + | Trouble |
| III | IDL | ++ | ++ | Trouble |
| IV | VLDL | =/+ | ++ | Trouble |
| V | VLDL+Chylomicrons | =/+ | +++ | Lactescent |

En pratique, on utilise la classification de DE GENNES qui représente la majorité des patients et guide le choix thérapeutique. Elle est établie sur le calcul du rapport CT/TG ou TG/CT en g/l :

- CT/TG > 2,5 : hypercholestérolémie pure : correspondant au type IIa.
- TG/CT > 2,5 : hypertriglycéridémie pure : correspondant aux types I, IV et V.
- CT/TG ou TG/CT ≤ 2,5 : dyslipidémie mixte : correspondant aux types IIb et III.

V. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic d'une hyperlipidémie est biologique, bien que certains signes cliniques, notamment cutanéomuqueux ou vasculaires, inconstants et peu fréquents, peuvent être pathognomoniques.

1. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE :

La découverte peut être fortuite lors d'un bilan systématique, ou devant la présence d'autres facteurs de risque vasculaire, ou devant des manifestations cliniques d'athérosclérose, de pancréatite...

2. INTERROGATOIRE :

- Enquête génétique : elle permet une analyse des antécédents familiaux de dyslipidémie, de maladies cardiovasculaires, de mort subite à un âge jeune. L'enquête génétique est systématique et fondamentale permettant de réconforter le diagnostic du type de dyslipidémie et surtout de dépister les autres cas dans la famille.
- Recherche des ATCDS personnels de douleurs abdominales, d'épisodes de pancréatite, de complications cardiovasculaires, de maladies métaboliques associées (diabète de type 2, hyperuricémie...), ou une éventuelle prise de corticoïdes ou d'oestrogènes.
- Enquête alimentaire : elle permet une évaluation qualitative et quantitative des apports alimentaires, recherche une consommation d'alcool, d'aliments à index glycémique élevé, de graisses saturées, les habitudes alimentaires...

3. EXAMEN PHYSIQUE :

- Mesures anthropométriques : prise du poids, mesures de la taille et du tour de taille, calcul de l'indice de masse corporelle.
- Examen cutanéomuqueux : à la recherche de signes de dépôts lipidiques extravasculaires chroniques qui peuvent orienter le diagnostic :
 - **Xanthomes tendineux** : siégeant électivement au niveau des tendons extenseurs des doigts et du tendon d'Achille. Ils sont spécifiques de l'hypercholestérolémie familiale mono génique.
 - **Xanthomes cutanés plans et tubéreux** : ils sont d'abord plans, puis prennent du relief pour devenir tubéreux. Ils siègent au niveau des faces d'extension des articulations (coudes, genoux), plis de flexion (commissures interdigitales) et plis interfessiers. Ils sont spécifiques de la forme homozygote. La localisation la plus fréquente des xanthomes cutanés plans est le Xanthélasma. La localisation la plus pathognomonique des formes homozygotes des hypercholestérolémies familiales est inter commissurale des espaces interdigitaux.
 - **Le Xanthélasma** : dépôt lipidique de LDL au niveau de l'angle interne de la paupière supérieure et inférieure. C'est une tache jaune orange en plaque légèrement surélevée.
 - **Xanthomatose éruptive** : petites papules jaunâtres légèrement surélevées centrées par un point blanc en tête d'épingle, siégeant à n'importe quel endroit du corps, pouvant se voir au cours de certaines hypertriglycémie.
 - **Arc cornéen ou Gérontoxon** : arc de cercle blanchâtre circulaire ou incomplet situé à la périphérie de la cornée. Il n'a pas de valeur après 40 ans.
- Examen cardiovasculaire : palpation des pouls périphériques et centraux, mesure de la tension artérielle, auscultation cardiovasculaire et ECG de repos.
- Examen abdominal : recherche d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie

4. BILAN BIOLOGIQUE :

Comporte l'exploration de l'anomalie lipidique décrite ci-dessus ainsi que la recherche de troubles métaboliques associés : en pratiquant une HGPO75, un dosage de l'uricémie.

5. BILAN DE RETENTISSEMENT ET ÉVALUATION DU NIVEAU DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE :

- Le bilan de retentissement est demandé en fonction du bilan biologique et devant des signes cliniques d'orientation : ECG d'effort, artériographie des membres inférieurs, scintigraphie myocardique, échographie abdominale, examen du fond d'œil...
- Les facteurs de risque cardiovasculaire à considérer pour déterminer le niveau de risque cardiovasculaire et par conséquent établir les objectifs thérapeutiques de LDL cholestérol sont :

Âge (Homme >50ans/femme >60 ans),

ATCD familiaux de maladies coronaires précoces (IDM ou mort subite chez un parent du premier degré [<55 ans pour le sexe masculin et <65 ans de sexe féminin],

Tabagisme,

Hypertension artérielle,

Diabète de type 2

HDL < 0.4 g/l

Un HDL > 0.6 g/l est considéré comme facteur protecteur et permet de retrancher un facteur de la liste ci-dessus.

6. ÉTUDE CLINIQUE DES DIFFÉRENTES CLASSES DES DYSLIPIDÉMIES :

6.1. HYPERLIPIDÉMIES SECONDAIRES :

Elles représentent 10 à 15 % des HLP. Le tableau IV résume les principales étiologies d'hyperlipidémies secondaires, et le type d'hyperlipidémie le plus souvent associé à ces étiologies.

Tableau IV : Hyperlipidémies secondaires

| Etiologie | | Type d'hyperlipidémie |
|-------------------------------|--|--|
| Hypothyroïdie | | HyperCholestérolémie/HyperLipidémie Mixte |
| Cholestase | | HyperCholestérolémie |
| Syndrome néphrotique | | HyperLipidémie Mixte |
| Insuffisance rénale chronique | | Hypertriglycéridémie/HyperLipidémie Mixte |
| Alcoolisme | | Hypertriglycéridémie |
| Diabète | | Hypertriglycéridémie, hypoHDLémie, LDL petites et denses |
| Goutte | | Hypertriglycéridémie |
| Grossesse | | Hypertriglycéridémie/HyperLipidémie Mixte |
| Hyperlipidémies iatrogènes | Œstrogènes, Rétinoïdes, Diurétiques, bêtabloquants | Hypertriglycéridémie |
| | Corticoïdes | Hypertriglycéridémie/HyperLipidémie Mixte |
| | Ciclosporine | HyperCholestérolémie/HyperLipidémie Mixte |

Ces HLP secondaires sont le plus souvent athérogènes. Leur traitement passe par celui de la cause.

6.2. HYPERLIPOPROTÉINÉMIES PRIMITIVES DE LA CLASSIFICATION DE FREDRICKSON:

6.2.1. Les hypercholestérolémies pures : type IIa

6.2.1.1. Hypercholestérolémie monogénique familiale : rare

Affection très athérogène, elle est de transmission autosomique dominante, en rapport avec des mutations du gène codant pour le récepteur membranaire des LDL entraînant des anomalies quantitatives et/ou qualitatives de ces récepteurs et par conséquent un défaut du catabolisme des particules LDL.

- **Forme homozygote** : [1/1million] : Xanthomatose cutané –tendineuse : [CT entre 6 et 12 g/l]

Il s'agit d'un déficit complet en récepteurs au LDL. Elle se manifeste par des Xanthomes plans cutanés et tubéreux tendineux avec arc cornéen dès l'enfance. L'athérosclérose est généralisée et très précoce entraînant le décès par IDM avant l'âge de 20 ans.

- **Forme hétérozygote** : [1/500] Xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale : (CT entre 4 et 6g/l)

Le déficit en récepteurs est à 50 %. L'hypercholestérolémie se voit dès la naissance. Des xanthomes tendineux et/ou arcs cornéens vers l'âge 20-25 ans. Les manifestations CV apparaissent à partir de l'âge de 30 ans.

6.2.1.2. Hypercholestérolémie monogénique mineure : rare

Elle est en rapport avec une anomalie familiale de l'apoB100 qui n'est plus reconnue par le récepteur au LDL : [CT entre 2,4 et 4 g/l]. Les dépôts de cholestérol sont inconstants et les complications cardiovasculaires sont fréquentes.

6.2.1.3. Hypercholestérolémie polygénique essentielle : la plus fréquente,

Elle est en rapport avec des erreurs de régime [riche en cholestérol et en graisses saturées] et des anomalies génétiques mineures. Les dépôts de cholestérol sont inconstants et les complications cardiovasculaires sont moins fréquentes et plus tardives.

Biologie

- Aspect du sérum à jeun : clair
- ↑CT, LDL-C et de L'apo B
- TG normaux
- HDL normal ou diminué
- à l'électrophorèse : migration en position β

6.2.2. Les hypertriglycéridémies:

6.2.2.1. Hypertriglycéridémie exogène dépendante des graisses alimentaires ou hyperchylomicronémie : type I

C'est une affection autosomique récessive, secondaire à un déficit congénital en LPL ou en son activateur l'Apo CII. Très rare [1/1 million], habituellement découverte dès l'enfance [avant l'âge de 10 ans]. Elle se manifeste par un syndrome hyperlipidémique [Xanthomatose éruptive, lipémie rétinienne au fond d'œil, crises abdominales douloureuses+/- intenses épigastriques ou diffuses, plus marquées après un repas riche en graisses, pancréatite aiguë ou subaiguë, hépatosplénomégalie inconstante].

Elle n'est pas athérogène. Sa complication majeure est la pancréatite aiguë récidivante...

Biologie :

- Augmentation massive des triglycérides 12 à 20 g/l voire plus
- Aspect du sérum à jeun lactescent
- CT : normal ou peu élevé - HDL diminué
- Test de crémage : couche crémeuse à la surface du plasma avec sous-nageant clair.
- EPL : absence de migration

6.2.2.2. *Hypertriglycéridémie endogène : type IV, glucido-alcool-pléthoro dépendante :*

Elle représente 30 % des dyslipidémies. Elle est extrêmement fréquente [1/300] et rarement diagnostiquée avant l'âge de 20 ans. Elle est souvent asymptomatique sinon les manifestations cliniques sont rares : asthénie, somnolence post prandiale, crises douloureuses abdominales, pesanteur épigastrique, xanthomatose éruptive rare.

Elle est secondaire à une synthèse accrue de VLDL et diminution de leur catabolisme par diminution de l'activité de la LPL induite par un état d'insulinorésistance. Elle est souvent associée à l'obésité, à l'intolérance au glucose ou diabète, à l'hyperuricémie...

L'enquête alimentaire révèle une consommation excessive d'alcool, une alimentation hypercalorique riche en glucides simples.

Biologie :

- Sérum à jeun trouble
- Augmentation des TG >3 g/l
- CT normal ou peu élevé, HDL et Apo AI diminués
- EPL : migration en préβ

6.2.2.3. *Hypertriglycéridémie mixte : type V*

Rare [1cas/1 million], en rapport avec un défaut de catabolisme des chylomicrons et des VLDL. La forme primaire est proche du type I, mais avec un début plus tardif (>20 ans) et une association fréquente à un trouble du métabolisme des glucides. La forme secondaire est plus fréquente et correspond au type IV [TG>10 g/l] provoqué par une prise excessive d'alcool, régime riche en sucres simples, déséquilibre glycémique ou TT par corticoïdes.

Biologie :

- Sérum à jeun lactescent
- Après décantation : couche crémeuse avec sous-nageant trouble.
- EPL : bande de chylomicrons et migration en préβ

6.2.3. *L'hyperlipidémie mixte :*

6.2.3.1. *L'hyperlipidémie familiale combinée : type II b*

Fréquente 1 à 2 % et très athérogène [IDM, Artérite MI]. c'est une maladie polygénique à transmission autosomique dominante le plus souvent asymptomatique. Les xanthomes sont absents. Parfois, présence de xanthélasma et/ou arc cornéen. L'âge de révélation est vers la 3^{ème} décennie. Le diagnostic est à évoquer devant l'existence de plusieurs apparentés de premier degré présentant une hyperlipidémie dont le phénotype est variable [IIa, IV] ou de maladies athéromateuses. L'hyperlipidémie familiale combinée s'associe fréquemment à l'obésité, à un trouble du métabolisme glucidique et à une hyperuricémie.

Biologie :

- Sérum légèrement trouble
- Élévation parallèle du CT et TG
- LDL-C↑, Apo B↑, HDL↓
- EPL : migration en β et préβ

6.2.3.2. *La dysbétalipoprotéinémie : type III :*

Affection rare, à transmission autosomique récessive. Elle est liée à une anomalie de l'Apo E [moins bien reconnue par le récepteur Apo B/E] entraînant un ralentissement du catabolisme des IDL. L'athérogénécité est tripolaire [cœur, carotides, membres inférieurs]. Les signes cliniques apparaissent vers l'âge de 30 ans : xanthomes plans palmaires pathognomoniques. Xanthomes tubéreux fréquents et xanthomes tendineux et xanthélasma moins fréquents.

Biologie :

- Sérum trouble
- CT↑↑, TG↑↑ [4 à 5 g/l] avec un rapport proche de 1
- EPL : bande Broad-β
- Ultracentrifugation : identification d'une lipoprotéine anormale

6.3. HYPERLIPIDÉMIES PRIMAIRES N'ENTRANT PAS DANS LA CLASSIFICATION DE FREDRICKSON :

6.3.1. Hypoalphalipoprotéinémies

Il s'agit de déficiences sévères en HDL-C en rapport avec des déficits génétiques en apoA1 qui présente plusieurs mutations. Le pronostic coronarien n'est pas toujours compromis et les manifestations cliniques sont variables.

6.3.2. Le syndrome métabolique :

Les travaux de Reaven [1988] ont découvert l'association fréquente chez un même individu, volontiers en surpoids, d'insulinorésistance, d'hyperinsulinémie, d'anomalies de la tolérance glucidique, d'hypertension artérielle et de dyslipidémie. Cette constellation de facteurs de risque cardiométaboliques est ainsi appelée « syndrome métabolique ». La dernière définition consensuelle du syndrome métabolique [IDF/AHA/NHLBI/2009] permet de retenir le diagnostic devant la présence de trois parmi les cinq critères suivants :

- Obésité viscérale : définie par un tour de taille supérieur ou égal à 80 cm chez la femme et 94 cm chez l'homme.
- Glycémie à jeun supérieure ou égale à 1 g/l ou diabète avéré.
- Triglycéridémie supérieure ou égale à 1,5 g/l ou traitement hypolipémiant.
- hypoHDLémie strictement inférieure à 0,4 g/l [chez l'homme], à 0,5 g/l [chez la femme], ou un traitement spécifique.
- Pression artérielle systolique et/ou diastolique supérieure ou égale à 130/85 mmHg ou traitement anti hypertenseur.

VI. CONCLUSION :

Le diagnostic des dyslipidémies est biologique. L'élimination au préalable d'une cause secondaire est indispensable avant de retenir leur caractère primitif. Les complications cardiovasculaires et la pancréatite font toute leur gravité, justifiant leur dépistage précoce et une prise en charge thérapeutique adaptée.

DIETETIQUE DES HYPERLIPOPROTEINEMIES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1) Décrire les principes du traitement diététique des hyperlipoprotéinémies.
- 2) Justifier l'intérêt des triglycérides à chaînes moyenne dans le traitement diététique de l'hyperlipoprotéinémie type I.
- 3) Citer les aliments les plus riches en cholestérol.
- 4) Décrire les mesures diététiques spécifiques à chacune des anomalies lipidiques.
- 5) Justifier le traitement diététique des différents types d'hyperlipoprotéinémies.
- 6) Expliquer comment une forte consommation de poissons peut être bénéfique sur le plan cardiovasculaire.
- 7) Citer les principaux modes culinaires recommandés chez le patient dyslipémique.

INTRODUCTION

- Le traitement des hyperlipoprotéinémies comporte **en premier lieu et obligatoirement une action diététique** variable selon l'anomalie en cause.
- Dans beaucoup de cas, le régime seul s'avère suffisant pour normaliser ou au moins améliorer les chiffres lipidiques.
- De plus, les régimes sont dépourvus de toute toxicité.
- La prescription diététique doit être **motivée et personnalisée** cherchant à obtenir une prise en charge du patient par lui-même.

1. PRINCIPES DU TRAITEMENT DIÉTÉTIQUE :

- 1) Le traitement ne sera envisagé qu'après avoir vérifié la dyslipémie par un deuxième dosage (à distance de toute affection intercurrente) pratiqué après 12 heures de jeûne.
- 2) Le traitement doit être quotidien et indéfiniment poursuivi.
- 3) Le traitement diététique doit être institué à la suite d'une enquête qui apprécie l'alimentation spontanée du patient et son évolution pondérale antérieure, son contexte socioéconomique et son profil psychologique.
- 4) Le traitement doit s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale du risque cardiovasculaire (dépistage et traitement des autres facteurs de risque cardiovasculaire).
- 5) Un traitement diététique peut à lui seul normaliser un bilan lipidique. Quand il n'est pas suffisant, un traitement médicamenteux est toujours plus efficace quand il est associé à un traitement diététique que quand il est prescrit isolément.

2. DIÉTÉTIQUE DES HYPERLIPOPROTEINEMIES :

2.1. TYPE I (HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE EXOGÈNE) :

Aucun traitement médicamenteux n'est indiqué dans cette dyslipémie avec hyperchylomicronémie.

Le traitement est exclusivement diététique. Il permet une baisse des triglycérides.

L'objectif de la diététique est de prévenir une complication majeure : la pancréatite aiguë.

Le traitement diététique repose sur un régime hypolipidique pauvre en AGS, en AGMI et en AGPI. Les lipides sont apportés par les triglycérides à chaînes moyennes.

L'apport lipidique : cet apport doit être <15 g/j (20 % de l'apport calorique).

L'apport glucidique : 60 % (en privilégiant les glucides complexes) de l'apport calorique.

L'apport protidique : 20 % de l'apport calorique.

Dans l'hyperlipoprotéinémie de type I, l'utilisation des triglycérides à chaîne moyenne (TCM) est indiquée. En effet, ces TCM passent directement dans la circulation sanguine et ne sont pas incorporés dans les chylomicrons. Ils n'augmentent pas ainsi l'hyperchylomicronémie et permettent d'enrichir la ration lipidique. Cependant, ils peuvent stimuler la synthèse des VLDL et transformer un type I en IV voire V. Ces TCM ne doivent pas être portés à une température >70 °C. On conseille de les rajouter après cuisson des aliments.

Exemples de TCM : huile de Tricème, Liprocil, huile et margarine Ceres.

2.2. TYPE IIA (HYPERCHOLESTÉROLÉMIE PURE) :

L'orientation diététique de ce régime hypocholestérolémiant est quadruple ; le régime devrait être :

- Pauvre en cholestérol <300 mg/j. Les aliments riches en cholestérol sont : les œufs (300-400 mg), les abats (200-200mg/100g), la viande de mouton (100mg/100g), le beurre (250 mg), la mayonnaise (250mg/100g), la crème fraîche, les fruits secs et les crevettes (220mg/100g).
- Pauvre en graisses saturées : <7 % de l'apport énergétique total (AET), en limitant les viandes dites grasses, la charcuterie, les fromages gras, le beurre...
- Riche en graisses insaturées (AGPI et surtout AGMI) : apportées par les différentes huiles végétales. Ces huiles ne doivent pas être portées à une température >170 °C à cause du risque de saturation.

L'huile d'olive (acide oléique) est conseillée chez ces patients, en quantité modérée. Elle permet d'élever le HDL- cholestérol et a une action antioxydante du fait de sa richesse en vitamine E.

- Riche en fibres alimentaires (25-30 g/j).
Les fibres alimentaires diminuent le cholestérol total et sa fraction LDL. Ces effets sont observés surtout avec les fibres solubles (légumineuses, pectine, gomme).
- On recommandera une consommation régulière de poisson.

Même s'elle ne s'accompagne pas de baisse de la cholestérolémie, la consommation de poisson 2 à 3 fois par semaine (200gr/plat) est fortement conseillée. En effet, l'incidence des cardiopathies ischémiques et inversement corrélées avec la consommation de poisson. Ce résultat est essentiellement en rapport avec la richesse du poisson (aliment-médicament) en oméga3. Ce type d'AGPI a des effets anti-thrombogènes qui sont à l'origine de son action protectrice vis-à-vis du risque cardiovasculaire. Les oméga3 sont disponibles sous forme médicamenteuse.

Adopter un mode culinaire sain de préférence au four, au grill, à l'eau, à la vapeur, au micro-onde, en papillote ou encore à la poêle. L'utilisation d'antioxydants surtout naturels : vitamines A, C, E, Zinc et Sélénium est recommandée.

2.3. TYPE IV (HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE) :

Le régime hypotriglycérédémiant suffit dans la majorité des cas à normaliser la triglycérémie. Il se base sur :

- Un régime hypocalorique adapté en cas de surcharge pondérale.
- Un sevrage alcoolique en cas d'alcoolisme.
- Un apport glucidique pauvre en glucides index glycémique élevé (sucre, confiture, pâtisseries, boissons sucrées, purée...) moins de 200 g/j.

Modérer la consommation de pain, de pâtes, de laitages et de fruits. Le pain doit être limité à ¾ de baguette/j. les fruits à 200 g/j.

À côté de ces 3 mesures principales, d'autres actions diététiques sont intéressantes :

- Assurer un apport en fibres satisfaisant (25-30 g/j).
- Recommander la consommation régulière de poisson. C'est dans cette indication que les oméga3 ont les effets métaboliques les plus favorables. En effet, ils permettent une diminution modérée, mais intéressante de la triglycérémie à côté des effets anti-thrombogènes.
- Les malades qui ne peuvent pas se passer du goût sucré pourront utiliser des édulcorants de synthèse (aspartame, saccharine...) pour le sucrage des boissons.

2.4. TYPE IIB- TYPE III (LES DYSLIPÉMIES MIXTES) :

Ces deux types de la classification de Fredrikson correspondent à une dyslipémie mixte avec augmentation de la cholestérolémie et de la triglycérémie. Le type IIB est nettement plus fréquent que le type III avec souvent une prédominance de l'une des deux anomalies lipidiques.

Le type III est, quant à lui, caractérisé par une augmentation équilibrée du cholestérol et des triglycérides (le rapport en g/l est très proche de 1).

Le régime à préconiser devant une dyslipémie mixte associe les mesures diététiques du type IIA à celles du type IV. À noter, cependant, que l'apport glucidique total préconisé est de 200 à 300 g/j (200 g/j dans le type IV).

2.5. TYPE V :

Le type V est une forme très rare. L'objectif du traitement est d'éviter la survenue d'une pancréatite aiguë.

Le type V nécessite à la fois les recommandations de type I et de type IV un régime hypolipidique et hypoglycémique.

CONCLUSION

Toutes les recommandations thérapeutiques insistent sur l'importance de la prise en charge nutritionnelle dans des dyslipémies.

Bien suivi, le traitement diététique permet assez souvent de normaliser le bilan lipidique. En cas d'échec, il sera également poursuivi car il améliore les résultats du traitement médicamenteux et augmente ses chances de succès.

ANNEXES

ANNEXE 1 - TABLEAU 1 : TENEUR MOYENNE EN CHOLESTÉROL DE CERTAINS ALIMENTS (MG/100 G).

| Aliments | teneur moyenne en cholestérol (mg/100g) |
|--------------------------------|---|
| Cerveau | 2000 |
| Jaune d'œuf | 1500 |
| Abats | 400 |
| Beurre | 250 |
| Mollusques et crustacés | 250 |
| Veau | 100 |
| Mouton | 80 |
| Fromage (40% matières grasses) | 75 |
| Poulet | 75 |
| Bœuf | 60 |
| Dinde | 60 |
| Poisson | 40 |
| Lait entier | 10 |
| Fruits – légumes | 0 |

ANNEXE 2 - ACIDES GRAS BÉNÉFIQUES

| Classe | Types d'acides gras | Source |
|------------------|---|--|
| *W3 (n-3) | C20 :5 acide eicosa-penta-énoïque C22 :6 acide docosa-hexa-énoïque (polyinsaturé) | Poisson gras |
| *W6 (n-6) | C18 :2 acide linoléique (polyinsaturé) | Huile : tournesol, maïs Pépins de raisins, noix |
| *W9 (n-9) | C18 :1 acide oléique (monoinsaturé) | Huile d'olive |

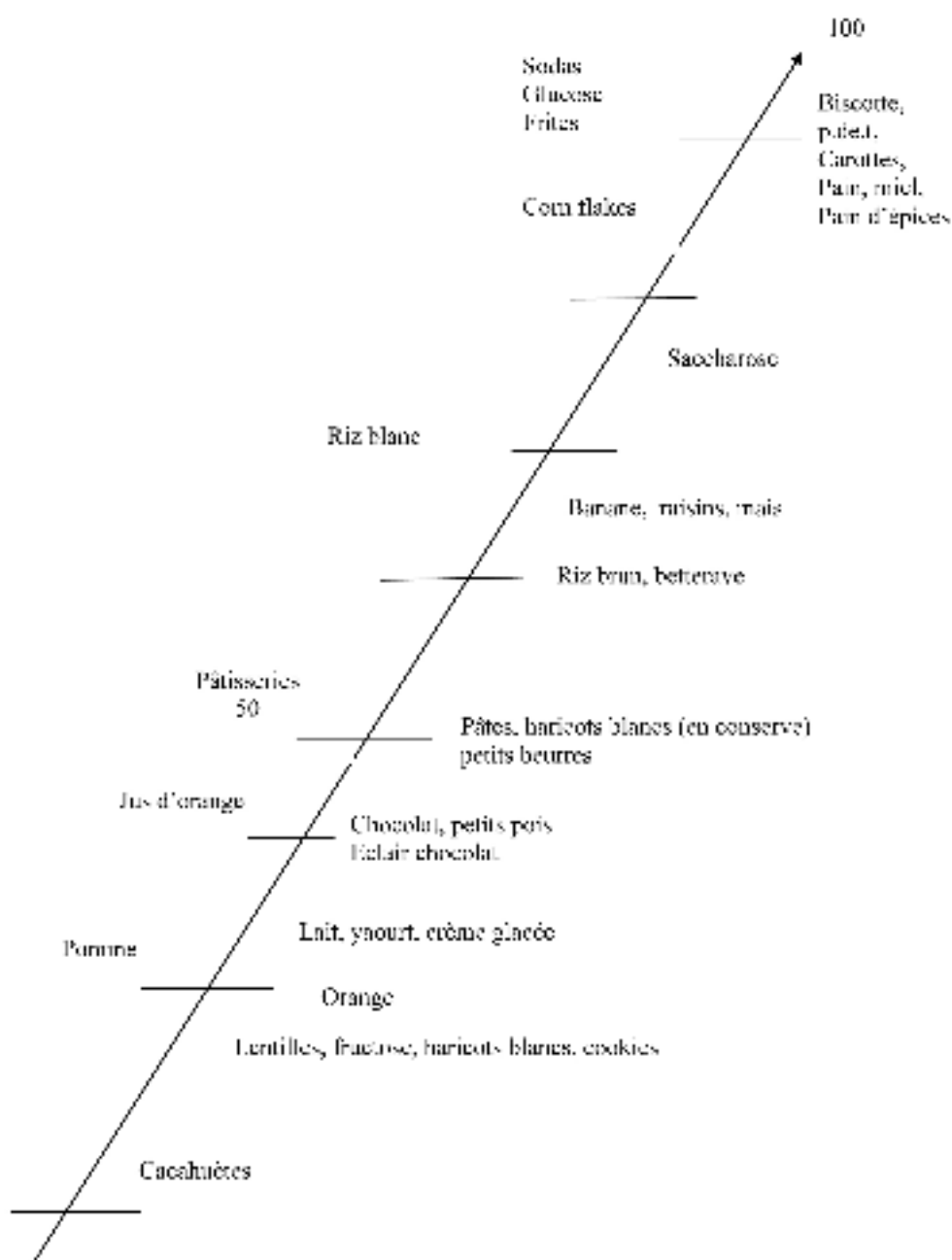
ANNEXE 3

| Types | Traitement diététique |
|-------|--|
| IIa | <ul style="list-style-type: none"> • Pauvre en cholestérol • Pauvre en graisses saturées • Riche en graisses mono et poly-insaturées • Riche en fibres |
| IIb | Réduction des graisses saturées et des hydrates carbonés à index glycémique élevé. |
| III | |
| IV | Réduction des glucides à IG élevé régime hypoglycémique sevrage alcoolique. |
| I | Régime hypolipidique + TCM |
| V | Régime hypolipidique, réduction des hydrates de carbone à IG élevé, et hypocalorique total, TCM. |

ANNEXE 4

INDEX GLYCÉMIQUE DE QUELQUES ALIMENTS (COMPARÉS AU GLUCOSE)

L'index glycémique d'un aliment se définit comme le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment par rapport à un aliment de référence (glucose ou pain), c'est un pourcentage. Ces résultats peuvent varier d'un sujet et/ou d'un repas à l'autre.



DIETETIQUE DU DIABÈTE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant devra être capable de :

- 1) Interpréter une enquête alimentaire d'un sujet diabétique.
- 2) Délivrer des messages éducatifs clairs et personnalisés.
- 3) Adapter la prescription diététique au stade évolutif de la maladie diabétique.
- 4) Expliquer à un patient diabétique les aliments recommandés ou pas en fonction de leurs index glycémiques.
- 5) Expliquer à un patient diabétique l'intérêt de calculer la charge glycémique des aliments.
- 6) Expliquer à un patient diabétique les ajustements diététiques nécessaires lors de la pratique d'une activité physique.

1. INTRODUCTION- HISTORIQUE :

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique. L'adhésion à la stratégie thérapeutique non médicamenteuse, l'observance et la formation du patient diabétique sont des points majeurs pour garantir la qualité de sa prise en charge.

2. OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE :

Les mesures diététiques restent l'une des bases fondamentales du traitement du diabète, qu'il soit de type 1 ou de type 2. Elles doivent être entreprises dès la découverte de la maladie et maintenues à vie.

Les objectifs La prise en charge nutritionnelle sont :

- Assurer des apports nutritionnels équilibrés et adaptés aux besoins du patient (poids, activité physique, croissance, grossesse).
- Eviter ou minimiser les fluctuations glycémiques extrêmes dans le sens de l'hyperglycémie ou de l'hypoglycémie.
- Participer au contrôle des facteurs de risque vasculaire associés (HTA, dyslipidémie..).
- Prévenir et retarder l'évolution des complications chroniques microvasculaires et macrovasculaires.

3. PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE :

Les prescriptions diététiques doivent être

- Personnalisées et négociées avec le patient en tenant compte des goûts du patient, et de ses habitudes et de ses possibilités financières.
- Précédées d'une enquête alimentaire.
- Modulées par les résultats du bilan nutritionnel, le profil clinique du diabétique et le profil évolutif de la maladie.

Tout en respectant les dimensions culturelles, psychosociales et hédoniques de l'alimentation. Le régime est à suivre à vie.

4. DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE :

4.1. L'ENQUÊTE ALIMENTAIRE

- Est un préalable indispensable à toute prescription diététique.

- Constitue un support aux conseils diététiques personnalisés.
- Permet une estimation des apports quantitatifs et qualitatifs.
- Précise le nombre, les horaires et les lieux des repas, les habitudes et les préférences alimentaires du patient,...

4.2. LES PRESCRIPTIONS DIÉTÉTIQUES

- Apports énergétiques

Les besoins énergétiques dépendent de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et de l'activité physique.

- Diabétique de type 1 : son alimentation doit être quantitativement et qualitativement identique à celle des sujets non diabétiques de même âge, de même sexe et ayant une même activité physique.

Le diabétique de type 1 a souvent un poids normal, son alimentation doit être normocalorique (Tableaux n°1 et 2).

L'apport énergétique total doit être réparti en trois repas à horaires réguliers et des collations : 20% lors du petit déjeuner - 35% pour le déjeuner

30% pour le repas du soir et 5 à 10% par collation.

Les collations ne sont pas systématiques pour les diabétiques traités par analogue rapide de l'insuline (Apidra ou Novo-rapid). Elles peuvent devenir nécessaires pour la prévention des hypoglycémies chez les diabétiques traités par l'insuline rapide conventionnelle (Actrapid).

- Diabétique de type 2 : Une restriction calorique, de 25% à 30% de l'apport spontané, doit être envisagée devant la surcharge pondérale. Or, plus de 80% des diabétiques de type 2 sont obèses.

Une perte de poids modérée permet d'améliorer l'insulinorésistance et par conséquent les paramètres glycémiques et lipidiques ainsi que le profil tensionnel.

- Apports glucidiques :

L'apport glucidique quotidien doit représenter 50-55% de la ration calorique quotidienne. Il faut répartir de façon judicieuse ces glucides au cours de la journée.

L'apport en saccharose ne doit pas dépasser 10% de la ration calorique quotidienne.

Selon la classification biochimique des glucides, on distingue :

- Monosaccharides : glucose, fructose et galactose.

- Disaccharides : Saccharose (sucre de table) : glucose + fructose

Maltose : glucose + glucose

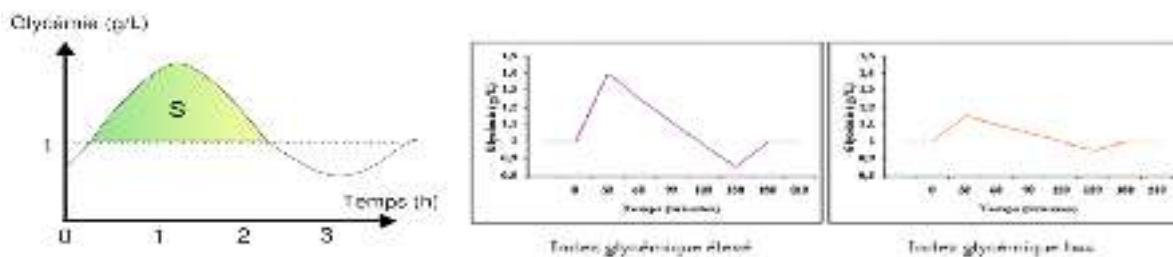
Lactose : glucose + galactose

- Glucides complexes : ce sont les amidons retrouvés au niveau des céréales (blé, maïs, riz) et des légumineuses (pois, haricots et lentilles).

Pendant longtemps, on pensait que les sucres simples sont rapidement absorbés induisant un pic glycémique plus précoce et plus élevé que les glucides complexes qui sont lentement digérés et libérant progressivement le glucose dans le sang. Les études publiées dans les années 70 ont démontré que pour un contenu en glucides identique, l'élévation de la glycémie était différente d'un aliment à un autre quelle que soit la nature des glucides, simples ou complexes.

En 1981, Jenkins a proposé **la notion d'index glycémique** pour quantifier le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment par rapport à celui d'un glucide de référence et de comparer les aliments en fonction de leur capacité à élever la glycémie.

$$\text{Index glycémique} = \frac{\text{Aire sous la courbe de la réponse glycémique de l'aliment à tester}}{\text{Aire sous la courbe de la réponse glycémique après absorption d'une quantité équivalente du glucide de référence (glucose)}} \times 100$$



L'IG permet de classer les aliments glucidiques en fonction de leur pouvoir hyperglycémiant. Il permet de comparer les réponses glycémiques d'aliments différents à charges glucidiques égales. Ainsi, il faut privilégier chez les diabétiques la consommation d'aliments à index glycémique faible ou moyen et limiter ceux à index élevé (tableau n°3).

La charge glycémique (CG), notion plus récente que l'index glycémique, prend compte à la fois l'index glycémique (IG) de l'aliment et la quantité de glucides disponibles dans la portion consommée.

$CG (\text{Portion } Z ; \text{aliment } Y) = IG \text{ de l'aliment } Y \times \text{glucides disponibles dans } Z / 100$.

Les aliments glucidiques à CG faible (inférieure à 10) ou moyenne (comprise entre 10 et 19) doivent être privilégiés aux dépens des aliments à CG élevée (supérieure à 20).

L'IG et la CG permettent de diversifier l'alimentation et de lever les interdictions.

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer l'IG des aliments :

- La taille des particules : plus les particules alimentaires (grains de céréales moulus) sont fines plus l'IG est élevé. Le pain de blé (fait d'une farine) possède un index plus élevé que les pâtes (faites de semoule).
- La nature physique de l'aliment : l'IG d'un aliment sous forme liquide est plus élevé que lorsqu'il est sous forme solide. L'IG d'un jus de fruit est supérieur à l'IG du fruit entier.
- La densité énergétique des aliments et la composition du repas en macronutriments : la réponse glycémique diffère selon les proportions de glucides, lipides et protéines. Les aliments riches en protéines augmentent la sécrétion d'insuline sans augmenter la glycémie. Quant aux graisses, elles ralentissent la vidange gastrique et contribuent ainsi à la baisse de l'index glycémique.
- La vitesse de la vidange gastrique : plus la vidange gastrique est accélérée, plus le pouvoir hyperglycémiant est élevé. Chez les diabétiques, la vidange gastrique est ralentie par la neuropathie végétative.
- Le mode de préparation et la cuisson des aliments : plus la cuisson est prolongée, plus l'IG est élevé. Les carottes cuites sont plus hyperglycémiantes que lorsqu'elles sont consommées crues. Le pouvoir hyperglycémiant des pommes de terre en purée ou frites est plus important que lorsqu'elles sont cuites en robe des champs.
- La présence de fibres alimentaires : plus la teneur en fibres est élevée, plus l'IG est bas. En effet, les fibres, de type solubles essentiellement, constituent une barrière à l'action des amylases entraînant un ralentissement de l'absorption des hydrates de carbone.
- Le degré de maturité d'un fruit : l'IG d'une banane verte est moins élevé qu'une banane bien mûre.

- Apports lipidiques :

- Le risque de maladie cardiovasculaire est multiplié par 2 à 4 chez les diabétiques par rapport à la population générale. Il faut conseiller aux diabétiques une alimentation peu athérogène en réduisant la part des calories lipidiques et en agissant sur la nature des lipides alimentaires. On recommande un apport lipidique de **30 à 35%**.

Il existe différentes variétés de lipides :

- AG saturés (Acide palmitique, stéarique, laurique..) : Ils sont représentés par les graisses animales, dont les principales sources sont les viandes, les produits laitiers et les œufs. Une forte consommation de ces AG expose à l'athérosclérose.
- AG monoinsaturés (acide oléique) : Ces AG abaissent le LDL cholestérol sans diminution du HDL. Ils ont un rôle protecteur contre l'athérosclérose.

AG polyinsaturés (Acide linoléique²⁶, Ac. Alpha-Linolénique²³).

Sources alimentaires des Acides gras²⁶ : Huiles végétales : arachide, maïs, tournesol, pépins de raisin, Oléagineux (amandes, noisettes...).

Sources alimentaires des Acides gras²³ : Poissons bleus, noix, huiles de colza et de soja, graines de lin.

- Au sein de l'apport lipidique, la répartition entre monoinsaturés, polyinsaturés et saturés doit être de : 7% des calories totales sous forme AG saturés, 15% des calories totales sous forme AG monoinsaturés et 8% des calories totales sous forme AG polyinsaturés).

Un rapport $\frac{LDL}{HDL} > 5$ est associé à une dysfonction endothéliale, une inflammation chronique, une aggrégation plaquettaire et une moindre stabilité de la plaque d'athérome avec un risque élevé de thrombose.

L'apport en cholestérol $< 300\text{mg/j}$.

Le régime méditerranéen ou crétois est cité en exemple comme facteur de protection du risque cardiovasculaire.

Dans ce régime, il y a une légère diminution de l'apport calorique avec augmentation de l'apport glucidique sous forme de glucides complexes et de fibres alimentaires, avec réduction de l'apport en graisses animales et un apport compensateur en graisses mono insaturées.

- Apports protéiques :

Récemment, on a montré qu'un apport protéique excessif est un facteur de risque de néphropathie.

Les protéines en quantité excessive entraînent une hyper filtration glomérulaire source de lésions rénales ou d'aggravation de lésions rénales déjà existantes.

Chez le diabétique, une réduction de l'apport quotidien en protéines à 0,8 à 1g/kg de poids idéal paraît souhaitable.

Chez le diabétique porteur de néphropathie avérée (albuminurie $> 300\text{mg}/24\text{h}$ ou clairance de la créatinine sérique basse), un régime franchement hypoprotidique $< 0,8\text{g/kg}$ peut ralentir la détérioration de la fonction rénale.

La réduction des protéines animales au profit des protéines végétales permet de réduire l'apport en graisses saturées.

- Apports en minéraux, vitamines, autres nutriments :

Quand le diabétique a un apport alimentaire équilibré, les besoins en minéraux, vitamines sont largement assurés.

L'apport sodé doit être réduit chez les diabétiques hypertendus avec ou sans néphropathie.

On conseillera chez le patient diabétique la consommation de fruits et des produits frais non cuits riches en antioxydants.

- Apport en Fibres alimentaires :

Une alimentation riche en fibres alimentaires, surtout de type soluble (pectine...) contenus dans les fruits, légumes verts et légumineuses, atténue l'hyperglycémie post prandiale.

De plus, ces fibres ont un effet favorable sur le profil lipidique, les facteurs de risque cardiovasculaire et même la carcinogénèse.

On conseillera un apport en fibres de 25 à 30g/j.

4.3. L'ÉDUCATION NUTRITIONNELLE

Les prescriptions diététiques doivent être associées à une éducation nutritionnelle, capitale pour la motivation des patients et l'adhésion au traitement.

Cette éducation doit permettre l'acquisition d'un savoir (répartition de la ration calorique, sources alimentaires, équivalences alimentaires,...) et d'un savoir-faire (composition des repas en se basant sur les connaissances théoriques...) visant un changement du comportement alimentaire. Elle doit cibler le patient et sa famille.

Les messages éducatifs doivent être simplifiés, pertinents et compréhensibles.

L'utilisation de supports audio-visuels avec des démonstrations pratiques sont recommandées pour délivrer les messages éducatifs.

Collective ou individuelle, l'éducation doit être entretenue et régulièrement évaluée.

5. INDICATIONS :

1.5. TRAITEMENT DIÉTÉTIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 1:

L'apport glucidique doit atteindre 55% de la ration calorique totale, l'apport lipidique 30%, l'apport protéique 15%.

Les glucides doivent être apportés par les aliments à index glycémique faible.

L'alimentation doit être bien répartie dans la journée pour prévenir le risque hypoglycémique.

Le repas doit être pris 15mn après l'injection d'une insuline à action brève et 20 à 30mn après l'injection d'une insuline à action intermédiaire ou lente.

L'activité physique détermine le niveau de l'apport glucidique.

Quand l'effort physique est effectué pendant la période d'action d'une insuline brève, la dose d'insuline doit être diminuée de façon significative (1/3 de la dose) quand l'effort physique est imprévu, il doit être précédé d'un apport supplémentaire en hydrates de carbone sous forme de sucres complexes.

La pratique de l'auto surveillance glycémique est fortement recommandée.

2.5. TRAITEMENT DIÉTÉTIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 2:

Chez le patient de poids normal : la diététique est identique à celle du diabète de type 1.

Les collations ne sont pas systématiques proposées car le risque hypoglycémique est plus faible.

En cas d'excès pondéral, le régime doit être hypocalorique normolipidique, légèrement hypoglucidique avec suppression des sucres simples et limitation des sucres complexes en favorisant la consommation de fibres et légumes.

Une activité physique régulière est conseillée pour maintenir une bonne masse musculaire.

On tiendra compte de l'éventuelle pathologie associée (HTA, hyper TG).

3.3. DIÉTÉTIQUE DE L'ENFANT ET ADOLESCENTS DIABÉTIQUES :

Chez l'enfant et l'adolescent, il faut éviter les interdits abusifs.

L'alimentation doit rester équilibrée, assurer un apport calorique nécessaire pour couvrir les besoins énergétiques qui sont fonction de l'âge et de l'activité physique.

3.4. DIÉTÉTIQUE DE LA FEMME ENCEINTE :

Chez la femme enceinte, il faut avant tout éviter les excursions glycémiques et la prise excessive de poids.

Du point de vue quantitatif, les apports alimentaires doivent être augmentés surtout dans la 2ème partie de la grossesse.

- Plus 250Kcal/j pour les calories.
- Plus 15g/j pour les protéines.
- 300 à 500mg/j pour le calcium.

Si la femme est obèse, on pratiquera une restriction calorique mais les apports doivent être maintenus >1600 kcal.

3.5. DIÉTÉTIQUE DU DIABÉTIQUE ÂGÉ :

Il faut maintenir une ration calorique et protidique suffisante.

L'alimentation doit rester proche de celle des adultes.

Elle doit éviter les hypoglycémies graves pourvoyeuses d'accidents vasculaires ischémiques.

On tiendra compte de la diminution des besoins énergétiques liée au mauvais état dentaire et aux problèmes psychologiques fréquents chez la personne âgée.

CONCLUSION

La diététique dans le traitement du diabète a une place importante sur l'évolution du poids et la qualité du contrôle glycémique.

L'éducation nutritionnelle, assurée par le médecin et la diététicienne est capitale car le traitement du diabète nécessite une participation active du malade.

La prescription diététique doit être adaptée aux conditions socioéconomiques et culturelles du malade et doit respecter le maintien d'une alimentation familiale.

L'adhésion au régime doit être vérifiée.

TABLEAU N°1 : APPORTS ÉNERGÉTIQUES CONSEILLÉS POUR DES ENFANTS ET DES ADOLESCENTS AYANT UNE ACTIVITÉ PHYSIQUE MODÉRÉE (OMS)

| Age (ans) | Garçons (kcal/j) | Filles (kcal/j) |
|-----------|------------------|-----------------|
| 3-6 | 1250-1475 | 1150-1325 |
| 6-10 | 1575-1975 | 1425-1850 |
| 10-14 | 2150-2775 | 2000-2375 |
| 14-18 | 3000-3400 | 2450-2500 |

TABLEAU N°2 : APPORTS ÉNERGÉTIQUES (KCAL/J) D'UN ADULTE DE POIDS NORMAL EN FONCTION DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

| Sexe | sédentarité | Activités habituelles | Activités importantes | Activités très importantes |
|--------|-------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|
| Hommes | 2250 – 2400 | 2500 – 2700 | 2900 - 3080 | 3400 |
| Femmes | 1800 - 1900 | 2000 – 2200 | 2300 - 2400 | 2400 - 2600 |

TABLEAU N°3 : INDEX ET CHARGE GLYCÉMIQUES DE QUELQUES ALIMENTS

| ALIMENTS | Glucides /100 g | Index glycémique | Charge glycémique (g) d'une portion de 100g |
|-----------------------------------|-----------------|------------------|--|
| IG élevé >75 | | | |
| Pomme de terre cuite au four | 25g | 95 | 23,5 |
| Pomme de terre frite | 33g | 95 | 31 |
| Purée de pomme de terre | 14g | 90 | 12,5 |
| Dattes | 68g | 90 | 61 |
| Miel | 80g | 90 | 72 |
| Pain blanc ou baguette | 55g | 75 | 41 |
| Pastèque | 7g | 75 | 52 |
| IG moyen 50-75 | | | |
| Céréales sucrées | 80g | 70 | 56 |
| Pommes de terre bouillies(pelées) | 20g | 70 | 14 |
| Sucre (saccharose) | 100g | 70 | 70 |
| Riz précuit | 24g | 70 | 17 |
| Confiture | 70g | 65 | 45,5 |
| Melon | 6g | 65 | 39 |
| Banane | 20g | 65 | 13 |
| Jus d'orange industriel | 11g | 65 | 7 |
| Pâtes blanches cuisson normale | 23g | 55 | 12,5 |
| IG bas < 50 | | | |
| Pain complet | 47g | 50 | 23,5 |
| Borghol (cuit) | 25g | 45 | 11 |
| Petit pois frais | 10g | 40 | 4 |
| Raisins | 16g | 40 | 6,5 |
| Jus d'orange frais | 10g | 40 | 4 |
| Haricots rouges | 11g | 40 | 4,5 |
| Pois secs (cuits) | 18g | 35 | 6,5 |
| Carottes crues | 7g | 35 | 2,5 |
| Yogourt entier | 4.5g | 35 | 1,5 |

ÉDUCATION ET PRISE EN CHARGE DU DIABÉTIQUE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1/ Assurer un enseignement éducatif pour les patients diabétiques
- 2/ Savoir formuler des messages éducatifs adaptés à chaque patient et à chaque situation
- 3/ Expliquer au patient sa maladie et lui faire apprendre à la gérer
- 4/ Faire apprendre au patient et/ou son entourage l'auto surveillance et l'adaptation des doses d'insuline selon les profils glycémiques
- 5/ Expliquer au patient les précautions à suivre avant d'entamer une activité physique
- 6/ Expliquer au patient les signes d'une hypoglycémie ou d'une hyperglycémie ainsi que la conduite à tenir en urgence dans ces situations
- 7/ Eduquer le patient sur l'hygiène et les soins des pieds

I. INTRODUCTION :

L'éducation thérapeutique s'adresse prioritairement aux patients atteints de maladie chronique. Elle a pour but de former les patients à l'autogestion, à l'adaptation du traitement à leur propre maladie chronique, et à leur permettre de faire face au suivi quotidien. Elle contribue ainsi à réduire les coûts des soins de longue durée pour les patients et la société.

Les facteurs favorisant la réussite du processus d'éducation sont multiples. Ils tiennent tout à la fois au patient, aux thèmes d'apprentissage proposés, au dispositif pédagogique mis en place et à la compétence des professionnels.

II. DEFINITION :

L'éducation thérapeutique du patient est un processus permanent, intégré dans les soins, et centré sur le patient. Elle implique des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage de l'autogestion et de soutien psychologique concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, le cadre hospitalier et de soins, les informations organisationnelles, et les comportements de santé et de maladie. Elle vise à aider les patients et leurs familles à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, vivre plus sainement et maintenir ou améliorer leur qualité de vie.

Elle devrait permettre aux patients d'acquérir et de conserver les capacités et les compétences qui les aident à vivre de manière optimale leur vie avec leur maladie.

III. OBJECTIFS DE L'EDUCATION DU PATIENT DIABETIQUE :

L'éducation du diabétique permet d'acquérir :

- Un savoir théorique : compréhension de la maladie et de son traitement.
- Un savoir-faire pratique : cuisine, activité physique, autosurveillance glycémique/objectifs thérapeutiques.
- Un savoir-décider : adaptation des doses d'insuline, réactions anticipées face à des événements prévus (repas particuliers, match de foot...)
- Un savoir-réagir : identification de situations particulières, non voulues par le diabétique mais nécessitant de sa part une réponse adaptée : malaise hypoglycémique, activité physique inopinée, conduite à tenir en cas d'acétonurie...
- Un savoir-être : acceptation active permettant d'élaborer une nouvelle image de soi « avec diabète », d'obtenir un contrôle efficace de celui-ci, de dominer les situations, de préserver son capital-santé et d'envisager l'avenir avec confiance.

Ainsi, l'éducation représente une thérapeutique complémentaire à la prise en charge hygiéno-diététique et médicamenteuse du patient diabétique dans le but de :

- Assurer et maintenir l'équilibre glycémique.
- Prévenir les complications aiguës et chroniques
- Diminuer le nombre et la durée des hospitalisations

- Faire acquérir les compétences pour savoir gérer sa maladie en vue de vivre normalement sa vie dans son environnement familial, social, scolaire et professionnel.

- Améliorer la qualité de vie

IV. ETAPES DE L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE :

La mise en œuvre de l'éducation thérapeutique du patient avec son accord se fait en 4 étapes :

1. ÉLABORER UN DIAGNOSTIC ÉDUCATIF : Fondement de toute éducation thérapeutique et ne peut être ni définitif ni exhaustif :

- Connaître le patient, identifier ses besoins, ses attentes et sa réceptivité à la proposition de l'ETP.
- Appréhender les différents aspects de la vie et de la personnalité du patient, évaluer ses potentialités, prendre en compte ses demandes et son projet.
- Appréhender la manière de réagir du patient à sa situation et ses ressources personnelles, sociales, environnementales.

Cette première étape permet de définir les objectifs spécifiques, de développer le programme et les approches pédagogiques.

En pratique, le diagnostic éducatif est basé sur les 5Q :

Qu'est-ce qu'il a ? (ancienneté du diabète, évolution, complications, traitement...).

Qu'est-ce qu'il fait ? (profession, horaire, rythme de travail, exercice physique, habitudes alimentaires, pratiques gestuelles, technique).

Qu'est-ce qu'il sait ? (connaissances sur la maladie et traitement, représentations, attitudes en situation).

Qui est-il ? (personnalité, vécu de la maladie (dénî, refus, acceptation), motivation à se soigner, soutien social , obstacle (visuel, auditif linguistique, culturel).

Quel est son projet ? (projet à court terme, projection dans l'avenir (familial, profession, santé).

2. DÉFINIR UN PROGRAMME PERSONNALISÉ D'ETP AVEC PRIORITÉS D'APPRENTISSAGE :

- Formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique.
- Négocier avec lui les compétences, afin de planifier un programme individuel.
- Les communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise en œuvre et le suivi du patient.

3. PLANIFIER ET METTRE EN ŒUVRE LES SÉANCES D'ETP INDIVIDUELLE OU COLLECTIVE, OU EN ALTERNANCE :

- Sélectionner les contenus à proposer lors des séances d'ETP, les méthodes et techniques participatives d'apprentissage.
- Réaliser les séances.

4. RÉALISER UNE ÉVALUATION DES COMPÉTENCES ACQUISES, DU DÉROULEMENT DU PROGRAMME :

- Faire le point avec le patient sur ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer, ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir, la manière dont il s'adapte à ce qui lui arrive.
- Proposer au patient une nouvelle offre d'ETP qui tient compte des données de cette évaluation et des données du suivi de la maladie chronique.

V. ACTEURS DE L'ÉDUCATION :

L'éducation thérapeutique doit être réalisée par des soignants formés à l'éducation du patient : médecin, infirmier, technicien de santé, diététicienne, psychologue...(équipe multidisciplinaire qualifiée).

La formation en éducation thérapeutique, en communication est indispensable. Il faut acquérir un savoir d'intervention pédagogique et psychologique.

Il est primordial d'avoir un langage commun à tous les intervenants et à la portée de tous les patients. Il est essentiel de délivrer des messages et des informations concordantes et d'éviter toute contradiction entre les membres de l'équipe.

S'il n'existe pas, le matériel nécessaire aux objectifs éducationnels fixés, doit être créé et testé.

Il faut savoir établir une relation étroite avec le patient et lui offrir : disponibilité, présence, protection et sécurité.

VI. POPULATION CIBLE :

La population cible doit être homogène en termes de santé, risque, pronostic, et type de diabète. L'enseignement éducatif

diffère dans ses objectifs, ses thèmes et ses méthodologies d'un patient diabétique à un autre et d'une population à une autre. Il faut alors séparer les populations homogènes à éduquer qui posent les mêmes problèmes : enfant et parents, adolescent, femme enceinte diabétique, diabète de type 1, diabète de type 2, diabète simple, diabète compliqué, personne âgée diabétique...

La motivation du patient, ses conceptions et ses représentations concernant la santé, son attitude à l'égard de lui-même (sentiment d'être capable ou non d'apprendre), ses habitudes culturelles, son environnement familial et social... représentent les facteurs favorisant la réussite du processus d'éducation dépendant du patient. Tous ces éléments sont explorés lors du diagnostic éducatif.

VII. LIEUX D'EDUCATION :

Les séances d'éducation peuvent se dérouler :

- **A l'hôpital** : services de diabétologie (consultation infirmière, hospitalisation de jour, hospitalisation de semaine, hospitalisation traditionnelle) ou dans les autres services de médecine et chirurgie.
- **Dans les centres de soins et santé communautaire**
- **Dans les associations et centres spécialisés** : maison du Diabète, colonies de vacances
- **Dans les pharmacies**

VIII. METHODES :

Il n'existe pas de modèle éducatif unique. L'éducation est principalement délivrée en groupe, du fait d'un meilleur rapport coût-efficacité. Mais elle peut avoir lieu également sous forme de consultations individuelles répétées.

Éducation de groupe et individuelle sont en fait considérées comme complémentaires : l'éducation individuelle apporte surtout des connaissances et peut suffire lorsqu'il s'agit d'apprendre une tâche précise à des patients motivés, comme modifier son alimentation ou adapter ses doses d'insuline ; l'éducation de groupe apporte en plus de la motivation, grâce à la parole des autres patients.

Le groupe doit être homogène.

IX. OUTILS PEDAGOGIQUES :

Il existe une différence de nature et de fonction entre outils d'information et outils d'animation.

Les outils d'information existent sous diverses formes : dépliants, guides, fiches de conseils alimentaires, brochures, documents vidéo... Ils apportent des informations médicales ou pratiques destinées à combler les manques de savoir des patients. Lorsqu'ils sont distribués seuls, sans autre forme d'interaction, leur impact est limité. Ils sont plus utiles, en revanche, lorsqu'ils sont intégrés dans un processus éducatif participatif.

Ces supports doivent être adaptés aux capacités physiques et intellectuelles et appropriés à la langue et à la culture.

Les outils d'animation constituent un appui pour l'éducateur en lui permettant de mieux structurer son intervention, de faire participer les patients, susciter leur curiosité, les inciter à se questionner, les aider à remettre en cause certaines idées reçues, leur donner envie d'apprendre (« outils d'appel »).

PROGRAMME D'EDUCATION :

Plusieurs thèmes doivent être abordés lors des séances éducatives des patients diabétiques. Il faut fixer les priorités selon les situations les plus utiles dans l'immédiat, ultérieurement, à court, moyen et à long terme.

Connaissances générales sur le diabète : origine de la maladie, chronicité, risques...

Préparation psychologique : acceptation de la maladie, adhésion aux conseils et au traitement...

Alimentation : Conseils qualitatifs et quantitatifs

- Apport calorique adapté aux besoins
- Prendre 3 repas à horaire régulier, répartition équilibrée des macronutriments, prendre des hydrates de carbone à chaque repas.
- Portions des légumes et des fruits
- Equivalences alimentaires, comptage des glucides, index et charge glycémique ...
- Produits sucrés (sucres ajoutés, saccharose) dans aliments et boissons, graisses...

Exercice physique :

- Pratiquer une activité physique régulière
- Bénéfices de l'activité physique, risques et précautions
- Adapter son traitement avant, pendant et après l'activité en fonction de la glycémie, de l'intensité et de la durée de l'activité physique.
- Eviter, avant l'effort, l'injection d'insuline au niveau des membres sollicités par l'activité physique
- Port de chaussures adaptées et autocontrôle quotidien des pieds
- Surveillance de la glycémie

MODALITÉS DE LA PRISE DES COMPRIMÉS

Insulinothérapie :

- Connaître ses propres types d'insuline et de seringues ou stylos, la longueur des aiguilles (l'aiguille de 4 mm est suffisamment longue pour traverser la peau et pénétrer dans le tissu SC, avec peu de risques d'injection IM ou intradermique).
- Conservation, mélange d'insuline de type rapide + intermédiaire NPH
- Technique et sites d'injection

Autosurveillance et choix du lecteur de glycémie :

- Mesure de la glycémie capillaire, recherche de glucose et corps cétoniques dans les urines à l'aide de bandelettes réactives en vérifiant la date de péremption.
- Adaptation des doses d'insuline selon les résultats des auto-contrôles
- Augmentation de la fréquence des contrôles glycémiques et urinaires en cas de maladie

Prévention et gestion des hypoglycémies :

- Reconnaître ses propres symptômes d'hypoglycémie
- Enumérer les aliments nécessaires à un resucrage efficace
- Prévention de l'hypoglycémie, avoir toujours des morceaux de sucre sur soi

Prévention et gestion des hyperglycémies :

- Circonstances (arrêt de l'insuline, erreur thérapeutique, infection intercurrente, corticothérapie....)
- Symptômes : Exacerbation des signes cardinaux du diabète (SPUPD, Nycturie, Asthénie...)
- Diagnostic (GAD, Kétodistix) et avis médical en urgence

Hygiène des pieds :

- *Hygiène et entretien des pieds* : laver et sécher ses pieds tous les jours, savon neutre, utiliser une pierre ponce pour réduire l'hyperkératose, limer et non couper les ongles...
- *Chaussage* : éviter de marcher pieds nus (maison, plage, etc), porter des chaussures confortables et adaptées, inspecter tous les jours l'état de ses chaussures (corps étranger, usure, parties blessantes) ...
- *Auto-examen des pieds* : inspecter tous les jours ses pieds à la recherche d'une rougeur, d'une éventuelle blessure ou d'une mycose...
- *En cas de blessure* : pas de colorant ni d'antiseptique, identifier la cause de la plaie et supprimer-la immédiatement (chaussure+++), consulter le médecin...

Autres facteurs de risque cardiovasculaires : tabagisme, obésité, HTA...

Situations particulières : programmation de grossesse, ramadan, pèlerinage, voyage, fêtes...

CONCLUSION :

L'éducation thérapeutique du patient est un processus d'apprentissage systémique, centré sur le patient et faisant partie intégrante de la prise en charge.

C'est un partenariat entre le patient et les soignants. Elle doit être structurée, organisée, réalisée par des soignants formés à l'éducation du patient et utilisant divers moyens éducatifs.

La qualité et les résultats de l'éducation thérapeutique du patient doivent être régulièrement évalués.

ANNEXES

Exemples des objectifs éducationnels pour des patients diabétiques type 2, fixés pour une équipe soignante de soins primaires (d'après Trento).

- Atteindre le poids désiré.
- Apprendre à acheter des produits alimentaires (lecture d'étiquettes, valeur calorique...).
- Choisir de façon correcte la quantité et la qualité des aliments ingérés à la maison ou au restaurant.
- Augmenter l'activité physique, quand c'est réalisable.
- Prendre correctement et régulièrement ses traitements.
- Connaître la signification et les objectifs des principaux paramètres de laboratoire indicateurs de l'équilibre métabolique.
- Reconnaître les symptômes et corriger une hypoglycémie.
- Prendre les mesures appropriées en cas de maladie intercurrente.
- Prendre soins de ses pieds.
- Revenir régulièrement en consultation, faire régulièrement les examens de dépistage pour les complications.

Exemple d'adaptation de la dose d'insuline prandiale avant l'exercice physique (ADA 2016)

Table 2—Suggested initial pre-exercise meal insulin bolus reduction for activity started within 90 min after insulin administration

| Exercise intensity | Exercise duration | |
|---|--------------------------|--------|
| | 30 min | 60 min |
| Mild aerobic (~25% VO_{2max}) | –25%* | –50% |
| Moderate aerobic (~50% VO_{2max}) | –50% | –75% |
| Heavy aerobic (70%–75% VO_{2max}) | –75% | N-A |
| Intense aerobic/anaerobic (>80% VO_{2max}) | No reduction recommended | N-A |

Recommendations compiled based on four studies (94–97). N-A, not assessed as exercise intensity is too high to sustain for 60 min. *Estimated from study (95).

Exemple de gestion de l'alimentation en fonction de la glycémie avant l'exercice (ADA 2016)

Table 1—Suggested carbohydrate intake or other actions based on blood glucose levels at the start of exercise

| Pre-exercise blood glucose | Carbohydrate intake or other action |
|----------------------------------|--|
| <90 mg/dL (<5.0 mmol/L) | <ul style="list-style-type: none"> Ingest 15–30 g of fast-acting carbohydrate prior to the start of exercise, depending on the size of the individual and intended activity; some activities that are brief in duration (<30 min) or at a very high intensity (weight training, interval training, etc.) may not require any additional carbohydrate intake. For prolonged activities at a moderate intensity, consume additional carbohydrate, as needed (0.5–1.0 g/kg body mass per h of exercise), based on blood glucose testing results. |
| 90–150 mg/dL (5.0–8.3 mmol/L) | <ul style="list-style-type: none"> Start consuming carbohydrate at the onset of most exercise (~0.5–1.0 g/kg body mass per h of exercise), depending on the type of exercise and the amount of active insulin. |
| 150–250 mg/dL (8.3–13.9 mmol/L) | <ul style="list-style-type: none"> Initiate exercise and delay consumption of carbohydrate until blood glucose levels are <150 mg/dL (<8.3 mmol/L). |
| 250–350 mg/dL (13.9–19.4 mmol/L) | <ul style="list-style-type: none"> Test for ketones. Do not perform any exercise if moderate-to-large amounts of ketones are present. Initiate mild-to-moderate intensity exercise. Intense exercise should be delayed until glucose levels are <250 mg/dL because intense exercise may exaggerate the hyperglycemia. |
| ≥350 mg/dL (≥19.4 mmol/L) | <ul style="list-style-type: none"> Test for ketones. Do not perform any exercise if moderate-to-large amounts of ketones are present. If ketones are negative (or trace), consider conservative insulin correction (e.g., 50% correction) before exercise, depending on active insulin status. Initiate mild-to-moderate exercise and avoid intense exercise until glucose levels decrease. |

EVALUATION FORMATIVE

QCM :

Un jeune diabétique de type 1 désire pratiquer une activité sportive chaque mercredi de 14h à 16h, vous allez lui conseiller de :

- A. Faire une GAD systématiquement avant de démarrer l'activité
- B. Annuler l'activité si GAD ≥ 2 g/dl
- C. Diminuer sa dose d'Actrapid du matin
- D. Augmenter sa dose d'Insulatard du soir
- E. Eviter d'injecter l'insuline au niveau des zones sollicitées par l'activité

QROC :

Pour les stylos préremplis d'insuline, quelle est la longueur d'aiguilles recommandée pour les adultes et les enfants quel que soit l'âge ou l'IMC ?

Réponses:
QCM : A, E
QROC :

Réponse : aiguille de 4 mm

LE SYNDROME METABOLIQUE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir le syndrome métabolique.
2. Expliquer l'étiopathogénie et les mécanismes physiopathologiques des composantes du syndrome métabolique.
3. Identifier le syndrome métabolique à partir des données de l'examen clinique et des explorations biologiques.
4. Evaluer le risque métabolique et cardiovasculaire au cours du syndrome métabolique
5. Préciser les moyens thérapeutiques pour la prise en charge du syndrome métabolique.

INTRODUCTION

Individualisé il y'a une vingtaine d'années par Reaven, le syndrome métabolique appelé alors «Syndrome X», associe des anomalies cliniques et une altération des métabolismes glucidique et lipidique. Ces différentes anomalies, centrées sur un dénominateur commun correspondant à une «Insulinorésistance», exposent à un risque accru de survenue de diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires.

1. DÉFINITIONS :

Multiples définitions, fixant les critères diagnostiques du syndrome métabolique, ont été proposées.

1.1. DÉFINITION DU SYNDROME MÉTABOLIQUE SELON L'OMS (1998) :

Les sujets présentant un diabète de type 2 ou une intolérance au glucose ou une hyperglycémie modérée à jeun sont considérés comme porteurs d'un syndrome métabolique s'ils réunissent 2 des 4 critères suivants :

- Hypertension artérielle : définie par la prise d'un traitement anti hypertenseur ou la présence d'une TAS > 140 mmHg ou d'une TAD > 90 mmHg.
- Dyslipidémie : définie par la présence d'une hypertriglycémie $\geq 1,70$ mmol/l (1,50 g/l) et/ou HDL-Cholestérol < 0,9 mmol/l (0,35 g/l) chez l'homme ou HDL-Cholestérol < 1 mmol/l (0,40 g/l) chez la femme.
- Obésité : définie par un IMC ≥ 30 kg/m² et/ou un rapport TT/TH élevé (> 0,9 chez l'homme et > 0,85 chez la femme).
- Micro albuminurie : définie par une excrétion urinaire d'albumine ≥ 20 µg/min ou un rapport albuminurie / créatininurie ≥ 30 mg/g.

(en cas de tolérance normale au glucose, le diagnostic implique la présence de 2 critères associés à une insulinorésistance définie par un index de HOMA dans le quartile le plus élevé)

1.2. DÉFINITION DU SYNDROME MÉTABOLIQUE SELON LE « NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM EXPERT PANNEL » (NCEP, 2001) :

Elle est issue de celle de l'OMS, impliquant l'association de 3 critères parmi les 5 suivants :

- Une glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/l
- Une TAS ≥ 130 mmHg ou une TAD ≥ 85 mmHg
- Une triglycémie $\geq 1,50$ g/l
- Un HDL-cholestérol < 0,40 g/l chez l'homme, < 0,50 g/l chez la femme
- Un tour de taille > 102 cm chez l'homme, >88 cm chez la femme

1.3. DÉFINITION DU SYNDROME MÉTABOLIQUE SELON L' « EUROPEAN GROUP FOR THE STUDY OF INSULIN RESISTANCE » (EGIR, 2001) :

Cette définition est uniquement valable pour les sujets non diabétiques. Le syndrome est ainsi défini par la présence d'une hyperinsulinémie associée à la présence d'au moins 2 des 4 critères suivants :

- Une hyperglycémie modérée à jeun $\geq 1,10$ g/l
- Une hypertension artérielle : une TAS ≥ 140 mmHg et/ou une TAD ≥ 90 mmHg et/ou la prise d'un traitement anti hypertenseur
- Une dyslipidémie : triglycéridémie > 2 mmol/l (1,80 g/l) et/ou HDL-cholestérol < 1 mmol/l (0,40 g/l) et/ou la prise d'un traitement hypolipémiant
- Une obésité centrale : définie par un tour de taille ≥ 94 cm chez l'homme et ≥ 80 cm chez la femme

DÉFINITION CONSENSUELLE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE SELON L'« INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION » (IDF, 2005) :

Le syndrome métabolique est défini par la présence de 3 des 5 éléments suivants dont le critère obésité abdominale est obligatoire suivants :

- Tour de taille ≥ 94 cm chez l'homme, ≥ 80 cm chez la femme
- Hypertriglycéridémie $\geq 1,50$ g/l ou prise d'un traitement hypolipémiant
- HypoHDLémie $< 0,4$ g/l chez l'homme, $< 0,5$ g/l chez la femme ou prise d'un hypolipémiant
- Hyperglycémie à jeun ≥ 1 g/l ou diabète de type 2 connu
- Augmentation de la pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

Le syndrome métabolique représente un problème important de santé publique. L'OMS le caractérise comme un phénomène en explosion épidémique en raison de sa prévalence, qui est en constante progression, mais également en raison de sa gravité, étant donné qu'il multiplie le risque cardiovasculaire par 3,5. D'une façon générale, sa prévalence augmente avec l'âge, le sexe masculin et concerne 80 % des diabétiques de type 2.

Voici quelques prévalences du syndrome métabolique dans le monde selon la définition de la NCEP :

| Pays | Homme | Femme |
|---------------------------|-------|-------|
| France (étude MONICA-OMS) | 22,5% | 18,5% |
| USA | 24% | 23% |
| OMAN | 19,5% | 23% |
| MAROC | - | 16,3% |

En Tunisie, selon l'enquête nationale de Nutrition Santé réalisée en 1996-1997, la prévalence du syndrome métabolique est de 16,3 % des hommes et 21,5 % des femmes.

3. ETIOPATHOGENIE:

Le syndrome métabolique est la résultante des interactions entre des facteurs constitutionnels et des facteurs environnementaux acquis.

3.1. LES FACTEURS CONSTITUTIONNELS :

En dehors de l'âge, du sexe et de l'ethnie, la prédisposition génétique joue un rôle évident via des mutations géniques à l'origine d'insulinorésistance.

3.2. LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ACQUIS :

- Les facteurs nutritionnels : la consommation excessive d'aliments à forte densité calorique, de graisses saturées et des sucres simples.
- La sédentarité
- Le stress

4. PHYSIOPATHOLOGIE :

Elle est complexe et encore hypothétique. L'**INSULINORÉSISTANCE** est au centre de la physiopathologie des anomalies métaboliques et vasculaires du syndrome métabolique.

- L'insulinorésistance est définie comme un état de diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'hormone en présence de concentration normale d'insuline ou une réponse normale aux prix d'insulinémie élevée.
- Elle est polyfactorielle due à des causes environnementales acquises (sédentarité, obésité) et à une prédisposition génétique.
- L'insulinorésistance touche :
 - Le tissu adipeux
 - Le muscle
 - Le foie

4.1. INSULINORÉSISTANCE DU TISSU ADIPEUX:

Les adipocytes viscéraux présentent une résistance plus marquée à l'insuline entraînant une lipolyse accrue. Celle-ci va entraîner une libération accrue d'acides gras libres dans le sang, responsable d'un phénomène de « Lipotoxicité » périphérique.

4.2. INSULINORÉSISTANCE DU MUSCLE:

Devant l'accumulation d'acides gras libres, ils seront préférentiellement utilisés par le muscle comme source d'énergie. Il s'en suit un blocage de la captation et de l'oxydation du glucose par le muscle et par conséquent une hyperglycémie. En outre l'accumulation intramyocytaire de triglycérides altère l'insulinosensibilité musculaire.

4.3. INSULINORÉSISTANCE DU FOIE:

L'afflux d'acides gras libres vers le foie entraîne :

- Une augmentation de la synthèse hépatique des VLDL, entraînant une hypertriglycéridémie
- Une augmentation de la néoglucogenèse, entraînant une hyperglycémie
- Une stéatose hépatique

5. EXAMEN CLINIQUE :

Il vise d'identifier une population à risque de développer une complication cardiovasculaire et/ou un diabète de type 2.

5.1. INTERROGATOIRE MINUTIEUX : Il permet de :

- rechercher des antécédents familiaux d'obésité, de diabète de type 2, de dyslipidémie ou de maladies cardiovasculaires
- évaluer le degré de sédentarité
- préciser l'histoire pondérale
- quantifier un éventuel tabagisme
- réaliser une enquête alimentaire détaillée et informatisée afin de préciser les apports caloriques et la répartition des principaux nutriments

5.2. EXAMEN PHYSIQUE COMPLET : comportant principalement :

5.2.1. MESURES ANTHROPOMÉTRIQUES :

- Prise du poids en kg et mesure de la taille en mètre pour le calcul de l'indice de masse corporelle
- Mesure du tour de taille en cm à l'aide d'un mètre-ruban à mi-distance entre les fausses côtes et la crête iliaque.
- Évaluation de la masse grasse par impédancemétrie.

5.2.2. EXAMEN CARDIOVASCULAIRE :

- Mesure bilatérale et répétée de la pression artérielle à la recherche d'une hypertension artérielle
- Auscultation cardiaque et des trajets vasculaires
- Cet examen sera complété par la pratique d'un ECG et au besoin d'une Épreuve d'effort.

6. EXAMENS BIOLOGIQUES :

- Glycémie à jeun et éventuellement une hyperglycémie provoquée orale à 75 g de glucose.
- Bilan lipidique complet : cholestérolémie totale, triglycéridémie, HDL-cholestérol.
- Bilan rénal : créatininémie et microalbuminurie de 24 heures complétées par le dosage de l'acide urique.
- Éventuellement, mesure de l'insulinémie à jeun et calcul des index de résistance à l'insuline.

7. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE :

Elle est basée sur :

7.1. DES RÈGLES HYGIÉNODIÉTÉTIQUES : avec pour objectif une réduction pondérale de 10 %, moyennant une alimentation saine et préventive qui consiste en :

- Une réduction de la consommation des aliments à forte densité calorique et des sucres simples
- Une augmentation de la consommation des acides gras polyinsaturés dans la ration lipidique
- Une augmentation de la consommation des fibres alimentaires comme les fruits, les légumes, les céréales complètes et les légumineuses.

7.2. UNE ACTIVITÉ PHYSIQUE :

Modérée et régulière comme la marche d'une durée moyenne de 45 à 60 min, 3 à 5 fois par semaine.

7.3. UNE APPROCHE MÉDICAMENTEUSE :

- Traitement spécifique des paramètres du syndrome métabolique : médicaments antihypertenseurs, hypoglycémifiants oraux, hypolipémiants...
- Utilisation des médicaments insulinosensibilisateurs :
 - Les biguanides : métformine
 - Les glithazones : ex. Pioglitazone

8. CONCLUSION :

Le syndrome métabolique est une agrégation de facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques en expansion alarmante dans les pays développés et surtout en voie de développement. Son diagnostic est simple et son dépistage est impératif. Il permet en effet d'identifier les sujets à haut risque cardiovasculaire constituant une cible thérapeutique prioritaire dans une perspective de prévention des maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2.

EVALUATION FORMATIVE

Question n° 1 : Citer deux anomalies lipidiques du syndrome métabolique.

Question n° 2 : Préciser le principal mécanisme physiopathologique du syndrome métabolique

Question n° 3 : Citer les deux principales complications du syndrome métabolique.

Réponses:
Question n°1 : Triglycéridémie $\geq 1,50$ g/l, HDLémie $< 0,4$ g/l chez l'homme et $< 0,5$ g/l chez la femme.
Question n°2 : Insulinorésistance
Question n°3 : Le Diabète de type 2 et les maladies cardio-vasculaires.

ALIMENTATION DE LA FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant devra être capable de :

- 1) Interpréter une enquête alimentaire d'une femme enceinte en tenant compte des besoins spécifiques au cours de la grossesse en macro et en micronutriments.
- 2) Adapter la prescription diététique, énergétique et protidique au terme de la grossesse en tenant compte des adaptations physiologiques survenant au cours de cette période.
- 3) Expliquer à une femme enceinte le gain pondéral autorisé durant sa grossesse.
- 4) Adapter la prescription diététique au poids maternel initial et au gain pondéral pendant la grossesse.
- 5) Motiver une femme enceinte pour l'allaitement au sein en lui expliquant les ajustements diététiques nécessaires.

INTRODUCTION

La grossesse est un état physiologique caractérisé par une adaptation des métabolismes visant à maintenir l'homéostasie maternelle tout en satisfaisant les besoins incompressibles du fœtus.

La malnutrition maternelle, qu'elle soit liée à une carence ou à un excès d'apports nutritionnels, a de multiples conséquences aussi bien maternelles (obésité, anémies...) que fœtales (malformations congénitales, retard de croissance, mortalité périnatale...).

Ceci souligne l'impératif d'une prise en charge nutritionnelle adéquate tout au long de la grossesse et durant la période de l'allaitement.

1. PARTICULARITES MÉTABOLIQUES DE LA GROSSESSE

1.1. ADAPTATIONS MÉTABOLIQUES

Les sécrétions hormonales placentaires participent largement à sa mise en place. L'hormone lactogène placentaire qui s'élève précocement stimule la lipolyse, antagonise l'action de l'insuline et favorise le flux des substrats énergétiques vers le fœtus tout en contribuant au développement de la glande mammaire.

1.2. BESOINS ÉNERGÉTIQUES

Le métabolisme de repos augmente progressivement à partir du deuxième trimestre pour atteindre +20 % en fin de grossesse du fait du développement fœtal et du gain pondéral maternel. Le coût énergétique de la grossesse est difficile à quantifier.

Le surcoût énergétique global théorique a été estimé à 70 000 à 80 000 kcal par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'OMS recommande une supplémentation énergétique de

150 kcal/j au cours du 1^{er} trimestre

250-350 kcal/j au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestres

Ces apports énergétiques doivent être modulés par la corpulence maternelle initiale, le gain pondéral et l'activité physique. En cas d'obésité, la réduction des apports caloriques est justifiée sans descendre en dessous de 1800 kcal/j.

1.3. MÉTABOLISME DES NUTRIMENTS

Le premier trimestre est marqué par l'augmentation de la réponse insulinaire au glucose ce qui majore la lipogenèse et le stockage des graisses. Peu après s'installe progressivement une insulino-résistance périphérique physiologique dont la conséquence est de favoriser la lipolyse et la glucogenèse hépatique d'environ 30 %. À partir de la 20^{ème} semaine, l'insulino-résistance permet l'épargne des nutriments et dirige le flux des substrats énergétiques vers le fœtus en période postprandiale.

Les besoins protidiques foeto-maternels sont anticipés en début de grossesse par des mécanismes favorisant la synthèse protéique et la conservation des protéines, mais il n'existe pas de preuve d'une capacité de stockage accrue. L'augmentation des lipides circulants, secondaire à l'insulinorésistance et à l'hyperestrogénie, est mise à profit pour la synthèse des stéroïdes placentaires.

1.4. MINÉRAUX ET MICRONUTRIMENTS

En théorie, la croissance foetale nécessite un apport régulier de minéraux et micronutriments fournis par la mère ; une grande partie des besoins est couverte grâce à un ajustement anticipé du métabolisme maternel aboutissant à la constitution de réserves mobilisables lorsque la croissance foetale s'accélère. Les statuts martial, calcique et en vitamine A du nouveau-né sont pour une bonne part indépendants de ceux de la mère. Le fœtus pourvoit à ses besoins aux dépens de la mère quel que soit l'état de ses réserves lors des grossesses multiples et répétées, quitte à entraîner un amaigrissement, une anémie, une ostéomalacie et, in fine, des anomalies du développement foetal.

2. MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES INTERVENANT DANS LA PRÉPARATION À L'ALLAITEMENT

Le corps de la femme se modifie au cours de la grossesse pour préparer l'allaitement. Il se prépare ainsi au phénomène de lactation qui rassemble à la fois la production, la sécrétion et l'excrétion du lait maternel.

Le volume de sécrétion lactée est variable d'une femme à l'autre, en moyenne, elle pourra atteindre 800 ml/j au bout d'un mois.

3. POIDS MATERNEL ET GROSSESSE

Le poids maternel périconceptionnel et la prise de poids au cours de la grossesse sont des déterminants du déroulement de la grossesse et du développement foetal.

3.1. PRISE DE POIDS AU COURS DE LA GROSSESSE

Au premier semestre, le gain pondéral correspond à la mise en réserve adipeuse et à l'augmentation de la masse sanguine de la mère. En fin de grossesse, la prise de poids maternelle correspond pour 60 % à une prise de poids obligatoire liée à l'expansion de la masse sanguine maternelle, au développement de l'utérus et des tissus mammaires, au liquide amniotique et à la croissance foetoplacentaire. La partie variable de la prise de poids correspond à l'augmentation des réserves adipocytaires et à l'inflation des liquides extracellulaires.

3.2. IMPACT D'UNE PRISE DE POIDS EXCESSIVE

Elle est responsable d'une augmentation de la prévalence du diabète gestationnel, des infections urinaires, des syndromes hypertensifs et toxémiques, des complications thromboemboliques

et de l'augmentation du taux de césarienne. Par ailleurs, il persiste un surpoids résiduel durant le post-partum et un risque plus élevé d'obésité ultérieure. L'obésité maternelle est un facteur

indépendant de macrosomie ce qui majore les risques de dystocie scapulaire, de traumatisme obstétrical, d'Apgar bas et de morbidité périnatale. L'obésité maternelle est responsable d'une obésité deux fois plus fréquente chez l'enfant.

3.3. IMPACT D'UNE PRISE DE POIDS INSUFFISANTE

Une prise de poids insuffisante s'accompagne d'un risque accru de retard de croissance intra-utérin (RCIU), d'accouchement prématuré et d'hypotrophie à la naissance.

3.4. IMPACT DE L'OBESITE MATERNELLE

Le poids de la mère au moment de la conception est un facteur prédictif important. L'obésité favorise l'apparition d'un diabète gestationnel, est associée à un excès de mortalité in utero et majore le risque de malformations congénitales (dont les anomalies de fermeture du tube neural), ainsi que la morbidité périnatale.

3.5. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRISE DE POIDS AU COURS DE LA GROSSESSE

Les recommandations concernant la prise de poids au cours de la grossesse en fonction de l'indice de masse corporelle pré-conceptionnel sont représentées dans le tableau 1.

4. BESOINS ALIMENTAIRES

La définition des apports nutritionnels permettant de satisfaire les besoins spécifiques en nutriments et en micronutriments repose sur un faible niveau de preuve. A priori, une alimentation diversifiée assurant un gain pondéral normal et progressif devrait suffire à préserver la mère et à éviter toute carence préjudiciable pour le fœtus.

Les ANC en micronutriments durant la grossesse sont résumés dans le tableau 2.

4.1. BESOINS EN MACRONUTRIMENTS

A) GLUCIDES

Les glucides constituent l'essentiel de la ration énergétique (**50 à 55 %**), soit un apport de **300 g/j** en fin de grossesse. Les glucides à index glycémique faible sont à privilégier afin d'éviter l'hyperglycémie postprandiale qui peut participer à la macrosomie ou induire une hypoglycémie réactionnelle.

Les ajustements métaboliques qui favorisent le transfert du glucose vers le fœtus par une diffusion transplacentaire facilitée engendrent chez la mère une mauvaise tolérance au jeûne avec l'installation d'une hypoglycémie et d'une cétogenèse à partir des acides gras du tissu adipeux, tous deux délétères pour la fonction cérébrale foetale.

Un déficit d'apport glucidique prolongé détermine un catabolisme protidique maternel pour assurer la néoglucogenèse et la cétogenèse et peut être à l'origine d'une hypotrophie foetale. Un excès d'apport favorise l'obésité maternelle.

B) PROTÉINES

Les besoins protéiques sont uniformément répartis au cours de la grossesse bien que la destinée des protéines ingérées soit sensiblement différente au début de la grossesse et au dernier trimestre où la quasi-totalité des protéines est mobilisée au bénéfice du fœtus.

L'Organisation mondiale de la santé a estimé les besoins protéiques de la femme enceinte à 925 g ce qui correspond à une **supplémentation de 1.2 g/j au 1^{er} trimestre, 6.1g/j au deuxième trimestre et 10.7g/j au 3^{ème} trimestre** en sus des besoins de base (1g/Kg de poids idéal/j).

En pratique, l'apport protidique journalier doit être au minimum de 60 g/j.

Il est nécessaire que la ration protidique soit répartie en **50 % de protéines animales et 50 % de protéines végétales**. En effet, les protéines animales ont une bonne valeur nutritionnelle et sont riches en fer héminique. Leurs principales sources alimentaires sont les viandes, les poissons, les produits laitiers et les œufs. Les protéines végétales sont apportées par les céréales et les légumineuses.

Pour la femme allaitante, l'état nutritionnel de la mère et la teneur en protéines de son régime alimentaire ont une grande influence sur le volume du lait produit. Une alimentation hypo protidique entraîne une diminution de la production lactée et une diminution de la concentration protéique du lait.

L'apport protidique recommandé est de 1g/ Kg de poids idéal/j avec une supplémentation de 20 g/j.

C) LIPIDES

La dotation lipidique représente environ 30 % de la ration, l'apport devant être diversifié sans qu'il y ait de spécificités liées à la grossesse bien que les lipides participent à la constitution des membranes et au développement cérébral du fœtus.

La consommation de poisson et l'utilisation d'huile de colza ou de noix sont recommandées. Les apports nutritionnels conseillés sont fixés à **500 mg de DHA** et à **250 mg d'EPA**, soit à une consommation journalière de **2 g d'AG ω3**.

L'apport lipidique diversifié n'empêche pas l'hyperlipidémie physiologique qui est diéto-indépendante.

4.2 BESOINS SPÉCIFIQUES

Même si en théorie une alimentation équilibrée et suffisante avant, pendant et après la grossesse prémunit contre toute carence significative, un débat sur l'opportunité d'une supplémentation prophylactique systématique ou ciblée persiste à propos de quelques micronutriments dont l'augmentation des besoins ne serait pas totalement compensée par les adaptations métaboliques maternelles, notamment lors de situations socioéconomiques défavorables et d'habitudes alimentaires déséquilibrées.

A) FER

- **Besoins:** Les besoins martiaux sont accrus du fait de l'augmentation de la masse érythrocytaire, du développement placentaire et de la croissance foetale.

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont de **20 mg/j, voire 30 mg/j** durant le troisième trimestre.

C'est le fer héminique d'origine animale qui est de loin le mieux absorbé. Une alimentation suffisante sans exclusion des

aliments d'origine animale, suffit en principe à couvrir les besoins de la grossesse du fait d'une adaptation des capacités d'absorption intestinale, portant aussi bien sur le fer héminique que sur le fer minéral, qui intervient tout au long de la grossesse. Certains aliments inhibent cependant l'absorption du fer: les phytates, les tanins, le thé et le café.

Seule la consommation de viande est corrélée avec la ferritinémie, excellent marqueur des réserves martiales.

Le déficit en fer et l'anémie ferriprive sont des facteurs de risque établis de prématurité et d'hypotrophie fœtale et pourraient même avoir un effet délétère sur les performances cognitives et le comportement de l'enfant.

- Supplémentation systématique – Supplémentation ciblée: L'intérêt d'une supplémentation martiale systématique au cours de la grossesse a été discutée.

La Haute Autorité de santé (HAS) ne préconise de supplémentation qu'en cas de diminution avérée des réserves, d'anémie ferriprive (taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl aux premier et troisième trimestres et inférieur à 10,5 g/dl au deuxième trimestre, ou de ferritine inférieur à 12 µg traduisant l'insuffisance des réserves en fer) ou lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.

La supplémentation martiale doit se discuter au cas par cas, en ciblant les populations à risque : femmes anémiques avant la grossesse, grossesses répétées ou rapprochées, métrorragies au cours de la grossesse, pratique du végétarisme, restriction alimentaire volontaire, etc. Elle s'impose en cas de carence avérée attestée (anémie ferriprive ou hypoferritinémie) moyennant un dépistage réalisé dès le début de la grossesse et à chaque trimestre. En cas de subcarence définie par une ferritinémie en dessous des normes du laboratoire, une dose de **20g/j** est suffisante, les risques de surcharge étant alors inexistant.

B) CALCIUM: Les ANC sont de **900-1000 mg/j**.

La mère assure les besoins calciques du fœtus sans puiser dans ses réserves osseuses ni augmenter ses apports calciques grâce à l'adaptation de l'absorption calcique intestinale qui augmente considérablement. Il n'y a donc pas lieu de préconiser une supplémentation calcique, mais de corriger un apport insuffisant en conseillant la consommation de trois ou quatre produits laitiers ou dérivés chaque jour, ou la consommation de produits à faible teneur en lactose en cas d'intolérance (yaourt) et d'eaux calciques.

Ce n'est que dans les situations de fragilité nutritionnelle qu'une supplémentation calcique assortie de vitamine D3 est licite.

C) VITAMINE D

- Besoin: Les apports nutritionnels conseillés sont de **400 UI/j** au début de la grossesse et de **800 UI/j** à la fin de la grossesse.

Les sources alimentaires de vitamine D sont peu nombreuses. On la retrouve surtout en grande quantité dans les poissons gras comme le saumon ou le thon. Les œufs, le lait, les boissons au soja ainsi que le foie de bœuf.

- Supplémentation: La supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse reste un sujet débattu en termes de santé publique et de rapport bénéfice/coût.

Il paraît assez cohérent d'envisager, sans doser la vitamine D3, une supplémentation en vitamine D d'au moins **400 UI/j** chez toutes les femmes dès le début de la grossesse, ou 1000 UI/j durant la deuxième moitié de la grossesse, ou encore 100 000 UI en prise unique au début du septième mois.

D) ACIDE FOLIQUE

- Besoins: Au cours de la grossesse, les folates contribuent à la multiplication cellulaire de l'embryon, à l'augmentation de la masse sanguine et à la croissance fœtale. Chez la mère, la carence en folates induit une anémie macrocytaire, une leucopénie et une thrombopénie.

Les ANC en acide folique sont de **400 µg/j**. Les sources principales sont les légumes verts, les fruits et à un moindre degré le pain, les œufs, le fromage et le foie.

- Supplémentation systématique: Une supplémentation d'au moins 400 µg/j d'acide folique, seul ou combiné à d'autres micronutriments (notamment le fer), est associée à une réduction significative des malformations et notamment des anomalies de fermeture du tube neural.

Une supplémentation prophylactique de **400 µg/j** d'acide folique débutée au moins un mois avant la conception et poursuivie jusqu'à la fin du premier trimestre est recommandée.

Chez les femmes à haut risque (antécédents d'anomalie de fermeture du tube neural ou prise d'un traitement anticonceptif), la prescription de **5 mg** d'acide folique au moins un mois avant la conception et pendant le premier trimestre de la grossesse est recommandée. Par la suite et durant l'allaitement, une supplémentation de 2 mg/j est proposée chez ces femmes à risque.

E) IODE: L'iode est un oligoélément indispensable à l'homéostasie thyroïdienne maternelle et fœtale. La carence en hormones thyroïdiennes entraîne une atteinte irréversible du développement cérébral.

Les ANC sont de **200 à 250 µg/j** durant la grossesse et l'allaitement. Les apports en iode sont assurés par les produits de la mer, les produits laitiers et la consommation de sel domestique iodé.

Nombreux sont ceux qui préconisent une prophylaxie systématique à hauteur de 150 µg à 200 µg/j dès le début de la grossesse, sous forme de comprimés d'iodure de potassium ou de complément nutritionnel.

Ainsi, l'adaptation des apports nutritionnels aux besoins dispense à priori de toute supplémentation autre que celle de l'acide folique qui est systématique et universelle.

Une supplémentation en micronutriments paraît licite dans les populations fragiles.

En l'absence de recommandations, il revient aux professionnels de santé de conseiller les femmes gestantes au cas par cas en préconisant une alimentation optimale.

En dehors des situations pathologiques, les supplémentations ne se discutent que pour le fer, l'iodure et la vitamine D.

F) AUTRES MICRONUTRIMENTS ET ÉLECTROLYTES

- **Sodium:** Les apports sodés conseillés de 5 g de sel (2 à 2,5 g de sodium [Na]) ne diffèrent pas pendant la grossesse. Il n'y a pas d'indication à un régime hyposodé durant la grossesse.

- **Magnésium:** le magnésium participe à l'activité de plus de 300 enzymes impliquées dans le métabolisme glucidique et protidique, la phosphorylation oxydative et la synthèse des acides nucléiques.

Les apports nutritionnels conseillés sont de **360 à 400 mg/j** lors de la grossesse ou de la lactation.

Les légumes verts, les céréales, la viande, certaines eaux minérales sont les principales sources de magnésium. Il n'existe pas de recommandations concernant une supplémentation en magnésium durant la grossesse.

- **Zinc:** Le zinc a un effet antioxydant et est le cofacteur de nombreuses enzymes dont certaines sont impliquées dans la croissance et le développement.

Le zinc dont les ANC ont été fixés à 14 mg/j est apporté par la viande, les produits de la mer, les légumes et les céréales complètes. Il n'y a pas lieu de proposer une supplémentation systématique en zinc.

4.3 PRATIQUES ET SITUATIONS PARTICULIÈRES

A) BESOINS EN EAU

L'apport hydrique doit faire face aux besoins : 2,5 l/j d'eau. L'eau contenue dans les aliments en représente à peine la moitié et doit être complétée par l'eau de boisson.

Pendant l'allaitement l'apport hydrique recommandé est de 2,5 à 3 l/j.

B) CONSOMMATION D'ALCOOL

Une majoration du risque de malformation, de retard de croissance et d'altération irréversible du développement intellectuel ainsi que la survenue de troubles du comportement ultérieurs (hyperactivité, impulsivité, immaturité sociale) sont clairement associées à la consommation d'alcool par la mère. À défaut de pouvoir préciser un seuil de toxicité, il est fortement recommandé d'écarter toute consommation d'alcool de la période préconceptionnelle jusqu'au sevrage.

C) CAFÉ

Le maximum de consommation tolérable a été fixé à trois tasses par jour. De principe, il convient d'écarter les boissons énergisantes qui contiennent de la caféine.

D) VÉGÉTARISME ET VÉGÉTALISME:

Une alimentation végétarienne soutenue par des conseils diététiques pertinents est compatible avec un statut nutritionnel satisfaisant dès lors que les oeufs et les produits laitiers ne sont pas évincés. Une supplémentation prophylactique en fer, en iode et acides gras oméga-3 peut être discutée en plus de la supplémentation en acide folique. Une supplémentation en fer, calcium, iode, zinc, vitamine D et surtout en vitamine B12 est indispensable en cas de végétalisme.

4.4 PRÉCAUTIONS ALIMENTAIRES

Un lavage soigneux des mains et du plan de travail, une conservation des aliments dans de bonnes conditions, une consommation des mets préparés sans délais, une cuisson poussée des aliments d'origine animale et le lavage et l'épluchage des légumes et des fruits crus sont des mesures préventives générales permettant de limiter le risque d'infections transmises par voie alimentaire dont les répercussions sur le fœtus peuvent être dramatiques.

La prévention de la toxoplasmose chez les femmes séronégatives passe par une cuisson à cœur des aliments et par un lavage soigneux des aliments. L'éviction des viandes crues, du poisson fumé, des fromages à pâte molle et des produits laitiers non pasteurisés réduit le risque de listériose.

CONCLUSION

L'état nutritionnel, de la phase préconceptionnelle au sevrage, joue un rôle déterminant sur l'homéostasie maternelle, sur le développement et la croissance du fœtus et sur la santé du futur adulte. Une alimentation suffisante, diversifiée, respectant les recommandations pour la population générale suffit à couvrir les besoins spécifiques de la grossesse à l'exception d'une supplémentation systématique en acide folique dès la conception. L'intérêt d'autres supplémentations systématiques : fer, vitamine D et iode reste débattu.

ANNEXE

TABEAU 1 : PRISE DE POIDS RECOMMANDÉE DURANT LA GROSSESSE SELON L'INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC) EXPRIMÉ EN KG/M².

| IMC à la conception | Prise de poids totale (kg) | Prise de poids/semaine (kg) aux 2 ^e et 3 ^e trimestres |
|--------------------------|----------------------------|---|
| Maigreur : < 18,5 | 12,5–18,0 | 0,51 (0,44–0,58) |
| Poids normal : 18,5–24,9 | 11,5–16,0 | 0,42 (0,35–0,50) |
| Surpoids : 25–29,9 | 7,0–11,5 | 0,28 (0,23–0,33) |
| Obésité : > 30 | 5,0–9,0 | 0,22 (0,17–0,27) |

TABEAU 2 : APPORTS NUTRITIONNELS CONSEILLÉS EN MICRONUTRIMENTS AU COURS DE LA GROSSESSE.

| micronutriments | En début de grossesse | En fin de grossesse |
|-------------------------|-----------------------|---------------------|
| Calcium (mg) | 900 | 1000 |
| Fer (mg) | 25 | 30 |
| Magnésium (mg) | 400 | 400 |
| Zinc (mg) | 14 | 14 |
| Iode (µg) | 250 | 250 |
| Fluor (mg) | 2 | 2 |
| Vitamine D (UI/j) | 400 | 800 |
| Vitamine A (µg) | 700 | 700 |
| Vitamine B1 (mg) | 1,8 | 1,8 |
| Vitamine B2 (mg) | 1,6 | 1,6 |
| Vitamine B6 (mg) | 2 | 2 |
| Vitamine B9 folate (µg) | 400 | 400 |
| Vitamine B12 (µg) | 2,6 | 2,6 |

TESTS D'ÉVALUATION

QCM:

Chez la femme enceinte en surcharge pondérale, il est recommandé de :

- A- Augmenter l'apport énergétique total en fonction du terme de la grossesse
 - B- Prescrire une alimentation hypocalorique
 - C- Prescrire un régime sans sel large
 - D- Prescrire un jeûne intermittent
 - E- Réduire les apports en acides gras essentiels
-

QROC:

Préciser l'apport protidique conseillé au cours de la grossesse en fonction du terme.

.....

.....

.....

QCM :
Réponse: B

QROC:
Réponse :

1g/kg de poids idéal/j + 1,2 g/j au T1
6,1 g/j au T2
10,7 g/j au T3

RÉPONSES

MAIGREURS ET DENUTRITIONS DE L'ADULTE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant doit être capable de:

- 1- Définir la maigreur constitutionnelle et la dénutrition de l'adulte.
- 2- Déterminer les adaptations physiologiques au jeune.
- 3- Evaluer l'état nutritionnel d'un adulte.
- 4- Poser le diagnostic positif de maigreur et de dénutrition.
- 5- Citer les principales étiologies de la dénutrition de l'adulte.
- 6- Décrire les mécanismes impliqués dans la dénutrition.
- 7- Indiquer les objectifs de la prise en charge thérapeutique.
- 8- Citer les modalités de la réalimentation protéino-énergétique des dénutritions de l'adulte.
- 9- Citer les risques d'une réalimentation brutale des dénutritions protéiques graves.

INTRODUCTION

La dénutrition est une situation physiopathologique complexe, résultant d'un déficit d'apport énergétique et/ou protéique plus au moins associé à des perturbations métaboliques secondaires à la maladie causale.

La dénutrition est associée à une augmentation de la morbi-mortalité du fait de l'aggravation de la maladie causale et de la limitation de l'efficacité des traitements. Elle entraîne également une altération des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie.

Elle touche aussi bien les pays en voie de développement que les pays développés. C'est l'une des quatre grandes causes de mortalité dans le monde (plus d'un milliard et demi de décès annuel). Les dénutritions sont fréquentes en milieu hospitalier touchant 15 à 60 % des patients hospitalisés. Les étiologies de la dénutrition sont dominées par les carences d'apport et les pathologies organiques. Le dépistage des patients à risque notamment ceux hospitalisés doit être systématique. Une prise en charge thérapeutique adaptée doit être entreprise précocement. Le pronostic dépend de la pathologie causale et de la sévérité de la dénutrition.

1- DÉFINITIONS DE LA MAIGREUR ET DE LA DÉNUTRITION

- La dénutrition est définie par un état de déficit en énergie et/ou en protéines et/ou en tout micro ou macronutriment, Produisant un changement mesurable des fonctions corporelles (fonctions du maintien de l'homéostasie ou de la vie de relation) et/ou de la composition corporelle. La dénutrition s'associe toujours à une aggravation du pronostic des maladies.
- Maigreur et dénutrition sont des termes souvent confondus pour désigner des situations différentes :
 - La maigreur désigne un état physiologique caractérisé par la stabilité du poids, en dessous d'une valeur de référence, sans modifications des performances de l'organisme.
 - La dénutrition représente un état d'amaigrissement récent responsable de modifications de la composition corporelle et des performances de l'organisme. Il s'agit d'un symptôme d'une maladie dont il faut rechercher la cause.

2- MAIGREURS CONSTITUTIONNELLE OU ESSENTIELLE

2-1- TABLEAU CLINIQUE :

Il s'agit souvent d'un adolescent ou d'un jeune adulte qui consulte pour une insuffisance pondérale et il est mécontent de sa morphologie.

a) L'interrogatoire révèle la présence d'éléments hautement évocateurs

- poids de naissance faible, inférieur à la moyenne.
- présence d'une hérédité familiale de maigreur uni ou bilatérale.
- poids stable depuis l'adolescence
- enquête alimentaire : ration calorique suffisante ou même supérieure à la normale avec une alimentation riche, variée et équilibrée.
- appétit conservé ou important.
- sujet actif et résistant à la fatigue.

b) L'examen clinique est strictement normal.

La maigreur est généralisée, portant sur le pannicule adipeux.

La masse musculaire est intacte, de volume de force et de tonicité normaux.

2-2- DIAGNOSTIC POSITIF :

Le diagnostic est porté devant un indice de masse corporelle (IMC) inférieur aux normes, mais stable depuis plusieurs années chez une personne en bonne santé. Il repose sur une triade:

- la stabilité du poids
- l'examen clinique normal
- la ration alimentaire normale

2-3- TRAITEMENT : abstention thérapeutique.

Cette situation n'est pas considérée comme pathologique, même si la faiblesse des réserves énergétiques rend certainement les maigres constitutionnels plus fragiles en situation de carence d'apports prolongée.

3- DÉNUTRITIONS DE L'ADULTE

Il existe trois types de dénutrition :

- Dénutrition énergétique par carence d'apport
- Dénutrition protéique liée à une carence d'apport ou à un catabolisme protéique
- Dénutrition protéino-énergétique

3-1- ADAPTATION PHYSIOLOGIQUE AU JEÛNE :

La dénutrition s'installe lorsque les limites de l'adaptation au jeûne sont atteintes ou lorsque la maladie fait perdre ces capacités d'adaptation en raison de la priorité métabolique. En l'absence de facteur d'agression de l'organisme, la dénutrition par carence d'apport exclusive conduit à une adaptation métabolique qui vise à épargner la masse maigre. Cette adaptation se fait en plusieurs étapes. Au cours du jeûne court (< 24 heures), les besoins en glucose, substrat préférentiel et exclusif à ce stade du cerveau, vont être assurés par la glycogénolyse à partir des stocks de glycogène hépatique. Après 18 à 24 heures, les stocks de glycogène étant épuisés, la production de glucose pour maintenir la glycémie et nourrir le cerveau est assurée par la néoglucogenèse hépatique qui se fait à partir des acides aminés endogènes aux dépens de la masse maigre et des réserves protéiques. En raison du manque d'énergie, l'organisme commence alors à mobiliser les graisses de réserve, la lipolyse produit des corps cétoniques et des acides gras. Ces derniers vont fournir de l'énergie par la bêtaoxydation. Les corps cétoniques sont recyclés ou vont commencer à être oxydés par le cerveau dont les capacités d'oxydation des corps cétoniques vont augmenter au cours du jeûne permettant ainsi une épargne azotée dont le reflet est la diminution d'élimination urinaire azotée quotidienne, et une diminution des besoins en glucose.

Après une courte phase d'adaptation initiale, correspondant à la néoglucogenèse (phase 1) au cours de laquelle l'oxydation protéique diminue car le cerveau s'adapte à la consommation de corps cétoniques permettant d'épargner les protéines nécessaires à la néoglucogenèse d'origine protéique, la deuxième phase est caractérisée par un amaigrissement plus lent qui prédomine sur la masse grasse (phase 2). Cette phase va durer jusqu'à ce que la perte de poids atteigne 50 % du poids initial. La mort survient habituellement lorsque 50 % des réserves protéiques sont épuisées

3-2- ÉVALUATION DE L'ÉTAT NUTRITIONNEL ET DIAGNOSTIC DE LA DÉNUTRITION

3.2.1- Interrogatoire :

L'interrogatoire va permettre de préciser les antécédents du patient, de rechercher les signes fonctionnels et d'évaluer les ingestas.

a/ Signes fonctionnels :

Altération des capacités de mémorisation et de concentration, l'installation d'une asthénie en milieu de journée, la diminution des capacités physiques, un désintérêt pour les activités courantes, la perte des fonctions sexuelles, une aménorrhée chez une femme habituellement régulièrement réglée, des signes digestifs (anorexie, dysphagie et odynophagie, lenteur de digestion, pesanteur gastrique postprandiale, diarrhée et/ou constipation).

b/ Evaluation des ingesta :

L'enquête alimentaire permet d'estimer le niveau d'apport calorique, la répartition des macronutriments et les apports spontanés en micronutriments.

3.2.2-Examen physique :

a/ Signes cliniques: non spécifiques mais leur association est évocatrice.

–**Signes cutanéomuqueux** : peau sèche et fine, mélanodermie, pétéchies, télangiectasies, un acrosyndrome et des troubles vasomoteurs des extrémités avec allongement du temps de recoloration cutanée, ainsi qu'une dermatite séborrhéique nasolabiale. L'examen des muqueuses recherchera une stomatite excoriante ou une langue rouge, décapillée, douloureuse au contact, dermatite séborrhéique naso-labiale, chéilite –Anomalies des phanères : ongles striés, déformés (koïlonychie) et cassants ; cheveux secs et cassants, bifides, ternes, fins et clairsemés, alopecie des golfes temporaux ; disparition de la queue du sourcil ; réapparition du lanugo fœtal au niveau du dos (dans les dénutritions sévères par carence d'apport)

- **Globes oculaires saillants et le visage terne amaigri**

– **Œdèmes** au niveau des régions déclives

–**Autres signes** : hypotension artérielle, bradycardie, l'existence d'une tachycardie étant un signe de décompensation et de gravité dans les états cachectiques des dénutritions évoluées. Hépatomégalie.

b/ Mesures anthropométriques:

- **Poids** : La mesure du poids est indispensable pour estimer correctement la corpulence du patient et pour quantifier une éventuelle variation pondérale. La pesée est réalisée de préférence le matin à jeun, la vessie vide. Il faut toujours rechercher la présence d'œdèmes qui perturbent l'évaluation du « poids sec » du patient, indicateur plus fiable de son état nutritionnel réel.

- **Taille**: Il existe 2 méthodes pour obtenir la taille soit la toise verticale, chez les patients pouvant se tenir debout et n'ayant pas de troubles de la statique dorsale (cyphose, scoliose, tassements vertébraux) ou la mesure de la distance talon-genou grâce à une toise pédiatrique et le calcul de la taille par l'équation de Chumlea chez les patients ne pouvant pas se tenir debout ou ayant des troubles de la statique dorsale.

– chez la femme : taille (cm) = $84,88 - 0,24 \times \text{âge (années)} + 1,83 \times \text{taille de la jambe (cm)}$.

– chez l'homme : taille (cm) = $64,19 - 0,04 \times \text{âge (années)} + 2,03 \times \text{taille de la jambe (cm)}$.

- **Indice de masse corporelle** : $\text{IMC (Kg/m}^2\text{)} = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$

C'est un indice de corpulence qui permet d'évaluer l'état nutritionnel des patients dénutris.

État nutritionnel en fonction de l'indice de masse corporelle

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

| IMC kg/m ² | État nutritionnel |
|-----------------------|-----------------------|
| <10,0 | Dénutrition grade V |
| 10,0 à 12,9 | Dénutrition grade IV |
| 13,0 à 15,9 | Dénutrition grade III |
| 16,0 à 16,9 | Dénutrition grade II |
| 17,0 à 18,4 | Dénutrition grade I |
| 18,5 à 24,9 | Normal |

- Calcul de la perte de poids et de la vitesse de perte de poids :

La perte de poids (%) est calculée selon la formule suivante :

$\text{Poids habituel} - \text{poids actuel} \times 100$

Poids habituel

Toute perte de poids involontaire, en dehors d'une perte hydrosodée, peut être le témoin d'une dénutrition sous-jacente qui sera d'autant plus grave que la perte de poids est importante ou d'installation rapide. Au-delà d'une perte de 10 % du

poids initial, il existe une incidence accrue des comorbidités liées à la perte de masse maigre qui en découle.

Des pertes pondérales de moindre importance mais d'installation plus rapide ont la même valeur pronostique péjorative.

Selon les experts de la Haute autorité de santé (HAS) : **une perte de poids de 2 % en 1 semaine = perte de poids de 5 % en 1 mois = une perte de poids de 10 % en 6 mois.**

-Mesures des plis cutanés et des circonférences musculaires :

– **Mesure du pli cutané tricipital**, à l'aide d'un compas de Harpenden, au niveau de la face postérieure du tiers moyen du bras gauche. L'épaisseur du pli est corrélée à la masse grasse et donc à **la dénutrition énergétique.**

PCT : 11,5 ± 1,5 mm Homme 17,5 ± 1,5 mm Femme

Si le pli est inférieur à 10 mm, il s'agit d'une dénutrition sévère.

- Mesures du périmètre brachial, de la circonférence du mollet et calcul de la circonférence musculaire brachiale (CMB)

- La CMB est un indicateur de la masse maigre de l'organisme:

$CMB\text{ cm} = \text{périmètre brachial cm} - (\pi \times \text{pli cutané tricipital cm})$

-La circonférence du mollet est un marqueur de la masse musculaire, mesurée sur un sujet allongé, le genou fléchi à 90°, au niveau du plus grand diamètre du mollet sans exercer de compression avec le mètre-ruban.

-utiles dans les états pathologiques s'accompagnant d'une expansion du secteur extracellulaire comme les cirrhoses décompensées ou les insuffisances cardiaques.

Une baisse du périmètre brachial en dessous de 22 cm et/ou de la circonférence du mollet en dessous de 31 cm est en faveur d'une dénutrition avérée.

c/ Impédancemétrie :

C'est une technique non invasive fondée sur la résistance au passage d'un courant électrique de faible intensité à travers l'organisme. Elle permet d'évaluer la masse maigre, la masse grasse, les volumes extracellulaire et intracellulaire.

3.2.3- Biologie :

• **Les marqueurs protéiques** sont souvent abaissés :

- **Albumine** : L'albumine est synthétisée par le foie, catabolisée par le tractus digestif et l'endothélium vasculaire avec une demi-vie de l'ordre de 21 jours. L'albuminémie varie normalement entre 35 et 50 g/l. L'albuminémie est à interpréter en fonction de la CRP ou protéine C réactive.

L'insuffisance hépatocellulaire, le syndrome néphrotique, les maladies inflammatoires et/ou exsudatives du tube digestif, les brûlures, une augmentation de la perméabilité vasculaire, l'hémodilution peuvent entraîner une hypoalbuminémie.

- Préalbumine ou transthyréline

C'est une des protéines vectrices des hormones thyroïdiennes. Elle est synthétisée par le foie et ses taux sériques varient normalement entre 250 et 350 mg/l. Sa demi-vie est de 2 jours. La préalbumine est à interpréter en fonction de la CRP.

D'autres circonstances pathologiques peuvent induire une baisse de la transthyréline : le syndrome inflammatoire, insuffisance hépatocellulaire, syndrome néphrotique, hémodilution, l'hyperthyroïdie.

En raison d'une demi-vie courte et d'une bonne sensibilité à l'apport protéique alimentaire, la préalbumine

- Rétinol binding protein (RBP)

Elle est synthétisée par le foie, sa demi-vie est très courte, de l'ordre de 12 heures et son taux sérique varie entre 45 et 70 mg/l.

-**Transferrine** Cette protéine de fixation et de transport du fer dans l'organisme est synthétisée par le foie. Sa demi-vie est de 8 à 10 jours et son taux sérique varie normalement entre 2 et 4 g/l.

- **Autres** : Créatininurie de 24 h, 3-méthylhistidine urinaire (3-MH)

• **Les marqueurs biochimiques** : anémie, hypocalcémie, hyponatrémie, hypophosphorémie, hypoglycémie.

• **Les marqueurs immunologiques** : altération de l'immunité à médiation cellulaire et humorale. Un nombre de lymphocytes circulants inférieur à 1500/mm³ oriente vers une dénutrition, de manière non spécifique.

3.2.4- Diagnostic positif de dénutrition:

Il suffit d'un seul critère présent parmi les critères présentés dans le tableau 2 pour classer l'état nutritionnel du patient selon HAS..

Critères diagnostiques de la dénutrition et de la dénutrition sévère

| Âge | IMC | Perte de poids en 1 mois | Perte de poids en 6 mois | Albuminémie* | Transthyrétinémie |
|--------------------|---------|--------------------------|--------------------------|--------------|-------------------|
| Dénutrition | | | | | |
| 18–70 ans | 16–18,5 | 5–10 % | 10–15 % | < 30 g/l | < 0,11 g/l |
| Dénutrition sévère | | | | | |
| 18–70 ans | < 16 | ≥ 10 % | ≥ 15 % | < 20 g/l | < 0,05 g/l |

3.3-Etiologies et mécanismes de la dénutrition:

3.3.1-Carence d'apport:

- Limitation des apports : Précarité, régime restrictifs, jeune, pathologie buccodentaire, coma...
- Anorexie : Anorexie mentale, dépression, démence, médicamenteuse, secondaire à un syndrome inflammatoire.
- Troubles de la déglutition : Accident vasculaire cérébral, Maladie de Parkinson, Sclérose latérale amyotrophique, myopathie, myasthénie....
- Obstacles du tractus digestif haut : Tumeur ou infection des voies aérodigestives supérieures, tumeur oesophagienne, oesophagite.....

3.3.2-Augmentation des pertes :

- Digestives : Malabsorption (maladie coeliaque), maldigestion (insuffisance pancréatique exocrine), entéropathie exsudative....
- Urinaires : Diabète, syndrome néphrotique.
- Cutanées : Brûlures étendues, escarres, plaies.

3.3.3-Augmentation des besoins :

- Hypermétabolisme: Syndrome inflammatoire satellite de toute situation d'agression aiguë (infection bactérienne notamment la Tuberculose, polytraumatisme, intervention chirurgicale, brûlures étendues) ou chronique (cancer, infection par le HIV, insuffisance chronique d'organes, hépatite chronique, maladie inflammatoire chronique intestinale, articulaire ou cutanée); hyperthyroïdie ;phéochromocytome.
- Augmentation de la thermogénèse induite par l'alimentation : Rôle des Catécholamines suite à une agression.
- Augmentation de l'activité physique : anorexie mentale, maladie d'Alzheimer

3.4-Conséquences de la dénutrition :

Principales conséquences de la dénutrition

| Fonction physique | |
|--|---|
| Diminution de l'immunité | Prédispose à l'infection, en particulier nosocomiale |
| Diminution de la force des muscles respiratoires | Prédispose à l'infection pulmonaire et retarde la guérison |
| Diminution de la sensibilité des centres respiratoires à l'oxygène | Prédispose à la ventilation artificielle en cas de maladie respiratoire et en retarde le sevrage |
| Diminution de la masse musculaire squelettique | Ostéopénie/ostéoporose, résistance à l'insuline |
| Diminution de la force musculaire et fatigue | Contribue à l'inactivité, à une baisse de la productivité, à la dépendance, aux handicaps et aux chutes |
| Inactivité | Prédispose aux escarres et à la maladie thrombo-embolique |
| Anomalies de la thermorégulation | Prédispose à l'hypothermie |
| Mauvaise cicatrisation des plaies | Augmente la durée de convalescence, de séjour hospitalier et d'arrêt de travail |
| Fonction psychosociale | Affecte le bien-être |
| Apathie, dépression et hypochondrie | |
| Diminution de la libido | Diminue de la capacité reproductive |
| Négligence personnelle | Prédispose à d'autres effets négatifs physiques et psychologiques |

3.5-Dépistage:

Le dépistage de la dénutrition doit être réalisé chez tout patient hospitalisé dans les 48 premières heures et une fois par an chez les populations à risque (situations de précarité sociale, pathologie chronique, polymédication.....)

3.6- Prise en charge thérapeutique :

L'objectif de toute prise en charge nutritionnelle est au minimum l'arrêt de la détérioration de l'état nutritionnel, puis le retour à un poids de forme (ou à un IMC de 18,5) et le maintien de ce poids.

- Les apports nutritionnels conseillés pour les maladies dénutris:

* Eau : 30 à 40 ml/kg/jour

* Energie : 25 à 30 kcal/kg/jour

* Macronutriments

Lipides :1 g/kg/jour ; Glucides : 4 g/kg/jour ; Protéines : 1 à 1,2 g/kg/jour dont la moitié sous forme de protéines animales.

L'apport glucidique minimum est de 150 à 200 g/j afin d'éviter la néoglucogenèse qui aggrave la dénutrition protidique.

* Minéraux

Sodium : 1 à 2 mmol/kg

Potassium : 1 mmol/kg

Un apport potassique suffisant est nécessaire au cours de la réalimentation des dénutritions protidiques (il faut 5 meq de potassium pour incorporer 1 g d'azote dans les tissus). La réalimentation protéique non accompagnée d'apport potassique peut être responsable hypokaliémie mortelle.

Calcium : 0,2 mmol/kg

Phosphore : 0,2 mmol/kg

Magnésium : 0,1 à 0,2 mmol/kg

- Les modalités de la renutrition varient selon l'état du patient, le degré de la dénutrition et la maladie causale.

Les voies d'administration : la voie orale est la plus souhaitable avec apport soit de préparations culinaires habituelles, soit d'aliments naturels mixés. Le recours à la nutrition entérale par sonde ne doit être envisagé que lorsque les apports par voie orale sont insuffisants ou impossibles.

Lorsque la réalimentation est urgente et les voies digestives ne sont pas disponibles, la nutrition parentérale est indiquée.

La réalimentation énergétique et protéique doit être d'autant plus progressive que la dénutrition est sévère. La réalimentation brutale est susceptible de provoquer une diarrhée profuse associée parfois à un collapsus mortel. Les apports calorique et protidique doivent être augmentés progressivement à raison de 200-250 Kcal et 12.5 g de protéines tous les 3 jours en partant du niveau initial. Ces apports (protéiques et énergétiques) seront majorés en cas d'agression

Mesures spécifiques pour anorexie mentale :

- l'isolement du milieu familial

- une psychothérapie de type psychanalytique est associée à la diétothérapie.

3.7-Surveillance :

Elle a pour objectifs d'évaluer l'efficacité de la renutrition et de détecter les éventuelles complications liées au traitement (syndrome de renutrition inappropriée). Elle est double clinique (Poids, oedèmes...) et biologique (Préalbumine et albumine...).

4- CONCLUSION

La maigreur est un état physiologique sans risque pour la santé.

La dénutrition est une pathologie fréquente, même dans les pays développés où elle sévit à l'état endémique chez les patients hospitalisés, souvent masquée par le contexte de la maladie qui en est fréquemment la cause. Une double prise en charge précoce de l'état nutritionnel et de la maladie causale est impérative afin de réduire non seulement la morbidité et la mortalité, mais aussi les surcoûts hospitaliers liés à cette dénutrition.

TESTS D'AUTOEVALUATION

Question n° 1 :

Parmi les propositions suivantes indiquez celles qui sont en faveur d'une dénutrition protidique

- A) Un pli cutané tricipital < 10 mm
- B) Une circonférence musculaire brachiale <22 cm chez l'homme et <25 cm chez la femme.
- C) Une albuminémie < 35 g/l
- D) Une préalbumine < 250 mg/l
- E) Une lymphopénie < 3000 éléments /mm³

Réponse :

.....

Question n° 2 :

Parmi ces propositions laquelle ou lesquelles sont des causes de dénutrition par hypermétabolisme :

- A) La tuberculose pulmonaire
- B) Le cancer de l'oesophage
- C) L'hypothyroïdie
- D) Maladie coeliaque
- E) Anorexie mentale

Réponse :

.....

Question n° 3 :

Mademoiselle HK âgée de 19 ans adressée pour exploration d'une insuffisance pondérale (IMC=17Kg/m²). A l'interrogatoire, notion de maigreur chez la soeur, son poids est stable depuis l'âge de 16 ans, pas d'anorexie, pas d'aménorrhée. Elle a une activité physique modérée. Son bilan nutritionnel montre un apport calorique de 2000 Kcal/j. Examen physique est sans particularités. Le diagnostic de maigreur constitutionnelle a été retenu.

Relevez de cette observation les éléments qui permettent de confirmer ce diagnostic.

Réponse :

.....
.....
.....

Question n° 4 :

Expliquez la ou les différence(s) entre la maigreur constitutionnelle et la dénutrition.

.....

.....

.....

.....

NUTRITION ENTERALE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir l'alimentation entérale
2. Décrire le matériel utilisé dans la nutrition entérale.
3. Connaître les principaux mélanges nutritifs administrés au cours de la nutrition entérale.
4. Citer les différentes voies d'administration et d'utilisation des mélanges nutritifs.
5. Programmer les paramètres de surveillance au cours de la nutrition entérale.
6. Poser les indications de la nutrition entérale
7. Citer les principales contre-indications de la nutrition entérale.
8. Noter les complications de la nutrition entérale et décrire leurs moyens de prévention.

INTRODUCTION

Les conséquences néfastes de la malnutrition chez le patient hospitalisé sont connues depuis longtemps. On estime qu'entre 20 et 60 % des malades, dont la moitié environ nécessite, un apport nutritionnel oral, entéral ou parentéral. Ces deux dernières modalités techniques de nutrition constituent la NUTRITION ARTIFICIELLE, dont l'essor a été considérable depuis 1950, en particulier en soins intensifs après la mise au point des techniques de survie immédiate que sont l'assistance cardiocirculatoire, respiratoire et rénale.

La malnutrition protéino-calorique résulte d'une alimentation orale insuffisante (anorexie) impossible (troubles de conscience, obstacle des voies aéro-digestives supérieures) ou inefficace (mal digestion, malabsorption) alors que simultanément, les besoins énergétiques et azotés sont accrus par la maladie causale. Les conséquences naturelles de cette association paradoxale, jeun et hypercatabolisme, accroissent la morbidité, la résistance aux traitements spécifiques, la durée et le coût d'hospitalisation, et en définitive la fréquence d'une issue fatale.

1. DEFINITION :

C'est une technique d'alimentation artificielle utilisant une voie physiologique, la voie digestive et assurant des apports protéino-caloriques importants pour le patient dénutri qui ne peut s'alimenter suffisamment par voie orale, sans encourir de risques majeurs. Cette technique se distingue par sa simplicité son innocuité, sa bonne tolérance, et enfin par son caractère physiologique et économique.

2. SONDES ET VOIES D'ADMINISTRATION :

2. 1. LES SONDES :

A) LES SONDES EN POLYVINYLE :

Elles restent rigides, même dans les faibles calibres (pédiatriques).

B) LES SONDES EN SILICONE :

Elles sont disponibles en tout diamètre, de longueur variable (90, 105, 120 cm), adaptées au lieu d'instillation gastrique, duodénale ou jéjunale, elles sont souples, atraumatiques, multiperforées à leur extrémité et en général lestées au mercure ou Tungstène.

C) LES SONDES EN POLYURÉTHANE :

Elles possèdent les mêmes caractéristiques, mais auraient l'avantage d'être moins traumatiques à long terme que le silicone.

2. 2. LES VOIES D'ADMINISTRATION :

A) LA VOIE NASO-GASTRIQUE :

Elle est la plus utilisée; la mise en place de la sonde naso-gastrique est simple, les repères externes sont la distance pointe du nez-ombilic. Le maintien de la sonde en place est assuré par une fixation en moustache sur la lèvre supérieure et non sur le nez pour éviter les ulcérations. Un contrôle radiologique de la position de la sonde avec opacification lorsqu'elle n'est pas radio-opaque est nécessaire.

B) LA GASTROSTOMIE ET LA JÉJUNOSTOMIE :

En présence d'intolérance ou d'impossibilité (obstacle) de recourir à la voie naso-gastrique, on fait appel à la gastrostomie ou la jéjunostomie qui sont réalisées en milieu chirurgical (actuellement par voie endoscopique) et destinées à assurer une alimentation prolongée, voie définitive. Il est nécessaire de vérifier radiologiquement la position intraluminale de la sonde avant de commencer l'alimentation.

3. COMPOSITION DES MELANGES NUTRITIFS :

Les mélanges nutritifs doivent fournir l'apport énergétique par les glucides et les lipides, l'apport plastique par les protéides, mais également couvrir les besoins en eau, électrolytes, vitamines et oligo-éléments. La composition du mélange doit, en outre pouvoir s'adapter aux impératifs du terrain et de la pathologie du patient : insuffisance rénale, insuffisance pancréatique exocrine, nouveau-né...

Deux grands types de mélanges nutritifs sont actuellement utilisés :

3. 1. LES PRODUITS COMPLETS :

A. LES ALIMENTS NATURELS MIXÉS :

Ils sont à la base de « l'unité alimentaire » de LEVY :

- Lait partiellement écrémé en poudre : 100 g
- Sucre raffiné (saccharose) : 100 g
- Viande de bœuf dégraissée et parée à 14 % de protéides.
- Purée de carottes : 100 g
- Jaune d'œuf moyen : 17 g
- Hydrosolpolyvitaminé : 2 ml
- Eau de riz : 600 à 1500 ml.

La ration quotidienne moyenne est en général un multiple simple de l'unité de base. Les mélanges sont toujours préparés le jour même de l'emploi et conservés à 4 °C jusqu'à l'administration. D'autres formulations ont été proposées utilisant les aliments de commerce et les préparations pédiatriques. Ces préparations s'adressent à un intestin et à un colon fonctionnellement sains. Leurs avantages sont leur facilité de préparation dans un hôpital général, leur richesse naturelle en vitamines et oligo-éléments leur caractère économique.

Leur composition est toutefois approximative et leur viscosité les rend impropres à l'utilisation avec les sondes de petit calibre.

B. LES PRÉPARATIONS INDUSTRIELLES :

Elles ont l'avantage d'une très grande diversité, d'une composition précise et d'une préparation immédiate aisée.

• Les mélanges polymériques non dégradés :

Ils sont les plus utilisés. Liquides ou semi-liquides, ils conviennent aux sondes fines, complets au plan nutritionnel, ils contiennent des glucides, des lipides, des protéides, à haut poids moléculaire. Ils sont isotoniques ou modérément hyperosmotiques, nécessitent une fonction enzymatique subnormale de grêle et sont peu onéreux. La variété des sources de protéide fait que le choix des mélanges dépend surtout des habitudes médicales et diététiques locales. La différence fondamentale concerne les mélanges à base de lait et les produits sans lactose, faible en résidus.

• Les diètes à composition définie :

Elles sont intermédiaires. Elles auraient à la fois les avantages des aliments naturels et des aliments dégradés, sans leurs inconvénients. En pratique, il s'agit de deux produits à base d'albumine d'œuf, riches en glucides et pauvres en lipides, sans résidus et exemptés de lactose. Leur intérêt est de fournir un composé peu osmotique, à digestibilité élevée, bien adapté aux malabsorptions lipidiques. Ce sont toutefois des mélanges onéreux et inefficaces en cas de déficit pancréatique sévère.

• Les produits élémentaires et semi-élémentaires :

Le recours à ces produits est indispensable lorsque les fonctions de digestion, et/ou d'absorption sont gravement diminuées par déficit bilio-pancréatique, malabsorptions inflammatoires, fistules ou résections étendues du grêle.

- **Les produits monomériques ou régimes élémentaires vrais** : Ce sont des mélanges d'acides aminés, de glucides simples : glucose, maltose, sans lipides ou avec un minimum de lipides fournissant en principe des acides gras essentiels. Initialement préparés pour les cosmonautes ils ont l'avantage d'être absorbés sur court segment d'intestin grêle sans faire appel aux sécrétions intestinales ou pancréatiques et ne pas comporter de résidus. Très solubles, ils peuvent être administrés par des sondes de petit calibre voire par un cathéter. Leur inconvénient majeur réside dans leur importante osmolarité qui nécessite certaines précautions d'emploi. La supplémentation en électrolytes et vitamines sera calculée en fonction de la composition des aliments utilisés et des besoins du malade.
- **Les produits semi-élémentaires** : Ils diffèrent des diètes élémentaires vraies par l'emploi d'hydrolysats partiels de protéines enrichis en acides aminés ou de mélanges de « petits peptides » ou oligopeptides. Ils sont iso-osmotiques à 1 kcal/ml et sont remarquablement tolérés en cas de grêle court ou de grêle radique.

- **Les formules spécifiques :**

Destinées aux patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques.

Dans le premier cas, l'administration d'acides aminés essentiels enrichis en histidine permettrait de limiter l'hyperazotémie dense (1,9 kcal/ml) exemple de Na et de K, administrable par voie orale ou entérale. Elle n'est utile que si les épurations extrarénales sont impossibles ou récusées.

Dans le deuxième cas, le produit également polymérique contient des acides aminés essentiels et non essentiels avec un rapport acides aminés branchés sur acides aminés aromatiques élevé.

3. 2. LES PRODUITS MODULAIRES :

Ils permettent la réalisation de régimes spécifiques par sélection, exclusion, ou supplémentation de certains nutriments. Ils peuvent être soit polymériques, soit partiellement dégradés sauf pour les composés modulaires protidiques qui n'existent à l'heure actuelle que sous forme polymérique.

4. RÈGLES D'ADMINISTRATION :

Quel que soit le mélange utilisé, un certain nombre de règles doivent être observées dans les modalités d'administration.

4. 1. RÈGLES DE DILUTION :

Le rapport entre volume (ml) et calories doit être égal à 1. Ceci évite d'avoir des mélanges trop épais et trop hyperosmotiques. Ce rapport peut parfois être diminué sans inconvénient chez certains malades chez qui une restriction hydrique est souhaitable.

4. 2. RÈGLES DE PROGRESSION :

L'apport calorique et azoté doit être augmenté progressivement pour atteindre l'apport calorique maximal en quatre à huit jours, la progression étant plus lente chez les malades très dénutris ou ayant une maladie du tube digestif. La tolérance digestive est améliorée par une administration continue sur les 24 heures particulièrement lorsque le volume des apports est important. Ceci est réalisé au mieux par l'utilisation d'une pompe assurant une instillation entérale continue à débit constant et réglable susceptible d'être adapté aux besoins thérapeutiques.

Le mélange est aspiré d'un récipient où il est homogénéisé en permanence par un agitateur mécanique.

4. 3. RÈGLES D'ASEPSIE :

Elles sont à respecter durant toutes les étapes de la nutrition entérale, de la préparation jusqu'à l'administration. Le mélange nutritif doit être refroidi pour éviter la pullulation microbienne. L'asepsie est à respecter lors de la pose de la sonde et les changements des tubulures afin de prévenir les gastro-entérites et les suppurations profondes.

5. SURVEILLANCE DE LA NUTRITION ENTÉRALE :

La surveillance des malades soumis à la nutrition entérale doit être continue, rigoureuse à la fois clinique, biologique et psychique.

5. 1. CLINIQUE :

Un examen clinique complet quotidien permet de surveiller :

A. L'ÉTAT GÉNÉRAL ET LOCAL DU MALADE :

- Poids
- Température
- TA et pouls
- Diurèse de 24 h
- Tolérance digestive : existence de diarrhée et/ou de vomissements.

B. LE MATÉRIEL DE RENUTRITION :

La contention et la position de la sonde d'alimentation, des tubulures, de la pompe et de son système de réfrigération et d'agitation.

5. 2. BIOLOGIQUE :

A. CONTRÔLE QUOTIDIEN :

- des uriner : sucre et acétone toutes les 6 heures.
- Na⁺; K⁺; Cl⁻; Glucose et protéines des 24 h

B. CONTRÔLE BIHEBDOMADAIRE DES :

- Glycémie
- Urée sanguine
- Ionogramme sanguin
- Créatininémie
- Hémogramme - VS
- Bilan azoté mesuré ou calculé

C. CONTRÔLE HEBDOMADAIRE DES :

- Protidémie
- Électrophorèse des protides
- Albuminémie
- Calcémie
- Phosphorémie

D. CONTRÔLE BIMENSUELLE DES :

- Transferrine
- Fer sérique
- Réticulocytes
- Plaquettes
- Retinol Binding protien (RBP)
- Thyroxine Binding Prealbumin (TBPA)
- Lactescence du sérum et/ou lipidogramme
- Tests cutanés.

E. CONTRÔLE MENSUEL DES :

- Bilirubine
- TP
- Bilan d'hémostase

F. DÉBUT ET FIN DE LA NUTRITION ENTÉRALE, DOSAGES DES :

- Oligo-éléments
- Vitamines
- Amino-Acides.
- Acides gras essentiels.

5. 3. PSYCHIQUE :

La privation de la prise orale des aliments constitue une frustration pour les patients. Un soutien psychique quotidien est à préconiser afin d'éviter les tendances dépressives.

6. INDICATIONS DE LA NUTRITION ENTERALE :

Cette technique s'applique aux sujets de tout âge du nourrisson au vieillard. L'objectif est de couvrir les besoins nutritionnels de toutes les grandes dénutritions médicales et chirurgicales.

En pratique courante, on fait appel à cette technique d'alimentation artificielle dans les situations suivantes :

- Alimentation orale insuffisante ou impossible
- Augmentation importante des besoins par une maladie catabolisante.
- Nécessité d'apporter en un endroit précis du tube digestif un mélange nutritif particulier en raison d'un dysfonctionnement ou d'une interruption de la continuité du tube digestif.

6. 1. INDICATIONS EN PATHOLOGIE MÉDICALE :

- Les maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn, colite ulcéreuse).
- Les entéropathies aiguës graves déclenchées par une irradiation abdominale ou une chimiothérapie.
- Les comas prolongés, mais avec protection des voies aériennes supérieures par intubation ou trachéotomie (évitant le risque de fausses routes et syndrome de MENDELSON).
- Toutes les insuffisances respiratoires des sujets en assistance ventilatoire prolongée.
(Ex : Tétanos, polyradiculonévrite, paralysies de la déglutition « neurologiques »)
- les insuffisances rénales chroniques.
- Les anorexies mentales compliquées.
- Les hyperthyroïdies graves.
- La mucoviscidose lorsqu'elle s'accompagne d'un amaigrissement important, mais la vigilance doit être accrue du fait de l'encombrement bronchique de ces malades.

6. 2. INDICATIONS EN PATHOLOGIE CHIRURGICALE :

- les dénutritions pré et post opératoires
- la jéjunostomie d'alimentation après gastrectomie totale
- les polytraumatisés
- les brûlures étendues
- les fistules digestives
- les résections étendues du grêle
- les fistules, atrésies ou perforations de l'œsophage
- les microgastries congénitales
- les hémorragies digestives (en deuxième intention).

7. CONTRE-INDICATIONS DE LA NUTRITION ENTERALE :

7. 1. La première découle du risque de reflux du liquide digestif avec inhalation dans les voies respiratoires entraînant une broncho-pneumopathie de déglutition. Ce risque se rencontre dans de nombreuses situations :

- les sténoses digestives hautes
- les occlusions intestinales aiguës
- les péritonites aiguës
- les pancréatites aiguës
- la période post opératoire immédiate en chirurgie digestive
- les troubles de la conscience et de la déglutition, mais dans ces cas la mise en place d'une canule trachéale étanche évite tout risque d'inhalation et permet en plus une aspiration trachéobronchique convenable chez ces malades qui sont souvent encombrés.

7. 2. L'existence d'un grêle fonctionnel très court dont la longueur est inférieure à 120 cm.

7. 3. L'existence de vomissements résistants au traitement médical

8. COMPLICATIONS DE LA NUTRITION ENTERALE :

Les complications de cette méthode sont rares et généralement bénignes. On en distingue quatre sortes :

8. 1. LES COMPLICATIONS MÉCANIQUES :

- Otagies : car sonde placée en regard de la trompe d'Eustache. Elles régressent aisément par un simple déplacement de la sonde.
- Obstruction de la sonde : évitée par un rinçage fréquent, un débit constant et changement de sonde.
- Érosions muqueuses
- Œsophagites peptiques
- Ulcérations du bord inférieur de la narine
- Inhalation bronchique facilement évitée par le respect des contre-indications, la position semi-assise, l'instillation jéjunale.
- Durcissement de la sonde pouvant entraîner des perforations évitables par un changement fréquent de sonde
- Fistule digestive externe autour de la sonde
- « Dumping Syndrome » responsable de douleurs et de distension colique.

8. 2. LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES :

- Infection du trajet sous-cutané du tube nutritif
- Suppuration et désunion pariétale (gastrostomie, jejunostomie) à l'origine de fistules digestives
- Infections digestives : gastro-entérite, jejuno-ileite, colite, avec diarrhées, vomissement, liées à une pullulation microbienne des mélanges nutritifs imposant une asepsie rigoureuse dans la préparation et le conditionnement de ces mélanges
- Broncho-pneumopathie de déglutition due à une régurgitation puis inhalation du mélange nutritif; complication grave mettant en jeu le pronostic vital surtout chez les malades affaiblis.

8. 3. LES COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES :

- L'hyperosmolarité : se corrige aisément par la diminution des apports, la baisse du débit et l'augmentation de la dilution.
- L'hyperglycémie : au cours de l'alimentation entérale, une hyperglycémie avec glycosurie peut s'observer surtout avec les mélanges riches en hydrates de carbone, elle justifie l'indication de l'insuline qui améliore la tolérance glucidique.
- Déséquilibres hydroélectrolytiques : une hypokaliémie, une hypocalcémie et surtout une hypophosphorémie, une hypomagnésémie peuvent s'observer imposant la surveillance régulière de ces constantes et leur correction en cas de déséquilibre.
- Carence en acides gras essentiels : se manifestent essentiellement au niveau de la peau : sécheresse, hypotrophie cutanée et sont évitées par l'utilisation des huiles végétales dans les préparations nutritives.
- Purpura ou Hémorragies : sont souvent dues à une hypoprothrombinémie en rapport avec une carence en vitamine K imposant l'apport systématique de la vitamine K.

8. 4. LES COMPLICATIONS PSYCHOLOGIQUES :

Elles sont engendrées par le fait que cette méthode implique pour le malade, une absence de recherche, de sélection et d'ingestion des aliments, qui va induire une attitude de régression assez particulière se manifestant :

- soit par une opposition systématique à la mise en place de la sonde qu'il arrache très souvent.
- Soit par une sensation de frustration, car d'une part, il est privé des satisfactions sensorielles liées à l'ingestion des aliments et d'autre part le mélange qui lui est offert chaque jour lui semble peu nourrissant (par sa consistance liquide) et finit par lui paraître monotone.

9. CONCLUSION :

Technique simple, efficace et bien tolérée, la nutrition entérale à débit continu trouve des indications multiples en pathologie médicale et chirurgicale. Elle permet, sans risques majeurs, des apports caloriques importants chez des patients dénutris leur assurant ainsi un état nutritionnel satisfaisant contribuant largement à l'amélioration du pronostic de leurs lourdes maladies.

EVALUATION FORMATIVE

I/ Parmi les indications suivantes à la nutrition entérale, quelle est celle qui justifie la gastrostomie d'alimentation :

- A – Les sténoses œsophagiennes
- B – Les comas
- C – L'anorexie mentale
- D – les vomissements.

II/ Parmi les situations pathologiques suivantes quelles sont celles qui constituent une contre-indication absolue à la nutrition entérale :

- A – Les troubles de la conscience
- B – les troubles de la déglutition
- C – le grêle très court inférieur à 120 cm
- D – les vomissements rebelles sans traitement médical.

III / La diarrhée qui peut s'observer au cours de l'alimentation entérale est due :

- A – à des mélanges nutritifs hyperosmolaires
- B – à des apports caloriques élevés
- C – à des mélanges nutritifs trop riches en hydrate de carbone
- D – à une contamination microbienne des préparations nutritives.

IV/ Répondre par :

- A – Si les deux propositions sont vraies et ont une relation de cause à effet.
- B – Si les deux propositions sont vraies, mais n'ont pas de causes à effet.
- C – Si la première proposition est vraie, mais la deuxième est fausse.
- D – Si la première proposition est fausse, mais la deuxième est vraie
- E – Si les deux propositions sont fausses

- Au cours de la réalimentation entérale, les apports énergétiques doivent être progressifs

Car

- La progression des apports améliore la tolérance digestive.

AUTO-IMMUNITÉ ET GLANDES ENDOCRINES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Citer les différents autoanticorps anti thyroïdiens
- 2- Décrire les techniques utilisées pour leur dépistage
- 3- Citer les différents anticorps du diabète autoimmun ainsi que leurs méthodes de détection
- 4- Connaître la signification clinique et éventuellement le rôle pathogène de ces autoanticorps

1 INTRODUCTION

De nombreuses affections endocrines sont associées à la présence d'auto-anticorps dirigés contre des constituants tissulaires plus ou moins essentiels au fonctionnement des glandes endocrines. Ce cours s'intéressera plus particulièrement aux exemples de la thyroïde et du pancréas, en étudiant les auto-anticorps des thyroïdites auto-immunes et du diabète auto-immun.

2 AUTO-ANTICORPS ANTI THYROÏDIENS ET LEURS CIBLES

Schématiquement l'iodure apporté par l'alimentation est capté par les thyrocytes, oxydé grâce à la thyroperoxydase (TPO), ensuite incorporé à la thyroglobuline (TG), grosse protéine de 660 kDa de PM, synthétisée dans le réticulum endoplasmique en réponse à la TSH hypophysaire et stockée dans le colloïde qui constitue la réserve des hormones thyroïdiennes.

Cette incorporation s'effectue par substitution d'atomes d'hydrogène de l'un des résidus tyrosyls de la TG, ce qui aboutit à des résidus mono-iodo-tyrosine et di-iodo-tyrosine (DIT), point de départ de la formation des hormones T3 et T4, par protéolyse de la TG (Fig 1)

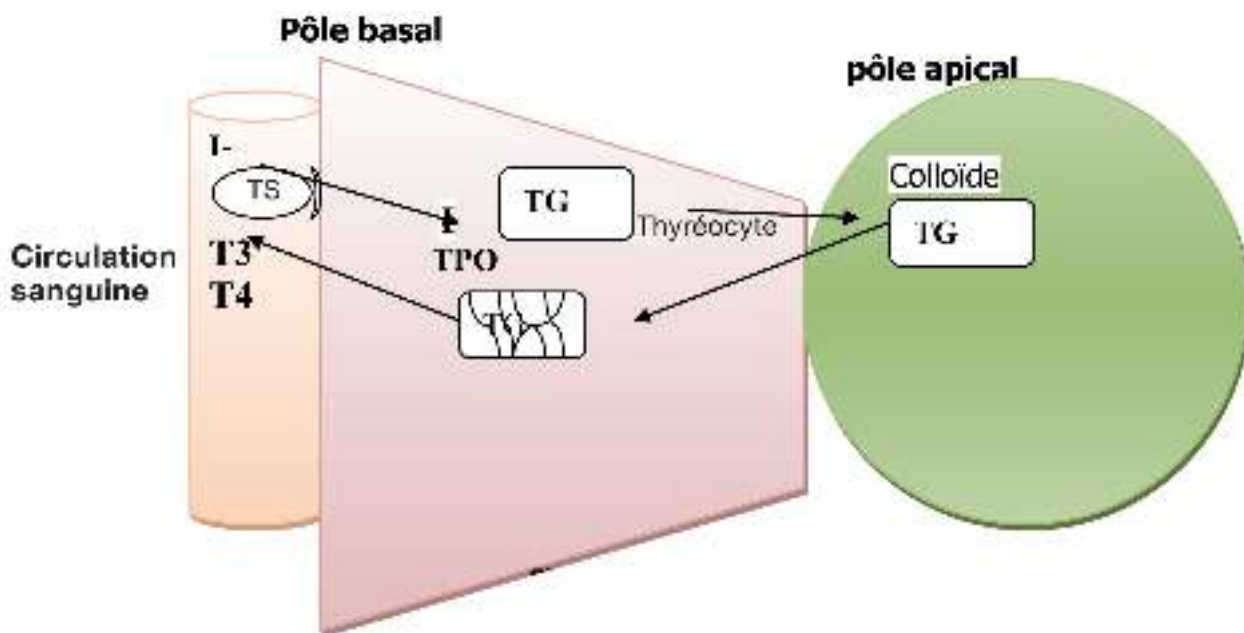


Figure 1 : cibles des auto-anticorps anti thyroïdiens

2.1 ANTICORPS ANTI TG

La TG possède de nombreux sites antigéniques qui sont pour la plupart différents de ceux contre lesquels sont dirigés les anticorps utilisés pour les dosages immunochimiques de la TG. Son immunoréactivité dépend de sa glycosylation et du degré d'iodination.

Les anticorps anti TG sont principalement des IgG et n'ont pas d'effet cytotoxique, mais forment avec la TG des complexes immuns ayant potentiellement un rôle pathogène. Ils apparaissent généralement avant les anticorps anti TPO, ils sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme et se voient plus souvent dans les régions géographiques qui souffrent d'une carence en iode.

Dans la thyroïdite de Hashimoto, ils sont présents dans 35 à 60 % des cas. Au cours de la maladie de Basedow, on les trouve dans 15 à 30 % des cas. Globalement, leur valeur diagnostique est plus faible que celle des anticorps anti TPO. Leur recherche, néanmoins peut être utile dans de rares cas de thyroïdite sans anticorps anti TPO ou dans des cas de cancer de la thyroïde où ils peuvent rendre ininterprétables les dosages de la TG.

Ils sont recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupes de thyroïde humaine ou de singe où ils donnent un marquage du colloïde (fig2). Cette technique est sensible, mais se heurte à deux difficultés, l'obtention de coupes de thyroïde humaine et de primate ainsi que la difficulté de l'adapter à de grandes séries. D'autres techniques comme l'agglutination passive ont été largement remplacées ces dernières années par les méthodes immunoenzymatiques ou immunoluminométriques qui ont l'avantage d'être automatisables.

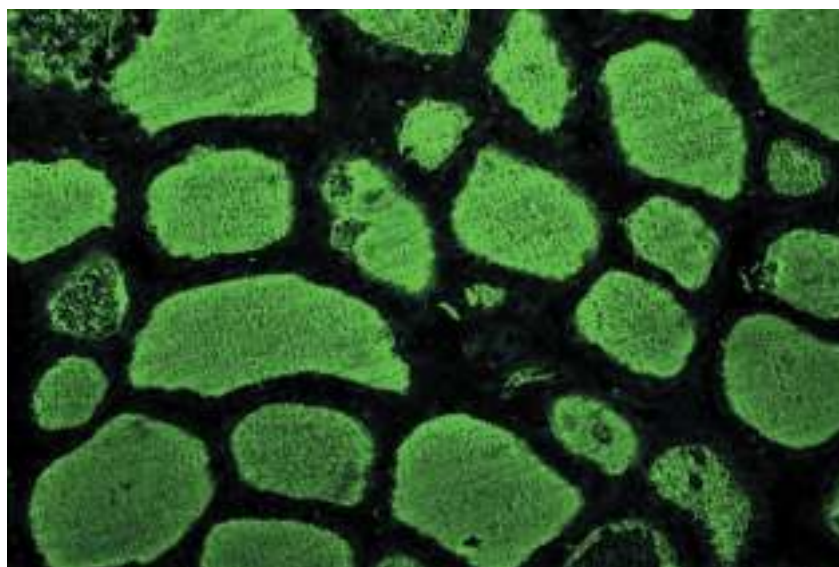


Figure 2 : IFI sur coupe de thyroïde : anticorps anti TG

2.2 ANTICORPS ANTI TPO

La TPO, composant majoritaire de l'antigène anciennement appelé microsome thyroïdien est une enzyme glycosylée transmembranaire d'environ 120 kDa se trouvant au pôle apical des cellules des follicules thyroïdiens.

Les anti TPO sont détectés par techniques d'immunofluorescence indirecte sur coupes de thyroïdes de singe où ils donnent une fluorescence cytoplasmique des thyrocytes (fig 3), ils peuvent être aussi recherchés par techniques immunoenzymatiques utilisant de la TPO purifiée (à partir de thyroïde humaine) ou recombinante.

Ces auto-anticorps apparaissent précocement après des lésions tissulaires de la thyroïde et sont plus fréquents chez la femme ainsi que chez des sujets vivant dans des zones de carence en iode.

Ils peuvent avoir une activité toxique par inhibition de l'activité de l'enzyme, ou par lyse cellulaire par un phénomène d'ADCC ou par activation de la voie classique du complément.

Leur dépistage peut être utile pour le diagnostic de thyroïdite de Hashimoto ou de thyroïdite atrophique où ils existent pratiquement dans 100 % des cas. Leur présence est fréquente dans la maladie de Basedow (près de 75 % des cas). Leur présence en début de grossesse a une forte valeur prédictive de thyroïdite du post-partum. Ils ont un intérêt dans la recherche de polyendocrinopathies ou avant la mise sous certains traitements comme l'amiodarone ou l'interféron susceptibles de révéler une pathologie thyroïdienne latente.

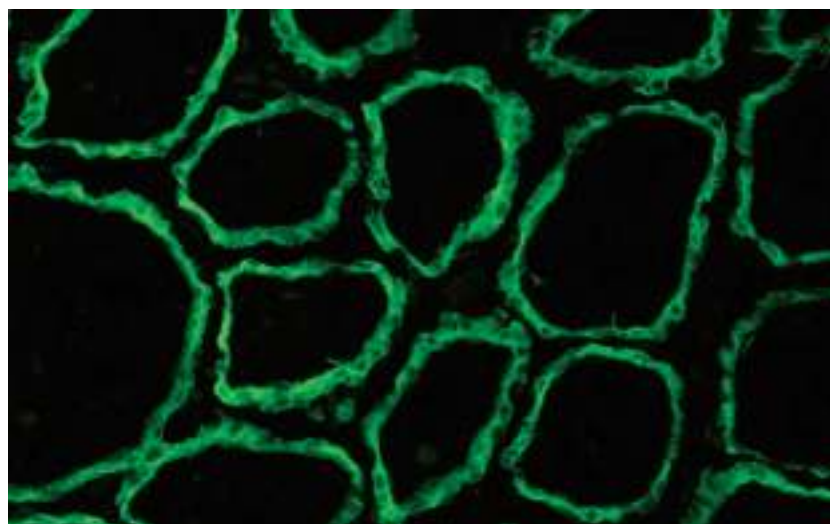


Figure 3 : IFI sur coupe de thyroïde : anticorps anti TPO

2.3 ANTICORPS ANTI RÉCEPTEUR DE LA TSH(R-TSH)

Le récepteur de la TSH est une protéine transmembranaire d'environ 100 kDa existant sur la membrane du thyrocyte au niveau du pôle basal. On retrouve aussi une expression de ce récepteur dans les tissus intraorbitaires. Les auto-anticorps anti R-TSH reconnaissent des épitopes conformationnels au niveau du domaine extracellulaire responsable de la fixation de l'hormone. Ils ont des effets différents en fonction des régions du récepteur reconnues. Ainsi, ils peuvent avoir des effets stimulants ou bloquants ou même n'en avoir aucun.

Les techniques de détection radio-immunologiques basées sur une compétition avec de la TSH radio-marquée vis-à-vis de récepteurs (d'abord d'origine porcine, bovine puis humaine) sont des méthodes très sensibles, mais qui ne préjugent pas de l'activité des anticorps. Elles sont actuellement supplantées par des techniques immuno-enzymatiques plus faciles à utiliser.

Dans la maladie de Basedow, leur fréquence est d'environ 95 %, leur action est essentiellement stimulante pour les thyrocytes, rendant compte de l'hyperthyroïdie observée. On peut les voir dans environ 10 % des thyroïdites de Hashimoto.

L'intérêt clinique de leur recherche reste limité au diagnostic étiologique d'une hyperthyroïdie ou en cas de présentation clinique atypique (notamment en cas d'absence de signes oculaires). Leur dosage peut être informatif avant l'arrêt du traitement ou après thyroïdectomie, un taux élevé pouvant faire craindre une rechute précoce.

En cas de grossesse, ils peuvent être étudiés régulièrement afin d'évaluer le risque de dysthyroïdie chez le fœtus du fait de leur passage transplacentaire.

3. DIABETE AUTOIMMUN :

Le diabète insulino-dépendant (DID) dit de type I est une maladie auto-immune caractérisée par la disparition de la sécrétion d'insuline en raison de la destruction des cellules β par des lymphocytes T qui infiltrent les îlots pancréatiques.

L'apparition de nombreux auto-anticorps, qui sont le reflet de la destruction des îlots a fait l'objet de nombreuses études depuis la description par Bottazzo en 1974 des ICA (islet-cell antibodies) qui se fixent sur les îlots. Ces auto-anticorps sont décelables dans la phase asymptomatique du DID et représentent donc des outils de dépistage de la maladie.

3.1 LES ANTICORPS ANTI –ÎLOTS DU PANCRÉAS (ICA)

Ils réagissent avec les cellules β des îlots, mais aussi parfois avec une intensité moindre avec les cellules α à glucagon, δ à somatostatine. La mise en évidence des ICA se fait par IFI sur coupes à congélation de pancréas soit de primates, soit humains.

Les ICA apparaissent dans la phase préclinique du DID (jusqu'à 5 ans avant son installation) et leur valeur prédictive est d'autant plus forte que leur titre est élevé. Les ICA sont détectés dans 70-80 % des cas de DID et chez les proches parents des sujets atteints (10 %)

3.2 LES AUTO-ANTICORPS ANTI –INSULINE (IAA)

Ils ont été mis en évidence en 1983 par Palmer et coll chez 25 % de patients porteurs de DID. Ils sont présents dans le sérum au moment du diagnostic avant toute insulinothérapie. Les méthodes utilisées doivent tenir compte du fait qu'en phase préclinique, il existe une sécrétion endogène résiduelle d'insuline, celle-ci peut se combiner aux anticorps anti insuline et former des complexes immuns. Actuellement, les méthodes radio immunologiques sont de plus en plus remplacées par des techniques immuno enzymatiques utilisant de l'insuline humaine recombinante.

Les anti insuline sont découverts dans 40 à 80 % des DID.

3.3 LES AUTO-ANTICORPS ANTI GAD

Leur mise en évidence remonte en 1982 lorsque Baekkeskov a montré que les sérums d'enfants atteints de DID précipitaient une protéine de 64 kDa extraite d'un lysat d'îlots de pancréas. Ces anticorps étaient présents chez 80 % des enfants diabétiques récemment diagnostiqués, mais aussi durant la phase asymptomatique. Cette protéine a ensuite été identifiée comme étant une enzyme, la glutamate décarboxylase (GAD).

Deux isoformes sont présentes dans l'organisme GAD I (67 kDa) et GAD II (65 kDa), cette dernière étant présente dans les cellules du pancréas alors que les 2 isoformes sont présentes dans le système nerveux central.

Récemment, il est possible de produire la GAD recombinée par génie génétique. La technique la plus utilisée consiste à incuber les sérums avec la GAD65 radiomarquée (recombinante humaine), puis les complexes GAD/anti GAD formés ont précipités. Après centrifugation et élimination du surnageant, la radioactivité du précipité est proportionnelle à la concentration d'auto-anticorps anti GAD. Il existe aussi sur le marché des méthodes ELISA disponibles pour la recherche des anti GAD 65, ce qui permet d'offrir une alternative aux techniques radioimmunologiques d'utilisation nettement plus difficile.

- Ces auto-anticorps sont trouvés dans 65-85% des DID, dans 70-95 % des cas de LADA (latent autoimmune diabetes in adults) et fréquemment chez les apparentés de premier degré de sujets diabétiques où ils peuvent précéder l'installation de la maladie de plusieurs années.

3.4 LES ANTI - IA -2

Ces anticorps ont été découverts durant le début des années 90. L'antigène IA2 (insulinoma-associated protein 2) est une enzyme de 105 kDa de la famille des protéines tyrosine phosphatase (PTP). Constituée de 3 domaines, extracellulaire, transmembranaire et intracellulaire, l'IA2 jouerait un rôle important au niveau de l'activité du récepteur de l'insuline en contrôlant sa phosphorylation. Ces différents fragments de l'IA-2 ont été clonés et sont utilisés pour la recherche des auto-anticorps qui se fait par technique radioimmunologique ou plus récemment par ELISA, tout aussi sensible. Ils sont découverts dans 50-75 % des cas de DID ou dans 11 % des cas de LADA, de même que chez des sujets sains apparentés.

Des protéines de fusion IA2-GAD65 ont été produites pour méthode ELISA ce qui permet pour un même sérum de rechercher les anti IA2 et les anti GAD 65, ce qui en fait un excellent test de dépistage afin d'identifier les sujets à risque élevé de DID.

En conclusion la mise en évidence de ces divers anticorps est utile à la confirmation d'un diagnostic de DID, mais elle est nettement plus intéressante dans la prédiction de cette affection chez les apparentés.

PATHOLOGIE THYROIDIENNE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir les moyens d'exploration anatomopathologique en pathologie thyroïdienne en précisant leur apport et leurs limites.
2. Distinguer sur des éléments anatomopathologiques les thyroïdites chroniques primitives
3. Définir et classer un goitre dystrophique
4. Décrire les aspects macroscopiques et histologiques d'une maladie de Basedow
5. Décrire les caractéristiques anatomo-cliniques des carcinomes bien différenciés de souche folliculaire de la thyroïde
6. Décrire les caractéristiques anatomo-cliniques du carcinome anaplasique de la thyroïde
7. Préciser les voies de dissémination des carcinomes thyroïdiens et leurs pronostics respectifs
8. Décrire les caractéristiques anatomo-cliniques du carcinome médullaire de la thyroïde

Pré requis

Physiologie et histologie de la glande thyroïde

Anatomie de la glande thyroïde

Ouvrages et revues à consulter

1. Classification (OMS 2017) des tumeurs des organes endocriniens.
2. Berger N, Borda A. pathologie thyroïdienne, parathyroïdienne et surrénalienne. Sauramps Médical, France, 2010.
3. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Haugen, Alexander, et al., Thyroid. Jan 2016, 26(1): 1-133.
- 4- Un CD interactif comportant des exercices d'évaluation formative est disponible à la médiathèque de la faculté.

INTRODUCTION

Les lésions thyroïdiennes sont fréquentes ; la prévalence des nodules thyroïdiens est évaluée cliniquement entre 4 à 7% et échographiquement entre 19 et 67%. La grande majorité de ces nodules (près de 95%) est bénigne. Parmi les lésions malignes, le carcinome papillaire est le plus fréquent et il est de bon pronostic. L'un des enjeux majeurs en pathologie tumorale thyroïdienne est d'isoler les nodules malins à opérer des nodules bénins à ne pas opérer. Le couple échographie-cytoponction représente un outil de tri performant.

1. MOYENS D'ETUDE DES LESIONS THYROÏDIENNES

1.1 DIAGNOSTIC PRÉOPÉRATOIRE

1.1.1 L'échographie

Elle précise :

- o Les caractéristiques du nodule et des ganglions cervicaux.
- o La catégorie d'évaluation : TI-RADS 0 à 5 (au moins du nodule le plus péjoratif) (Voir tableau dans la partie annexe 1)

1.1.2 La cytoponction à l'aiguille fine

Il s'agit de la méthode diagnostique la plus sensible pour la sélection des patients à opérer.

• Indications de la cytoponction (adaptée des recommandations ATA 2016) :

La cytoponction est indiquée pour les nodules de plus de 1 cm TI-RADS 4 et 5 ; pour les nodules de plus de 1,5 cm TI-RADS 3 et pour les nodules de plus de 2 cm pour les TI-RADS 2 (sauf forme purement kystique). Pour les nodules infra-centimétriques la cytoponction est discutée en fonction des signes associés tels qu'une extension extra-thyroïdienne (juxta-capsulaire ou adénopathie).

• Prélèvement :

La ponction du nodule doit être pratiquée par un préleveur expérimenté. Ce geste s'effectue idéalement sous contrôle échographique. (La technique de cytoponction est détaillée dans la partie (annexe 2)

La cytologie conventionnelle demeure la technique de référence. L'association à la cytologie en milieu liquide est recommandée et complémentaire.

• Compte-rendu cytologique

Il est recommandé d'utiliser la terminologie du Système Bethesda/NCI 2010 pour l'interprétation morphologique de la cytologie thyroïdienne.

| CATEGORIE | RISQUE DE MALIGNITE | CONDUITE A TENIR HABITUELLE |
|---|----------------------|--|
| 1 - Non diagnostique | Ne peut être précisé | Nouvelle ponction (sous écho à >3 mois) |
| 2 – Bénin | 0-3 % | Suivi clinique / échographique |
| 3 - Atypies de signification indéterminée ou lésion vésiculaire de signification indéterminée | 5- 15 % | Nouvelle ponction à 6 mois et corrélation avec échographie |
| 4 - Néoplasme ou tumeur vésiculaire / oncocytaire | 15-30 % | Lobectomie |
| 5 - Suspect de malignité | 60-75 % | Thyroïdectomie ou lobectomie |
| 6 – Malin | 97-99 % | Thyroïdectomie |

1.2 DIAGNOSTIC PER-OPÉRATOIRE

Il s'agit de l'**examen extemporané**. Son objectif est de fournir au chirurgien une information lui permettant de choisir immédiatement l'étendue de son geste pour assurer une chirurgie optimale qui évitera au patient une ré-intervention ou une chirurgie initiale abusive.

L'examen extemporané en pathologie thyroïdienne est pratiqué de façon courante.

Des renseignements cliniques informatifs doivent accompagner la demande d'examen extemporané : le résultat de la cytoponction thyroïdienne doit impérativement être inscrit sur le bon de demande de l'examen extemporané.

L'examen macroscopique de la lésion ainsi que la pratique d'un examen cytologique extemporané par empreintes cytologiques (simples appositions de la lame, « touch smear ») associées à un étalement sur lame du matériel de grattage de la tranche de section (« scrape smear ») sont une aide au diagnostic. La coupe congelée doit concerner à la fois la lésion et le tissu thyroïdien alentour pour comparer les noyaux et éliminer les altérations liées à la congélation, à l'origine de faux positifs. Il est habituellement performant pour les carcinomes papillaires et indifférenciés mais présente des limites pour le carcinome folliculaire) où l'invasion capsulaire et les embolus vasculaires peuvent ne pas être intéressés par le prélèvement en extemporané.

1.3 DIAGNOSTIC POST-OPÉRATOIRE

1.3.1 Prise en charge macroscopique des pièces de résection thyroïdiennes

Etape fondamentale qui se fait à l'état frais (lors d'un examen extemporané) ou après fixation: orientation de la pièce, description de sa forme, prise de la mesure et du poids, encrage des limites, dissection et inspection soigneuse de chaque tranche de section, analyse de la capsule et son échantillonnage.

Pour certaines lésions (NIFTP, voir plus loin dans le cours) l'inclusion de la capsule du nodule en totalité est indispensable pour poser le diagnostic.

1.3.2 Prise en charge microscopique

L'examen microscopique permet de distinguer les lésions et tumeurs bénignes des tumeurs malignes thyroïdiennes. En cas de malignité, le compte rendu anatomopathologique doit préciser le type histologique et les éléments pronostiques qui

doivent être pris en compte avant toute décision thérapeutique.

1.3.3 Immunohistochimie et biologie moléculaire

La technique d'immunohistochimie à l'aide des anticorps anti-Calcitonine et anti-ACE (antigène carcino-embryonnaire), anticorps anti-Thyroglobuline peut permettre de différencier les carcinomes de souche folliculaire du carcinome médullaire.

Les récentes études de biologie moléculaire ont mis en évidence différentes altérations génétiques : réarrangement de RT/PTC ou de TRK et mutation de BRAF dans le carcinome papillaire et mutation de RAS et PAX8/PPAR γ dans le cancer folliculaire.

2. LES LÉSIONS THYROÏDIENNES NON NEOPLASIQUES

Les lésions non néoplasiques de la thyroïde sont, de loin les plus fréquentes. Elles sont de type dystrophique ou inflammatoire.

2.1. PATHOLOGIE DYSTROPHIQUE

Les lésions dystrophiques se traduisent cliniquement par une hypertrophie diffuse ou nodulaire du corps thyroïde appelée goitre, s'accompagnant ou non de dysthyroïdie.

Quelque soit la cause de la stimulation thyroïdienne, les thyrocytes vont se multiplier et s'hypertrophier : ainsi le goitre se développe. Au début de son évolution, il s'agit d'un goitre diffus, partiellement ou totalement réversible. Si la stimulation persiste assez longtemps, le goitre devient nodulaire et généralement irréversible.

2.1.1 Goitre avec hyperthyroïdie (goitre toxique diffus auto-immun ou maladie de Graves-Basedow)

Maladie auto-immune spécifique du corps thyroïde, en relation avec la production d'auto-anticorps à activité stimulatrice, responsable de manifestations cliniques d'hyperthyroïdie.

Macroscopiquement, le goitre est diffus, symétrique, son poids est rarement supérieur à 60g. La tranche de section est rougeâtre, charnue, fortement lobulée.

Au cours de la phase active de la maladie de Basedow, l'examen microscopique montre un parenchyme thyroïdien présentant une accentuation de la lobulation, une hyper-vascularisation et des signes d'hyperactivité fonctionnelle.

2.1.2 Goitre multinodulaire (hyperplasie multinodulaire ou goitre multiadénomateux)

Définition : hyperplasie thyroïdienne avec aspect nodulaire.

- Le GMN sporadique avec euthyroïdie : la variété la plus fréquente, mais d'étiologie indéterminée.
- Le GMN endémique avec hypothyroïdie : lié à un déficit en apport iodé observé dans les régions montagneuses. L'augmentation du volume glandulaire est liée à la production réactionnelle de TSH hypophysaire.

Macroscopiquement, la glande est volumineuse (200 gr à 1 kg) et peut s'étendre dans le médiastin supérieur réalisant un goitre plongeant. A la coupe, elle est constituée de multiples nodules de taille variable et brillants donnant un aspect dit colloïde.

Microscopiquement, les nodules sont séparés par de fins septas fibreux et sont constitués de vésicules thyroïdiennes hyperplasiques, de grande taille, occupées par une abondante colloïde, responsable de l'aspect macroscopique.

2.1.3 Goitre dyshormonogénétique

Goitre rare de la période néonatale lié à un déficit congénital en certaines enzymes du métabolisme thyroïdien (insensibilité à la TSH, déficit du transfert de l'iode ou des hormones, du couplage hormonal ...)

2.2 PATHOLOGIE INFLAMMATOIRE

On distingue dans ce cadre les thyroïdites infectieuses, aiguës et granulomateuses, extrêmement rares et les thyroïdites, spécifiques de la glande thyroïde : thyroïdite lymphocytaire, la plus fréquente, thyroïdite de De Quervain et thyroïdite de Riedel.

2.2.1 Thyroïdites aiguës

Affection inflammatoire le plus souvent suppurée d'origine infectieuse.

Elles sont rares et entrent habituellement dans le cadre d'une pathologie infectieuse grave généralisée ou limitée à la sphère ORL, ou d'un traumatisme de la région cervicale avec plaie ouverte. Elles surviennent généralement sur un terrain débilisé (malnutrition, immunodépression) et sont le plus souvent dues à des germes pyogènes (staphylocoque, streptocoque, pneumocoque:...), plus rarement à des agents viraux (cytomégalovirus,...) ou mycosiques.

2.2.2 Thyroïdites chroniques primitives

Elles constituent un groupe de lésions consécutives à une inflammation chronique non infectieuse de la glande thyroïde,

responsables d'une fibrose mutilante et d'un état d'hypothyroïdie.

2.2.2.1 Thyroïdite lymphocytaire de HASHIMOTO

Maladie d'origine auto-immune qui survient préférentiellement chez la femme de plus de 40 ans.

Macroscopie : la glande est augmentée de volume, de consistance ferme. A la coupe, son aspect est blanchâtre ou jaunâtre et légèrement lobulé.

Microscopie : présence d'un abondant infiltrat lymphoïde interstitiel comportant de volumineux follicules lymphoïdes à centre germinatif.

Une transformation oncocytaire des cellules thyroïdiennes est associée. L'infiltrat lymphocytaire détruit et remplace progressivement les vésicules thyroïdiennes.

L'évolution de cette thyroïdite peut être émaillée par l'apparition d'une tumeur maligne : lymphome du MALT, carcinome papillaire, tumeur oncocytaire...

2.2.2.2 Thyroïdite granulomateuse de DE QUERVAIN ou thyroïdite subaigüe

Cette affection rare représente 3% de toute la pathologie thyroïdienne. Elle est d'origine indéterminée et touche principalement la femme d'âge moyen. Le début est insidieux ou succède à une rhinopharyngite. Il apparaît un petit goitre douloureux avec parfois une hyperthyroïdie. Sous traitement anti-inflammatoires la guérison survient en quelques semaines sans séquelles.

Macroscopie : la glande est irrégulièrement augmentée de volume, blanchâtre et ferme à la coupe.

Microscopie : les vésicules thyroïdiennes sont englobées et détruites par des granulomes macrophagiques comportant des cellules géantes multinucléées dont le cytoplasme contient des restes de substance colloïde.

2.2.2.3 Thyroïdite fibreuse de RIEDEL

Processus fibreux et inflammatoire intense de la thyroïde et des tissus cervicaux adjacents. Lésion très rare (0.05%) qui survient chez l'adulte avec une prédominance masculine. Cliniquement, elle réalise une infiltration cervicale compressive et dyspnéïsante. Son origine est inconnue, mais des auto-anticorps anti-thyroïdiens sont souvent présents.

Macroscopie : la glande est de taille normale ou atrophique, remplacée par un tissu blanchâtre, de consistance ligneuse qui dépasse la loge thyroïdienne, infiltre les tissus mous de voisinage en englobant la trachée et l'œsophage, simulant une tumeur maligne.

Microscopie : le parenchyme glandulaire est détruit et remplacé par une fibrose collagène épaisse qui peut renfermer quelques follicules lymphoïdes.

3. PATHOLOGIE Tumorale de la Thyroïde

Le cancer thyroïdien est rare avec un taux d'incidence standardisée de 3,5% chez la femme et 1% chez l'homme (selon le registre des cancers nord-Tunisie 2004-2006). Il est rare chez l'enfant et fréquent chez la femme entre 30 et 40 ans.

Parmi les facteurs environnementaux incriminés, les radiations ionisantes jouent un rôle important (confirmé après l'accident de Tchernobyl).

Ces cancers sont dominés par les carcinomes dont plus de 90% dérivent des cellules folliculaires (= vésiculaires) et 4 à 10% proviennent des cellules C. Les tumeurs conjonctives et les lymphomes sont rarissimes. Les carcinomes bien différenciés de souche folliculaire (carcinome papillaire et carcinome folliculaire) sont de loin les tumeurs malignes de plus fréquentes de la thyroïde (en représentant plus de 85%). Ces tumeurs se caractérisent par leur captation à l'iode radioactif et par leur bon pronostic.

3.1 CLASSIFICATION DES TUMEURS DE LA THYROÏDE :

La dernière classification en vigueur est celle de l'OMS 2017 :

▣ Les tumeurs thyroïdiennes de souche folliculaire

o Les adénomes

o Les tumeurs folliculaires encapsulées

▣ Les tumeurs de potentiel de malignité incertain

▣ Les NIFTP

o Le carcinome papillaire

o Le carcinome folliculaire

- o Le carcinome oncocyttaire
- o Le carcinome peu différencié
- o Le carcinome anaplasique
- ▣ Le carcinome médullaire de la thyroïde
- ▣ Les autres tumeurs thyroïdiennes : lymphomes, tératome, métastases...

3.2 LES TUMEURS THYROÏDIENNES DE SOUCHE FOLLICULAIRE

3.2.1 Les adénomes

L'adénome est défini comme une tumeur bénigne, encapsulée, non invasive présentant une différenciation folliculaire et dépourvue d'atypies nucléaires caractéristiques du carcinome papillaire.

3.2.2 Les tumeurs folliculaires encapsulées

Ce groupe a été individualisé dans la dernière classification OMS 2017. Il regroupe deux entités :

- Les NIFTP (tumeur folliculaire non invasive avec noyaux de carcinome papillaire) : C'est une tumeur encapsulée (ou très bien limitée sans véritable capsule), d'architecture folliculaire avec les caractéristiques nucléaires d'un carcinome papillaire (décrit plus loin dans le cours). L'absence d'infiltration de la capsule ou d'angio-invasion est indispensable au diagnostic d'où la nécessité de l'examen de la totalité de la capsule lésionnelle pour s'en assurer. Cette lésion est presque toujours indolente à très faible risque de métastases locorégionales ou à distance.

- Les tumeurs de potentiel de malignité incertain :

C'est une tumeur encapsulée présentant une différenciation folliculaire avec ou sans atypies nucléaires de type papillaire mais où on observe une infiltration incomplète de la capsule lésionnelle et/ou un doute sur une angio-invasion. Différents niveaux de coupe et une inclusion en totalité de la capsule lésionnelle sont nécessaires.

3.2.3 Le carcinome papillaire

Le carcinome papillaire représente près de 80% des carcinomes thyroïdiens.

La forme classique : est définie par l'OMS comme une tumeur typiquement constituée de papilles associées ou non à des vésicules avec des cellules comportant des critères nucléaires caractéristiques.

La taille de la tumeur est très variable, pouvant aller de la petite lésion de moins de 1 mm à 10 cm ou plus (la moyenne est de 2 à 4 cm). L'aspect typique est celui d'une tumeur mal limitée de forme grossièrement nodulaire ou étoilée, infiltrant le parenchyme de voisinage. Elle est blanc-grisâtre et ferme, à centre scléreux. Elle peut être encapsulée ou kystique. La multifocalité s'observe dans 20% des cas.

Microscopiquement, la forme classique du carcinome papillaire est constituée en proportion variable de papilles, de vésicules ou de travées. Les papilles correspondent à des végétations en doigts de gant constituées par un axe conjonctivo-vasculaire et d'une bordure épithéliale unistratifiée. Les cellules tumorales peuvent être cubiques, cylindriques basses ou polyédriques. Les atypies nucléaires caractéristiques du carcinome papillaire sont :

- L'augmentation de la taille nucléaire : quasi constante
- La clarification du noyau (aspect en verre dépoli) : inconstante
- La superposition ou chevauchement nucléaire
- L'irrégularité de contour du noyau (image en croissant de lune) : constante
- Les incisures (aspect en grains de café) : quasi constante
- Les pseudo-inclusions : très caractéristiques, présentes dans 50% des cas

Le stroma : comporte une fibrose dense de siège central responsable de l'aspect étoilé. Les calcifications sont fréquentes d'aspect lamellaires appelées calcosphérites ou psammomes, spécifiques mais inconstantes (40 à 50%) quasi constante.

Les variantes fréquentes du carcinome papillaire

- Le micro-carcinome papillaire : défini par l'OMS comme une tumeur de taille ≤ 1 cm de grand axe.
- La variante folliculaire :

C'est une variante constituée exclusivement de vésicules. Deux principaux sous types sont décrits : la forme infiltrante dont l'évolution est comparable à celle de la forme classique du carcinome papillaire et la forme encapsulée. Cette dernière correspond à une tumeur encapsulée d'architecture folliculaire avec les caractéristiques nucléaires d'un carcinome papillaire classique et montrant (à la différence avec les NIFTP) des signes d'invasion : effraction capsulaire et/ou embole vasculaire.

Les variantes plus agressives qu'un carcinome papillaire classique

- La variante à cellules hautes du carcinome papillaire

C'est une variante rare (8-18% des CPT) potentiellement agressive, caractérisée par une prédominance (plus de 30%) de cellules tumorales dont la hauteur est de 2-3 fois leur largeur, qui garde les caractéristiques nucléaires de CPT classique. Cette variante est associée à un risque accru de récurrence et à une survie plus courte en comparaison au CPT classique. Il faut signaler la présence d'une composante de ce type même minoritaire, car celle-ci peut aggraver le pronostic.

- La variante sclérosante diffuse du carcinome papillaire

C'est une variante très rare (3% des carcinomes papillaires), souvent observée chez les patients jeunes (<30 ans au moment du diagnostic) qui se caractérise par l'envahissement d'au moins la totalité d'un lobe voire la totalité de la thyroïde, une importante angio-invasion lymphatique, des calcosphérites disséminées, un contexte de thyroïdite lymphocytaire de type Hashimoto, une sclérose diffuse et une métaplasie malpighienne.

Il existe des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic initial dans quasiment tous les cas des métastases à distance (surtout pulmonaires) dans 10 à 15 % des cas. Le pronostic reste bon malgré tout, compte tenu de l'âge jeune et de la captation élevée de l'iode radioactif.

3.2.4 Le carcinome folliculaire (vésiculaire)

Définition : Le carcinome vésiculaire est défini par l'OMS comme une tumeur épithéliale maligne, de souche vésiculaire, ne comportant pas les critères nucléaires du carcinome papillaire.

Epidémiologie : Il représente 5 à 15 % des carcinomes de la thyroïde et survient avec prédilection chez la femme.

Trois formes sont décrites :

- ☐ La forme à invasion minime de bon pronostic
- ☐ La forme encapsulée avec angioinvasion
- ☐ La forme massivement invasive

Macroscopie : Le carcinome folliculaire simule le plus souvent un adénome. Il se présente sous forme d'une masse arrondie de plus de 1 cm avec une capsule fibreuse épaisse. La forme massivement invasive présente une capsule irrégulière, avec des zones de déhiscence.

Microscopie : L'architecture peut être polymorphe. Le diagnostic de malignité repose sur la mise en évidence d'une invasion. Les cellules tumorales ne présentent pas les atypies nucléaires caractéristiques du carcinome papillaire.

- ☐ La forme à invasion minime correspond à est une prolifération folliculaire encapsulée montrant une ou plusieurs effractions capsulaires et sans angioinvasion.
- ☐ La forme encapsulée avec angioinvasion correspond à est une prolifération folliculaire encapsulée où l'on observe des embolus vasculaires au niveau de la capsule ou au-delà qu'ils soient associés ou non à des effractions capsulaires
- ☐ La forme massivement invasive correspond à est une prolifération folliculaire infiltrant largement le parenchyme thyroïdien souvent associée à de nombreux embolus vasculaires.

Evolution et pronostic : Actuellement, on estime que le degré d'invasion vasculaire est un facteur pronostique important. Les lésions encapsulées avec une infiltration capsulaire minime (indépendamment de leur taille) sont des lésions de pronostic excellent; en revanche, s'il existe une invasion vasculaire importante le risque de récurrence et de métastase à distance est très élevé.

Contrairement aux carcinome papillaire de type classique, l'invasion vasculaire des carcinomes folliculaires concerne les vaisseaux sanguins plutôt que les vaisseaux lymphatiques donc les métastases touchent plutôt les poumons, les os, et moins souvent le cerveau, ceci même s'il s'agit de tumeurs de petite taille.

3.2.5 Le carcinome oncocytaire

Cette forme était considérée par l'OMS 2004 comme une variante de carcinome folliculaire (les mêmes critères de malignité : embole vasculaire et effraction capsulaire). Il existe cependant des différences dans le comportement biologique (moins d'avidité à l'iode radioactif) avec plus de risque de métastases ganglionnaires et un risque de mortalité plus élevé. C'est pourquoi le carcinome oncocytaire a été identifié comme une entité à part dans l'édition OMS 2017.

L'aspect oncocytaire est lié à l'accumulation de mitochondries en raison d'une mutation des gènes mitochondriaux ou d'une anomalie de l'ADN cellulaire qui code pour des enzymes mitochondriales.

3.2.6 Le carcinome peu différencié

Définition : Carcinome de souche vésiculaire, qui occupe, tant sur le plan morphologique qu'évolutif une position intermédiaire entre les carcinomes différenciés (carcinome papillaire et carcinome folliculaire) et le carcinome anaplasique (indifférencié)

Epidémiologie : Il représente environ 4% des cancers thyroïdiens, et touche les des sexes d'âge moyen 55 à 60 ans.

Macroscopie : La taille est supérieure à celle des carcinomes différenciés (3 à 5 cm). A la coupe, la tumeur est solide, blanc-grisâtre ferme ou friable, parsemée de foyers de nécrose. L'encapsulation est variable, souvent incomplète, avec présence de massifs tumoraux satellites dans le parenchyme adjacent.

Histologie : Les critères diagnostiques sont :

- ☐ Une architecture solide/trabéculaire/insulaire
- ☐ Des noyaux dépourvus de caractéristiques nucléaires du CP
- ☐ Indexe mitotique > 3/10 champs
- ☐ Nécrose tumorale

Evolution et pronostic : Les récurrences locales et l'envahissement ganglionnaire sont fréquents. Les métastases à distance sont caractéristiques. Environ 20% des malades se présentent à un stade d'emblée métastatiques (poumon, os, cerveau, peau foie). La survie à 5 ans est de 50%.

3.2.7 Le carcinome anaplasique (carcinome indifférencié)

Les carcinomes anaplasiques de la thyroïde sont des tumeurs malignes indifférenciées développées à partir des cellules folliculaires.

Ils représentent environ 1,6 % des cancers de la thyroïde. Ils prédominent largement chez les sujets âgés avec une légère prédominance féminine.

Ils peuvent survenir de novo mais une bonne partie des carcinomes anaplasiques semble résulter de la dédifférenciation d'un carcinome papillaire ou folliculaire.

La majorité des cancers anaplasiques se révèle par la transformation rapide ou explosive d'un goitre ancien : augmentation de volume, douleurs, compression trachéale, dysphonie, précédant souvent la dysphagie. La disparition de la mobilité de la masse tumorale lors de la déglutition, l'envahissement cutané ou ganglionnaire, le retentissement sur l'état général signent d'emblée la gravité de la situation.

Macroscopiquement, la tumeur est infiltrante, invasive, remaniée par des zones hémorragiques et nécrotiques.

Microscopiquement, la tumeur est constituée par la prolifération de cellules fusiformes, polygonales ou géantes présentant des atypies cytonucléaires très marquées.

La présence d'un contingent cellulaire différencié est habituelle dans les cancers anaplasiques, ce qui plaide en faveur de la transformation d'un cancer différencié. À l'inverse, le diagnostic de cancer anaplasique doit être retenu dès qu'un contingent de cellules indifférenciées est présent dans un carcinome papillaire ou folliculaire.

Le carcinome anaplasique est une des tumeurs les plus agressives de l'organisme (le temps de doublement de la tumeur est extrêmement court). Il réalise une tuméfaction cervicale compressive de croissance rapide avec des métastases cervicales et viscérales dans 1/3 des cas. La survie à 5 ans varie de 0 à 10%.

3.3 LE CARCINOME MÉDULLAIRE DE LA THYROÏDE

Le carcinome médullaire se développe à partir des cellules parafolliculaires à calcitonine (cellules C) et entre de ce fait dans le cadre des tumeurs du Système Endocrinien Diffus. Elle représente moins de 10% des tumeurs malignes de la glande thyroïde.

Le carcinome médullaire est le plus souvent sporadique, par opposition à ses formes familiales qui représentent 20 à 30% des cas (transmission autosomique dominante). Ces formes familiales peuvent alors entrer dans le cadre d'un syndrome des Néoplasies Endocriniennes Multiples (NEM II et NEM III), s'associant à des tumeurs de la surrenale, des parathyroïdes....

Macroscopie : La tumeur est typiquement arrondie et non encapsulée, ferme et blanchâtre de taille variée, allant de quelques mm à plusieurs cm et siégeant au niveau de la jonction tiers supérieur-tiers moyen du lobe (localisation des cellules C). Plus rarement elle peut réaliser une tumeur de grande taille envahissant une grande partie ou la totalité de la glande.

Microscopie : Le carcinome médullaire se caractérise par une prolifération des cellules tumorales de type C.

Les cellules sont petites, arrondies ou un peu allongées, formant des lobules et des travées séparés par un riche réseau capillaire.

Le stroma tumoral est fibro-hyalin, abondant et contient des dépôts amyloïdes. Dans les formes familiales, la tumeur s'associe à une hyperplasie des cellules C dans le reste du parenchyme glandulaire.

A l'examen immunohistochimique, les cellules tumorales sont marquées par l'anticorps anti-Calcitonine et anti-ACE (antigène carcino-embryonnaire) et sont négatives avec les anticorps anti-Thyroglobuline.

Les formes familiales s'accompagnent d'une hyperplasie des cellules C qu'il faudra rechercher dans le lobe controlatéral au niveau de la jonction tiers supérieur-tiers moyen par la technique d'immunohistochimie.

Evolution et pronostic : La survie globale du carcinome médullaire de la thyroïde est plus faible que celle des carcinomes bien différenciés de souche folliculaire avec une survie à 5 de 80% et à 10 ans de 70%.

Etant donné que le carcinome médullaire provient des cellules C, ne captant pas l'iode, le traitement est essentiellement chirurgical et le traitement par l'iode radioactif n'est pas indiqué.

3.4 AUTRES TUMEURS THYROÏDIENNES

Le lymphome thyroïdien est rare (1 à 5% des tumeurs de la thyroïde). C'est l'apanage de la femme de 60 à 65 ans. Il se développe généralement sur des lésions auto-immunes préexistantes comme la thyroïdite de Hashimoto. La majorité sont des lymphomes diffus à grandes cellules B (75%), développés de novo ou par transformation d'un lymphome MALT.

Les tumeurs conjonctives sont exceptionnelles : angiosarcome, léiomyome, léiomyosarcome, schwannome, paragangliome, tumeur fibreuse solitaire....

ANNEXES

ANNEXES 1

• Signification du score TI-RADS

| SCORE TI-RADS | SIGNIFICATION | RISQUE DE MALIGNITE (%) |
|------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 1 | EXAMEN NORMAL | |
| 2 | BENIN | ≈ 0 |
| 3 | TRES PROBABLEMENT BENIN | 0.25 |
| 4A | FAIBLE SUSPISCION DE MALIGNITE | 6 |
| 4B | FORTE SUSPISCION DE MALIGNITE | 69 |
| 5 | PRATIQUEMENT CERTAINEMENT MALIN | ≈ 100 |

ANNEXES 2 : TECHNIQUE DE LA CYTOPONCTION THYROÏDIENNE

Une cytoponction est réalisée idéalement sous échoguidage. Elle peut être réalisée sans écho guidage pour nodules superficiels palpables en immobilisant le nodule entre deux doigts.

Elle est réalisée avec une aiguille de 23G ou 25G. L'aiguille est placée perpendiculairement dans le nodule. La remonté du liquide ganglionnaire se fait par capillarité en faisant des mouvements de va et vient sans aspiration. L'aiguille est retirée et le produit de ponction est projeté à l'aide d'une seringue préalablement remplie d'air sur une lame sèche et étalé à l'aide d'une autre lame sans trop appuyer.

2 à 3 ponctions par nodule sont à effectuer. Les lames sont rapidement acheminées au service d'anatomie et de cytologie pathologiques.

ANNEXES 3 : CLASSIFICATION TNM 2017 DES CANCERS THYROÏDIENS

| Classification TNM des cancers thyroïdiens | |
|--|---|
| Tumeur | T1 : < 2cm, intrathyroïdienne (T1a < 1 cm, T1b 1 à 2 cm) |
| | T2 : 2 à 4 cm, intrathyroïdienne |
| | T3 : > 4 cm ou invasion extra-thyroïdienne minime |
| | T4 : extension extra-thyroïdienne large T4a tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent, T4b : envahissement pré-vertébral ou carotidien) |
| Ganglion | N0 : absence d'envahissement |
| | N1a : envahissement du secteur VI |
| | N1b : envahissement latéro-cervical ou médiastinal |
| Métastase | M0 : absence de métastase à distance |
| | M1 : présence de métastase à distance |

PATHOLOGIE DE L'HYPOPHYSE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Citer les principales lésions responsables d'une insuffisance hypophysaire.
2. Décrire les principaux éléments lésionnels de l'hypophyse au cours du syndrome de Sheehan.
3. Classer les adénomes hypophysaires selon les critères macroscopiques.
4. Enumérer les types fonctionnels des adénomes hypophysaires sécrétant et préciser leurs principaux caractères morphologiques.
5. Citer les 2 groupes d'adénomes non sécrétants identifiés sur les critères cyto-fonctionnels.
6. Enumérer les principales complications non endocriniennes des adénomes anté-hypophysaires.
7. Décrire brièvement le craniopharyngiome.
8. Préciser les 2 types d'hyperplasie réactionnelle hypophysaire.

Connaissances pré-requises :

- Module d'histologie : glande hypophyse.
- Module d'anatomie : système nerveux central.

Activités d'apprentissage :

- Anatomie pathologique f.Cabanne, j.L.Bonenfant, ed. Maloine.
- Ackerman's surgical pathology j. Rosaï, vol 2, ed. Mosby.

INTRODUCTION

- Les lésions de la glande hypophyse sont de natures diverses, mais elles sont principalement représentées par les pathologies vasculaire et tumorale.
- Les affections qui s'accompagnent d'une augmentation ou d'une diminution de la production des hormones hypophysaires ont un retentissement sur les glandes effectrices « secondaires » et même sur les organes cibles de ces dernières.
- La pathologie néoplasique de l'antéhypophyse, dominée par les tumeurs bénignes peut s'accompagner d'un retentissement local, général ou les deux à la fois. Le diagnostic précoce de ces lésions permet d'éviter l'installation de complications graves.

La classification actuelle des tumeurs anté-hypophysaires repose sur l'identification de la structure et de la fonction des cellules tumorales et a bénéficié notamment de l'apport de l'immunohistochimie qui a permis une meilleure compréhension des propriétés fonctionnelles des adénomes sécrétants et non sécrétants.

INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE

I-INFLAMMATIONS:

- 1) **Les inflammations aiguës** : Les infections hypophysaires aiguës d'origine bactérienne sont rares. Elles peuvent être dues à une méningite purulente, une otite moyenne ou une thrombophlébite du sinus caverneux.
- 2) **Les inflammations Chroniques** :
 - a) **Inflammations Granulomateuses** : Peuvent être attribuables à la tuberculose ou à une infection fongique. La sarcoïdose et la syphilis ont été décrites. La glande est le siège de lésions granulomateuses épithélioïdes et géantocellulaires.
 - b) **Hypophysite auto-immune (appelée hypophysite lymphocytaire)** : elle est caractérisée par une intense infiltration du lobe antérieur de l'hypophyse par des amas lymphoïdes détruisant les cordons de cellules glandulaires. Elle n'entraîne que rarement une insuffisance hypophysaire et s'accompagne parfois d'autres affections auto-immunes : thyroïdiennes, corticosurrénales, gastriques...

II –SURCHARGES –INFILTRATIONS :

Elles peuvent correspondre à :

- 1- **Des dépôts amyloïdes** au cours d'une amylose généralisée, mais souvent sans retentissement fonctionnel.
- 2- **Une pigmentation hémossidérinique** modérée ou intense, des cellules de l'adénohypophyse (notamment les cellules à gonadotrophines) au cours de l'hémochromatose.
- 3- **Une histiocytose langerhansienne (histiocytoseX)** caractérisée par une infiltration de l'hypophyse par des cellules de langerhans avec présence de cellules à cytoplasme spumeux (maladie de Hand-Schüller-Christian).
- 4- **Des surcharges en Glycosamino-glycanes au cours des mucopolysaccharidoses** ; l'insuffisance hypophysaire y est néanmoins très rare.

III-PATHOLOGIE VASCULAIRE :

- 1- **Nécrose focale** : elle peut se voir dans le lobe antérieur de l'hypophyse, liée essentiellement à un athérome de la carotide interne ou de ses branches hypophysaires, à une thrombose du sinus caverneux secondaire à une méningite purulente ou tuberculeuse, à une hypoxie sévère, un collapsus prolongé. Le foyer de nécrose évoluera vers la fibrose qui peut détruire secondairement les cellules persistantes (hypopituitarisme de survenue différée).
- 2- **Nécrose massive** du lobe antérieur est beaucoup plus rare et habituellement associée à un état de choc d'origine obstétricale. Elle est appelée de ce fait : nécrose du post-partum ou syndrome de Sheehan.

Histologiquement, il s'agit d'une nécrose ischémique ou d'un infarctus hémorragique de la glande hypophyse secondaire à une ischémie du système porte hypophysaire ou des capillaires du lobe antérieur.

L'insuffisance hypophysaire ne se manifeste qu'en cas de destruction de plus de 90 % de la glande.

TUMEURS HYPOPHYSAIRES

I ADÉNOMES :

Ils constituent les tumeurs les plus fréquentes de l'antéhypophyse formant environ 10 à 15 % des tumeurs intracrâniennes.

1-1-CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES GÉNÉRAUX :

L'adénome hypophysaire correspond à une prolifération cellulaire autonome, relativement homogène, d'architecture endocrinienne, diffuse, sinusoidale ou papillaire refoulant le reste du parenchyme glandulaire.

1-2-CLASSIFICATION MACROSCOPIQUE (ANATOMO-RADIOLOGIQUE) : ANNEXE 1

a-Microadénomes : leur taille est inférieure à 10 mm.

Ils sont subdivisés en :

***Stade 0** : de siège intrahypophysaire ou intrasellaire strict.

***Stade I** : ils entraînent des modifications intrasellaires mineures (érosion-bombement localisé).

b-Macro-adénomes : leur taille dépasse 10 mm.

Ils sont subdivisés selon leur extension en :

Stade II : macro-adénome enclos sans effraction sellaire mais avec parfois une expansion suprasellaire.

Stade III : macro-adénome avec envahissement et destruction localisés du plancher sellaire et effraction du sinus sphénoïdal ± expansion suprasellaire.

Stade IV : tumeur avec envahissement diffus : destruction du plancher sellaire et envahissement diffus du sinus sphénoïdal ± expansion supra-sellaire.

Les macro-adénomes peuvent atteindre les sinus caverneux, la post-hypophyse, l'hypothalamus, le IIIème ventricule et le cerveau.

Ils exercent une compression sur la tige pituitaire, les nerfs crâniens et le chiasma optique.

1-3-CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE ET FONCTIONNELLE :

Il s'agit d'une classification cytofonctionnelle, tenant compte du type de sécrétion hormonale des adénomes hypophysaires mise en évidence par les techniques immunohistochimiques (IHC)

Les adénomes peuvent être actifs se révélant cliniquement par l'effet de leur produit de sécrétion.

Dans environ 1/3 des cas, ils sont cliniquement non sécrétants. Ils atteignent alors souvent une taille importante entraînant des lésions de destruction et de compression des structures de voisinage.

a-adénomes sécrétants :

Ils sont subdivisés en :

***Adénomes mono-sécrétants :**

• **Adénomes à prolactine** : (>30 %). Ce sont les plus fréquents et le plus souvent traités médicalement. Ils entraînent chez la femme un syndrome Aménorrhée-Galactorrhée et peuvent se manifester chez l'homme par une atrophie testiculaire, gynécomastie.

Les adénomes à prolactine peuvent se présenter comme :

- des microadénomes cernés d'une pseudo-capsule.
- ou des macro-adénomes envahissent souvent le sphénoïde et le nasopharynx.

Cytologiquement, les cellules adénomateuses renferment dans la grande majorité des cas des granules de sécrétion peu nombreuses (prolactine-positifs en I.H.C)

• **Adénomes à G.H :**

Ils sont responsables d'acromégalie ou de gigantisme. Le diagnostic est fait souvent tardivement, car leur évolution est insidieuse. Ils ont tendance à être agressifs localement.

On distingue :

- des adénomes à GH, à cellules densément granulaires, de croissance lente.
- des adénomes à GH à cellules faiblement granulaires présentant parfois un pléomorphisme nucléaire, qui tendent à être plus invasifs avec un risque de récurrence plus élevé.

• **Adénomes à ACTH (8 à 9 %) :**

Ils sont responsables d'un tableau clinique de syndrome de Cushing. Ces adénomes sont essentiellement constitués de cellules densément granulaires.

Les tumeurs faiblement granulaires sont très rares et plus agressives localement.

- Adénomes à Gonadotrophines (FSH, LH)
- Adénomes à T.S.H : rares. Il s'agit en particulier de microadénomes.

***Adénomes pluri sécrétants :**

Ils s'observent en particulier chez l'enfant et font parfois partie d'un syndrome M.E.N type I (néoplasies endocriniennes multiples) on distingue les adénomes à GH et à prolactine et les autres adénomes pluri sécrétants inclassables.

b-Adénomes non sécrétants :

Les adénomes non sécrétants entraînent une atrophie du parenchyme glandulaire résiduel, retentissant progressivement sur la sécrétion des hormones hypophysaires selon l'ordre suivant : Gonadotrophines, TSH, GH, ACTH.

Ces adénomes peuvent être, à l'examen immunohistochimique :

- non fonctionnels** : ce sont les tumeurs non sécrétantes les plus nombreuses (>75 %). Elles sont constituées de cellules oncocytaires ou de cellules souches.
- fonctionnels** : certains adénomes, sans expression clinique, renferment dans leur cytoplasme des granules de sécrétion. Exemple : « adénome à ACTH silencieux ».

II CRANIOPHARYNGIOME

C'est une tumeur dysgénétique développée à partir des vestiges de la poche de Rathke (canal craniopharyngé). Cette tumeur solide et/ou kystique, souvent supra-sellaire est constituée de cordons de cellules pavimenteuses avec des globes cornés. Les cellules périphériques des cordons se disposent en palissades alors que la zone centrale est d'aspect spongieux et parfois creusée de kystes.

Des calcifications, momifications cellulaires et ossifications peuvent se voir.

Le craniopharyngiome touche spécialement l'enfant et l'adolescent. Son importance clinique dépend de la compression hypothalamique, du chiasma optique et du troisième ventricule.

III TUMEURS MALIGNES :

Elles sont rares et peuvent être primitives ou secondaires (Métastases : Incidence 1-3% de tous les cancers. Le carcinome mammaire est le site primitif le plus fréquent).

LES HYPERPLASIES

Une hyperplasie hypophysaire peut être :

- Primaire (idiopathique)
- Secondaire, perte de la rétro-inhibition (hypogonadisme, hypothyroïdie...)
- Tertiaire, découle d'une stimulation hypothalamique

Elle consiste en une prédominance de certains types cellulaires épithéliaux antéhypophysaires résultant soit de la multiplication et de l'augmentation absolue de l'un des types cellulaires, soit de la transformation d'un type en un autre type.

C'est dans la première éventualité que la glande augmente de poids et de volume et prend un aspect pseudo tumoral.

ANNEXE 1

ANNEXES

CLASSIFICATION ANATOMORADIOLOGIQUE DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES

| SUPRA SELLAR EXPANSION | | | | |
|---------------------------------|--|---|---|---|
| ENCLOSED | | | | |
| | | A | B | C |
| ● MICROADENOMA I (<10 MM) | | — | — | — |
| ● ADENOMA II (>10 MM) | | | | |
| INVASIVE | | | | |
| | | | | |
| ● LOCALISED III | | | | |
| ● DIFFUSE IV | | | | |

PATHOLOGIE DES SURRENALES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- énumérer les principales lésions d'origine circulatoire et leurs conséquences.
- 2- citer les causes des dystrophies métaboliques.
- 3- énumérer les différents types de surrénalites aiguës.
- 4- décrire les aspects histologiques des surrénalites chroniques.
- 5- décrire l'aspect macroscopique et histologique de l'hyperplasie cérébriforme des surrénales.
- 6- énumérer les différences morphologiques opposant l'hyperplasie diffuse bilatérale à l'hyperplasie nodulaire de la surrénale.
- 7- décrire les aspects macroscopiques et histopathologiques des tumeurs primitives de la cortico-surrénale.
- 8- citer les tumeurs primitives de la médullo-surrénale.
- 9- décrire les particularités morphologiques et évolutives du phéochromocytome.

Connaissances pré requises :

- Histologie des glandes surrénales.
- Physiologie des glandes surrénales.
- Mini-module : tumeurs du système nerveux périphérique.

Activités d'apprentissage :

- Anatomie pathologique F. Cabanne & J.L. Bonenfant, Ed. Maloine.
- Ackerman's Surgical Pathology J. Rosai, vol.1, Ed. Mosby.

INTRODUCTION

La glande surrénale est constituée de deux organes endocrines de fonction et d'origine embryologique distinctes : la cortico-surrénale et la médullosurrénale.

Leurs pathologies et les manifestations cliniques qui en résultent sont de ce fait différentes. Le cortex surrénalien peut être le siège de lésions inflammatoires et dystrophiques ainsi que de processus hyperplasiques et tumoraux. Ces dernières sont soit fonctionnelles soit latentes sur le plan clinique.

La pathologie de la médullosurrénale est dominée par les lésions tumorales qui font également partie des tumeurs du système nerveux périphérique.

I-LES ANOMALIES DE DÉVELOPPEMENT :

1-HYPOPLASIE CONGÉNITALE :

Deux types sont habituellement individualisés :

- l'hypoplasie de type anencéphalique (observée chez les mort-nés anencéphales), caractérisée par la présence de surrénales de petite taille, dépourvues de cortex.
- l'hypoplasie cytomégalique, caractérisée par des surrénales de petite taille, comportant un cortex formé uniquement de cellules très volumineuses à cytoplasme éosinophile, ressemblant aux éléments cellulaires du cortex fœtal.

2-LES ECTOPIES SURRÉNALIENNES :

Des îlots de cortex surrénalien sont parfois situés dans la graisse rétro péritonéale, les reins, le long des veines ovariennes ou spermatiques, les testicules et exceptionnellement les ovaires.

II –PATHOLOGIE CIRCULATOIRE :

Elle est le plus souvent secondaire à une hémorragie intraparenchymateuse, pouvant entraîner une insuffisance surrénalienne aiguë.

Macroscopiquement, la glande est augmentée de volume, tendue et rouge à la coupe.

À l'examen histologique, le cortex et la médullaire sont le siège d'une infiltration hémorragique entraînant la nécrose des cellules.

L'hémorragie surrénalienne se rencontre dans des circonstances particulières :

1- NOUVEAU-NÉ :

L'hémorragie survient lors d'accouchement difficile, d'un nouveau-né obèse
Cette hémorragie est étendue et bilatérale. Elle serait due au traumatisme et à l'anoxie.

2- ENFANTS :

L'hémorragie surrénalienne est une composante du syndrome de waterhouse et friderichsen. C'est une septicémie à méningocoque, entraînant une hémorragie surrénalienne bilatérale.

3-ADULTE :

L'hémorragie surrénalienne survient chez les grands brûlés, à la suite d'une intervention chirurgicale ou lors d'un traitement anticoagulant.

III-PATHOLOGIE DE SURCHARGE :

Les lésions sont secondaires à l'accumulation de pigments, de lipides dans les cellules du cortex surrénalien.

1-SURCHARGES PIGMENTAIRES :

1-1-L'HÉMOSIDÉRINE :

Au cours de l'hémochromatose idiopathique, l'atteinte surrénalienne est retrouvée dans 75 % des cas. Elle entraîne habituellement une augmentation du volume de l'organe, dont la couleur devient rouille.

La surcharge débute dans la zone glomérulée, puis atteint les autres couches du cortex surrénalien. la médullo-surrénale est le plus souvent normale. À la coloration de perls, le pigment prend une teinte bleue Prusse.

2-2 –LA LIPOFUSCHINE :

La lipofuschine, pigment de couleur jaune brun, est présente en petite quantité dans la couche réticulée. Elle devient abondante chez le vieillard et au cours des maladies chroniques cachectisantes.

2-SURCHARGES NON PIGMENTAIRES :

La surcharge glycogénique est signalée au cours du diabète, tandis que l'accumulation des lipides dans les cellules du cortex est rencontrée au cours des xanthomatoses primitives familiales.

IV-LES INFLAMMATIONS DE LA SURRÉNALE :

On les subdivise en surrénalites aiguës et chroniques.

A.SURRÉNALITES AIGÜES :

Elles sont d'origine bactérienne ou virale.

1-SURRÉNALITES BACTÉRIENNES :

1-1 Surrénalites suppurées :

Elles se rencontrent chez les nourrissons atteints de staphylococcémie, et chez les adultes dans les suites de gastrectomie et de colectomie. À l'examen histologique, on trouve plusieurs foyers nécrotiques suppurés dans le cortex surrénalien.

1-2.surrénalite nécrosante :

Elle est constatée, lors de la diphtérie, mais aussi dans la scarlatine et certaines septico-pyohémies.

À l'histologie, en plus des foyers nécrotiques, les cellules du cortex perdent leurs lipides intracytoplasmiques.

1-3.surrénalite nodulaire :

Elle est l'apanage de la listériose. La surrénale est parsemée de micronodules dont le centre est occupé par des débris nécrotiques bordés en périphérie de monocytes. La coloration au Gram met en évidence les germes sous forme de bâtonnets, au sein des débris nécrotiques.

2-SURRÉNALITES VIRALES :

2-1.surrénalite herpétique :

Elle apparaît chez le nouveau-né, qui contracte le virus à partir d'un herpès génital de la mère. À l'histologie la surrénale comporte des foyers de nécrose. Des inclusions nucléaires sont observées dans les cellules épithéliales conservées.

2-2.surrénalite à cytomégalo virus :

Elle touche le prématuré ou l'adulte présentant un syndrome immunodéficitaire acquis (S.I.D.A).

À l'histologie, les noyaux contiennent une grosse inclusion arrondie, entourée par un halo clair, réalisant l'aspect classique en « œil d'oiseau ». Un infiltrat lymphocytaire est retrouvé au sein du parenchyme surrénalien.

2-3. Autres surrénalites virales :

Surrénalite à virus coxsackie, surrénalite de la varicelle...

B. SURRÉNALITES CHRONIQUES :

1-TUBERCULOSE :

C'est une tuberculose fibrocaséuse chronique qui détruit le cortex et la médullaire des deux glandes surrénales.

2-SURRÉNALITE AUTO-IMMUNE :

Des phénomènes d'auto-immunisation, souvent associés à un groupe tissulaire HLA-B8 ou DW 3, sont certainement à l'origine de cette surrénalite. À l'histologie, il existe une raréfaction des cellules du cortex, remplacées par une fibrose et un infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire.

Elle constitue avec la tuberculose la principale étiologie de l'insuffisance surrénalienne chronique ou maladie d'Addison.

3-AUTRES SURRÉNALITES CHRONIQUES :

Les surrénalites parasitaires sont rares. Les parasitoses en cause sont l'histoplasmosse et la blastomycose.

V-HYPERPLASIES SURRENALIENNES:

Ces lésions sont caractérisées par l'augmentation du nombre des cellules du cortex.

A-HYPERPLASIES CONGÉNITALES :

1-HYPERPLASIE CÉRÉBRIFORME :

Elle s'observe chez le nouveau-né et l'enfant et résulte essentiellement d'un déficit en C 21 hydroxylase qui perturbe la synthèse du cortisol et entraîne une hypersécrétion réactionnelle d'ACTH, avec stimulation de la sécrétion des androgènes. Par conséquent, on aura selon le sexe, un pseudohermaphrodisme féminin ou une pseudo puberté précoce.

En cas de déficit enzymatique en C 11 hydroxylase, le métabolisme de l'aldostérone sera bloqué avec augmentation de la sécrétion de 11 desoxycorticostérone. Il en résulte une hypertension artérielle surajoutée aux effets de l'excès d'androgènes.

À l'examen macroscopique, ce sont des hyperplasies souvent très importantes, atteignant parfois 6 à 8 gr. Les surrénales, très volumineuses, ont une surface parcourue par des sillons profonds délimitant des languettes saillantes : aspect cérébriforme.

Le tissu cellulo-adipeux voisin est parsemé de petits nodules corticosurrénaliens attachés à la glande par un mince pédicule conjonctivo-vasculaire

À l'examen histologique, la plupart des cellules sont de type compact; elles forment des travées s'étendant à la médullaire.

Sur le plan génétique, l'hyperplasie cérébriforme des surrénales est due à une enzymopathie constitutionnelle, transmise sur le mode autosomique récessif.

2-L'HYPERPLASIE LIPOÏDIQUE :

C'est une hyperplasie surrénalienne congénitale, par déficit enzymatique, touchant essentiellement la 20-22 desmolase.

À l'examen macroscopique : les glandes sont augmentées de volume, sont bosselées et de couleur jaune à la tranche de section.

À l'histologie : les cellules corticales spongiocytaires sont bourrées de vacuoles et de cristaux de cholestérol. Des foyers de nécrose et de calcification sont également notés.

B- HYPERPLASIES ACQUISES :

On distingue deux types :

1-HYPERPLASIE DIFFUSE BILATÉRALE :

Elle se rencontre au cours des syndromes de Cushing. Elle est secondaire à une stimulation de l'axe diencephalo-hypophysaire avec sécrétion augmentée d'ACTH, ou bien elle est secondaire à une sécrétion d'ACTH libre par des tumeurs malignes : carcinome à petites cellules bronchiques, tumeur du thymus...

À l'examen macroscopique : la glande est augmentée de volume de couleur brunâtre.

À l'examen histologique : l'hyperplasie porte sur les zones fasciculées et réticulées.

2-L'HYPERPLASIE NODULAIRE :

Elle est responsable d'environ 30 % des syndromes de Cushing.

À l'examen macroscopique : les surrénales augmentées de taille, présentent à la coupe des nodules pouvant atteindre 2,5 cm de diamètre.

À l'examen histologique : les nodules sont formés de spongiocytes, ou de cellules compactes.

VII .LES TUMEURS DE LA SURRÉNALE :

A-LES TUMEURS DE LA CORTICOSURRÉNALE :

1-LES ADÉNOMES :

Ce sont des tumeurs bénignes à la base de trois syndromes surrénaliens :

- syndrome adréno-génital.
- syndrome de Cushing.
- syndrome de Conn.

Macroscopie : les adénomes réalisent une formation arrondie ou ovale, bien circonscrite. Ces nodules pèsent de 2 à 40 gr. À leur contact la corticosurrénale est volontiers atrophique.

Histologiquement : ils sont formés de cordons cellulaires séparés par de fins capillaires sinusoides. Les cellules peuvent être de type compact ou spongiocytaire. Les irrégularités nucléaires sont nombreuses. Il n'existe pas de différence significative de l'aspect histologique des adénomes selon le syndrome engendré.

2-LES TUMEURS MALIGNES OU CORTICOSURRÉNALOMES MALINS :

Ils sont à la base d'un certain nombre de syndromes de Cushing et de syndromes adréno-génitaux.

Macroscopie : les corticosurrénalomes sont le plus souvent unilatéraux et se présentent sous forme de tumeurs volumineuses, jaunâtres, nécrotiques qui peuvent s'étendre vers les organes de voisinage.

Histologie : le carcinome corticosurrénalien montre un polymorphisme cellulaire marqué, des noyaux géants et bizarres, des mitoses nombreuses et atypiques, ainsi que des foyers d'hémorragie et de nécrose.

B- LES TUMEURS PRIMITIVES DE LA MÉDULLOSURRÉNALE :

La médullosurrénale comporte essentiellement des cellules chromaffines : les phéochromocytes, auxquels se mêlent quelques cellules ganglionnaires et des cellules sustentaculaires. Les principales tumeurs médullo-surrénales sont :

1-PHÉOCHROMOCYTOME :

C'est une tumeur le plus souvent unique. Les phéochromocytomes multiples (environ 5 % des cas) font partie des néoplasies endocriniennes multiples (MEN), ex : MEN II a ou syndrome de Sipple.

À l'examen macroscopique : il s'agit de tumeurs, bien encapsulées, pesant, en moyenne 100 gr. À la coupe, leur couleur est gris-pâle.

À l'examen histologique, la prolifération est composée de phéochromocytes matures de taille variée, à cytoplasme basophile, finement granuleux. Les granulations cytoplasmiques sont mieux visibles après imprégnation chromique les cellules se disposent en travées épaisses, séparées par des capillaires sinusoides. Les mitoses sont peu fréquentes.

Le phéochromocytome sécrète l'adrénaline et la noradrénaline et s'accompagne d'un syndrome d'HTA permanente ou paroxystique.

Environ 10 % des phéochromocytomes sont malins et s'accompagnent de métastases.

Des tumeurs similaires au phéochromocytome peuvent se développer en dehors des surrénales à partir des éléments du système para ganglionnaire : elles sont désignées par le terme para gangliome.

2-NEUROBLASTOME SURRÉNALIEN :

C'est une tumeur embryonnaire, survenant chez l'enfant très jeune.

Macroscopiquement : c'est une masse tumorale volumineuse, grisâtre, nécrotique et hémorragique.

Histologiquement : les cellules tumorales, de petite taille, à noyau foncé et hyperchromatique, se disposent en nappes. Par ailleurs, des rosettes neuroblastiques faites d'une zone centrale fibrillaire entourée d'une couronne de cellules tumorales sont facilement identifiables.

L'évolution est mortelle, avec métastases hépatiques et osseuses.

3-GANGLIONEUROME :

C'est une tumeur volumineuse, blanchâtre, dure, fibreuse. Elle est constituée de cellules schwanniennes dans un feutrage fibrillaire et de cellules ganglionnaires de grande taille renfermant des corps de Nissel.

L'évolution est bénigne.

C – TUMEURS SECONDAIRES :

L'atteinte surrénalienne est fréquente lors des leucémies, lymphomes et mélanomes.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES GLANDES PARATHROIDES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- citer les cadres étiopathogéniques des hyperparathyroïdies.
- 2- décrire les aspects macroscopiques et histopathologiques des hyperplasies parathyroïdiennes.
- 3- décrire les caractères anatomo-pathologiques des adénomes parathyroïdiens.
- 4- citer les éléments morphologiques distinctifs entre les adénomes et les hyperplasies des parathyroïdes.
- 5- préciser les critères permettant d'affirmer la malignité d'une tumeur parathyroïdienne.
- 6- énumérer les principales manifestations systémiques liées à l'hyperparathyroïdie.
- 7- citer les causes des hyperparathyroïdies.

Connaissances pré requises :

- Histologie des glandes parathyroïdes.
- Physiologie des glandes parathyroïdes.

Activités d'apprentissage :

- Anatomie pathologique f.Cabanne & j.L.Bonenfant, ed .Maloine.
- Ackerman's Surgical Pathology J. Rosaï, vol.1, Ed. Mosby.

INTRODUCTION

Les troubles de l'activité fonctionnelle des glandes parathyroïdes correspondent soit à des hyperparathyroïdies de causes diverses soit à des hyperparathyroïdies (primaires, secondaires ou tertiaires).

Les hyperparathyroïdies sont expliquées en bonne partie par les particularités anatomiques et embryologiques des glandes parathyroïdes.

Les états d'hyperparathyroïdies sont dominés par les hyperplasies et les tumeurs bénignes. Certaines hyperparathyroïdies primaires ont un caractère familial et s'observent dans le cadre d'un syndrome de Néoplasies Endocriniennes Multiples (M.E.N).

Une hyperparathyroïdie peut avoir un retentissement systémique et engendrer notamment des lésions osseuses et rénales.

Les processus hyperplasiques et tumoraux des glandes parathyroïdes ont des particularités morphologiques qui peuvent poser des difficultés de diagnostic histopathologique.

I – LES HYPERPARATHYROIDIES :

Ce terme désigne les conditions pathologiques associées à une production persistante de parathormone (PTH)

Elles peuvent correspondre à des hyperparathyroïdies :

- Primaires : elles sont soit sporadiques soit familiales. Dans la forme familiale, elles peuvent s'inscrire dans le cadre d'un syndrome des Néoplasies Endocriniennes Multiples.
- Secondaires : ce sont des hyperparathyroïdies consécutives à une insuffisance rénale chronique ou encore à une malabsorption intestinale.
- Tertiaires : ce terme s'applique à certaines hyperparathyroïdies secondaires au cours desquelles une ou plusieurs glandes deviennent autonomes.

Certains états d'hyperparathyroïdies sont en rapport avec une sécrétion ectopique de PTH par des tumeurs non parathyroïdiennes. Exemple : carcinome bronchique ou rénal.

I-1.LES HYPERPLASIES PARATHYROÏDIENNES :

Il s'agit d'une augmentation de la taille glandulaire avec une densité cellulaire accrue et hypersécrétion de PTH. On distingue des formes primitives et des formes secondaires.

1-1 HYPERPLASIES PRIMITIVES :

Ce terme désigne les hyperplasies sans cause apparente. Elles peuvent porter sur les cellules principales ou sur les cellules claires du parenchyme parathyroïdien.

A-hyperplasie primitive à cellules principales :

Elle peut toucher les 4 glandes parathyroïdes ou seulement l'une d'entre elles.

Elle est constante chez les patients porteurs d'un syndrome MENI ou MEN II (II a).

Histologiquement ces hyperplasies sont constituées essentiellement de cellules principales uniformes et régulières, disposées en cordons, nappes et follicules. Elles sont d'aspect diffus ou nodulaire.

B- hyperplasie à cellules claires :

Elle est caractérisée par une importante augmentation du volume de l'ensemble des glandes parathyroïdes et plus particulièrement des glandes supérieures.

Ce type d'hyperplasie n'est pas associé au syndrome des néoplasies endocriniennes multiples et ne présente pas de caractère familial.

Les glandes hyperplasiques sont d'aspect monomorphe, constituées de cellules de grande taille à cytoplasme optiquement clair.

1-2 HYPERPLASIES SECONDAIRES :

Elles sont consécutives à une hypocalcémie chronique et portent habituellement sur les 4 glandes, mais elles peuvent parfois épargner une ou deux glandes.

Histologiquement, les cellules principales prédominent nettement au sein de ces lésions, mais elles peuvent s'associer à des cellules oxyphiles ou transitionnelles.

En pratique, la morphologie des hyperplasies secondaires ne peut être distinguée de celle des hyperplasies primaires à cellules principales.

I-2 ADÉNOMES :

Ce sont la cause la plus fréquente des hyperparathyroïdies primaires. Ils peuvent survenir dans les deux sexes à n'importe quel âge, mais sont plus fréquents aux âges moyens de la vie (4^{ème} décennie).

Il s'agit presque toujours d'un adénome solitaire et rarement d'adénomes doubles ou triples.

A-MACROSCOPIE:

Les adénomes parathyroïdiens sont en général de petite taille, le plus souvent situés au niveau des glandes inférieures (75 %). Ils sont de siège ectopique dans environ 10 % des cas : médiastin, thyroïde...

Ces tumeurs sont encapsulées de consistance molle et de couleur variable : jaune, brun, rouge.

B-HISTOPATHOLOGIE :

Les adénomes sont constitués soit d'une prolifération d'un type cellulaire prédominant, habituellement des cellules principales, soit d'une population cellulaire mixte. Il n'existe pas de relation entre le type cellulaire prédominant des adénomes et leur retentissement fonctionnel.

Les cellules tumorales sont de plus grande taille que les cellules parathyroïdiennes normales et peuvent présenter une anisocaryose et un hyperchromatisme nucléaire sans valeur pronostique péjorative.

Assez souvent, il existe d'assez nombreuses cellules transitionnelles et oxyphiles.

Rarement un adénome est composé de grandes cellules claires ou encore de cellules oncocytaires.

Quel que soit le type cellulaire de la tumeur, les éléments sont disposés en travées pleines en amas découpés parfois en lobules par des tractus fibreux d'abondance variable.

Autour de l'adénome persiste une couronne de tissu parathyroïdien résiduel situé en dehors de la capsule ce qui constitue un autre caractère distinctif par rapport aux états hyperplasiques.

Dans certains cas, le diagnostic différentiel entre hyperplasie et adénome parathyroïdiens demeure difficile.

I-3 CARCINOMES :

C'est une cause très rare d'hyperparathyroïdie. Les carcinomes non fonctionnels sont rares.

Macroscopie : la plupart de ces carcinomes sont petits, fermes, de forme irrégulière, entourés d'une réaction scléreuse dense réalisant des adhérences et/ou infiltrations des tissus de voisinage.

*histopathologie : la tumeur est souvent d'architecture trabéculaire et comporte d'épaisses bandes fibreuses.

Les mitoses sont fréquentes.

La capsule est envahie dans plus des 2/3 des cas.

Des images d'invasion vasculaire sont parfois notées.

Cependant, il est parfois difficile de distinguer un carcinome d'un adénome.

La présence d'au moins l'un des éléments suivants constitue un critère formel de malignité :

- Métastases aux ganglions lymphatiques régionaux ou à différents viscères.
- franchissement capsulaire.
- récurrence locale après résection.

II.MANIFESTATIONS SYSTÉMIQUES DES HYPERPARATHYROIDIES :

- Lithiase rénale et néphrocalcinose : 20 à 25 % des cas prédisposant à des pyélonéphrites aiguës ou chroniques.
- Atteintes du squelette : elles sont actuellement moins fréquentes en raison d'un diagnostic plus précoce des hyperparathyroïdies. Une déminéralisation osseuse s'observe au début. Sa progression aboutit aux lésions d'ostéite fibro-kystique : résorption des travées osseuses et leur remplacement par un tissu fibreux lâche comportant des cavités kystiques plus ou moins volumineuses. Des hémorragies et des foyers d'organisation fibreuse peuvent survenir au sein de ces os fragilisés.
L'hyperactivité ostéoclastique et ostéoblastique satellite de ces zones aboutit à la production de granulomes à cellules géantes appelées : tumeurs brunes.
- Autres manifestations : calcifications oculaires, ulcères, pancréatite aiguë ou chronique, HTA...

III. HYPOPARATHYROIDIE :

- l'exérèse accidentelle des parathyroïdes au cours de la chirurgie thyroïdienne est la cause la plus fréquente de l'hyperparathyroïdie.
- l'hyperparathyroïdie primitive est beaucoup moins fréquente :
 - Aplasie ou hypoplasie.
 - Mécanisme auto-immunitaire.
 - Syndrome de Di George (associé à une agénésie thymique avec déficit immunitaire congénital)
- les lésions anatomiques essentielles, outre celles des parathyroïdes, sont représentées par une augmentation de la densité osseuse, une cataracte et parfois des calcifications des tissus mous et des noyaux gris centraux.

LES ANTIDIABETIQUES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Décrire les différentes étapes de la biosynthèse, stockage, libération et dégradation de l'insuline
2. Décrire les effets pharmacodynamiques de l'insuline.
3. Indiquer les principales caractéristiques pharmacocinétiques de l'insuline et des analogues de l'insuline.
4. Indiquer les facteurs favorisant l'apparition des effets indésirables de l'insuline et les mesures permettant de les éviter.
5. Expliquer les règles d'utilisation pratique de l'insuline.
6. Décrire les effets pharmacodynamiques des sulfamides hypoglycémiants.
7. Expliquer le rapport entre les caractéristiques pharmacocinétiques des sulfamides hypoglycémiants et certains de leurs effets indésirables ou de leurs contre-indications.
8. Citer les effets indésirables et les contre-indications des sulfamides hypoglycémiants.
9. Expliquer le mode d'action antidiabétique des biguanides.
10. Citer les principales caractéristiques pharmacocinétiques de la metformine.
11. Indiquer les effets indésirables et les contre-indications de la metformine.
12. Schématiser la stratégie d'utilisation des antidiabétiques oraux.

INTRODUCTION

Le Diabète est une maladie métabolique dont les conséquences organiques sont liées à un défaut d'utilisation des glucides par les cellules.

Ce défaut peut s'expliquer par deux mécanismes :

- Insulinopénie : diminution ou absence de sécrétion d'insuline,
- Insulinorésistance : résistance tissulaire à l'action de l'insuline (problème des récepteurs).

Schématiquement on distingue 4 types de diabète :

- * Diabète type I : diabète insulino-dépendant (DID) avec une carence quasi-absolue en insuline secondaire à une destruction sélective des cellules bêta des îlots de Langerhans. Il s'agit en général de patients dont la maladie s'est révélée à un âge inférieur à 40 ans et qui présentent un poids réduit ou normal. Ce diabète type I est également appelé diabète juvénile ou diabète maigre. Il expose davantage au risque de coma acidocétosique.
- * Diabète de type II : diabète non insulino-dépendant (DNID) caractérisé par une résistance tissulaire à l'action de l'insuline associée à une déficience relative en l'insuline. Ce diabète type II apparaît surtout après l'âge de 40 ans, chez les personnes en général obèses. C'est le diabète de la maturité ou diabète gras.
- * Diabète de type III : diabète secondaire à des maladies non pancréatiques ou d'origine médicamenteuse.
- * Diabète de type IV : diabète gestationnel, défini comme toute anomalie des taux de la glycémie durant la grossesse.

L'objectif du traitement antidiabétique est la normalisation de la glycémie qui a pour conséquence :

- la suppression des signes d'hyperglycémie (soif, polyurie, amaigrissement, acidocétose, coma hyperosmolaire)
- la prévention de la microangiopathie et de la macroangiopathie (en maîtrisant les facteurs de risque vasculaire)

Quel que soit le type de diabète, les règles hygiéno-diététiques et l'activité sportive adaptée occupent une place importante dans la prise en charge de ces patients.

1. L'INSULINE :

1.1. HISTORIQUE :

En 1921, le professeur roumain Nicolas Paulesco mène des expériences sur un chien rendu diabétique. Il démontre que l'injection intraveineuse d'un extrait pancréatique provoque une diminution de l'hyperglycémie et parfois même une hypoglycémie.

Les extraits les plus efficaces sont finalement obtenus au cours de l'été 1921 à Toronto par **Frederick Grant Banting** avec l'aide de **Charles Best** un étudiant en médecine et de **J. B. Collip**, un chimiste, dans le laboratoire de **James Richard MacLeod**.

L'insuline ainsi obtenue est utilisée pour la première fois comme médicament hypoglycémiant en **1923**. La même année, Banting et MacLeod reçoivent le Prix Nobel de physiologie et de médecine pour leurs travaux.

La découverte de l'insuline a révolutionné le traitement du diabète.

Il a toutefois fallu attendre **1955** pour que le biochimiste anglais Frédérick Sanger décrive la structure chimique de cette protéine. **Frederick Sanger** a reçu le Prix Nobel de Chimie en 1958 pour cette découverte.

La synthèse chimique de l'insuline a été réalisée pour la première fois en 1965.

La production de l'insuline humaine par biosynthèse ou par hémi-synthèse a été introduite en 1980.

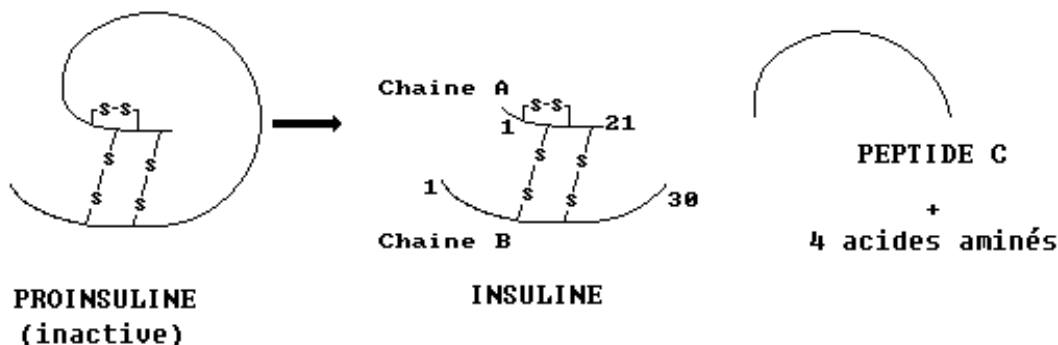
En 2000, apparition de nouvelles insulines « les analogues » : les analogues rapides et les analogues lents.

1.2. STRUCTURE CHIMIQUE :

L'insuline est une protéine de petite taille ayant un poids moléculaire de 5800 Da.

L'insuline est constituée de 2 chaînes A et B qui comportent respectivement 21 et 30 acides aminés reliés par 2 ponts disulfures (figure 1). Il existe des différences structurales des deux chaînes de l'insuline en fonction de l'espèce. L'insuline du porc diffère par un seul acide aminé alors que l'insuline de bœuf diffère par deux acides aminés.

Figure 1 : Structure chimique de l'insuline



1.3. BIOSYNTHÈSE, SÉCRÉTION ET MÉTABOLISME :

L'insuline est synthétisée par les cellules bêta qui constituent 75 % des îlots de Langerhans. Elle est synthétisée sous forme d'une chaîne unique polypeptidique : la préproinsuline qui se transforme en proinsuline biologiquement inactive. Ce pré-curseur de structure polypeptidique donne naissance à l'insuline active après détachement d'un fragment : le peptide C (peptide de connexion) et de 4 acides aminés.

L'insuline est stockée ensuite dans des granules à l'intérieur des cellules bêta sous forme de cristaux formés de 2 atomes de Zinc et de 6 molécules d'insulines (hexamère).

L'insuline ainsi que le peptide C sont libérés, en quantité équimolaire, dans la circulation générale par exocytose dans la veine pancréatico-duodénale qui la conduit directement au foie, où presque de 50 % de la quantité d'insuline est détruite. Le reste de l'insuline se distribue dans l'ensemble de l'organisme.

L'insuline est libérée à un taux basal faible et continu et à un taux élevé sous l'effet de différents stimuli essentiellement le glucose, mais aussi d'autres sucres tels que le mannose, certains acides aminés (leucine, arginine), les acides gras et les corps cétoniques.

Le système nerveux autonome intervient dans la régulation de la sécrétion d'insuline. Le système sympathique inhibe la sécrétion d'insuline par les récepteurs alpha et l'augmente par les récepteurs bêta. Le système parasympathique stimule la sécrétion d'insuline par les récepteurs muscariniques.

La dégradation de l'insuline se produit essentiellement au niveau du foie, du rein et du muscle :

- L'insuline endogène : 60 % par le foie et 40 % par le rein
- L'insuline exogène administrée par voie sous-cutanée : le rapport est inversé, 40 % par le foie et 60 % par le rein.

1.4. ORIGINE DES INSULINES COMMERCIALES :

A. INSULINE ANIMALE :

Les préparations commerciales d'insuline contenaient de l'insuline de bœuf ou de porc. La différence de structure entre les insulines animales et humaines explique, les problèmes de résistance à l'insuline par formation d'anticorps anti-insuline et explique les incidents d'allergie. L'insuline animale a été abandonnée au profit de l'insuline humaine depuis 1984.

B. INSULINE HUMAINE :

La production industrielle d'insuline humaine se fait par deux techniques :

- l'hémisynthèse : par des procédés chimiques, nous obtenons de l'insuline humaine à partir de l'insuline porcine qui diffère de l'insuline humaine par un seul acide aminé.
- la biosynthèse : le gène codant la synthèse de l'insuline est inséré dans l'ADN des bactéries (E. Coli), ces micro-organismes vont se multiplier en culture et produire de l'insuline, qui est alors purifiée. Ces insulines humaines sont moins allergisantes que les insulines animales.

C. ANALOGUES DE L'INSULINE :

Ces nouvelles insulines sont commercialisées depuis 1996. Ils sont obtenus par modification de la structure chimique de l'insuline humaine (changement d'un acide aminé par un autre). Ces analogues, issus de la génie-génétique, ont les mêmes propriétés pharmacodynamiques que l'insuline humaine, mais diffèrent par leurs propriétés pharmacocinétiques (absorption, distribution, biotransformation et élimination).

Les analogues d'insuline sont de deux types :

- les analogues à action rapide : début d'action plus rapide et durée d'action plus courte que l'insuline ordinaire.
- les analogues à action prolongée : durée d'action est intermédiaire ou lente

1.5. PHARMACODYNAMIE :

1.5.1. MÉCANISME D'ACTION DE L'INSULINE :

L'insuline agit par l'intermédiaire des récepteurs membranaires spécifiques (à activité tyrosine kinase) localisés dans la plupart des tissus en particulier le foie, le muscle et le tissu adipeux.

L'insuline se fixe sur ces récepteurs avec une forte affinité. Le complexe insuline-récepteur entraîne l'activation par phosphorylation de plusieurs protéines qui sont responsables des effets multiples :

- régulation du transport du glucose : translocation des transporteurs de glucose vers la membrane pour augmenter le captage du glucose.
- régulation du métabolisme du glucose : activation de la glycogène synthétase et inhibition de la néoglucogenèse.
- augmentation de la synthèse protéique.
- régulation du métabolisme lipidique

L'affinité des récepteurs à l'insuline est diminuée par les corticoïdes et augmentée par l'hormone de croissance.

1.5.2. EFFETS DE L'INSULINE :

a. Métabolisme glucidique :

L'insuline entraîne une réduction de la glycémie par action conjuguée aux niveaux :

- hépatique :

Elle entraîne :

- une pénétration du glucose dans les cellules,
- une inhibition de la glycogénolyse,
- une stimulation de la glycogénogenèse,
- une inhibition de la néoglucogenèse.

- musculaire et adipeux :

Elle augmente la captation et l'utilisation du glucose par les cellules musculaires et les adipocytes.

b. Métabolisme lipidique :

Elle stimule la synthèse de glycérol à partir des glucides.

Elle inhibe la lipolyse par inhibition de la triglycéride-lipase.

Elle accroît la synthèse endogène des triglycérides.

Elle réduit la libération des acides gras non-estérifiés et contribue ainsi à réduire la cétogenèse.

c. Métabolisme protidique :

L'insuline accroît la pénétration des acides aminés dans la cellule.

La synthèse des protéides est augmentée et leur catabolisme diminué.

d. Insuline et potassium :

Elle augmente la captation cellulaire du potassium parallèlement à celle du glucose. En effet, l'insuline stimule la pompe Na-K-ATPase faisant entrer K⁺ dans les cellules. Cette propriété peut être utilisée dans le traitement de l'hyperkaliémie par association de soluté glucosé hypertonique et d'insuline.

1.6. PHARMACOCINÉTIQUE :

L'insuline n'est administrée que par voie parentérale : voie sous-cutanée, voie intramusculaire et voie intraveineuse.

L'insuline circulante est faiblement liée aux alpha et bêta-globulines. Elle est dégradée par plusieurs organes notamment le foie, le rein, le muscle. Son élimination est rénale.

L'insuline ne passe pas la barrière placentaire, mais sa destruction est accrue par le placenta.

Dans la circulation générale, l'insuline ordinaire a une demi-vie courte de 5 à 6 min, mais la demi-vie terminale des insulines et des analogues commercialisés est beaucoup plus longue et variable de 4 heures à plus que 24 heures. Cette demi-vie terminale est déterminée par la vitesse de résorption de l'insuline à partir de son site d'injection.

Cette vitesse de résorption conditionne :

- le délai d'action
- le pic d'action
- la demi-vie terminale

Ainsi, par voie sous-cutanée, l'insuline ordinaire a un délai d'action de 20 à 30 min, le maximum d'effet est obtenu en 2 à 3 heures et l'effet hypoglycémiant peut se prolonger jusqu'à 8 heures.

Pour obtenir un profil pharmacocinétique le plus proche de la sécrétion physiologique de l'insuline plusieurs autres insulines à délais d'action et durées d'action plus longues ou plus courtes ont été mises au point par :

- modification du pH,
- adjonction de la protamine : insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) à action intermédiaire,
- adjonction du Zinc : insuline lente et ultra-lente,
- modification de la structure chimique de l'insuline humaine : insuline analogue (rapide ou lente).

Les insulines commercialisées (insuline humaine ou analogues de l'insuline) ont la même concentration de 100 UI/ml et ce quelque soit le conditionnement (flacon, stylos, cartouches).

On peut classer les insulines en 3 catégories en fonction de leur durée d'action :

- **les insulines rapides** : insuline ordinaire et analogues rapides. Leur durée d'action est d'une heure par voie intraveineuse, de six heures par voie sous-cutanée.
- **les insulines intermédiaires** : de durée d'action intermédiaire en général entre douze et dix-huit heures par voie sous-cutanée.
- **les insulines lentes, ultra-lentes et les analogues d'action prolongée** : la durée d'action est égale ou supérieure à vingt-quatre heures par voie sous-cutanée.

1.6.1. LES INSULINES RAPIDES :

a. Les insulines ordinaires : d'action rapide et courte

Ses effets apparaissent en 20 à 30 min et le pic survient 2 à 3 heures après une injection sous-cutanée; ils durent généralement 5 à 6 heures. L'insuline ordinaire devrait être injectée généralement 30 min avant le repas. Cette insuline est la seule forme qui puisse être administrée par voie intraveineuse. Elle est intéressante en cas de coma acidocétosique.

b. Les analogues rapides : appelés insulines ultrarapides

Le remplacement de la structure normale par des acides aminés différents, accélère la résorption de l'insuline (sans modification des propriétés pharmacodynamiques) :

- Humalog® (insuline lispro) : obtenue par inversion de deux acides aminés la proline et la lysine au niveau de la chaîne B,
- Novorapid® (insuline asparte) : obtenue par substitution de la proline B28 par l'acide aspartique,
- Apidra® (insuline glulisine) : obtenue par remplacement de 2 acides aminés (par l'acide glutamique et par la lysine).

Ces trois analogues présentent un profil d'action plus rapide que les insulines ordinaires :

- début d'action : 5 à 10 min environ, par voie sous-cutanée
- pic d'action : apparaît en 1 heure
- durée d'action : 2 à 4 heures

Ces analogues rapides, administrés juste avant ou après le repas, permettent un remplacement de l'insuline endogène plus physiologique que le fait l'insuline ordinaire. La durée d'action courte permet d'éviter l'apparition des hypoglycémies retardées observées avec l'insuline ordinaire.

1.6.2. LES INSULINES INTERMÉDIAIRES :

C'est l'insuline NPH, dont la résorption et le début d'effet sont retardés par adjonction de quantités appropriées de protamine, elle est commercialisée sous les noms :

- Insulatard® HM NPH
- Umuline® NPH
- Insuman® Basal

Après injection sous-cutanée les enzymes protéolytiques tissulaires dégradent la protamine pour permettre la résorption de l'insuline.

L'insuline NPH a un pic d'action vers la 6^{ème} heure après son injection, ensuite son action décroît progressivement entre la 6^{ème} et la 12^{ème} heure et disparaît au bout de 14 à 18 heures. Elle est administrée deux fois par jour.

1.6.3. LES INSULINES LENTES, ULTRA-LENTES ET LES ANALOGUES LENTS

a. Les insulines lentes : d'action prolongée égale ou supérieure à 24 heures par voie sous-cutanée. Elles sont obtenues par adjonction du Zinc à l'insuline humaine.

Les insulines à action lente (Humulin® L, Ultratard®) non encore commercialisées en Tunisie. Elles commencent à agir 4 à 6 heures après l'injection. Le pic est atteint en 12 à 18 heures avec une durée totale d'action de 24 à 36 heures.

b. Les insulines ultra-lentes : Humulin® U, non encore commercialisée en Tunisie, commence à agir environ 4 à 6 heures après l'injection. Son effet optimal est maintenu pendant 8 à 24 heures, et disparaît au bout de 36 heures.

c. Les analogues d'action prolongée : intermédiaires ou lents

* Insuline glargine (Lantus®), cette insuline a un profil pharmacocinétique particulier

- un début assez rapide pour une insuline lente (environ 1 heure)
- un pic d'action constant, étalé sur 24 heures
- fin d'action progressive en 22 à 26 heures

* Insuline détémir (Levemir®), est une insuline à durée d'action plus courte que la Lantus

- début d'action plus court : 45 à 90 min
- pic d'action étalé et régulier sur 18 à 22 heures
- fin d'action progressive

L'insuline glargine et détémir sont utilisées pour remplacer l'insuline basale qui représente les 2/3 de la quantité totale d'insuline sécrétée chez un sujet normal.

L'insuline glargine est administrée en une seule fois par jour et l'insuline détémir est administrée en 2 fois par jour pour couvrir les 24 heures.

d. Les insulines mixtes

Les insulines intermédiaires nécessitent plusieurs heures pour atteindre des taux thérapeutiques adéquats, ainsi leur utilisation en cas de DID nécessite des suppléments d'insuline rapide.

Des préparations prémélangées sont disponibles (insulines biphasiques) :

- Mixtard® HM 30 : composée de 30 % d'insuline ordinaire et 70 % d'insuline NPH.

Afin de remédier aux problèmes de stabilité que posent ces préparations prémélangées à base d'insuline humaine, des préparations à base d'analogues d'insulines (plus stables) ont été mises au point :

- NovoMix® 30 : composée de 30 % insuline Aspartate / 70 % Neutral Protamine Aspartate
- NovoMix® 50 : composée de 50 % insuline Aspartate / 50 % Neutral Protamine Aspartate
- Humalog® Mix 50 : composée de 50 % insuline Lispro / 50 % Neutral Protamine Lispro
- Humalog® Mix 25 : composée de 25 % insuline Lispro / 75 % Neutral Protamine Lispro

Les insulines mixtes à bases d'analogues présentent un délai d'action plus rapide que l'insuline humaine biphasique et doivent généralement être administrées immédiatement avant ou peu après un repas.

Tableau 1 : classification, composition et cinétique d'action des insulines.

| Nom | Composition | Début | Cinétique d'action Pic | Fin |
|-------------------------|--------------------|--------------|---------------------------|----------------|
| Insuline humaine rapide | | | | |
| Actrapid® | Insuline ordinaire | 20 à 30 min | 2 à 3 heures | 5 à 6 heures |
| Insuman rapid® | | | | |
| Umline rapide® (1) | | | | |
| Analogue rapide | | | | |
| NovoRapid® | Insuline asparte | 5 à 10 min | 1 heure | 3 à 4 heures |
| Humalog® | Insuline lispro | | | |
| Apidra® | Insuline glulisine | | | |
| Insuline intermédiaire | | | | |
| Insulatard® NPH | Insuline NPH | 60 à 90 min | 6 à 12 heures | 18 à 24 heures |
| Insuman® Basal | | | | |
| Umline NPH (1) | | | | |
| Insulines lente | | | | |
| Humulin® L (1) | Insuline-Zinc | 4 à 6 heures | 12 à 18 heures | 24 à 36 heures |
| Insulines ultra-lente | | | | |
| Humulin® U (1) | Insuline-Zinc | 4 à 6 heures | 8 à 24 heures | 36 heures |
| ultratard® (1) | | | | |
| Analogue lent | | | | |
| Lantus® | Insuline glargine | 1 heure | Étalé sur 24 h | 22 à 26 heures |
| Levemir® | Insuline détémir | 45 à 90 min | Étalé sur 18 à 22 h | 24 heures |

(1) insuline non commercialisée en Tunisie

1.7. EFFETS INDÉSIRABLES :

A. L'HYPOGLYCÉMIE :

C'est le risque majeur de l'insulinothérapie, qui peut traduire :

- une **erreur de dosage** consécutive à un changement de seringue ou d'insuline,
- des **apports** alimentaires insuffisants,
- un **exercice musculaire** accru. Par exemple lors du retour à la vie active après une période d'hospitalisation,
- un problème de **résorption** irrégulière.
- l'apparition d'une **insuffisance** hépatique ou rénale.

L'association de certains médicaments potentialise l'hypoglycémie. Il en est ainsi de l'aspirine à forte dose, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Le risque étant le coma hypoglycémique avec ses complications cardiovasculaires et neurologiques, **il faut bien informer le patient** des signes fonctionnels de l'hypoglycémie qui sont :

- . la fatigue musculaire,
- . les sueurs profuses,
- . la faim impérieuse,
- . la tachycardie, les palpitations, les tremblements,
- . les troubles psychiques.

L'ingestion de quelques morceaux de sucre fait rapidement régresser ces signes.

Il faut noter que ces signes **peuvent être masqués** quand on utilise des bêtabloquants.

B. LA RÉSISTANCE À L'INSULINE :

Il y a résistance à l'insuline quand les doses nécessaires deviennent trop élevées : autour de 150 à 200 U/j.

Elle est le fait des malades obèses dont les récepteurs à l'insuline sont en nombre limité (le problème des anticorps anti-insuline animale étant écarté par l'utilisation d'insuline humaine).

C. ALLERGIE À L'INSULINE :

Elle peut être locale et passagère ou généralisée et durable. Elle était le fait de contaminants antigéniques des insulines animales qu'on avait essayé d'éliminer par des techniques de purification (insulines monopic qui sont des insulines cristallisées et chromatographiées sur gel; insulines monocomposées qui sont purifiées sur tamis moléculaires et chromatographiées sur résines échangeuses d'ions, ces dernières comportent encore moins de résidus que les précédentes).

Actuellement l'utilisation d'insulines humaines a réduit considérablement les accidents allergiques. Il s'agit le plus souvent de réaction allergique locale.

D. LES LIPODYSTROPHIES :

Il s'agit soit de nodules lipomateux hypertrophiques recouverts de peau épaissie, irréversibles soit de dépressions atrophiées avec peau amincie adhérent au plan aponévrotique.

Ces lésions inesthétiques peuvent contribuer à la résistance au traitement par modification de la résorption de l'insuline. On évitera leur apparition en variant régulièrement les sites d'injection sous-cutanée.

E. MODIFICATION DE L'ACCOMMODATION :

Une vision floue peut survenir au début du traitement d'une hyperglycémie. Elle résulte d'une modification de l'équilibre osmotique par retour de la glycémie à la normale. Au bout de quelques jours, le cristallin s'adapte aux nouvelles conditions osmotiques.

F. L'HYPOKALIÉMIE :

En cas de traitement d'un coma acidocétosique, il faut surveiller de près la kaliémie.

1.8. INDICATIONS :

- La CARENCE insulinique absolue.
- La femme enceinte diabétique.
- Le diabète non-insulinodépendant lors de certaines circonstances telles que les infections intercurrentes, la chirurgie, les complications rétinienues ou neurologiques.

1.9. UTILISATION PRATIQUE :

Le traitement substitutif par l'insuline chez le diabétique insulinodépendant est quotidien et dure toute la vie.

Il doit assurer une glycémie à jeun de 1 g/l et une glycémie postprandiale qui ne doit pas dépasser 1,30 g/l, 1 heure après le repas.

Il faut observer certaines règles :

- utiliser des seringues toujours du même calibre en général correspondant à un dosage de 100 U/ml,
- l'asepsie doit être stricte,
- l'injection sous-cutanée doit être profonde et perpendiculaire à la surface de la peau, et chaque fois elle doit être faite au niveau d'un site différent.
- la conservation de l'insuline doit se faire à +4 °C (réfrigérateur).

2. LES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX :

2.1 LES BIGUANIDES :

2.1.1. LES PRODUITS :

Seule la **metformine** reste commercialisée depuis le retrait du marché dans les années 70 de la phenformine et la buformine pour une incidence élevée d'acidose lactique.

La metformine est une base forte. Ceci explique sa mauvaise tolérance digestive et le retard de son élimination.

Elle est commercialisée sous le nom de : Glucophage®, Metformine®, Diaformine®, Formidiab®, Metforal®

Pour améliorer la tolérance digestive, il est conseillé de prendre la metformine au milieu des repas et de commencer par de faibles doses.

2.1.2. PHARMACODYNAMIE :

Les biguanides n'ont pas d'action sur l'insulino-sécrétion, mais ils n'agissent qu'en présence d'insuline endogène.

Leur action antidiabétique s'explique par :

- * la réduction de la production hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse,
- * l'augmentation de l'utilisation périphérique du glucose (amélioration de la pénétration cellulaire du glucose et accélération de la glycolyse en particulier au niveau du foie et du muscle),
- * la réduction de l'absorption intestinale du glucose

Ce mécanisme d'action pourrait expliquer les avantages de la metformine par rapport aux sulfamides hypoglycémiantes :

- elle diminue la résistance à l'insuline
- la metformine ne stimule pas la sécrétion de l'insuline et par conséquent n'induit pas des hypoglycémies
- la metformine est anorexigène, ce qui est intéressant chez le diabétique obèse.

2.1.3. PHARMACOCINÉTIQUE :

La biodisponibilité de la metformine est de 50 %. Cela peut être expliqué par un mécanisme de résorption intestinale saturable.

Elle n'est pratiquement pas liée aux protéines plasmatiques (uniquement 10 %). Sa demi-vie est courte (2 à 4 heures). Son élimination est urinaire et rapide sans biotransformation préalable. **Elle franchit le placenta.**

Puisque la metformine est non liée aux protéines plasmatiques et non métabolisée par le foie, elle ne pose pas de problème d'interactions médicamenteuses.

2.1.4. EFFETS INDÉSIRABLES :

- L'intolérance digestive : nausées, vomissements, diarrhées. Ces effets sont fréquents (20 % des malades) et dose dépendants. Ils surviennent en début de traitement et sont souvent transitoires. Cependant une diarrhée persistante peut être un motif d'arrêt de la metformine chez 3 à 5 % des malades. Aux fortes doses, des troubles de malabsorption intestinale de la vitamine B12 ou de l'acide folique ont été observés.
- Goût métallique
- **L'acidose lactique** : il s'agit en fait d'un risque exceptionnel, d'une particulière gravité puisque la mortalité est d'une fois sur deux. L'acidose lactique est à redouter dans deux situations :
 - l'insuffisance rénale avec accumulation de la metformine et accumulation des lactates par blocage de la néoglucogenèse hépatique
 - l'augmentation pathologique de la production des lactates

Cette acidose lactique doit être suspectée devant l'apparition de crampes musculaires, de troubles digestifs, de douleurs abdominales et d'asthénie.

Certains facteurs favorisent l'apparition de l'acidose lactique : la cétose, le jeûne prolongé, l'éthylisme chronique, l'insuffisance hépatique ou les affections conduisant à un état hypoxémique. Les diurétiques, surtout ceux de l'anse de Henlé et les produits de contraste utilisés par voie parentérale, peuvent induire une insuffisance rénale fonctionnelle.

2.1.5. INDICATION :

La metformine est actuellement le médicament de première intention dans le traitement du diabète non insulino-dépendant avec insulino résistance.

2.1.6. CONTRE INDICATIONS :

- Tous les facteurs favorisant l'acidose lactique.
- Avant toute intervention chirurgicale ou radiologique avec produits de contraste intraveineux, la metformine doit être arrêtée au moins 2 jours et ne sera reprise que 2 jours après, afin d'éviter l'apparition d'acidose lactique.
- Antécédents d'acidose lactique
- La grossesse : les études publiées sont rassurantes

2.2 LES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS :

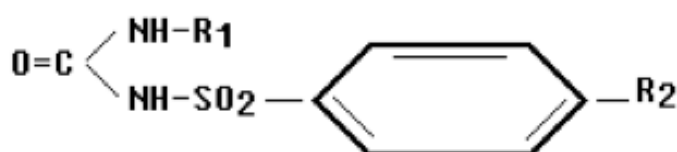
Les sulfonylurées ont été découvertes fortuitement. La carbutamide était le premier sulfamide utilisé dans le traitement du diabète, retiré du marché quelques années après sa commercialisation à cause de sa toxicité hématologique.

En 1950, premiers essais cliniques du tolbutamide qui est le 1^{er} composé largement utilisé de ce groupe.

Depuis, approximativement une vingtaine de substances ont été utilisées dans le monde.

2.2.1 STRUCTURE CHIMIQUE - CLASSIFICATION :

Toutes les molécules de cette classe sont des **arylsulfonylurées** (Figure 2) :



C'est par le radical R_2 qu'on diminue l'activité antibactérienne et qu'on augmente l'activité hypoglycémiante.

Il existe une grande différence dans la puissance de l'effet hypoglycémiant et dans la sécurité entre les sulfamides.

- Ceux de 1^{ère} génération type : tolbutamide (Dolipol®), chlorpropamide (Diabinese®) et carbutamide (Glucidoral®) sont actifs pour des doses de 0,1 à 1 g/j.
- Ceux de 2^{ème} génération type : glibenclamide (Daonil®, Hémidaonil®), gliclazide (Diamicon®), glipizide (Sucrazide®, glibénèse®), glibornuride (Glutril®) sont actifs pour des doses de 2 à 10 mg/j quant au glimépiride (Amarel®), il est actif à partir de la dose de 1 mg/j. Toutefois le dosage des comprimés tient compte de ces différences. Ces médicaments ont moins d'effets indésirables et moins d'interactions médicamenteuses que ceux de la 1^{ère} génération.

2.2.2. PHARMACODYNAMIE :

Les sulfamides hypoglycémiantes ont un double effet :

a. action pancréatique :

L'effet majeur des sulfamides hypoglycémiantes est d'augmenter la libération de l'insuline par le pancréas. Ils entraînent la stimulation de la libération d'insuline endogène en se liant à des récepteurs présents les cellules bêta pancréatiques. Les sulfamides se fixent sur un récepteur spécifique associé à un canal potassique ATP dépendant. Cette fixation inhibe la sortie du K⁺ à travers le canal et entraîne une dépolarisation cellulaire. La dépolarisation à son tour, ouvre un canal calcique et entraîne un influx de Ca²⁺ à l'intérieur de la cellule et la libération de l'insuline préformée.

Les sulfamides augmentent la sensibilité des cellules bêta à leurs stimuli normaux que sont le glucose et les acides aminés.

En plus ils inhibent chez le diabétique, la sécrétion de glucagon par les cellules alpha.

b. action extrapancréatique :

Ils sensibilisent les tissus périphériques à l'action de l'insuline endogène, en modifiant les populations de récepteurs de l'insuline.

2.2.3. PHARMACOCINÉTIQUE :

Les sulfamides sont bien résorbés per os. Ils ont une forte liaison aux protéines plasmatiques entre 80 et 98 %. Mais ils sont déplacés de leur liaison par les sulfamides antibactériens et par d'autres médicaments notamment les AINS.

Leur demi-vie varie en fonction des molécules et de l'état de la fonction hépatique.

On retrouve les sulfamides à demi-vie très courte de 1,5 à 4 h :

- gliquidone (Glurenor®) : la dose journalière est généralement comprise entre 15 et 45 mg qui sera administrée en une prise, en 2 prises ou en 3 prises. Il est métabolisé au niveau du foie en métabolites inactifs. Il diffère des autres sulfamides par son mode d'élimination qui est exclusivement hépatique. Sa demi-vie est de 1,5 heure.
- glipizide (Sucrazide®) : la posologie initiale est de 5 mg/j pouvant aller jusqu'à 15 mg/j administrée en une seule prise par jour, des doses plus élevées doivent être fractionnées. Son métabolisme est essentiellement hépatique avec une élimination de plus de 80 % des métabolites par voie rénale. Sa demi-vie plasmatique est de 2 à 4 heures.

Les sulfamides à demi-vie courte de 4 à 8 h :

- tolbutamide (Dolipol®) : 1 à 4 cp/j (une, deux ou trois prises par jour).
- glibenclamide (Daonil®, Hémidaonil®) : commencer par de l'Hémidaonil® à 2,5 mg et augmenter par paliers de 2,5 mg. Le relais peut être pris par le Daonil® (5 mg) sans dépasser les 3 cp/j. Les doses doivent être réparties sur les 3 principaux repas.
- glimépiride (Amarel®, Diabirel®, Glimepiride®, Glimerel®, Glimid®, Glitra®, Irys®, Monorel®) : c'est le sulfamide le plus puissant. Une dose journalière unique de 1 mg/jour s'est montrée efficace. La posologie peut être augmentée à 2, 3 ou 4 mg/j, par paliers successifs. Ce sulfamide a une durée d'action prolongée permettant une seule prise par jour malgré sa demi-vie plasmatique courte de 5 heures.

et d'autres à demi-vie plus longue :

- gliclazide (Diamicon®, Diabénorm, Diamézid) : La dose d'entretien varie généralement entre 80 et 160 mg/j en deux prises quotidiennes. La demi-vie plasmatique est de 10 à 12 heures.

Dans tous les cas la posologie doit être progressive et adaptée à des contrôles de la glycémie.

Leur élimination est exclusivement rénale (sauf pour la gliquidone). Les sulfamides hypoglycémiantes passent la **barrière placentaire**.

2.2.4. EFFETS INDÉSIRABLES :

Deux principaux effets indésirables sont en rapport direct avec le mode d'action des sulfamides hypoglycémiantes :

- le risque hypoglycémique. Il s'observe avec tous les sulfamides hypoglycémiantes. Toutefois il est important avec les molécules de la 1^{ère} génération à durée d'action particulièrement longue qui ne sont plus utilisées.

Le risque hypoglycémique est nettement majoré par certains facteurs de risque : l'âge avancé, la dénutrition, l'insuffisance rénale et les interactions médicamenteuses comme le montre le tableau suivant

Tableau 2 : interactions médicamenteuses et hypoglycémie induite par les sulfamides hypoglycémiantes

| Substances | Mécanismes et/ou conséquences |
|---|--|
| les sulfamides antibactériens, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les fibrates, les salicylates à fortes doses, | Déplacement de la liaison protéique : potentialisation et risque accru d'hypoglycémie. |
| le chloramphénicol, les coumarines, les IMAO | Compétition enzymatique, inhibition de la biotransformation hépatique : potentialisation et risque accru d'hypoglycémie. |
| les inhibiteurs de l'enzyme de conversion | Amélioration de la sensibilité à l'insuline : potentialisation et risque accru d'hypoglycémie. |
| le miconazole, le fluconazole | Augmentation de l'effet biologique : potentialisation et risque accru d'hypoglycémie. |
| les salicylés | Diminution de l'excrétion urinaire : potentialisation et risque accru d'hypoglycémie. |

Les signes de l'hypoglycémie sont **masqués** par les bêtabloquants.

Enfin les sulfamides hypoglycémiantes peuvent induire :

- des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, de vomissements,
- une élévation des enzymes hépatique ou une hépatite cytolytique
- une allergie en particulier cutanée (d'une simple urticaire à un syndrome de Lyell)
- une thrombopénie auto-immune ou une anémie hémolytique (déficit en G6PD)
- une agranulocytose

Il est inutile d'associer deux sulfamides hypoglycémiantes, en effet cette association n'augmente l'action hypoglycémiant, mais peut majorer les effets toxiques.

2.2.5. INDICATION :

On les utilise chez le diabétique non-insulinodépendant en 2^{ème} intention ou en association à la metformine.

2.2.6. CONTRE-INDICATIONS :

- Le diabète insulino-dépendant,
- le diabète déséquilibré avec acidocétose,
- La grossesse et l'allaitement,
- L'insuffisance rénale (sauf pour la gliquidone),
- L'insuffisance hépatique,
- l'allergie aux sulfamides
- la grossesse
- l'allaitement (risque d'hypoglycémie chez le nourrisson)

2.3. AUTRES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX :

2.3.1. INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE :

L'acarbose (Glucor®) et le miglitol (Diastabol®) diminuent l'absorption des glucides en inhibant le dernier stade de la digestion des sucres qui est la formation des monosaccharides. En effet, seuls les monosaccharides peuvent franchir la barrière intestinale. Les sucres non absorbés subissent une fermentation bactérienne en acides gras volatiles.

Ils doivent être administrés au début de repas.

L'inconvénient majeur est la stagnation et la fermentation des sucres responsables de flatulences, de douleurs digestives, de diarrhée, surtout en début de traitement. Il est donc recommandé de commencer par des faibles doses (50 mg/j), puis d'augmenter progressivement jusqu'aux doses maximales (100 mg 3 fois par jour).

Ils ne doivent être utilisés que dans le but de réduire l'apport glucidique. Par conséquent, ils ne peuvent être indiqués qu'en association aux autres thérapeutiques antidiabétiques.

Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase ont une indication particulière en monothérapie lorsque l'hyperglycémie est essentiellement postprandiale.

2.3.2. LES GLINIDES :

Le répaglinide Novonorm®, Mitiglinide Glufast® : ils sont des nouveaux insulinosécrétant à action **rapide**. Ils abaissent fortement la glycémie en stimulant la production de l'insuline par le pancréas.

La concentration maximale est atteinte dans l'heure qui suit l'administration permettant de réduire la glycémie postprandiale. Ils sont indiqués lorsque la glycémie ne peut être contrôlée de façon satisfaisante en association avec la metformine, aux inhibiteurs de l'alpha glucosidase, et à l'insuline NPH.

Ces principaux effets indésirables sont à types d'hypoglycémie, de troubles gastro-intestinaux et d'allergie cutanée.

2.3.3. ANALOGUES DU GLP-1 (GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1) :

Deux médicaments sont récemment commercialisés : Exénatide Beytta® et Liraglutide Victoza®

Leur principal effet est de stimuler la sécrétion d'insuline et de réduire la sécrétion de glucagon. Ils réduisent, par une action hypothalamique l'appétit et la prise alimentaire.

Ils sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 en complément de la metformine ou d'unsulfamides hypoglycémisants. Ils sont administrés par voie sous-cutanée une ou deux fois par jour avant les repas. Contrairement à l'insuline, ces médicaments tendent à produire une perte de poids.

2.3.4. GLIPTINES :

Sitagliptine Januvia®, vidagliptine Galvus®, saxagliptine Onglyza® : ils inhibent la dipeptidyl peptidase-4 (IDPP-4), enzyme qui inactive le GLP-1. Ainsi, l'inhibition de la DPP-4 entraîne une augmentation de la concentration de GLP-1 qui provoque une augmentation de la sécrétion de l'insuline et une diminution de la sécrétion de glucagon.

Ils sont utilisés en association avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémisants.

2.3.5. DAPAGLIFLOZINE, SERGLIFLOZINE : sont des nouveaux agents agissants au niveau du rein (non commercialisé en Tunisie). Ils sont des inhibiteurs sélectifs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2), qui au niveau du tubule rénal assure la réabsorption du glucose de manière indépendante de l'insuline. L'inhibition spécifique de SGLT2 diminue la réabsorption tubulaire du glucose et provoque une glucosurie chez le sujet normal et surtout chez le diabétique. Cette importante élimination de glucose dans l'urine expose à des infections uro-génitales.

EVALUATION FORMATIVE

Question N° 1 :

Par quels mécanismes l'insuline réduit-elle la glycémie ?

Question N° 2 :

Comment l'insuline réduit-elle la cétogenèse ?

Question N° 3 :

Quelles sont les caractéristiques pharmacocinétiques de l'insuline ordinaire ?

Question N° 4 :

Quels sont les facteurs qui peuvent favoriser l'apparition d'hypoglycémie chez le diabétique traité par les sulfamides hypoglycémisants ?

Question N° 5 :

Quels sont les facteurs prédisposant à l'acidose lactique chez le sujet traité par de la metformine ?

Réponses:

Questions n°1 :

1. action hépatique : pénétration du glucose dans les cellules, inhibition de la glycogénolyse, stimulation de la néoglucogénogenèse, inhibition de la néoglucogénogenèse.
2. augmentation de la captation et de l'utilisation du glucose par le muscle et le tissu adipeux.
3. Réduction de la libération des acides gras non-estérifiés.

Questions n°2 :

La cétose, le jeûne prolongé, l'ethyisme chronique, l'insuffisance hépatique, les états hypoxémiques.

Questions n°3 :

Erreur de dosage, problème de résorption, insuffisance hépatique ou rénale, certaines associations médicamenteuses.

Questions n°4 :

Action rapide de 0.5 h et brève d'1 h par voie intraveineuse et de 6 h par voie sous-cutanée.

Questions n°5 :

LES NORMOLIPEMIANTS

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Classer les normolipémiants en décrivant leur mécanisme d'action.
2. Identifier les effets indésirables et les risques d'interaction médicamenteuse lors de l'utilisation des normolipémiants.
3. Décrire les modes d'administration et les précautions d'emploi des normolipémiants.

Prérequis

- Biochimie :
 - métabolisme du cholestérol.
 - lipoprotéines.
- Nutrition : régime hypolipémiant (cholestérol et triglycérides).

INTRODUCTION

1. ORIGINE DES LIPIDES CIRCULANTS :

Les lipides circulants ont 2 origines :

- les lipides exogènes apportés **par l'alimentation et résorbés au niveau du grêle**.
- les lipides dérivant de la synthèse **endogène** qui a lieu au niveau du foie et des entérocytes.

Cet apport endogène est bien plus important que l'apport exogène.

Cette synthèse se fait pour **les triglycérides** à partir des glucides et pour le cholestérol à partir de l'**acétyl-Co-A**. La transformation de l'**HMG-CoA** (hydroxy méthyl-glutarylCoA) en acide mévalonique en est l'étape limitante; elle est inhibée par **le taux de cholestérol (feed-back négatif)** et par certains **médicaments** (voir fig. 3, § 4.1.).

2. TRANSPORT DES LIPIDES CIRCULANTS :

Les lipides totaux du sang comprennent :

- Le **cholestérol total** qui est la somme du cholestérol libre et du cholestérol estérifié.
- Les **triglycérides**.
- Les **phospholipides**.
- Les **acides gras libres** saturés ou insaturés.

Toutes ces fractions lipidiques sont **normalement insolubles** dans le plasma et ne peuvent donc circuler que grâce à leur **liaison** à des protéines (**apoprotéines**) qui leur confèrent leur solubilité.

L'ensemble **lipide + apoprotéine** forme une **lipoprotéine**.

Ainsi les lipoprotéines sont constituées d'une partie protéique et d'une partie lipidique faite de cholestérol, de triglycérides et de phospholipides dont la proportion est variable selon la lipoprotéine considérée.

3. CLASSIFICATION BIOCHIMIQUE DES LIPOPROTÉINES :

Les lipoprotéines sont de 4 types essentiellement :

- Les **chylomicrons** s'observent au cours de la digestion et sont formés de triglycérides exogènes.
- Les **VLDL** (very low density lipoproteins) ou **préβ-lipoprotéines** transportent essentiellement les triglycérides endogènes, leur partie lipidique est constituée de plus de 90 % de triglycérides.
- Les **LDL** (low density lipoproteins) ou **β-lipoprotéines** transportant essentiellement le cholestérol, leur partie lipidique est faite de plus de 60 % de cholestérol.
- Les **HDL** (high density lipoproteins) ou **α-lipoprotéines**, dont la partie lipidique est faite d'environ 50 % de cholestérol.

Les alpha-lipoprotéines (HDL) ne précipitent pas dans les parois vasculaires.

À l'inverse les bêta-lipoprotéines (LDL) sont très athérogènes et précipitent dans les parois vasculaires.

Les alpha-lipoprotéines (HDL) ont une action anti-athérogène puisqu'elles captent le cholestérol au niveau de la paroi artérielle pour le ramener au foie où il est catabolisé en acides biliaires.

Le rapport **alpha/bêta** ou **HDL/LDL** est le meilleur indice d'athérogénicité : plus ce rapport est faible, plus grand est le risque d'athérome. Chez la femme ce rapport est de 0,50 et chez l'homme il est de 0,45.

Plus récemment, on a mis en évidence le rôle important des **apoprotéines**, partie protéique des lipoprotéines :

- **Apoprotéine B** retrouvée essentiellement dans les LDL (**athérogènes**).
- **Apoprotéine A1** (et **A2**) retrouvées dans le HDL (**protectrices**).
- **Apoprotéine E** retrouvée dans les IDL (intermédiaire) et HDL.

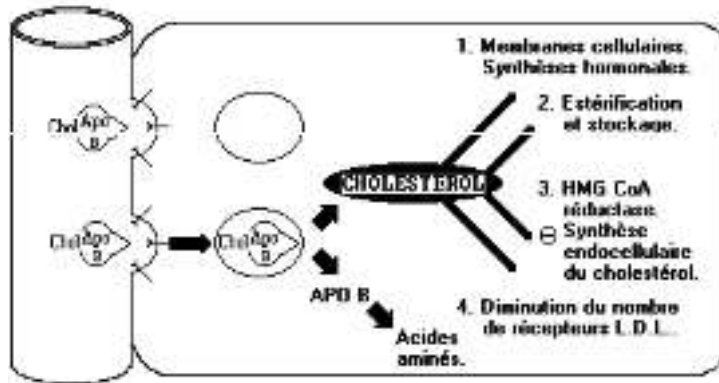


Fig. 1 : Devenir du cholestérol.

Par ailleurs dès 1975, Brown et Goldstein (Université de Dallas) ont décrit, pour la première fois les **récepteurs LDL** situés sur les membranes des cellules de l'organisme et responsables de la captation et de l'élimination des LDL du plasma.

Ces récepteurs aux LDL font une reconnaissance spécifique des LDL, puis ces dernières sont internalisées dans les cellules et ensuite utilisées pour le métabolisme (voir fig. 1). C'est leur déficit (constaté dans les hypercholestérolémies familiales) qui explique l'augmentation de LDL circulants et la formation d'athérome.

Ces notions permettent donc d'affirmer **la théorie lipidique de l'athérosclérose**.

Il faut de plus rappeler la relation entre le niveau du cholestérol sanguin et le risque d'accident cardiovasculaire (voir fig. 2). Les **triglycérides** élevés et le **HDL Cholestérol** bas sont des facteurs de risques indépendants.

Le traitement basé sur l'association « **régime + médicament hypocholestérolémiant** » permet de diminuer le risque coronarien. En effet l'analyse globale de plusieurs études suggère qu'une **réduction** de 10 % du cholestérol total ou du LDL cholestérol s'accompagne d'une **réduction de l'incidence de l'insuffisance coronaire** de 15 à 20 %.



Fig. 2 : relation entre le taux de cholestérol et les risques d'insuffisance coronaire.

4. CLASSIFICATION CLINIQUE DES HYPERLIPOPROTEINEMIES :

Les hyperlipidémies les plus fréquentes sont secondaires et s'observent :

- Au cours de l'évolution de certaines maladies métaboliques (diabète, goutte).
- Au cours de l'hypothyroïdie primitive.
- Lors de certains traitements (les corticoïdes et les oestroprogestatifs notamment).

Quant aux hyperlipidémies primaires (familiales) 99 % d'entre elles sont athérogènes.

A. HYPERCHOLESTÉROLÉMIES ESSENTIELLES :

Type IIa :

- caractéristiques biologiques : sérum à jeun : $CT^1/TG^2 \geq 2,5$ et LDL cholestérol augmenté.
- caractéristiques cliniques : 3 formes cliniques.

B. HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIES MAJEURES:

Critères biologiques sérum à jeun lactescent. $TG/CT > 2,5$.

Classification clinique :

Type I – Hypertriglycéridémies exogènes dépendantes des graisses (\uparrow chylomicrons).

Type IV – Hypertriglycéridémies endogènes indépendantes des graisses (\uparrow VLDL).

Type V – Hypertriglycéridémie mixte : exogène et endogène (I+ IV).

C. HYPERLIPIDÉMIES MIXTES :

Critères biologiques : sérum à jeun opalescent, $CT \uparrow$, $TG \uparrow$, $TG/CT < 2,5$.

Classification clinique :

Type IIb – Forme majeure avec ou sans xanthomatose tubéreuse.

Type III – Forme mineure biologique, d'expression parfois cardiovasculaire.

1. CLASSIFICATIONS DES MEDICAMENTS NORMOLIPEMIANTS :

Il y a 2 niveaux d'action :

a. le cholestérol **exogène** grâce à :

- un régime alimentaire apportant peu de graisses et de cholestérol, en particulier une alimentation à base de fruits et légumes.
- l'utilisation de **cholestyramine**.

b. le cholestérol **endogène** avec 2 classes majeures :

- les fibrates et analogues.
- les statines.

2. MÉDICAMENTS AGISSANT SUR LA RÉSORPTION INTESTINALE DU CHOLESTÉROL ET DES ACIDES BILIAIRES PAR L'INTESTIN :

Ces médicaments sont peu efficaces. Ils ne diminuent la cholestérolémie que de 20 à 25 % à cause de l'augmentation de la biosynthèse réactionnelle de cholestérol qui fait suite à leur administration.

2.1. CHOLESTYRAMINE (QUESTRAN®)

C'est une résine synthétique anionique qui se présente sous forme de poudre jaune insoluble dans l'eau et dont le poids moléculaire est de 1 million.

Cette résine échangeuse d'ions est formée surtout de groupements fonctionnels ammonium quaternaire.

A. MÉCANISME D'ACTION :

Cette résine est capable d'échanger ses ions Cl^- contre d'autres ions, notamment les sels biliaires, qu'elle rencontre dans le tube digestif et pour lesquelles elle a une forte affinité.

Ces sels biliaires sont ainsi séquestrés sous forme de complexes insolubles éliminés dans les selles.

Cette séquestration va inhiber le cycle entérohépatique des sels biliaires qui sont nécessaires à la résorption du cholestérol et d'autres stéroïdes comme les Vitamines A et D, les digitaliques et tous les produits ayant une analogie structurale avec ces derniers.

Toutefois la synthèse endogène de cholestérol va augmenter pour compenser ce manque d'apport, mais le bilan total reste déficitaire : la cholestérolémie ne baisse que de 20 à 25 %.

B. PHARMACOCINÉTIQUE :

La cholestyramine n'est pas résorbée et est éliminée dans les selles.

1 CT : Cholestérol Total.

2 TG : Triglycérides.

C. EFFETS INDÉSIRABLES :

Ils sont fréquents et surtout gastro-intestinaux sous forme de **constipation opiniâtre** qui motive bien souvent l'arrêt de cette thérapeutique. Elle entraîne également des nausées et des gastralgies. Afin d'éviter ces effets indésirables, on augmente **progressivement** la posologie jusqu'à atteindre la dose d'entretien.

D. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La cholestyramine diminue la résorption de certains médicaments comme les digitaliques et les tétracyclines et surtout des composés acides : le phénobarbital, l'aspirine, les antivitaminés K et les diurétiques thiazidiques.

E. INDICATIONS ET POSOLOGIE :

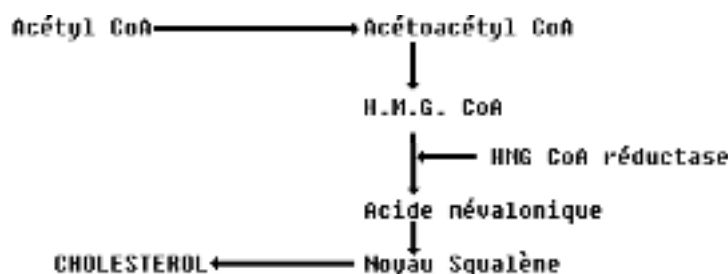
Il est souhaitable d'augmenter progressivement la posologie en commençant par un sachet par jour et en augmentant d'un sachet par jour tous les 8 jours jusqu'à concurrence de 1 sachet 3 fois par jour. Cette posologie peut être dépassée si nécessaire et si l'acceptabilité du médicament est satisfaisante.

Pour éviter les interactions médicamenteuses, il faut que les autres médicaments soient pris 1 h au moins avant ou 4 h après la prise de cholestyramine. Elle peut être associée avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

3. MÉDICAMENTS AGISSANT SUR LA SYNTHÈSE DU CHOLESTÉROL :

3.1. RAPPEL DE LA SYNTHÈSE DU CHOLESTÉROL :

Fig. 3 : synthèse du cholestérol.



3.2. LES FIBRATES:

- clofibrate : Lipavlon®.
- fénofibrate : Lipanthyl® +++.

Apparentés :

- gemfibrozil : Lipur®.
- ciprofibrate : Lipanor®.

Le **clofibrate** est un ester de l'acide clofibrique qui est le métabolite actif, alors que le fénofibrate est un dérivé de l'acide propionique. Celui-ci a une action plus forte que le clofibrate (5 fois plus). Actuellement il existe le **Lipanthyl® 200 micro-nisé** et bientôt le Lipanthyl® 160 (avec une nouvelle forme galénique aussi efficace que le 200).

A. PHARMACODYNAMIE ET MÉCANISME D'ACTION :

- diminution de la synthèse endogène des triglycérides (VLDL),
- augmentation du catabolisme des VLDL,
- augmentation de l'excrétion biliaire du cholestérol,
- inhibition de la synthèse du cholestérol à un stade précoce (voir figure 3) du mévalonate.

Récemment, grâce à J.L. Fruchard le mécanisme moléculaire précis de l'action des fibrates a été démontré. Il passe par le « Peroxisome Proliferator-Activated Receptor & Activation » (PPAR α) qui activé, influence l'expression des gènes codant par les protéines et en particulier celles du **HDL** cholestérol. D'où l'intérêt des fibrates, par l'augmentation des HDL, facteur de **protection** pour la maladie coronaire, qu'ils induisent.

Le fénofibrate est plus actif que le clofibrate et leurs apparentés :

- diminution de 20-25% du cholestérol total (et le LDL)
- et diminution de 40 à 50 % des triglycérides,

avec une nette amélioration du HDL-cholestérol (surtout pour les malades ayant un HDL-cholestérol bas).

B. PHARMACOCINÉTIQUE :

Le Clofibrate se présente sous forme d'un liquide huileux. Sa liposolubilité explique sa très bonne résorption orale. Le fénofibrate est également bien résorbé par voie orale.

Les 2 produits sont très fortement liés aux protéines plasmatiques (95 % à 98 % pour le clofibrate) au niveau du plasma. Le clofibrate ne franchit pas la barrière hématoencéphalique.

Les 2 produits sont totalement biotransformés par le foie pour être éliminés par le rein sous forme de métabolites conjugués. Cette élimination rénale justifie leur contre-indication en cas d'insuffisance rénale.

La demi-vie assez importante des 2 produits (15 à 20 h) autorise **une prise unique par jour** pour les 2 produits.

C. EFFETS INDÉSIRABLES :

Le clofibrate et le fénofibrate sont bien tolérés sur le plan digestif si on exclut de rares nausées et vomissements donnés par le clofibrate.

Sur le plan hépatique, le clofibrate est moins bien toléré que le fénofibrate. Il entraîne plus souvent que ce dernier des lithiases biliaires et peut élever, mais discrètement, les transaminases.

Le clofibrate entraîne aussi d'autres effets indésirables moins fréquents :

- rares manifestations allergiques : leucopénie, éruptions ou rashs cutanés ;
- asthénie, somnolence ;
- atteinte musculaire (myalgie, myosites) ++.

D. INDICATIONS :

- hyperlipidémies mixtes
- hypertriglycéridémies.
- hypercholestérolémies essentielles.

E. CONTRE-INDICATIONS :

- absolues : grossesse, troubles hépatiques, insuffisance rénale.
- relatives : inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et autres fibrates, pour éviter le risque de potentialisation des effets indésirables musculaires.

F. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le clofibrate et le fénofibrate ont les mêmes interactions.

Ils potentialisent l'action hypolipémiante de la cholestyramine.

Par compétition au niveau de la fixation protéique, ils potentialisent les anti-vitamines K, le furosémide, les diurétiques thiazidiques, les sulfamides antibiotiques et les sulfamides hypoglycémisants.

Enfin le clofibrate est antagonisé par la rifampicine qui accélère la dégradation de son métabolite actif.

G. UTILISATION PRATIQUE :

- Le clofibrate est administré à la dose de 2 g/j. } en 1 fois
- Le fénofibrate est administré à raison de 200 mg/j

3.3. LES DÉRIVES SULFURÉS :

A. TIADÉNOL : (FONLIPOL®)

Moyenne efficacité dans l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie modérées.

Résorption intestinale rapide.

Liaison aux protéines : 70 %.

Biotransformé en partie dans le foie.

Éliminé par les reins sous forme conjuguée.

Demi-vie plasmatique : 9 h.

Par prudence, ce produit doit être contre-indiqué chez l'insuffisant rénal et hépatique, la femme enceinte et l'enfant.

B. LE PROBUCOL : (LURSELLE®)

Une seule indication : l'hypercholestérolémie. Il diminue le cholestérol plasmatique sans modifier le taux des triglycérides. Il augmente la clairance du cholestérol et diminue la synthèse des apoprotéines B.

Il est stocké dans les adipocytes et peut être libéré lentement plusieurs mois après arrêt du traitement.

Son élimination est essentiellement biliaire et très lente : demi-vie plasmatique : 23 jours. Sa tolérance est satisfaisante. Ses effets indésirables sont d'ordres digestifs.

3.4. LES STATINES : +++

Après la découverte par Brown et Goldstein des récepteurs du LDL cholestérol dont le nombre et l'activité baissent lors des hypercholestérolémies, la recherche sur les normolipémiants s'est orientée vers la recherche de molécules pouvant restaurer l'activité de ces récepteurs. C'est ce qui a été fait par la mise au point par MSD de la Simvastatine (S), première statine disponible (1989-1990).

Depuis, de nombreuses molécules de ce groupe, **inhibiteurs de l'HMG CoA réductase**, ont vu le jour. Il s'agit de :

- Fluvastatine (F).
- Lovastatine (L).
- Pravastatine (P).
- Atorvastatine (A).

Elles ont les mêmes types d'action et d'effets indésirables, mais se différencient par leur intensité (A>S>P>L>F).

En Tunisie 2 produits sont commercialisés :

- Simvastatine (Zocor®) = 10 mg, 20 mg : les plus utilisés, mais également 40 et 80 mg.
- Atorvastatine (Tahor® ou Lipitor®) : mêmes dosages.

A. PHARMACODYNAMIE :

Ils agissent par inhibition de l'HMG CoA réductase (voir fig. 3), sur la synthèse du cholestérol et du LDL cholestérol.

Ils agissent également sur la synthèse des triglycérides.

Ils augmentent le nombre et l'activité des récepteurs au LDL-cholestérol pour une longue période.

Utilisés aux doses usuelles de 10 ou 20 mg, on obtient :

- une baisse du cholestérol total de 30 à 40 % (35 % pour le LDL.cholestérol);
- une baisse des triglycérides de 20 % environ (moins que les fibrates);
- une augmentation faible du HDL (8 à 10 %).

Leur durée d'action est longue, permettant une seule prise/jour.

B. PHARMACOCINÉTIQUE :

Ils sont bien résorbés de façon dose-dépendante par voie orale et rapidement (1 à 2 h), mais avec un phénomène de 1er passage hépatique important.

Le métabolisme est hépatique (Cyt. P450 3A4 pour l'Atorvastatine) entraîne de nombreuses interactions et précautions d'utilisation. Les métabolites sont eux-mêmes actifs et responsables d'une grande partie de l'activité (70-80%).

L'élimination est essentiellement biliaire. L'élimination rénale est faible. L'ajustement des doses lors d'insuffisance rénale **modérée** n'est pas nécessaire. Par contre il est nécessaire d'arrêter le traitement en cas d'atteinte hépatique évolutive ou d'élévation des transaminases au-delà de 3 fois la normale.

C. EFFETS INDÉSIRABLES :

Sont surtout de type digestif : constipation, dyspepsies, nausées, gastralgies... mais aussi de type fonctionnel : céphalées, insomnie, asthénie...

Plus rarement accidents cutanés et impuissance sexuelle.

Deux effets sont assez rares, mais graves :

- troubles **hépatiques** avec élévation des transaminases (à surveiller).
- accidents **musculaires** pouvant aller jusqu'à la rhabdomyolyse et l'insuffisance rénale.

Ainsi toute myalgie doit faire suspecter une atteinte musculaire et faire pratiquer des dosages de C.P.K. (créatine phosphokinase).

D. UTILISATION PRATIQUE :

Une prise par jour, le soir (pendant ou en dehors des repas).

Commencer par des doses faibles (10 mg) souvent suffisantes avec le régime. À augmenter en cas de besoin après 4 semaines de traitement.

Ils sont contre indiqués chez la femme enceinte et/ou allaitante et chez les malades sous ketoconazole ou itraconazole et antiprotéases.

4. CONCLUSION :

Stratégie d'utilisation des hypolipémiants :

Commencer par le régime hypolipémiant (seul, si cholestérol < 2 g 50).

Sinon associer le régime à un traitement médicamenteux agissant sur le cholestérol endogène (fibrate ou statine).

La cholestyramine agissant sur le cholestérol exogène peut être associée aux statines ou aux fibrates.

Éviter d'associer les fibrates et les statines à cause des effets indésirables musculaires.

Les fibrates sont plus actifs sur les triglycérides que les statines.

EVALUATION FORMATIVE

Question n° 1 : Quels sont les 2 niveaux d'action des normolipémiants sur le taux de cholestérol ?

Question n° 2 : Indiquez pourquoi la cholestyramine doit être administrée à dose progressive.

Question n° 3 : Indiquez pourquoi il faut éviter d'associer les fibrates et les statines ?

Question n° 4 : Quelle peut être la conséquence sur l'efficacité des sulfamides hypoglycémiants, si on leur associe des fibrates ?

Réponses:

Question n° 1 :

1. diminution de la résorption de cholestérol.
2. diminution de la synthèse de cholestérol.

Question n° 2 :

pour éviter les effets indésirables gastro-intestinaux.

Question n° 3 :

à cause de l'augmentation du risque d'atteinte musculaire.

Question n° 4 :

une potentialisation de l'action des sulfamides hypoglycémiants.