

ENDOCRINOLOGIE, DIABETOLOGIE & MALADIES METABOLIQUES

SEMIOLOGIE

CEEDMM

Juillet 2009

Collège des Enseignants en Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques

ENDOCRINOLOGIE, DIABETOLOGIE & MALADIES METABOLIQUES

Sémiologie

SOMMAIRE

I – HYPOTHALAMO-HYPOPHYSE (pages 4 à 13, figures 1 à 18)

I.1. Déficits hypophysaires	
I.1.1. Insuffisance somatotrope	p. 4
I.1.2. Insuffisance thyrotrope	p. 5
I.1.3. Insuffisance corticotrope	p. 5
I.1.4. Insuffisance gonadotrope	p. 6
I.1.5. Insuffisance en prolactine	p. 7
I.2. Syndrome tumoral hypophysaire	p. 7
I.3. Hypersécrétions hormonales anté-hypophysaires	
I.3.1. Hypersécrétion de GH	p. 8
I.3.2. Hypersécrétion de prolactine	p. 10
I.3.3. Hypersécrétion d'ACTH	p. 11
I.3.4. Hypersécrétion de TSH	p. 11
I.3.5. Hypersécrétion de gonadotrophines	p. 11
I.4. Diabète insipide et sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique	
I.4.1. Diabète insipide	p. 12
I.4.2. Sécrétion inappropriée d'ADH	p. 13

II – THYROÏDE (pages 14 à 19, figures 19 à 28)

II.1. Goitres euthyroidiens	
II.1.1. Goitres simples	p. 14
II.1.2. Nodules thyroïdiens	p. 15
II.2. Hypothyroïdies primaires	p. 15
II.3. Hyperthyroïdies	p. 17
II.4. Ophtalmopathie basedowienne	p. 19

III - PARATHYROÏDES (pages 20 à 23, figure 29)

III.1. Hypercalcémie	p. 20
III.2. Hyperparathyroïdie primaire	p. 21
III.3. Hypoparathyroïdie	p. 22

IV – SURRENALES (pages 24 à 32, figures 30 à 43)

IV.1. Insuffisance surrénale	p. 24
IV.2. Hypergluco-corticisme	p. 26
IV.3. Hyperminéralo-corticisme	p. 29
IV.4. Sécrétion excessive de stéroïdes sexuels	p. 30
IV.5. Sécrétion excessive de catécholamines	p. 30
IV.6. Incidentalomes surrénaliens	p. 32

V – GONADES (pages 33 à 37, figures 44 à 48, tableaux I et II)

V.1. Insuffisances gonadiques

- V.1.1. Hypogonadisme masculin primaire p. 33
- V.1.2. Syndrome de Turner p. 34
- V.1.3. Ménopause p. 34

V.2. Hypersecrétions hormonales gonadiques

- V.2.1. Hyper-androgénies d'origine ovarienne p. 35
- V.2.2. Hyper-estrogénies d'origine testiculaire p. 37

VI – PANCREAS ENDOCRINE (pages 38 à 48, figures 49 à 54)

VI.1. Diabète sucré non compliqué

- V.1.1. Diabète de type I p. 39
- V.1.2. Diabète de type II p. 40

VI.2. Complications aiguës du diabète sucré

- VI.2.1. Acidocétose diabétique p. 41
- VI.2.2. Coma hyperosmolaire p. 42

VI.3. Complications dégénératives du diabète sucré

- VI.3.1. Macroangiopathie p. 43
- VI.3.2. Microangiopathie p. 44
- VI.3.3. Complications infectieuses p. 46
- VI.3.4. Pied diabétique p. 46

VI.4. Hypoglycémies

p. 47

VII – LIPIDES (pages 49 à 55, figure 55 à 60)

- VII.1. Rappel physiologique p. 49
- VII.2. Hypercholestérolémies non compliquées p. 51
- VII.3. Complications de l'hypercholestérolémie p. 52
- VII.4. Hypertriglycéridémies non compliquées p. 52
- VII.5. Complication de l'hypertriglycéridémie p. 53
- VII.6. Dyslipidémies mixtes p. 53
- VII.7. Facteurs de risque cardio-vasculaire p. 53

VIII – OBESITE (pages 56 à 59, tableaux III à VI)

VIII.1. Evaluation de l'obésité

- VIII.1.1. Degré d'obésité p. 56
- VIII.1.2. Type d'obésité p. 56
- VIII.1.3. Signes cliniques associés p. 56
- VIII.1.4. Retentissement de l'obésité p. 57

VIII.2. Evaluation du patient obèse

- VIII.2.1. Origine de la demande de prise en charge p. 58
- VIII.2.2. Histoire pondérale p. 58
- VIII.2.3. Analyse du comportement alimentaire p. 58
- VIII.2.4. Activité physique p. 58
- VIII.2.5. Retentissement psychologique p. 59

Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques

SEMILOGIE

I. HYPOTHALAMO-HYPOPHYSE

L'antéhypophyse, reliée anatomiquement à sa structure de contrôle hypothalamique par la tige pituitaire (figure 1), sécrète 6 hormones principales (GH, prolactine, gonadotrophines [LH et FSH], TSH et ACTH).

A une exception près, la sécrétion de toutes ces hormones est placée sous l'influence stimulante (+) de facteurs hypothalamiques véhiculés dans le système porte hypothalamo-hypophysaire. Seule la prolactine est soumise à l'influence inhibitrice (-) de la dopamine hypothalamique véhiculée par la même voie (figure 2).

La section de la tige pituitaire (figure 3) aura donc pour conséquence, un déficit somatotrope (GH), gonadotrope (LH et FSH), thyrotrope (TSH) et corticotrope (ACTH) et à l'inverse, une ascension du taux de prolactine plasmatique.

Sémiologies clinique et biologique de base des déficits hypophysaires, du syndrome tumoral hypophysaire, des hypersécrétions hormonales hypophysaires.

I.1. Déficit anté-hypophysaire

Il est le plus souvent global ou plus rarement dissocié regroupant alors un ou plusieurs des déficits suivants: somatotrope (hormone de croissance ou GH), thyrotrope (TSH), corticotrope (ACTH), gonadotrope (LH et FSH), lactotrope (prolactine).

I.1.1 L'insuffisance somatotrope est le déficit hypophysaire le plus fréquent.

Cliniquement:

Elle se manifeste *chez l'enfant* par un retard de croissance. Ce retard de croissance, principalement observé après la première année de vie, est caractéristique lorsqu'il est acquis et associé à un ralentissement de la vitesse de croissance avec infléchissement de la courbe de croissance (changement de couloir observable sur la courbe de croissance du carnet de santé).

Chez l'adulte, la carence en hormone de croissance se traduit par :

- une asthénie physique et psychique,
- une tendance dépressive,
- une altération de la trophicité cutanée,

- une modification de la répartition de la masse grasse (en inflation) par rapport à la masse maigre musculaire (en réduction).
- S'y associe une diminution de la densité osseuse.

Biologiquement on note:

- une tendance à l'anémie,
- une tendance à l'hypoglycémie, surtout à l'effort et à jeûn (d'autant plus qu'il existe un déficit corticotrope associé).

La confirmation du déficit somatotrope peut être apportée par:

- la mesure du taux de GH plasmatique, qui n'est que peu ou pas modifiée au cours d'épreuves de stimulation,
- et par le taux d'IGF-1 (somatomédine C) plasmatique dont le chiffre se situe soit dans la partie basse de la normale, soit en-dessous du seuil inférieur de cette normale pour l'âge considéré.

I.1.2 L'insuffisance thyroïdienne se manifeste:

En sus des signes observés chez l'adulte, elle se manifeste *chez l'enfant* par un ralentissement plus ou moins marqué de la croissance et une lenteur psycho-motrice.

Chez l'adulte, la carence en hormone de croissance se traduit cliniquement par:

- une asthénie,
- un ralentissement psychomoteur,
- des signes d'hypométabolisme: frilosité, constipation, bradycardie, pâleur,
- auxquels s'associent une prise de poids en règle modérée
- et une dépilation.

Il n'y a pas d'œdème ni de bouffissure du visage.

Sur le plan biologique, l'insuffisance thyroïdienne contribue:

- à l'anémie
- et à l'hyponatrémie de l'insuffisance antéhypophysaire.

L'affirmation du déficit thyroïdienne se fait:

- sur la mesure combinée de la TSH plasmatique (normale ou basse)
- et de la T4 libre, inférieure à la normale.

I.1.3 L'insuffisance corticotrope, exceptionnellement isolée en dehors des insuffisances corticotropes post corticothérapie, expose aux mêmes risques de décompensation aiguë que l'insuffisance surrénale lente.

Elle se manifeste cliniquement, en dehors de cette situation,

- par une asthénie aggravée par l'effort et croissante dans la journée.
- Pâleur (figure 4),

- et tendance à l'hypotension sont habituelles.
- S'y associent, anorexie,
- et tendance à la perte de poids.

Sur le plan biologique:

- l'hypoglycémie est plus fréquente en cas d'insuffisance hypophysaire que dans l'insuffisance surrénale primaire en raison de la possible association à un déficit somatotrope.
- L'hyponatrémie, modeste, est la traduction biologique de l'opsiurie (retard à l'élimination de l'eau) elle-même témoin d'une sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique.

La confirmation du diagnostic, d'insuffisance corticotrope s'effectue par:

- la mesure combinée à 8 heures de l'ACTH (cette mesure est délicate et ne doit être réalisée que dans un laboratoire d'hormonologie),
- qui s'associe à un taux de cortisol plasmatique inférieur à la normale.

Un taux de cortisol plasmatique inférieur à la normale avec un taux d'ACTH plasmatique normal ou bas affirme le déficit corticotrope. Dans certaines situations le recours à des tests dynamiques est cependant nécessaire.

- La mesure du taux de cortisol plasmatique 60 minutes après administration intraveineuse de 250 µg de cosyntropin (β 1-24 ACTH, Synacthène®) permet de faire aisément le diagnostic d'insuffisance surrénalienne. Une ascension de la cortisolémie <600 nmol/L signe le déficit en glucocorticoïdes. Ce test réalisable à n'importe quelle heure de la journée, permet d'obtenir une information rapide et fiable. Il est d'utilisation plus aisée que le dosage conjoint d'ACTH et de cortisol. L'amplitude de la réponse au Synacthène® est fonction de la profondeur du déficit en ACTH et due l'ancienneté du déficit corticotrope. Lorsqu'il est d'installation récente, ce test peut donner des résultats faussement positifs.

I.1.4 L'insuffisance gonadotrope est la plus clairement identifiable sur le plan clinique.

Chez l'enfant elle se manifeste par l'absence de signes de développement pubertaire.

Chez l'homme adulte elle se manifeste par:

- une impuissance avec perte de la libido.
- La régression des caractères sexuels secondaires (diminution de la pilosité, régression de la musculature, etc...) et la réduction du volume testiculaire, (figure 5) est rare et ne survient en tout état de cause, qu'après une évolution prolongée.

Chez la femme en période d'activité génitale,

- le diagnostic repose sur la constatation de troubles du cycle (spanioménorrhée, aménorrhée) avec infertilité satellite mais
- sans bouffées de chaleur.
- Il existe également une perte de la libido,
- une hypotrophie mammaire
- et une atrophie vaginale si la carence oestrogénique se prolonge.

Lorsque l'insuffisance gonadotrope a débuté dans l'enfance, elle se révèle, chez l'adolescent ou l'adulte jeune, par un impubérisme.

Le diagnostic d'insuffisance gonadotrope s'effectue sur la mesure combinée:

- des gonadotrophines (dont le taux plasmatique est normal ou bas),
- associée à un effondrement de celui des stéroïdes sexuels (testostéronémie ou estradiolémie).

I.1.5 L'insuffisance en prolactine ne se manifeste que dans la post-partum (absence de montrée laiteuse).

Le taux de prolactine plasmatique est normal ou bas, non modifié par les tests de stimulation.

La confirmation du diagnostic d'insuffisance anté-hypophysaire (dissociée ou complète), la précision de l'étage impliqué (hypothalamique ou hypophysaire), relèvent d'investigations hormonales dynamiques.

L'enquête étiologique repose avant tout sur la visualisation morphologique par les procédés radiologiques les plus pertinents (IRM en particulier).

I.2 Syndrome tumoral hypophysaire

Le syndrome tumoral hypophysaire est la conséquence de la **compression des structures situées à proximité de la selle turcique** par un processus expansif dont le point de départ est intra-sellaire.

La compression de l'hypophyse et/ou de la tige pituitaire sera responsable d'une insuffisance anté-hypophysaire plus ou moins complète.

La compression des voies optiques ou du chiasma est **responsable d'altérations du champ visuel** (quadranopsie ou hémianopsie bitemporale, figure 6) ou d'une baisse de l'acuité visuelle.

Dans certaines circonstances, la symptomatologie est asymétrique par envahissement de l'un des deux sinus caverneux et compression des nerfs oculomoteurs.

Le syndrome tumoral hypophysaire s'accompagne fréquemment de **céphalées** (classiquement bitemporales, retro-orbitaires ou en arrière de l'épine nasale) et beaucoup

plus rarement d'un tableau d'hypertension intracrânienne qui est néanmoins observable lors de nécrose hémorragique hypophysaire.

L'association de cette symptomatologie à un diabète insipide traduit un retentissement hypothalamique.

L'appréciation du retentissement du syndrome tumoral s'effectue sur les examens complémentaires: examen ophtalmologique (champ visuel [éventuellement complété par un fond d'œil]) et examen radiologique de la région hypothalamo-hypophysaire (IRM, figure 7 ou scanner).

Ce syndrome tumoral hypophysaire pourra s'accompagner sur le plan biologique, de stigmates de diabète insipide, d'insuffisance antéhypophysaire, d'hyperprolactinémie par déconnexion hypothalamo-hypophysaire en fonction de son retentissement loco-régional.

I.3. Hypersécrétions hormonales anté-hypophysaires

I.3.1. Hypersécrétion de GH

La sécrétion d'hormone de croissance (GH) s'effectue sur un mode intermittent à partir de la cellule somatotrope hypophysaire sous l'influence de stimuli d'origine hypothalamique. La Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH) et la somatostatine libérées dans la circulation porte hypothalamo-hypophysaire suivant un mode sécrétoire pulsatile, vont gagner la cellule somatotrope et exercer leurs effets respectifs stimulant et inhibiteur. La sécrétion de GH, telle qu'elle peut être mesurée dans la circulation générale, est la résultante de ces influences hypothalamiques contradictoires où la somatostatine, capable de s'opposer à l'effet stimulant de la GHRH, a une priorité hiérarchique.

De nombreux facteurs viennent moduler le fonctionnement de ce contrôle primordial. Parmi eux, citons:

- le stress,
- l'activation noradrénergique,
- la chute glycémique,
- le jeûne, vraisemblablement par le biais de la **sécrétion gastrique de GHRéline**,
- l'inflation du taux plasmatique de certains amino-acides,
- l'effort musculaire,

qui, par des mécanismes complexes, stimulent la sécrétion de GH.

L'élévation de la glycémie a l'effet inverse.

Libérée dans la circulation générale, la GH va exercer des effets métaboliques et hormonaux. Par action hépatique, elle stimule la production et la sécrétion de somatomédine C ou IGF-1 qui est responsable des effets de la GH sur la croissance

cellulaire. Par rétrocontrôle négatif, l'IGF-1 freine physiologiquement la sécrétion de GH (figure 8).

L'hypersécrétion de **GH** (Acromégalie) et consécutivement **d'IGF-1**, responsables d'une prolifération cellulaire touche, **chez l'adulte, les os des extrémités et les parties molles.**

La traduction clinique résulte de cette action sur la croissance osseuse et viscérale qui, dans de rares cas d'acromégalie débutant avant l'âge adulte, s'associera à une poussée de croissance staturale (figure 9).

- La prolifération osseuse se manifeste au niveau de la face (figure 10): augmentation globale du volume du visage, saillie des arcades sourcilières, nez épaté, oreilles hypertrophiées, prognathisme avec perte de l'articulé dentaire (figure 11). Les anomalies morphologiques du visage s'installent lentement. Leur caractère acquis sera mis en évidence par l'examen des photos antérieures du patient, attitude comparative qui permettra d'éliminer dès l'examen clinique les facies acromégaloïdes constitutionnels.
- Elle induit un élargissement des mains (figure 12), des pieds (figure 13), des doigts et des orteils conduisant à l'ablation ou à l'agrandissement des bagues, à des achats itératifs de chaussures de pointure croissante. Ceci est la résultante de **l'hypertrophie mixte osseuse et des tissus mous.**
- L'hypertrophie des corps vertébraux et des disques qui les séparent est responsable de rachialgies et, à un stade plus évolué, d'une cyphose avec projection antérieure du thorax.
- Des remaniements osseux touchant les grosses articulations sont fréquemment responsables d'arthralgies des genoux, des hanches, des épaules, des coudes.
- L'hypertrophie des parties molles touche aussi bien les téguments que les viscères. Peau épaisse, rides profondes, nez et lèvres épaisses, doigts courts et boudinés en sont la traduction.
- Des paresthésies des doigts traduisent un syndrome du canal carpien témoin de la compression des structures nerveuses.
- L'ensemble des téguments épais est fréquemment siège d'une **hyper-sudation odorante.**
- La viscéromégalie touche le foie, le colon (constipation), la rate, les reins, la thyroïde (goitre).
- L'atteinte musculaire, responsable d'une faiblesse à l'effort, est fréquemment observée. Elle se traduit notamment par une macroglossie qui participe au syndrome d'apnées du sommeil, et est responsable de fréquents ronflements

nocturnes bruyants et d'une raucité de la voix. La cardiomégalie objectivable sur la radiographie thoracique est la traduction de l'atteinte musculaire cardiaque. **La cardiomyopathie de l'acromégalie domine le pronostic de la maladie.**

La symptomatologie biologique associe des signes métaboliques et des signes hormonaux.

- L'intolérance au glucose est plus fréquente que le diabète vrai.
- L'hyperphosphorémie et l'hypercalciurie traduisent l'effet de l'hormone de croissance sur le tubule rénal.
- **le taux d'IGF-1 plasmatique est élevé.** L'IGF-1 représente la "boite noire" d'intégration des fluctuations du taux plasmatique de GH et son élévation au-dessus des normes pour la tranche d'âge considéré est synonyme d'hypersécrétion pathologique de GH.
- Les taux plasmatiques de GH sont élevés à jeun (>5 ng/ml soit 15 mU/l) et ne s'abaissent pas après charge orale en glucose. Conséquence de l'hypersécrétion somatotrope,

L'hypersécrétion de GH est quasiment liée à la présence d'un adénome hypophysaire. Ainsi à cette symptomatologie clinique et biologique **peut s'associer un syndrome tumoral hypophysaire** si l'adénome responsable est volumineux (figure 14).

I.3.2. Hypersécrétion de Prolactine.

Le contrôle hypothalamique inhibiteur exercé par la **dopamine sur la sécrétion de prolactine** est l'élément physiologique dominant.

La Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH), le Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP), l'angiotensine II exercent des effets stimulants d'intensité très nettement inférieure au tonus inhibiteur de la dopamine et sont de rôle physiologique mal connu.

Les oestrogènes stimulent la sécrétion de prolactine à la fois en raison d'un effet trophique sur les cellules hypophysaires et par diminution de la sensibilité cellulaire à la dopamine.

Les hormones thyroïdiennes inhibent la sécrétion de prolactine par action directe sur la libération de dopamine.

Sur les 85 actions biologiques décrites pour la prolactine, la mieux connue chez l'homme est celle exercée sur le développement de la glande mammaire et la lactogénèse. Outre son action sur la glande mammaire, la prolactine exerce de nombreuses actions sur la reproduction. **Elle inhibe la sécrétion pulsatile de GnRH** et consécutivement de LH et de FSH, action d'autant plus marquée que le taux de prolactine est plus élevé (figure 15). Ceci explique l'hypogonadisme dont l'hyper-prolactinémie est responsable.

Cliniquement, deux symptômes majeurs marquent l'hyperprolactinémie chez la *femme en période d'activité génitale* :

- **Troubles du cycle**. Ils s'étendent de la spanioménorrhée à l'aménorrhée (le plus souvent secondaire) avec leur conséquence **d'infertilité**
- **et galactorrhée** qui correspond à un écoulement lacté mammelonnaire spontané ou provoqué survenant en dehors de la lactation. Elle peut être uni ou bilatérale.

Chez *l'homme adulte*,

- c'est l'impuissance
- ou les stigmates cliniques d'hypogonadisme qui sont la traduction de l'hyperprolactinémie.
- Une gynécomastie est possible (exceptionnellement associée à une galactorrhée) et est la traduction de l'hypogonadisme associé.

Chez *l'enfant* elle se manifeste par l'absence ou l'arrêt du développement pubertaire.

Dans tous les cas, lorsque l'origine de l'hyperprolactinémie est un adénome, un **syndrome tumoral hypophysaire** peut s'associer à la symptomatologie précédente, fonction de la taille de la tumeur.

Biologiquement, l'affirmation de l'hyperprolactinémie repose sur la mesure de son taux plasmatique. Le diagnostic d'adénome hypophysaire à prolactine doit être envisagé quelque soit le taux de prolactine plasmatique mais d'autant plus que le chiffre est élevé. Un traitement par neuroleptiques écarté, un taux de prolactine plasmatique supérieur à 100 ng/ml, rend une tumeur hypophysaire tout-à-fait vraisemblable. Son affirmation reposera sur les données anamnestiques (excluant notamment les prises médicamenteuses responsables) et l'imagerie hypophysaire (figure 16).

I.3.3. Hypersécrétion d'ACTH.

Elle est responsable d'une hypersécrétion de cortisol (syndrome de Cushing). Se rapporter au chapitre surrénales (IV).

I.3.4. Hypersécrétion de TSH.

Elles sont rares. Elles induisent un tableau d'hyperthyroïdie d'intensité modérée. Se rapporter au chapitre Thyroïde (II).

I.3.5. Hypersécrétion de gonadotrophines.

Les hypersécrétions de gonadotrophines actives biologiquement sont exceptionnelles. Les tumeurs hypophysaires développées à partir des cellules gonadotropes sont quasi

constamment silencieuses sur le plan endocrinien et se révèlent habituellement par un syndrome tumoral hypophysaire, une insuffisance hypophysaire ou les deux à la fois.

I.4.Sémiologies clinique et biologique de base du diabète insipide et du syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone anti-diurétique.

L'hormone anti-diurétique ou vasopressine (AVP), hormone sécrétée par les noyaux hypothalamiques supra-optique et para-ventriculaires, agit par l'intermédiaire de récepteurs membranaires nommés V1, V2 et V3.

Les récepteurs V1 situés sur la paroi vasculaire, entraînent une vasoconstriction.

Les récepteurs V2 rénaux, médient l'action principale de l'AVP en augmentant la perméabilité de l'épithélium du tube collecteur rénal à l'eau (par exposition membranaire de l'aquaporine 2, canal transporteur d'eau). En l'absence d'AVP, la perméabilité de l'épithélium rénal est très basse et la réabsorption de l'eau diminue.

Les récepteurs V3, de localisation hypophysaire, médient l'effet stimulant de l'AVP sur la sécrétion d'ACTH. Cet effet s'associe et potentialise celui de la CRH sur la sécrétion corticotrope (voir chapitre IV-2). Le cortisol exerce en retour une rétroaction négative sur la sécrétion hypothalamique d'AVP (*se reporter à la figure 30*).

I.4.1 Le diabète insipide se caractérise cliniquement,

- par une **polyurie primaire** qui marque le début de la maladie, caractéristique que l'on s'attachera à retrouver par un interrogatoire précis.
- Elle entraîne une tendance à la déshydratation,
- avec **polydipsie** secondaire. Souvent d'apparition brutale, le syndrome polyuro-polydipsique oscille entre 4 et 18 litres/jour.
- La nycturie est constante.
- Tant que les rapports hydriques ne sont pas restreints, l'état général est conservé sans signes francs de déshydratation.

En raison de l'effet inhibiteur des glucocorticoïdes sur la sécrétion d'AVP, la substitution de l'insuffisance hypophysaire par l'Hydrocortisone peut "démasquer" un diabète insipide.

Les stigmates biologiques sont les suivants:

- L'urine est diluée avec une **densité urinaire de moins de 1005** et une osmolalité <200 mmol/kg.
- L'osmolalité sanguine et la natrémie sont en règle un peu augmentées.

- Lors de la restriction de l'apport hydrique, la natrémie s'élève et s'associe à des signes biologiques d'hémoconcentration (inflation du taux d'hématocrite, de la protidémie, de l'uricémie).

La confirmation du diagnostic de diabète insipide reposera sur la réalisation d'une épreuve dynamique : le test de restriction hydrique. Le diagnostic est affirmé par une diurèse qui se réduit insuffisamment avec absence de concentration des urines. La réalisation de ce test ne se conçoit qu'en milieu hospitalier et, de façon optimale, après réalisation d'une imagerie encéphalique.

L'identification de sa cause repose avant tout l'imagerie par résonance magnétique de la région hypothalamo-hypophysaire (figures 17 et 18).

I.4.2. Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique se caractérise par une rétention d'eau dans le secteur intracellulaire : **il n'y a pas d'œdème**. Le tableau clinico-biologique survient en l'absence d'insuffisance cardiaque, rénale ou hépato-cellulaire.

Les signes cliniques qui n'apparaissent que pour des natrémies <120 mmol/L, réalisent un tableau **d'intoxication par l'eau** associant:

- asthénie
- anorexie,
- et troubles neurologiques (obnubilation, somnolence ou confusion, désorientation évoluant sans traitement vers le coma).
- S'y associent des signes digestifs à type de nausées, vomissements et constipation.

Les stigmates biologiques du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique sont dominés par

- une **hyponatrémie** (en règle général très basse <120 mmol/l).
- La rétention d'eau est responsable de la baisse de l'osmolalité plasmatique, de l'hématocrite, de la protidémie et de l'uricémie.
- La perte de sel est constante et inappropriée au degré d'hyponatrémie.

Le diagnostic positif repose sur l'épreuve de restriction hydrique qui est un test à la fois diagnostique et thérapeutique.

L'identification et l'éviction d'une étiologie reconnue pour entraîner un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique confirmerait rétrospectivement le diagnostic.

II - THYROÏDE

La thyroïde, organe d'origine embryologique mixte, est responsable de la sécrétion des hormones thyroïdiennes (thyroxine [T4] et triiodothyronine [T3]) par les cellules folliculaires et de la thyrocalcitonine (TCT) par les cellules para-folliculaires ou cellules C.

La sécrétion de T4 et de T3 est régulée par la TSH hypophysaire. Elle active toutes les étapes du métabolisme iodé depuis la captation de l'iode jusqu'à la sécrétion hormonale ainsi que la synthèse de l'enzyme clef de la synthèse hormonale, la **thyro-peroxydase** et de la thyroglobuline. Elle exerce également un effet mitogène sur les cellules vésiculaires thyroïdiennes.

La sécrétion de TSH est sous un double contrôle hypothalamique : stimulant par la TRH et inhibiteur par la somatostatine. T4 et T3 exercent un rétrocontrôle négatif, préférentiellement hypophysaire, sur la sécrétion thyroïdienne. (figure 19). La sécrétion de calcitonine est par contre totalement indépendante du contrôle de la TSH.

T4 et T3 circulent dans le plasma quasi exclusivement sous formes liées à des protéines de transport: la Thyroxin-Binding Globulin (TBG) pour 75% et la Thyroxin-binding pré-albumine (TBPA) pour les 25% restants. La mesure des taux plasmatiques de T4 et de T3 «libres» reconnaît les fractions de T4 et de T3 non liées à la TBG, évitant ainsi les fluctuations liées à celles de la TBG.

II.1 Sémiologie clinique des goitres euthyroïdiens.

II.1.1. Le goitre simple (figure 20) correspond à une augmentation isolée du volume de la thyroïde.

L'examen clinique doit préciser:

- sa nature thyroïdienne (mobile à la déglutition),
- sa structure diffuse ou nodulaire,
- son caractère **plongeant** ou non dans le médiastin (fonction des possibilités de palpation du pôle inférieur lors de la déglutition).
- Cet examen clinique recherche toujours la présence d'adénopathies cervicales
- et de **signes de compression locale** (dysphonie, dysphagie, dyspnée, circulation collatérale). L'élévation bilatérale des membres supérieurs susceptible de majorer une dyspnée peut sensibiliser la recherche du retentissement local d'un goitre.
- L'examen clinique doit également rechercher des signes d'hyper ou d'hypothyroïdie.

La confirmation biologique de l'euthyroïdie sera apportée par le seul dosage de TSH.

L'échographie thyroïdienne permettra d'avoir une évaluation très précise du volume de la thyroïde.

Une radiographie cervicale de face peut s'avérer utile (en particulier devant un goitre plongeant) pour rechercher un retentissement de l'hypertrophie thyroïdienne sur la trachée (figure 21).

La scintigraphie thyroïdienne est un examen totalement inutile dans ce cadre.

II.1.2 La nature thyroïdienne d'une **masse cervicale nodulaire** unique (figure 22) sera affirmée sur sa **situation cervicale antérieure** et inférieure et sur **la mobilité lors de la déglutition**. La démarche de l'examen clinique doit, comme précédemment, rechercher des signes suggérant la possibilité d'une compression des organes de voisinage, de préciser le caractère plongeant ou non de la masse. Le recueil d'informations cliniques en faveur ou non d'une dysfonction thyroïdienne fait partie de la même démarche. Il faut en outre recueillir les éléments sémiologiques qui pourront plaider en faveur de la nature **bénigne ou maligne** de cette masse.

- Dureté du nodule à la palpation,
- augmentation rapide de son volume,
- présence d'adénopathies satellites seront en faveur de la malignité.

La cytologie thyroïdienne effectuée à l'aiguille fine sur des nodules de diamètre d'au moins un centimètre, est l'examen-clé à la condition d'être réalisée avec une technique de prélèvement et de lecture rigoureux.

L'affirmation biologique de l'euthyroïdie sera confirmée par la normalité du dosage de TSH. La mesure du taux de calcitonine plasmatique permettrait d'écarter l'hypothèse d'un carcinome médullaire de la thyroïde (développé aux dépens des cellules C).

L'échographie pourra préciser le caractère purement kystique (figure 23) du nodule (seul argument échographique en faveur de la bénignité). Le développement et le perfectionnement technique de l'échographie thyroïdienne permet de révéler la présence de nodules non perceptibles cliniquement en raison de leur petite taille. Ceci constitue désormais le mode de révélation le plus fréquent des nodules thyroïdiens.

La scintigraphie thyroïdienne est, répétons-le, totalement inutile devant un goitre diffus ou nodulaire euthyroïdien.

II.2. Sémiologies clinique et biologique de base de l'hypothyroïdie primaire quelle qu'en soit la cause.

L'hypothyroïdie primaire est la traduction d'une atteinte pathologique directe de la thyroïde. La démocratisation des dosages de TSH a modifié le mode de présentation de l'hypothyroïdie qui est désormais le plus souvent asymptomatique cliniquement au moment de sa découverte.

Ailleurs la symptomatologie clinique est parlante et fonction de la profondeur et de l'ancienneté de l'hypothyroïdie. Elle associe des signes cutanés et d'atteinte muqueuse :

- peau froide, sèche, d'une pâleur jaunâtre.
- Il existe une infiltration des paupières, des creux sus-claviculaires et de l'ensemble du visage qui peut paraître arrondi (figure 24).
- Ce myxœdème peut s'étendre aux pieds et aux mains et aux viscères : larynx avec ses conséquences de raucité de la voix, macroglossie avec ses conséquences de ronflement nocturne, trompes d'Eustache avec ses conséquences d'hypoacousie.
- L'atteinte des phanères associe dépilation de la queue des sourcils et de la pilosité sexuelle. Les cheveux sont secs, cassants et les ongles striés et fragiles.
- Asthénie, apathie, ralentissement idéomoteur, troubles de la mémoire sont des signes neuropsychiques fréquents.
- La frilosité est acquise.
- La prise de poids, si elle est habituelle, est modérée et contraste avec un certain degré d'inappétence.
- La bradycardie sinusale est objectivée sur un électrocardiogramme qui révèle également un microvoltage et un aplatissement diffus des ondes T. La radiographie thoracique montre souvent une cardiomégalie, traduction de l'infiltration myocardique.
- **L'insuffisance coronarienne**, souvent latente, **est un élément majeur du pronostic**. Elle justifie à elle seule un bilan cardiovasculaire complet au moindre doute sur l'état coronarien et surtout une adaptation progressive de la posologie du traitement substitutif.
- Fatigabilité anormale, enraidissement musculaire avec crampes, sont la traduction périphérique de l'infiltration myxœdémateuse. Le temps de semi-relaxation des réflexes ostéo-tendineux est allongé.
- Les autres manifestations neuropsychiques incluent des paresthésies des extrémités pouvant évoluer vers un authentique syndrome du canal carpien et un syndrome dépressif.
- La constipation est fréquente.

Chez l'enfant l'hypothyroïdie primaire acquise emprunte certains signes du tableau clinique de l'adulte auxquels s'associent un ralentissement plus ou moins profond de la croissance staturale.

Le cortège sémiologique biologique de l'hypothyroïdie primaire non compliquée, associe:

- tendance à l'hyponatrémie,
- anémie (microcytaire, normochrome normocytaire ou macrocytaire),

- élévation des enzymes musculaires
- et surtout, hypercholestérolémie. Celle-ci aura une valeur sémiologique d'autant plus importante qu'elle sera acquise.

Le diagnostic d'hypothyroïdie primaire repose **sur la seule mesure du taux de TSH plasmatique** qui s'élève compte tenu de la rupture du rétrocontrôle négatif exercé par les hormones thyroïdiennes.

L'échographie thyroïdienne peut s'avérer utile lorsque l'hypothyroïdie s'associe à un goitre.

La scintigraphie thyroïdienne est un examen totalement inutile devant une hypothyroïdie primaire.

Le coma hypothyroïdien est une complication rare de pronostic très sévère. Le tableau clinique associe coma calme mais profond, hypothermie, bradycardie, hypotension artérielle. On observe biologiquement une hyponatrémie de dilution.

II.3. Sémiologies clinique et biologique de base de l'hyperthyroïdie quelle qu'en soit la cause.

L'élévation du taux des hormones thyroïdiennes, quelque soit l'étiologie de l'**hyperthyroïdie** (ou thyro-toxicose), se traduit par une augmentation de la consommation d'énergie et une stimulation de la production de chaleur.

Sa traduction clinique associe

- thermophobie,
- vasodilatation périphérique avec peau chaude et moite,
- **hypersudation**
- et polydipsie consécutive.
- **L'amaigrissement**, contrastant avec une polyphagie, en est également la traduction.
- La fonte musculaire, prédomine aux racines des membres,
- et explique **l'asthénie**, la fatigabilité, la difficulté à se relever d'un siège et la dyspnée.
- La potentialisation de l'effet des catécholamines sur les tissus périphériques est à l'origine d'un tremblement des extrémités, de troubles neuropsychiques à type de labilité psycho-affective, d'une irritabilité voire d'une insomnie.
- La diarrhée ou la disparition d'une constipation antérieure, sont les répercussions digestives de l'excès d'hormones thyroïdiennes.
- Elles induisent également, conjointement aux catécholamines, une **tachycardie** et une augmentation du volume systolique.

- A un stade plus avancé, peut apparaître une **fibrillation auriculaire** (figure 26).
- Oligoménorrhée ou aménorrhée sont fréquentes chez la femme en période d'activité génitale.
- La gynécomastie apparaît dans un tiers des cas des hyperthyroïdies masculines mais est exceptionnellement un symptôme révélateur.

Le retentissement biologique de l'hyperthyroïdie se limite à:

- une relative leuconeutropénie (en l'absence de tout traitement)
- et une baisse du cholestérol sanguin.

Le syndrome biologique de thyrotoxicose permet de poser facilement le diagnostic. Il est en effet univoque et comporte une élévation de la T4 libre et un effondrement de la TSH qui devient indosable. **Le dosage de TSH plasmatique apparaît nécessaire et suffisant pour affirmer l'hyperthyroïdie dans la majorité des cas.**

La réalisation d'une scintigraphie thyroïdienne ne doit en aucun cas faire partie du bilan de première ligne. Les indications de cet examen se réduisent à l'hyperthyroïdie, diagnostiquée, avec goitre nodulaire.

La cardiothyroïose qui apparaît en cas d'affection cardiaque sous-jacente ou chez le sujet âgé, se manifeste le plus fréquemment par

- un trouble du rythme supra-ventriculaire (fibrillation auriculaire)
- au risque thromboembolique non négligeable (15% des cas).
- Une insuffisance cardiaque, survenant parfois même sur cœur sain, peut être révélatrice de l'hyperthyroïdie notamment chez le sujet âgé.

La crise aiguë thyrotoxicque représente la décompensation d'une thyrotoxicose le plus souvent méconnue ou insuffisamment traitée. Elle inclut,

- tachyarythmie,
- fièvre,
- déshydratation
- et signes neuropsychiques initialement à type d'agitation puis d'obnubilation voire coma.
- L'asthénie y est majeure.

Certains caractères sémiologiques orienteront vers une étiologie particulière d'hyperthyroïdie. L'interrogatoire peut révéler l'existence de prises médicamenteuses potentiellement responsables. La mise en évidence d'un ou plusieurs nodules orientera vers le diagnostic de nodule "toxique" ou de goitre multinodulaire "toxique" (c'est à dire responsable d'une sécrétion supra-physiologique d'hormones thyroïdiennes). Un goitre douloureux évoquera la possibilité d'une thyroïdite subaiguë. Enfin, en dehors de l'éclat

du regard (figure 25), non pathognomonique d'une étiologie particulière, des signes ophtalmologiques orienteront vers une maladie de Basedow.

II.4. Sémiologie clinique de l'ophtalmopathie Basedowienne.

La maladie de Basedow, liée à la production d'auto-anticorps stimulant la thyroïde. Elle est la principale étiologie de l'hyperthyroïdie. Elle se caractérise par

- un syndrome de thyrotoxicose (précédemment décrit) associé à une hypertrophie diffuse et homogène de la thyroïde,
- et dans à peu près
- la moitié des cas, à une ophtalmopathie Basedowienne.

Elle s'oppose en ce sens, à la deuxième grande cause d'hyperthyroïdie, l'adénome toxique. Cette étiologie comporte en effet un syndrome de thyrotoxicose mais avec goitre nodulaire et absence de manifestation ophtalmologique.

La sémiologie clinique de l'ophtalmopathie Basedowienne dans sa forme complète associe:

- **Un syndrome inflammatoire** rétro-orbitaire qui peut déborder vers l'avant et créer un œdème palpébral ou une inflammation cornéenne (chemosis).
- L'ophtalmopathie Basedowienne découle de l'augmentation du volume des tissus de l'orbite (muscles oculomoteurs et tissus graisseux et conjonctifs rétro orbitaires). Il s'en suit une **exophtalmie** (protrusion des globes oculaires) avec élargissement de la fente palpébrale et parfois inoclusion palpébrale (figure 27).
- S'y adjoint une rétraction de la paupière supérieure. L'irritation de la cornée, mal protégée, est source de sensation de corps étranger et de larmoiement. Le risque évolutif est l'ulcération et la kératite.
- **L'atteinte musculaire** provoque à la fois une augmentation de leur volume et une perte de leur élasticité. Le droit interne et le droit inférieur sont le plus souvent touchés. La limitation des mouvements opposés provoque une diplopie.

L'intensité de la symptomatologie clinique peut nécessiter la réalisation d'examen complémentaires : champ visuel, évaluation de l'acuité visuelle, scanner orbitaire sans injection (figure 28).

A un stade avancé, **la compression du nerf optique** par l'hypertrophie des muscles du cône orbitaire, peut apparaître, avec ses conséquences de troubles du champ visuel.

III – PARATHYROIDES

L'hormone parathyroïdienne (PTH), hormone hypercalcémiant, libère du calcium à partir de l'os. Elle réduit le taux de réabsorption du phosphore et consécutivement est hypophosphorémiant. Son action rénale est triple : augmentation de la réabsorption du calcium, excrétion du phosphore et stimulation de la 1- α hydroxylation de la 25 hydroxyvitamine D3 permettant la formation de la 1-25 dihydroxyvitamine D3, facteur fortement stimulateur de l'absorption digestive du calcium. Toute calcémie >2,60 mmol/L s'associe physiologiquement à une hormonémie parathyroïdienne nulle. A l'inverse, l'hypocalcémie stimule la sécrétion de PTH. Il existe une rétrorégulation négative entre le taux d'hormone parathyroïdienne et la calcémie (figure 29). En outre, une carence en vitamine D induit une stimulation de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne par le biais de l'hypocalcémie qu'elle entraîne.

III.1 Sémiologies clinique et biologique de base de l'hypercalcémie quelle qu'en soit la cause.

On parle d'hypercalcémie lorsque la calcémie totale dépasse **2,6 mmol/l**. Ce taux doit cependant être interprété en fonction de différents paramètres :

- pH plasmatique,
- taux plasmatique des immunoglobulines,
- et surtout de l'albuminémie selon la formule suivante:

$$\text{Calcémie corrigée (mmol/l)} = \text{calcémie mesurée (mmol/l)} + 0,02 [40 - \text{albuminémie (g/l)}].$$

Les **hypercalcémies modérées (>2,6 et <3,0 mmol/l)** d'installation progressive et d'évolution chronique sont souvent asymptomatiques. La majorité de ces hypercalcémies sont de découverte fortuite à l'occasion de la généralisation des mesure de la calcémie à l'aide d'analyseurs multiparamétriques.

Les **hypercalcémies importantes (>3,0 et <3,5 mmol/l)** s'expriment cliniquement par le syndrome hypercalcémique qui n'est spécifique d'aucune étiologie. Il associe :

- ✓ des signes généraux : asthénie, anorexie, amaigrissement,
- ✓ des signes digestifs : nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales,
- ✓ des signes neuropsychiques : céphalées, syndrome dépressif, troubles mnésiques ou de l'idéation (éventuellement aggravation d'un trouble psychique préexistant),
- ✓ des signes cardiovasculaires : tachycardie et, sur le plan électrocardiographique, raccourcissement de l'espace QT,
- ✓ des signes rénaux : polyurie osmotique et polydipsie compensatrice.

Les **hypercalcémies massives (>3,5 mmol/L)** peuvent être responsables d'une crise hypercalcémique aiguë avec accentuation de la symptomatologie précédente,

- déshydratation et fièvre,
- troubles neuropsychiques associant agitation, délire, convulsions
- et au stade ultime, coma, insuffisance rénale fonctionnelle et fibrillation ventriculaire.

III.2. Sémiologies clinique et biologique de base de l'hyperparathyroïdie primaire.

L'hyperparathyroïdie primaire est le plus souvent liée à la présence d'un adénome développé sur l'une des 4 parathyroïdes. Elle peut donner des manifestations polymorphes : générales, rénales, osseuses. **Le tableau dominant est cependant actuellement celui des formes cliniquement asymptomatiques** détectées sur la base d'examens biologiques.

Lorsqu'il existent, les signes cliniques sont les suivants:

- les manifestations générales regroupent l'ensemble des signes du tableau d'hypercalcémie
- auxquels s'associe volontiers une asthénie musculaire prédominant à la racine des membres inférieurs.
- La **lithiase rénale** est un signe d'appel fréquent. Elle est en règle bilatérale, récidivante et évolutive.
- Les manifestations osseuses se résument à des **douleurs** du rachis, du bassin et des membres inférieurs. L'ostéoporose liée à l'hyperparathyroïdie primaire peut être identifiée par l'ostéodensitométrie.
- Les manifestations cardiovasculaires se limitent à une **hypertension artérielle** (signe de gravité) et à des modifications électrocardiographiques : raccourcissement de l'espace QT.

La symptomatologie biologique est caractéristique de l'hyperparathyroïdie primaire non traitée s'il n'existe pas d'insuffisance rénale, qui est une complication évolutive de la maladie:

- hypercalcémie,
- hypophosphorémie,
- hypercalciurie,
- hyperphosphaturie.
- S'y associe une tendance à l'acidose hyperchlorémique.

Le diagnostic repose sur la mesure du taux plasmatique d'hormone parathyroïdienne qui est normal ou modérément élevé. Cette situation est tout-à-fait paradoxale en présence

d'une hypercalcémie qui devrait, par le jeu du rétrocontrôle négatif, inhiber totalement la sécrétion de PTH.

La réalisation d'examens de localisation doit être discutée compte tenu de leurs faibles performances (échographie ou scintigraphie spécialisées) et de leur coût. Seule l'échographie cervicale peut être réalisée en première intention lorsque le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire est établi.

III.3. Sémiologies clinique et biologique de base de l'hypoparathyroïdie quelle qu'en soit la cause.

Les manifestations cliniques de l'hypoparathyroïdie peuvent schématiquement se regrouper en manifestations aiguës ou chroniques. Une **calcémie <1,5 mmol/l** peut s'accompagner d'un **accès tétanique aigu**. Il se caractérise par:

- l'apparition de paresthésies des extrémités distales des membres supérieurs, de la zone péri-buccale et plus rarement des pieds.
- L'atteinte des muscles de la main et du membre supérieur se traduit par le rapprochement des doigts en cône (main d'accoucheur). La contracture des muscles péri-buccaux donne l'aspect en museau de tanche.
- Il n'y a pas de trouble de la conscience et cet accès est habituellement résolutif en quelques minutes.
- La symptomatologie peut néanmoins se réduire à quelques paresthésies des extrémités ou de la région péri-buccale.
- L'hyperventilation a tendance à prolonger l'accès par le biais de l'hypocapnie et de l'alcalose ventilatoire.
- L'anxiété entraîne en effet une hyperventilation qui aggrave la tétanie et enrichit le tableau clinique par une pâleur, des sueurs et une tachycardie.

Les **manifestations chroniques** incluent,

- paresthésies,
- crampes,
- positivité du signe de Chvostek (contraction de l'orbiculaire de la lèvre supérieure à la percussion de la joue)
- et de la manœuvre de Trousseau (reproduction de la main d'accoucheur après mise en place d'un sphingomanomètre gonflé à la pression artérielle moyenne).
- Les autres manifestations chroniques associent une peau sèche
- et des cheveux secs et cassants.
- Les ongles sont striés, fendillés dans le sens longitudinal.
- Les lésions affectent les dents qui sont striées, érodées.

- La cataracte sous-capsulaire postérieure est à rechercher systématiquement.

Le tableau biologique est en miroir de celui de l'hyperparathyroïdie primaire :

- hypocalcémie,
- hyperphosphorémie,
- hypocalciurie,
- hypophosphaturie.

Le diagnostic repose sur la mesure du taux plasmatique de PTH qui est normal ou bas et contraste avec l'hypocalcémie.

La radiographie du crâne peut objectiver la présence de calcifications des noyaux gris centraux (syndrome de Fahr) qui ne sont cependant pas spécifiques de l'hypoparathyroïdie.

IV – SURRENALES

Les principales hormones sécrétées par la corticosurrénale sont le cortisol, les androgènes surrénaliens (Dehydroépiandrostérone ou DHEA) et l'aldostérone.

La sécrétion de cortisol est sous l'influence stimulante de l'ACTH hypophysaire. Une stimulation chronique par l'ACTH entraîne une hyperplasie et une hypertrophie des glandes surrénales. La sécrétion d'ACTH est elle-même régulée par le cortex cérébral et l'hypothalamus où s'intègrent les trois mécanismes principaux du contrôle neuroendocrine : le rythme circadien, la réponse au stress, le rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol sur les sécrétions de CRH et d'AVP hypothalamiques et consécutivement d'ACTH hypophysaire. (figure 30)

Le contrôle de la sécrétion des androgènes surrénaliens est également sous la dépendance de l'ACTH envers laquelle ils n'exercent cependant aucune action de rétrocontrôle négatif.

La sécrétion d'aldostérone est sous une dépendance multifactorielle où prédominent la kaliémie et le système rénine-angiotensine. En retour, l'aldostérone par l'augmentation de la réabsorption rénale de sodium, va freiner la sécrétion de rénine. (figure 31).

IV.1. Sémiologies clinique et biologique de base de l'insuffisance surrénale primaire quelle qu'en soit la cause.

L'insuffisance surrénale primaire regroupe l'ensemble des symptômes en rapport avec une insuffisance de production des hormones du cortex surrénalien, celle-ci étant liée à une atteinte surrénalienne primitive. On la distingue donc de l'insuffisance surrénale secondaire à un déficit de production d'ACTH hypophysaire ou de CRH Hypothalamique (Insuffisance corticotrope).

L'insuffisance surrénale lente (maladie d'Addison) s'installe en règle insidieusement. Le tableau clinique est dominé par une altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement et hypotension artérielle. Dans ce contexte peu spécifique qui peut orienter vers une origine psychique ou une affection générale d'une autre nature (néoplasie etc..) on attachera une importance particulière à la recherche d'une mélanodermie.

- L'**asthénie** est **majeure**. Il s'agit non seulement d'une asthénie d'effort avec fatigabilité croissante dans la journée, mais aussi une asthénie sexuelle et psychique avec une note dépressive, ce qui peut conduire à des errances diagnostiques vers une origine psychogène du tableau clinique.

A la phase d'état, s'y associent:

- une **mélanodermie** prédominant sur les zones cutanées découvertes, les zones de frottement, les plis et cicatrices (figure 32). Elle a un aspect sale, hétérogène. On inspectera avec attention les plis palmaires cutanés et la face dorsale des articulations interphalangiennes ainsi que l'aréole des mamelons qui est brune. Une pigmentation muqueuse est parfois visible lors de l'inspection de la cavité buccale (taches ardoisées du palais et des joues).
- **L'hypotension artérielle** modérée, se majore en orthostatisme.
- L'anorexie est un des mécanismes responsables de
- **l'amaigrissement** (avec la déshydratation).

A cet ensemble symptomatique s'associent souvent des troubles digestifs : nausées, vomissements, vagues douleurs abdominales. Leur progression en intensité fait craindre une décompensation aiguë.

D'autres symptômes sont moins fréquents et moins évocateurs :

- Appétence pour le sel,
- Impuissance chez l'homme,
- aménorrhée chez la femme,
- raréfaction pileaire,
- arthralgies, myalgies

Le retentissement métabolique est en général modéré mais on attachera une importance particulière à la recherche d'une **hyperkaliémie** avec **acidose métabolique** (réserve alcaline est à la limite inférieure de la normale) secondaire à la carence en aldostérone et de grande valeur dans ce contexte.

La confirmation de l'insuffisance surrénale primaire sera apportée par les dosages hormonaux (effectués au mieux à 8h) qui montrent:

- une élévation du taux d'ACTH plasmatique,
- associée à une réduction de la cortisolémie.
- La réalisation d'une stimulation par la β_{1-24} ACTH (Synacthène®) qui met en évidence l'absence ou l'insuffisance d'élévation du taux de cortisol. Ce test, qui être fait n'importe où et à n'importe quelle heure, permet de s'affranchir des restrictions d'horaires ou être utile pour le dépistage de l'insuffisance surrénalienne (voir chapitre I.3).
- Le déficit minéralocorticoïde sera affirmé par l'élévation de la réninémie
- associée à une diminution simultanée de l'aldostéronémie, qui n'est pas stimulée par l'orthostatisme.

La mesure du taux de SDHEA n'a d'intérêt que chez les sujets de moins de 70 ans et est en général précocement effondré

L'insuffisance surrénale aiguë est une complication grave mettant en jeu le pronostic vital en l'absence de traitement d'urgence. Son installation peut être progressive ou brutale.

Les signes cliniques consistent en une exacerbation des symptômes cliniques de l'insuffisance surrénale lente. Le tableau est dominé par un état de choc avec **asthénie majeure** confinant à l'adynamie extrême/coma léger, **déshydratation globale** (avec hypotension artérielle, tachycardie, pli cutané) auxquels se greffent des signes digestifs

- Anorexie,
- Nausées et vomissements,
- Douleurs abdominales importantes,

et non exceptionnellement, fièvre.

Les symptômes digestifs sont souvent au premier plan, ce qui peut induire des erreurs diagnostiques. Leur apparition chez un patient éduqué, dont l'insuffisance surrénalienne est connue, doit faire craindre la survenue d'une décompensation surrénalienne aiguë.

L'évolution spontanée se fait vers le collapsus et le coma.

Les signes biologiques incluent:

- une tendance à l'hyponatrémie,
- une hyperkaliémie franche,
- une acidose métabolique
- et une tendance à l'hypoglycémie.
- L'urée, l'acide urique, l'hématocrite et la protidémie sont augmentées, témoins de la **déshydratation** et de **l'insuffisance rénale fonctionnelle**.
- La natriurèse reste élevée, inadaptée face à l'hyponatrémie et s'associe à une baisse de la kaliurèse.

La mise en route **d'un traitement de cet accès aigu doit se faire sans retard avant même d'avoir le résultat des dosages hormonaux** pour lesquels un prélèvement sanguin peut être réalisé juste avant la mise en route de la thérapeutique, en particulier lorsque l'accès aigu est révélateur de l'insuffisance surrénale (dans environ 20% des cas).

IV.2. Sémiologies clinique et biologique de base de l'hyper-glucocorticisme quelqu'en soit la cause.

Les manifestations cliniques de l'hyper-glucocorticisme (syndrome de Cushing) résultent de l'action principalement catabolique des glucocorticoïdes sur leurs tissus

cibles. La multiplicité des cibles tissulaires du cortisol rend compte de la richesse clinique de ce syndrome.

Ces signes cliniques incluent:

1) Des anomalies morphologiques:

Ces anomalies permettent d'évoquer le diagnostic dès l'inspection. Elles sont acquises et seront mis en évidence par la comparaison avec des photographies anciennes du patient.

La prise pondérale est le symptôme le plus fréquent. Elle survient en l'absence de modification des habitudes alimentaires et est peu sensible à la restriction calorique. L'accumulation des graisses a une topographie facio-tronculaire caractéristique (figure 35). Le visage devient arrondi, bouffi avec un comblement des creux sus claviculaires. Au niveau de la nuque, elle donne un aspect en "bosse de bison" (figure 36). Cette répartition singulière des graisses contraste avec une amyotrophie des ceintures.

Les **anomalies morphologiques secondaires à l'effet catabolique et anti-anabolique des glucocorticoïdes** sont très spécifiques du syndrome de Cushing. Elles incluent:

L'**amyotrophie**, qui prédomine au niveau des ceintures. Elle est responsable d'une fatigabilité lors de la montée d'escaliers. Parfois plus discrète, l'amyotrophie sera recherchée par la palpation du quadriceps crural et grâce à la manœuvre du tabouret.

Les manifestations cutanées sont évocatrices: la peau du visage est érythrosique (figure 37), il existe également une **atrophie cutanée** qui est visible et palpable au niveau de la face dorsale des mains (en "feuille de papier à cigarette"). Elle s'associe à une **fragilité cutanéocapillaire**, responsable d'une lenteur à la cicatrisation et d'ecchymoses survenant pour des traumatismes minimes (figure 34). Les **vergetures** cutanées sont caractéristiques: larges, pourpres, de disposition horizontale sur les flancs et à la racine des membres ou radiaire en région mammaire et péri ombilicale (figure 33).

2) Autres manifestations cliniques

Ostéopénie et ostéoporose. La symptomatologie peut être limitée à des douleurs lombaires d'horaire mécanique mais on peut avoir des douleurs de fractures pathologiques (spontanées) costales ou des tassements vertébraux. L'ostéoporose a une grande valeur diagnostique chez les patients jeunes et sera recherchée de manière systématique par ostéodensitométrie.

Troubles gonadiques : l'hypercorticisme induit un hypogonadisme hypogonadotrope responsable d'infertilité, de spanioménorrhée souvent liée à un

syndrome des ovaires polykystiques voire une aménorrhée secondaire chez la femme et une baisse de la libido, impuissance et plus rarement atrophie testiculaire chez l'homme.

Hypertension artérielle, dans laquelle intervient notamment une rétention hydro-sodée.

Atteinte neuro-psychologique: si l'hypercorticisme peut aggraver ou révéler un trouble psychiatrique latent antérieur, la survenue de troubles du sommeil, de symptômes dépressifs et de troubles anxieux sont fréquents. Exceptionnellement, le tableau psychiatrique est aigu (psychose hallucinatoire, tendance suicidaire).

Deux formes cliniques sont importantes à signaler:

Chez l'enfant l'hypercortisolisme emprunte certains signes du tableau clinique de l'adulte auxquels s'associe un arrêt de la croissance staturale. Le ralentissement de la croissance staturale («cassure» de la courbe de croissance) associée à une prise pondérale paradoxale est caractéristique

Chez la femme, certaines étiologies du syndrome de Cushing associent une production excessive d'androgènes L'hyperandrogénie féminine est habituellement d'intensité limitée et se limite à un hirsutisme du visage (duvet de la lèvre supérieure, poils du menton, ébauche de favoris) associée à une séborrhée (peau du visage luisante, parfois alopecie) et des lésions acnéiques du visage. Les autres symptômes de virilisation (raucité de la voix, hypertrophie clitoridienne etc...) sont plus rares et orientent vers un carcinome surrénalien.

Le retentissement biologique de l'hyperglucocorticisme associe :

- Très habituellement une intolérance au glucose ou un diabète sucré (par effet anti-insuline du cortisol).
- La kaliémie peut-être normale ou au contraire très abaissée (en fonction de l'étiologie).
- Tendance à la polyglobulie, thrombocytose, lympho-éosinopénie modérée sont les stigmates hématologiques habituels de l'hyperglucocorticisme.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anomalies caractéristiques. Elles sont:

- Quantitatives:

Augmentation de l'élimination du **cortisol libre urinaire**, sur une période de 24h. Ce paramètre est un excellent reflet intégré de la sécrétion cortisolique quotidienne. Son principal écueil est la difficulté du recueil des urines. Il est indispensable d'expliquer précisément les modalités du recueil aux patients et la mesure simultanée de la créatininurie est impérative pour valider l'intégralité du recueil urinaire.

La cortisolémie à 8h est inutile car elle est à son maximum en situation physiologique. Par contre, un taux de **cortisol plasmatique ou salivaire à minuit** élevé est un très bon argument en faveur d'un syndrome de Cushing. Les variations du cortisol salivaire suivent celles du cortisol "libre" plasmatique.

- Qualitatives:

La **perte du rythme nycthéméral** du cortisol (évalué par mesures du cortisol plasmatique ou salivaire toutes les 4 heures sur une période de 24 heures) est un signe biologique d'intérêt.

La **perte du rétro-contrôle négatif** de la dexaméthasone sur la sécrétion de cortisol est un élément clé du diagnostic biologique. Plusieurs test de freinages sont possibles. Le test de freinage «minute» mérite d'être connu car il est simple, très sensible et aisément réalisable en ambulatoire en cas de suspicion clinique. Il nécessite la mesure du taux de cortisol plasmatique 8 heures après prise la veille au coucher d'un milligramme de dexaméthasone. Ce test objective le caractère peu ou pas freinable de la sécrétion de cortisol en retrouvant un taux plasmatique insuffisamment abaissé. Au cours de ce test, le chiffre doit être physiologiquement <50 nmol/l.

Quant au dosage d'ACTH, il n'a d'intérêt que pour le diagnostic étiologique.

IV.3. Sémiologies clinique et biologique de base de l'hyper-minéralocorticisme (primaire) quelqu'en soit la cause.

Le signe clinique majeur de l'hyperaldostéronisme primaire est **l'hypertension artérielle**. Elle est de tout type, modérée ou parfois d'allure maligne. On évoquera systématiquement l'hyperaldostéronisme primaire (comme d'autres causes d'HTA secondaire) lorsque l'hypertension artérielle survient chez un sujet de moins de 45 ans, qu'elle est "*résistante*" aux thérapeutiques habituelles ou qu'elle s'associe à une hypokaliémie dont la recherche soit être systématique lors du bilan initial de toute hypertension artérielle.

D'autres signes cliniques sont présents lorsque l'hypokaliémie est profonde.

- Une asthénie,
- une faiblesse musculaire des membres inférieurs, comparable à celle observée dans nombre d'endocrinopathies (signe du Tabouret)
- et un syndrome polyuro-polydipsique modéré (résistance à l'action de l'hormone anti-diurétique liée à l'hypokaliémie).

Par contre **il n'y a pas de manifestations oédémateuses**.

Le stigmate biologique majeur

- est une **hypokaliémie** retrouvée à plusieurs reprises en dehors de tout traitement anti-hypertenseur.
- La natrémie est située à la limite supérieure de la normale.

- Il existe une alcalose métabolique.
- La kaliurèse reste élevée (>50 mmol/24h) et inadaptée en regard de la kaliémie.

Le diagnostic repose sur des mesures hormonales.

- Mesurée en régime normosodé (apport de 6 à 9 g de NaCl par jour soit 150 mmol/24H de Na) et après avoir interrompu pendant un temps suffisant la prise des médications anti-hypertensives qui ont un impact sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (diurétiques, β -bloquants, Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, Antagonistes du récepteur de type II de l'angiotensine), l'aldostéronémie est élevée en position couchée.
- Surtout elle contraste avec une réninémie effondrée quelque soit l'heure et la position.
- L'aldostéronurie des 24 heures est élevée.

IV.4 Sémiologies clinique et biologique de l'hypersécrétion surrénalienne de stéroïdes sexuels.

Certaines lésions surrénaliennes sont responsables d'une sécrétion anormale d'androgènes.

- Chez *l'homme adulte* les seules répercussions sont liées à l'impact de la production surrénalienne excessive d'androgènes sur la fonction gonadotrope. Il s'agit de cas rares, le plus souvent sans traduction clinique autre que des symptômes locaux.

- Chez *la femme adulte* apparaîtront, au contraire, des manifestations d'hyperandrogénie à la fois sur les plans clinique et biologique. Elles sont détaillées dans le chapitre concernant les hyperandrogénies d'origine ovarienne (chapitre V.1.4).

De rares lésions des glandes surrénales sont susceptibles de sécréter des estrogènes.

- Chez *l'homme adulte* elles se manifestent par le développement d'une gynécomastie et des symptômes d'hypogonadisme.

- Chez *la femme adulte* elles induisent des irrégularités menstruelles ou la réapparition de saignements d'origine utérine après la ménopause.

IV.5. Sémiologies clinique et biologique de base de l'hypersécrétion de catécholamines d'origine surrénalienne.

La symptomatologie suit les fluctuations de la sécrétion hormonale. Elle évolue, comme elle, le plus souvent par accès entre lesquels les patients peuvent être asymptomatiques. Lors des accès, spontanés ou provoqués par des facteurs mécaniques ou médicamenteux, la symptomatologie, excessivement diverse et parfois trompeuse, inclut les signes suivants:

- **L'hypertension artérielle** est le stigmate clinique majeur de l'affection et le plus constant. Elle peut être de tout type, mais certaines caractéristiques feront suspecter l'existence d'un phéochromocytome :

- détectée chez le sujet jeune ou dans un contexte familial,
- survenue de poussées paroxystiques avec parfois accident vasculaire ou coronarien à l'acmé,
- Triade symptomatique caractéristique lors des poussées tensionnelles: **céphalées volontiers pulsatiles, sueurs et palpitations.**
- Intensité de l'hypertension artérielle, permanente et résistance aux traitements usuels,
- alternance avec une hypotension.
- Déclenchement des poussées tensionnelles par certains médicaments (antidépresseurs, métoclopramide, etc..)

De nombreux autres symptômes ont été décrits:

- symptômes paroxystiques lors des décharges aminergiques: pâleur, vasoconstriction des extrémités,
- pseudo hyperthyroïdie liés à l'excès de catécholamines : amaigrissement, tachycardie, nervosité, tremblements,
- syndromes inflammatoires et paranéoplasiques divers

Parfois le phéochromocytome n'entraîne aucune HTA et se présente sous la forme d'une tumeur surrenalienne qui sera découverte fortuitement.

La preuve biologique d'une sécrétion hormonale chromaffine anormale est un préalable obligé de l'imagerie. Elle s'effectue sur la base

- de la mesure des **catécholamines libres urinaires de 24h**,
- ou plus volontiers de leurs métabolites: **les dérivés méthoxylés**. Ceux-ci sont produits continuellement par la tumeur et peuvent être élevés alors que les catécholamines sont normales. On effectue le plus souvent des dosages urinaires de 24h (méta et normétanéphrines), contrôlés une à deux fois. Des dosages plasmatiques sont disponibles dans quelques centres (normétadrénaline et métadrénaline).

Des chiffres élevés confirment le diagnostic de phéochromocytome.

La mesure des catécholamines plasmatiques, dont la demi-vie biologique est très brève, n'a d'intérêt diagnostique que lorsque leur taux est très franchement élevé. La mesure du taux de **chromogranine A**, a un intérêt diagnostique certain, surtout en cas de biologie aminergique douteuse.

Aucun test provocatif ne doit être employé pour sensibiliser la mesure des catécholamines urinaires lorsque le diagnostic de phéochromocytome est suspecté.

On retrouvera assez fréquemment une intolérance au glucose ou un diabète témoin biologique de l'action hyperglycémiant des catécholamines.

La preuve biologique d'hypersécrétion de catécholamines étant obtenue, l'étape ultérieure repose sur **l'imagerie** par scanner (figure 38) ou imagerie par résonance magnétique (figure 39) qui confirmera le diagnostic de phéochromocytome.

IV.6 Incidentalomes surrénaliens.

La question de la présence d'une anomalie de la sécrétion hormonale des surrénales se pose désormais de plus en plus fréquemment chez des patients en apparence asymptomatiques cliniquement, la ou les lésions ayant été découvertes par des examens radiologiques effectués pour une raison autre qu'une exploration des aires surrénales. Le développement et le perfectionnement de l'imagerie amènent en effet à découvrir des lésions surrénales uni ou bilatérales: les incidentalomes. La mise en évidence d'une image radiologique anormale (figures 40 à 43) constitue une nouvelle porte d'entrée dans la pathologie endocrinienne. La présence d'un incidentalome surrénalien uni ou bilatéral amène à rechercher sur les plans clinique et biologique des stigmates d'insuffisance ou au contraire d'hypersécrétion surrénalienne (se rapporter aux chapitres IV.1 à IV.5).

V- GONADES

La GnRH hypothalamique, libérée dans le système porte hypothalamo-hypophysaire suivant un rythme pulsatile, induit, dans les deux sexes, une libération également pulsatile de LH et de FSH.

La LH stimule la sécrétion de testostérone leydigienne chez l'homme adulte et la synthèse d'androgènes ovariens (Δ_4 androstènedione) par la thèque interne du follicule ovarien.

La FSH stimule principalement la fonction exocrine des gonades et la production d'estrogènes (17- β estradiol) par l'ovaire. En réponse à la stimulation par la FSH, est sécrétée de l'inhibine B (par les cellules de Sertoli testiculaires ou les cellules folliculaires ovariennes).

Les sécrétions hormonales gonadiques exercent en retour un rétrocontrôle négatif sur l'activité sécrétoire hypothalamo-hypophysaire. La testostérone rétrorégule négativement la sécrétion de GnRH par l'intermédiaire de la stimulation d'une activité opioïde hypothalamique inhibitrice. L'estradiol, qui intervient également dans le rétrocontrôle négatif de la testostérone chez l'homme, a un effet diphasique sur la sécrétion gonadotrope féminine : stimulant la sécrétion de FSH et de LH au milieu du cycle, inhibant la sécrétion gonadotrope aux autres temps. L'inhibine B exerce dans les deux sexes, un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH par action principalement hypophysaire. (figure 44).

V.1. Sémiologies clinique et biologique de base de l'insuffisance gonadique primaire quelle qu'en soit la cause.

L'hypogonadisme peut être secondaire à un déficit gonadotrope (se rapporter au chapitre I.1.4) ou au contraire être lié à une altération originelle de la gonade (hypogonadisme primaire).

V.1.1. L'hypogonadisme masculin primaire est le plus souvent lié à une aberration caryotypique (syndrome de Klinefelter, 47 XXY).

Son stigmata clinique majeur est:

- une **atrophie gonadique** (testicule d'un volume <4 ml).

Les signes d'hypoandrisme ont un degré variable.

- Il s'agit rarement d'un impubérisme
- mais plus souvent d'un développement plus ou moins incomplet des caractères sexuels secondaires (figure 45).
- L'infertilité, souvent motif de consultation, est la traduction de l'azoospermie.

- La gynécomastie bilatérale est quasi constante.
- La grande taille, fréquente, s'accompagne de macroskélie.
- Le déficit intellectuel est inconstant mais peut être parfois profond associé à des troubles du comportement.

La traduction biologique de l'hypogonadisme est :

- un abaissement de la fraction libre de la testostérone ou de la testostéronémie totale.
- Le taux d'inhibine plasmatique B est bas.
- Il s'associe à une inflation du taux de LH et de FSH qui atteste le caractère primaire de l'hypogonadisme.

V.1.2. Le syndrome de Turner (45 X0) est le pendant féminin du tableau précédent.

Il associe cliniquement une petite taille, un **impubérisme** et de multiples dysmorphies.

- Le retard de développement statural est constant.
- La pilosité axillaire et pubienne est peu développée.
- Il n'y a pas de développement mammaire.
- L'aménorrhée primaire est la règle.
- Les organes génitaux internes sont hypotrophiques.

L'atteinte dysmorphique permet quasiment un diagnostic d'inspection (figure 46). Elle inclut:

- pterygium coli,
- brièveté du cou,
- implantation basse des cheveux et des oreilles.
- Les mamelons sont largement écartés sur un thorax arrondi en bouclier.
- La voute palatine est ogivale.
- La peau est parsemée de naevi pigmentaires ou de taches café au lait.
- S'y associent des malformations squelettiques: cubitus valgus, genu valgum, brièveté des 4^{ème} métacarpiens.

Biologiquement, l'augmentation du taux des gonadotrophines confirme le caractère primaire de l'hypogonadisme.

La recherche du corpuscule de Barr est négative.

V.1.3. La ménopause représente le type même de l'insuffisance gonadique primaire acquise. La carence oestrogénique liée à l'arrêt définitif du fonctionnement ovarien se traduit par une **aménorrhée secondaire irréversible** et par un cortège de symptômes cliniques rassemblant :

- troubles neurovégétatifs où dominant les bouffées de chaleur,

- troubles psychoaffectifs : asthénie, insomnie, état dépressif, irritabilité, anxiété, troubles mnésiques,

- une prise de poids,

- des troubles génito-urinaires (dyspareunie, incontinence urinaire), cutanés (amaigrissement de la peau), oculaires (photophobie, sensation de sécheresse oculaire).

A long terme, la carence hormonale expose à **l'ostéoporose** et à ses complications et s'accompagne d'un accroissement de la **fréquence de la pathologie cardiovasculaire**.

Le marqueur biologique de la ménopause est **l'élévation du taux de FSH plasmatique**.

Syndrome de Turner et ménopause ne représentent la totalité des causes de déficit ovarien primaire. Notamment, certaines situations pathologiques, sous tendues par divers mécanismes physiopathologiques, peuvent se traduire par des symptômes observables dans certaines de situations précédentes, en particulier par une aménorrhée primaire.

V.2. Sémiologies clinique et biologique de base des hypersécrétions hormonales d'origine gonadique.

V.2.1 L'hirsutisme correspond à un développement pileux anormal. Selon leur sensibilité aux androgènes on distingue trois types de poils (tableau I).

L'hirsutisme se définit par l'apparition de poils de type masculin chez la femme, dans des régions cutanées où la pilosité est généralement minime ou absente. Ceci résulte soit d'une élévation du taux des androgènes circulants, soit d'une sensibilité accrue du follicule pileux aux androgènes. Il s'associe fréquemment à

- une acné,

- une hyper-séborrhée,

- et à des troubles du cycle menstruel (spanioménorrhée puis aménorrhée).

L'intensité de l'hirsutisme est variable selon les ethnies. En effet, la pilosité, notamment faciale, est plus faible chez les sujets d'origine asiatique; ceux de race noire ont rarement une pilosité inter-mammaire; tandis qu'il n'est pas rare de noter quelques poils testostéroïdes non évolutifs chez les femmes originaires du pourtour méditerranéen (péri-aréolaires, ligne blanche, face interne des cuisses).

Parfois l'interrogatoire permettra de retrouver une simple hypertrichose (développement de la pilosité constitutionnelle) ou un hirsutisme comme effet secondaire d'une prise médicamenteuse (cyclosporine, diazoxide, phénytoïne, psoralènes, pénicillamine, streptomycine, etc...), ou de dérivés hormonaux à action androgénique (DHEA, Danazol, Stéroïdes anabolisants, etc...).

L'examen clinique aura pour objectif d'apprécier l'intensité de l'hirsutisme, de rechercher des signes de virilisme, d'identifier des signes cliniques associés et d'apprécier l'évolutivité des signes et symptômes.

L'intensité de l'hirsutisme se cote selon le score de Ferriman et Gallwey (figure 47, tableau II). Il faudra en premier lieu distinguer une simple hypertrichose d'un authentique hirsutisme.

Les signes de **virilisme** observés pour des taux élevés d'androgènes s'associent à un hirsutisme sévère et peu ou prou des signes suivants:

- acné sévère évolutive,
- hyper-séborrhée,
- troubles du cycle menstruel (par effet des androgènes sur la régulation gonadotrope)
- alopecie dans les zones androgéno-dépendantes (golfes temporaux),
- hypertrophie des masses musculaires,
- une hypertrophie du clitoris,
- ou une modification du timbre de la voix qui devient plus grave,
- atrophie mammaire (par carence estrogénique et action directe des androgènes),
- modifications du comportement sexuel (libido exacerbée) et social (agressivité).

L'existence d'un **acanthosis nigricans** (pigmentation noirâtre localisée au niveau de la nuque, des aisselles, de la face dorsale des mains) témoigne d'une résistance importante, voire sévère, à l'action de l'insuline.

Une **hypertension artérielle** ou des signes associés d'hypercortisolisme pourraient témoigner d'une pathologie plus panachée au sein d'un syndrome de Cushing.

L'âge d'apparition et l'évolutivité des symptômes doivent être évalués:

- apparition péri-pubertaire et sans évolution marquée par la suite évoquant un syndrome des ovaires micro-polykystiques, ou d'une forme non classique déficit en CYP 21 hydroxylase,
- apparition au cours de la grossesse évoquant un lutéome gravidique ou exceptionnel déficit en aromatasase,
- apparition récente et évolutivité importante chez une femme en période d'activité génitale qui doit faire craindre une origine tumorale surrénalienne ou ovarienne;
- apparition post-ménopausique d'un hirsutisme en général peu intense qui fait suspecter en premier lieu une hyperthécose ovarienne.

V.2.2 Certaines **anomalies testiculaires** (notamment des tumeurs) sont susceptibles de sécréter un excès de stéroïdes sexuels (androgènes ou estrogènes).

Chez l'enfant prépubère elles sont quasi toujours responsables d'une sécrétion anormale d'androgènes qui induit un tableau de **précocité pubertaire** (développement des caractères sexuels secondaires avant l'âge de 9 ans).

Chez l'adulte certaines tumeurs testiculaires sécrètent des estrogènes et induisent un tableau de féminisation dominé par l'apparition d'une **gynécomastie** (développement du tissu mammaire dans le sexe masculin). Elles se manifestent cliniquement par une asymétrie ou une **tumeur testiculaire** parfois exclusivement identifiable par l'échographie (figure 48).

VI - PANCREAS ENDOCRINE

La glycémie (concentration sanguine du glucose, principal substrat énergétique de l'organisme) est la résultante de la consommation de glucose par les tissus, de son absorption alimentaire et de sa production endogène (glycogénolyse et néoglycogénèse).

Les fonctions essentielles du pancréas endocrine sont de:

- stocker les glucides et les lipides d'origine alimentaire (insuline),
- mobiliser les réserves en cas de jeûne, d'effort ou de stress (glucagon)
- maintenir la glycémie dans les limites physiologiques.

La sécrétion d'insuline est stimulée par l'ascension de la glycémie et consécutivement une élévation de la concentration de glucose dans la cellule β des ilots de Langerhans. Celle-ci induit successivement une augmentation de la concentration intra-cellulaire d'ATP, une fermeture des canaux K^+ ATP-dépendants, une dépolarisation cellulaire, une ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, une élévation de la concentration en Ca^{++} intra-cellulaire et une exocytose d'insuline. Par le biais de la liaison à son récepteur (hépatique, adipocytaire, musculaire) l'insuline facilite l'utilisation cellulaire du glucose avec sa conséquence de réduction de la glycémie. Physiologiquement, la baisse de la glycémie s'accompagne d'une réduction de la sécrétion d'insuline. De nombreuses hormones influencent directement (par action sur la cellule β pancréatique) ou indirectement (par action sur la glycémie) la sécrétion d'insuline (figure 49).

En absence d'insuline, le tissu adipeux devient la source d'où sont issues les réserves énergétiques. Il y a libération d'acides gras qui seront métabolisés pour partie en acétyl co-enzyme A et pour une partie plus importante en acide acétique. A partir de cette étape sont formés les corps cétoniques: acide β hydroxy-butirique et acétone.

VI.1. Sémiologies clinique et biologique du base du diabète sucré non compliqué.

La terminologie diabète sucré est celle d'un cadre nosologique qui regroupe différents types d'anomalies du métabolisme glucidique. Il s'agit d'un **problème de santé publique** atteignant **5% de la population**. La caractéristique commune est une hyperglycémie chronique anormale. Historiquement, le diabète sucré a été défini par la présence de sucre dans les urines. Actuellement, le diagnostic est basé sur le chiffre de la glycémie (taux de glucose sanguin).

Sur la base d'investigations complémentaires, on reconnaît une classification comprenant plusieurs types de diabète.

Le diabète rénal : c'est un diagnostic différentiel, à savoir l'élimination urinaire de glucose sans hyperglycémie; c'est un état physiologique (particularité de certains sujets) mais non pathologique.

L'intolérance au glucose, dépistée lors d'une charge orale en glucose (chiffre de glycémie compris entre 1,4 et 2 g/l (soit 7,7 et 11 mmol/l) 120 minutes après ingestion de 75 g de glucose.

Le diabète sucré (en anglais : diabetes mellitus) qui inclut:

- Le **diabète de type I** (dit insulino-dépendant) qui est lié à la destruction insulaire pancréatique. Le principal mécanisme physiopathologique est donc une **insulinopénie**. Il représente moins de 10% du nombre total des patients diabétiques.

- Le **diabète de type II** (diabète dit non insulino-dépendant) ou diabète de la maturité, qui associe insulino-résistance périphérique (mécanisme prédominant) et insulinopénie relative. Il représente **la très large majorité (90%)** des patients diabétiques.

- Le **diabète MODY** correspond à ce tableau mais observé chez des sujets jeunes.

- Le **diabète gestationnel** dépisté par une charge orale en glucose (test de O'Sullivan).

Il existe d'autres formes de **diabètes** dits **secondaires** ou associés :

- Diabète par lésion anatomique du pancréas endocrine: pancréatite chronique, pancréatectomie totale, cancer du pancréas, hémochromatose primitive, mucoviscidose.

- Inhibition fonctionnelle de l'insulinosécrétion : hypokaliémie quelque soit sa cause, phéochromocytome, somatostatine (excessivement rare).

- Diabète du glucagonome où l'hypersécrétion de glucagon est principalement responsable d'une glycogénolyse et d'une néoglycogénèse protidique.

- Insulino-résistance primitive : anomalie ou absence de récepteurs de l'insuline, anomalie située fonctionnellement en aval du système de réception à l'insuline, diabète lipo-atrophique.

- Insulino-résistance secondaire: hypercortisolisme du syndrome de Cushing, traitement corticoïde, acromégalie.

VI. 1.1. Diabète de type I.

Le diagnostic très précoce de diabète de type I est de plus en plus fréquemment fait sur la découverte d'une hyperglycémie *asymptomatique* chez un sujet sans aucun antécédent familial de diabète sucré.

Une **glycémie à jeun >7 mmol/l** (soit 1,26 g/l) ou une **glycémie postprandiale >11 mmol/l** (soit 1,98 g/l) constatée à deux reprises suffisent à affirmer le diabète sucré.

La mesure du taux d'hémoglobine glyquée n'entre pas dans les critères de diagnostic positif de diabète sucré mais est le meilleur marqueur biologique de surveillance.

Au stade de *diabète constitué*, le tableau clinique est évocateur associant :

- **asthénie** intense,
- **amaigrissement** (rapide et important),
- **polyphagie**,
- **polyurie**,
- **polydipsie**.

Biologiquement, la mise en évidence d'une **hyperglycémie** constante et d'une glycosurie massive, confirment le diagnostic. Il s'y associe inconstamment une acétonurie.

Le rattachement de cette symptomatologie à un **diabète de type I** repose sur :

- le jeune âge du patient,
- l'absence d'antécédent familial de diabète sucré,
- la présence de signes de maladies auto-immunes,
- la présence d'une **cétonurie** confirmant la carence insulinaire,
- la célérité de l'installation de la symptomatologie,
- l'amaigrissement,
- l'effondrement de l'insulinémie confirmerait la défaillance des îlots pancréatiques,
- la présence d'anticorps anti-insuline ou anti-îlots qui confirme le caractère auto-immun de l'affection.

VI.1.2. Le diabète de type II est très longtemps asymptomatique, ce qui implique de le rechercher chez les patients à risque.

Le diagnostic très précoce de diabète de type II est de plus en plus fréquemment fait sur la découverte d'une hyperglycémie chez un sujet à risque mais encore *asymptomatique*.

Une **glycémie à jeun >7 mmol/l** (soit 1,26 g/l) ou une **glycémie postprandiale >11 mmol/l** (soit 1,98 g/l) constatée à deux reprises suffisent à affirmer le diabète sucré.

La mesure du taux d'hémoglobine glyquée n'entre pas dans les critères de diagnostic positif de diabète sucré mais est le meilleur marqueur biologique de surveillance.

Ailleurs le diagnostic peut en être fait:

- soit à l'occasion d'une décompensation qui empreinte la symptomatologie clinique à celle du diabète insulino-dépendant,
- soit sur la mesure de glycémie,
- soit, malheureusement, **lors de la découverte d'une complication**, ce qui est une éventualité fréquente.

Le rattachement du trouble glycémique à un **diabète de type II** (non insulino-dépendant) repose sur les éléments suivants :

- antécédents familiaux du même type,
- survenue après 50 ans,
- début lent et insidieux,
- facteur déclenchant souvent présent,
- surcharge pondérale (androïde) avec inflation du périmètre abdominal (figure 50),
- hypertension artérielle
- dyslipidémie,
- absence de cétonurie,
- présence de complications (notamment cardiovasculaires) au moment du diagnostic.

VI.2 Sémiologies cliniques et biologique de base des complications aiguës du diabète sucré : acidocétose, coma hyperosmolaire.

VI.2.1. L'acidocétose est la conséquence d'une carence en insuline.

Sa survenue est favorisée 3 fois/4 par des facteurs intercurrents : stress, infections, etc.

L'absence d'insuline oriente le métabolisme glucidique vers une hyperproduction hépatique et une sous-utilisation périphérique.

La protéolyse et surtout la lipolyse entraînent la formation de corps cétoniques.

L'élimination rénale des ions acides s'accompagne d'une perte importante de potassium et de sodium. Il existe en outre un transfert de potassium du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire en raison de l'acidose et du déficit en insuline.

Le tableau clinique de la phase de *cétose simple*, qui peut durer de quelques heures à quelques jours, associe:

- asthénie,
- anorexie,
- soif
- et polyurie.

En l'absence d'intervention thérapeutique apparaissent

- des troubles de la conscience : stupeur ou confusion.

Ultérieurement le *coma* s'installe:

- coma calme, profond, sans signe de localisation neurologique.

- La **déshydratation globale** est le symptôme majeur de la décompensation acidocétosique. Elle est extracellulaire avec risque de collapsus et surtout intracellulaire.
- Nausées, vomissements, souvent accompagnés de douleurs abdominales, sont secondaires à l'acidose métabolique.
- L'accélération du rythme respiratoire permet, en outre, l'élimination des acides volatils.

Le diagnostic peut être très rapide par l'utilisation de bandelettes réactives semi quantitatives. La glycémie est en règle >15 mmol/l (soit 2,70 g/l). Il existe une cétonémie et une cétonurie.

Le tableau biologique associe:

- Les examens sanguins confirment l'hyperglycémie,
- précisent le degré d'acidose: effondrement du taux des bicarbonates et abaissement du pH sanguin au-dessous de 7,25 en cas d'acidose confirmée.
- L'interprétation de la kaliémie doit tenir compte de la valeur du pH, chaque 10^{ème} de pH perdu entraîne une augmentation plasmatique du potassium de 1 mmol/l, ce qui risque de masquer le déficit potassique réel et constant.
- La natrémie est souvent basse,
- et la créatinine plasmatique souvent élevée par insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déshydratation.
- L'hyperlipidémie est souvent majeure, parfois responsable d'une fausse hyponatrémie. L'inflation lipidique touche préférentiellement les triglycérides.

VI.2.2. Dans sa forme pure, le **coma hyperosmolaire** est 10 fois moins fréquent que l'acidocétose diabétique.

Il survient chez des **patients âgés**.

Il se définit par:

- une hyperglycémie >33 mmol/l (soit 5,70 g/l),
- et une osmolarité plasmatique >350 mmol/l
- avec un pH $>7,2$.

La symptomatologie clinique d'installation très progressive,

- est dominée par une grande **déshydratation intra-cellulaire**.
- Troubles profonds de la conscience,
- hyperthermie,
- oligoanurie succédant à une diurèse initialement conservée,
- insuffisance rénale fonctionnelle

- et hypotension complètent le tableau.

Sur le plan biologique:

- La glycémie dépasse 33 mmol/l (soit 5,70 g/l),
- la natrémie est élevée,
- entraînant une osmolarité souvent >400 mosmol/l.
- Fait majeur, la **cétose est absente** ou modérée.

Le pronostic du coma hyperosmolaire est plus mauvais que celui de l'acidocétose.

VI.3. Sémiologies clinique et biologique de base des complications dégénératives du diabète sucré : cardiovasculaires, rénales, oculaires, neurologiques.

Les complications dégénératives du diabète peuvent schématiquement être groupées en:

- macroangiopathie,
- microangiopathie,
- neuropathie,
- complications infectieuses,
- et pied du diabétique.

VI.3.1. La macroangiopathie correspond à l'athérome associé à la médiocalcose. Hyperlipémie, hyperglycémie, résistance à l'insuline, anomalies rhéologiques et hémostatiques concourent à la physiopathologie complexe de la macroangiopathie.

L'atteinte cardiaque est une cause majeure de mortalité chez les diabétiques. Dans près d'1/4 des cas, l'insuffisance coronarienne et dans près de la moitié des cas, l'infarctus du myocarde sont cliniquement silencieux. Il faut donc penser à l'infarctus du myocarde devant des symptômes indirects :

- déséquilibre inexpliqué du diabète,
- dyspnée d'effort,
- accidents emboliques, par le biais de troubles aigus du rythme cardiaque,
- symptomatologie vague inexpliquée.

L'échocardiographie et l'angio-scintigraphie myocardique peuvent mettre en évidence des signes de cardiopathie pré-clinique en l'absence d'hypertension artérielle et d'insuffisance coronaire. Ces stigmates s'intègrent dans le cadre de la cardiomyopathie spécifique de mécanisme discuté.

La surveillance régulière des coronaires chez les diabétiques, ne doit pas se limiter à l'électrocardiogramme. Electrocardiogramme d'effort, scintigraphie myocardique avec ou

sans épreuve d'effort, sont indiqués chez tout diabétique quelque soit la durée du diabète en présence de facteurs de risque supplémentaires :

- antécédents familiaux de coronaropathie,
- tabagisme,
- hypertension artérielle,
- obésité androïde,
- hyperlipoprotéïnémie,
- autres localisations d'athérome,
- néphropathie diabétique (la microalbuminurie constitue un facteur de risque de surmortalité cardio-vasculaire) dans le diabète de type II.

Les **accidents vasculaires cérébraux** sont 2 à 6 fois plus fréquents chez le diabétique. La symptomatologie est celle des accidents vasculaires cérébraux thrombotiques.

L'**artériopathie des membres inférieurs** s'observe chez 1 diabétique sur 2 après 20 ans d'évolution. L'artérite du diabétique est plus généralement distale et atteint les artères de petit calibre. Le tableau clinique s'étale de la claudication intermittente à l'oblitération complète qui se traduit par une douleur de repos ou par des troubles trophiques.

VI.3.2. La microangiopathie désigne les complications touchant les petits vaisseaux capillaires. Elle traduit la **souffrance de l'endothélium** vasculaire en réponse à l'hyperglycémie suivant des mécanismes complexes aboutissant à la production de radicaux libres (voie des polyols, oxydation des protéines, activation de la voie de la protéine kinase C, glycation non enzymatique des protéines proportionnelle à l'inflation glycémique). S'y associent en conséquence, une hyper-agrégabilité des plaquettes, des anomalies de la déformabilité des globules rouges.

Quatre **complications ophtalmologiques** ont une importance de premier ordre dans le diabète sucré :

- le glaucome,
- la cataracte (capsulaire postérieure),
- les paralysies oculomotrices qui font partie de la neuropathie diabétique
- et enfin la **rétinopathie diabétique** qui est la complication ophtalmologique la plus grave.

Les lésions rétinienne du diabète se regroupent par ordre croissant de gravité en :

- *rétinopathie diabétique plane* ou non proliférante (micro-anévrysmes, micro-hémorragies, exsudats et dilatation veineuse),
- *rétinopathie proliférante* avec anomalies micro-vasculaires intra-rétiniennes, dilatation veineuse, exsudats cotonneux, nombreuses hémorragies et ischémies,
- *rétinopathie proliférative* caractérisée par une ischémie étendue et confluyente et la présence de néovaisseaux. Elle expose au décollement rétinien et à la cécité.

Le **rein** est menacé par les conséquences de la macroangiopathie (athérome des artères rénales), la microangiopathie, les infections urinaires à répétition, l'hypertension artérielle.

Dans le diabète de type I, l'atteinte rénale se complique d'hypertension artérielle. Ce mécanisme physiopathologique est inversé dans le diabète de type II où le rein est victime de l'hypertension artérielle.

- Le premier stade de la néphropathie, préalbuminurique, s'installe dès la découverte du diabète. L'hypertrophie rénale, l'augmentation de la filtration glomérulaire et la microalbuminurie (>30 et <300mg/24h) caractérisent ce stade.
- Une albuminurie >300 mg/24h caractérise la néphropathie clinique. Elle s'aggrave progressivement parallèlement à une détérioration régulière de la filtration glomérulaire. C'est à ce stade que peut être observé un syndrome néphrotique.
- Le stade ultime est celui de l'insuffisance rénale terminale.

La **neuropathie diabétique** touche les voies sensitives, motrices et neurovégétatives.

La *polyneuropathie diabétique* (neuropathie périphérique, sensitive, symétrique touchant préférentiellement les membres inférieurs) se caractérise initialement par:

- une aréflexie ostéotendineuse achilléenne, puis rotulienne,
- une diminution de la sensibilité profonde, une réduction de la sensibilité vibratoire du diapason (pallesthésie).

Une autre forme, par atteinte des petites fibres amyéliniques, s'exprime par

- une diminution de la sensibilité thermo-algésique,
- de la sensibilité cutané épicrotique.

Ces deux types de neuropathie peuvent s'accompagner

- de douleurs des membres inférieurs, d'intensité parfois majeure et à prédominance nocturne ;
- de troubles de la sudation: hypersudation ou au contraire anidrose.
-

La *neuropathie végétative* est à rechercher systématiquement. Ses manifestations cliniques sont :

- l'hypotension orthostatique,
- une diarrhée motrice (éventuellement associée à une incontinence fécale),
- une gastroparésie,
- une dysphagie,
- des accès sudoraux
- et enfin une impuissance érectile. Celle-ci peut être précédée d'une phase d'éjaculation rétrograde.
- Des difficultés à uriner, à ressentir la fin de la miction, une vidange vésicale incomplète sont également fréquents.
- La neuropathie cardiaque touche d'abord le parasymphatique. Elle peut être responsable d'une tachycardie permanente ou d'une mauvaise adaptation cardiaque à l'effort.

La *mononeuropathie* simple ou multiple est caractérisée par l'atteinte isolée d'un ou plusieurs nerfs. Tous les territoires peuvent être touchés. L'atteinte du nerf fémoro-cutané donne une meralgie très caractéristique. Ces atteintes, éventuellement précédées de douleurs, s'accompagnent d'une amyotrophie. Elles sont en règle réversibles spontanément en quelques semaines à quelques mois.

L'étude des vitesses de conduction nerveuse, motrice ou sensitive, permet de confirmer la neuropathie et d'évaluer son évolutivité ou sa régression.

VI.3.3. Les complications infectieuses, en particulier:

- cutanées,
- dentaires (figure 51),
- sinusiennes,
- urinaires

doivent être systématiquement recherchées.

VI.3.4. Le pied du diabétique est menacé par la neuropathie (l'insensibilité thermoalgique facilite les traumatismes et les rend insensibles), l'hypotonie musculaire avec affaissement de la voûte plantaire et troubles de la statique du pied et par l'artériopathie. Les lésions observables incluent :

- le *mal perforant plantaire*, ulcération profonde, indolore, localisée sur les points d'appui plantaire, physiologique ou pathologique après formation d'un cal hypertrophique (figures 52 et 53),
- l'*arthropathie*, l'articulation de la cheville peut être disloquée et indolore,

- les *lésions artéritiques* siègent préférentiellement au point de pression interdigital, sur la pulpe des orteils. Une gangrène suintante ou au contraire sèche peut atteindre plusieurs orteils (figure 54).

VI.4. Sémiologies clinique et biologique de base de l'hypoglycémie quelle qu'en soit la cause.

Il existe schématiquement 4 cadres nosologiques d'hypoglycémie:

- les hypoglycémies iatrogènes du diabétique,
- les hypoglycémies médicamenteuses ou toxiques en dehors du diabète,
- les hypoglycémies post-stimulatives,
- et les hypoglycémies de jeûne ou hypoglycémie organique.

La définition d'une hypoglycémie est biochimique : **glycémie <2,5 mmol/l** (soit 0,45 g/l).

Quelque soit l'étiologie, le dénominateur commun est cette chute glycémique responsable de manifestations cliniques associant :

- des signes de carence glucosée,
- des manifestations neurovégétatives réactionnelles par mise en jeu de la contre régulation hormonale
- et la cédation des symptômes à l'ingestion orale ou l'injection intra veineuse de glucose.

Le mécanisme physiopathologique sous-tendant l'hypoglycémie peut schématiquement correspondre:

- à une sécrétion inadaptée d'hormone hypoglycémiant
- ou à l'inverse, à une inefficacité de la contre régulation : insuffisance hépatique ou déficit en hormones hyperglycémiantes (exemple insuffisance hypophysaire).

Expression clinique.

Les *symptômes neurovégétatifs* incluent de façon variable :

- sensation de faim impérieuse,
- sueurs abondantes,
- pâleur,
- tremblements,
- tachycardie ressentie sous forme de palpitations,
- moiteur des mains.

Les *signes de glucopénie* associent, peu ou prou, en fonction de l'intensité de la chute glycémique et de la sensibilité individuelle, les signes suivants :

- troubles visuels,
- paresthésies péribuccales
- troubles de l'élocution,
- ralentissement psychomoteur,
- troubles comportementaux,
- agressivité, violence ou agitation,
- mouvements anormaux ou incoordonnés,
- symptômes neurologiques,
- asthénie,
- convulsions,
- coma.

Le coma hypoglycémique est un coma particulier par son association à une hypertonie avec hyperréflexivité ostéotendineuse, signe de Babinski bilatéral et sueurs profuses.

Le diagnostic sera confirmé

- par la mesure de la glycémie capillaire ou veineuse au moment de l'accès
- et le caractère très rapidement réversible de la symptomatologie par administration de Glucose.

La survenue des symptômes à jeun évoque une cause organique alors que leur apparition post-prandiale est en faveur d'une hypoglycémie post-stimulative.

La prise en compte du contexte (diabète sucré) et le recensement des prises médicamenteuses seront des points essentiels de la démarche du diagnostic étiologique d'une hypoglycémie.

VII – LIPIDES

VII.1 Rappel physiologique

Les lipides ne sont pas solubles dans le plasma. Ils le sont rendus par leur liaison à une fraction protéique : l'apolipoprotéine. Toutes les lipoprotéines (assemblage de lipides et de protéines) ont une architecture schématiquement similaire : noyau central composé de cholestérol estérifié et de triglycérides, couronne périphérique correspondant à un assemblage d'apolipoprotéines, de phospholipides et de cholestérol libre.

L'équilibre lipidique tel qu'il peut être mesuré par les examens biologiques, ne représente que le cliché instantané d'une situation éminemment dynamique.

Cinq types de lipoprotéines, différant par leur densité et leur contenu lipidique, peuvent être individualisés :

- les *chylomicrons*, très riches en triglycérides, retrouvés exclusivement en période postprandiale,
- les *VLDL*, riches en triglycérides, contenant un peu de cholestérol, retrouvés également en période postprandiale décalée,
- les *IDL*, également riches en triglycérides, mais à un moindre degré que les *VLDL* et en cholestérol (50%/50%) et retrouvés dans la circulation à une période chronologiquement plus tardive que les *VLDL*,
- les *LDL*
- et les *HDL*, toutes deux riches en cholestérol.

Après absorption des graisses alimentaires, la première lipoprotéine retrouvée dans la circulation est le chylomicron. Véhiculé de l'entérocyte vers la grande circulation par voie lymphatique, le chylomicron subit l'action de la lipoprotéine-lipase qui l'appauvrit en triglycérides et en réduit la taille.

Ce résidu (ou remnant) est spécifiquement capté et internalisé par l'hépatocyte grâce à son apoprotéine E.

Les *VLDL* sont ensuite synthétisées par l'hépatocyte. Mises en circulation, elles subissent à leur tour l'action de la lipoprotéine-lipase qui les transforme en *IDL*. De retour vers l'hépatocyte, celles-ci sont reconnues par un récepteur spécifique des apoprotéines B/E situé sur la membrane des hépatocytes qui les dégradent. Les autres subissent l'action de la lipase hépatique qui les transforme en *LDL*.(figure 55).

Les *LDL*, reconnues par le récepteur de l'apoprotéine B sont internalisées avec ce récepteur et subissent une suite de réactions dont l'aboutissant est le stockage intracellulaire de cholestérol estérifié par (l'Acyl-CoA cholestérol Acyl Transferase [ACAT]). L'internalisation des *LDL* a pour conséquence, d'inhiber la synthèse

intracellulaire de cholestérol par la voie dépendant de l'HMG-CoA-réductase et de réduire le nombre de récepteurs des LDL exprimés à la surface de la cellule (figure 56).

Les HDL synthétisées par le foie, proviennent également de l'hydrolyse directe des VLDL. Très schématiquement, elles captent le cholestérol libre au niveau de la membrane plasmatique des cellules périphériques et le ramène au foie où il sera catabolisé en acide biliaire et éliminé par le cycle entéro-hépatique.

Les lipoprotéines représentent "l'intelligence" conditionnant la destinée et le rôle des particules lipoprotéiques.

L'apoprotéine C2 est le cofacteur d'activation de la lipoprotéine lipase.

L'apoprotéine A1 (représentée principalement dans les HDL) est directement liée à la fraction anti-athérogène du cholestérol total. Cette apoprotéine active la LCAT (Lecitin-Cholesterol-Acyl-Transferase), enzyme qui joue un rôle essentiel dans le transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie.

L'apoprotéine B est à l'inverse significativement liée à l'athérogénicité des lipoprotéines. Un déficit quantitatif ou qualitatif des **récepteurs de l'apoprotéine B** (ou récepteurs des LDL) permettant l'internalisation périphérique des LDL, a pour conséquence, une augmentation de leur durée de vie dans le plasma. Ces LDL sont alors oxydées par les radicaux libres et reconnues par le récepteur *Scavenger* (en Français: poubellier) situé sur la membrane des macrophages. Cette voie n'est pas régulée contrairement à la voie classique. Internalisées elles subissent une suite de réactions dont l'aboutissement est le dépôt intracellulaire de cholestérol estérifié et la transformation du macrophage en cellule spumeuse, base de la lésion d'athérosclérose.

Les macrophages, ayant internalisé les LDL oxydées, sécrètent des agents chimiotactifs (TNF, interleukine-1) qui attirent les monocytes circulants dans l'espace sous-endothélial. Immobilisés par les LDL oxydées, les macrophages transformés en cellules spumeuses, exercent une cytotoxicité vers les cellules environnantes. Ils induisent des brèches endothéliales, une adhésion des plaquettes et enclenchent le processus d'athérogénèse. En outre, ils sécrètent des facteurs de croissance (FGF ou Fibroblast Growth Factor) qui attirent les cellules musculaires lisses de la média vers l'intima de l'artère, favorisent leur prolifération et conduisent à des lésions athéromateuses plus évoluées.

Les hyperlipidémies traduisent une élévation des taux de lipides sanguins circulants, principalement cholestérol et triglycérides qui ont une double origine, alimentaire (exogène) et hépatique (endogène).

Il existe trois sortes d'hyperlipidémies:

- excès de cholestérol ou hypercholestérolémie
- excès de triglycérides ou hypertriglycéridémie
- excès de cholestérol et triglycérides ou hyperlipidémie mixte

L'origine de ces excès peut être idiopathique ou primitif (anomalie innée du métabolisme) ou secondaire à d'autres maladies (hypothyroïdie, atteinte hépatique, syndrome néphrotique, etc...).

VII.2. Sémiologies clinique et biologique de base de l'hypercholestérolémie non compliquée.

Le tableau clinique observé dépend avant tout de la sévérité de l'hypercholestérolémie. Les *dépôts extra-vasculaires* de cholestérol incluent :

- l'arc cornéen, anneau de couleur blanche (figure 57), non spécifique mais dont l'importance et la précocité sont les témoins de la sévérité de l'hypercholestérolémie,
- le xanthélasma, dépôt jaune chamois, situé à l'angle interne de la paupière supérieure ou inférieure (figure 58),
- les xanthomes tendineux, situés sur les tendons d'Achille et sur les tendons extenseurs des doigts de la main ou des coudes (figure 59). Ils sont palpables ou visibles. Ils sont le plus souvent asymptomatiques en dehors des complications de tendinite du tendon d'Achille.
- Les xanthomes cutanés plans ne s'observent que dans la forme homozygote de l'hypercholestérolémie familiale.

Le diagnostic biologique de l'hypercholestérolémie, repose moins sur la mesure du cholestérol total que sur celle du **LDL cholestérol**. Le chiffre de LDL cholestérol au-dessus duquel une intervention thérapeutique est nécessaire, en prévention primaire, est fonction du nombre de facteurs de risque auquel le patient est soumis. Le taux de LDL cholestérol n'étant pas directement mesuré par les dosages biologiques, il est déduit du taux de cholestérol total, du chiffre des triglycérides et du taux de HDL cholestérol.

En valeur pondérale, le LDL cholestérol est égal au cholestérol total réduit du HDL cholestérol additionné du taux de triglycérides x 0,16. En valeur molaire, le chiffre de LDL cholestérol est égal au chiffre de cholestérol total réduit de celui de HDL cholestérol auquel s'ajoute la valeur en mmol des triglycérides x 0,37. Cette formule est applicable si le taux de triglycérides est <5 mmol/L.

Chez un patient dénué d'autre facteur de risque, un taux de LDL cholestérol >5,7 mmol/l (2,20 g/L) nécessite une intervention thérapeutique, initialement diététique à laquelle on adjoint un traitement médicamenteux si ce chiffre reste supérieur à la valeur seuil de 4,9 mmol/L (1,90 g/L) malgré une diététique bien suivie pendant une période de 6

mois. La coexistence d'un autre facteur de risque réduit le chiffre seuil d'intervention thérapeutique à 4,9 mmol/l (1,90 g/L) de LDL cholestérol. S'il existe au moins deux facteurs de risque supplémentaires, ce seuil s'abaisse à 4,1 mmol/l (1,60 g/L). Ces chiffres nécessitant une intervention thérapeutique, sont très nettement inférieurs à ceux qui sont observés dans les hypercholestérolémies familiales (hétéro ou homozygotes). Le chiffre de LDL cholestérol ne rend pas à lui seul compte du risque d'athérogénicité. En effet, à taux de LDL cholestérol normal, une réduction du HDL cholestérol est également un facteur de risque. Indice d'athérogénicité, le rapport cholestérol total/HDL cholestérol est un bon marqueur. **Un rapport cholestérol total/HDL cholestérol > 4,5 indique un risque d'athérogénicité augmenté.** La valeur de ce paramètre s'efface cependant devant le chiffre absolu de LDL cholestérol compte tenu de sa grande variabilité d'un contrôle lipidique à l'autre chez un même sujet.

VII.3. Sémiologies clinique des complications cardiovasculaires de l'hypercholestérolémie.

L'hypercholestérolémie expose à l'athérome. Le cholestérol en excès se dépose dans les parois artérielles, dont il obstrue la lumière progressivement. Au début, il n'existe aucune manifestation clinique, elles n'apparaissent que dans les formes évoluées. Les complications sont l'aboutissement de ce processus :

- au niveau des coronaires (voir sémiologie de l'angor ou de l'infarctus du myocarde),
- des carotides (source d'accident vasculaire cérébral),
- des artères rénales (source d'hypertension artérielle),
- des artères des membres inférieurs (artérite),
- des artères à destinée digestive (insuffisance ou infarctus mésentérique)
- des artères à destinée pelvienne (dysfonction érectile).

La symptomatologie emprunte donc ces signes à l'ischémie de chacun de ces territoires.

VII.4. Sémiologie clinique et biologique de base de l'hypertriglycéridémie non compliquée.

Fréquente (10% de la population masculine au moins) l'hypertriglycéridémie est souvent asymptomatique. Le diagnostic est usuellement fait à l'occasion d'un bilan biologique systématique.

La symptomatologie clinique, lorsqu'elle existe, est bâtarde.

- Somnolence ou asthénie postprandiale,
- céphalées,
- troubles dyspeptiques peuvent être retrouvés.

- gros foie mou douloureux stéatosique
- splénomégalie
- La xanthomatose éruptive constituée d'une éruption jaunâtre, entourée d'un halo congestif, préférentiellement localisée sur les lombes (figure 60), est un signe transitoire témoignant d'une hypertriglycéridémie majeure.

Au-delà de 10 mmol/l l'hypertriglycéridémie expose au risque de **pancréatite aiguë**.

Le diagnostic biologique repose sur la mesure des triglycérides dont le chiffre dépasse 2 mmol/l.

Le sérum à jeun est opalescent, si le chiffre dépasse 3 mmol/l.

Il est lactescent en cas d'hyperchylomicronémie.

La décantation du plasma permet de différencier les hypertriglycéridémies liées à l'inflation des chylomicrons qui donnent un aspect de surnageant crémeux au-dessus d'un sérum clair de celles qui sont liées à la présence de VLDL où le sérum reste trouble après décantation.

VII.5. Sémiologie clinique des complications de l'hypertriglycéridémie.

L'hypertriglycéridémie expose à deux types de complications :

- les hypertriglycéridémies majeures exposent au risque de pancréatite aiguë,
- les hypertriglycéridémies d'intensité plus modérée (à VLDL ou IDL) représentent un facteur indépendant de risque cardiovasculaire.

VII.6. Dyslipidémies mixtes.

Les formes mixtes associant hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie sont fréquentes et partagent les risques de complication de l'une et l'autre forme de dyslipidémie.

VII.7. Connaître les principaux facteurs de risque cardio-vasculaire.

Les dyslipidémies constituant un facteur de risque de pathologie, un **consensus** a été établi pour définir les valeurs normales sanguines. Pour le dépistage:

- cholestérol total normal si < 2 g/l (5.16 mmol/l)
- triglycérides normaux si < 2 g/l (2.286 mmol/l)

En l'absence d'anomalie:

- chez l'homme avant 50 ans ou la femme avant la ménopause, il n'y a pas de contrôle à effectuer avant 5 ans
- chez l'homme après 50 ans ou la femme après la ménopause, pas de contrôle avant 3 ans

En cas d'anomalie:

Nouveau contrôle 1 à 2 mois après avec réalisation d'une exploration de l'anomalie lipidique avec mesure du cholestérol total, du HDL-cholestérol et des triglycérides,

On calcule alors le taux de LDL-cholestérol selon la formule de Friedwald:

$$\text{LDL} = \text{CT} - \text{HDL} - \text{TG}/5 \text{ (en g/l)}$$

En présence d'un facteur de risque, la fréquence des contrôles est libre mais pas plus d'une fois tous les 6 ou mieux tous les 12 mois.

La prise en charge dépend alors du taux de LDL et du nombre de facteurs de risque cardiovasculaire ou de facteurs protecteurs.

En dehors de l'élévation du taux de LDL cholestérol, nombreux sont les **facteurs de risque** de maladie coronarienne à prendre en compte. Il s'agit de facteurs aggravants dont l'effet combiné n'est pas additif mais accroît de façon exponentielle le risque vasculaire. Il s'agit :

- du **sexe** masculin,
- de **l'âge** : homme de +45 ans, de femme de plus de 55 ans ou de femme atteinte d'une ménopause précoce non substituée.
- des **antécédents familiaux** de maladies coronariennes précoces (infarctus du myocarde, mort subite chez des apparentés au 1^{er} degré avant l'âge de 55 ans pour les apparentés de sexe masculin, ou avant 65 ans chez des apparentés au 1^{er} degré de sexe féminin. L'artériopathie, quel qu'en soit le siège, a la même signification.
- **antécédents personnels** de maladie coronarienne patente ou d'une autre localisation d'athérome (artérite des membres inférieurs, artériopathie coronarienne):
 - **tabagisme** actif ou interrompu depuis moins de 3 ans,
 - **hypertension artérielle** (chiffres supérieurs ou égaux à 140/80 mmHg ou traitement antihypertenseur en cours),
 - **diabète sucré**,
 - **HDL cholestérol bas** <0,9 mmol/l (0,35 g/L).

A ces risques majeurs s'associent d'autres facteurs de risque cardiovasculaires :

- **hypertriglycéridémie** >2 mmol/l (2 g/L),
- **sédentarité**,
- **surcharge pondérale** (androïde),
- élévation de la **lipoprotéine (a)**
- **hyperhomocystéinémie**.

La liste de ces facteurs de risque n'est vraisemblablement pas close. Dans ce cadre, **l'insulinorésistance** tient vraisemblablement une place non négligeable.

Par opposition aux facteurs de risque vasculaire, il faut noter le facteur protecteur d'un HDL-cholestérol élevé >2 mmol/l (0.60 g/l).

VIII. OBESITES

L'approche clinique du patient obèse est un point central dans la prise en charge de ces patients. Il s'agit d'une part d'évaluer l'obésité du patient et son retentissement et d'autre part d'évaluer de manière globale le patient obèse lui-même.

VIII.1 Evaluation de l'obésité

VIII.1.1 Le degré d'obésité est apprécié par l'**IMC** (Index de Masse Corporelle). L'IMC ou indice de Quetelet prend en compte le poids (en kg) et la taille (en m), et s'exprime en kg/m²:

$$\text{IMC} = \frac{P}{T^2}$$

L'impact de l'IMC sur la mortalité permet de définir plusieurs classes de risque par - rapport aux sujets qui ont le risque de mortalité le moins élevé: IMC compris entre 20 et 25.

- Si l'IMC est <20 on parlera de maigreur,
- s'il est compris entre 25 et 30 il s'agira d'un surpoids,
- au-delà de 30 vont s'échelonner les divers grades d'obésité; Grade I de 30 à 35, Grade II de 35 à 40 et Grade III au dessus de 40.

VIII.1.2 Le type d'obésité est à préciser. La répartition de la surcharge adipeuse est analysable à l'inspection du patient et par la mesure grossière au doigt ou avec un compas d'épaisseur des plis cutanés.

Surtout il est important de quantifier cette répartition par la mesure du **tour de taille**. Le tour de taille se mesure sur un patient debout en utilisant un mètre ruban suffisamment long disposé de telle sorte qu'il passe, dans un plan le plus horizontal possible, par les deux points médians entre le rebord costal et la crête iliaque.(donc pas forcément au niveau de l'ombilic en fonction du degré d'obésité et de l'importance d'un éventuel tablier abdominal).

VIII.1.3 L'identification de **signes cliniques associés** permettra d'orienter vers des causes particulière d'obésité.

- Les obésités syndromiques (Syndrome de Prader-Willy-Labhart, Syndrome de Lawrence-Moon-Bardet-Biedl, par exemple) sont habituellement reconnues par leur profil spécifique (obésité précoce sévère) ou par leur association à des signes: neurologiques, ophtalmologiques, rénaux, etc...

- Des signes d'hypothyroïdie profonde ayant déterminé ou participé à, l'obésité seront aisément reconnus (cf hypothyroïdie).

- Un hypercortisolisme pourra être évoqué cliniquement sur l'association d'une obésité facio-tronculaire à une HTA et à des signes de catabolisme tissulaire (cf Hypercortisolismes).

- Une lésion tumorale de la région hypothalamo-hypophysaire pourra être suspectée devant des troubles de la soif (syndrome polyuro-polydipsique, adipsie) ou des troubles de la thermorégulation

- La prescription de médicaments favorisant l'obésité (antidépresseurs, neuroleptiques, anti-inflammatoires stéroïdiens, etc...) devra être systématiquement recherchée.

VIII.1.4 L'étude du retentissement de l'obésité (complications ou co-morbidités) est essentielle car il s'agit de hiérarchiser les problèmes afin de ne pas laisser de côté des conséquences de l'obésité pour lesquelles des possibilités thérapeutiques réelles existent; avec l'impact que cela peut avoir pour la santé du patient, sa qualité de vie et sa confiance dans l'équipe soignante et lui-même. Les principales complications ou co-morbidités sont listées dans le Tableau III. Avec l'aide de paramètres biologiques on pourra affiner l'analyse du risque cardio-vasculaire et métabolique des patients en recherchant les éléments du syndrome métabolique (tableau IV). En effet, que celui-ci soit considéré comme un regroupement artificiel de signes cliniques et d'anomalies biologiques, ou bien comme un authentique syndrome avec une physiopathologie univoque; il permet dans tous les cas d'identifier des patients à risque.

La séméiologie clinique permettra d'apprécier la réalité et l'intensité de la plupart de ces co-morbidités (tableau III). La fréquence du syndrome d'apnées du sommeil chez ces patients justifie que l'on évalue la probabilité de celui-ci, notamment en recherchant une somnolence anormale grâce au score d'Epworth (tableau V).

VIII.2. L'évaluation du patient obèse.

Elle va bien au-delà de l'identification des antécédents personnels ou familiaux des patients. De façon plus spécifique, l'anamnèse doit permettre de préciser

- la demande du patient,
- de parcourir son histoire pondérale,
- d'analyser son comportement alimentaire,
- d'évaluer l'activité physique habituelle,
- de prendre en compte les aspects psychologiques,
- et de préciser le contexte familial et social.

VIII.2.1. L'origine de la demande de prise en charge peut être personnelle, familiale (conjoint, parents, enfant), médicale, ou sociale (employeur..). L'objet et l'intensité de la demande doivent être clairement explicités de façon à formuler des réponses adaptées à chaque cas.

VIII.2.2. L'histoire pondérale sera reconstituée afin d'identifier des facteurs aggravants:

- patient né hypotrophe ou macrosome,
- rebond très précoce d'adiposité dans la 1^{ère} enfance,

des facteurs déclenchants; et à détailler les tentatives antérieures de prise en charge (modalités, durée et efficacité, motifs invoqués des échecs).

VIII.2.3. L'analyse du comportement alimentaire doit se faire au moins autant sur le versant qualitatif que quantitatif.

- L'analyse quantitative est entachée d'erreur en raison de la grande variabilité des apports alimentaires chez l'obèse, par ce que le patient consulte souvent alors qu'il est arrivé à une phase d'équilibre pondéral et que les apports alimentaires sont alors bien souvent réduits par rapport à ceux de la phase de constitution/aggravation de l'obésité et de la difficulté des sujets obèses à bien évaluer leur alimentation (sous-estimation des portions, oubli de collation ou de grignotage). Cette analyse quantitative devra aussi prendre en compte la densité calorique des aliments consommés, les modes de préparation culinaire, les apports caloriques par des boissons alcoolisées, ainsi que les aversions et les attirances.

- L'analyse qualitative recherchera une déstructuration de l'alimentation, des troubles du comportement alimentaire (tableau VI), les facteurs déclenchants éventuels des prises alimentaires, la capacité des patients à évaluer correctement leur alimentation et la façon dont le contexte familial ou social peuvent influencer sur l'alimentation du patient.

VIII.2.4. L'évaluation de l'activité physique mettra souvent en évidence une **sédentarité** très marquée. Il s'agit surtout d'identifier les raisons invoquées pour que cette activité soit insuffisante de façon à construire ensuite avec le patient, en fonction de ses aptitudes physiques et cardio-vasculaire, de ses goûts et habitudes, et de son mode de vie un véritable plan d'action dans ce domaine. Cette étape sera aussi l'occasion d'expliquer les divers bienfaits de l'activité physique (dépense énergétique directe, amélioration de la résistance à l'insuline, maintien d'une masse musculaire active et donc d'un niveau plus élevé du métabolisme de base, resocialisation...).

VIII.2.5. Les déterminants psychologiques de l'obésité chez un patient sont très complexes. L'approche clinique, outre l'éclairage apporté sur la personnalité du patient et ses capacités d'élaboration psychique, devrait renseigner le médecin sur

- le retentissement psychologique de l'obésité, parfois positif ou ambivalent (bénéfices secondaires de l'obésité pour le patient),
- le vécu des éventuels troubles du comportement alimentaire,
- la possibilité que le sujet soit à ce point soutenu ou protégé par son obésité qu'une perte pondérale significative pourrait être très dommageable sur le plan psychologique.

Le contexte familial et social doit être pris en compte car, en plus des aspects financiers, son impact sur l'alimentation, les possibilités de changement de mode de vie (structuration des repas, activité physique, autres activités de resocialisation) est évident.