

Royaume du Maroc المملكة المغربية



كلية الطب والصيدلة

ⵜⴰⵎⴰⵎⴰⵔⵜ ⴰⵏ ⵜⴰⵎⴰⵎⴰⵔⵜ ⴰⵏ ⵜⴰⵎⴰⵎⴰⵔⵜ

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Les protocoles diagnostiques et thérapeutiques en Endocrinologie

Mémoire présenté par

Docteur Bouziane Toumader

Née le 28/10/1988 à ITZER

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN
MEDECINE
ENDOCRINOLOGIE DIABETOLOGIE ET MALADIES
METABOLIQUES**

**Sous la direction de
Professeur EL OUAHABI Hanan**

Session Septembre 2020

Les protocoles diagnostiques et thérapeutiques en Endocrinologie

Liste des abréviations :

ACTH : Adreno Cortico-Tropic Hormone

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

AV : Acuité visuelle

AVP : La vasopressine

AD : Agoniste dopaminérgique

ATG : Anticorps anti-thyroglobuline

ATA : American Thyroid Association

AMP : Assistance médicale à la procréation

ACP : Acétate de cyprotérone

COP : Contraception oestro-progestative

CT : Calcitonine

CLU : Cortisol libre urinaire

CV : Champs visuel

CSS : Caractères sexuels secondaires

CMT : Carcinome médullaire de la thyroïde

DIC : Diabète insipide central

DIN : Diabète insipide néphrogénique

DMU : Dérivés méthoxylés urinaires

DPC : Duodéno-pancréatectomie caudale

EU-TIRADS : European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults

ETT: Echocardiographie transthoracique

ECG: L'électrocardiogramme

EER: Epuration extra-rénale

EPP : Electrophorèse des protéines

FDR : Facteurs de risques

FT4 : T4 libre

FIV : Fécondation in Vitro

FO: Fond d'œil

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GH: Growth hormone

GHD : Déficit en Growth hormone

Gn-RH : Gonadotropin-Releasing Hormone

GAJ: Glycémie à jeun

GMHN : Goitre multi-hétéronodulaire

HCG : Human chorionic gonadotropin

HH: Hypothalamo-hypophysaire

HPTP: Hyperparathyroïdie primaire

HSC: Hyperplasie congénitale des surrénales

HAP : Hyperaldostérionisme primaire

HSHC : Hémisuccinate d'hydrocortisone

ITP : Insuffisance testiculaire prématurée

IOP : Insuffisance ovarienne prématurée

IGF1 : Insulin-like Growth Factor 1

IGFBP3 : Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3

IS: Insuffisance surrénalienne

ISA: Insuffisance surrénalienne aiguë

IAH: Insuffisance antéhypophysaire

IMC : Indice de masse corporelle

IR: Insuffisance rénale

ICSI : Intra-Cytoplasmic Sperm Injection

LH : Luteinizing Hormone

LT4 : Lévothyroxine

MVTE : maladie veineuse thromboembolique.

MIOS : Micro-injection intra ovocytaire de spermatozoïdes

NEM: Néoplasie endocrinienne multiple

ODM: Ostéodensitométrie

OPK : Ovaires Micro-polykystiques

PTU : Propylthiouracile

PRL : Prolactine

PP : Polyuro-polydipsique

PTH-rP : PTH related peptide

PEA: Polyendocrinopathie auto-immune

RSP : Retard staturo-pondéral

RAR : Rapport Rénine-Aldostérone

RAI : Irradiation

SCM : Muscle sterno-cléido-mastoïdien

SSA : Analogues de la somatostatine

SIADH: Syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone antidiurétique.

SNC : Système nerveux central

RCP : Réunions de concertations pluridisciplinaires

TA : Tension artérielle

TSH : Thyroid Stimulating Hormone.

TDM : Tomodensitométrie

TPO : La thyroperoxydase

TRAK : Anticorps anti-récepteurs de la TSH

TBI : Thyrotropin Binding Inhibiting Immunoglobulin

TDCI : Les troubles dus à la carence en iode

TT : Tour de taille

TAD : Transmission autosomique dominante

TNE : Tumeurs neuroendocrines

THS : Thérapie hormono-substitutive

VC : Vitesse de croissance

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Les agonistes dopaminergiques

Tableau 2 : Traitements anti-cortisoliques

Tableau 3: Les étiologies des insuffisances hypophysaires en fonction du niveau de l'atteinte

Tableau 4 : Prise en charge des hyperprolactinémies induite par les antipsychotiques

Tableau 5 : Les différentes lésions à l'origine d'incidentalomes hypophysaires

Tableau 6 : Exemples de programme de prise en charge cognitivo-comportementale de polydipsie primaire

Tableau 7 : Les indications de la cytoponction selon la classification (ACR-TIRADS et EU-TIRADS)

Tableau 8 : Caractéristiques spécifiques des différentes variétés de thyroïdite

Tableau 9 : Principales sources de la surcharge iodée

Tableau 10 : Modifications hormonales physiologiques observées sous améodarone

Tableau 11 : Les médications antithyroïdiennes

Tableau 12 : Principales causes d'hypothyroïdie

Tableau 13: Les hormones thyroïdiennes

Tableau 14: Récapitulatif des conséquences de la carence iodée

Tableau 15 : L'évolution du statut biologique en zone d'endémie goitreuse

Tableau 16 : Gravité des TDCI et nécessité de les corriger adopté de l'OMS 1994

Tableau 17 : Supplémentation de la CI par de l'Huile iodée (d'après l'OMS)

Tableau 18 : Classification OMS (2004) des tumeurs thyroïdiennes malignes de la thyroïde

Tableau 19 : Risque de malignité selon la classification BETHESTA et attitude thérapeutique

Tableau 20 : Classification TNM des cancers différenciés de la thyroïde (UICC 6ème édition)

Tableau 21 : Classification TNM des cancers thyroïdiennes anaplasiques (UICC, 6ème édition)

Tableau 22 : Complications materno-fœtales des hypothyroïdies au cours de la grossesse et leurs dépistage

Tableau 23 : Recommandations de traitement de l'hypothyroïdie infra clinique au cours de la grossesse (ATA 2017)

Tableau 24 : Les avantages et inconvénients de chacun de ces dosages

Tableau 25 : Exemples de consignes d'adaptation de traitement pour un adulte insuffisant surrénalien (SFE / SFEDP)

Tableau 26 : Eléments distinctifs entre adénome surrénalien et carcinome surrénalien

Tableau 27 : Les gènes de susceptibilité selon les renseignements cliniques

Tableau 28 : Les différents types de gynécomastie chez l'homme

Tableau 29 : Principales molécules utilisées dans le traitement de la gynécomastie

Tableau 30 : Les anti-androgènes (Modalités de prescription et effets secondaires)

Tableau 31 : Les techniques d'épilation permanente

Tableau 32 : Bilan initial au moment de diagnostic de syndrome de Turner (Consensus de l'HAS 2008) :

Tableau 33 : Les critères échographiques de début de puberté chez la fille

Tableau 34 : Signes dysmorphiques orientant le diagnostic clinique

Tableau 35 : Renseignements thérapeutiques des formes retard d'agonistes de la GnRH ayant l'indication pour le traitement de la puberté précoce centrale

Tableau 36 : Principales caractéristiques des hypercalcémies par hyperparathyroïdie primaire ou secondaire à des métastases des cancers ostéophiles ou d'origine humorale maligne

Tableau 37 : Les principales syndromes sécrétoires des tumeurs endocrino-pancréatiques

Tableau 38 : Prévalence des manifestations cliniques dans les NEM2

Tableau 39 : Les marqueurs immunologiques des manifestations cliniques des PEA-2

Tableau 40 : Caractéristiques comparatives des PEA1-1 et 2

Liste des figures :

Figure 1 : Stratégie de prise en charge en cas d'adénome hypophysaire de découverte incidentale (Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2011)

Figure 2 : Hypophyse normale : Coupe sagittale, coupe axiale ,1-Lobe antérieur ; 2-Lobe postérieur ; 3-Tige pituitaire

Figure 3 : Démarche diagnostique devant un syndrome polyuro-polydipsique

Figure 4 : Repères échographiques

Figure 5 : Méthode de calcul de volume thyroïdien à l'échographie cervicale

Figure 6 : Schéma récapitulatif des résultats de l'échographie cervicale

Figure 7 : Aspect échographique des nodules et risque de malignité (ATA 2016)

Figure 8 : Prise en charge de goitre sporadique

Figure 9 : Évaluation clinique initiale des nodules thyroïdiens (d'après ANDEM, 1995)

Figure 10 : Principaux aliments riche en iode

Figure 11 : Classification des tumeurs en fonction de la réponse au traitement initial

Figure 12 : Algorithme pour une suspicion de syndrome de cushing

Figure 13 : Démarche étiologique devant une IS isolée ou dans un contexte d'auto-immunité

Figure 14 : Suspicion d'hyperaldostérionisme primaire SFE /SFHTA 2016

Figure 15 : Arbre décisionnel de prise en charge des incidentalomes surrénaliens

Figure 16 : Méthode traditionnelle de mesure de micropénis

Figure 17 : Courbe de Schonfeld et Beebe

Figure 18 : Mesure de la longueur de la verge en utilisant une seringue injectable

Figure 19 : Algorithme d'exploration d'un retard pubertaire et chez la fille et le garçon

Figure 20 : Prise en charge d'une hypocalcémie aiguë

Figure 21 : Démarche diagnostique devant une hypocalcémie

Figure 22 : Bilan d'orientation étiologique d'une hypercalcémie

Figure 23 : Dépistage génétique de la NEM 1

Figure 24 : Dépistage familial du cas index CMT

Figure 25 : Arbre décisionnel devant une suspicion d'apoplexie hypophysaire

Figure 26 : Le score BWPS (Burch-Wartofsky Point Scale) proposé, En 1993 pour le diagnostic de la crise aiguë thyrotoxique.

Figure 27 : Conduite à tenir diagnostique devant une insuffisance surrénalienne aiguë

Introduction générale :

L'endocrinologie est la spécialité médicale s'intéressant aux hormones, à leurs effets sur le fonctionnement du corps – le métabolisme - et aux maladies qui y sont liées. Les hormones sont sécrétées par différentes glandes : hypophyse, thyroïde, glandes surrénales... Ainsi, la prise en charge des pathologies associées nécessite des connaissances actualisées et standardisées en fonction des recommandations établies ce qui permet d'assurer une meilleure prise en charge.

Ce travail est essentiellement pédagogique, Il vise à mettre en place à la disposition des étudiants en médecine, des médecins généralistes, des endocrinologues, et des personnels de santé un manuel, une compilation brève de principes de travail, destiné à une application concrète dans la pratique clinique quotidienne. Ce manuel de protocoles de soins contient les données théoriques, et surtout les aspects pratiques de la prise en charge.

Il expose l'état actuel des connaissances cliniques et des moyens thérapeutiques donnant aussi des instructions sous forme condensée et pratique pour intervenir rapidement et efficacement.

Nous insisterons ainsi sur les pathologies les plus fréquentes ; Nous étudierons donc successivement : les pathologies hypophysaires, thyroïdiennes, parathyroïdiennes, surrénaliennes, gonadique, de la croissance et de la puberté, les affections multi-glandulaires et enfin la prise en charge des urgences endocrinologiques et nous excluons les pathologies nutritionnelles et la Diabétologie dont un ouvrage y est déjà dédié.

Chaque chapitre est facilité dans son abord, en traitant les particularités cliniques ; les démarches diagnostiques et les spécificités thérapeutiques.

Par ailleurs, l'étudiant ou le médecin qui utilise ce guide doit contrôler les prescriptions par des ouvrages de référence, du fait que la recherche clinique est en perpétuelle évolution, au bénéfice des malades. En outre, il doit garder à l'esprit que chaque patient est unique, ce qui l'amènera à toujours devoir personnaliser, pour chaque malade, les conduites thérapeutiques indiquées.

Présentation du service :

Le service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition est situé au premier étage du bâtiment B de l'hôpital des spécialités du centre hospitalier Hassan II de Fès.



-Le service est spécialisé dans la prise en charge :

- Des patients diabétiques : mise en place capteurs glycémiques (mesure continue de glucose (CGMS), insulinothérapie fonctionnelle, éducation thérapeutique, éducation nutritionnelle, réhabilitation à l'activité physique, suivi de grossesses diabétiques.
- Des patients atteints d'obésité avec spécificité de prise en charge, éducation thérapeutique
- Des maladies endocrines : thyroïdiennes (Cytoponction thyroïdienne), surrénaliennes, hypophysaires, parathyroïdiennes, Gonadique.
- Retard staturo-pondéral

-En plus de la prise en charge clinique, le service à une activité pédagogique :

- Les Staffs
- Visites aux lits du patient
- Topos et cours de spécialités
- Ateliers de simulations

PLAN

I-Pathologie hypothalamo-hypophysaire :

-Anté-hypophyse :

1. Les stimulines hypophysaires : Exploration et dosages
2. Le syndrome tumoral hypophysaire :
 - a. Les syndromes d'hypersécrétions hypophysaires
 - b. Les insuffisances antéhypophysaires
3. Conduite à tenir devant une hyperprolactinémie
4. Conduite à tenir devant un incidentalome hypophysaire

-Post-hypophyse :

1. Post-hypophyse : Exploration et imagerie
2. Conduite à tenir devant un syndrome polyuro-polydipsique
3. Sécrétion inappropriée d'ADH

-Bibliographie

II-Pathologie thyroïdienne :

1. Exploration de la glande thyroïde
2. Les goitres
3. Conduite à tenir devant un nodule thyroïdien
4. Conduite à tenir devant une hyperthyroïdie
5. Conduite à tenir devant une hypothyroïdie
6. Protocole de prise en charge des troubles liés à la carence iodée
7. Protocole de prise en charge des dysthyroïdies au cours de la grossesse
8. Protocole de prise en charge des néoplasies thyroïdiennes

-Bibliographie

III-Pathologie surrénalienne :

1. Exploration de la corticosurrénale
2. Exploration de la médullo-surrénale
3. Conduite à tenir devant un hypercorticisme
4. Les insuffisances surrénaliennes
5. Conduite à tenir devant un incidentalome surrénalien
6. Conduite à tenir devant une hypertension artérielle endocrinienne

-Bibliographie

IV-Pathologie gonadique :

1. Exploration de la fonction gonadique
2. Conduite à tenir devant une aménorrhée
3. Conduite à tenir devant une gynécomastie
4. Conduite à tenir devant une hyper-androgénie féminine
5. L'insuffisance testiculaire primaire
6. Les insuffisances ovariennes prématurées
7. Prise en charge des dysgénésies gonadiques
8. Le syndrome des ovaires poly-kystiques
9. Hypogonadisme hypogonadotrope
10. Conduite à tenir devant un micropénis
11. Prise en charge des infertilités endocriniennes

-Bibliographie

V-Pathologie de développement pubertaire et de la croissance :

1. Méthodes d'exploration de la croissance
2. Conduite à tenir devant un retard staturo-pondéral
3. Conduite à tenir devant un retard pubertaire
4. L'insuffisance somatotrope
5. Les pubertés précoces

-Bibliographie

VI-Pathologie du métabolisme phospho-calcique :

1. Métabolisme phosphocalcique et méthodes d'exploration
2. Conduite à tenir devant une hypocalcémie
3. Conduite à tenir devant une hypercalcémie

-Bibliographie

VII-Affections pluri-endocriniennes :

1. Protocoles d'exploration et prise en charge des néoplasies endocriniennes multiples
2. Protocoles d'exploration et prise en charge des poly-endocrinopathies auto-immunes

-Bibliographie

VIII-Les urgences en Endocrinologie :

1. L'apoplexie hypophysaire
2. La crise aiguë thyrotoxique
3. La crise aiguë hypercalcémique
4. Conduite à tenir devant une insuffisance surrénalienne aiguë
5. Le coma myxoédémateux

-Bibliographie

Conclusion

I-Pathologie hypothalamo-hypophysaire

Les stimulines hypophysaires : Exploration et dosages

I-Introduction :

-La glande hypophyse joue un rôle central dans le contrôle hormonal de l'organisme par la libération dans la circulation générale des hormones anté et post-hypophysaires / appelées stimulines qui agissent sur des glandes cibles.

-Les méthodes d'évaluation de la fonction antéhypophysaire permettent un diagnostic plus précis la pathologie hypophysaire pour une prise en charge adéquate.

II-Exploration de l'axe corticotrope :

1-Dosages statiques :

***Dosage de l'ACTH : (Doit être couplé à celui du cortisol)**

Modalités pratiques	- Entre 6h et 9h du matin -Déposé immédiatement dans la glace et porté au laboratoire (T° du transport doit être à moins 20 c°) → Séparation rapide du plasma (inf à 1h après prélèvement)
Indications de dosage	Distinguer : -Les syndromes de Cushing ACTH-dépendants des causes surrénaliennes -Les insuffisances surrénales d'origine haute ou basse, -Tests de stimulation -Couplée à un cathétérisme des sinus pétreux
Résultats	-Les valeurs de référence pour l'ACTH varient entre 10 à 60 pg/ml <u>En cas d'hypercorticisme :</u> -ACTH < 5 pg/ml (à deux reprises) signe l'ACTH indépendance -ACTH >15 pg/ml (au moins une seule valeur) dans l'hypercorticisme ACTH dépendant → Si concentrations intermédiaires : répétition des dosages et la réalisation d'un test au CRH sont utiles <u>En cas de déficit corticotrope :</u> - Cortisol ↓ et l'ACTH ↓ (Une ACTH normale n'élimine pas un déficit corticotrope) => déficit corticotrope.

	- Cortisol ↓ mais l'ACTH ↑↑ (généralement supérieur à 100 pg/mL ou plus de 2* la limite supérieure) => insuffisance surrénalienne primitive

2- Explorations dynamiques :

a-Tests de stimulation de la sécrétion corticotrope :

Test Hypoglycémie-insulinique

***Principe :** L'hypoglycémie secondaire à l'injection d'insuline stimule la production hypothalamique de la CRH et donc hypophysaire d'ACTH, puis surrénalienne de cortisol

***Modalités et technique de réalisation :**

- Patient à jeun depuis minuit
- Le patient doit rester allongé tout le temps du test (Durée de 120 min)
- Dosage de base de: glycémie, cortisolémie et ACTH à T-15 et T0
- **À T0:** injection en IV de 0.1 à 0,15 UI/Kg d'insuline rapide
- Dosage de glycémie, cortisolémie et ACTH à T15, T30, T45, T60, T90, T120
- **Surveillance à chaque temps de :** glycémie capillaire, conscience et recherche de signes d'hypoglycémie
- **En cas d'hypoglycémie mal tolérée:**
 - ✓ Réaliser les prélèvements, inj IV de SG 30%, poursuivre le test.
 - ✓ Si persistance de l'hypoglycémie: injection IM d'une ampoule de glucagon

***Précautions:**

- Si patient sous hydrocortisone : pas de prise le matin avant le test
- Surveillance infirmière au moment de l'hypoglycémie
- Possibilité de ressucrage rapide IV
- Grande fragilité du dosage de l'ACTH: garder les tubes dans la glace au cours du test
- Non indiqué si cortisol de base à 8h < 5 µg/dl car risque d'ISA

***Indications et résultats :**

→ Test de référence pour la recherche d'une insuffisance corticotrope :

- Réponse normale si le cortisol dépasse 18 µg/dl au moment d'une hypoglycémie symptomatique (la glycémie doit être inférieure à 0,40 g/l ou 2,22 mmol/l)
- **IS si cortisolémie < 10 µg/dl (100ng/ml)**
- **IS partielle si 10 < C < 18 µg/dl (180ng/ml)**
- L'ACTH doit atteindre 135 ± 15 pg/ml entre la 30^e et 60^e minute.
- L'ACTH n'atteint pas ce seuil s'il existe un déficit corticotrope

***Contre-indications:** Patient âgé ; Cardiopathie ischémique ; Insuffisance cérébro-vasculaire

Épilepsie ; Grossesse

***Effets secondaires :** Malaise voire coma hypoglycémique

Test à la desmopressine (Minirin®)

***Principe:**

-Minirin=1-désamino-8-D- arginine vasopressine[DDAVP]) est un agoniste des récepteurs V2 rénaux de la vasopressine qui présente une affinité faible pour les récepteurs V3 hypophysaires au niveau des cellules corticotropes .

***Modalités et technique de réalisation:**

- À jeun
- Patient au repos, allongé pendant toute la durée du test (durée 60 min)
- Injection IVL (3 min) de 10 µg de desmopressine (minirin® solution injectable, ampoule de 1ml= 4 µg)
- Dosage du cortisol plasmatique et de l'ACTH aux temps T-30, T0, T15, T30, T45 et T60

***Précautions:**

- Si patient sous hydrocortisone : pas de prise le matin avant fin du test
- Surveillance du pouls et TA toutes les 15 min
- Avoir à disposition des dérivés nitrés, des antihypertenseurs et de l'acétazolamide injectable
- Traitement du matin pris dans un peu d'eau sauf l'hydrocortisone
- Apport hydrique limité le jour du test (< 1l) du fait du risque d'hyponatrémie

***Contre-indications:**

- Age > 60 ans
- HTA mal contrôlée, insuffisance coronaire, insuffisance cardiaque
- AOMI, AVC
- Glaucome
- Maladie de Willebrand de type IIB
- Hypersensibilité aux constituants

***Effets secondaires:** Pâleur, douleurs abdominales, nausées, flush ; Poussée tensionnelle, bradycardie, poussée d'insuffisance coronaire ; Poussée de glaucome

***Indications et résultats :**

➔ **Diagnostic différentiel entre un syndrome de cushing et un pseudo-Cushing :**

-Sujets normaux ➔ Pas de réponse de l'ACTH ou faible réponse

➔ **Diagnostic étiologique du syndrome de cushing ACTH-dépendant :**

-Adénome corticotrope : l'ACTH augmente de façon « explosive » à la vasopressine

-Syndrome de Cushing paranéoplasique : réponse + dans 50% (expression récepteurs V3 par les tumeurs carcinoïdes bronchiques)

→ **Suivi post-chirurgical de la maladie de Cushing : ++**

-La permanence ou le retour d'une réponse de l'ACTH à la desmopressine : signe la récurrence de l'adénome corticotrope

→ **Diagnostic étiologique de l'IS :**

- Test (+) → origine hypothalamique
- Test (-) → origine hypophysaire.

Test à la Métopirone® (métyrapone)

***Principe:**

-La Métopirone® inhibe la 11-hydroxylase

-Ce test évalue la capacité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien à réagir à une diminution brutale de la cortisolémie.

***Modalité et technique de réalisation:**

- **Hospitalisation ++**

→ **Test standard :**

- Prise de 3 gélules de Métopirone® à 250 mg toutes les 4 heures pendant 24 h à partir de 8h

-Dosage cortisolémie, composé S, ACTH de base à 8h avant le début de la prise et à 8h le lendemain de la prise de comprimés

→ **Test court:** 30 mg/kg (2 à 3 gélules) de Métopirone® en une prise à 23h et dosages sanguins le lendemain matin à 8h.

***Précautions:**

- Arrêt de l'hydrocortisone la veille et durant tout le test
- Surveillance médicale stricte en raison de l'hématotoxicité du produit et de son risque d'insuffisance corticosurrénale aiguë par suite de l'effondrement du cortisol.
- Surveillance de la pression artérielle toutes les 4 heures → **Si la TA s'effondre ou si des douleurs abdominales et/ou des vomissements apparaissent : il faut interrompre l'épreuve, faire les prélèvements de manière anticipée et injecter 100 mg d'hydrocortisone en IM ou IV lent)**

*** Contre-indications:**

- **Une insuffisance corticosurrénalienne** (doit être éliminée ++)
- **Hypersensibilité à la métopirone**
- **Grossesse , allaitement**

***Indications et résultats :**

→ **Recherche d'une insuffisance corticotrope :**

- ✓ Fonction corticotrope normale: ACTH > 150 ng/ml ; Composé S > 70 ng/ml
- ✓ Réponse insuffisante si insuffisance corticotrope

→ **Pourrait aider au diagnostic étiologique d'un syndrome de cushing ACTH-dépendant**

- ✓ Si Maladie de cushing: Réponse explosive
- ✓ Sécrétion ectopique d'ACTH: pas de réponse

Test au « corticotropin releasing factor » (CRH)

***Principe:**

-CRH humain recombinant: hormone hypothalamique stimule directement l'hypophyse

-Ce test permet d'évaluer la capacité de l'hypophyse à sécréter de l'ACTH et celle de la surrénale à synthétiser du cortisol.

***Modalités et technique de réalisation:**

- À jeun
- Patient allongé pendant toute la durée du test (Durée 60 min)
- Le CRH humain synthétique injecté en intraveineux à la dose de 100 µg à T0
- Des prélèvements sont effectués à T0', T15', T30', T45' et T60' pour dosage du cortisol et de l'ACTH.

***Précautions:**

- Si patient sous hydrocortisone : pas de prise le matin avant fin de test
- Grande fragilité du dosage de l'ACTH: garder les tubes dans la glace au cours du test

***Contre-indications:** Grossesse ; mauvais état vasculaire

***Effets secondaires:** flush, baisse de la pression artérielle

***Indications et résultats :**

→ **Aide au diagnostic étiologique d'un syndrome de cushing ACTH dépendant**

- ✓ Réponse normale si l'ACTH augmente de 30 % et le cortisol de 20 %
- ✓ Maladie de cushing : ↑ ACTH > 30–50 % et cortisol > 20% dans 85% des cas
- ✓ Sécrétion ectopique d'ACTH et Insuffisance corticotrope : pas de réponse

→ **Suspicion d'insuffisance corticotrope (faible sensibilité)**

b-Tests de freinage :

Test de freinage minute à la dexaméthasone

***Principe:**

-La dexaméthasone (corticoïde de synthèse) : Inhibe l'axe corticotrope

***Modalité et technique de réalisation:**

- Administration entre 23h et 00h de 1mg de dexaméthasone (2 cp de 0.5 mg) per os
- Prélèvement sanguin 8 h, à jeun pour le dosage du cortisol plasmatique et/ou salivaire

***Précautions:**

-Vérifier les prises médicamenteuses interférant avec le dosage du cortisol plasmatique et avec le métabolisme de la dexaméthasone (phénobarbital, phényltoïne, carbamazépine, rifampicine, méprobamate, aminoglutéthimide, pioglitazone, métaqualone) ou élevant la CBG (estrogènes per os, OP'DDD)

***Contre-indications** : Hypersensibilité à l'un des constituants

***Effets secondaires** : Déséquilibre d'un diabète

***Indications et résultats :**

→Suspicion de syndrome de cushing :

Le seuil de cortisol au-delà duquel le test de freinage est considéré comme positif (en faveur du diagnostic) est variable selon les équipes : **1,8 ug/dL (50 nmol/L) actuellement (SFE)**

→Attention aux faux négatifs : En cas d'obésité, dépression, affection intercurrente sévère ou de certaines prises médicamenteuses

Test de freinage faible ou standard à la dexaméthasone (Liddle faible)

***Modalité et technique de réalisation :**

- **En hospitalier**
- J0: Recueil urinaire de 24h pour dosage du CLU avec créatininurie de 24h
- J1: Administration de 2mg/j pendant 2j , soit 4 prises orales pendant 48h de 0,5 mg /6h. La première prise débutant à 8h
- J2: Poursuivre la prise la prise de dexaméthasone et recueil urinaire de 24h pour dosage du CLU avec créatininurie. Dosage du cortisol plasmatique 6h après la dernière prise

***Précautions :**

- Vérifier le recueil urinaire (dosage de la créatininurie)
- Vérifier l'absence de prise médicamenteuse interférant
- Une clairance de la créat < 30 ml/min interdit l'utilisation de CLU

***Contre-indications** : Hypersensibilité à l'un des constituants

***Effets secondaires** : Déséquilibre d'un diabète

***Indications et résultats** :

➔ Diagnostic positif du syndrome de cushing :

- ✓ SC si CLU le 2ème jour > 10 µg/24h ou cortisol de 8h après la dernière prise >1,8 µg/dl
- ✓ Une absence de freinage est en faveur d'un hypercorticisme endogène

Test de freinage fort à la dexaméthasone

***Principe**: Permet de distinguer une maladie de cushing d'une sécrétion ectopique d'ACTH

***Modalité et technique de réalisation** :

- En hospitalier
- J0: recueil urinaire de 24h pour dosage du CLU avec créatininurie de 24h
- J1: administration de 8mg/j pendant 2j, soit 4 prises orales pendant 48h de 2 mg toutes les 6h. La première prise débutant à 8h
- J2: poursuivre la prise la prise de dexaméthasone et recueil urinaire de 24h pour dosage du CLU avec créatininurie. Dosage du cortisol plasmatique 6h après la dernière prise

***Précautions** :

- Vérifier le recueil urinaire (dosage de la créatininurie)
- Vérifier l'absence de prise médicamenteuse interférant
- Une clairance de la créatinine < 30 ml/min interdit l'utilisation de CLU

***Contre-indications** : Hypersensibilité à l'un des constituants

***Effets secondaires** : Déséquilibre d'un diabète

***Résultats** :

- ✓ Réponse normale : ACTH freiné, cortisol indétectable et CLU effondré (< 40 µg/24 h).
- ✓ Freination partielle de > 50 % → maladie de cushing
- ✓ Freination en général nulle dans SC /sécrétions ectopiques d'ACTH

3-Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs :

❖ **Indications** :

- Réservé aux cas difficiles d'hypercorticisme
- Permet de différencier entre la maladie de cushing et la sécrétion ectopique d'ACTH
- Permet de prédire la localisation des adénomes corticotropes au sein de l'hypophyse en cas d'indication à une hémihypophysectomie.

❖ **Modalités techniques :**

-Cette technique consiste à prélever simultanément un échantillon sanguin dans les deux sinus pétreux inférieurs, à proximité de la glande hypophysaire (prélèvements centraux), et dans le sang veineux périphérique (abord fémoral)

-Le cathétérisme des SPI (CSPI) est couplé à l'injection de CRH ou de desmopressine afin de stimuler la sécrétion des adénomes corticotropes au moment de l'investigation

❖ **Résultats :**

-Un gradient d'ACTH centro périphérique supérieur à 2 de base et supérieur à 3 après injection de CRH est en faveur d'une maladie de Cushing

❖ **Limites :** variation anatomiques du système veineux de drainage hypophysaire ; nécessite un bon positionnement des cathéters

Effets indésirables neurologique rares <0.5%.

-Faux (-) : gradient peu élevé dans la maladie de Cushing

-Faux (+) : rarement rencontrés chez les patients avec sécrétion ectopique d'ACTH et résultent d'une suppression incomplète de la sécrétion d'ACTH.

III-Exploration de l'axe thyroïdote:

1-Dosages statiques :

***Dosage de la TSH, LT4 :**

-Conditions du prélèvement : Prélèvement veineux sur un tube sec chez un sujet non à jeun

-Chez le nouveau-né : le sang est obtenu par ponction du talon sur papier buvard, 3 à 5jrs de vie.

-Méthodes : Radio-immunologiques et surtout immuno-enzymatiques

-Résultats :

	TSH	T4
Adénome thyroïdote ou résistance aux HT	N ou ↑	↑
Insuffisance thyroïdote	N ou ↓	↓

2-Exploration dynamique :

Test de stimulation à la TRH (Thyrotropin-Releasing-Hormone)

***Principe :** Il permet d'apprécier la réserve hypophysaire en TSH

***Modalités:**

- Prélèvements aux temps -15 et T0
- Injection intraveineuse de 200 µg de TRH
- Prélèvements pour TSH à T15, 30, 60 et 120mn.

***Contre-indications:** volumineuse tumeur hypophysaire (risque d'apoplexie hypophysaire)

***Effets secondaires:** Rares et transitoires : bouffées de chaleur, fourmillements, nausées, céphalées, vertiges ; Quelques rares cas d'apoplexie hypophysaire ont été décrits.

***Résultats:**

-**En cas d'hypothyroïdie d'origine thyroïdienne :** le taux de base est élevé et s'accroît de manière ample après TRH (dépassé 4 à 6mUI/l).

-**En cas de déficit hypophysaire thyroïdienne :** le taux de base de la TSH peut être normal, diminuée ou retardée classiquement en cas d'atteinte hypothalamique.

***Limites :** En pratique, ce test est peu discriminant pour localiser le niveau d'atteinte, pas nécessaire au diagnostic.

IV-Exploration de l'axe somatotrope :

1-Dosages statiques :

a-Dosage de la GH plasmatique:

-Dosage ponctuel peu informatif ($\frac{1}{2}$ vie courte ; pulsatilité de la sécrétion)

-**Méthode de dosage:** Immuno-analyse (les kits de dosage de GH (calibrer vis-à-vis du standard international IS98/574, établi avec la GH recombinante))

-Indications de dosage et résultats :

-**En cas de déficit en GH :** une concentration basse isolée n'a aucune signification pathologique

-**En cas de suspicion d'une hypersécrétion de GH :** une seule concentration n'a pas de signification.

b-Dosages de l'IGF1 et l'IGFBP 3:

-**L'IGF-1** (Insulin-like Growth Factor-1) : protéine produite par le foie , effecteur de la GH au niveau des tissus périphériques (**stabilité de sa concentration le long du nycthémère : valeur informative élevée vs GH**)

-**L'IGFBP-3** (Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3) est la principale protéine de liaison de L'IGF1.

+ **Techniques de dosage :** Immuno-analyse (RIA ou autres) : Prélèvements sur sérum ou sur plasma EDTA.

+ **Valeurs de références :**

-L'IGF1 :

- ✓ Les résultats sont exprimés en microgrammes d'IGF-1 par litre (µg/L) et les valeurs de références indiquées sont appropriées pour l'âge et le sexe de l'individu.
- ✓ **Attention aux causes d'IGF1 basses** : malnutrition, insuffisance hépatique, rénale, jeune, hypothyroïdie, maladie intercurrente sévère, diabète déséquilibré

-L'IGFBP 3 :

- Elles peuvent varier selon la technique utilisée.
- La concentration dépend de l'âge et du stade pubertaire avec un pic à la puberté et une diminution progressive chez l'adulte , augmentée en cas d'insuffisance rénale en raison du défaut d'élimination

+ **Indications de dosage et résultats :**

-L'IGF1 :

-**En cas de déficit en GH** : une concentration basse par rapport à l'âge et le sexe de l'individu

-**En cas de forte suspicion clinique d'une hypersécrétion de GH** : Le taux élevé d'IGF1 confirme le diagnostic .

➔ Le dosage d'IGF1 est indiqué également pour la surveillance des adénomes somatotropes opérés ou sous analogues de la somatosatines .

-L'IGFBP-3 :

-Utile à l'évaluation de l'état nutritionnel puisqu'elle diminue lors d'une restriction protéique et calorique, à un degré moindre que l'IGF-1.

-**En cas d'un déficit en GH**: L'IGFBP-3 est basse, Chez ces enfants, les concentrations d'IGFBP-3 augmentent après administration de GH.

-**En cas d'acromégalie** : concentrations élevées en IGFBP-3

2-Dosages dynamiques:

a-Tests de stimulations à la GH :

-Les tests de stimulation (hypoglycémie insulinique, Test Glucagon-Propranolol ou Glucagon-Betaxolol ; GHRH, ornithine...) dans les situations de déficit somatotrope (**seront détaillés dans le chapitre méthodes d'exploration de la croissance.**

b-Test de freinage HGPO/GH :

-Modalités:

- Patient à jeun pendant au moins 12 h,
- Au repos
- Dosage de la GH à T-15, dosage de la GH et glycémie veineuse à T0,
- Puis absorption de 75g de glucose en moins de 5 min, puis dosage de la GH et glycémie à T30, T60, T90, T120, T150, T180.

-Indications: Diagnostic d'une acromégalie, évaluation de l'efficacité de son traitement

-Contre-indications: Diabétique (alternative, cycle de GH plasmatique : 6 prélèvements de GH à 30 min d'intervalle)

-Interprétation:

-Si le nadir de GH est inférieure à 0.3 µg/l (0.9 mUI/l) : l'acromégalie est éliminée.

- Si le taux de GH reste supérieure à 0.3 µg/l (0.9 mUI/l) : l'acromégalie est confirmée

V-Exploration de l'axe gonadotrope :

1-Dosages statiques:

***Les gonadotrophines (LH ; FSH) :**

Conditions de prélèvement	-Conserver à + 4 °C au maximum 15 jours et congeler à – 20 °C au-delà. Chez la femme en menstruation : en début de la phase folliculaire (entre j3 et j5).
Méthodes de dosage	-2 techniques : immunométrique, « sandwich » ; radio-immunologique classique (spécificité moins bonne).
Dosages plasmatiques	-Résultats interprétés selon le contexte clinique, la phase du cycle chez la femme, le taux d'estradiol chez la femme et de testostérone chez l'homme -Les normes varient selon les laboratoires et les kits de dosage

****Le dosage de la sous-unité α libre :**

- La sous-unité α est commune à la FSH, la LH, l'hCG et la TSH.
- Les valeurs usuelles, selon l'étalon OMS 75/569, sont:

- ✚ La femme en activité génitale : 0.05-0,8 mUI /mL .
- ✚ Après la ménopause : 0.05-1,7 mUI /mL.
- ✚ L'homme : 0.05-0.6 mUI /mL.

- Les implications pratiques de ce dosage :
- ✓ Un taux > 150 mUI /mL peut être un signe de malignité.
- ✓ Son dosage est l'un des meilleurs marqueurs des adénomes gonadotroques surtout chez la femme ménopausée
- ✓ Dans le bilan et le suivi de certains adénomes hypophysaires thyroïdiques ou non sécrétants

*****Les dosages urinaires des gonadotrophines :**

- Utile pour explorer une puberté (détecter le pic pré-ovulatoire de LH) : «home-tests» permettant de suivre l'évolution de la LH urinaire mais il a l'inconvénient d'être onéreux et peu précis.

2-Exploration dynamique :

Test à la LH-RH (ou à la GnRH)

-Principe: Evalue la capacité de réponse de l'hypophyse à un apport exogène de Gn-RH.

-Protocole:

-Injection I.V. de **100µg de Gn-RH (Stimu-LH® : 1amp de 50ug/1ml)** : chez la femme cyclique en phase folliculaire (entre J3 et J7).

-Dosage de la FSH et de la LH plasmatiques aux temps **-15', 0', 30', 60', 90' et 120'.**

-Effets secondaires : manifestations allergiques ; risque d'apoplexie hypophysaire (rare)

-Résultats:

-La FSH doit atteindre au moins 1,5 fois sa valeur de base et la LH 3 à 5 fois.

-Il est considéré comme explosif quand le quotient est supérieur à 10.

➔ **Pas de réponse au test : insuffisance hypophysaire**

➔ **Réponse excessive au test : Une dystrophie ovarienne**

Test au citrate de Clomiphène Clomid®

-Principe :

- Ce test permet d'explorer l'axe gonadotrope dans son ensemble.
- Le citrate de Clomiphène (Clomid®) : antagonise le rétrocontrôle négatif de l'estradiol au niveau hypothalamique

- Protocole:

-Administration de (**Clomid®** , cp à 50mg) 100mg/24h per os pendant 5 jours à partir du 3^e jour du cycle si la patiente est réglée.

-Dosage de la FSH et de la LH plasmatiques au jour J0 et J6 ou J10 du traitement.

-Précautions :

- ✓ Risque : **de développement multi-folliculaire et le risque de grossesses multiples ; toxicité optique rare imposant l'arrêt immédiat de traitement**
- ✓ Contraception mécanique

-Résultats:

- ✓ **Réponse positive** : L'augmentation de la FSH et de la LH est suivie d'une ovulation : L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien est fonctionnel.
- ✓ **Réponse négative** : Il n'existe aucune modification du taux des gonadotrophines, pas d'hémorragie de privation : Il s'agit d'une insuffisance hypothalamique ou hypophysaire

→ Poursuivre l'exploration par un test à la Gn-RH.

- ✓ **Réponse dissociée** : La FSH et la LH s'élèvent assez pour entraîner une sécrétion modeste d'E2 mais pas suffisamment pour déclencher une ovulation. Une hémorragie de privation peut se produire quand-même.

Test au Tamoxifène

- Il appartient à la catégorie des modulateurs sélectifs du récepteur des œstrogènes : SERM.
- Peut être utilisé chez l'homme à la dose de 20 mg/j.
- L'augmentation de la testostérone après 1 mois de traitement témoigne d'un bon fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Test à l'hCG

-Principe : Ce test explore les capacités de synthèse et de sécrétion des stéroïdes testiculaires par le complexe Sertoli-Leydig.

-Protocole :

- Plusieurs protocoles existent pour ce test de stimulation par Hcg.
- Le test le plus utilisé est l'administration le premier jour à 8 h d'une dose de 5 000 UI d'hCG par voie IM suivie par la mesure à 24 h, 48 h et 72 h des concentrations plasmatiques de testostérone et d'estradiol.

NB :Les protocoles de stimulation répétées sur 8 à 10 jours ont aussi leurs adeptes, mais hCG ayant été accusée d'avoir des effets délétères chez l'enfant, il vaut mieux se limiter à une seule injection.

-Indications :

-Il ne permet pas de différencier un déficit gonadique primaire d'un déficit hypothalamo-hypophysaire sans le contexte clinique → intérêt pratique est limité.

-L'exploration des retards pubertaires

-Résultats :

-La réponse normale du testicule est biphasique avec un pic d'estradiol à 24 h suivi d'une inhibition de l'aromatase les 48 h suivantes, alors que l'élévation de la testostérone plasmatique est progressive jusqu'à la 72e h.

VI-Exploration de l'axe lactotrope :

a-Dosages statiques :

***Dosage de la prolactine :**

-Conditions de prélèvement :

- Début de la matinée
- Sans tenir compte de la période du cycle.
- Sans pose de cathéter veineux préalable ni prélèvement multiples
- Décanter le sérum dans la demi-journée qui suit le prélèvement.
- Conserver le sérum à +4 °C si l'analyse est réalisée dans la semaine, à -20 °C au-delà

-Techniques de dosage :

-Chromatographie de filtration sur gel : Technique de référence ; mesure les différentes formes de prolactine (grâce à une séparation physique).

→ *Limites* : difficulté de réalisation, Coût ++ → **n'est pas utilisée en routine.**

-Technique Immunométrique non compétitive par « dosage sandwich » : fréquemment utilisée

-Résultats : Les niveaux sériques moyens de prolactine :

Femme : 15 à 25 ng/ml.

Homme : 5- 20 ng/mL

→ La constatation d'une valeur élevée de prolactine, vérifiée à 2 reprises en cas de valeur limite, doit conduire à un diagnostic précis.

b-Les tests dynamiques :

-Utilisation controversée : manque de spécificité+++

-**Intérêt** : vérifier le caractère stimuable ou non de l'hyperprolactinémie

-Indiquées : En cas de doute diagnostic devant une hyperprolactinémie modérée avec IRM normale ou douteuse

***Test à la TRH: Le plus utilisé**

Principe :

-Administration intraveineuse de 100 à 200 g de TRH (1 g/kg chez l'enfant)

-Mesure de la PRL aux temps 0, 15 et 30 minutes.

-Réponse normale: une augmentation de 100 à 500 % de la valeur basale survient après administration de TRH

➔ L'absence de réponse est en faveur de l'origine adénomateuse de l'Hyperprolactinémie

***Test à la metoclopramide: (antagoniste dopaminergique) :**

Principe :

-Administration IV de 10 mg de la métoclopramide.

-Mesure de la PRL à 0, 15 et 30 minutes.

-Réponse normale: Augmentation de la prolactine de l'ordre de 200 à 800 %

Le syndrome tumoral hypophysaire

I-Introduction :

-Le syndrome tumoral hypophysaire est lié à l'envahissement ou la compression des structures avoisinantes par un processus lésionnel hypophysaire

- Il peut associé de façon inconstante :

+ Des Céphalées

+ Troubles visuels par compression des voies optiques : « Gêne » visuelle ; Impression de voile devant les yeux ; difficulté à fixer un point ou d'une sensation qu'il manque un mot à la lecture.

+ Signes d'HTIC : rare

- Urgence diagnostic et thérapeutique +++
- Céphalées constantes
- Nausées et vomissements
- Troubles de l'oculomotricité et diplopie avec œdème papillaire de stase bilatérale
- Troubles de la conscience

➔Devant ce tableau : Il faut rechercher cliniquement des arguments pour un syndrome d'hypersécrétion et/ou une insuffisance antéhypophysaire et réaliser une IRM cérébrale à la recherche d'un adénome hypophysaire.

II-Les syndromes d'hypersécrétions antéhypophysaires:

-Ce syndrome regroupe des signes endocriniens d'hypersécrétion pituitaire de cinq types de cellules endocrines anté-hypophysaires :

- Corticotropes, sécrétant l'ACTH qui stimule la production surrénale de cortisol
- Thyrotropes sécrétant la TSH qui stimule la sécrétion d'hormones thyroïdiennes
- Lactotropes sécrétant de prolactine
- Gonadotropes sécrétant la LH et la FSH stimulant les ovaires et testicules
- Somatotropes sécrétant l'hormone de croissance (GH).

1-Clinique :

a)-L'hyperprolactinémie : Pathologie fréquente

- Elle se manifeste cliniquement :

*Chez la femme :

- Des galactorrhées spontanées ou provoquées (dans 80 % des cas)
- Aménorrhée, Perturbations du cycle menstruel ou infertilité
- Une baisse de la libido et parfois une dyspareunie
- Parfois, les cycles sont réguliers et le tableau clinique se limite à une anovulation et une infertilité.

***Chez l'homme :**

- Troubles sexuels : baisse de la libido, voire troubles de l'érection.
- Rarement, galactorrhée ou gynécomastie

***Dans les deux sexes :**

- À long terme suite à la persistance d'une hyperprolactinémie : déminéralisation osseuse et d'un risque d'ostéoporose (conséquences de l'hypogonadisme)

b)-Acromégalie (excès d'hormone de croissance, GH) :

+ Syndrome dysmorphique: tableau insidieux

- Le syndrome dysmorphique acrofacial
- Les extrémités (mains, pieds) sont élargies, les doigts sont élargis, épaissis, boudinés et la peau de la paume des mains et de la plante des pieds est épaissie.
- Le visage est caractéristique : le nez est élargi, épaissi. Les pommettes sont saillantes, le front bombé, les lèvres épaisses, les rides sont marquées, tendance au prognathisme.
- Cyphose dorsale, sternum projeté en avant, voire aspect exceptionnel du polichinelle.

+ Signes fonctionnels et généraux :

- Hypertension artérielle
- Sueurs, surtout nocturnes, malodorantes
- Paresthésies des mains (syndrome du canal carpien) , douleurs articulaires
- Asthénie, voir syndrome dépressif
- Syndrome d'apnées du sommeil
- Organomégalie : (le foie, les reins, la thyroïde (goitre), les glandes salivaires, la rate, le côlon (polypose) , les organes génitaux externes, la langue (macroglossie) et le cœur (cardiomégalie)..

c)-Hypercortisolisme (ou Maladie de Cushing) :

+ Anomalies morphologiques :

- Obésité facio-tronculaire, avec membres grêles (manoeuvre du tabouret).
- L'atrophie cutanée et sous-cutanée avec retard de cicatrisation et des ecchymoses.
- Erythrose faciale
- Le visage arrondi, bouffi, avec une hypertrophie des boules de Bichat.
- Mélanodermie
- Les vergetures larges (> 1 cm), pourpres, horizontales, siègent sur les flancs, à la racine des membres, dans la région mammaire et péri-ombilicale.
- Comblement des creux sus-claviculaires et un aspect en « bosse de bison » au niveau de la nuque.

+ Les symptômes d'hyper androgénie d'intensité modérée.

+ Hypertension artérielle

d)-L'Hyperthyroïdie centrale :

- Entité rare
- Signes d'hyperthyroïdie modérés, principalement cardiaques.
- Goitre (90 % des cas) souvent homogène, hétéro nodulaire avec l'ancienneté.
- Sans signes associés d'auto-immunité.

e)-Sécrétion gonadique :

-L'expression endocrinienne est pauvre

-Des cas de puberté précoce avec développement du volume testiculaire, d'hyperstimulation ovarienne chez la femme avant l'âge de la ménopause sont possibles.

2- Bilan endocrinien :

→ Le bilan doit évaluer l'**hypersécrétion** de chacun des 5 axes hypophysaires.

a)-Axe Prolactinique:

-Le dosage de la prolactinémie basale est suffisant :

- Prolactinémie > à 150-200 ng/ml → Origine adénomateuse
 - Le taux de prolactinémie est corrélé au volume de l'adénome:
- ✓ **En cas de microprolactinome** : PRL comprise entre 100 et 250 ng/ml ,pour de faible volume tumoral les PRL peuvent être inférieures à 100 ng/mL.
 - ✓ **En cas de macroprolactinome** : taux de PRL souvent supérieurs à 250 ng/ml.
 - ✓ **En cas de macroprolactinomes géant** : (Taille > 40 mm et/ou dont l'extension suprasellaire > 20 mm) : le taux de PRL dépassant parfois 500 ng/ml
- Il convient de se méfier de deux pièges : **(Cf Chapitre conduite à tenir devant une hyperprolactinémie)**

✚ L'hyperprolactinémie de déconnexion

✚ L'effet crochet

b)-Axe somatotrope :

-En cas de faible suspicion clinique ou présence de signes non spécifiques:

→ **Dosage statique est suffisant** : GH de base et IGF1 :

- ✓ GH < 0,3 µg/l (< 0,9 mUI/l) et IGF1 normal: **élimine le diagnostic.**
- ✓ GH > 0,3 µg/l et/ou IGF1 élevé: **diagnostic repose sur la mise en évidence d'une absence de freinage de la GH lors de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO à 75g) :**
 - **Nadir de GH < 0.3 µg/l : Elimine le diagnostic**
 - **Nadir de GH > 0.3 µg/l : Confirme l'acromégalie.**

→ **En cas de forte suspicion clinique:** Le taux élevé d'IGF1 confirme le diagnostic.

C)-Axe corticotrope :

- + La mesure du cortisol libre urinaire (CLU) est l'examen de choix: **élevé 3 à 4 fois la normale (une cortisolurie normale n'élimine donc pas le diagnostic de macroadénome corticotrope)**
- + Une cortisolémie à minuit < 18 ng/mL (50 nmol/L) : **élimine un hypercorticisme**
- + **Test de freinage minute** : proposer en 1ère intention dans le dépistage
- + Le dosage de l'ACTH plasmatique montrant des concentrations d'ACTH dans les valeurs normales ou parfois élevées (> 15 pg/ml) confirme **le caractère ACTH-dépendant de l'hypercorticisme**
- + **Les tests dynamiques** (test à la CRH ou test à la dDAVP (Minirin®) : s'ils sont faits, montrent une augmentation des concentrations de l'ACTH et du cortisol.

C)-Axe gonadotrope :

- Une élévation des gonadotrophines basales:

→ **Chez les hommes** : élévation souvent de FSH, suivie de la sous-unité alpha, rarement LH.

→ **Chez la femme avant la ménopause** : l'hypersécrétion de sous-unité alpha libre est surtout observée.

→ **Chez la femme ménopausée** : la reconnaissance d'une hypersécrétion est difficile à évaluer donc on recherche une hypersécrétion de FSH accompagnée d'une concentration "non élevée" de LH.

-Les tests dynamiques (tests à la TRH ou à la GnRH) ils sont en pratique inutiles voir dangereux, (risque d'apoplexie hypophysaire) .

d)-Axe thyroïdienne :

-**Dosage de TSH, T4L et T3L** : T4L et T3L augmentées avec un taux de TSH normal ou légèrement augmenté → Sécrétion inappropriée de TSH.

-**Dosage de la sous unité alpha:**

- Concentration augmentée (70%)
- Le rapport molaire sous-unité α /TSH calculé à partir de la formule $(\alpha \text{ } \mu\text{g/l/TSH mU/l}) \times 10$ est supérieur à 1.
 - Concentration peut être normale en cas de microadénome.
 - Dosage à interprété en fonction du statut gonadique: concentration augmentée chez la femme ménopausée et en cas d'insuffisance gonadique périphérique

3)-Bilan radiologique :

a-IRM hypothalamo-hypophysaire:

L'examen de référence pour l'exploration de la région sellaire.

-**Elle permet :**

- ✓ Le diagnostic positif de la lésion hypophysaire : détectable à partir de 2 à 3mm

- **Micro-adénome hypophysaire** : taille d'adénome inférieur à 10 mm de diamètre.
- **Macro-adénome hypophysaire** : taille d'adénome supérieur à 10 mm de diamètre, avec souvent une extension extra-sellaire

- ✓ Bilan d'extension, d'opérabilité et diagnostic différentiel
- ✓ **Aspects particuliers selon la sécrétion :**

- ❖ **Les prolactinomes** : souvent des microprolactinomes, souvent image en hyposignal T1 et en hypersignal T2
- ❖ **Les adénomes somatotropes** : un hyposignal en T2 homogène (2/3) des cas
- ❖ **Les adénomes corticotropes** : En général très petits (« picoadénomes hypophysaires »)
 - ➔ Multiplier les séquences et renouveler les examens.
 - ➔ Les macroadénomes corticotropes, responsables d'un hypercorticisme ou cliniquement silencieux prennent souvent un aspect « microkystique » assez caractéristique en T2.
- ❖ **Les adénomes gonadotropes** : souvent volumineux au moment du diagnostic

4)-Bilan de retentissement de l'hypersécrétion :

- ☐ **La présence d'une hypersécrétion d'un axe antéhypophysaire impose la recherche d'une sécrétion associée d'un autre axe (sécrétion mixte) ou d'une insuffisance des autres axes (Cf chapitre : les insuffisances antéhypophysaires)**
- ☐ **La recherche de retentissement général de chaque hypersécrétion :**

a)-Axe prolactinique :

-**En cas d'hyperprolactinémie prolongée** : recherche des complications de l'hypogonadisme fonctionnel :

- ✓ Bilan métabolique : GAJ ; Bilan lipidique
- ✓ Bilan Phosphocalcique ; Ostéodensitométrie++
- ✓ Cardiaque : ECG ; ETT

b)-Axe somatotrope :

-Retentissement métabolique :

- ✓ Recherche d'HTA (Surveillance tensionnelle ; Holter tensionnel)
- ✓ GAJ ; Hba1c
- ✓ Bilan lipidique ; bilan hépatique
- ✓ Bilan phospho-calcique ; Calciurie de 24h

-Recherche d'Organomégalies :

- ✓ Cœur : Rx de thorax (IC) ; ETT
- ✓ Foie ; rein ; rate : Echographie abdominale
- ✓ Thyroïde : échographie cervicale (Goitre)

- ✓ Colon : colonoscopie
- ✓ Recherche d'un SAOS : Polysomnographie
- ✓ Recherche d'un syndrome de canal carpien : EMG

c)-Axe corticotrope :

-Retentissement métabolique :

- ✓ Recherche d'HTA (Surveillance tensionnelle ; Holter tensionnel)
- ✓ GAJ ; Hba1c
- ✓ Bilan lipidique ; bilan hépatique

-Retentissement osseux : Bilan phosphocalcique ; Ostéodensitométrie++

-Retentissement cardiaque : ECG , ETT

-La recherche d'une hyperplasie surrénalienne : TDM surrénalienne

d-Axe thyroïdienne :

-Signes d'une thyrotoxicose : NFS ; Bilan lipidique ; Hépatique ..

e)-Axe gonadotrope :

- ✓ Bilan métabolique : GAJ ; Bilan lipidique
- ✓ Bilan Phosphocalcique ; Ostéodensitométrie++
- ✓ Cardiaque : ECG ; ETT

- ☐ **Un bilan de retentissement endocrinien /ophtalmologique est indiqué : AV ; FO ;**
Le champs visuel ; un test au Lancaster (en cas d'atteinte oculomotrice) ..

4)-Prise en charge thérapeutique :

a-Buts :

- Stabilisation des symptômes et normalisation de la sécrétion hormonale
- Exérèse ou réduction du volume de l'adénome responsable de l'hypersécrétion
- Prévention des récives
- Substitution de l'insuffisance antéhypophysaire s'il existe

b-Moyens :

Traitement Chirurgical :

***Chirurgie hypophysaire :**

-Résection optimale à morbidité moindre ; préparation préalable (pour certains adénomes)

-Voie d'abord:

*Voie trans-sphénoïdale par endoscopie +++

* Voie intracrânienne sous frontale ou fronto-temporale : très rarement indiquée

-Effets secondaires post opératoires

- ✓ La fuite de LCR
- ✓ Le syndrome de selle turcique vide secondaire
- ✓ Une aggravation visuelle (0,3% des cas)
- ✓ L'hématome post-opératoire est très exceptionnel
- ✓ Le risque endocrinien par insuffisance antéhypophysaire.
- ✓ Le diabète insipide: Il est transitoire, mais définitif dans rares cas 0.6% .

***Autres gestes chirurgicaux:** Surrénalectomie bilatérale : Indications particulières

Traitement médicamenteux :

1-Les agonistes dopaminergiques :

	<u>Dose d'initiation</u>	<u>Dose maximale</u>	<u>Effets secondaires</u>	<u>Contre indications</u>	<u>En cas de grossesse</u>
<u>Bromocriptine</u>	-1,25 mg /jr → Augmenté par palier de 1,25 ou 2,5 mg toutes les 48 heures → Dose efficace de 5 à 15 mg en 2 ou 3 prises	20 - 30mg	-Hypotension orthostatique -vertige -Céphalées - Malaise -Nausée -vomissement.	-Allergie aux dérivés de l'ergot de seigle -Valvulopathie (si traitement à long terme), -Insuffisance coronarienne, -Troubles psychiques graves, -Troubles circulatoires artériels (artérite) -Hypertension artérielle grave non contrôlée -En association avec certains neuroleptiques ou les médicaments contenant de la phénylpropanolamine.	-AMM en cours de grossesse, (le plus grand recul)
<u>Cabergoline</u>	-0.5mg/sem Une prise le soir au coucher ou après le repas. → Répartie en 2 prises si la dose est supérieure à 1 mg /sem	4.5mg/sem jusqu'à 7mg/sem chez certains patients	-Nausées -Vomissements -Hypotension orthostatique -Troubles psychiques	Allergie aux dérivés de l'ergot de seigle fibrose pulmonaire, Antécédent d'infarctus du myocarde; Valvulopathie (si traitement à long terme), En association avec les médicaments de la famille des neuroleptiques.	→ le traitement de seconde intention après la bromocriptine en cas de résistance avérée ou d'intolérance sévère.

Le chlorydrate de quinagolide	-25 ug/j pendant 3jr → Augmentation à 50 ug/J pdt 3j puis 75ug/J au 7e jour. → posologie efficace entre 75 et 150 ug/j	-300mg/jr	-Hypotension orthostatique -Douleurs abdominales -Constipation -Insomnie -Perte de l'appétit -Obstruction nasale	Insuffisance hépatique, -Insuffisance rénale, -En association avec les neuroleptiques	-Peu de recul

Tableau 1 : Les agonistes dopaminergiques

2-Les analogues de la somatostatine (SSA) :

-Effet anti sécrétoire et anti tumorale

-Molécules :

- ✓ **Lanréotide** : en injection sous cutanée profonde tous les 28 jours.
- ✓ **Octréotide LP** : en injection IM stricte profonde 1 fois par mois , en débutant par 20 mg .
- ✓ **Pasériotide** : Solution injectable à 0.3 mg, 0.6 mg et 0.9 mg : 0.6 mg × 2 fois par jour par voie sous cutanée ; Poudre pour solution injectable à 20 mg, 40 mg , 60 mg à libération prolongée: 40 mg toutes les 4 semaines avec une dose maximale de 60 mg.

-Effet secondaires : souvent bénins et transitoires souvent digestifs (ballonnements, nausées, diarrhées, risque de lithiase vésiculaires) ; troubles de la glycorégulation.

-Contre-indications :

- ✓ Grossesse et allaitement
- ✓ Lithiase de la voie biliaire compliquée et non traitée.
- ✓ Insuffisance hépatique sévère (Child -Pugh C) pour le pasériotide.

3-Les analogues de la GH :

-Molécules et posologies :

- **Pegvisomant** :
 - Poudre pour solution injectable à 10 mg, 15 mg et 20 mg
 - Injection en sous cutanée 1 fois par jour: dose de charge de 80 mg, puis 10mg/ jour, puis par paliers de 5 mg jusqu'à 30 mg/jour.

-Effets secondaires: Risque d'hépatite médicamenteuse →surveillance des transaminases++

4-Les anticortisoliques :

<u>Nom</u>	<u>Dose moyenne</u>	<u>Voie</u>	<u>Effets indésirable</u>	<u>indications</u>	<u>Surveillances spécifiques</u>
Traitement inhibant la sécrétion d'ACTH					
Pasiréotide	600 à 1800 ug/j	Sous cutané	Hyperglycémie, calculs biliaires, gastro- intestinaux	Maladie de cushing	glycémie
Cabergoline	1 à 7 mg/sem	Per os	Asthénie , vertige, céphalée, Fibrose valvulaire cardiaque	Maladie de cushing	ETT pré traitement
Inhibiteurs de la stéroïdogénèse					
Métopirone	0,5 à 4,5 g/j	Per os	Hirsutisme, HTA, hypokaliémie, gastro- intestinaux.	Toute cause de cushing, demi-vie très courte	Kaliémie , TA
kétoconazole	400 à 1600mg/j	Per os	Hépatotoxicité, hypogonadisme chez l'homme, gastro- intestinaux, interactions médicamenteuses.	Toute cause	Bilan hépatique
mitotane	0,5 a 8g/j	Per os	Neuro et hépatotoxicité, gastro- intestinaux, hypercholestérolémie, interactions médicamenteuses, tératogénécité, augmentation de la CBG,	Toute cause surtout corticosurrénalome, Efficacité d'action lente.	Bilan hépatique, lipidiques, neurotoxicité, mitotanémie.
Antagonistes du récepteur glucocorticoïde					
Mifépristone	300 a 1200 mg/j	Per os	gastro- intestinaux, hyperplasie endométriale, HTA, œdème, hypokaliémie.		TA, kaliémie.

Tableau 2 (8) : Traitements anticortisoliques

5- Le Témzolomide :

-Il s'agit d'agent alkylant

-Présentation et posologies : gélules , capsules à 5mg, 20, 100, 140, 180 et 250mg: 1 prise à jeun ; poudre pour solution inj en IV stricte à 2.5 mg

➔ 200 mg/m2/jour pendant 5 jours par cycle de 28 jours ou 75mg/m2/ jour en association avec la radiothérapie

-Effets secondaires :

-Toxicité hématologique retardée et réversible en 1 à 2 semaines ; effets indésirables digestifs , cutanéomuqueux

-Contre-indication :

-Aplasie médullaire ou neutropénie sévère

-Grossesse et allaitement

6-D'autres perspectives thérapeutiques : Les inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTOR ont été étudiés in Vitro : Toutefois leurs résultats restent à confirmer in vivo.

7-Traitement substitutif en cas d'IAH : selon l'insuffisance antéhypophysaire

- ➔ Hyrdocortisone, l-thyroxine
- ➔ Traitement par Testostérone, substitution en œstrogènes ou oestrogénooprogestatif
- ➔ Traitement par hormone de croissance.

✚ La radiothérapie :

- ✓ Radiothérapies (dites classiques ou conventionnelles)
- ✓ La radio-chirurgie (Gamma Knife) est une irradiation en une séance
- ✓ La radiothérapie stéréotaxique fractionnée

➔Les complications de la radiothérapie :

- ✓ Déficit antéhypophysaire : la complication la plus fréquente
- ✓ Radionécroses (faible) : complications ophtalmologiques sont rares (< 1 %),
- ✓ L'apparition d'une tumeur cérébrale radio-induite est rare et très tardivement observée
- ✓ Des troubles cognitifs : variables d'un individu à l'autre.

C-Indications :

1-Prolactinomes (Cf chapitre : CAT devant une hyperprolactinémie)

2-Acromégalie (Hypersécrétion de GH) :

- Traitement dans un centre de référence :

-1ère ligne : Résection chirurgicale ++

-2ème ligne : Traitement médical en cas de maladie résiduelle ou de contre-indications à la chirurgie (Analogues de la somatostatine : octréotide ou lanréotide autogel) :

➔En cas de réponse partielle: (diminution de GH et /ou IGF1 $\geq 50\%$)

- Augmenter la dose des SSA et / ou augmenter la fréquence de prise de lanréotide autogel
- Ajouter de la Cabergoline aux SSA si IGF1 sont modérément élevés (IGF1 <2,5 fois de la limite supérieure de la normale)

➔Réponse minime ou nulle et résidu tumoral:

- Passer au Pasiréotide
- Pas ou peu de réponse et troubles de la glycorégulation: passer au pegvisomant

➔Réponse minime ou nulle et résidu tumoral et troubles de la glycorégulation: Ajouter le pegvisomant à la première génération de SSA

-3 ème ligne :

- Radio chirurgie stéréotaxique ou intervention chirurgicale (ou ré intervention)
- Le Témzolomide pour des cas exceptionnellement agressifs ou tumeurs malignes (en coopération étroite avec un neuro-oncologue)

3-Maladie de cushing:

- **La chirurgie trans sphénoïdale** est recommandée en première intention+++
- **Un traitement médical** peut se discuter en première intention :
 - Patient inopérable,
 - En cas de tumeur invasive dont l'exérèse ne peut être satisfaisante
 - Discuté en cas d'IRM négative.
- **La surrénalectomie bilatérale** peut être envisagée en cas d'échec ou de contre-indications aux autres traitements(+ une substitution à vie par des glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes + éducation du patient au risque d'insuffisance surrénale aiguë.
- **Une nouvelle chirurgie hypophysaire ou une radiothérapie est à envisager en cas de progression tumorale**

4- Adénome thyroïdote :

- Le traitement chirurgical en cas d'adénomes intra-sellaires enclos
- Traitement médical par analogues de la somatostatine vise à restaurer l'euthyroïdie.
- La radiothérapie semble décevante, mais le nombre de cas traités est faible.

5-Adénome gonadotrope :

-La chirurgie est indiquée :

- ✓ Si l'adénome menace les structures opto-chiasmatiques
- ✓ En cas de déficits endocriniens sans troubles visuels ou d'incidentalome
- ✓ Si la tumeur est intra-sellaire et de moindre volume, une preuve d'évolutivité avec IRM à six mois puis annuelle est exigée avant la chirurgie (**conférence de consensus SFE 2012**).

-La Radiothérapie : est indiquée

- ✓ Soit après une chirurgie d'emblée incomplète ; signes histologiques de mauvais pronostic
- ✓ Soit après une chirurgie : devant la progression volumétrique d'un reliquat tumoral
- ✓ Soit lors d'une récurrence après une chirurgie considérée comme complète.

D)-Surveillance :

***Suivi post opératoire des fonctions hypophysaires :**

- ✚ **En post opératoire immédiat:** la recherche de rhinorhée, méningite, sécrétion inappropriée d'ADH, atteinte visuelle ; recherche d'un déficit corticotrope
- ✚ **Entre 4-6 semaines après chirurgie :** En cas de déficit corticotrope post-opératoire immédiat : de nouvelles explorations devront être réalisées pour dépister une récupération retardée.
- ✚ **En cas de déficit hypophysaire post-opératoire :** un suivi tous les 6-12 mois des fonctions hypophysaires est nécessaire pour adapter le traitement substitutif.

***Suivi en fonction de type de la sécrétion :**

- ✚ **Adénome corticotrope:** Amélioration clinique (poids, asthénie...syndrome tumorale) et biologique par le dosage du CLU.

+ **Adénome somatotrope**: le bilan hormonal est réalisé 3 mois après la chirurgie pour évaluer la persistance de l'hypersécrétion, par le dosage des IGF1, GH et le nadir de GH/HGPO (**nadir GH <0,4µg/l** : témoigne la guérison) ; IRM HH

+ **Adénome à prolactine** : (CF chapitre : **CAT devant une hyperprolactinémie**) :

+ **Ffchf <wq<**

***Suivi ophtalmologique en post opératoire :**

+ **En cas d'anomalie ophtalmologique en pré-opératoire** : un contrôle est proposé 3 mois
Puis tous les 6 mois jusqu'à l'obtention d'une amélioration maximale : La surveillance peut ensuite être espacée.

+ **En l'absence de toute atteinte visuelle** à la première évaluation post-opératoire : le suivi peut s'interrompre en absence de reliquat supra-sellaire proche des voies optiques

***Si une radiothérapie a été réalisée** : un suivi annuel prolongé est nécessaire (recherche d'IAH et de complications radiques qui peuvent survenir plusieurs années après la radiothérapie

***Surveillance de la tolérance en cas de traitement médical :**

+ **Agonistes dopaminergiques** : Surveillance par ETT, en cas de prise de forte doses (Risque de valvulopathies)

+ **Analogues de la somatostatine** :

✓ Une échographie vésiculaire est nécessaire au cours du suivi (Risque de lithiases)

✓ La surveillance du bilan glycémique si traitement par Pasériotide.

+ **Analogues de la GH** : Risque d'hépatite médicamenteuse → surveillance des transaminases.

+ **Les anticortisoliques** : dépend de la molécule utilisée

III-Les insuffisances antéhypophysaires :

A-Définition :

-**L'insuffisance anté-hypophysaire (IAH)** : Déficit de synthèse ou de sécrétion complet (pan-hypopituitarisme) ou partiel, portant alors sur une ou plusieurs hormones hypophysaires.

B-Diagnostic positif :

1-Clinique :

- **Début insidieux++**
- **Dépend: rapidité d'installation du processus lésionnel, type cellulaire atteint, âge du patient**

- Un déficit isolé peut constituer le 1^{er} signe d'une IAH qui devient progressivement globale.
- L'atteinte de la sécrétion somatotrope est classiquement la plus précoce, suivie de peu de celle des gonadotrophines, puis des insuffisances thyroïdienne, corticotrope et enfin en PRL.

a- Les manifestations cliniques de chaque déficit :

	Chez l'adulte	Chez l'enfant
Le déficit corticotrope	-Souvent discrètes++ -Asthénie physique et psychique ; anorexie, une perte pondérale modérée. -Crampes musculaires et une opsiurie. -Hypotension artérielle -Dépigmentation cutanée caractéristique (des aréoles mamelonnaires et des OGE)	-Souvent latent. ➔Les signes cliniques excessivement frustes et doivent être détectés systématiquement
Le déficit thyroïdienne	-Atteinte rare au premier plan. -L'association de certains symptômes incluant frilosité, apathie, constipation, bradycardie est assez évocatrice. -Pas de myxœdème -Pas de goitre -La peau est sèche -Une dépilation ± importante des aisselles, du pubis et des sourcils.	-La symptomatologie comme chez l'adulte souvent discrète. -Le déficit thyroïdienne participe au retard de croissance observé dans l'IAH.
Le déficit somatotrope	-L'insuffisance somatotrope isolée est souvent asymptomatique. -Il participe à l'asthénie physique et psychique de l'IAH et favorise des modifications de la composition corporelle : augmentation de l'adiposité, réduction	-Le tableau clinique est celui d'un retard statural harmonieux avec acromicrie (apparaît à partir de la 2^{ème} année de la vie et s'accroissant progressivement.. ➔Les accidents hypoglycémiques chez l'enfant, conséquence des déficits

	de la masse musculaire et de la densité minérale osseuse.	somatotrope et corticotrope : très fréquents et souvent révélateurs
Le déficit gonadotrope	-Signes plus constants et les plus précoces →Chez l'homme : -Baisse de la libido et dysfonction érectile, Troubles de la fertilité. -Caractères sexuels secondaires : Diminution de la musculature et de la force musculaire ; Diminution de la pilosité , peau fine ridée (perte d'élasticité) avec cheveux fins et soyeux ; gynécomastie ; testicules atrophiés et mous →Chez la femme : l'aménorrhée secondaire sans bouffée de chaleur, une frigidity, d'une dépilation axilo-pubienne et d'une atrophie vulvovaginale.	→Avant la puberté. L'évaluation de la fonction gonadotrope est non informative. →A la puberté : Impubérisme avec absence de développement des OGE et d'apparition des caractères sexuels secondaires
Le déficit lactotrope	-Rare ; Pas de traduction clinique, hormis dans le syndrome de Sheehan où l'on constate une absence de montée laiteuse	

b-Aspect caractéristique en cas de "panhypopituitarisme ":

-Le tableau clinique associe l'ensemble des signes de chaque déficit avec :

- ❖ Le faciès est pâle, un peu « vieillot ».
- ❖ La dépigmentation des aréoles mammaires et des organes génitaux externes est constante.
- ❖ La peau est mince, froide, sèche.
- ❖ Les rides au niveau du front et de la partie externe des orbites sont fines.
- ❖ Les cheveux sont fins et soyeux.
- ❖ La dépilation est complète au niveau des aisselles et du pubis (signe intéressant chez les sujets de moins de 60 ans), consécutive à l'absence d'androgènes surrénaliens et gonadiques.

2-Biologie :

Anomalies biologiques non spécifiques :

- Anémie normochrome normocytaire
- Tendance à l'hypoglycémie

- Hyponatrémie de dilution, Kaliémie normale

 Exploration hormonale de chaque axe hypophysaire:

	Bilan demandé
Insuffisance corticotrope	-Une cortisolémie de 08h : (Souvent insuffisante au DC) -> 180 ng/ml (500 nmol/l) : l'insuffisance corticotrope est improbable. < 50 ng/ml (138 nmol/l): l'insuffisance corticotrope est très probable. -Entre 50 et 180 ng/ml (138-500 nmol/l): indication de réaliser un test de stimulation -L'hypoglycémie insulinique (cf exploration de la fonction corticotrope) : test de référence → Un pic de cortisolémie > 180 ng/ ml (pour d'autres auteurs ce taux est > 200 ou de 250 ng/ml) après une hypoglycémie insulinique après l'obtention d'une glycémie < 0,40 g/l (2,2 mmol/l) permet d'exclure une insuffisance corticotrope. → D'autres tests : test au Synacthène® immédiat (250 µg) ou le test à la CRH (100 µg IV), ou encore le test à la métopirone sont parfois utilisés.
Insuffisance somatotrope	→ <u>Chez l'adulte :</u> L'évaluation n'est pas indiquée sans preuve d'une lésion hypophysaire ou d'antécédents d'affections hypothalamo-hypophysaires. <u>*Dosage statique :</u> Le déficit en GH est établi avec certitude sans recours aux tests dynamiques en présence d'un tableau clinique évocateur associé à plus de trois déficits antéhypophysaires ou à un taux d'IGF-1 plasmatique bas (interprété en fonction des normes / âge et le sexe) . <u>*Dosage dynamique :</u> -Le diagnostic d'insuffisance somatotrope repose sur l'absence de réponse à deux épreuves différentes de stimulation : → L'hypoglycémie insulinique : le test de référence, après avoir éliminé les contre indications : l'insuffisance somatotrope sévère est définie par un taux de GH inférieur à 5 ng/ml (soit 15 mU/l) en réponse à une hypoglycémie inférieure à 2,2 mmol/l (0.4 g/l) → <u>Chez l'enfant :</u> - Dosage de l'IGF1: basse par rapport à la médiane (Rapportée à l'âge et le sexe). - Tests de stimulation de la GH :

	-Le test de référence est l'hypoglycémie insulinique : A condition que la glycémie s'abaisse au-dessous de la valeur de 2,2 mmol/l (0,40g/l), le déficit en GH est affirmé si la concentration de GH ne s'élève pas au-delà de 3,3 µg/l (10UI/l). → Les tests de stimulations : par le glucagon et/ou l'arginine ou encore la GHRH associée à l'arginine, sont indiqués si contre-indications à l'hypoglycémie insulinique (détaillés dans le chapitre : Exploration de la croissance)
Insuffisance gonadotrope	→ Chez la femme avant la ménopause: -œstradiol plasmatique normal (début phase folliculaire) ou bas - FSH , LH: normales ou basses → Chez la femme ménopausée: FSH et LH dans les valeurs des femmes en période d'activité génitale alors qu'on les attend élevées chez la femme ménopausée. → Chez l'homme : -Testostérone totale : basse -Les gonadotrophines (en particulier FSH) : sont normales ou basses.
Insuffisance thyroïdienne	-TSH: normale ou discrètement élevée (restant néanmoins < 10 mUI/l) -T4L: diminuée : C'est le seul dosage qui permet de faire le diagnostic d'hypothyroïdie centrale -La mesure de la T3 est moins utile.
Insuffisance lactotrope	Se manifeste par une absence de réponse de la PRL à la TRH

C-Diagnostic étiologique :

-Etiologies multiples : Congénitales et acquises dominées par les causes tumorales et infiltratives...

-IRM H-H: Examen clé+++

Causes	Atteinte hypophysaire	Atteinte hypothalamique	Atteinte supra-hypothalamique
Tumorales	Adénomes sécrétants ou non ,Métastases Craniopharyngiomes ;Tumeurs para-sellaires (méningiomes, gliomes ; etc..)	Craniopharyngiomes,Gliomes Pinéalomes ectopiques Astrocytomes Métastases, lymphomes	

Vasculaires	Nécrose ischémique (Post partum, diabète sucré, maladie de Horton, Drépanocytose, sd des AC anti-phospholipides) Apoplexie hypophysaire	Diabète sucré	
Infiltratives	Hypophysite lymphocytaire, Hémochromatose Sarcoïdose , Histiocytose X	Sarcoïdose, Histiocytose X	
Iatrogènes	Chirurgie hypophysaire, Radiothérapie (hypophysaire, ORL , ect..)	Neurochirurgie ,Radiothérapie	
Génétiques	Mutations de PROP1 ; PIT-1, GNRH-R ;TRH-R, POMC ; PC1. TSH-beta , LH-beta ; GH1	Kal 1 ; POMC, PC1, Leptine-R FGF-R1..	
Infectieuses	Tuberculose ;Syphilis ; Mycoses	Tuberculose,Syphilis ; Mycoses, encéphalites	
Fonctionnelles		Cushing traité, Hyperthyroïdie traitée, Hyperprolactinémie	Anorexie mentale Obésité ;Stress, Psychoses Affections générales
Malformatives	Aplasie ou hypoplasie de l'hypophyse , kystes(dermoïdes, de la poche de Rathke ,ect..) Arachnoidocèle	Hydrocéphalie	
Autres	Traumatismes crâniens Selles turciques vides Idiopathiques	Traumatismes crâniens	

Tableau 3 : Les étiologies des insuffisances hypophysaires en fonction du niveau de l'atteinte

D-Prise en charge thérapeutique :

1-Traitement substitutif:

a-Substitution du déficit corticotrope :

- Le traitement substitutif par hydrocortisone, à la dose de 15 à 20 mg/jour en deux prises chez l'adulte.
- Chez l'enfant, la posologie quotidienne est de 15 à 20 mg/m² de surface corporelle.
- La prévention des accès aigus repose sur une éducation parfaite du patient sur :

- ✓ L'adaptation de la dose d'hydrocortisone quotidienne au stress (posologie multipliée par 2). L'apparition de nausées ou de vomissements rend nécessaire le passage transitoire à la voie intramusculaire.
- ✓ L'obligation de porter une carte mentionnant le diagnostic et le traitement avec sa posologie (carte d'addisonien).
- ✓ Le régime alimentaire de l'insuffisant corticotrope doit être normo-sodé
- ✓ Les diurétiques et les laxatifs sont a priori proscrits.
- ✓ Le jeûne prolongé est contre-indiqué.

b-Substitution du déficit thyroïdienne :

-La substitution du déficit thyroïdienne repose sur la prise orale de LT 4 : L thyroxine
 -La posologie est de 1.6 +/- 0.3µg/kg/j chez l'adulte et de 3 à 9 µg/kg chez l'enfant en fonction de l'âge, les besoins en thyroxine étant d'autant plus élevés que l'enfant est plus jeune.
→La prise doit être le matin à jeun, et progressive dans les circonstances suivantes : patient âgé, existence d'antécédents cardiovasculaires, anémie, IAH ancienne.

c-Substitution du déficit gonadotrope :

L'indication de la substitution doit tenir compte de l'étiologie du déficit afin d'éviter la survenue d'une poussée tumorale susceptible d'induire troubles visuels ou hypertension intracrânienne.
→La substitution du déficit gonadotrope ne se conçoit que chez l'adulte ou l'adolescent d'âge pubertaire.

Chez l'homme :

- Chez le garçon : l'induction du développement pubertaire repose sur la prescription d'androgènes et la posologie initiale est fonction de l'âge, la dose de croisière doit être atteinte progressivement. Tolérance et résultat clinique conditionnent la célérité d'ascension posologique.
- Après 50 ans : La prescription d'une androgénothérapie est indiquée :
 - **En cas de retentissement psychique ou somatique (en particulier osseux).**
 - **Après avoir s'assurer de l'intégrité prostatique (PSA normale).**
 - **A des posologies quotidiennes modérées (100 mg/mois de testostérone injectable).**
- Chez l'adulte jeune, la posologie prescrite est de 250mg/03 semaines voire chaque mois en fonction de la tolérance et l'efficacité.

Chez la femme :

- **En cas d'aménorrhée primaire :**
 - A partir d'un AO de 11 ans, l'oestrogénothérapie a commencer par de faibles doses à raison de 4 ug d'oestrogènes naturels transcutané, augmentées progressivement tous les 6 mois afin d'imiter le processus de maturation pubertaire normalement progressif.
 - L'objectif étant d'atteindre la dose d'entretien de 25ug d'estrogènes transcutané 2 à 3 ans après le début du traitement
 - A la fin de la deuxième année de traitement oestrogénique, l'ajout d'un traitement progestatif, 10 à 12 jours par mois, permet d'obtenir des cycles menstruels artificiels .

- **En cas d'Aménorrhée secondaire :**

- Sont associés d'emblée œstrogène et progestérone (spécialités séparées ou associations fixes) jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause.

Pour induire une fertilité :

✓ **Chez l'homme :**

- Le traitement ne se conçoit que chez un patient dont le développement pubertaire (spontané ou induit) est complet.
- Se base sur FSH+HCG pendant une durée prolongée et selon plusieurs protocoles,
- L'efficacité est évaluée sur le volume testiculaire et le résultat du spermogramme.

✓ **Chez la femme:**

- Pompe GnRH: permet d'obtenir une ovulation en 2-3 semaines.
- Le traitement par FSH puis LH: risque de grossesse multiple par rapport au traitement par GnRH.
- L'efficacité est évaluée par : la surveillance de la glaire cervicale, l'échographie ovarienne, 17β œstradiol.

d- Substitution du déficit somatotrope :

-La substitution du déficit somatotrope repose sur l'administration de GH recombinante humaine, administrée le soir par voie sous-cutanée

Chez l'enfant :

- La posologie moyenne recommandée est de 0,025 à 0,035 mg de GH/kg de poids corporel et par jour.
- La surveillance repose sur le recueil des données cliniques (taille, vitesse de croissance, tolérance) et paracliniques (taux d'IGF-1 plasmatique, âge osseux).

Chez l'adulte :

- Permet l'amélioration de la composition corporelle, accroissement de la densité minérale osseuse avec une action bénéfique sur la fonction cardiovasculaire.
- Le traitement est à administrer chez l'adulte de moins de 60 ans : à une posologie de **0,2 à 0,4 mg/ j** de GH recombinante (**La posologie est de 0,1 à 0,2 mg / jour après l'âge de 60 ans**).

→ **Une adaptation de la posologie est nécessaire chez** : Sexe féminin ; les femmes sous oestrogènes et en cas d'obésité morbide.

- **Surveillance** : clinique ; IGF 1 ; bilan métabolique , effets indésirables à des intervalles de 1 à 2 mois , puis à des intervalles de 6 mois
- **Effets indésirables** : arthralgies , myalgies , sd apnée du sommeil, rétention hydriques ... ; le développement de nouveaux cancers primitifs → les études à long terme qui ont été faites n'ont pas confirmé une augmentation de la prévalence ou de la récurrence de la tumeur primitive après une substitution du déficit en GH

2-Traitement étiologique :

-Il repose sur l'identification de la cause du déficit hypothalamo-hypophysaire.

-3 possibilités :

- ✓ Il n'y a pas de cause démontrable : 1/ 3 des cas ➔ une surveillance régulière pour dépister l'éventuelle émergence secondaire de la cause
- ✓ L'origine de l'affection est retrouvée mais ne possède pas de thérapeutique spécifique
- ✓ L'étiologie est précisée et est accessible à un traitement particulier :
 - En cas de tumeur accessible au traitement chirurgical ou stéréotaxique
 - Traitement d'une maladie de système (sarcoïdose par exemple)
 - Traitement d'une hémochromatose dont le traitement est susceptible de faire régresser ou disparaître l'insuffisance gonadotrope
 - Traitement d'une hyperprolactinémie dont la seule réduction par agoniste dopaminergique rétablit la fonction hypophysaire fonctionnellement déficitaire.

E- Fiche de suivi :

			Bilan trimestriel		Bilan semestriel		Bilan annuel	
Date								
Bilan clinique	Malaises hypoglycémiques							
	Asthénie							
	Signes de dysthyroïdie							
	Chez l'homme	Libido, érection matinale, éjaculation						
	Chez la femme	Hémorragie de privation						
		Dyspareunie						
	TA							
	Hypotension orthostatique							
	Pouls							
	Poids							
	Caractères sexuels secondaires							

Bilan para-clinique	GAJ						
	Natrémie						
	Kaliémie						
	LT4						
	Testostérone						
	17 B oestradiol						
	IGF1						

Conduite à tenir devant une hyperprolactinémie

I-Définition :

-L'hyperprolactinémie : Motif fréquent de consultation++ ; se définit comme une élévation de la prolactinémie, variant selon la méthode utilisée le plus souvent de 15 à 25 ng/ml.

II-Démarche diagnostique devant une hyperprolactinémie :

-La démarche diagnostique vise à éliminer les causes non tumorales avant de recourir à l'imagerie :

1-Les circonstances de découverte :

**Découverte fortuite*

**Devant des symptômes d'hypersécrétion de prolactine :*

Chez la femme	-Syndrome aménorrhée-galactorrhée -Troubles du cycle menstruels - Signes de carence oestrogénique : sécheresse vaginale, dyspareunie
Chez l'homme	-Troubles de la fonction sexuelle : dysfonction érectile - Gynécomastie : rarement -Galactorrhée : exceptionnellement
Chez les deux sexes:	-Baisse de la libido, voire Infertilité ; Ostéopénie
Chez l'enfant et l'adolescent :	- Chez les filles : Aménorrhée primaire (80% des cas) ou secondaire, les spanioménorrhées sont moins fréquentes. - Chez les garçons : Retard pubertaire avec souvent une puberté incomplète plutôt qu'un impubérisme. -Le retard de croissance : rare ; observé en cas de craniopharyngiomes ; Macroprolactinomes

**Devant un syndrome tumoral hypophysaire*

**Dans le cadre du bilan d'une pathologie hypophysaire* : Adénome hypothalamo-hypophysaire, méningiome, craniopharyngiome , incidentalome hypophysaire ...

2-Diagnostic positif : Biologique+++

- Le dosage de la prolactine (les niveaux sériques moyens de prolactine) est :

Femme : 15 à 25 ng/ml

;

Homme : 5- 20 ng/mL

-La constatation d'une valeur élevée de prolactine doit être vérifiée à 2 reprises en cas de valeur limite, avec une trousse de dosage différente (autre laboratoire) afin d'éliminer un artefact lié à des formes lourdes.

-La recherche de formes lourdes de prolactine : indiquée si hyperprolactinémie asymptomatique par (chromatographie de filtration sur gel / test de précipitation au polyéthylène glycol)

3-Diagnostic étiologique :

a-Interrogatoire :

- Signes sympathiques de grossesse, allaitement
- Prise médicamenteuse : interrogatoire minutieux+++**
- Antécédent de maladie rénale ou atteinte hépatique
- Antécédent d'hypothyroïdie
- Antécédent de maladies infiltratives (sarcoïdose, hystiocytose...) ou de tuberculose
- Traumatisme crânien, chirurgie ou radiothérapie cérébrale
- Syndrome tumoral hypophysaire (céphalées , trouble visuel , syndrome d'HTIC...)
- Chirurgie ou traumatisme : mammaire ou thoracique

b-Examen clinique : doit rechercher :

- Syndrome dysmorphique acro-facial
- Des anomalies du champ visuel au doigt
- Signes en faveur d'une IHC: ictère ; angiome stellaire ; érythrose palmaire.
- Signes d'hypothyroïdie, d'insuffisance antéhypophysaire
- Signes orientant vers une maladie infiltrative, inflammatoire...

C-Examens complémentaires :

➔ **Le bilan de 1ère intention :**

- **HCG placentaire : pour éliminer une grossesse**
- **Bilan rénal et hépatique : surtout si signes cliniques**
- **TSH : pour éliminer une hypothyroïdie**

➔**Le taux de Prolactine :** peut orienter le diagnostic étiologique: un taux supérieur à >100ng/ml doit faire suspecter une origine tumorale :

IRM HH : est l'examen de choix

- ✓ Elle permet de visualiser une lésion de la région Hypophysaire

- ✓ Une hyperprolactinémie non explicable doit conduire à la réalisation d'une IRM

 Les tests dynamiques : (Cf. Chapitre : les stimulines hypophysaire : exploration et dosages)

-Utilisation controversée : manque de spécificité+++

-**Intérêt** : vérifier le caractère stimuable ou non de l'hyperprolactinémie

-**Indiquées** : En cas de doute diagnostique devant une hyperprolactinémie modérée avec IRM normale ou douteuse

d-Étiologies :

1-Causes physiologiques :	
Grossesse	→ Au-delà du 3e mois dans le post-partum, une hyperprolactinémie persistante est pathologique et doit être explorée
Le stress	l'hyper-prolactinémie ne dépasse habituellement pas 40 µg/l : Intérêt d'un 2ème dosage de PRL
2- Origine médicamenteuse	- Médicaments qui interfèrent avec le système dopaminergique (Annexe1) : les neuroleptiques +++ -Taux de prolactine : généralement entre 25 et 100 ng/mL , parfois jusqu'à 10 fois la normale → Intérêt d'un interrogatoire minutieux
3 –Affections générale :	
L'hypothyroïdie primaire	-Cause rare , habituellement < 50 ng/ml ; Elle doit être sévère et prolongée, -Peut entraîner un aspect hyperplasique, pseudo-tumoral de la glande hypophysaire (par stimulation chronique des cellules lactotropes et thyrotropes).
L'insuffisance rénale chronique	Hyperprolactinémie modérée (25-100 ng/ml)
Insuffisance hépatique / cirrhose	-Taux corrélés à l'importance du dysfonctionnement hépatique (Hyperprolactinémie modérée)
Insuffisance surrénalienne	-Quelques cas ont été rapportés : Normalisation de la prolactinémie sous traitement substitutif par les glucocorticoïdes.
4-Adénome à prolactine	- En cas de microprolactinome : PRL généralement comprise entre 100 et 250 ng/ml -En cas de macroprolactinome : taux de PRL souvent supérieurs à 250 ng/ml. -En cas de macroprolactinomes géant : (Taille > 40 mm et/ou dont l'extension suprasellaire > 20 mm) : le taux de PRL dépassant parfois 500 ng/ml
	- Adénome somatoprolactinique : Le plus fréquent

5-Adénomes mixtes	-Certains adénomes mixtes sont plus rares : Adénome thyroéprolactinique ;adénomes gonadoprolactiniques ,adénomes ACTH (adrenocorticotrophic hormone)-prolactine → Aux signes d'hyperprolactinémie s'ajoutent les anomalies dues à la sécrétion associée.
6-Hyperprolactinémie de déconnexion	-Clinique: peuvent mimer un véritable prolactinome. -L'hyperprolactinémie généralement (< 150 ng/mL) -Interet de l'IRM ++ → Le Dc est parfois difficile avec les macroprolactinomes nécessitant le recours à un test thérapeutique : Par agonistes dopaminergiques pendant 3 à 4 mois → La diminution rapide et significative de la taille tumorale est un argument fort en faveur d'un macro-prolactinome.
7-Macroprolactinémie	<u>La recherche d'une macroprolactinémie pourra être proposée :</u> ✓ Chez les patients asymptomatiques ✓ Présentation clinique atypique ✓ Lorsque les troubles menstruels peuvent avoir une autre explication (SOPK,...) ✓ Devant des variations importantes d'un dosage à l'autre chez un même patient (avec utilisation de trousses différentes plus ou moins « sensibles » à la macroprolactinémie) ✓ Devant l'absence de normalisation de la prolactine par un traitement préalable par les agonistes dopaminergiques. → La méthode de référence : chromatographie de filtration sur gel(longue et coûteuse) /la précipitation au polyéthylène glycol (mais pas de standardisation).
8-Le syndrome des ovaires micropolykystiques	Hyperprolactinémie généralement modérée (< à 50 ng/mL) : DC d'élimination
9-L'hyperprolactinémie idiopathique	-Si aucune étiologie n'est déterminée : Elévation modérée (25-100 ng/ml) et fluctuante de la prolactinémie, Confirmée à plusieurs reprises → L'évolution : régression spontanée Ou Stabilité Ou rarement une évolution vers un microadénome hypophysaire typique (10 à 20%).
10-Causes exceptionnelles	-Sécrétion ectopique de la prolactine : tumeur à cellules épithélioïdes périvasculaires (rare) -L'hyperprolactinémie familiale : liée à une mutation avec perte de fonction du gène du récepteur à la prolactine ; seule identifiée à ce jour

II-Prise en charge thérapeutique :

1-But :

-Diminution voire Normalisation de la prolactinémie / Normalisation de la fonction gonadotrope.

2-Moyens :

*Traitement médical : Les agonistes dopaminergiques (**Tableau 1**)

****Traitement chirurgical :**

Exérèse de l'adénome par voie trans-sphénoïdale, voie haute (Exceptionnelle : adénomes géants)

*****La radiothérapie : Peu de place**

3-Indications :

a-Adénomes à prolactine :

- **En 1ère intention** : traitement par agonistes dopaminergiques **malgré une atteinte visuelle**

-**La cabergoline** est recommandé en préférence à d'autres agonistes dopaminergiques :

→ Commencer par 0.5mg par sem soit 1cp/sem : cette dose sera maintenue 1 mois et le dosage de la prolactine sera pratiqué la veille de la prise d'un cp

→ Augmentation progressive par palier de 0.5mg/mois jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale au traitement.

-**La bromocriptine** : commencer par 2.5mg/jr puis augmenter progressivement la dose pour éviter les effets secondaires

- **Traitement chirurgical : si**

- ✓ Résistance ou Intolérance persistante et gênante aux agonistes dopaminergiques
- ✓ Augmentation du volume de l'adénome au fil du temps
- ✓ Adénomes plurisécrétants : par exemple PRL et GH.
- ✓ Choix du patient : refus d'un traitement au long cours, désir de grossesse rapproché, anxiété que peut engendrer la présence d'une tumeur ou l'incertitude de l'évolution pendant la grossesse.
- ✓ Rhinorrhée, traduisant une fuite de LCR à travers une brèche méningée, révélée par la fonte tumorale de l'adénome sous traitement médical.
- ✓ Compression du chiasma optique persistante malgré un traitement médical bien conduit
- ✓ Apoplexie compressive sous traitement, lorsqu'elle met en jeu le pronostic visuel.
- ✓ Patient sous antipsychotiques chez qui le traitement médical est contre-indiqué

- **Radiothérapie** : réservée au macroprolactinomes agressifs, résiduels et résistants aux agonistes dopaminergiques

- **bilan pré-thérapeutique** : Echographie trans-thoracique (Si cabergoline)

- **Durée de traitement : Sujet de controverse**

→ **La récurrence est corrélée à** : la durée du traitement médical, Taux de prolactine au diagnostic et à la taille initiale de la tumeur.

→ **Des critères en faveur de l'arrêt :**

- ✓ Durée de traitement supérieur à 2 ans
- ✓ Taux de prolactine normale
- ✓ IRM de contrôle normale ou réduction de plus de 50% de la taille initiale ou réduction de la taille d'un macroprolactinome à moins de 10mm

- ✓ En cas de ménopause
- ✓ Possibilité d'un suivi médical au long court

→ En général :

- **Microprolactinome : 5 ans puis fenêtre thérapeutique**

- **Macroprolactinome : au long court**

■ **Surveillance :** Le suivi sera adapté à l'agressivité du prolactinome

	Clinique	Biologique	Visuelle	Radiologique
Micro-PRL	-Régularité des cycles Disparition des galactorrhées -Syndrome tumoral hypophysaire (céphalées, troubles visuels).	-1 mois après le début du traitement puis en fonction de la réponse pour l'adaptation de la dose. <u>Si normalisation de la PRL :</u> Recontrôler à 3, 6 et 12 mois puis annuellement. <u>Après arrêt du traitement médical :</u> PRL à 3 mois après , Puis tous les 3 mois la 1 ^{ère} année Puis annuellement pendant 5ans surtout si macro-PRL	-	Si normalisation de la PRL : Pas de surveillance sauf augmentation du taux de PRL ou apparition de nouveaux symptômes. → Certains auteurs : une première IRM après un an puis tous les cinq ans
Macro-PRL			Bilan de base puis en fonction de l'évolution. -Si altération du CV : contrôle au plus 1 mois après le début du traitement puis au même rythme que le taux de prolactine. -Si persistance de l'altération du CV : Chirurgie de décompression pourra être envisagée - Si CV normal : surveillance en fonction de l'évolution de la taille du prolactinome	IRM HH à 3 mois ; Puis annuellement pendant 5ans puis une fois tous les cinq ans lorsque le volume obtenu est stable (à condition d'un contrôle annuel de la PRL).

****En cas de résistance aux agonistes dopaminergiques :**

-Définition d'une résistance (controversée++) : se définit par l'absence de normalisation de l'hyperprolactinémie initiale et de réduction du volume tumoral d'au moins 50% après 3 mois

de traitement par agoniste dopaminergiques bien conduit (soit 15 mg/j de bromocriptine ; 3 mg/semaine de cabergoline ou 300 mg/j de quinagolide).

→ Dans ce cas, il est recommandé :

- ✓ D'atteindre la dose maximale tolérée.
- ✓ Passage à la cabergoline chez les patients réfractaires à la bromocriptine ou, en 2ème option, en utilisant certains des autres agonistes dopaminergiques.
- ✓ Chirurgie trans-phénoïdale chez les patients qui ne répondent à aucun des schémas ci-dessus.
- ✓ Si échec de la chirurgie : la radiothérapie **est envisagée**

*****Adénome à prolactine et grossesse : (Annexe 2)**

-En cas de microprolactinome :

-Arrêt du traitement dès le diagnostic de grossesse.

-Bromocriptine est préférée/cabergoline si nécessité de ré-introduire un AD au cours de la grossesse

-En cas de macro-prolactinome :

- Pas d'attitude consensuelle sur l'approche thérapeutique.

-La prise en charge doit être individualisée, et discutée au cas par cas

→ **Surveillance :**

-**Surveillance clinique trimestrielle est recommandée** → à la recherche d'un syndrome tumoral (céphalées, troubles du champ visuel).

-**Surveillance biologique des taux de prolactine n'est pas recommandée**

-**Surveillance par IRM HH** : N'est pas nécessaire systématiquement sauf en cas d'urgence, ou devant l'apparition des céphalées ou troubles visuels

→ certains auteurs recommandent une IRM de routine sans contraste entre 28 et 32 SA chez les femmes atteintes d'un macroadénome au début de leur grossesse [14, 15] cependant, il n'y a aucune preuve actuelle que cette pratique conduit pour améliorer les résultats chez les patients asymptomatiques.

b-Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques :

→ Prise en charge adaptée à la fois à la concentration de prolactine et au patient lui-même

→ Le traitement par un AD doit être réservé à des cas très exceptionnels : risque d'aggravation de la pathologie psychotique.

20-25ng/ml ≤ prolactinémie < 50ng/ml		50ng/ml ≤ Prolactinémie < 150ng/ml	Prolactinémie ≥ 150ng/ml
< 3mois	≥ 3mois	≥ 3 mois	
Surveillance	Proposer : soit la diminution des doses ou switch vers un antipsychotique moins	switch vers un antipsychotique moins hyperprolactinémiant si compatible avec l'état clinique du patient	Eliminer un prolactinome

	hyperprolactinémiant si compatible avec l'état clinique du patient Traitement contraceptif orale pour les femmes non ménopausées : (en absence de contre-indications)		

Tableau 4 (13) : Prise en charge des hyperprolactinémies induite par les antipsychotiques

➔Points clés :

- Toujours penser à la grossesse devant une hyperprolactinémie chez une femme en âge de procréer.
- L'étiologie la plus fréquente d'une hyperprolactinémie est médicamenteuse : interrogatoire minutieux (neuroleptiques+++)
- Penser à une hyperprolactinémie devant toute perturbation de la fonction sexuelle et non pas qu'en cas de galactorrhée++
- En cas d'adénome à prolactine : le taux de prolactine est souvent corrélé au volume tumoral
- La présence d'un adénome hypophysaire avec une prolactine < 100 ng/mL doit faire suspecter une hyperprolactinémie de déconnexion.

Conduite à tenir devant un incidentalome hypophysaire

I-Définitions :

- Les incidentalomes hypophysaires : Lésions (masses) localisées dans la loge hypophysaire, asymptomatiques, découvertes fortuitement sur un examen d'imagerie prescrit pour une autre raison.

- On distingue les Micro (<10 mm) ou macro-incidentalomes (≥10 mm)

II-Les étiologies :

- Adénomes hypophysaires (70 à 90%)

- Autres ; majoritairement d'origine extra-hypophysaire : kystes de la poche de Rathke, les craniopharyngiomes...

Lésions antéhypophysaires : Adénomes hypophysaires ; hyperplasie hypophysaire ; métastase hypophysaire
Lésions post-hypophysaires : pituicytomes ; tumeurs à cellules granuleuses
Tumeurs parasellaires : méningiomes, craniopharyngiomes ; neurinomes, lipomes ; gliomes ; lymphomes, chondromes, chondrosarcomes
Lésions malformatives : kystes de la poche de Rathke, kyste dermoïde, kyste épidermoïde, kyste arachnoïdien, hamartome
Lésions inflammatoires et infectieuses : hypophysite (lymphocytaire, granulomateuse), histiocytose, sarcoïdose, tuberculose ; abcès
Lésions vasculaires : anévrisme, angiome caverneux, thrombose de sinus caverneux

Tableau 5 : Les différentes lésions à l'origine d'incidentalomes hypophysaires

==> **Attention aux pièges en imagerie hypophysaire :**

- Les selles turciques étroites
- Les hyper-pneumatisations du sinus sphénoïdal → Adénome toto-sellaire iso-intense.
- Les artéfacts liés aux épaisseurs de coupes, ou encore au sinus coronaire inférieur, peuvent aussi mimer des lésions intra-sellaires.

III-Les adénomes hypophysaires :

✚ Les micro-adénomes (99%) des adénomes hypophysaires de découverte fortuite

- ✚ Chez les patients d'âge jeune, la recherche d'antécédents familiaux ou de pathologie évoquant une NEM1 pourront aider au diagnostic de micro-adénome.

➔ Explorations des adénomes hypophysaires :

-La majorité des adénomes découverts de manière fortuite correspond à des adénomes non sécrétant.

*Recherche de l'hypersécrétion :

- **Prolactinome** ➔ prolactine
- **Acromégalie** ➔ IGF-1 (pour confirmer: freinage de la GH par HGPO)
- **Maladie de Cushing** (N'est pas recommandé de manière systématique mais uniquement en cas de signes cliniques d'hypercorticisme) ➔
 - cortisolurie de 24 heures
 - ou cortisol salivaire à minuit
 - ou freinage 1mg dexaméthasone(NB: ACTH seulement si Cushing confirmé)
- **Evaluation de l'axe thyroïdien** (TSH + T4libre) **inutile** ➔ adénome à TSH = rareté !!
- **Evaluation de l'axe gonadotrope** (LH + FSH + Testostérone totale/Estradiol) ➔ **inutile** (expression fréquente de gonadotrophines, mais adénome non-fonctionnel)

-Les recommandations d'exploration des incidentalomes hypophysaires (SFE 2012) :

- Un dosage systématique de prolactine est recommandé devant tout micro-incidentalome évoquant un microadénome.
- Un dosage systématique d'IGF1 est recommandé dans l'évaluation hormonale d'un micro ou un macro-incidentalome.
- Il apparaît inutile de rechercher une hypersécrétion de cortisol devant un micro-incidentalome hypophysaire (par définition asymptomatique).
- La recherche d'une hypersécrétion cortisolique et/ou un dosage d'ACTH ne sont pas recommandés de façon systématique, mais seulement en présence de signes cliniques de syndrome de Cushing.
- Les tests dynamiques de stimulation au GnRH ou TRH ne sont pas recommandés en raison de l'absence des euils définis et du risque d'apoplexie
- Il n'y a pas à l'heure actuelle d'intérêt diagnostique aux dosages des gonadotrophines ou de leurs sous-unités libres à la recherche d'adénome gonadotropes.

**Recherche des déficits antéhypophysaires :

➔ Les indications :

-La recherche d'une insuffisance hypophysaire est recommandée chez tous les macro-adénomes et les microadénomes > 5 mm (Endocrine Society Clinical Guidelines 2011)

-Les explorations sont recommandées en cas de macro-adénome et discutées en cas de micro-adénomes de 6 à 9 mm (SFE 2015)

➔ **Le bilan recommandé :**

- **Insuffisance corticotrope:** cortisol basal ± test à l'ACTH
- **Insuffisance thyroïdienne:** TSH et T4 libre
- **Insuffisance gonadotrope:** Testostérone totale/Estradiol + FSH + LH
- **Insuffisance somatotrope:** IGF-1 (**elle ne peut pas être recommandée de manière systématique mais pourra être proposée si une substitution est envisagée**)

*****Exploration des fonctions visuelles : (Selon les recommandations de la SFE 2015)**

-Un examen visuel complet (AV, FO, examen de l'oculomotricité et CV) est indiqué en cas d'adénome venant au contact du chiasma optique à l'IRM

- **Non recommandée :** en présence d'un adénome à distance du chiasma optique

IV-Prise en charge des adénomes hypophysaires de découverte fortuite:

➔ **La stratégie de prise en charge est identique à celle des mêmes adénomes découverts sur des symptômes :**

- **Micro-adénome sécrétant:**

-**Prolactinome :** ➔ Agoniste dopaminergiques (Cf chapitre : CAT devant une hyperprolactinémie)

- **Autres** ➔ chirurgie trans-sphénoïdale

- **Macro-adénome sécrétant** ➔ substitution hormonale si déficit

-**Prolactinome** ➔ agoniste dopaminergique (cabergoline)

-**Autres** ➔ chirurgie trans-sphénoïdale, ±Traitement médical ±radiothérapie

➔ **La prise en charge d'un incidentalome non fonctionnel, s'orientera soit vers une chirurgie soit vers une surveillance :**

❖ **Les indications chirurgicales selon les « Guidelines» de l'Endocrine Society 2011:**

- Déficit visuel dû à la lésion

- Adénome comprimant le chiasma optique

- Apoplexie hypophysaire avec troubles visuels

- Lésion sécrétante autre que prolactinome

➔ **Chirurgie est discutée en cas :**

- Croissance progressive de l'adénome

- Perte de la fonction hypophysaire

- Projet de grossesse avec macro-adénome proche du chiasma

- Céphalées résistantes aux antalgiques

➔ **Le suivi :** « Guidelines» de l'Endocrine Society 2011 :

⇒ **Suivi des micro-incidentalomes :**

- Pas de surveillance des micro-adénomes de moins de 5 mm

- Pour les micro-adénomes de plus de 5 mm :

-IRM à 1 an puis tous les 1-2 ans pendant 3 ans puis espacer

-Champ visuel si croissance et contact avec les voies visuelles

-Pas d'évaluation hormonale si adénome non-évolutif à l'IRM et absence de nouveaux symptômes.

⇒ **Suivi des macro-incidentalomes:** La surveillance dépend de leur distance par rapport au chiasma

. En cas de distance adénome-chiasma > 5 mm :

- une IRM à 1 an puis biennale + un bilan hormonal annuel, peut être proposée.

. En cas de proximité avec le chiasma :

- Une première surveillance à 6 mois (IRM, visuelle et hormonale) sera proposée avant de passer à un rythme annuel.

-Les examens visuels pourront être effectués tous les 6 mois

-En cas d'évolutivité, l'indication chirurgicale sera rediscutée.

→ **En résumé :**

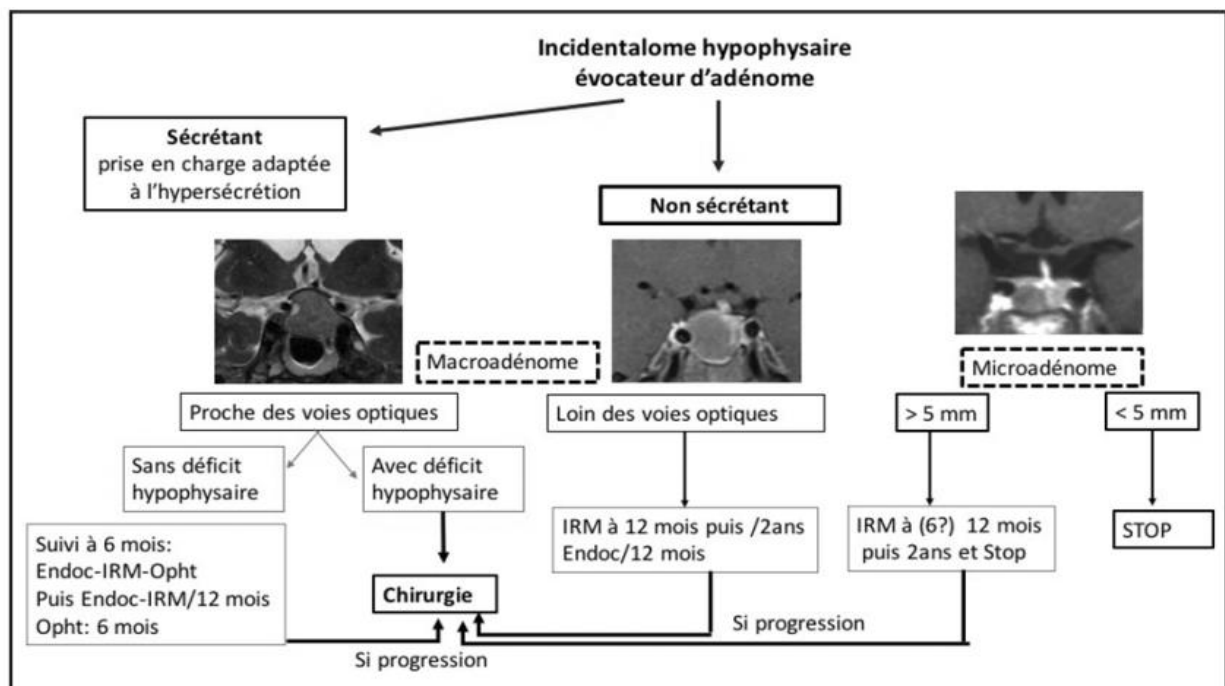


Figure 1 (18) : Stratégie de prise en charge en cas d'adénome hypophysaire de découverte incidentale (Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2011)

Post-hypophyse : Exploration et imagerie

I-Exploration hormonale de la post-hypophyse :

1-Statique :

a-L'ADH : Hormone produite par l'hypothalamus et stockée dans la post-hypophyse

→ Dosage plasmatique de l'hormone antidiurétique (ADH) ; Vasopressine ; AVP :

- Difficile à réaliser et à interpréter : Demi-vie (environ 20 minutes) ; forte liaison de l'ADH aux plaquettes sanguines

***Technique de dosage :** radio-immunologique

***Précaution et modalités de dosages :**

- 4 semaines plus tôt après l'injection d'isotopes radioactifs dans le sang du patient.

- En dehors de prise de médicaments agissant sur la volémie

- Patient à jeun au moment de la prise de sang, si possible le matin.

Le patient doit être couché pendant 30 minutes avant la prise de sang

***Indications de dosage :**

- Le diagnostic différentiel entre diabète insipide ou du syndrome d'hypersécrétion d'ADH

***Résultats :** Valeurs de références en fonction de laboratoire

- **Taux bas :** en cas de diabète insipide d'origine centrale, ou de potomanie

- **Taux élevé :** en cas de SIADH d'origine hypothalamique; En cas de lésions du SNC d'origines diverses...

En cas de diabète insipide néphrogénique

→ Dosage urinaire :

- Plus facile à réaliser

- Dosage sur les urines de 24h indiqué dans syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIHAD)

b-L'ocytocine :

- Hormone Produite par l'hypothalamus et stockée dans la post-hypophyse

-Action bien connue sur la contraction utérine, l'émission du lait avec un rôle possible dans la régulation du comportement:

Dosage de l'ocytocine : par radio immunologie (n'a aucun intérêt pratique)

2-Dynamique :

a- Test de restriction hydrique :

-Principes du test :

- Stimulation de l'ADH
- Il Permet l'étude de la concentration des urines liées à l'action rénale de l'ADH
- Le dosage de l'ADH plasmatique est un dosage difficile peu sensible dans les valeurs basses

-Indications :

Le diagnostic étiologique du syndrome polyuro-polydipsique après avoir éliminé les étiologies évidentes de la polyurie (hyperglycémie ; hypercalcémie, hypokaliémie...)

-Contre-indications

-Natrémie ≥ 150 meq/l

-Déroulement de l'épreuve :

- Sujet à jeun depuis minuit (ne doit pas boire)
- Mise en restriction hydrique à partir de minuit uniquement si la polyurie est modérée (moins de 03 mictions par nuit)
- En cas de forte suspicion de diabète insipide ou polyurie importante : Commencer le test à partir de 07 h du matin
- La durée du test : de 07h à 17h (06h à 16h) avec une injection de la desmopressine « minirin » à 15 h (deux heures avant la fin du test) ou à la fin de l'épreuve

-Critères d'arrêt de l'épreuve :

-Apparition de signes de déshydratation : Perte de poids $\geq 3-5$ % du poids initial ; Tachycardie > 90 bat/min ; Hypotension (systolique ≤ 90 mmHg)

-Osmolarité urinaire stable sur 2h consécutive (augmentation inférieure à 30 mosm/kg)

-Interprétation du test :

❖ Diabète insipide :

- Apparition des signes de déshydratation aigue ; sans diminution de la diurèse
- Persistance d'urines hypotoniques (osmolalité urinaire < 300 mosm/kg)
- Augmentation de l'osmolalité plasmatique.

❖ Potomanie :

- Bonne tolérance clinique
- Diminution de la diurèse
- Concentrations des urines avec osmolarité urinaire supérieur à 600 mosmol/kg)
- Osmolarité plasmatique normal < 300 mosm/kg

➔ En cas de potomanie ancienne, le 1^{er} test peut être négatif (càd pas de concentration des urines)

Fiche pratique de « test de restriction hydrique »

Nom et prénom :

ND :

Date :

17h	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ
16h	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ
15h	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
14h	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ				Δ	Δ	Δ
13h	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ
12h	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ				Δ	Δ	Δ
11h	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ
10h	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ				Δ	Δ	Δ
09h	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ
08h	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ				Δ	Δ	Δ
07 h	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ

heure	Paramètre	Diurèse	Volume urinaire	Débit urinaire	Ionogramme urinaire/h	Osmolarité urinaire	IONOR Sg + créat/2h puis /h à partir de 15h	Osmolalité plasmatique	Minirin ²	pouls	Tension A	Poids

b-Test au dDAVP® (Minirin®) :

-Modalités : Injection de 4 microgrammes de la desmopressine en IM ou d'une dose unique d'DAVP insufflée à la fin du test de restriction

-Indications : Il permet de différencier les causes centrales des causes néphrogéniques :

Résultats : L'osmolarité urinaire augmente > 700 mosm/kg en cas de diabète insipide central

-le problème reste posé pour les osmolarités urinaires comprises entre 300 et 650 mosm/kg : cette réponse peut être observée à la fois en cas de DIC partiel et en cas de polydipsie chronique

→ Deux solutions peuvent alors être proposées :

- Un dosage simultané de l'AVP et de l'osmolarité plasmatique en fin de restriction ou lors d'une perfusion de sérum salé hypertonique, et comparer à des courbes de référence peut parfois permettre de trancher
- Un test thérapeutique par dDAVP en intranasal pendant trois jours peut être proposé sous surveillance hospitalière (biologique et clinique) stricte.

c-Test d'hyper-osmolarité provoquée par sérum salé hypertonique :

***Principe :** Ce test est de grande valeur diagnostique dans le diabète insipide mais comporte quelques inconvénients (Soif, Hypertension artérielle ; Irritation veineuse...)

-Il n'est utilisé qu'après le test de Restriction hydrique

-Il n'est plus utilisé actuellement

***Technique :**

Perfusion de sérum salé à 5 % à la quantité de 0,06 ml/kg/min pendant 2 h dans une VVP de fort calibre.

Dosage toutes les 30 min de l'ADH et de l'osmolarité plasmatique.

***Résultats :**

-Au cours du diabète insipide, il n'y a pas de réponse hypothalamique à l'hyperosmolarité.

-Au cours de la potomanie, la réponse, sans être normale, est nettement positive.

-Au cours du DI néphrogénique, le taux d'ADH, déjà normal ou élevé, s'élève encore mais sans qu'il y ait de modification de la diurèse ou de l'osmolalité urinaire.

d-Test de charge hydrique : (épreuve de freination)

-**Principe** : évaluer le pouvoir de dilution du rein et la sécrétion d'ADH

-**Indication**: Diagnostic du syndrome de SIADH

-Réalisation:

- Malade à jeun depuis la veille au soir avec boissons libres : Il vide sa vessie et boit 20 mL/ kg en 20 min.

- Urines recueillies chaque h pendant 5h et conservées au froid (+4°)

- 3 prélèvements sanguins effectués (début, milieu et fin de l'épreuve)

-Résultats:

-**Normalement** : au - 65 % du volume absorbé est éliminé en 4 h et 90 % en 6h

-**SIHAD** : élimination retardée et le dosage d'ADH dans les urines pendant la charge met en évidence une très forte activité antidiurétique

II-Exploration radiologique de la Post-hypophyse:

-L'IRM est la méthode de choix dans l'exploration de la région hypophysaire+++

1-Téchnique :

➔L'imagerie : la neurohypophyse nécessite un protocole d'exploration spécifique.

- ✓ Les coupes doivent être fines, de 2 ou 3mm maximum
- ✓ L'imagerie en pondération T1 est essentielle : repérer l'hypersignal de la posthypophyse.
- ✓ Des coupes sagittales dans un 1^{er} temps.
- ✓ Si la posthypophyse est mal visualisée, un 2^{ème} plan T1 est nécessaire
- ✓ L'injection de gadolinium doit être systématique pour mieux repérer la tige mais surtout pour mettre en évidence un processus tumoral ou inflammatoire de petite taille.

2-Imagerie normale de la post-hypophyse :

 Le lobe postérieur de l'hypophyse apparaît :

- ✓ En hypersignal intense T1, Classiquement, homogène, avec un bord antérieur régulièrement convexe en avant
- ✓ S'il est petit, excentré, peu intense en T1 ou encore si le dorsum sellae a un signal graisseux, il sera mieux repéré en coupe axiale ou en séquences « fat-sat».

➔Cet aspect est assez rarement rencontré chez les sujets de plus de 60 ans , chez le diabétique, l'hémodialysé, dans certaines situations de stress et au cours de la grossesse : Le signal est souvent peu intense, hétérogène et des irrégularités du bord antérieur.

✚ La tige pituitaire :

- ✓ Reliant le tuber cinereum au lobe postérieur de l'hypophyse
- ✓ Elle est oblique en bas et en avant, sur la ligne médiane
- ✓ Son calibre est variable, plus large au niveau du tuber cinereum que dans sa portion basse.
- ✓ Elle se rehausse précocement après injection de gadolinium.

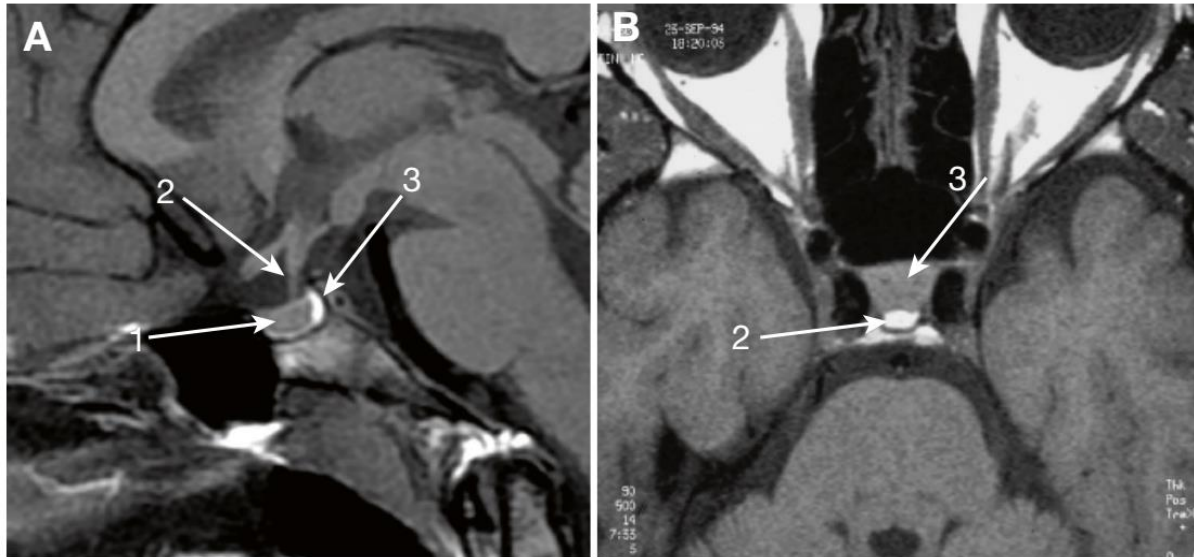


Figure 2 (15) : Hypophyse normale , Coupe sagittale , coupe axiale ,1-Lobe antérieur ; 2-Lobe postérieur ; 3-Tige pituitaire

3-Imagerie pathologique de la post-hypophyse :

a-Imagerie du diabète insipide :

-Le maître-symptôme d'une pathologie neurohypophysaire est le diabète insipide

-Dans presque tous les cas de diabète insipide central :

- L'hypersignal T1 de la post-hypophyse est absent
- La tige pituitaire est d'abord épaissie puis l'évolution se fait habituellement vers l'atrophie si l'étiologie du diabète insipide n'est pas tumorale (affection granulomateuse ou auto-immune).

-Rupture traumatique de la tige pituitaire :

- Défaut de visualisation de la tige pituitaire et éventuellement par la reconstruction d'une post-hypophyse ectopique, si la section siège au-dessous du tiers moyen de la tige.

-En cas de pathologies tumorales :

✚ Germinomes :

-Outre la disparition de l'hypersignal T1 de la posthypophyse, on note un épaississement de la tige pituitaire à sa partie supérieure ou à un stade plus évolué, un véritable syndrome de masse hypothalamique

Craniopharyngiome :

-L'IRM est relativement spécifique avec une tumeur supra- et/ou intrasellaire, rétrochiasmatique, comprenant une composante charnue fortement rehaussée après injection et des composantes kystiques plus ou moins volumineuses

Métastases hypophysaires :

-Elles se situent préférentiellement au niveau de la neurohypophyse du fait de l'absence de système porte (cancer du sein et du poumon essentiellement)

-En cas de granulomatoses :

Histiocytose :

-Un épaississement de la tige pituitaire et des prises de contraste hypothalamiques peuvent ainsi être visualisés

Sarcoïdose :

-On peut mettre en évidence un épaississement de la tige pituitaire, une extinction de la post-hypophyse, une masse hypothalamique ou une leptoméningite de la base

Infundibulo-neuro-hypophysite :

-L'IRM peut montrer une prise de contraste intense de la tige pituitaire élargie, associée à une augmentation de volume du lobe postérieur et parfois du lobe antérieur de l'hypophyse.

-L'évolution se fait habituellement vers une atrophie de la tige pituitaire et du lobe antérieur

La tuberculose

-L'IRM est peu spécifique. Elle montre un épaississement diffus et uniforme de la tige associé souvent à un rehaussement méningé des citernes de la base. Les tuberculomes hypophysaires sont exceptionnels

Autres granulomatoses :

La maladie de Wegener et le syndrome de Churg et Strauss se compliquent rarement d'un diabète insipide. Sans contexte clinique, le diagnostic est impossible.

[b-Ectopie de la posthypophyse :](#)

Congénitale :

-La plus fréquente associe une hypoplasie de l'antéhypophyse et une post-hypophyse ectopique en situation.

Acquise:

- **Traumatique:** section de la tige pituitaire au-dessus de la section, la partie proximale de la tige, se réorganise pour former une Posthypophyse ectopique
- **Tumorale :** en cas de macroadénome hypophysaire ou de tumeur qui comprime la post -hypophyse, il se forme une posthypophyse ectopique.

4-Images pièges liées à la posthypophyse :

-Faux diagnostic d'adénome :

En coupe coronale, l'hypersignal T1 spontané de la posthypophyse peut être pris à tort pour un microadénome hypophysaire hémorragique : intérêt d'autres coupes (sagittal et/ou axial) ++

- Le dorsum sellae :

-Les apophyses clinéoïdes postérieures et le dos de la selle turcique sont des structures osseuses qui contiennent de la moelle graisseuse. Celle-ci se traduira par un hypersignal T1 plus ou moins marqué à ne pas confondre avec la posthypophyse

Conclusion :

- Le diagnostic du diabète insipide repose sur les épreuves de restriction hydrique et le test au minirin.
- L'IRM a pris une place déterminante dans la démarche diagnostique du diabète insipide

Conduite à tenir devant un syndrome polyuro-polydipsique

I-Introduction-Définition :

-Le syndrome Polyuro-polydipsique (PP) se définit par un volume des urines émises sur 24h supérieur à 3l (ou 30ml/kg de poids corporel) accompagnée d'une polydipsie compensatrice

→ Il résulte de 2 principales causes :

- ✓ Polyurie osmotique
- ✓ Polyurie non osmotique ou hypotonique

II –Démarche diagnostique devant un syndrome PP :

1-Interrogatoire :

- **Les antécédents :**
 - ATCD de diabète sucré ou d'hérédité diabétique dans la famille
 - Notion de maladie granulomateuse, infiltrative ou infectieuse
 - Notion de traumatisme crânien, contexte neurochirurgical ou néoplasique
 - Notion de prise médicamenteuse : Lithium, Les diurétiques de l'anse, l'amphotéricine B, démécycline
 - Présence d'un contexte psychoaffectif particulier
 - ATCD obstétricaux (grossesse actuelle)
 - Chez l'enfant : déroulement grossesse; épisodes de déshydratation , fièvre inexpliquée, retard mental...
 - Présence de cas similaires dans la famille
- **Le Mode d'installation :**
 - Brutal ou progressif
 - Son évolution et son intensité (réveils nocturnes)
 - Polydipsie précédant la polyurie ou le contraire
- **Les signes fonctionnels associés :**

- Les signes en faveur d'un syndrome tumoral hypothalamo-hypophysaire : céphalées, amputation CV
- Les signes d'HTIC
- Les signes endocriniens en faveur d'une tumeur hypothalamo-hypophysaire.
- Les autres éléments du syndrome cardinal du diabétique (amaigrissement, polyphagie ..)

2-Examen clinique:

- Apprécier la tolérance du syndrome PP : Rechercher les signes cliniques de déshydratation intra ou extra cellulaire
- Examen clinique des axes endocriniens à la recherche de signes d'IAH associée
- Examen somatique méthodique et complet à la recherche de signes cliniques d'orientation étiologique :
 - Signes cutanés évocateurs de granulomatose
 - Signes de fibrose systémique (rétropéritonéale)
 - Arguments pour une pathologie tumorale (métastases ?)
 - Antécédent d'atrophie optique bilatérale associé à un diabète sucré faisant évoquer un syndrome de Wolfram

3-Bilan biologique :

- **Dosage plasmatique du Na⁺** : pour évaluer l'état de l'hydratation cellulaire
- **Ionogramme sanguin, avec GAJ, urée, kaliémie, calcémie**: Permet d'éliminer
 - ✓ Polyuries osmotiques du diabète sucré.
 - ✓ Polyuries des hypokaliémies et des hypercalcémies.
- **Ionogramme urinaire** : glycosurie ; kaliurèse ; urée urinaire => **osmolarité urinaire**
 - ✓ **Une osmolarité urinaire < 200-300 mosm/kg suggère un diabète insipide ou une polydipsie**
 - ✓ **Une osmolarité urinaire > 300mosm/kg oriente vers une diurèse osmotique**
- **Créatinine et clairance de la créatinine** : à la recherche d'une IRA (signe de déshydratation)

4-IRM HH: en 1ere intention en l'absence de contexte évident

- **La disparition de l'hypersignal de la post-hypophyse en séquence T1 pondéré sans injection**: marqueur peu spécifique (diminution du signal avec l'âge par exemple)
- **L'IRM Permet de visualiser**:
 - * Une tumeur hypothalamo-hypophysaire
 - * Élargissement de la tige pituitaire: processus infiltratif, tumoral, inflammatoire, une section de la tige pituitaire, malformations..
- **Si l'IRM est normale** : la réalisation d'un bilan hypophysaire permet de rechercher des arguments pour une étiologie centrale

5- Test de restriction hydrique :

- Indiqué en milieu hospitalier
- Il est inutile en cas de contexte neurochirurgical ou post-traumatique

- Indiqué en cas de syndrome PP isolé, idiopathique, sans lésion expansive à l'IRM
- En cas de normalité de tous les examens et en l'absence d'hypernatrémie > 145 mmol/l (surtout si une hypo-osmolarité urinaire est associée afin de différencier un diabète insipide d'une polydipsie primaire).

***Détails et résultats de test (cf chapitre : exploration de la post-hypophyse)**

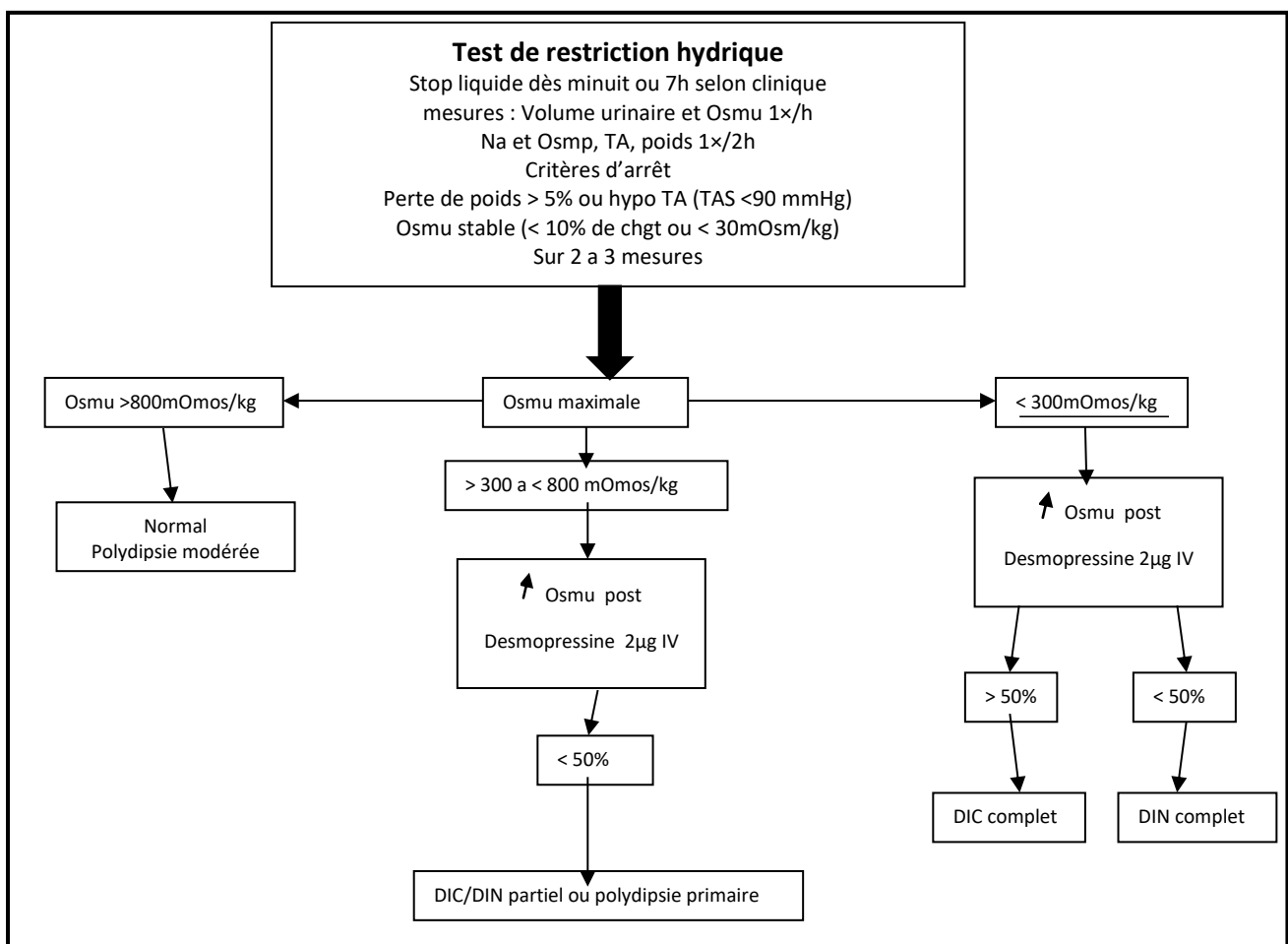


Figure 3 (23) : Démarche diagnostique devant un syndrome polyuro-polydipsique

III-Etiologies du syndrome PP :

1-Diabète insipide central :

➔Étiologies des diabètes insipides centraux :

-Tumeurs : crâniopharyngiome, métastases, kyste de la poche de Rathke, germinome, apoplexie d'un adénome hypophysaire ...

- Inflammatoires : sarcoïdose, histiocytose à cellules langhersiennes, maladie d'Erdheim-Chester, hypophysites, neurohypophysites, neuroinfundibulites.

- Iatrogènes : chirurgie hypophysaire , radiothérapie , traumatisme crânien , section de la tige pituitaire..

- Idiopathiques.

➔En cas de diabète insipide central : un bilan complémentaire est indiqué

- ✓ Un bilan hormonal fait partie des examens initiaux pour exclure toute IAH associée
- ✓ Un bilan inflammatoire (CRP , VS...) associé à une imagerie pulmonaire, un examen cutané..
- ✓ La recherche de maladies auto-immunes
- ✓ La recherche de tuberculose (Rx pulmonaire ; IDR ; 3 BK crachats)
- ✓ Dosage de l' α -fœtoprotéine et de la β -HCG devront être effectués en cas d'absence de tumeur hypophysaire, de chirurgie ou de traumatisme crânien
- ✓ Une biopsie de la posthypophyse ou de la tige est rarement recommandée (risque de panhypopituitarisme) : elle sera discutée pour de très rares cas de progression d'une lésion avec épaississement de la tige pituitaire (généralement > 7 mm) et extension supra-sellaire, notamment pour exclure un germinome.

2-Diabètes insipides néphrogéniques :

-**Primaire** : Congénital (Chromosome X ou autosomique récessif) / Idiopathique

-**Secondaire** :

- ✓ Lésion rénale aigue : nécrose tubulaire aigue , obstruction post rénale
- ✓ Médicamenteuse –toxique : lithium ; cisplatine , amphotéricine B
- ✓ Hypercalcémie ; hypokaliémie
- ✓ Sarcoïdose ; amylose
- ✓ Vasculaire (Drépanocytose)

3-Polydipsie primaire :

-**Psychogène** : Schizophrénie ; psychose maniaco-dépressive, Névrose (anorexie mentale)

-**Dipsogène** :

- ✓ Diminution du seuil osmotique de la soif
- ✓ Méningite tuberculeuse, sarcoïdose
- ✓ Sclérose en plaque
- ✓ Traumatisme crânien
- ✓ Prise médicamenteuse : Lithium ; carbamazépine
- ✓ Idiopathique

IV-Prise en charge thérapeutique :

1-Diabète insipide central :

***Substitution de déficit en hormone antidiurétique :**

-La molécule de choix est la desmopressine (Minirin) administré par Voie nasale (10-20 µg 1-2 x/jour) en pulvérisation ou par voie orale (0,1-1,2 mg/jour en 2-4 prises)

- Le Minirin est généralement débuté au coucher pour soulager la nycturie puis la dose est adaptée en fonction de la clinique, la natrémie et l'osmolalité plasmatique et urinaire.
- Risque d'hyponatrémie en cas d'inadéquation entre la prise de Minirin et les apports hydriques.
- Le patient doit donc être informé des symptômes (céphalées, nausées, vomissements) d'hyponatrémie.

****Traitement étiologique :**

-Tumeur hypophysaire ou de la région sellaire : traitement chirurgical, de radiothérapie ou de chimiothérapie en fonction du type de tumeur et du risque pour les structures (Optiques++)

-Maladie de système, oncologique ou infectieuse : traitement sur la pathologie sous-jacente.

****Suivi :**

-Il n'existe pas de recommandations validées dans la littérature concernant le suivi des patients atteints de DIC.

-Il est conseillé d'effectuer 1-2 fois /an un suivi :

➔ Clinique (recherche de symptômes/signes pour une maladie systémique)

➔ Biologique : dosage plasmatique de sodium

➔ Radiologique (recherche d'un épaississement de la tige) mérite d'être réalisé annuellement pendant au moins 3 ans pour exclure une maladie systémique ou un germinome.

2-Diabète insipide néphrogénique :

***Traitement étiologique +++ :**

-Un apport quotidien d'eau égal au volume des urines, réparti tout au long de 24h sous forme d'eau ; l'eau de robinet convient parfaitement

-Un régime pauvre en sodium et limité en osmoles (potassium, phosphore, protéines) doit être associé

-Usage de médicaments destinés à limiter la perte d'eau dans le tube rénal : Hydrochlorothiazide, L'indométacine (peuvent avoir des effets secondaires)

3-Potomanie :

-Cure de déconditionnement en milieu hospitalier avec l'aide d'un psychiatre est indispensable consistant à persuader le patient qu'il peut réduire ses boissons

Auto-mesures	Utilisation d'un carnet ; type de fluide ; quantité ; situation ; utilisation exclusive d'une bouteille pour boire/mesurer point régulier (hebdomadaire)

Contrôle du stimulus	Utilisation exclusive de la bouteille, limitation des sources ; Rangement des boissons hors de portée immédiate(visuelle)
Stratégies d'adaptation	Identification d'activités agréables de remplacement/diversion ; substituts à la consommation (Ex : bonbon, chewing gum) ; Modifications des apports (ex : cube de glace)
Renforcement positif	Par le patient lui-même (ex : s'autoriser une activité agréable) par le thérapeute lors des séances d'échanges et d'information
Outil de mesure	Objectivation des progrès (natrémie, osmolarité urinaire)

Tableau 6 : Exemples de programme de prise en charge cognitivo-comportementale de polydipsie primaire

Conclusion :

- Tout syndrome polyuro-polydipsique impose une exploration
- Le diagnostic repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. La démarche diagnostique est primordiale pour pouvoir proposer une thérapeutique bien adaptée

Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique

I-Introduction-définition:

-Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est la conséquence de la persistance de la sécrétion non osmotique d'ADH en l'absence de stimulus volémique.

-Il peut être d'origine neuro-hypophysaire ou ectopique, ou lié à l'exagération de son effet rénal.

II-Le diagnostic de SIADH :

1- Diagnostic clinique :

→ Les manifestations cliniques du SIADH, insidieuses et peu spécifiques, sont les suivantes :

- **Natrémie > 125 mmol/L** : asymptomatique ou anorexie, nausées, vomissements et /ou troubles de l'attention et de la marche.

- **120 < Natrémie < 125 mmol/L**: confusion, crampes, céphalées, troubles de l'équilibre et cognitifs.

Le risque de chute et de fracture est très accru, en raison d'une ostéoporose et d'une rhabdomyolyse (augmentation des CPK) favorisées par l'hyponatrémie chronique

- **115 < Natrémie < 120 mmol/L**: stupeur, troubles psychiatriques

- **Natrémie < 115** : convulsions, coma

→ Une hyponatrémie est d'autant plus grave qu'elle est profonde mais surtout d'installation rapide++

2-Diagnostic biologique :

-Le diagnostic de SIADH est un diagnostic d'exclusion qui ne doit être retenu qu'après avoir éliminé les autres causes d'hyponatrémie+++

→ Le SIADH correspond à une hyponatrémie hypo-osmolaire normovolémique et doit d'abord faire écarter l'insuffisance en glucocorticoïde et l'hypothyroïdie

- L'insuffisance surrénalienne : associe une perte de sel d'origine rénale par déficit en minéralo-corticoïdes (**Diagnostic** : dosage de cortisol de 8h ou en urgence)
- L'hypothyroïdie : dans les formes sévères, en général caractérisées par un myxœdème. Le diagnostic repose sur le dosage de la TSH.
- L'insuffisance anté-hypophysaire : qui associe insuffisance cortico- , thyroïdienne et se révéler par une hyponatrémie (**Diagnostic** : dosage de cortisol de 8h ; LT4)

==>Les critères cardinaux requis pour porter le diagnostic de SIADH sont :

- Hyponatrémie ($< 135 \text{ mmol/l}$) et hypo-osmolarité plasmatique ($< 280 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$)
- Hypertonie urinaire (osmolarité urinaire $> 100 \text{ mosm/kg}$) en regard de l'hypotonie plasmatique
- Natriurèse conservée ($> 30 \text{ mmol/l}$) en régime normo-sodé
- Absence d'hypovolémie, absence d'œdème
- Fonction rénale normale
- Absence d'Insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique et de prise de diurétiques
- Correction de l'hypo-osmolarité par la restriction hydrique.

→ Le critère diagnostique le plus important est l'association d'une hyponatrémie à une natriurèse paradoxalement élevée.

→ Place du dosage de l'ADH et test de perfusion de SS hypertonique:

- + Dosage de l'ADH : de nombreux faux positifs et faux négatifs.
- + Test de surcharge hydrique + dosages itératifs d'ADH :(Cf Exploration de la neurohypophyse) :

-Peut être réalisé en milieu spécialisé en cas d'hyponatrémie liminaire

-Quatre profils de sécrétions de l'ADH en réponse à l'osmolarité plasmatique :

- Type A** : ADH fluctuant = sécrétion ectopique
- Type B** : ↓ seuil de libération d'ADH (280 mosm) suite à une déshydratation neuronale
- Type C** : sécrétion permanente et non suppressive d'ADH = lésion post-hypophysaire, sécrétion ectopique
- Type D** : pas d'anomalie de sécrétion d'ADH = augmentation de la sensibilité du néphron à l'ADH ou d'un SIAD

III-Les étiologies de SIADH :

-Toujours éliminer une insuffisance surrénalienne primitive ou secondaire ++++

1-Néoplasie avec sécrétion ectopique d'arginine vasopressine : Carcinome broncho-pulmonaire, pancréatique, pharyngé, vésical ; Leucémie, Lymphome hodgkinien et non hodgkinien ; Thymome, Sarcome ; Mésothéliome

2-Affections du système nerveux central : Hypophysectomie trans-sphénoïdale ; Traumatisme crânien ,Tumeur ;Hydrocéphalie ,Infections ; Accident vasculaire (thrombose, hémorragie, embolie, vasculite) , Lésions démyélinisantes ; Porphyrie aiguë intermittente , Psychose aiguë ; Lupus érythémateux ..

3-Affections pulmonaires non néoplasiques : Infections ; Bronchectasies

4-Médicaments ou toxiques : AINS ; Phénothiazine , Antidépresseurs tricycliques , Inhibiteur du recaptage de sérotonine ; Carbamazépine ...

5-Autres : Période péri-opératoire (douleur/stress) ; Sida...

IV-Prise en charge thérapeutique :

-Le traitement du SIADH comporte deux volets :

1- L'identification et le traitement de la cause +++

2-La correction de l'hyponatrémie elle-même :

-L'hyponatrémie est l'élément de gravité central au cours du SIADH ++

-Le traitement de l'hyponatrémie est non consensuel : Object de débats +

-La décision de traiter agressivement une hyponatrémie dépend surtout de la sévérité de la symptomatologie neuro-encéphalique

→ **En cas d'hyponatrémie aiguë :** inférieure à 48 heures, le traitement agressif de l'hyponatrémie paraît justifié en prescrivant en association à la restriction hydrique un chlorurétique et/ou des sels de sodium en concentration hypertonique par rapport aux urines.

-En cas de coma ou de convulsion, les vitesses de corrections pourront être initialement de l'ordre de 2 à 4 mmol/l en 1h-1 les premières heures mais devront être réduite à 0,5 mmole.l-1h-1 dès la disparition des signes de gravité neuro-encéphaliques

→ **La restriction dans les situations aiguës :** réévaluée quotidiennement par l'ionogramme sanguin.

→ **Traitement incisif de l'hyponatrémie:**

-**si $Na < 120 \text{ mmol/l}$:** Perfusion de 200-300ml de SS à 5% en 4 heures précédé par Furosémide 20-40mg en IVD

-**Si $Na \geq 120 \text{ mmol/l}$:** poursuivre restriction hydrique seule

→ **En cas d'hyponatrémie chronique :**

* **La restriction hydrique :** le seul traitement du SIADH asymptomatique ou pauci-symptomatique

***La déméclocycline** qui s'oppose aux effets tubulaires de l'AVP ; elle n'est efficace qu'après plusieurs semaines

***Le lithium** : résultat analogue mais au prix d'effets secondaires plus sévères.

***Les aquarétiques** : ou antagonistes non peptidiques des récepteurs V2 de la vasopressine

- ✓ Ils ont une AMM européenne uniquement dans les hyponatrémies euvolémiques (SIADH).
- ✓ Leur chef de file, le Tolvaptan (Non disponible au Maroc)
- ✓ Les complications potentielles du traitement sont la myélinolyse centropontine par correction trop rapide de l'hyponatrémie

Conclusion :

Les récentes découvertes scientifiques dans le domaine du métabolisme de l'eau permettent de mieux comprendre la physiopathologie du SIADH et d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques.

Bibliographie

1. Pujade.J,Bertherat.J.Les explorations hormonales hypophysaires. Vol 65, N° 6 - décembre 2004 pp. 517-518
2. Chanson P, Warnet A. L'exploration hormonale de l'antéhypophyse. Presse Med 1986;15:1303-4
3. Attali JR, Henrotte P, Sebaoun J.Principle of and interest in the dynamic exploration of the adenohypophysis].Acquis Med Recent. 1979:49-55.
4. Dubest.C,Pugeat.M.Gonadotrophines hypophysaires : physiologie et exploration fonctionnelle. EMC Endocrinologie 2. 2005: 231-240.
5. DH Lee, Chung MY, Chung DJ, Kim JM, Lee TH, Nam JH, et al. Apoplexy of pituitary macroadenoma after combined test of anterior pituitary function. *Endocr J* 2000;47:329-3
6. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski . A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes..Nat Rev Endocrinol. 2018 Sep;14(9):552 561.
7. Lenka Radoš.Med, Stefan Jenni .Med, Emanuel Christ .Acromégalie: diagnostic et traitement en 2016 .SWISS MEDICAL FORUM – FORUM MÉDICAL SUISSE 2016;16(30–31):605–612
8. Ceccato F, Boscaro M.Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis..High Blood Press Cardiovasc Prev. 2016 Sep;23(3):209-15.
9. Antoine Tabarin ; traitements médicaux du syndrome de cushing ; mise au point;2016 vol 80 MCED.564-12
10. Dominique Maiter. Hyperprolactinémie en pratique courante. Ce n'est pas si souvent un prolactinome !. louvain med 2018; 137 (3): 131-140

11. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies – Consensus d’experts de la Société française d’endocrinologie (SFE) , *Annales d’Endocrinologie* 68 (2007)
12. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia , *Endocrinol Nutr.* 2013;60:308-19.
13. Le Guillou* A.C .Prolactinome et grossesse Prolactinoma and pregnancy . *CMHDN* - Vol. XVIII - n° 4-5 – avril-mai 2014.
14. Andrea Glezer 1, Marcello D Bronstein 2 .Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy. *Pituitary.* 2020 Feb;23(1):65-69.
15. Maiter D (2016) Prolactinoma and pregnancy: from the wish of conception to lactation. *Ann Endocrinol (Paris)* 77(2):128–134.
16. Almalki MH, Ur E, Johnson M, Clarke DB, Imran SA (2012) Management of prolactinomas during pregnancy—a survey of four Canadian provinces. *Clin Invest Med* 35(2):E96–104
17. Besnard.I et al. Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance. *Encéphale* (2013) .34-13
18. Marec.E, Ait Ameer.A, David.H, .IRM des microadénomes hypophysaires .*Feuillets de Radiologie* Vol 37, N° 3 - juin 1997 p. 201
19. Bonneville J-F, Bonneville F, Cattin F, Nagi S. MRI of the Pituitary Gland: Springer Nature; 2016.
20. Bayrak A, Saadat P, Mor E, et al. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 2005; 84:181-85.
21. Chanson P, Maiter D. Prolactinoma. In: Melmed S, editor. *The Pituitary*. 4th ed. London, UK: Elsevier; 2017. p. 467-514.
22. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME et al. Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr; 96(4): 894–904
23. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol.* 2015 Jul; 76(3): 239–47
24. Braunstein GD. Hypothalamic syndromes. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 269-81
25. Chanson.P , Bertherat.J ; Beckers.A , Bihan.A .Consensus français sur la prise en charge de l’acromégalie .*Annales d'Endocrinologie* Volume 70, n° 2 pages e9-e22 (avril 2009)
26. Kuhn J.-M., Lefebvre H., Folope V. Insuffisance antéhypophysaire. *EMC (Elsevier SAS, Paris),Endocrinologie-Nutrition*, 10-019-A-10, 2005.
27. Krystallina I, Alexandra K et al .managemenent of hypopituitarism ;*Journal clin med* 2019 Dec ;8 (12):2153

28. Moreau –Grangé.L, *Insuffisance hypophysaire acquise de l'adulte , EMC endocrinologie-nutrition , 2014 ; 10-019-A-10*
29. Borson –charzot.CH , *insuffisance antéhypophysaire post- radique, Annal d'endocri, 2006;67:e10-17*
30. Powe, C.E.; Allen, M.; Puopolo, K.M.; Merewood, A.; Worden, S.; Johnson, L.C.; Fleischman, A.; Welt, C.K. *Recombinant human prolactin for the treatment of lactation insufficiency. Clin. Endocrinol. (Oxf) 2010, 73, 645–653*
31. shlomo –Melmed,M.D *pathogenesis and diagnosis of growth hormone Deficiency in adulte.The new England journal of Medecine june .27,2019,380:2551-62*
32. Bettina Köhler Ballan, Angela Hernandez, Elena Gonzalez Rodriguez, Patrick Meyer .*Diabète insipide central : diagnostic et prise en charge . Rev Med Suisse 2012; volume 8. 2158-2164*
33. Di Iorgi N, et al. *Diabetes insipidus – diagnosis and management. Horm Res Paediatr 2012;77:69-84.*
34. Chand-Fouché.M.E, Colin.P, Bondiau. V .*Adénomes hypophysaires : mise au point sur la pathologie et les techniques d'irradiation modernes .Cancer/RadiothérapieVolume 16, SupplementJune 2012.Pages s90-s10*
35. Fatfouta.I , J. Delotte, O. Mialon, V. Isnard.*Adénome à prolactine : du désir de grossesse à l'accouchement Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la ReproductionVolume 42, Issue 4June 2013Pages 316-324*
36. *Insuffisance surrénalienne secondaire : actualités diagnostiques et thérapeutiques: News in diagnosis and therapeutics of secondary adrenal insufficiency. Ann Endocrinol (Paris). 2019 Sep;80 Suppl 1:S1-S9*
37. Heng* A.-E, Lautrette.A , Deteix.P, Souweine.B . *Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique : diagnostic et prise en charge .Réanimation 15 (2006) 490–496*
38. Palm C, Pistrosch F, Herbrig K, Gross P. *Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia. Am J Med 2006; 119:S87–92.*

II-Pathologie thyroïdienne

Exploration de la glande thyroïde

I-Introduction :

Les méthodes d'évaluation de la fonction thyroïdienne ne cessent de s'affiner, elles regroupent tous les examens cliniques, para-cliniques (biologiques, radiologiques et cytologiques), permettant ainsi un diagnostic de plus en plus précis des dysfonctionnements thyroïdiens pour une prise en charge adéquate.

II-Exploration biologique de la fonction thyroïde :

1-Les dosages hormonaux :

a-Les hormones et leurs dosages :

* TSH (Thyroid Stimulating Hormone):

-Technique : Méthodes immunométriques (sandwich)

-Conditions de prélèvement:

- A l'état basal ou après épreuves dynamiques.
- Dosages de base : tube sec, chez des sujets non à jeun, de préférence la matinée.
- Chez le nouveau-né : pour le dépistage systématique de l'hypothyroïdie, le sang est obtenu par ponction du talon, sur papier buvard, 3 à 5 jours après la naissance.
- Exceptionnellement : la TSH dosée dans le liquide amniotique (Sous contrôle échographique)

-Résultats :

-Les valeurs « normales » : sont proches de 0,4 à 4 mU/L.

-Les valeurs « normales » sont aussi dépendantes de l'origine ethnique, de l'âge et surtout du poids

-Taux influencées par : grossesse ; présence de maladies générales ; prise médicamenteuses (amiodarone , glucocorticoïdes ..)..

-Les indications du dosage:

-Ce dosage seul est suffisant pour affirmer l'euthyroidie pour:

- ✓ Un goitre simple.
- ✓ Un nodule thyroïdien.
- ✓ Adaptation du traitement par la LT4 des hypothyroïdies proto-thyroidiennes.

-Il permet de dépister les dysfonctions thyroïdiennes:

- ✓ Chez le nouveau-né.
- ✓ Lors de la prise d'amiodarone, carbonate de lithium, interféron.
- ✓ Chez les patients hospitalisés.
- ✓ Après ira thérapie.
- ✓ Chez les patients porteurs d'anticorps antithyroïdiens.

-Dosage recommandé (ATA) tous les 5 ans à partir de 35 ans, et plus fréquemment chez les sujets à risque de dysfonction thyroïdienne :

- ✓ Les zones d'endémie goitreuse
- ✓ ATCD de diabète gestationnel
- ✓ Les diabétiques type 2 et type 1.

** Les Hormones thyroïdiennes libres : T3 et T4.

-Les modalités de dosages sont identiques à celles de la TSH (avec des valeurs de références variables selon la méthode utilisé)

- La T4 libre :

- Définit la profondeur de l'atteinte fonctionnelle périphérique:

- Normal (+ TSH perturbée) = dysthyroïdie fruste
- ↗ ou ↘ = hyper ou hypothyroïdie patente

- Oriente vers une dysthyroïdie atypique :

- **TSH N ou basse + T4I basse:** → Hypothyroïdie centrale = insuffisance thyroïdienne ?
- **TSH élevée + T4I élevée:** → Adénome thyroïdienne ? Résistance aux HT ?...

→ Dans certaines circonstances les taux de TSH et de T4 libre ne sont pas corrélés :

- ✓ **Non compliance au traitement par hormone thyroïdienne**
- ✓ **Maladies extra-thyroïdiennes sévères.**
- ✓ **Sécrétions inappropriées de TSH :**
 - * syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.
 - * Adénome à TSH.
 - *insuffisance thyroïdienne d'origine hypothalamo-hypophysaire.
- ✓ **Prise de certains médicaments:** amiodarone, produits de contraste iodés
- ✓ **Interférence d'anticorps avec certaines méthodes de dosage.**

- La T3 libre :

- **Reflet imparfait de la fonction thyroïdienne** : De nombreux perturbateurs de dosage de la T3 (Médicaments ; Surcharge iodée ; Maladie sévère aiguë ou chronique ; Dénutrition, stress...)
- Utile pour le diagnostic de certaines formes **d'hyperthyroïdie à T3** : l'adénome toxique avec une sécrétion préférentielle voire isolée de T3 (TSH $\searrow$, T4L N et T3I $\nearrow$).

-Variations physiologiques des hormones thyroïdiennes :

✚ **Chez la femme enceinte** : La concentration totale en T₄ et T3 augmente au début de la grossesse jusqu'à un plateau au 2^{ème} trimestre, atteignant des taux de 30 à 100 % supérieurs aux valeurs d'avant la grossesse.

✚ **Chez le sujet âgé** :

- Le déplacement de la distribution de la TSH vers des valeurs plus élevées : limite supérieure de la normale du taux de TSH de 4,5 à 6μUI/mL après 70 ans et à 7,5μUI/mL après 80 ans.
- Pas de modifications de concentration de T4 après 70 ans

b-Les anticorps antithyroïdiens :

-Les anticorps anti-peroxydase (TPO) et les anticorps anti-thyroglobuline (ATG) :

-Méthodes de dosages : Hémagglutination passive / par radio immunologie (plus sensible)

-**TPO** : très élevés dans les maladies de Hashimoto ; retrouvés dans d'autres thyropathies auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite du post-partum...etc).

-**ATG** : Pas de dosage en 1^{ère} intention : réalisée en cas de forte suspicion clinique et/ou échographique et devant un résultat d'ATPO négatif.

*Anticorps anti-récepteurs de l'hormone thyroïdienne (TRAK) :

- **Dosage utile** pour confirmer la nature basedowienne d'une hyperthyroïdie

-Méthodes de dosages : par activation de l'adényl-cyclase ou par une méthode plus simple dite TBII

*Autres anticorps : ac anti-T3 et anti-T4, ac anti-NIS :

- Les anticorps anti T3 et/ou anti T4 sont des variants des ATG → **Artéfacts de dosages**.
- Les anticorps anti-NIS présentent des titres corrélés à ceux des ATPO : Intérêt clinique non démontré.

C- Les marqueurs tumoraux :

*La thyroglobuline :

-La protéine la plus exprimée dans la glande thyroïde

-La **TG n'est pas un paramètre diagnostique de cancer thyroïdien**:

- ✓ Ne jamais doser la Tg dans le cadre d'un dépistage ou de bilan « étiologique » de nodule
- ✓ Tg $\nearrow$ dans : Goitre simple ; homogène ; dysthyroïdies ...

- La Tg: **paramètre du suivi des cancers thyroïdiens différenciés de souche folliculaire**
- **Intérêt dans le diagnostic des thyrotoxicoses factices (TG est effondrée)**

****La calcitonine :**

-Hormone polypeptidique produite par les cellules C de la thyroïde

→Calcitonine de base :

-Technique de dosage : Immuno-radiométrique.

- Résultats :

- Le taux normal est inférieur à 10 pg/ml.
- Une élévation de la CT de base doit toujours être confirmée par un 2ème prélèvement.
- Un taux élevé n'est pas pathognomonique du CMT : constaté dans d'autres circonstances, sans dépasser 30 pg/ml

→ Facteurs d'influence :

Facteurs liés au patient	-sexe (chez l'homme, la CT peut atteindre 30 pg/ml, car le contingent de cellules C chez l'homme est le double de celui de la femme) -âge (avant l'âge de 3 ans sans dépasser 40 pg/ml) - poids (indice de masse corporelle élevé) - grossesse (sans dépasser 15 pg/ml)
Facteurs liés à une tumeur endocrine extra-thyroïdienne	• tumeur carcinoïde bronchique et digestive • tumeur pulmonaire à petites cellules • autre tumeur neuro-endocrine (phéochromocytome)
Facteurs d'origine fonctionnelle	-Hypergastrinémie due à la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, ou à une gastrite fundique atrophique, ou à un gastrinome • insuffisance rénale sous hémodialyse (où la CT peut atteindre 100 pg/ml) • pseudo-hypoparathyroïdie de type 1A • hypercalcémie chronique
Hyperplasie des cellules C	Réactionnelles à une maladie thyroïdienne auto-immune ; à un cancer thyroïdien différencié de souche vésiculaire ; au tabac
Facteurs liés aux dosages (interférences)	Présence d'anticorps hétérophiles ; Sepsis (élévation massive de procalcitonine)

-Indications du dosage: Systématique pour certains auteurs mais les CMT sont rares et il se pose le problème du rapport coût/efficacité.

→ **Le dosage de la calcitonine est cependant recommandé si :**

- situation du nodule à l'union 1/3 sup-1/3 moyen du lobe
- nodule sensible, diarrhée
- Dans tous les cas en préopératoire

→ **Calcitonine après test à la pentagastrine:**

-Compte tenu des difficultés de disponibilité actuelle de la pentagastrine pour stimuler la calcitonine, ce test est quelquefois remplacé par un test de stimulation au calcium dont l'interprétation reste encore difficile .

-But du test :

-Stimulation de la sécrétion de la calcitonine par injection IV de (pentagastrine) : peptavlon (Ampoules de 2 ml contenant 500 microgrammes de peptavlon) pour :

- Détection précoce des cas de CMT, en exploration familiale et/ou associés à une polyendocrinopathie (NEM) de type 2 (NEM 2a et 2b).
- Discrimination entre un hypercalcitonisme lié à un CMT ou à une autre cause

-Méthodologie :

- Le malade à jeun depuis 12h
- Injection IV dans une veine brachiale, si possible, de 0.5 microgrammes/kg de poids de **peptavlon** dilué extemporanément dans ml de sérum physiologique
- Les prélèvements qui se font aux temps :
 - 5 min, et 0 : temps témoins.
 - +3 min, c.à.d. exactement à la fin de l'injection, pour estimer le pic.
 - + 5 min, temps de récupération.
- Les prélèvements se font sur tube sec (5 ml de sang).
- Après prélèvement : les tubes sont placés dans de la glace fondante et transportés rapidement au laboratoire.

-Précautions :

- Contre-indication : hypersensibilité à la gastrine, hémorragie digestive récente, grossesse.**
- L'existence d'une allergie et/ou de trouble coronariens doit être prise en compte par le médecin**
- Se renseigner sur un traitement éventuel antérieur et/ou en cours.**

-Effets indésirables :

- Gastro-intestinaux (crampes, nausées, voire vomissement)
- Tachy- ou bradycardie, hypotension, troubles visuels.
- Prévenir le sujet de la possibilité de lourdeur des jambes, sensation de chaleur cervicale, contractions œsophagiennes ou gastriques, malaise intestinale

-Parler avec le sujet durant l'injection atténue ces effets.

-Résultats :

- Un pic de CT > 200 pg/ml a une valeur prédictive positive de 100% dans le diagnostic de CMT.
- Ce test est inutile si la valeur de CT basale est très élevée (> 100 pg/ml) avec un diagnostic de CMT fortement probable sur des arguments cliniques ou cytologiques.

→ Calcitonine après test de stimulation par charge calcique:

- Consiste en une injection IVL (sur cinq minutes) de 2,5 µg/kg de gluconate de calcium à 10% avec prélèvements sanguins avant l'injection et à deux minutes.
- Mieux toléré que le test à la pentagastrine : conditions d'utilisation et son interprétation, en pratique ne sont pas standardisées.

→ Test à l'oméprazole : anciennement utilisé, actuellement abandonné.

d-Etudes génétiques :

→ Recherche de mutations sur gènes:

***RET:** Tout diagnostic de CMT est suivi d'une analyse génétique du proto-oncogène RET.

***Récepteur à TSH:(14q31)** :Adénomes toxiques hyperfonctionnels.

***Récepteurs aux hormones thyroïdiennes (c-erbAβ1)** :Syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes.

e- L'iode :

- IL a été utilisé pour estimer la fonction thyroïdienne : application dépassée actuellement
- Le dosage **de l'iodurie des 24 heures** : indiqué que pour objectiver l'existence d'une surcharge iodée ou pour la quantifier.

II-Imagerie :

-L'imagerie de la glande thyroïde offre le choix entre 4 examens :

1-Echographie thyroïdienne :

-Examen simple, non invasif, très utile pour l'évaluation diagnostique de la pathologie thyroïdienne et en particulier des nodules thyroïdiens.

→ Réalisation pratique :

- ✓ L'examen, précédé d'une palpation cervicale

- ✓ Patient en décubitus, tête en légère hyper extension.
- ✓ coupes transversales et longitudinales des deux lobes et de l'isthme.
- ✓ Il s'effectue en mode B en temps réel, puis en analyse doppler.
- ✓ Il est complété par une analyse des aires ganglionnaires cervicales bilatérales et par la recherche d'un retentissement trachéal et/ou du caractère plongeant de la glande (cou court, sujet âgé).

➔ **Conduite de l'examen échographique :**

- **Repères échographiques :** (carotide, jugulaire, sterno-cleïdo-mastoïdien (SCM), trachée).

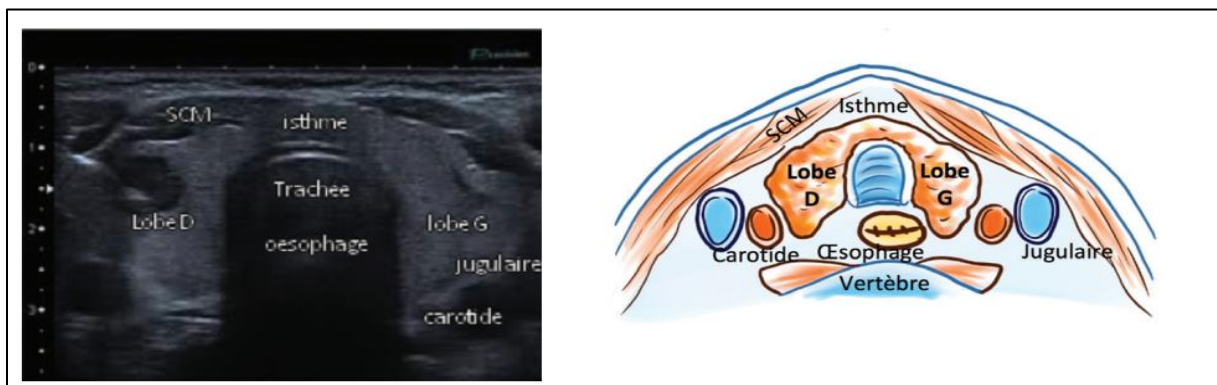


Figure 4 (5) : Repères échographiques

- **Évaluer l'échogénicité de la thyroïde :**

-Comparer avec SCM ; En cas de doute , comparer avec un témoin

- **Volume thyroïdien :** de chaque lobe est estimé en l'assimilant à un ellipsoïde

$$V = \frac{\text{largeur} \times \text{Hauteur} \times \text{épaisseur}}{2}$$

2

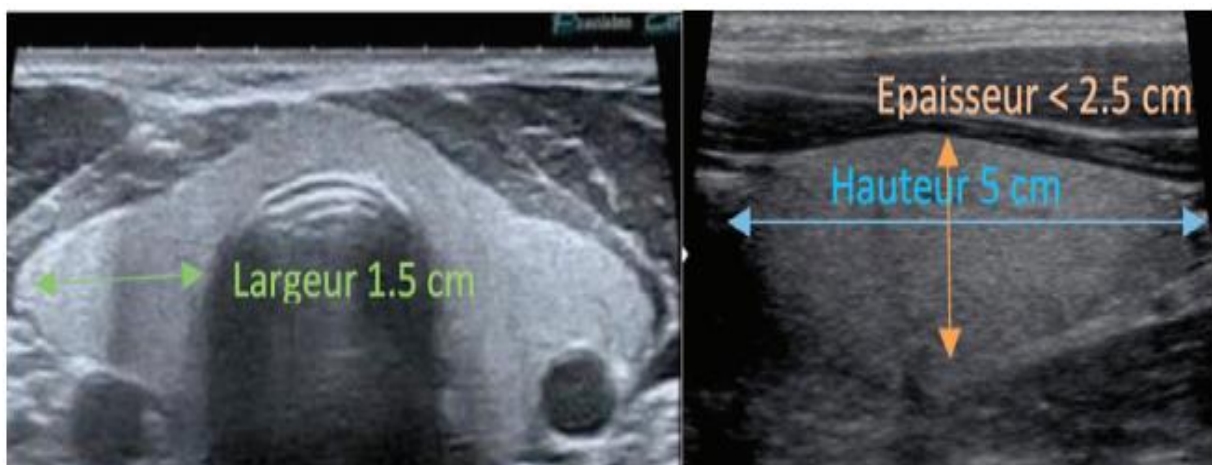


Figure 5 (5) : Méthodes de calcul de volume thyroïdien à l'échographie cervicale

→ Indications de réalisation:

- Recommandées en cas :

- ❖ Anomalie de palpation du corps thyroïde.
- ❖ Evaluation initiale des nodules thyroïdiens, des goîtres simples ou multi nodulaires.
- ❖ Surveillance des cancers thyroïdiens opérés.
- ❖ Guidage d'une cytoponction.
- ❖ Surveillance des nodules non opérés.

- En contexte particulier :

- ❖ Recherche d'un cancer thyroïdien primitif devant une métastase à distance.
- ❖ Dans le cas d'hypothyroïdie, recherche de signes échographiques d'une thyroïdite auto-immune (hypoéchogénicité).
- ❖ Hyperthyroïdies (intérêt diagnostique et pronostique : maladie de Basedow++).
- ❖ Surveillance après chirurgie thyroïdienne en cas d'anomalie à la palpation.

→ Résultats : Les informations clés qui doivent figurer dans un compte rendu d'échographie thyroïdienne :

- ❖ Les trois dimensions de chaque lobe et l'épaisseur de l'isthme
- ❖ Description de chaque nodule identifié (siège, taille, échostructure, échogénicité)
- ❖ L'aspect du parenchyme adjacent
- ❖ Les chaînes ganglionnaires et le retentissement trachéal.

→ Un schéma récapitulatif est indispensable.

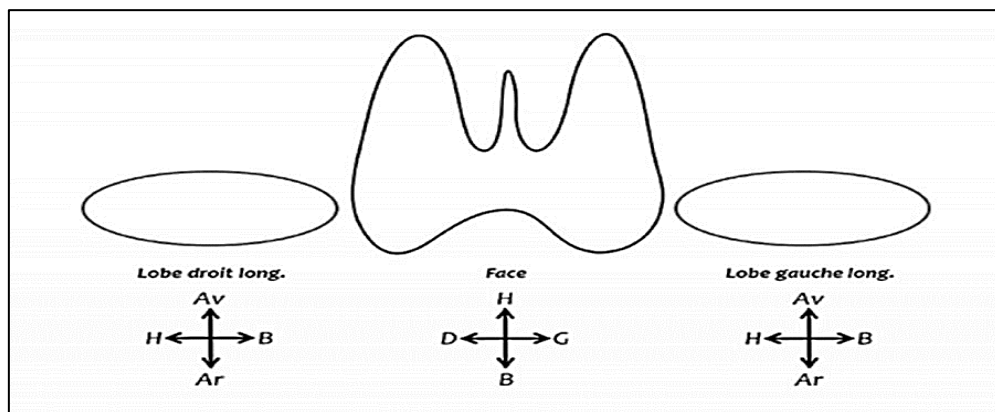


Figure 6 (5) : Schéma récapitulatif des résultats de l'échographie cervicale

+ Échographie thyroïdienne normale :

- Les dimensions de la glande varient selon le poids, le morphotype, l'âge, le régime iodé et les origines géographiques du sujet.
- L'épaisseur est nécessairement pathologique au-dessus de 25 mm.
- L'isthme mesure 5 mm d'épaisseur et 1,5 cm de hauteur.

+ Dysthyroïdies : L'aspect est caractéristique pour un échographiste entraîné.

→ **Maladie de Basedow : On observe**

- Soit des plages hypo-échogènes mal systématisées, disséminées sur l'ensemble des deux lobes
- Soit une hypo échogénicité globale avec les contours des lobes globuleux et une vascularisation riche du parenchyme.

→ **Thyroïdite auto-immune de Hashimoto :**

- Thyroïde hypo-échogène globuleuse avec des travées hyper-échogènes et des contours bosselés.
- La vascularisation est variable mais rarement intense.

→ **Goitre multinodulaire toxique :**

- Selon l'OMS :** Goitre si volume thyroïdien mesuré en échographie > 18 ml chez la femme, > 20 ml chez l'homme et 16 ml pour l'adolescent
- Les signes échographiques sont plus difficiles à analyser quand le goitre est dystrophique et multinodulaire.

Nodule thyroïdien :

- Un nodule est une formation expansive ± arrondie à différencier des pseudonodules visibles dans les thyroïdites et les faux aspects de nodules en arrière des septa glandulaires.

→ **Chaque nodule doit être décrit précisément :**

- **Taille :** en 3 diamètres
- **Echo-structure et échogénicité :** par rapport au parenchyme sain permettant de décrire 3 sortes de nodules : liquidiens, solides et mixtes
- **Contours :** des contours flous ou irréguliers sont un signe de suspicion. Un halo péri-nodulaire complet et régulier est rassurant quoique non formel de bénignité.
- **Existence éventuelle de calcifications intra-nodulaires**
- **Etude de la vascularisation du nodule :** 4 aspects vasculaires en 4 types de cartographie-couleur :
 - ✓ Type I : pas de vascularisation ;
 - ✓ Type II : vascularisation péri-nodulaire ;
 - ✓ Type III : vascularisation intra-nodulaire
 - ✓ Type IV : hypervascularisation diffuse
 - ✓ Une vascularisation intra-nodulaire serait plus suspecte qu'une vascularisation périnodulaire.

→ **La Classification TIRADS :** Comprend :

- Un lexique échographique thyroïdien
- Les définitions des nodules bénins et à faible, moyen et haut risque
- Les risques estimés de malignité dans chaque catégorie
- Les indications de la cytoponction

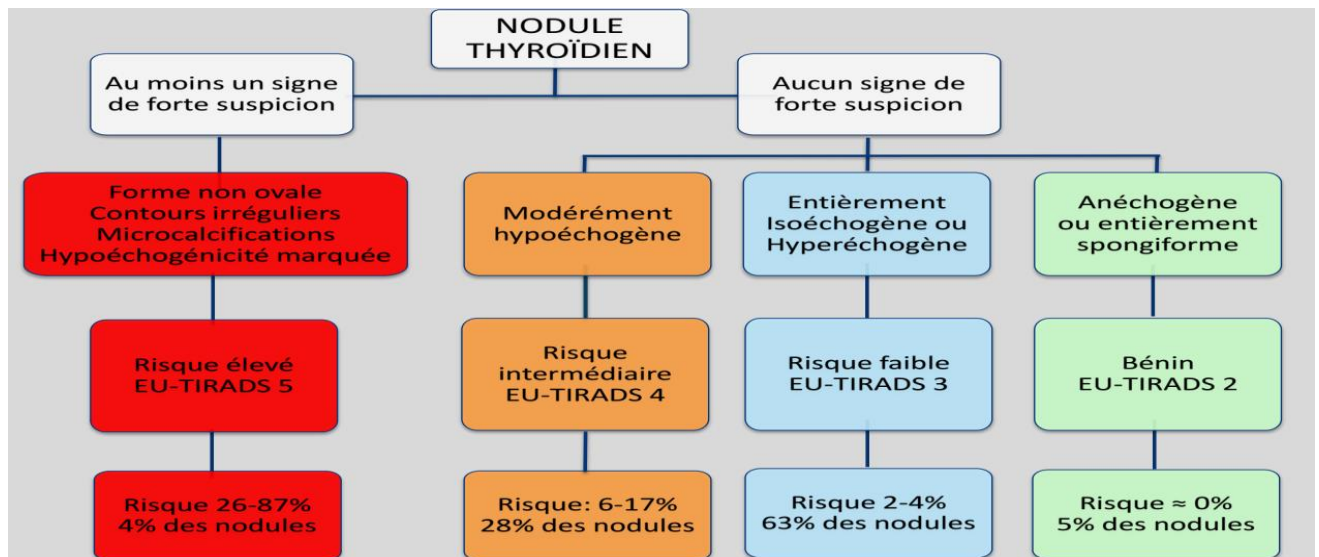


Figure 7 (7) : Aspect échographique des nodules et risque de malignité (ATA 2016)

2-La scintigraphie thyroïdienne :

-Examen a double aspect morphologique et fonctionnel

a-Les aspects techniques :

- ✓ Réalisé au moins 3h après administration (injection IV ou ingestion) d'iode 123 (isotope de référence)
- ✓ Le patient est immobile en décubitus dorsal, le cou en hyperextension.
- ✓ Le cartilage thyroïde, la fourchette sternale et toute anomalie palpable doivent être localisés sur le cliché par le médecin isotopiste à l'aide d'une petite source radioactive.
- ✓ Plusieurs clichés sont réalisés sous diverses incidences
- ✓ L'examen dure environ 15 mn.
- ✓ La mesure à plusieurs temps du taux de fixation de l'iode pour dessiner une « courbe de fixation »

b-Contre-indications :

- ✓ La grossesse
- ✓ La surcharge iodée récente (amiodarone et médicaments iodés, produits de contraste iodés)
- ✓ L'allergie à l'iode : pas une CI (la quantité pondérale d'iode administrée étant négligeable).

c-Les indications :

-**En 1ere intention** : En cas d'hyperthyroïdie biologiquement avérée (ATA 2016) .

-**En 2ème intention** : Après l'échographie, dans les goitres multinodulaires (nodules > 10 mm)

-Discutée au cas par cas dans les situations suivantes où l'identification du caractère hyper fixant d'un nodule aura un impact sur la prise en charge

-Indiquée également pour l'évaluation des cancers thyroïdiens de souche vésiculaire après chirurgie.

NB : La scintigraphie thyroïdienne n'est pas un examen de surveillance : à ne pas répéter lorsque le 1^{er} examen a montré un nodule hypo- ou isofixant.

d-Les résultats : Une image scintigraphique ne peut s'interpréter correctement qu'en ayant connaissance du contexte clinique et du niveau de TSH.

-Scintigraphie thyroïdienne normale : deux Lobes homogènes ; symétriques séparés par un isthme plus ou moins fixant

-Hyperthyroïdies :

- ❖ **Nodule toxique :** fixation focalisée en regard de la formation nodulaire, avec extinction du parenchyme adjacent et controlatéral
- ❖ **Maladie de Basedow :** fixation diffuse, bilatérale, homogène, captage élevés.

-Thyroïdites : Dans les cas de thyroïdites subaigus de De Quervain, du *post-partum*, l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone de type II (thyroïde saine) et des thyroïdites silencieuses, il apparaît un captage nul se traduisant par une scintigraphie « blanche ».

-Goitre multi-hétéronodulaire : alternance de zones fixant (nodules « chauds ») et ne fixant pas le traceur (nodules « froids »).

-Cancers thyroïdiens de souche folliculaire:

- ❖ **Après thyroïdectomie :** les reliquats cervicaux (fixation localisée dans la loge thyroïdienne, et les métastases ganglionnaires iodo-fixantes apparaissent latéralement)
- ❖ **Les métastases à distance** (osseuses et pulmonaires, en particulier) peuvent être visualisées sur une scintigraphie du corps entier .

3- La tomодensitométrie (scanner) :

a-Technique :

- ❖ La position du patient peu différente de celle de la scintigraphie.
- ❖ Les épaules doivent être abaissées au maximum pour éviter les artéfacts osseux.
- ❖ La TDM peut être couplée à l'imagerie fonctionnelle scintigraphique en utilisant une caméra hybride SPECT-TDM.

b- Résultats :

- ❖ Le tissu thyroïdien apparaît hyperdense avec une prise très intense du contraste iodé
- ❖ Les nodules peuvent être visualisés sans pouvoir distinguer la pathologie maligne.
- ❖ **En cas de Goitres plongeants :** Montre la continuité avec le parenchyme thyroïdien Recherche d'une compression de la trachée, de l'œsophage, limite inférieure du goitre dans le médiastin.

- ❖ **Bilan d'extension des cancers** : des adénopathies cervicales et médiastinales, une thrombose de la veine jugulaire, une invasion des muscles ou de l'os. dépistage des récurrences (thyroglobuline élevée).

c-Précautions à prendre en cas d'injection de produit de contraste iodé :

- **Si le patient doit bénéficier prochainement d'une scintigraphie thyroïdienne ou d'un traitement par l'iode radio-actif :**
 - ✓ Commencer par la scintigraphie avant l'injection de produit de contraste iodé au scanner.
 - ✓ **A défaut** : retarder la scintigraphie ou l'injection thérapeutique d'iode radioactif d'au moins **deux mois** après le scanner avec injection de produit de contraste iodé.
- **Si le Patient est hypothyroïdien sous traitement substitutif** : l'injection de produit de contraste iodé n'entraîne pas de problème particulier.
- **L'injection de produit de contraste iodé est Contre-indiquée en cas** : Hyperthyroïdie non traitée ou non équilibrée (surtout sujets âgés ou cardiaques) : (risque d'aggravation) :
➔ **Dans ce cas** :
 - + L'intérêt de l'opacification doit être discuté
 - + Si l'indication est maintenue, l'état de la fonction thyroïdienne est à évaluer avant, puis à contrôler par exemple entre 3 jours et une semaine et au-delà si surviennent des signes cliniques d'hypo- ou d'hyperthyroïdie.
 - + La mesure de la TSH est suffisante, complétée par celle de T4L seulement en cas d'anomalie de la TSH.
 - + **Lorsque le risque d'hyperthyroïdie est majeur** : Le perchlorate de potassium (KClO₄ 1g par jour par voie orale) ou un antithyroïdien de synthèse peuvent être utilisés
- **Il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation d'un agent de contraste iodé lorsque le sujet hyperthyroïdien est traité par un antithyroïdien** : Aucune préparation ou surveillance particulière n'est alors à envisager.

4-L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) :

-L'IRM a l'avantage d'être moins irradiante et de mieux visualiser les rapports vasculaires mais elle est plus coûteuse.

- indications :

- Goitre plongeant
- Bilan d'extension (en particulier musculaire) des cancers
- Recherche de récurrence d'un cancer thyroïdien car elle distingue bien la tumeur (hypersignal) de la fibrose (hyposignal).

-Résultats :

-Signal légèrement supérieur au muscle en T1 et T2.

-On ne peut pas différencier les nodules bénins des nodules malins.

III-Cytoponction thyroïdienne :

- + Intérêt majeure dans la prise en charge des patients porteurs des nodules thyroïdiens.
- + Il permet d'identifier la nature malin/bénin des nodules et de définir avant l'intervention chirurgicale la nature et l'étendue de la résection chirurgicale requise.

1-Technique de l'examen:

- Sonde linéaire à large ouverture de haute fréquence.
- Tête en hyper extension, Coupes transversales, longitudinales et éventuellement coronales centrées sur la glande thyroïde et aires ganglionnaires.
- Pas de préparation particulière : Explication au patient de l'innocuité du geste
- Asepsie cutanée
- Protection stérile pour la sonde
- Des aiguilles entre 25 et 27G
- Plusieurs lames pour étalement : deux à trois passages par nodule.
- Matériel ramené étalé sur lame puis séché à l'air ambiant.
- Envoi au cytologiste avec les renseignements cliniques et un schéma détaillant les nodules ponctionnés (localisation, dimensions en mm et échostructure)
- Trois à cinq étalements par patient.
- Etalements étudiés après coloration à l'hématéine éosine : Classification cytologique (Bethesda)

2-Indications de la cytoponction : (Cf chapitre : CAT devant un nodule thyroïdien)

Conclusion :

- La suspicion clinique d'une pathologie impose la réalisation des examens complémentaires.
- Une attitude raisonnée, en fonction de la clinique et des antécédents oriente les prescriptions et conduit au diagnostic étiologique

Les goitres

I-Définitions :

- **Un goitre « simple »** est une hypertrophie du corps thyroïde, de nature bénigne, non inflammatoire, sans dysthyroïdie

+ **L'endémie goitreuse** est définie par une augmentation de la prévalence des goitres chez les jeunes, lorsque sont affectés plus de 5 % des enfants d'âge scolaire (6 à 12-16 ans).

+ **Le goitre est sporadique** lorsque sa fréquence n'apparaît élevée que chez l'adulte.

II- Exploration d'un goitre :

1-Circonstances de découverte :

- **Souvent asymptomatique** : découvert par le malade lui-même, son entourage ou le médecin par la constatation d'une tuméfaction cervicale antérieure

- **Fortuite** : Examen d'imagerie de la région cervicale faite pour une autre indication.

2-Démarche diagnostique :

a-Interrogatoire :

- ✓ Origine ethnique ou régionale du patient
- ✓ Antécédents familiaux de pathologie thyroïdienne
- ✓ Age d'apparition du goitre et son évolutivité
- ✓ Circonstances d'apparition du goitre (grossesse; stress...)
- ✓ La prise de médicaments
- ✓ Surcharge iodée (PDC ou amiodarone)
- ✓ Notion d'irradiation cervicale.

b -Examen clinique :

+ **Examen local** : recherche

- Tuméfaction cervicale antérieure ascensionnant avec la déglutition
- Limites du goitre, surtout par rapport à la fourchette sternale (plongeant ?)
- Goitre homogène ou nodulaire, caractère des nodules
- Consistance : ferme, élastique, dur
- Sensibilité, la mobilité
- Caractère vasculaire (souffle) ou non

→ Classification OMS des goitres :

- **Stade 1a** = goitre palpable, non visible
- **Stade 1b** = goitre visible uniquement en extension du cou
- **Stade 2** = goitre visible en position normale du cou
- **Stade 3** = goitre visible à distance avec des signes de compression

+ Examen régional :

- Recherche d'adénopathies cervicales.
- Recherche de **signes de compression** : Dyspnée inspiratoire (wheezing) ; Dysphagie ; Dysphonie ; Turgescence jugulaire ; Exceptionnellement : œdème en pèlerine (Compression cave : syndrome de Claude Bernard Horner par compression sympathique)
→ **Manœuvre de Pemberton** : Érythrose du visage, démasquée par l'élévation des bras collés contre les oreilles traduisant un retentissement veineux compressif du goitre.)

-Au terme de cet examen : **Goitre simple** = *Goitre homogène de consistance molle non douloureux et non vasculaire sans ADP*

C-Explorations paracliniques :

→ Devant un goitre d'allure « simple », on demande :

+ Un dosage de TSH (vérifier l'euthyroïdie)

→ Les autres examens (Acs antithyroïdiens ; Hormones thyroïdiennes) demandés selon l'orientation clinique ou le résultat des examens précédents

+ **Une échographie cervicale** : (caractéristiques de goitre ; présence de nodules, Adps cervicales)

→ Explorations radiologiques supplémentaires (goitres compliqués) :

- ❖ **TDM ou l'IRM cervico-médiastinale** : Seulement en cas de gros goitre plongeant
- ❖ **Scintigraphie thyroïdienne** : en cas de nodules tissulaires à l'échographie, pour le repérage des nodules chauds et froids.
- ❖ **La cytoponction à l'aiguille fine** : pour évacuer un kyste ou pour faire une analyse cytologique d'un nodule froid ou suspect

3-Complications :

a-Dysthyroïdies :

*L'hyperthyroïdie :

— Souvent *goitre multi-nodulaire toxique*, l'autonomisation des nodules pouvant se produire sous l'effet d'une surcharge importante en iode.

— Basedowienne : elle peut survenir sur goitre préexistant.

*L'hypothyroïdie

— Rare, elle peut se rencontrer dans des goitres très anciens, remaniés

- Ou être due à une thyroïdite de Hashimoto associée
- L'hypothyroïdie souvent associée au goitre endémique (carence sévère en iode++)

b-Cancer thyroïdien :

- se méfier d'un nodule froid qui augmente de volume (cytoponction).
- Parfois le diagnostic est évident devant un goitre dur, fixé, compressif (cancer anaplasique).

c-Inflammation (Strumite) :

- Sur goitre ancien, dans un contexte fébrile, goitre augmentant rapidement de volume, douloureux, avec syndrome inflammatoire biologique.

d-Compression : d'installation insidieuse, En cas de goitre plongeant surtout ++

III-Prise en charge thérapeutique :

1-Goitre sporadique :

→ Les formes simples : goitre simple isolé diffus type 1a ,1b et 2 sans dysfonction thyroïdienne:

✚ 2 options:

1-Abstention + surveillance :

Attitude justifiée en absence d'élément fonctionnel ou morphologique péjoratif.

→ Au stade nodulaire :

- TSH annuelle ou tous les six mois.
- L'échographie cervicale : Annuelle ou en cas d'évolutivité, ou si les caractéristiques initiales de certaines des formations nodulaires le justifient
- Recours à la ponction pour étude cytologique en cas de nécessité

2-Traitement freinateur : (d'efficacité discutée)

- ✓ Il est prescrit sous forme de lévothyroxine
- ✓ Posologie (Il n'y a pas de consensus sur la posologie) : ordinairement dose comprise entre 1-1.5ug/kg/jr
- ✓ La durée du traitement : Non codifiée (risque d'arythmie cardiaque et d'ostéopénie au long court) .

→ Peu ou pas actifs, ou mal tolérés au stade du goitre multinodulaire du fait de l'autonomie des nodules fonctionnels (risque d'hyperthyroïdie).

→ Les formes compliquées :

*Goitre volumineux type 3, plongeant et ou compliqué (compression, hyperthyroïdie, suspicion de malignité) ou mal toléré sur le plan esthétique :

***Traitement chirurgical :** Thyroïdectomie totale devant un goitre multihétéronodulaire compliqué

***Irrathérapie :** à visée de réduction volumique et pour les nodules hyperfonctionnels, supériorité /traitement freinateur, ou en cas de CI opératoires chez Sujets âgés (tarés) ou refus de chirurgie

*** Thyroïdites, dysthyroïdies, cancers :** voir les chapitres correspondants

*** Strumite :**

-**Forme modérée:** AINS +/- antalgique (Paracétamol)

-**Si échec ou forme sévère:** Prednisone : 30 à 40mg la 1^{ère} semaine puis dégression progressive sur 4 à 6 semaines → **Surveillance clinique et biologique (VS)**

→ **En résumé :**

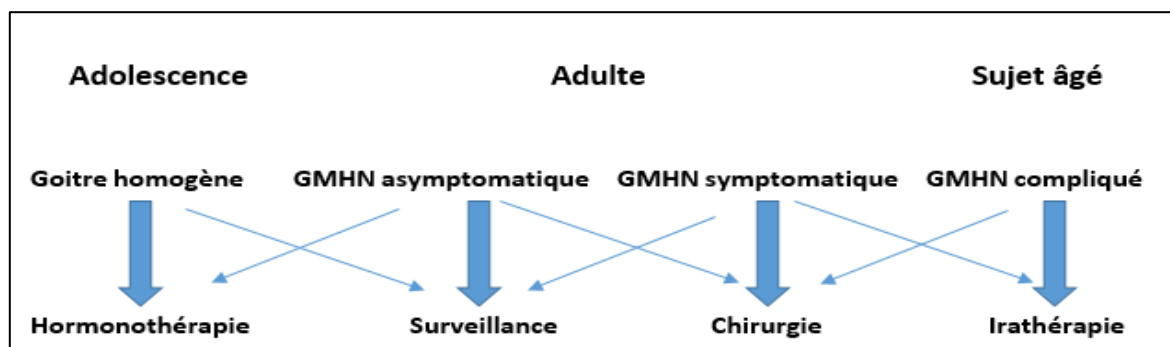


Figure 8 : Prise en charge de goitre sporadique

2-Goitre endémique :

- ✓ Le traitement prophylactique dans les régions d'endémie goitreuse est l'apport d'iode
- ✓ L'iode est principalement apporté par les aliments d'origine marine
- ✓ La principale stratégie adoptée par le ministère de la santé au Maroc : enrichissement du sel alimentaire par l'iodure de potassium.
- ✓ En cas de grossesse : La supplémentation doit débuter idéalement en période préconceptionnelle et elle doit être poursuivie pendant l'allaitement

Conclusion :

-Pathologie fréquente, notamment chez la femme.

-Les complications des goitres n'apparaissent qu'au stade de goitre pluri-nodulaire.

-Préventivement, il est recommandé d'enrichir la ration iodée pour l'ensemble des populations, tout particulièrement dans les familles de goitre ou à risque de thyropathie.

Conduite à tenir devant un nodule thyroïdien

I-Introduction :

Le nodule thyroïdien : hypertrophie localisée de la glande thyroïde (**nodulus** = petit nœud).

➔ Définition **floue et non précise**:

- **Pour le clinicien** : tuméfaction localisée de la glande thyroïde perçue à la palpation ou découverte par le patient lui-même d'un volume suffisant supérieur à 1 cm.
- **Pour le radiologue** : formation circonscrite intra-thyroïdienne, se distinguant du parenchyme adjacent par une échogénicité différente ou par le refoulement des structures vasculaires qui l'entourent (halo périphérique).
- **En histologie** : simple hyperplasie à un carcinome anaplasique.

II - Démarche diagnostique :

a-Circonstances de découverte :

- Palpation systématique par le patient lui-même ou le médecin
- Signes d'appel : une douleur, des signes compressifs.
- Signes évocateurs d'un carcinome médullaire de la thyroïde (flush et diarrhée).
- Signes de dysthyroïdie.

b-Interrogatoire :

Facteurs favorisant l'apparition d'un nodule :

- Sexe féminin
- Âge avancé
- Parité multiple
- Carence en iode
- Traitements (Lithium, amiodarone, traitement à base d'iode radioactif)

Chronologie d'apparition de nodule: début brutal /progressif, ancienneté, évolution

Facteurs de risque de malignité :

- Age inférieur à 16 ans ou supérieur à 65ans

- Sexe masculin
- Hérité de carcinome papillaire (Plus de 2 sujets dans la famille) d'épithélioma médullaire ou de NEM2
- Coïncidence de maladie de Cowden ; de polyadénomatose colique familiale isolée ou dans le cadre du syndrome de Gardner, de complexe de Carney , de maladie de Von Recklinghausen
- Antécédent d'irradiation cervicale
- Nodule récemment apparu ou rapidement évolutif
- Nodule dur , irrégulier ou fixé
- Paralysie récurrentielle
- Adénopathie proximale

c-Examen physique :

- **Précise les caractéristiques de nodule** : siège, la consistance, les dimensions, la sensibilité, les contours, la mobilité → **Un nodule suspect d'être malin est en général dur et fixe**
- **L'exploration des aires ganglionnaires satellites est systématique.**
- **L'examen général + recherche de signes en faveur d'une hyperthyroïdie ou d'une hypothyroïdie.**

- Le nodule apparaît souvent isolé cliniquement d'où l'intérêt de compléter la démarche diagnostique par les examens para-cliniques.

d-Examens para-cliniques :

-Biologiques :

a-TSH : fournit la meilleure orientation pour le diagnostic et la conduite des explorations :

- **La TSH est normale** : dans le cas du nodule en euthyroïdie.
- **La TSH est diminuée** : On est d'abord orienté vers un nodule fonctionnel.
- **La TSH augmentée** : oriente vers une situation de thyroïdite lymphocytaire.

b-Dosage de la calcitonine: Systématique pour certains auteurs mais les CMT sont rares et il se pose le problème du rapport coût/efficacité.

→ **Le dosage de la calcitonine est cependant recommandé si :**

- situation du nodule à l'union 1/3 sup-1/3 moyen du lobe
- nodule sensible, diarrhée
- Dans tous les cas en pré-opératoire

-Radiologiques:

a-Echographie cervicale :

-Précise les caractéristiques du nodule : taille, localisation, nature (tissulaire ou liquidienne), forme, vascularisation, présence de micro-calcifications, contours :

→ **Schéma de repérage+++** : utile pour la surveillance des nodules et pour guider un éventuel geste de cytoponction

→ **L'échographie permet également d'évaluer l'état des structures adjacentes , aires ganglionnaires et de rechercher des signes de malignité (recommandations de la SFE) :**

- ✚ Caractère solide et hypoéchogène du nodule
- ✚ Limites floues et festonnées
- ✚ Effraction capsulaire
- ✚ Envahissement des structures adjacentes
- ✚ Disparition de la mobilité lors de la déglutition
- ✚ Diamètre antéropostérieur sup au diamètre transverse
- ✚ Micro calcifications
- ✚ Macro calcifications périphériques
- ✚ Vascularisation de type IV (Hyper vascularisation nodulaire exclusive ou prédominante)
- ✚ Index de résistance vasculaire élevé
- ✚ Index de dureté élevé en élastographie

→ **Etablir la classification et stratification du risque de malignité des nodules thyroïdiens :**

1-The EU-TIRADS 2017:

-TIRADS 2 :

- Catégorie bénigne
- Risque de malignité : **0%**
- kyste simple / anéchogène et nodules entièrement spongiformes

-TIRADS 3 :

- Faible risque (**Risque de malignité 2 à 4 %**)
- Forme ovale, contours réguliers, isoéchogènes ou hyperéchogènes, sans aucune caractéristique du risque élevé.

-TIRADS 4 :

- Risque intermédiaire (**Risque de malignité 6 à 17 %**)
- Forme ovale, contours réguliers, légèrement hypo-échogène, sans aucune caractéristique du risque élevé

-TIRADS 5 :

- Haut risque (**Risque de malignité 26 à 87 %**)
- Nodule avec au moins 1 des caractéristiques de haut risque suivants : forme non ovale, contours irrégulières, micro-calcifications et hypo-échogénicité marquée.

2-ACR-TIRADS (Annexe 3)

→ **Poser l'indication d'une cytoponction thyroïdienne :**

TIRADS	Indication de cytoponction	
	ACR TIRADS	EU TIRADS
1	Pas de cytoponction	-
2	Pas de cytoponction	Pas de cytoponction
3	≥ 2.5 cm	≥ 2 cm
4	≥ 1.5 cm	≥ 1.5 cm
5	≥ 1 cm	≥ 1 cm

Tableau 7 (7): Les indications de la cytoponction selon la classification (ACR TIRADS et EU-TIRADS 2017)

→ Un 2^{ème} examen cytologique sera proposé :

-Si prélèvement non satisfaisant pour le diagnostic ou comporte une lésion vésiculaire de signification indéterminée :

- Dans un délai de 3 à 6 mois pour les nodules solides
- Dans un délai de 6 à 18 mois pour les nodules d'écho-structure mixte

-Au cours de la surveillance des nodules à cytologie bénigne :

- Après 6 mois ou un an
- En cas de modifications cliniques ou échographiques suspectes (une augmentation de volume du nodule de plus de 20 % en un an) le justifient.

b- L'élastographie : Etudie le comportement élastique (la déformation et donc la rigidité) du nodule thyroïdien sous l'effet d'une contrainte (nodules malins : souvent durs)

C-Quelle place pour la scintigraphie thyroïdienne?

✚ En première intention: En cas d'hyperthyroïdie biologiquement avérée (caractère fonctionnel du nodule et écarter l'origine auto-immun)

✚ Au cas par cas : Dans les situations où l'identification du caractère hyper-fixant d'un nodule aura un impact sur la prise en charge :

- En cas de contre-indication à la cytoponction (altération de l'hémostase)

- Lorsqu'un geste chirurgical est envisagé en raison d'une cytologie ininterprétable ou de classe intermédiaire ou en cas d'augmentation régulière du volume d'un nodule à cytologie négative,
- Lorsque la vascularisation en écho-Doppler est suggestive d'un nodule fonctionnel,
- Lorsque la TSH est régulièrement proche de la limite inférieure de la normale, pour éliminer un adénome ou une thyroïde multi-nodulaire pré-toxique.

➔ En résumé :

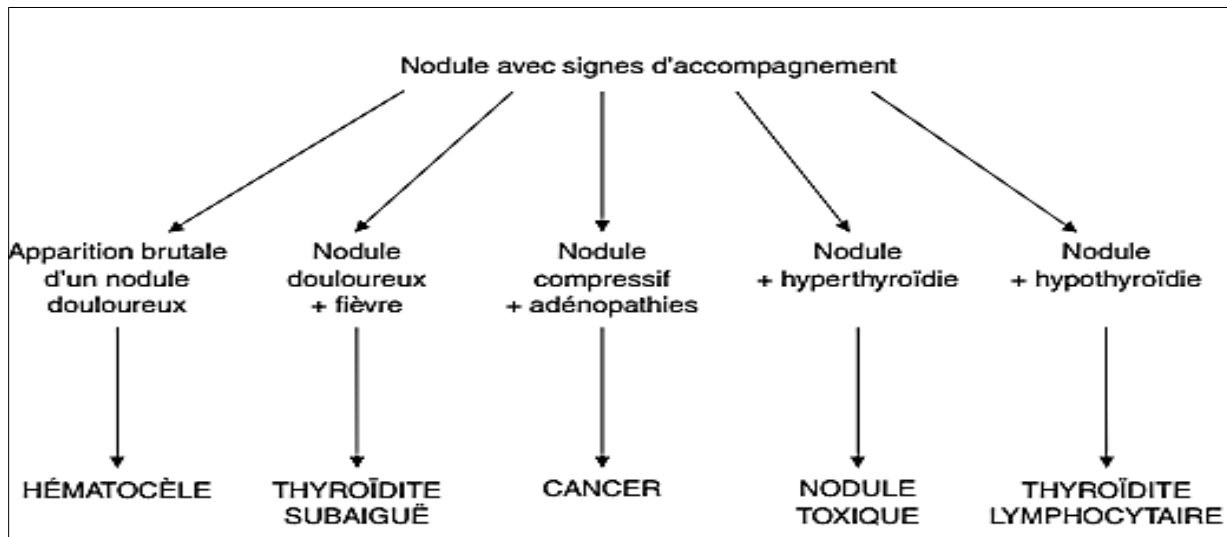


Figure 9 (6): Évaluation clinique initiale des nodules thyroïdiens (d'après ANDEM, 1995)

IV-Prise en charge thérapeutique :

A-La surveillance : est proposée pour les nodules non suspects ou bénins, notamment en cytologie :

- Cliniquement, par le dosage de la TSH, et par l'échographie
- 6, 12 ou 18 mois après le bilan initial, en fonction des caractéristiques initiales,
- Puis selon un schéma progressivement espacé après 2, 5 et 10 ans en fonction des signes évolutifs cliniques, biologiques, ou échographiques, en impliquant le patient dans la surveillance.

B-Traitement freinateur: L-Thyroxine

✚ Indiquée en cas de :

- Nodule thyroïdien récent, colloïde, stable ou évolutif, sans évidence d'autonomie, et vivant dans une zone de carence iodée
- Patients jeunes ayant une dystrophie thyroïdienne nodulaire, en particulier les femmes avant une grossesse et dans les familles où se constituent des goitres pluri-nodulaires ayant conduit à des interventions chirurgicales

✚ **Non justifiée** : Chez la majorité des patients, en particulier chez les femmes post-ménopausiques.

✚ **Contre-indiquée** : chez les patients ayant une TSH < 0,5 mU/l, un goitre multi-nodulaire constitué, une ostéoporose, une pathologie cardiaque ou une affection chronique intercurrente.

C- Le traitement chirurgical : Thyroïdectomie totale est souvent pratiquée en cas :

- **Nodule suspect (clinique, échographie ou cytologie).**
- **Apparition de signes suspects d'un nodule connu.**
- **Cytologie non contributive à 2 reprises d'un nodule solide ou mixte.**
- **Problème esthétique.**
- **un nodule hyperfonctionnel ou toxique (traitement radio métabolique possible)**
- **Les nodules plongeants ou endothoraciques si leurs caractéristiques le justifient ;**
- **Une adhésion insuffisante à la surveillance proposée.**

D-Irathérapie à l'iode 131 : pour les nodules thyroïdiens uniques ou multiples, fonctionnels, non compressifs, sans suspicion de cancer associé, devant une contre-indication à la chirurgie.

e-Nouvelles thérapeutiques:

-Injection in situ d'éthanol absolu : L'injection percutanée d'éthanol absolu (alcool à 99 %) sous guidage échographique induit une nécrose de coagulation et une ischémie par thrombose vasculaire, conduisant à la sclérose nodulaire.

➔ **L'indication préférentielle est le nodule à composante kystique majoritaire, responsable d'une gêne compressive.**

-Ablation thermique par radiofréquence : technique en cours d'évaluation prospective ; Elle pourrait présenter un intérêt en alternative à la chirurgie pour le traitement du nodule thyroïdien symptomatique bénin et du cancer thyroïdien en rechute cervicale inopérable.

-Thermoablation au laser : Il peut s'adresser aux nodules solitaires symptomatiques, cytologiquement bénins et normo-fonctionnels (réduit le volume nodulaire de 40 à 60 % en deux à trois ans)

-Traitement par ultrasons focalisés de haute intensité :

- Il permet la destruction tissulaire par nécrose de coagulation et cavitation.
- Approche peu invasive, précise, mais d'expérience encore trop récente et limitée

f-Nodules thyroïdiens et grossesse :

- **En cas de suspicion de cancer au 1^{er} ou 2^{ème} trimestre** : une chirurgie est proposée au 2^{ème} trimestre (voire en post-partum).

- **Si le cancer est diagnostiqué au 3^{ème} trimestre** : une chirurgie sera programmée en post-partum (en cas de faible risque) ou au 3e trimestre, avec un traitement freinateur par LT4

Conclusion :

Un nodule thyroïdien est a priori bénin (1^{ère} manifestation d'un GMHN) mais principe de bénignité est à remettre en cause lorsque les données cliniques, ou les données échographiques, ou les données cytologiques, ou enfin les données évolutives ne sont pas suffisamment rassurantes.

Conduite à tenir devant une hyperthyroïdie

I. Définitions :

- **L'hyperthyroïdie** : ensemble des troubles liés à l'excès d'hormones thyroïdiennes au niveau des tissus cibles (**Syndrome de thyrotoxicose**) auxquels s'associent des troubles variés selon l'étiologie désigne.

→ On distingue :

- **L'hyperthyroïdie clinique** (patente ou avérée): correspondant à l'association de signes cliniques francs et d'une biologie perturbée (TSH basse, T4 et/ou T3 élevées) ;
- **L'hyperthyroïdie infra-clinique** (fruste ou asymptomatique) correspondant aux cas où la symptomatologie est fruste et/ou la biologie est perturbée (le taux de TSH est bas, les taux de T4 et/ou de T3 sont normaux ou à la limite supérieure de la normale).

II- Indications de la recherche d'une hyperthyroïdie ?

- Patients présentant des signes cliniques de thyrotoxicose
- Anamnèse familiale positive pour dysfonctions thyroïdiennes auto-immunes
- Traitement médicamenteux par amiodarone, lithium, interféron-alpha..
- Usage de produits de contraste iodés
- Autres maladies auto-immunes connues
- Fibrillation auriculaire, tachycardie sinusale
- Investigation pour hypertension artérielle ou HTAP
- Dans le cadre des investigations pour formes secondaires d'ostéoporose
- Investigations pour trouble de la fertilité, menstruels, hyperhémésis gravidique

III- Le syndrome de thyrotoxicose :

-Le syndrome de thyrotoxicose est commun à toutes les variétés d'hyperthyroïdies dont l'intensité dépend: du degré de la thyrotoxicose, de sa durée, du terrain.

1- Manifestation cliniques :

*Manifestations générales :

- Amaigrissement** contrastant avec un appétit conservé voire une polyphagie
- Asthénie** : Constante non spécifique

-**Une amyotrophie diffuse** : surtout au niveau des quadriceps (signe du tabouret)

-**Thermophobie acquise +polydipsie** : Très évocatrice (Sueurs profuses, moiteur des paumes des mains, augmentation de la chaleur cutanée et fébricule)

***Manifestations cardiovasculaires:**

- Tachycardie permanente (> 90/min), des palpitations, une dyspnée d'effort.
- La tension artérielle systolique tend à augmenter sans modification de la diastolique.
- Souffles vasculaires d'hyper débit.

***Manifestations digestives :**

- Le transit intestinal est accéléré avec poly-exonération sans véritable diarrhée,
→ La diarrhée ; douleurs abdominales ou vomissements : **craindre l'évolution vers une forme grave.**

***Manifestations neurologiques :**

- **Tremblements** : fin, rapide, régulier des extrémités, exagérés par l'émotion et l'effort.
- Rapidité de la décontraction musculaire : réflexe achilléen vif.

*** Troubles psychiques :**

- Troubles du comportement, avec irritabilité, nervosité, hyperémotivité, insomnie, agitation, labilité de l'humeur

***Autres signes :**

- **Le prurit** est fréquent.
- **Des œdèmes des membres inférieurs**, prenant le godet, en dehors de toute insuffisance cardiaque sont parfois observés
- **Spanioménorrhée ou aménorrhée**
- **Gynécomastie rare**
- **Une discrète rétraction palpébrale** est parfois observée.

2-Examens complémentaires :

a-Bilan de confirmation de l'hyperthyroïdie:

- **TSH effondrée**, sauf dans certaines étiologies
- **L'élévation de la T4 libre et/ou de la T3 libre** (il existe des hyperthyroïdies à T3 seule élevée) permet d'apprécier l'importance de la thyrotoxicose.

-**En cas d'hyperthyroïdie infra-clinique** : la TSH basse ou indétectable en regard de taux d'hormones thyroïdiennes normaux → répéter le dosage pour confirmer le diagnostic .

La normalité de la TSH exclut le diagnostic en dehors de 2 causes exceptionnelles : l'adénome thyroïdienne et le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.

NB : La TSH peut être retrouvée abaissée indépendamment de toute maladie thyroïdienne :

- Imprégnation excessive par les hormones thyroïdiennes
- Grossesse
- Maladies générales aiguës et sévères
- Prise récente à doses massives de glucocorticoïdes, dopamine, somatostatine

b-Retentissement de la thyrotoxicose : non spécifiques et non constantes, mais pouvant révéler la maladie :

- Leuco-neutropénie avec lymphocytose relative, microcytose
- Une diminution du cholestérol total et LDL
- Une tendance à l'hypercalcémie
- L'augmentation des phosphatases alcalines et des GT est fréquente.
- Discrète hyperglycémie parfois, surtout aggravation d'un diabète associé

3-Complications de la thyrotoxicose :

a-Complications cardiaques « cardiothyroïdes »:

- Peuvent être révélatrices
- Peuvent être graves
- Atteignent surtout les personnes fragiles : patients âgées, Cardiaques

Signes fonctionnels :

- Palpitations paroxystique ou permanente : préciser la durée.
- Douleurs thoraciques,
- Dyspnée : d'effort stade de NYHA, de repos ou orthopnée

Signes physiques:

- Tachycardie de repos
- Augmentation de l'amplitude du pouls
- Augmentation de la pression artérielle systolique
- Souffle systolique
- Œdèmes des membres inférieurs,

➔ **ECG :** Baisse du QT, Baisse du PR ; dans 10% BAV 1er ; Elévation du segment ST

Formes cliniques :

-**Troubles du rythme cardiaque** : Fibrillation auriculaire (FA), rarement flutter ou tachysystolie

- **Insuffisance cardiaque** : prédominance à droite

-**Aggravation ou révélation d'une insuffisance coronaire**

b-Crise aiguë thyrotoxique :

- Forme clinique « explosive » d'hyperthyroïdie : engage le pronostic vital
- Elévation rapide des concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes

Circonstances déclenchantes :

- Evolution spontanée de la maladie de Basedow
- Préparation rapide à la chirurgie
- Infection, acidocétose diabétique
- Chirurgie extra thyroïdienne, traumatisme,
- AVC, induction anesthésique
- Infarctus myocardique
- Accouchement ou césarienne,
- Surcharge iodée iatrogène (produit de contraste, amiodarone),

Manifestations cliniques :

► **Hyperthermie:** > 38.5, sueurs profuses+ DHA massive

► **Cardio-vasculaire:**

- Tachycardie sinusale ou supraventriculaire
- Fibrillation auriculaire peu sensible au traitement anti arythmique (1/3)
- Insuffisance cardiaque congestive globale ou à prédominance droite
- Myocardiopathie hyperthyroïdienne
- Etat de choc cardiogénique

► **Manifestations digestives:**

- Anorexie
- Vomissements incoercibles
- Diarrhées profuses motrices → DHA
- Syndrome douloureux abdominale
- Ictère → mauvais pronostic

C-Ostéoporose : Surtout chez les femmes ménopausées, peut être révélateur, prédomine au niveau du rachis avec risque de tassement vertébral.

IV-Etiologies des hyperthyroïdies :

-Si l'étiologie n'est pas apparente en fonction de la présentation clinique et de l'évaluation biochimique initiale, des tests diagnostiques sont indiqués : la mesure du TRAK, étude Doppler, une scintigraphie thyroïdienne.

1-La maladie de Basedow :

1-Généralités :

- La cause la plus fréquente des hyperthyroïdies.
- C'est une maladie AI pouvant être associée à d'autres atteintes auto-immunes
- Prédominance féminine, souvent contexte familial de maladie thyroïdienne.
- Le pic d'incidence se situe entre 40 et 60 ans.

2-Diagnostic positif :

→Clinique :

-Survient au décours d'un choc émotionnel ou d'un épisode de la vie génitale (puberté, grossesse, ménopause)

-Elle associe : **thyrotoxicose, goitre, atteinte oculaire.**

***Thyrotoxicose : (signes cliniques Sus- cités)**

***Goitre :**

- Diffus, homogène
- Mobile, indolore
- Non compressif
- Thrill vasculaire à la palpitation
- Souffle systolique à l'auscultation
- Sans adénopathie

***Manifestations extra thyroïdienne :**

-Oculaire : Orbitopathie Basedowienne

-**Concomitante** à l'hyperthyroïdie dans 45 % des cas, la précéder 15 %, ou survenir secondairement chez 40 % des patients

-**Isolée** (sans goitre, ni dysthyroïdies durant plus d'un an) → **Syndrome de Means**

-**Fréquente et sévère**: homme et sujets âgés

-**Aggravée** : tabagisme et irathérapie

→Exophtalmie basedowienne : Son diagnostic est avant tout clinique :

***L'inspection :**

→ L'examineur se plaçant au-dessus de la tête du patient allongé ou assis et regardant tangentiellement les deux cornées : il voit alors la saillie anormale d'un ou des deux globes oculaires.

→ Lorsque l'exophtalmie est mineure et symétrique : **son diagnostic est parfois difficile**

→ On réalise des photographies du patient avec son accord et on pourra les comparer avec des photographies plus anciennes

○ **L'inspection recherche également :**

-**Une anomalie palpébrale** : une rétraction de paupière (**signe de Dalrymple**)

-**Une mauvaise fermeture palpébrale (lagophtalmie)** : Une asynergie oculo-palpébrale (**signe de Graefe**) d'une rougeur palpébrale ou l'existence de poches graisseuses.

- **Risque d'ulcérations cornéennes par occlusion palpébrale incomplète ; Conjonctivites, kératites, ulcérations cornéennes, voire à une ophtalmopathie purulente**

-**Un trouble oculomoteur** : en demandant au patient de regarder dans les neuf directions de l'espace .

-**La motilité intrinsèque** : réflexes photo-moteur et consensuel.

-**L'existence de phénomènes inflammatoires** : Ils associent :

- Des douleurs orbitaires profondes
- Une rougeur de la conjonctive, de la caroncule et des paupières
- Un œdème des paupières et de la conjonctive.
- La majoration de l'exophtalmie et des troubles oculomoteurs témoignent également de l'évolutivité inflammatoire : **(Classification de NOSPECS ; Score de Mourits : Annexes 4,5)**

→ Le diagnostic peut être confirmé par :

- **Une exophtalmométrie de Hertel** : L'exophtalmie en cas de protrusion du globe supérieure à 20 mm ou s'il existe une différence supérieure à 2 mm entre la saillie des deux globes oculaires.
- **le scanner en plan neuro-oculaire** (PNO) avec calcul de l'indice oculo-orbitaire (IOO) ; si celui-ci est supérieur à 70 il y a exophtalmie
- **On sépare les exophtalmies uni-et bilatérales, symétriques ou asymétriques, Pulsatile, réductible, ou qui change avec la position de l'œil.**

→ Souffrance de nerf optique : rare (5 %).

- Suspectée devant toute baisse d'acuité visuelle
- Installation insidieuse, l'exophtalmie souvent minime
- **Les signes majeurs à rechercher sont un trouble de la vision des couleurs et un œdème papillaire.**
- **Deux autres signes sont importants** : les altérations campimétriques et un déficit du réflexe pupillaire afférent.

→ Hypertonie oculaire: responsable de douleurs témoignant une souffrance papillaire glaucomateuse.

→ Cutanée: Dermopathie Basedowienne

***Le myxœdème pré tibial**: placards, fermes, indolores, de coloration beige, infiltrant le derme à la face antérieure des jambes,
-Touchant parfois les bras et le tronc
-Forme éléphantiasique ou nodulaire.
-Peut être précédée de simples œdèmes inflammatoires des membres inférieurs.
- **FDRs** : Le tabagisme, les passages en hypothyroïdie et des titres d'ARTSH élevés

****Acropachye basedowienne : rare**

-Les doigts sont déformés en « **baguette de tambour** » constituant un hippocratisme digital.
-Un épaissement cutané digital peut être observé, et l'atteinte peut être douloureuse.

→ Hypertrophie thymique :

-Expression inhabituelle du récepteur de la TSH au sein même du thymus
-Souvent isolée, sans évidence de myasthénie ou de thymome.

→ Lésions valvulaires cardiaques : Un épaissement valvulaire lié à des dépôts de glycosaminoglycanes → prolapsus (valve mitrale)

B-Paraclinique :

*Bilan de confirmation de la maladie de basedow

✚ **Acs anti récepteurs TSH** : positifs dans 90% des cas

+ **Acs anti TPO:** élevés

+ **Echographie thyroïdienne :**

*Thyroïde hypoéchogène, hétérogène ; Présence de nodules

***Au Doppler :** hyper-vascularisation globale du parenchyme → **Valeur prédictive:** présence d'une hyper-vascularisation témoigne de la persistance d'un processus.

+ **Scintigraphie thyroïdienne :** Hyperfixation diffuse et homogène du traceur ; réalisé en cas de thyroïde nodulaire ou en pré-traitement par irathérapie

+ **Evaluation ophtalmologique:**

*mesurer le degré d'exophtalmie par un exophtalmomètre de Hertel

*champ visuel

*Imagerie de la cavité orbitaire : indispensable

- *L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :*
 - Etudie le tissu orbitaire en cas d'orbitopathie inflammatoire ou compressive.
 - Elle permet d'évaluer le volume des muscles et de la graisse intra-orbitaire
- *Le scanner :*
 - Est plus spécifique que l'IRM : met en évidence une hypertrophie musculaire, le degré de la fibrose musculaire et l'état de l'apex orbitaire.

2-Le goitre multi-nodulaire toxique :

- Associe au sein d'une hypertrophie hétérogène du corps thyroïde des zones autonomisées hyperfonctionnelles, responsables de la thyrotoxicose et des zones non fonctionnelles
- **Examen cervical:** un goitre multi-nodulaire à la palpation
- **L'échographie:** Précise les caractéristiques des nodules pour lesquels le risque de cancer thyroïdien est similaire à celui d'un nodule isolé
- **La scintigraphie:** une captation hétérogène avec des zones hyperfonctionnelles et de zones à captation faible ou nulle → Aspect en "damier"

3-L'adénome toxique (AT):

- **AT :** nodule hyperfonctionnel autonomisé, généralement unique au sein d'un tissu thyroïdien normal.

-**Dû** à une mutation somatique activatrice du récepteur de la TSH

-**L'examen cervical:** permet de palper un nodule unique

-**Les dosages** confirment l'hyperthyroïdie et l'absence d'auto-immunité antithyroïdienne.

-**Echographie :** nodule plein , tissulaire ou partiellement kystique

-**La scintigraphie est nécessaire au diagnostic:** hyperfixation de l'isotope au niveau du nodule, extinctif, alors que le reste du parenchyme est hypofixant ou froid ("éteint") en raison de la diminution de la TSH.

4-Les thyroïdites :

	Thyroidite infectieuse	Thyroidite subaigue de De Quervain	Thyroidite silencieuse	Thyroidite de Hashimoto
Terrain	Femme ou homme	Femme 20-50 ans HLA-B35 Contexte infectieux viral	Femme 20-40ans HLA-DR4,DR5 Révélation dans le post-partum	Femme 40-50ans HLA-DR4,DR5 Association à une autre maladie auto-immune
Douleur	++	++	-	-
Goitre	Abcès	Empaté ferme	Ferme	Très ferme
Signes généraux	++	++	-	-
Syndrome inflammatoire	+++	+++	+/-	+/-
Etat hormonal	Euthyroidie	Euthyroidie ou thyrotoxicose suivie d'une hypothyroïdie transitoire	Euthyroidie	Euthyroidie
Auto-anticorps anti-thyroïdiens	-	+/-	++	+++
Cartographie	Hypofixation	Blanche	Blanche	Hétérogène
Echographie	Anéchogène	Hypo-échogène	Hypo-échogène	Hypo-échogène
Evolution	Guérison sous traitement	Guérison ou récives	Guérison ou récives ou hypothyroidie	Hypothyroidie

Tableau 8 (11) : Caractéristiques spécifiques des différentes variétés de thyroïdite

5-Les Hyperthyroïdies iatrogènes :

a-L 'iode :

-L'utilisation de substances riche en iode peut entraîner un dysfonctionnement thyroïdien :

Principales sources de la surcharge iodée		
Type de traitement	Produit	Concentration en iode
Traitements oraux	Amiodarone : Cordarone, Corbinax	75mg/cp
	Iodure de potassium (Cp)	100mg/cp
	Solution du Lugol	6.3mg/cp
	H.T :Levothyrox-Cynomel-Euthyral	
Antiséptiques topiques et locaux	Povidone iodine Bétadine	10mg/ml
	Alcool iodé, Teinture d'iode	40mg/ml
	Diprosept , Locacorte-Vioforme	
Produit de contraste iodés	Hexabrix, Gastrographine , Optirax , Visipaque , Ioméron	300-500mg/cp ou ml
Autres	-Préparations laxatives (Dragées Fuca) -Produits diététiques (biscottes aux algues , ailerons de requin) -Toniques généraux (Jouvence de l'Abbé Souris) -Certaines préparations homéopathiques	

Tableau 9 (18) : Principales sources de la surcharge iodée

➔Type de description : L'amiodarone peut induire deux types de surcharge iodée :

	Type I : thyroïde hyperfonctionnelle	Type II : Thyroïde saine
Mécanisme	Synthèse hormonale accrue	Libération hormonale par dilacération de la structure vésiculaire
Délai de survenue	Plutôt précoce	Plutôt retardée
Etat de la thyroïde	Souvent goitre diffus ou nodulaire	Souvent normale
Fixation de l'iode 113	Préservée	Nulle
Cartographie	Possible	Blanche
Echo-Doppler	Aspect hypervasculaire	Aspect hypoéchogène hypovasculaire
Pronostic	Régression spontanée habituelle Hyperthyroïdie prolongée possible	Régression spontanée habituelle Hypothyroïdie secondaire transitoire

Traitement	ATS ; éventuellement KCLO4	Corticoides
	Doses itératives d'iode	

Tableau 10 (19) : Mécanismes théoriques des hyperthyroïdies liées aux surcharges iodées

NB : Attention à l'interprétation des dosages hormonaux au cours d'un traitement par amiodarone

	Durée du traitement par amiodarone	
	1-3 mois	> 3 mois
T3 libre	Diminuée ou normale basse	Normale basse
T4 libre	Elevée	Normale haute ou modérément élevée
TSH	Augmentée	Normale

Tableau 11 (19): Modifications hormonales physiologiques observées sous amiodarone

b-Les traitements immuno-modulateurs : L'Interféron ; les thérapies anti-cancéreuses (inhibiteurs de tyrosine kinase):

- Tableau similaire à une **thyroïdite d'hashimoto** mais aussi comme de véritables **maladies de Basedow** avec présence d'anticorps anti récepteur de la TSH.
- Dans la grande majorité des cas : l'hyperthyroïdie est spontanément résolutive

-Les facteurs de risque : le sexe féminin ; la présence d'anticorps anti-TPO

→ Il est recommandé de les rechercher avant traitement puis de contrôler sous traitement la TSH tous les deux mois, en cas de positivité et tous les six mois, en cas de négativité.

c-Lithium : Il peut exceptionnellement se compliquer d'une hyperthyroïdie

d-Les Hormones thyroïdiennes : thyrotoxicose "factice" :

- Liée à une prise inavouée par le patient
- But amaigrissant

*La clinique : thyroïde atrophique.

*Paraclinique : la scintigraphie **confirme le diagnostic** (absence de fixation) + le dosage de la thyroglobuline, effondrée (traduisant le freinage de la glande).

6-Hyperthyroïdies gestationnelles : (Cf chapitre : Dysthyroïdies et grossesse)

7-Causes rares :

- **Les tumeurs ovariennes** (môles hydatiformes) produisant des quantités élevées d'hCG peuvent donner des hyperthyroïdies.
- **Le goitre ovarien** : signes discrets d'hyperthyroïdie, plutôt douleurs abdomino-pelviennes , métrorragies
- **Les métastases fonctionnelles des cancers thyroïdiens**
- **L'hyperthyroïdie non auto-immune familiale**: liée à une mutation germinale activatrice du récepteur de la TSH : Le caractère récidivant de l'hyperthyroïdie, son caractère familial, la négativité des anticorps thyroïdiens sont des éléments qui font évoquer le diagnostic
- **Exceptionnellement: sécrétion inappropriée de TSH**: adénome thyroïdarien ou RHT

V-Prise en charge des hyperthyroïdies :

- ✚ Le traitement de l'hyperthyroïdie avérée est indispensable en dehors de certains états thyrotoxiques transitoires afin d'éviter complications !!
- ✚ Les modalités thérapeutiques dépendent de la cause
- ✚ Les thyrotoxicoses sont habituellement traitées en ambulatoire, mais il faut identifier les situations urgentes nécessitant une prise en charge immédiate voire une hospitalisation

→ Les situations urgentes :

- Crise aiguë thyrotoxique
- Cardiothyroïdisme chez une personne âgée ou atteinte de maladie cardiaque
- Orbitopathie maligne
- Forme cachectisante du vieillard
- Maladie de Basedow évolutive chez une femme enceinte

1- Les moyens thérapeutiques :

Traitement symptomatique /Antithyroïdiens de synthèse (ATS) / Chirurgie / Iodothérapie

a- Traitement non spécifique :

***Repos physique** : éventuellement un arrêt du travail, déconseillé les activités physiques excessives.

***Bêtabloqueurs** (non cardiosélectif): le Propranolol : recommandée chez tous les patients présentant des symptômes cliniques de thyrotoxicose, surtout ceux qui présentent une **FC »90bpm**, ou ayant une **pathologie cardiaque sous-jacente**

→ **Respect des CI :**

- Asthme et bronchite chronique
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par un traitement spécifique
- Bloc auriculo-ventriculaire
- Artérite ; phénomène de Raynaud
- Rythme cardiaque inférieur à 50bpm
- Phéochromocytome non traité
- Hypotension artérielle
- Antécédent de choc anaphylactique
- En association avec les médicaments contenant de la floctafénine ou du sultopride

→ **Posologie :** 60 à 160 mg/24 heures.

***Arrêt du Tabac**

***Contraception :** efficace chez la femme jeune en âge de procréation

b-Traitement spécifique :

***Antithyroïdiens de synthèse :**

→ **Présentations :**

<u>Classe thérapeutique</u>	<u>DCI</u>	<u>Présentation</u>	<u>Posologies usuelles</u>
Dérivés du Mercapto-imidazole	Méthimazole	Cp à 5,10 et 20mg	2,5-40mg/j
	Carbimazole	Cp à 5 , 10 ; 20mg	2.5-60mg
Dérivés du thio-uracile	Propylthio-uracile	Cp à 50 mg	25-600mg/j
	Benzylothiouracile	Cp à 25mg	25-600mg/j

Tableau 12 : Les médicaments antithyroïdiennes

NB : Pas d'adaptation des doses à prévoir chez le sujet âgé ou l'insuffisant rénal

→ **Les effets secondaires :**

Majeurs : Agranulocytose, hépatites

Mineurs : rash cutanés-prurit-troubles digestifs, arthralgies...

→ **Précautions d'emploi : ATA 2016**

- ✓ Avant de débuter le traitement: NFS + Bilirubine, Transaminases
- ✓ Surveillance de la NFS tous les 10 jours pendant les 2 premiers mois
- ✓ Avertir le patient d'arrêter immédiatement le médicament s'il y a des symptômes suggérant une agranulocytose (Fièvre) ou une lésion hépatique.
- ✓ La Surveillance systématique des transaminases n'est pas recommandée.
- ✓ Si survenue d'une agranulocytose = PNN inférieure à 500/mm³ : Contre-indique la reprise ultérieure d'un traitement par ATS ≠ A différencier de la neutropénie transitoire par effet granulotoxique direct à respecter si les polynucléaires sont supérieurs à 1000/mm³.

→ La surveillance recommandée selon l'ANAES :

[illegible]

→ Autres traitements :

***Glucocorticoïdes :**

- En cas de thyroïdite subaigüe ou en association avec l'iode dans les protocoles de préparation rapide

*** Iode stable :**

-Utilisé en complément du traitement médical dans les hyperthyroïdies graves ou en préparation à la chirurgie. Un phénomène d'échappement survient après huit à dix jours de traitement.

***Lithium:** indiqué

-Préparation à la chirurgie si intolérance aux ATS

-Pour potentialiser l'iode radioactif ou l'action des ATS

-Enfin en cas de leuco-neutropénie liée aux ATS car le lithium favorise l'hyperleucocytose

***Cholestyramine :**

-En association aux ATS, elle peut être proposée dans les hyperthyroïdies graves pour son effet de chélation des hormones thyroïdiennes dans la circulation entéro-hépatique .

****La chirurgie :**

-Patient en euthyroidie biologique

-Thyroïdectomie totale+++

-**Risque** : d'hypocalcémie, de paralysie récurrentielle, hématome suffocant en post-opératoire

****L'irathérapie :**

***préparation ?**

-Les b-bloqueurs : envisagés même chez les patients asymptomatiques à risque accru de complications liées à l'aggravation de l'hyperthyroïdie (patients âgés et les patients avec des comorbidités) → Envisager même la reprise des ATS 3-7 jours après l'irathérapie .

***Comment l'administrer ?** Une activité suffisante d'Irathérapie devrait être administrée en fonction de l'étiologie de l'hyperthyroïdie.

***Contre-indications :**

<i>Relatives</i>	<i>Absolues</i>
*Incontinence urinaire *Dialyse *Goitre compressif *Orbitopathie sévère et/ou active * Projet de grossesse dans les 2 ans suivant le traitement	*Grossesse ou projet de grossesse dans les 4-6 mois *Allaitement *Nodule thyroïdien suspect *Incapacité du patient à suivre les règles de radio protection

***Que faire en cas de persistance de l'hyperthyroïdie après irathérapie?**

-Si elle persiste au-delà de 6 mois après la thérapie RAI : une 2^{ème} irathérapie est suggérée.

-Chez certains patients avec une réponse minimale de 3 mois après le traitement : une RAI supplémentaire peut être envisagée.

***Mesures de Radioprotection :**

- Test de grossesse de moins de 72H chez toute femme en âge de procréer
- Allaitement interrompu au moins 4 semaines avant I131 et définitivement
- Contraception efficace pour une durée de 6 mois
- Limiter le contact avec les enfants et femmes enceintes

3-Les indications thérapeutiques :

a-Maladie de basedow :

***Traitement médical :** Est indiquée au cours de la première poussée de la maladie, si le goitre est modéré avec ou sans signes oculaires.

→ Il est basé sur le Carbimazole ou le Thiamazole préférés au PTU sauf en cas de grossesse

→ Modalités du traitement selon SFE 2016 :

- ✚ La dose de Carbimazole 40 mg/j ou Thiamazole 30mg/j si $LT4 > 3-4$ * la normale
- ✚ Sinon : Carbimazole 20-30 mg/j ou Thiamazole 15-20 m/j
- ✚ Si hypothyroïdie sous ATS : garder la même dose d'ATS + substitution par la L thyroxine

→ Surveillance : (SFE+ ATA 2016)

- ✚ $LT4$ et/ou $LT3$ chaque mois → euthyroïdie
- ✚ TSH infranormale un mois après euthyroïdie → TSH / 2 mois
- ✚ TSH/ 2 mois si traitement par dose adapté
- ✚ TSH/4 mois si traitement combiné
- ✚ Dosage des Ac anti récepteurs TSH à la fin du traitement et avant arrêt de traitement (ETA 2018)

→ La durée du traitement est de 12 à 18 mois : arrêt de traitement si Taux normaux de TSH et TRAK (ETA 2018)

→ Si persistance d'un taux élevé de TRAK : continuer le traitement et faire le dosage des TRAK 1 an après ou opter pour une irathérapie ou chirurgie (ETA 2018)

***Facteurs prédictifs de rechutes :**

- ✓ sexe masculin
- ✓ Tabagisme
- ✓ Absence de réduction du volume du goitre
- ✓ TRAK +++

→ Si guérison : Fenêtre thérapeutique et surveillance prolongée par TSH annuel.

****Traitement chirurgical :**

Consiste à la thyroïdectomie totale après obtention de l'euthyroïdie par les ATS, elle est indiquée en cas de :

- Risque de récurrence élevé :
 - ✓ Goitre volumineux et son augmentation sous traitement.
 - ✓ Tabagisme.
 - ✓ Importance de la thyrotoxicose biologique initiale.
 - ✓ Importance initiale du taux des anticorps des récepteurs de la TSH et leur persistance après arrêt du traitement médical.
- Goitre comporte un ou plusieurs nodules suspects
- Projet de grossesse

*****Irradiation par Iode 131 :**

→Indications :

- *Femmes qui planifient une grossesse à l'avenir dans plus de 6 mois après irradiation
- *Les hormones thyroïdiennes doivent être normale ou ne dépassant pas 2* la normale
- *Les personnes atteintes de comorbidités
- *Contre-indication aux ATS
- *Absence d'obtention de l'euthyroïdie par les ATS

N.B : si atteinte oculaire, il faut commencer une corticothérapie à la dose de 0,4 à 0,5 mg/kg/j débutée juste après l'iode 131 et prolongée durant 03mois.

******Indications particulières :**

* **Sujet cardiaque et âgé** : traitement radical (Irradiation)

* **Atteinte oculaire : Arrêt du tabac**

- *Traitement médical* : ATS à forte dose + supplémentation par l'éuthyroïdie, permet l'obtention de l'euthyroïdie tout en évitant l'hypothyroïdie, ce qui peut améliorer l'état orbital.
- *L'iode 131 est susceptible d'aggraver l'orbitopathie*, si atteinte modérée : Irradiation (les doses administrées sont comprises entre 80 et 120 Gy) + corticothérapie (per os en cures brèves de 6 à 10 semaines, à doses dégressives en commençant par 0,8 à 1,2 mg/kg/j d'équivalent prédnisone)
- *Traitement chirurgical* : à éviter, mais peut être indiqué à distance de la phase aiguë.

→L'orbitopathie simple nécessite de petits moyens : collyres protecteurs, port de verres teintés, et il est conseillé de dormir avec la tête surélevée ; prismes en cas de diplopie.

→L'orbitopathie maligne nécessite une décision thérapeutique en milieu spécialisé :

- Corticothérapie à forte dose (1 à 2 mg/kg) puis dose dégressive : le traitement peut être initié par des bolus de corticoïdes IV
- Radiothérapie orbitaire
- Chirurgie de décompression

- Chirurgie plastique et reconstructive en cas de séquelles importantes et après l'épisode inflammatoire.

*** Enfant et adolescent :**

- Prolonger le traitement médical jusqu'à 11 ans
- Chirurgie ou irathérapie en cas d'intolérance aux ATS ou mal observance ou projet de grossesse.

***En cas de grossesse : (Cf Chapitre dysthyroidies et grossesse)**

b. Goitre multi-nodulaire toxique et adénome toxique:

➔ **Chirurgie:** thyroïdectomie totale, et elle est indiquée dans les cas suivants :

- Sujet jeune ou d'âge moyen, en bon état général, sans contre-indications opératoires.
- Goitre volumineux ou nodule volumineux
- Patient âgé avec goitre volumineux, sans Contre-indications opératoires.
- Présence de signes de compression.
- Goitre endothoracique.
- Nodule suspect d'un carcinome

➔ **La surveillance postopératoire se fonde sur :**

	Bilan mensuel		Bilan trimestriel			Bilan semestriel		Bilan annuel		Bilan à 3 ans		Bilan à 5 ans	
	Date		Date			Date		Date		Date		Date	
Bilan clinique	Signes de dysthyroïdie / dhypocalcémie		Signes de dysthyroïdie			Signes de dysthyroïdie		Signes de dysthyroïdie		Signes de dysthyroïdie		Signes de dysthyroïdie	
	Poids		Poids			Poids		Poids		Poids		Poids	
	Pouls		Pouls			Pouls		Pouls		Pouls		Pouls	
	TA		TA			TA		TA		TA		TA	

Bilan para-clinique					TSHus			TSHus			TSHus			TSHus	
	LT4				LT4										

C- Traitement des thyroïdites : Qu'elles soient d'origine virale, infectieuse ou auto-immune,

- ✓ **Les ATS sont inefficaces**
- ✓ Les bêtabloquants associés en cas de symptomatologie douloureuse à des AINS++
- ✓ Les corticoïdes sont réservés aux formes résistantes.

D-Hyperthyroïdies induites par l'Amiodarone :

-Dans le type 1: les ATS à fortes doses recommandés en première intention, arrêt de l'amiodarone

-Dans le type 2 : Les ATS sont inefficaces ; traitement relève d'une corticothérapie (0,7 mg/kg par jour) à majorer en cas d'inefficacité ou d'hyperthyroïdie importante à 1,2 mg/kg par jour

➔ **En cas d'échec : recourir à la thyroïdectomie totale, chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire**

e-Hyperthyroïdie induite par Les thérapies ciblées :

- ✓ Un traitement de la thyrotoxicose en présence d'une symptomatologie clinique : les β -bloquants (non cardio-sélectifs) sont le traitement de choix en absence de contre-indication.
- ✓ L'utilisation d'anti-thyroïdiens de synthèse n'est pas recommandée en dehors du diagnostic de maladie de Basedow.

f-Traitement des formes compliquées :

***PEC de la cardiomyopathie :**

➔ **Troubles du rythme cardiaque sans insuffisance cardiaque:**

-Anticoagulants à dose curative: systématique (risque thromboembolique)

- β -Bloquants : Le propranolol est le traitement de choix

➔ **Aggravation d'une insuffisance coronaire :** β Bloquants

➔ **Insuffisance cardiaque :**

-Digitalo-diurétique et vasodilatateurs

- β B: surveillance de la tolérance myocardique

-Anticoagulants : en cas de trouble du rythme et/ou insuffisance cardiaque globale

****Crise aiguë thyrotoxique : (Cf : Les urgences en Endocrinologie)**

J-L 'hyperthyroïdie infra-clinique : Qui et Quand faut-il traiter?

ETA :

Facteurs	TSH <0.1MUI/L	TSH(0.1-0.5 MUI/L)
Age sup à 65	Oui	Envisager traitement
Age inf à 65 avec comorbidités		
Cardiopathie	Oui	Envisager traitement
Ostéoporose	Oui	Non
Ménopause	Envisager traitement	Envisager traitement
Symptômes d'hyperthyroïdie	Oui	Envisager traitement
Age< 65, asymptomatique	Envisager	Non

ATA: Traitement dépend de l'étiologie, même stratégie adopté pour les hyperthyroïdies avérées

Conclusion :

L'hyperthyroïdie : pathologie Fréquente : Conséquences potentiellement graves

Le diagnostic de certitude =l'exploration hormonale

-Traitement : indispensable, en dehors de certains états thyrotoxique transitoires

Conduite à tenir devant une hypothyroïdie

I-Introduction :

-L'**hypothyroïdie** : Ensemble des manifestations liées à un déficit en hormones thyroïdiennes par **atteinte primitive de la glande thyroïde** ou **atteinte hypothalamo-hypophysaire**

II-Diagnostic positif :

1-Clinique :

a-Contexte évocateur :

- ATCD de chirurgie thyroïdienne, traitement/ ATS, iatrogénie.
- ATCD de goitre, PEAI, pathologie hypothalamo-hypophysaire.
- Trisomie 21, syndrome de Turner.
- Prise médicamenteuse : Interféron, Sels de lithium, Amiodarone (cordarone*) ou tout autre médicament contenant de l'iode.
- Facteur déclenchant : Episode infectieux, prise d'iode
- Habitus : Zone d'endémie goitreuse ; prise alimentaire

b-Signes cliniques évocateurs : sont en fonction de la profondeur, de l'ancienneté et de l'origine de l'hypothyroïdie

*Signes cutanéomuqueux et phanériens :

Peau : pâle ou jaunâtre, sèche, froide.

- Infiltration ne prenant pas le godet : paupières, le dos de la main et les pieds.
- **A un stade évolué**: myxoedème, infiltration mucoïde, ferme, visage bouffi et doigts boudinés.

Muqueuses : Macroglossie, une rauçité de la voix, d'un ronflement nocturne et d'une hypoacousie.

Phanères : Epaissement et fragilisation des ongles ; Cheveux secs et cassants.

- Raréfaction des sourcils = « signe de la queue du sourcil »
- Dépilation axillo-pubienne dans les formes évoluées.

*Syndrome d'hypo-métabolisme :

- Ralentissement et asthénie** : physique, psychique et sexuelle
- Métabolisme général** : Frilosité, tendance à l'hypothermie et perte de la sudation
- Signes digestifs** : Anorexie contrastant avec la prise pondérale, Constipation+++ ; Risque de lithiase biliaire par hypotonie

*Signes Cardio-vasculaires : facteur pronostic+++

- Bradycardie sinusale, TA normale ou ↗, bruits du cœur assourdis.

-**Signes de péricardite** : frottement, assourdissement des bruits de cœur, signes de tamponnade...

- **Insuffisance coronaire**

➔ **ECG** : Microvoltage, troubles de repolarisation (ondes T aplaties ou inversées, s/s décalage ST)

***Signes neuromusculaires :**

- **Atteinte musculaire** : myopathie thyroïdienne :

- Atrophie des masses musculaires
- Crampes et myalgies fréquentes ; Signes du Tabouret + : déficit moteur proximal

- **Atteinte neurologique** :

- Ralentissement des ROT, Polyneuropathies sensitivomotrices diffuses
- Compression du nerf médian (Sd du canal carpien), nerf cubital (Sd du canal de Guyon)
- Baisse de l'audition: atteinte du nerf cochléaire.
- Atteinte nerveuse centrale :Sd démentiel.

***Signes ostéo-articulaires** : Tendinites Achille, arthrite aiguë (goutte) et hyperlaxité articulaire.

***Signes endocriniens d'accompagnement :**

- Homme : impuissance sexuelle.
- Femme : spanioménorrhée, stérilité, aménorrhée, galactorrhée/ hyperprolactinémie fonctionnelle
- **Atteinte de la fonction surrénalienne, diabète...** : pathologie auto-immunes

c-Complications révélatrices:

*Coma myxœdémateux : (Cf : Chapitre : Les urgences endocriniennes)

*Complications cardiovasculaires

*Syndrome d'apnées du sommeil:+++

2- les examens complémentaires :

***Eléments de présomption:**

- Dyslipidémie : ↗ CT et LDLc, +/- ↗des TG
- Hyperuricémie
- ↑des enzymes musculaires (↗des CPK)
- Hyperprolactinémie (stimulation des C lactotropes par défreinage de la TRH)
- Anémie : Normochrome normocytaire (diminution de l'érythropoïèse)
- Hyponatrémie de dilution
- Hypoglycémie
- hypocalciurie
- Radio du thorax et écho cardiaque : cardiomégalie + épanchement péricardique

****Eléments de certitude :**

- **TSH** : *Augmentée* : Hypothyroïdie périphérique
Normale ou basse dans l'hypothyroïdie centrale.
- **T4 libre** : *Basse* : hypothyroïdie patente
Normale : hypothyroïdie fruste ou infra-clinique.

- Dosage de T3 n'a pas d'intérêt pour le diagnostic

→ Attention aux pièges diagnostiques :

- Une $\nearrow$ modérée de TSH → sous TTT par antagonistes dopaminergiques (métoclopramide), les neuroleptiques, agoniste α_2 adrénergiques (clonidine), artefacts dans les dosages, insuffisance rénale
- Le syndrome de basse T3 : $\downarrow$ LT3 isolée : chez les personnes âgées ou atteintes de maladie sévère aiguë ou chronique (insuffisance rénale, hépatique)
- TSH normale (ou diminuée) et baisse de la T4L : maladie générale sévère (syndrome de basse T4-basse T3), perfusion de dopamine ou dobutamine, corticoïdes à doses massives ou syndrome de Cushing sévère, syndrome dépressif, grossesse.

III-Diagnostic étiologique :

1-Bilan orientation étiologique:

-Anticorps: Acs anti-thyroperoxydase (AC anti-TPO) ; ACs anti-thyroglobuline (AC anti-TG)

-Echographie cervicale

**En cas de suspicion d'une hypothyroïdie centrale :

- La recherche d'autres déficits endocriniens s'impose (**déficit corticotrope+++**)
- Bilan morphologique : IRM HH
- Le test au TRH ne constitue pas une aide au diagnostic

2-Principales étiologies:

a- Les hypothyroïdies primaires : (95%) TSH $\uparrow$, LT4 $\downarrow$

Hypothyroïdie avec loge thyroïdienne vide	Hypothyroïdie avec goitre
-Thyroidites auto-immunes atrophiantes : ○ Post-ménopausiques+++ ○ A distance des accouchements -Suites : ○ Des thyroidectomies ○ Des traitements radio-isotopiques -Hypothyroïdie congénitale par : ○ Athyreose ○ Ectopie -Etat de résistance à la TSH	-Thyroidites : ○ De Hashimoto ○ Sub-aigue de De Quervain et par surcharge -Médicaments ++ : ATS ; Lithium , amiodarone , cytokines -Carence en Iode -Surcharge iodées -Syndrome néphrotique -Anomalies congénitales de la biosynthèse hormonale

Tableau 12 : Principales causes d'hypothyroïdies

b- Les hypothyroïdies centrales ou secondaires: TSH↓ou N :

- Cliniquement moins sévère que l'hypothyroïdie périphérique.
- Il n'y a pas d'infiltration myxoédémateuse, Pas de goitre

***Origine hypothalamique :**

- Causes anatomiques : Dysplasie congénitale, néoplasique, vasculaire, traumatique, infiltrative (histiocytose, sarcoidose, hémochromatose)
- Post-irradiation ou post-chirurgicale
- Causes fonctionnelles ou psychogènes.

***Origine hypophysaire :**

- Tumeurs hypophysaires ; Séquelles chirurgie ou radiothérapie d'adénomes hypophysaires ou tumeurs cérébrales
- Causes vasculaires : syndrome de Sheehan
- Hypophysites AI.

IV-Prise en charge thérapeutique :

1-Objectifs :

- Rétablir l'euthyroïdie clinique et biologique
- Éviter un surdosage (iatrogénique Thyrotoxicose), en particulier chez les personnes âgées.

2-Moyens :

***Les hormones thyroïdiennes :**

Molécules (DCI)	Non commercial	Galéniques et dosages	Modalités de prescription
Lévothyroxine	Lévothyrox®	- Cp de 25,50, 100 (disponibles au Maroc) ; 75, 125, 150, 175, et 200ug - Goutte : 1 goutte = 5ug	- Prise unique, le matin à jeun, à distance de toute alimentation (au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner). → Certains auteurs proposent une prise plutôt le soir avant le coucher. - Prise de façon séparée de 4h des autres médicaments (sulfate de fer, carbonate de calcium, traitement oestrogénique...)
Liothyronine	Cynomel®	Cp de 25ug	- 2 à 3 prises quotidiennes.

Liothyronine 25ug et Lévothyroxine 100ug	Euthyrat[®]	CP	-Pas de prescription routinière ➔Peut être utilisé en cas d'une suspicion d'allergie à un excipient de préparations standard d'hormones thyroïdiennes

Tableau 13 : Les hormones thyroïdiennes

3-Indications:

***Hypothyroïdie récente chez un sujet jeune :**

-Dose : 1,5 à 1,8µg/kg/j elle est atteinte par paliers de 12,5 à 25 µg

➔ On peut commencer d'emblée par la dose pleine

***Hypothyroïdie chez un sujet âgé et/ou coronarien (supposé ou connu):**

- TTT progressif instauré en milieu hospitalier

➔La posologie initiale de lévothyroxine est de 12,5 µg/j et l'augmentation se fait par paliers de 15 jours à 3 semaines (voire plus longs) de 12,5 µg.

- Surveillance clinique et ECG

- Utilité des β bloquants.

***Chez la femme enceinte : (Cf chapitre : Dysthyroidies et grossesse)**

***Hypothyroïdies par surcharge iodée :**

- Prescription de LT4 en cas d'amiodarone si l'arrêt est impossible.

- Prescription transitoire de LT4 en attendant la désaturation iodée si hypothyroïdie patente.

***Hypothyroïdie fruste:**

➔Les patients porteurs d'une HIC, avec des concentrations 5-9 mU / L : le traitement est indiqué si :

- ✓ Goitre
- ✓ Des anticorps antithyroïdiens positif
- ✓ Dyslipidémie
- ✓ Risque cardiovasculaire
- ✓ Grossesse ou désirant une grossesse

-Patients de plus de 65 ans : on ne traite que si la concentration de TSH $\geq$ 7 mU / L

-Patients de plus de 85ans : Absence de traitement.

➔Les patients présentant avec des concentrations sériques de TSH $\geq$ 10 mU / L : Le traitement est indiqué.

→ Les modalités:

- ✓ Il n'y a pas de consensus
- ✓ Généralement on commence par des doses faibles de 25µg/j
- ✓ Chez les patients porteurs d'une cardiopathie, on débute par une dose de 12,5µg/j et on augmente progressivement, avec une surveillance étroite.

*Hypothyroïdie d'origine haute :

- ✓ Corriger une éventuelle insuffisance corticotrope avant de débiter la substitution thyroïdienne **sous peine de provoquer une ISA**
- ✓ La posologie moyenne utile se situe entre 1.2-1.6 µg/kg/jour.
- ✓ Les besoins en lévothyroxine augmentent avec certains traitements associés : estrogènes, hormone de croissance

*Hypothyroïdie profonde :

-Substitution progressive 12,5ug/J à ↑/paliers de 25ug/3-4 semaine

* Chez l'enfant:

- ✓ Le traitement est urgent, surtout en période néo-natale.
- ✓ lévothyroxine à une dose de 10-15 ug / kg / j initié dès que le dépistage du nouveau-né est positif.
- ✓ la surveillance avec une TSH ; LT4 doivent être effectués tous les 1 à 2 mois pendant la première année de vie avec une fréquence décroissante.

*Traitement des complications:

-Coma myxoédémateux: urgence thérapeutique (Cf chapitre : urgences endocriniennes)

-Cardiovasculaires:

- Insuffisance coronaire: bilan + TTT cardiopathie ischémique
- Péricardite compressive: TTT en urgence

4)-Surveillance du traitement :

-En cas d'hypothyroïdie avérée :

	Clinique	Biologie
Hypothyroïdie périphérique	-Rechercher des signes d'intolérance ou de sous-dosage et de surdosage -ECG : systématique avant chaque ↑ des doses chez les sujets fragiles.	-LT4 puis TSH après normalisation -TSH : après 2 mois min après chaque modification de dose -Puis TSH/ 6 mois puis annuelle une fois l'objectif est atteint
Hypothyroïdie centrale		Dosage de la LT4 : tous les 6-8 sem jusqu'à normalisation puis suivi annuel

		-En cas de suspicion de surdosage : Dosage de la TSH , LT3 ; LT4

-En cas d'hypothyroïdie infra-clinique :

-Objectif:

- chez la plupart des adultes: TSH sérique stable dans la plage de référence.
- Pour les patients âgés (> 70-75 ans): une TSH sérique entre 1-5 mU / l

-Surveillance :

	Clinique	Biologie
En cas de traitement substitutif	-Rechercher des signes d'intolérance ou de sous-dosage et de surdosage -ECG : systématique avant chaque ↑ des doses chez les sujets fragiles.	-TSH : 2 mois après instauration de traitement -Puis TSH/ 3-4 mois ➔ Si pas d'amélioration : arrêt de traitement
En cas d'abstinence thérapeutique	signes d'hypothyroïdie	TSH/6 mois pendant les 2 premières années puis annuelle

Conclusion :

-De symptomatologie peu bruyante, les hypothyroïdies sont reconnues tardivement bien que leur diagnostic biologique soit simple.

Le traitement de l'hypothyroïdie repose sur la lévothyroxine à visée substitutive, avec un suivi de la TSH à 8-12 semaines jusqu'à obtention de l'euthyroïdie puis un suivi annuel.

Protocole de prise en charge de troubles liés à la carence iodée

I-Introduction :

- Les carences en iode : Problème de santé publique dans les pays en voie de développement responsable d'endémie goitreuse et de crétinisme.
- La mise en place des mesures prophylactiques : Enjeu de la santé publique.

II-Conséquences de la carence en iode :

1-Clinique :

- Le goitre endémique** : dans les zones de carence en iode , se complique à long terme de compression ; thyrotoxicose et rarement cancer.
- **Chez la femme enceinte** : répercussions très graves sur l'enfant (mortalité fœtale et périnatale, retard de développement mental, crétinisme).

Foetus	Enfant / Adolescent	Adulte
Avortements	Mortalité infantile	Goitre et complications
Morts-nés	Goitre	Hypothyroïdie
Augmentation de la mortalité périnatale	Hypothyroïdie	Retard mental
Anomalies congénitales	Retard de développement mental et physique	Trouble de la fertilité
Crétinisme neurologique	Performance scolaire diminuée	
Crétinisme myxoedémateux		

Tableau 14 : Récapitulatif des conséquences de la carence iodée

- Le crétinisme** : comprend une surdimutité et un retard mental qui commence dès les premiers mois ; deux formes:
- ✓ **Crétinisme neurologique** : Retard mental profond ; La démarche trainante ; Incapacité de contrôle des mouvements ; Goitre (hypothyroïdie).

- ✓ **Crétinisme myxœdémateux** : Pouls filant , Visage bouffi , Peau épaissie , Retard de croissance marqué

2-Paracliniques :

➔ Dosage de la TSH et les hormones périphériques T4 et T3 :

- ✓ Augmentation de la TSH.
- ✓ Baisse de la concentration sérique de la T4.
- ✓ Maintien de la concentration sérique de la T3.

Profil Biologique	T3 Libre	T 4 Libre	TSH
Hypothyroïdie Compensée	Normale/ susnormale	Abaissée	Élevée
Hypothyroïdie Non Compensée	Abaissée	Très abaissée	Très élevée

Tableau 15 : L'évolution du statut biologique en zone d'endémie goitreuse

➔ On peut mesurer le taux de captage de l'iode 131 radioactif pour évaluer "l'avidité" de la thyroïde pour l'iode : En cas d'hypothyroïdie, (plus de 90% de l'iode vont être captés).

III-Classification du degré de gravité de la carence en iode:

Stade	Goitre	Clinique Hypothyroidie	Crétinisme	Prévalence moyenne du goitre	Taux médian d'iodurie (ug/dl)	Nécessité de traitement
I.Léger	+	0	0	10-30%	3.5-5	importante
II.modéré	++	+	0	10-30%	2-3.5	Urgente
III.sévère	+++	+++	++	10-30%	Inf à 2	Très urgente

Tableau 16 (24) : Gravité des TDCI et nécessité de les corriger adopté de l'OMS 1994

IV- La prévention des troubles dus à la carence iodée :

a-Buts:

- Prévenir les atteintes du SNC
- Assurer une couverture durable en iode

b-Moyens et indications:

- ✓ **Les conseils diététiques ou nutritionnels** : consommation des poissons marins, crustacés, œufs, utilisation du sel iodé sont insuffisants pour couvrir les besoins en iode au cours de la grossesse

Aliments	Teneur en iode
Algues	20 à 50ug/100g
Fruits de mer	40 à 320ug/100g
Poissons marins	25 à 75ug/100g
Œufs	30/50 ug/100g
Viande	2-7ug/100g
Céréales	8 ug/100g
Fruits et Légumes	2 à 5ug/100g
Eau potable	2 à 3 ug/l
Lait	Variable selon la saison et la région : 12 ug/100g(2,8 -25,8)

Figure 10 (18) : Principaux aliments riche en iode

- ✓ **Iodation du sel (USI)**: la principale stratégie recommandée (+++)
- ✓ **L'enrichissement d'autres véhicules** : (par exemple le pain : iodure de potassium).
- ✓ **Les méthodes de supplémentation médicamenteuse** comprennent :
 - ✚ **l'huile iodée (Lipiodol® UF)** :
 - ❖ Forme injectable: (IM: 1ml=480 mg d'iode)
 - ❖ Forme orale : Lipodol 190 mg, capsule molle

Population	Huile iodée PO une fois par an (capsule à 190 mg d'iode)
Enfant de moins d'un an	1 capsule
Enfant de 1 à < 6 ans	2 capsules
Enfant de 6 à 15 ans	3 capsules
Femme enceinte ou allaitante ou en âge de procréer	2 capsules

Tableau 17 (18) : Supplémentation de la carence iodée par de l'Huile iodée (d'après l'OMS)

➔ Les doses utilisées en curatif (dose unique) et en préventif sont les mêmes.

✚ **Lugol 1%** : 5 à 10 gouttes par jour.

+ Iodure de potassium.

+ Compléments vitaminiques (contenant de l'iode) : YODOCEFOL : (iodure : 200 ug /acide folique : 400 ug et vitamine B12 : 2ug) : 1cp/jr utilisé chez la femme enceinte

➔ Chez la femme enceinte :

- ✓ Apport en iode recommandé : 200- 250 µg/j en moyenne (<500 µg/j)
- ✓ Une dose unique, annuelle ou au début de la grossesse d'huile iodée (400 mg par voie orale ou parentérale Ou
- ✓ Une supplémentation quotidienne par des comprimés d'iodure de potassium ou (100 µg/j chez les femmes en âge de procréer, 200 µg/j chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement).

V-Traitement des complications :

1-Hypothyroïdie :

- ❖ Opothérapie substitutive
- ❖ Urgence thérapeutique chez le nouveau né: 10 à 15 ug /kg/jr ; Adulte : 1,2 à 1,6 ug /kg/j

2- Goitre:

- ❖ Surveillance: goitre simple, non compliqué
- ❖ Ttt chirurgical : volumineux goitre, compressif, GMHN

3- crétinisme : Soutien scolaire, Programme de réadaptation sociale

Conclusion :

-La carence iodée est la cause la plus importante du retard mental **POTENTIELLEMENT EVITABLE.**

-Bénéfices attendus de la supplémentation sont largement supérieurs aux risques d'induire une dysthyroïdie.

Les néoplasies thyroïdiennes

I-Introduction :

-Les cancers de la thyroïde : rares (1% des cancers) ; cancers endocriniens les plus fréquents , à prédominance féminine.

-Ils présentent des aspects cliniques et évolutifs variés selon leur origine histologique.

II- Classifications anatomo-pathologiques des cancers thyroïdiens :

Tumeurs thyroïdiennes malignes de la thyroïde selon la classification de l'OMS (2004).		
Tumeurs épithéliales	Carcinome vésiculaire	Carcinome vésiculaire à invasion minime Carcinome vésiculaire largement invasif Carcinome vésiculaire à cellules claires Carcinome vésiculaire oncocytaire
	Carcinome papillaire	Microcarcinome papillaire Carcinome papillaire à forme vésiculaire Carcinome papillaire à cellules hautes Carcinome papillaire sclérosant diffus Carcinome papillaire oncocytaire
	Carcinome peu différencié	Carcinome insulaire Carcinome trabéculo-vésiculaire
	Carcinome indifférencié ou anaplasique	
	Carcinome médullaire	Sporadique Familial
	Mixtes, papillo-vésiculaires et médullaires	
	Autres tumeurs épithéliales	Thymome Tératome Carcinome épidermoïde Carcinome muco-épidermoïde
Tumeurs non épithéliales	Lymphomes Sarcomes Paragangliome	
Métastases intrathyroïdiennes	Mélanome Adénocarcinome rénal Adénocarcinome mammaire Adénocarcinome pulmonaire	

Tableau 18 (9): Classification OMS (2004) des tumeurs thyroïdiennes malignes de la thyroïde

Nouvelle classification OMS 2017 :

⇒ **2 nouveaux chapitres.**

• **Tumeurs d'architecture vésiculaire:**

✓ **FT-UMP** (Follicular tumor of uncertain malignant potential)

✓ **WDT-UMP** (Well differentiated tumor of uncertain malignant potential)

✓ **NIFTP** (Non invasive follicular thyroid néoplasm with papillary nuclear features)

- **Carcinome oncocytaire**

➔ **2 nouvelles variantes:**

- Variante du carcinome papillaire : micropapillaire et en clou de tapissier
- Carcinome vésiculaire (forme en capsulée avec angio-invasion)

III-Cancers différenciés de la thyroïde :

1-Démarche diagnostique :

a-Circonstances de découverte :

-Nodule thyroïdien : Principal mode de révélation.

➔ **En faveur de malignité :**

- Age inférieur à 16 ans ou supérieur à 65ans
- Sexe masculin
- Hérédité de carcinome papillaire (Plus de 2 sujets dans la famille) d'épithélioma médullaire ou de NEM2
- Coïncidence de maladie de Cowden ; de polyadénomatose colique familiale isolée ou dans le cadre du syndrome de Gardner, de complexe de Carney , de maladie de Von Recklinghausen
- Antécédent d'irradiation cervicale
- Nodule récemment apparu ou rapidement évolutif
- Nodule dur, irrégulier ou fixé
- Paralysie récurrentielle
- Adénopathie proximale

-Découverte fortuite sur une pièce de thyroïdectomie

-Adénopathie cervicale

- Modification d'un goitre ancien souvent multi-nodulaire.

-Métastase à distance : pulmonaire ou osseuses.

b-Examens para-cliniques:

 **Echographie cervicale :**

➔ **En faveur de la malignité du nodule :**

- **Caractère solide et hypoéchogène du nodule**
- **Limites floues et festonnées**
- **Effraction capsulaire**
- **Envahissement des structures adjacentes**
- **Disparition de la mobilité lors de la déglutition**
- **Diamètre antéropost sup au diamètre transverse**

- **Micro calcifications**
- **Macro calcifications périphériques**
- **Vascularisation de type IV (Hyper vascularisation nodulaire exclusive ou prédominante)**
- **Index de résistance vasculaire élevé**
- **Index de dureté élevé en élastographie**

➔ ADP : chaînes gg cervicales.

➔ Guide cytoponction (**La classification TIRADS**)

Cytoponction :

- Aiguille fine : 25G ou 27G.
- Faire plusieurs « aller-retour » dans le nodule.
- Guidage échographique : Nodules non-palpables / Adénopathies suspectes
 - Cibler la partie charnue du nodule
 - Éviter parties kystiques ou nécrotiques au centre

Ponction: - Faux + : < 5% - Faux – : < 5%
 - Sensibilité : 83% - Spécificité : 92%

Elle dépend de l'expérience de l'opérateur et du cytologiste.

➔ **L'élastographie a pour but de mesurer la dureté du nodule.**

➔ **L'avènement des techniques de séquençage à haut débit facilite la recherche d'anomalie moléculaire sur le produit de cytoponction d'un nodule thyroïdien.**

	Risque de malignité BETHESDA 2009	Risque de malignité BETHESDA 2017	Attitude thérapeutique
Non diagnostique ou non satisfaisant	1-4%	5-10%	Refaire la FNA et l'échographie
Bénin	0-3%	5-10%	Surveillance clinique , refaire la FNA
Atypies de significations indéterminées	5-15%	10-30%	Refaire FNA, test moléculaire ou lobectomie
Néoplasme à cellules folliculaires/à cellules de Hurthel	15-30%	25-40%	Test moléculaire ou lobectomie
Suspect de malignité	60-75%	10-30%	Test moléculaire ou lobectomie
Malin	97-99%	97-99%	Thyroïdectomie totale ou lobectomie

Tableau 19 (42) : risque de malignité selon la classification BETHESDA et attitude thérapeutique

 Autres:

- TSHus: Pour éliminer une dysthyroïdie
- Ac anti-TPO: pour éliminer une thyroïdite
- Scintigraphie : si hyperthyroïdie

C-Bilan d'extension : Radio pulmonaire ; Echo abdominale ; Scintigraphie osseuse

d-Starification de risque de la tumeur : Concepts de «risque» en cancer de la thyroïde:

- La mortalité (stade TNM ou Macis...) :

T1	≤ 2cm intra thyroïdien
T2	>2cm et ≤ 4 cm intra thyroïdien
T3	>4 cm ou avec extension extra thyroïdienne minime (Muscle SCM . tissu mou péri thyroïdien
T4a	Extension extra thyroïdienne (peau ; larynx ; trachée ; œsophage ; nerf récurrent)
T4b	Extension extra thyroïdienne (aponévrose pré vertébrale ; VX médiastinaux , artère carotidienne)
N1a	Métastase niveau VI (pré trachéaux et para trachéaux)
N1b	Autres compartiments (homo ou controlatéral ; bilatéral , médiastinal supérieur)
MX	Evaluation ganglionnaire insuffisante
M0	Pas de métastase
M1	Métastase
Stade : Age < 45 ans	Age > 45 ans
I M0	T1N0M0
II M1	T2N0M0
III	T3N0M0 ou T1-3 N1a M0
IV	A : T4a ou N1b
	B : T4b
	C : M1

Tableau 20 (38): Classification TNM des cancers différenciés de la thyroïde (UICC 6ème édition)

- La récurrence (stade de récurrence selon l'ATA 2015) :

❖ **Risque FAIBLE de rechute ≤5%:**

- **Carcinome papillaire classique** avec tous ces éléments suivants: R0, M0, pas d'invasion locorégionale, pas de type histologique agressif, pas de fixation extra-thyroïdienne si irathérapie, cliniquement N0 ou bien **N1 <5 (<0,2cm)**
- **Papillaire dans sa variante folliculaire, encapsulé, intra- thyroïdien**
- **Folliculaire bien différencié intra- thyroïdien avec invasion capsulaire et/ou invasion vasculaire minime**

- Microcarcinome papillaire intra-thyroïdien, uni ou multifocal, avec BRAF+

❖ **Risque INTERMÉDIAIRE >5% et ≤ 20% :**



- Invasion microscopique aux tissus péri-thyroïdiens
- Histologie agressive: haute cellules, sclérosant)
- Papillaire avec invasion vasculaire
- **N1 clinique ou bien > 5 pathologiques mais < 3 cm**
- **Micro-carcinome multifocal avec extension extra-thyroïdienne et BRAF+**

❖ **Risque ÉLEVÉ >20% :**

- Invasion macroscopique aux tissus péri thyroïdiens
- Résection incomplète
- Métastase à distance
- Tg post op suggérant une métastase à distance
- **N1 (anapath) dont une > 3 cm**
- **Carcinome folliculaire avec invasion vasculaire extensive**
- **Papillaire > 1 cm , TERT + ou BRAF +**

- **NIFTP (Nouvelle entité) :**

Le néoplasme thyroïdien folliculaire non invasif avec des caractéristiques nucléaires de type papillaire (NIFTP) : 10 à 15 % des cancers de la thyroïde ; ne devrait plus être considéré comme un cancer de la thyroïde (potentiel de malignité extrêmement faible → Pas de traitement par l'iode radioactif)

-NB : L'ATA ne recommande pas la recherche systématique des mutations génétiques : si elle est réalisée, on doit en tenir compte dans l'évaluation du risque initial

2-Prise en charge thérapeutique :

1-Buts:

-Eradiquer tout tissu tumoral macroscopique : permettre un staging du cancer et faciliter la surveillance post-opératoire.

-Améliorer la survie et la morbidité.

2-Moyens et indications :

- **Traitement chirurgical : Thyroïdectomie / curage ganglionnaire**
- **Irathérapie**
- **Traitement hormonal substitutif**
- **Radiothérapie externe**
- **Chimiothérapie**
- **Thérapie ciblée**

a-Quel type de chirurgie : (selon les recommandations de l'ATA 2015)



Thyroïdectomie totale ou subtotale si :

-Cancer thyroïdien > 4 cm, ou cT4, ou cN1 ou cM1

-Cancer > 1 et < 4 cm avec cN0 et cM0 Ou bien **lobectomie**

✚ **Thyroïdectomie totale** : choisie pour faciliter l'IRA-thérapie et le suivi Surtout si âge > 45 ans, antécédents de radiothérapie tête et cou, atteinte multifocale, cancer thyroïdien familial

✚ **Lobectomie** : si Cancer < 1 cm avec cN0 et cM0 et en l'absence d'antécédent de radiothérapie du cou et la tête, cancer thyroïdien familial et cN1

b-Curage ganglionnaire : (ATA 2015)

-**Curage thérapeutique du Compartiment central (VI)** si atteinte clinique

-**Curage thérapeutique du Compartiment latéral** si confirmation cytologique des métastases dans ce compartiment

-**Curage prophylactique du Compartiment central** si cN0 en cas de T3, T4 ou cN1b, ou si besoin pour planifier le traitement ultérieur (recommandation faible, évidence faible)

-**Thyroïdectomie sans curage gg prophylactique central** si carcinome papillaire T1 ou T2 non invasif cN0 et pour la plupart des cancers folliculaires

c-Irathérapie :

→ Le traitement par I131 peut avoir plusieurs objectifs :

- **Diagnostic** : pratiquer 3-7e J une scintigraphie corps entier de haute sensibilité qui vérifie l'absence de foyer de fixation thyroïdien ou à distance
- **Thérapeutique** : Détruire d'éventuels résidus tumoral → ↯ taux rechute+ améliore la survie
- **Suivi** : destruction des reliquats thyroïdiens normaux → facilite la surveillance par la Tg .

→ Principe:

- Administré sous la forme d'une gélule d'iode 131 délivrant une activité de 30 à 100 mCi à ingérer en une fois.
- En absence de saturation iodée (amiodarone, agents de contraste iodés, antiseptiques) et grossesse.
- Respect des mesures de radioprotection (hospitalisation en chambre protégée pendant 3 à 5 jours, éviter en particulier le contact de femmes enceintes ou de très jeunes enfants pendant les premiers jours) et contraception efficace 6 mois à un an .
- La stimulation de la fixation est obtenue par dé-freinage de la TSH >30mUI/l (taux de TSH est élevé, permettant un captage maximal du radio-iode): soit par arrêt du traitement hormonal pendant 4 semaines; ou par deux injections intramusculaires à 24h d'intervalle de TSH recombinante humaine exogène (Thyrogen®). Iode est administré le lendemain de la 2^{ème} injection.
- Scintigraphie du corps entier 3 à 7 j plus tard.

→ Indication de l'irathérapie (ATA 2015) :

-Chez les patients à **très faible risque (pT1a N0)** : Pas de bénéfice de l'IRA thérapie. (**Abstention de traitement** complémentaire à l'issue de la chirurgie)

- Chez les patients à **bas risque de T1 à T3 sans extension extra-thyroïdienne** : si le traitement est entrepris il aura une visée ablatrice.

-Chez les patients à **risque intermédiaire** : Envisager l'IRA thérapie, la décision devant être prise au regard du contexte et de l'ensemble du tableau clinique

-Chez les patients à **haut risque** : Traitement complémentaire **systématique** par IRA thérapie à une visée curative.

d- Traitement hormonal substitutif :

- **Objectif** : substitution hormonale après thyroïdectomie et suppression de la stimulation de cellules tumorales résiduelles.
- **L-thyroxine à la dose de 2-2,5 µg/kg/j** à débiter 3jr après I131 ou le lendemain de la chirurgie pour maintenir un taux de TSH freinée ≤0,1 mUI/ml à adapter en fonction du profil évolutif.

-Objectifs de TSH:

- En cas de maladie persistante : TSH <0.1 uui/ml

-En cas de guérison ; **Faible risque**: TSH comprise entre 0.5-2 uui/ml

-**Haut risque** : TSH entre : 0.1-0.5 uui/ml

3-Surveillance:

⇒ **Suivi des patients en fonction du niveau du risque:**

Niveau du risque	faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Suivi à 3 mois	-Clinique -TSH, LT4 Tg, Ac Anti TG -Echo cervicale -Si Bilan normal → Guérison	-Clinique -TSH, LT4 Tg, Ac Anti TG -Echo cervicale	-Clinique -TSH, LT4 Tg, Ac Anti TG -Echo cervicale
		-irathérapie 30-100mci	-irathérapie 100mci
Suivi à 6 mois de l'irathérapie: Bilan d'efficacité	-----	scintigraphie -TSH, LT4 Tg, Ac Anti TG -Echo cervicale Si Bilan normal → guérison	Scintigraphie -TSH, LT4 Tg, Ac Anti TG -Echo cervicale Si Bilan normal → guérison
TSH	0,5-2 uUI/ml	0,1-0,5 uUI/ml minimum 5 ans	0,1-0,5 uUI/ml minimum 5 ans

Surveillance	annuelle pendant 10 ans: TSH/LT4, Tg, Ac anti Tg	annuelle: TSH/LT4, Tg, Ac anti Tg	annuelle: TSH/LT4, Tg, Ac anti Tg

→ Après le traitement initial: restructifier le risque ATA 2015

- **Stratification du risque dynamique: constamment réévalué** en fonction de la réponse initiale au traitement puis en fonction de l'évolution clinique, biologique et morphologique.
- **L'ATA propose de classer la réponse au traitement initial en quatre classes pronostique et d'adapter le seuil thyroïdien :**

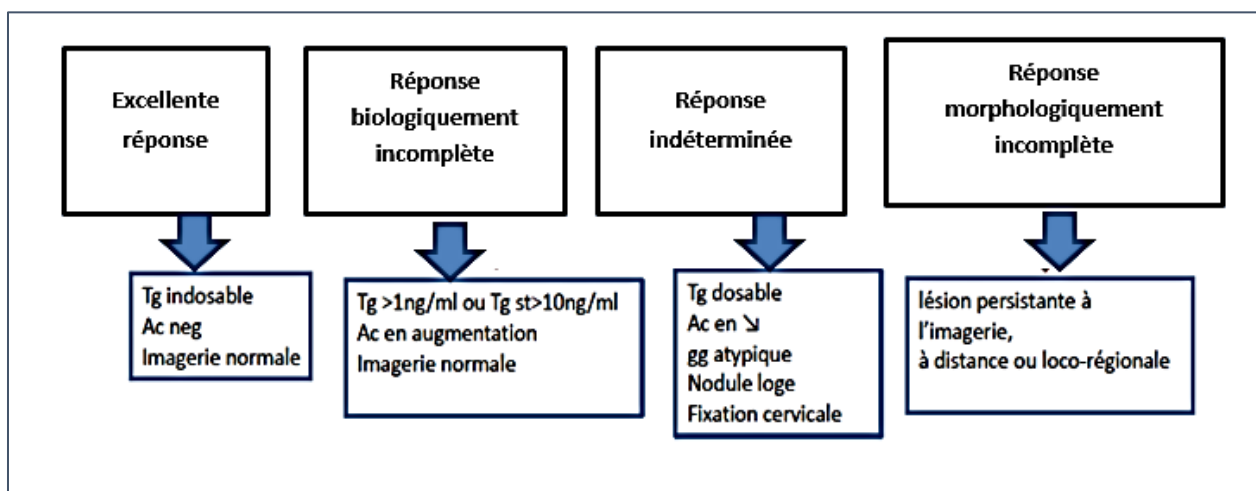


Figure 11 : Classification des tumeurs en fonction de la réponse au traitement initial

→ **En cas d'excellente réponse** : le suivi est espacé avec un dosage de Tg tous les ans puis tous les 2 ans, et le degré de freinage de la TSH allégé, l'hormonothérapie n'étant conduite qu'à visée substitutive

→ **En cas de réponse indéterminée** : Ces patients doivent être surveillés par des dosages de Tg et des examens morphologiques réguliers, l'hormonothérapie sera modérément frénatrice.

→ **En cas de réponse biologiquement incomplète** : une surveillance continue sous traitement freinateur est justifiée

→ **En cas de réponse morphologiquement incomplète** : une surveillance continue sous traitement freinateur est indiquée

4-Pris en charge des récurrences :

✚ Les récurrences loco-régionales :

- Ré-intervention chirurgicale : Traitement de choix, risque de complication ++
- Ira-thérapie: si persistance de foyer de fixation après chirurgie et impossibilité de reprise chirurgicale quand la récurrence est de petite taille
- Radiothérapie externe : discutée au cas par cas.
- De nouveaux traitements locaux sont en cours de développement : ablation percutanée au laser, ultrasons focalisés de haute intensité. Leurs indications doivent être discutées au cas par cas en RCP.

Les récidives à distance :

-Les métastases pulmonaires :

- **Iode 131** : si métastases fixant surtout chez le sujet jeune ; faible volume tumoral : peut-être répété à plusieurs reprises avec un intervalle libre de 6 à 12 mois.
- La dose maximale cumulée est de 600 mCi (risque de fibrose pulmonaire, toxicité hématologique)
- **La chirurgie** : en cas de métastase volumineuse ou ne fixant pas le radio-iode.

-Métastases osseuses :

- Traitement chirurgical palliatif le plus souvent, ou curatif si possible.
➔ **Si pas possible** : moyens locaux (embolisation ; injection de ciment ; radiofréquence...)
- **Iode radioactif à la dose de 100 à 200 mCi** après TTT locorégionaux préalables.
- **Radiothérapie externe à visée palliative dans un but antalgique**

-Métastases cérébrales : Rares

- Exérèse chirurgicale (métastase bien limitée).
- Après chirurgie ou si chirurgie impossible : Irathérapie (non codifié) + corticothérapie.
- Si non fixante : Radiothérapie.

5-Cancers thyroïdiens réfractaires :

Définition du cancer réfractaire à l'131I:

- Présence de métastases d'emblée non fixantes
- Lésions iodo-fixantes évoluant malgré le traitement par IRA thérapie
- Lésions perdant leur capacité à fixer l'iode
- Association de lésions fixantes et non fixantes
- Maladie métastatique persistante à l'issue d'un traitement cumulant une dose d'131I supérieure à 600 mCi

Prise en charge des cancers réfractaires :

-La décision de traiter ou de surveiller est prise lors **de réunion RCP**

➔Thérapie ciblée: ATA 2015

- En cas de maladie rapidement progressive, menaçante, diffuse ou symptomatique, et non accessible à des traitements locaux : **Sorafenib (En 1ère intention)**
- En cas de maladie réfractaire et métastatique, mais stable ou de progression lente, asymptomatique, et sans lésion menaçante : **une surveillance rapprochée sous traitement freinateur est indiquée mais ne justifie pas de traitement systémique**

IV-Carcinome médullaire de la thyroïde :

1-Généralité :

-Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) : rare (5 –10 % des cancers de la thyroïde) se développe aux dépens des cellules C para-folliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine.

- Deux formes : Sporadique dans la majorité des cas ++/ une forme familiale (NEM2).

2-Démarche diagnostique :

a-Circonstances de découverte :

-Signes d'appel :

- Nodule thyroïdien** : d'apparence isolée, parfois dominant dans un GMHN , de caractère dur, irrégulier, fixe, sensible à la palpation ; siège à l'union des tiers supérieur et moyen du lobe.
- Présence d'adénopathies cervicales.**
- Nodule hypoéchogène à l'échographie cervicale, hypofixant à la scintigraphie.**
- Manifestations systémiques** : flush syndrome avec diarrhée motrice

-Découverte fortuite : Dosage systématique de la calcitonine (GMHN) ; Dépistage par une enquête familiale.

b-Diagnostic positif pré-opératoire :

Dosage sérique de la calcitonine:

- Systématique pour certains auteurs

→ Le dosage de la calcitonine est cependant recommandé si :

- situation du nodule à l'union 1/3 sup-1/3 moyen du lobe
- nodule sensible, diarrhée
- Dans tous les cas en pré-opératoire

✓ **Le taux normal est inférieur à 10 pg/ml.**

✓ **Un taux élevé de CT n'est pas pathognomonique du CMT et peut être constaté dans d'autres circonstances, sans dépasser 30 pg/ml (Cf exploration de la fonction thyroïde)**

→ Toujours confirmer par un 2^{ème} dosage

Calcitonine après test à la pentagastrine: (Cf exploration de la fonction thyroïde) :

- ✓ Inutile si la valeur de CT basale est très élevée (> 100 pg/ml) avec un diagnostic de CMT fortement probable sur des arguments cliniques ou cytologiques.
- ✓ Un pic de **CT > 200 pg/ml** a une **valeur prédictive positive de 100%**.
- ✓ **Ce test n'est plus de pratique courante.**

Autres paramètres biologiques:

-**L'ACE (antigène carcinoembryonnaire)** : témoin d'une dédifférenciation du CMT (indicateur de mauvais pronostic)

-**La chromogranine A** : Elevé dans 50% des cas de CMT.

c- Bilan d'extension pré-opératoire :

-Indiqué lorsque la CT de base dépasse 100 pg/ml (GETC : groupe d'étude des tumeurs à calcitonine) (500 pg/mL selon l'ATA 2016), ou si signes de métastases loco-régionales ou à distance.

-Métastases ubiquitaires :

- ✓ Chaînes ganglionnaires cervicales et médiastinales : échographie cervicale et tomodensitométrie cervico-médiastinale.
- ✓ Métastases pulmonaires ou hépatiques, les localisations osseuses : TDM TAP ; scintigraphie osseuse.
- ✓ Les localisations cérébrales : rares ; non recherchées en première intention.
- ✓ La laparoscopie est proposée à titre systématique par certaines équipes à la recherche de métastases hépatiques et péritonéales infra-cliniques.

d-Recherche d'une forme familiale de CMT :

-La recherche d'une NEM2 doit être réalisée avant l'intervention, même en cas de forme apparemment sporadique.

- Cliniquement : recherche de dysmorphie marfanoïde avec névromes muqueux (lèvres, paupières) évoquant une NEM 2b (très rare) ; symptomatologie évocatrice de phéochromocytome ; d'antécédents de coliques néphrétiques à répétition suggérant une hyperparathyroïdie.

-Biologiquement : systématiquement

- Un dosage de la calcémie et de la parathormone si la calcémie est élevée
- Un dosage des dérivés méthoxylés sur des urines de 24 heures à la recherche d'un phéochromocytome

e-Diagnostic moléculaire d'une forme familiale de CMT et dépistage familial (Cf chapitre NEM2)

3-Prise en charge thérapeutique:

a-Traitement chirurgical: en première intention

- Thyroïdectomie totale et curage ganglionnaire central : toujours indiqués
- Curage ganglionnaire latéro-cervical homolatéral : si extension macroscopique, et du côté controlatéral sain si le taux de calcitonine de base est supérieur à 200 pg / ml.
- Métastases régionales ou à distance : chirurgie moins agressive ; La radiothérapie externe et la chimiothérapie sont envisagées.
- Après la chirurgie, la L-thyroxine doit être administrée à dose substitutive

NB : Si présence d'un phéochromocytome, il doit être traité avant le CMT

b-Prise en charge des sujets génétiquement à risque:

-Si CMT confirmé biologiquement: traitement classique du CMT

-La catégorie à risque modéré (CMT familial et les mutations RET portants sur des codons autre que M918T, C634 et A883F) : Examen physique, une échographie cervicale, mesure de la calcitonine de base à l'âge de 5 ans.

→ Si taux sérique de calcitonine élevé : **Thyroïdectomie**

→ Si taux normal de calcitonine : surveillance tous les 6 à 12 mois pendant plusieurs années.

-La catégorie à haut risque (NEM 2A ,mutation RET codon C634 et mutation RET codon A883F.) : thyroïdectomie prophylactique+ curage central (si calcitonine sup à 40 pg / ml) réalisée à l'âge de 5 ans, ou plus tôt si détection des taux sériques de la calcitonine ou en présence d'éléments de preuve sur l'imagerie ou en per-opératoire.

-La catégorie à très haut risque (NEM 2B et une mutation RET codon M918T) : thyroïdectomie prophylactique dans la première année de vie ; En l'absence de métastases ganglionnaires cervicales, un curage central devrait être réalisé si les glandes parathyroïdes peuvent être identifiés et laissés sur place.

4- Surveillance :

→ Recherche de récurrence :

- La surveillance biologique du CMT repose sur le dosage de la CT basale
- Si le taux d'ACE est pathologique en préopératoire : contrôler 6 semaines après l'intervention.

****Rythme de surveillance :**

	1 semaine	6 semaines	1 an	2 ans	3ans ...
Calcitonine					

→ En cas de maladie résiduelle :

*Loco-régionale : la reprise chirurgicale est indiquée si le taux de CT est élevé (> 100 pg/ml) et si la chirurgie initiale a été incomplète

**En cas d'adénopathies cervicales et/ou médiastinales persistantes : curage par cervicotomie et éventuellement sternotomie ; la reprise chirurgicale est discutée au cas par cas (résultats médiocres).

*** Métastases à distance : pas de reprise chirurgicale et discussion multidisciplinaire.

→ des nouvelles approches thérapeutiques sont actuellement en développement chez les patients porteurs d'un CMT réfractaire, non guéri par la chirurgie : en cours d'expérimentation.

→ Bilan d'une NEM2 pour les formes familiales: annuellement par dosage de Calcémie/PTH, dérivés méthoxylés urinaires.

V-Cancers anaplasiques :

1-Généralités :

- Rare , moins de 5 % des cancers thyroïdiens.

- Cancer du sujet âgé (âge moyen de 50 à 60 ans) plus fréquent chez la femme.

-Clinique : Dramatique : accroissement rapide d'une masse cervicale ou transformation rapide d'un goitre ancien ; douleurs ; signes de compression digestifs, respiratoires (trachée –larynx, œsophage, récurrent...) ; signes inflammatoires ; AEG..

-Le diagnostic : cytoponction ou post op (anapath).

-L'exploration tomodensitométrique par le PET-Scan complète l'évaluation.

-Pronostic très sévère (Survie moins de 1an) : Adénopathies cervicales (50%) et métastases viscérales fréquentes (20%) .

→ D'emblée classé en grade T4 et en stade IV quel que soit le degré de l'extension :

Classification TNM des cancers thyroïdiens anaplasiques ou indifférenciés (UICC, 6ème édition)	
T4a	Tumeur intra-thyroïdienne
T4b	Tumeur extra thyroïdienne
N1a	Envahissement niveau VI
N1b	Autres compartiments
Stade	IV A : T4a M0 B : T4b M0 C : M1

Tableau 21 (38) : Classification TNM des cancers thyroïdiennes anaplasiques (UICC, 6ème édition)

2-La prise en charge :

-La réduction chirurgicale : chaque fois qu'elle est possible ; ne doit pas retarder le début du protocole de radio-chimiothérapie.

-La mise en place d'endo-prothèses trachéale ou œsophagienne, d'une sonde de gastrotomie est souvent nécessaire.

-Cas particulier : Incidentalomes anaplasiques :

-Découverte fortuite à anapath d'un cancer anaplasique intra-thyroïdien, asymptomatique ou foyer limité de carcinome anaplasique au sein d'un carcinome papillaire ou vésiculaire avec secteurs différenciés.

-Un bilan d'extension complet + suivi : Indispensable.

-Résection chirurgicale + radio-chimiothérapie : Discuté cas par cas.

VI-Lymphomes thyroïdiens :

1-Généralités :

-Rare ≤ 5 % des cancers thyroïdiens ; compliquent 1% des thyroïdites lymphocytaires chroniques.

-Primitifs ou localisation thyroïdienne d'un lymphome généralisé.

-Apanage de sujets âgés, prédominance féminine.

-Clinique: tuméfaction diffuse, rapidement évolutive, sensible ou douloureuse.

-Le diagnostic : la ponction cytologique confirmée par un prélèvement biopsique ; le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien est nécessaire pour apprécier l'extension.

2-Traitement:

-Chirurgie : place limitée.

-Le traitement dépend du stade de la maladie et du type histologique.

-Si la tumeur est localisée à la thyroïde et aux ganglions locorégionaux : Radiothérapie avec ou sans chimiothérapie adjuvante est le traitement de choix.

-Si l'atteinte est diffuse : la chimiothérapie est indiquée, combinée à la radiothérapie.

-Le pronostic d'une forme localisée est excellent avec une survie de dix ans ≥ 50 à 80 %.

Conclusion :

- Le diagnostic de cancer thyroïdien est souvent évoqué devant un nodule thyroïdien
- Les formes différenciées (papillaire et folliculaire) représentent 90 % de tous les cancers.
- La prise en charge thérapeutique doit être adaptée au risque évolutif.

Prise en charge des dysthyroïdies au cours de la grossesse

I-Introduction :

- La pathologie thyroïdienne est la 2^{ème} endocrinopathie la plus fréquente au cours de la grossesse après le diabète sucré.
- Risque autant pour la mère que pour le fœtus+

II-Euthyroïdie au cours de la grossesse :

-Valeurs normales sont variables:

- Pour chaque population étudiée (Ethnie, apport iodé ++)
- Pour chaque trimestre
- pour chaque trousse de dosage

→Selon les *guidelines "ATA 2017 "* :

-Utiliser les **références spécifiques à la grossesse et au laboratoire** pour chaque trimestre TSH & LT4 si disponible.

-Si cela n'est pas possible, adoptez une **plage de référence de la littérature** utilisant un test de laboratoire similaire et de préférence une population avec les mêmes caractéristiques (appartenance ethnique, IMC, statut iodé)....

-Si 1 et 2 ne sont pas possibles:

- 1^{er} trimestre: TSH < 4mUI/l
- 2^{ème} et 3^{ème} Trimestre : similaires à la femme non enceinte.

III-Dépistage des dysthyroïdies au cours de la grossesse :

1-Indications :

-Il est recommandé non pas un dépistage systématique, mais un dépistage « ciblé », dans les situations suivantes :

- Femmes > 30 ans
- Zone carence en iode
- Obésité morbide (IMC ≥ 40 kg/m²)
- Diabète de type 1 ou autre maladie auto-immune
- Hypofertilité
- Antécédents de fausses couches précoces ou d'accouchements prématurés
- Antécédents personnels de dysthyroïdie ou de chirurgie thyroïdienne
- Antécédent d'irradiation cervicale
- Prise médicamenteuse (amiodarone, lithium), injection récente d'un produit de contraste iodé

- Antécédents familiaux de dysthyroïdie
- Signes de dysthyroïdie ou présence d'un goitre
- Ac antithyroïdiens positifs

2-Modalités :

-**TSH** : fait le diagnostic du dysfonctionnement thyroïdien

-**En cas d'anomalies : LT4** : pour différencier :

- Dysthyroïdie avérée ≠ Dysthyroïdie infra clinique
- Hypothyroïdie centrale

-**LT3** : si signes d'hyper métabolismes avec TSH réduite et LT4 normale.

IV-Hypothyroïdie et grossesse :

1-Généralités :

Dysfonctionnement thyroïdien le plus fréquent au cours grossesse.

-**Complications:** Hypothyroïdie vraie ≠ Hypothyroïdie infra clinique.

-**Etiologies :**

- Thyroïdite auto-immune (maladie de Hashimoto)
- Carence en iode modérée ou sévère
- Hypothyroïdie préexistante avant la grossesse

2-Clinique :

→ **A l'interrogatoire :**

- Asthénie
- Sècheresse cutanée/ Chute cheveux
- Constipation
- Crampes musculaires

→ **A l'examen physique :**

- Fréquence cardiaque : Bradycardie
- Poids : prise de poids excessive
- Examen des MI: OMI
- Examen cervical : Goitre

3-Paraclinique :

 **Bilan initial:** TSH, si anormale: LT4

→ Hypothyroïdie franche si :

-TSH $\geq$ 10 mUI/L (quelque soit la LT4).

-Augmentation de la TSH > des seuils supérieurs considérés comme normaux selon le trimestre de grossesse + LT4 basse

→ Hypothyroïdie infraclinique si:

- TSH > des seuils supérieurs considérés comme normaux selon le trimestre de grossesse + LT4 normale.

+ Bilan d'orientation étiologique :

- Ac anti-TPO
- Echographie cervicale :

+ Bilan des complications :

Complications maternelles	CAT
Hypertension gravidique pré-éclampsie	Prise de la TA
Diabète gestationnel	GAJ au T1 HGPO à 75 g entre 24-28 SA
Fausses couches MAP Hématome rétro-placentaire,	Suivi obstétrical
<u>Complications fœtales:</u>	
Hypotrophie/ Petit poids de naissance.	
Prématurité MFIU	
Retard mental Déficit moteur spastique Hypothyroïdie	Dépistage et prise en charge néonatale

Tableau 22 : Complications materno-fœtales des hypothyroïdies au cours de la grossesse et leurs dépistage

4-Prise en charge thérapeutique :

a-Hypothyroïdie connue et traitée avant la grossesse :

→ **Ajustement thérapeutique:**

- Augmentation de 30-50% la dose de levothyroxine
- Augmentation doses précoce, puis 1 fois / mois

==> **Attention aux Interactions:** Traitement par fer: à prendre 4h à distance

Objectif: TSH dans la moitié inférieur (TSH < 2.5mUI/l)

Post-partum :

- Retour aux doses initiales
- PAS de contre-indication à l'allaitement (prise après la tétée)

b-Hypothyroïdie découverte pendant la grossesse :

• Indications :

- Hypothyroïdie avérée : traiter
- Hypothyroïdie infraclinique : (ATA 2017)

AC anti TPO	Sérum TSH (mUI/l)	Traitement LT4
Positif	≥ intervalle de référence	Recommandation forte
	> 2.5 et < ULRR	Peut être considéré
négatif	> ULRR et < 10	peut être considéré
	[Intervalle de référence] ou < 4	Non recommandé

Tableau 2 (32) : Recommandations de traitement de l'hypothyroïdie infra clinique au cours de la grossesse (ATA 2017)

Hypothyroxinémie : Abstention

-Euthyroidie + Auto-immunité thyroïdienne: discuté

- **Modalités :**

-Lévothyroxine :

- 1.6-2 µg/kg/j si hypothyroïdie clinique
- 1µg/kg/j si infra-clinique

Taux de TSH	Augmentation de Levothyroxine ug/j
5-<10	25-50
10 à 20	50-75
>20	75-100

-Surveillance : 4-6 semaines

-Objectifs: Moitié supérieure de l'intervalle de référence, sinon:

T1: TSH < 2.5 mUI/l ; T2, T3: TSH<3 mUI/L

V-Hyperthyroïdie au cours de la grossesse :

1-Généralités :

- Prévalence : 0,1 à 0,4 % des grossesses
- Prise en charge diffère selon l'étiologie+++

-Etiologies :

- Thyrotoxicose gestationnelle transitoire+++
- Maladie de Basedow++
- Goitre multi-nodulaire/ Adénome toxiques
- Thyroïdite aiguë
- Mole hydatiforme, struma ovarii

2-Clinique :

➔ Signes cliniques :

- Tachycardie

- Thermophobie
- Diarrhée
- Irritabilité

→ **Examen physique :**

- Poids : Absence de prise de poids ou amaigrissement paradoxal
- Signes d'insuffisance cardiaque

3-Paraclinique :

a-Bilan initial: TSH, si anormale: LT4

- ✓ **Hyperthyroïdie franche, si:** TSH < à la plage de référence + T4 et/ou T3 $\nearrow$ [1,5N]
- ✓ **Hyperthyroïdie infra-clinique, si:** TSH < à la plage de référence + T4 et T3 à la limite supérieure.

b-Bilan d'orientation étiologique:

- Ac antiTPO
- TRAK
- Echographie cervicale

4-Les étiologies :

a-Thyrotoxicose gestationnelle transitoire:

- Signes cliniques de thyrotoxicose sont possibles: ½ cas.
- Sévérité clinique fonction de l'amplitude du pic de l'HCG
 - Notamment à la fin du 1^{er} trimestre.
 - Plus importante en cas de grossesse gémellaire (l'HCG excède fréquemment 50 000 U/l)
- Evolution : spontanément régressive entre le 3^e et le 5^e mois de la grossesse.

b-Maladie de basedow:

-Diagnostic:

- Signe d'hyperthyroïdie + goitre homogène, vasculaire + ophtalmopathie
- TSH , T4l: 1/3 de formes cliniques / 2/3 de formes infra-cliniques.
- TRAK +
- Echographie cervicale: thyroïdite, hyper-vascularisation au doppler (CI scintigraphie)

-Evolution naturelle de la maladie de basedow au cours de la grossesse :

- 1^{er} trimestre : une augmentation transitoire de l'hyperthyroïdie.
- 2^{ème} trimestre: atténuation de l'hyperthyroïdie est habituelle
- 3^{ème} trimestre : possibilité d'un arrêt des ATS dans 1/3 des cas
- le post-partum immédiat et jusqu'à 12 mois: surveillance rapprochée avec risque de rechute de la maladie.

5- Bilan de complications :

a-Générales :

-Maternelles :

- Fausse couche spontanée
- HTA gravidique, pré-éclampsie (risque x 2)
- Accouchement prématuré
- Crise thyrotoxique. Insuffisance cardiaque

-Fœtales:

Prématurité.

Retard de croissance intra-utérin, hypotrophie fœtale, Mort fœtale

Anomalies gastro-intestinales :

- Atrésie œsophagienne, fistule trachéo-oesophagienne .
- Atrésie des choanes, fistule trachéale

→Suivi obstétrical++

b-Spécifiques:

-Hyperthyroïdie gestationnelle :

Risque de déshydratation si hyperemesis gravidarum → **Ionogramme sanguin**

-Maladie de Basedow :

Risques si récepteurs de la TSH sont ≥ 3 fois la normale : Hyperthyroïdie fœtale ou néonatale

- Goitre
- Tachycardie
- Insuffisance cardiaque
- Oligo-amnios
- Accélération de maturation osseuse
- RCIU /petit PN
- Anomalies de développement neurologique

5-Prise en charge thérapeutique :

a-Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire :

- Repos
- Traitement symptomatique + PEC de la déshydratation
- Bêtabloquants éventuellement en attendant la régression spontanée
- ATS: non
- Hospitalisation si nécessaire

b-Maladie de Basedow :

Maladie de Basedow découverte pendant la grossesse :

-Repos, B-bloquants

-ATS :

- PTU si 1er trimestre (hépatites 2ème moitié grossesse, pancréatite)
- Carbimazole ou Méthimazole si 2- 3° trimestres (aplasia cutis, atrésie choanes, fistule T-O au 1er trimestre)
- Dose minimale efficace

-Pas de schéma block-replace: sans adjonction de L-thyroxine

-Si inefficacité ou agranulocytose: traitement chirurgical radical

Maladie de Basedow connue avant la grossesse :

→ **Traitement préventif :**

-Traitement par ATS = **Contraception**

-« **Programmer la grossesse** » :

- Euthyroïdie
- Maladie de Basedow bien contrôlée sous faibles doses : carbimazole (>5-10 mg/j) ou PTU (>100-200 mg/j)
- TRAK négatifs ou faibles

→ **Traitement curatif :**

- ✓ Envisager l'arrêt ATS si possible: Selon histoire de la maladie ; Taille de goitre, durée du traitement ; TRAK, dernier dosage des hormones thyroïdiennes
- ✓ En cas de haut risque de thyrotoxicose = hyperthyroïdie persistante, doses élevées d'ATS :

→ Ne pas arrêter

→ Mettre sous PTU

- Dose ratio carbimazole/PTU= 1:20 => Ex: 5 mg/j Carbimazole = 50 mg x2/j PTU
- Dose minimale efficace

→ **Surveillance :**

-Clinique et biologique :

-Hormonale:

- TT4 / LT4 + TSH / 4 semaines
- Maintenir [LT4] dans la limite sup ou légèrement au-delà.

-Immunologique:

- TRAK + (Début grossesse) 18-22 SA → Si détectable / ATS → 30-34 SA

→ **Naissance et allaitement :**

-Prévenir endocrino-pédiatre

-Allaitement possible y compris sous ATS: PTU de préférence à doses minimales efficaces

c-Adénomes/ GMHN toxiques:

-ATS < 20 mg/jr (au mieux 10 mg/jr) puis dose minimale efficace

-Chirurgie peut se discuter, idéalement au second trimestre sous couverture progestative, sinon en post-partum.

-Autres:

- Alcoolisation sans préparation médicamenteuse
- injection d'éthanol absolu éventuellement répétée après deux semaines

V-Les thyroïdites de post-partum :

Prévalence : 5 à 9 %, « rebond » de l'activité immunitaire qui succède à la grossesse.

Dépistage:

-Recommandé de doser la TSH 6 à 12 semaines après l'accouchement (puis 6 mois après), dans une population ciblée à haut risque de thyroïdite du post-partum (ATA 2016) :

- Ac anti-TPO positifs
- Diabète de type 1
- Hépatite virale chronique.
- Antécédent de thyroïdite du post-partum
- Maladie de Basedow en rémission

-**Tableau clinico-biologique:** une hypothyroïdie qui suit généralement la phase de thyrotoxicose (5e et le 8e mois) mais peut survenir d'emblée.

- **Ordinairement transitoire**
- **Définitive dans 20 % des cas**

-**Traitement substitutif:** L-thyroxine pendant environ 1 an

-**Suivi :** Contrôle de la TSH 6 semaines après interruption thérapeutique.

VI-Prise en charge du nouveau-né :

-Les nouveau-nés de mères dysthyroïdiennes doivent bénéficier systématiquement d'un dépistage de :

-**L'hypothyroïdie néonatale:**

- **Test de Guthrie** permet de dépister des enfants à risque d'hypothyroïdie congénitale lorsque leur TSH sur papier buvard est supérieure à 20 mUI/l.
- **TSH sanguine > à 10 mU/l dans la 1ère semaine de vie => Traitement substitutif.**

-**L'hyperthyroïdie néonatale :**

-Dosages de TSH, T3, T4 à 3 à 10 jours post-natals

Conclusion :

-Les dysthyroïdies ne sont pas rares pendant la grossesse.

-Au regard de leurs conséquences sur la santé de la mère et de son fœtus, une bonne connaissance et une bonne prise en charge sont nécessaires.

-Bibliographie:

1. José Manuel Cameselle-Teijeiro 1, Manuel Sobrinho-Simões New WHO classification of thyroid tumors: a pragmatic categorization of thyroid gland neoplasms Endocrinol Diabetes Nutr. 2018 Mar;65(3):133-135.
2. Singh Ospina N, Iñiguez-Ariza NM, Castro MR. Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assessment. BMJ. 2020 Jan 7;368:l6670.
3. Wémeau JL. Maladies de la thyroïde. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2010. p. 189.
4. Blum M .Ultrasonography of the Thyroid. .2020 Apr 11. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000—.
5. Rovira A, Nixon IJ, Simo R. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: current controversies and management. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2019 Apr;27(2):110-116.
6. La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. Recommandations pour la pratique clinique. ANDEM. Service des études. Décembre 1995. Éditions Norbert Attali.
7. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017 Mar;27(3):315-389
8. Bel Lassen P, Kyrilli A, Lytrivi M, Corvilain B . Graves' disease, multinodular goiter and subclinical hyperthyroidism.. Ann Endocrinol (Paris). 2019 Sep;80(4):240-249.
9. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma : a European perspective in clinical practice. Eur J Endocrinol 2004 ; 151(5) : 539–48.
10. Riley AS, McKenzie GAG, Green V, Schettino G .The effect of radioiodine treatment on the diseased thyroid gland. Int J Radiat Biol. 2019 Dec;95(12):1718-1727
11. Persani L .Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):3068-78.
12. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP Hypothyroidism. .Lancet. 2017 Sep 23;390(10101):1550-1562.
13. Redford C, Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? .Post Reprod Health. 2017 Jun;23(2):55-62

14. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Oct;13(10):588-598.
15. Hirokawa M, Kudo T, Ota H, Suzuki A, Kobayashi K. Preoperative diagnostic algorithm of primary thyroid lymphoma using ultrasound, aspiration cytology, and flow cytometry. *Endocr J*. 2017 Sep 30;64(9):859-865.
16. Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: an integrated approach. *Am Fam Physician*. 2014 Sep 15;90(6):389-96
17. C. ABUYE, B. HAILEMARIAM, HN. TIBEB, K. URGU, H. GEBRU. The effect of varying doses of oral iodized oil in the prophylaxis of endemic goiter in elementary schools children. *Ethiop Med J*, 1995, 33, (2): 115-123.
18. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med*. 2019 Jul;29(5):285-295
19. Conférence de consensus : prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire. *Ann Endocrinol* 2007 ; 68(Suppl. 2) : S53–94.
20. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF *et al*. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS *Eur Thyroid J* 2017;6:225–237
21. Medullary thyroid cancer : management guidelines of the American Thyroid Association *Thyroid* ; 2009.
22. Orgiazzi J. Traitement de la maladie de Basedow : problématiques actuelles. *La Presse Médicale*. 2011.
23. Wémeau JL, Bauters C, D'herbomez M, Perimenis P, Velayoudom FL. Les hyperthyroïdies. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)*, 2006 ; Endocrinologie, 10-003-A-10.
24. Wémeau JL, Carnaille B, Marchandise X. Traitements des hyperthyroïdies. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)* 2007 ; Endocrinologie, 10-003-A-40.
25. Hypothyroïdies liées aux surcharges iodées – numéro spécial. *Presse Med* 2002 ; 31 : 1670–5.
26. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004 ; 363(9411) : 793–803.
27. Schlienger JL. Hypothyroïdie acquise de l'adulte. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)* 2006 ; Endocrinologie, 10-005-B-10.
28. Cardot-Bauters C, Wémeau JL. Thyroïdites. *EMC du Praticien, AKOS* ; 2006 [3-0490].
29. Wémeau JL. Maladies de la thyroïde. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2010.
30. Aurengo A, Leenhardt L, *et al*. Adaptation de la fonction thyroïdienne à la surcharge iodée. *Presse Med* 2002 ; 31 : 1658–63.
31. Dong AC, *et al*. The Need for Dynamic Clinical Guidelines: A Systematic Review of New Research Published After Release of the 2017 ATA Guidelines on Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Front Endocrinol (Lausanne)*.

32. Roti E, Braverman LE. Iodine-induced thyroid diseases. In : Braverman LE, editor. Diseases of the thyroid. Totowa, NJ : Humana Press; 1997. p. 369.
33. Wémeau JL. Hypothyroïdies liées aux surcharges iodées. Press Med 2001 ; 31 : 1670.
34. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. J Endocrinol Invest. 2016 Apr;39(4):357-73.
35. SM. FILTEAU, KR. SULLIVAN, US. ANWAR, ZR. ANWAR, AM. TOMKINS. Iodine deficiency alone cannot account for goitre prevalence among pregnant women in Madhtupur, Bangladesh. Eur J Clin Nwr, 1994, 48, (4) : 293-302.
36. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. Ann Intern Med 2003 ; 138 : 315–8.
37. Amino N, Tada H, Hidaka Y, Izumi Y. Postpartum Thyroiditis. Endocr J 2002 ; 47(6) : 645–55.
38. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules : Clinical importance, assessment, and treatment. Endocrinol Metab Clin N Am 2007 ; 36 : 707–35.
39. Hussain SA, Subbiah S, Bharathiraja MS .Anaplastic Carcinoma Thyroid - A Review on the Management of this Aggressive Cancer..Gulf J Oncolog. 2018 Sep;1(28):37-41
40. Nodule thyroïdien : recommandations de la Société Française d'Endocrinologie. Presse Med 2011 ; 40 : 793–826.
41. Wémeau JL, d'Herbomez M, Perimenis P, Vélayoudom FL, Thyroïde et grossesse, EMC, Endocrinologie-Nutrition [10-010-A-10].
42. Ali S, Cibas E. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology : definitions, criteria and explanatory notes. New York : Springer ; 2009 [40] D. Hartl Oto rhino laryngologie 2015-05-01, Volume 10, Numéro 2, Pages 1-12, Copyright © 2015 Elsevier Masson SAS
43. Recommandations pour la PEC des CDT de souche vésiculaire. ANNALES D'ENDOCRINOLOGIE. Vol. 68, Suppl. 2, Novembre 2007.
44. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM et AL, 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. L.Thyroid. 2016 Jan;26(1):1-133.
45. Döbert N, Menzel C, Oeschger S, Grünwald F et Al .Differentiated thyroid carcinoma: the new UICC 6th edition TNM classification system in a retrospective analysis of 169 patients. .Thyroid. 2004 Jan;14(1):65-70.
46. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, et AL; American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. Thyroid. 2012 Nov;22(11):1104-39
47. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF .Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. American Thyroid Association Guidelines Task Force .Thyroid. 2009 Jun;19(6):565-612
48. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei .American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2015 Jun;25(6):567-610
49. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, Busaidy NL et AL. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. 2018 Dec;16(12):1429-1440.

50. Bose S, Sacks W, Walts AE Update on Molecular Testing for Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules..Adv Anat Pathol. 2019 Mar;26(2):114-123
51. Haymart MR, Esfandiari NH, Stang MT *et al.* Controversies in the Management of Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer Endocr Rev. 2017 ;38:351-378
52. Lam AK.Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. Endocr Pathol. 2017 ;28:213-227

III-Pathologie surrénalienne

Exploration de la corticosurrénale

I-Introduction :

- La corticosurrénale : glande multifonctionnelle en produisant 3 classes d'hormones stéroïdes (glucocorticoïde, **minéralocorticoïde** et **stéroïdes sexuels**).
- Pathologie de la corticosurrénale : Fréquente ; grave++
- Intérêt d'une grande rigueur dans la réalisation des épreuves et dans l'interprétation des résultats obtenus : diagnostic précis + une prise en charge adéquate.

II- Exploration hormonale de la fonction glucocorticoïde

A- Exploration hormonale statique :

1- Dosages plasmatiques :

a-Cortisolémie plasmatique :

-Principe : cortisol total = cortisol libre (actif) + cortisol lié aux protéines porteuses

-Mesurée entre 8 h et 9h ou entre 23h et minuit

-Modalités et Technique:

- Dosage par radio-immunologie

-À jeun, au repos ; en absence de pathologie intercurrente avec un Arrêt d'HC la veille du dosage.

-Indications:

- DC d'une insuffisance de sécrétion de cortisol : cortisol de 8 heures

- DC d'hypercorticisme : cortisolémie à minuit

-Résultats:

- Valeur normal : **Cortisol de 8h** : 100-180 ng/ml

< 50 ng/ml $\Rightarrow$ affirme IS (83 nmol/l)

50 < cortisol 8h < 100 ng/ml $\Rightarrow$ **test dynamique pour éliminer l'IS**

-Une cortisolémie à **minuit** < **1,8 ug/dL** élimine un hypercorticisme ;

-Une cortisolémie à minuit > 7,2 ug/dL (200 nmol/L) affirme l'hypercorticisme

- Pièges:

Surestimation de cortisolémie	Sous-estimation de cortisolémie
-Grossesse, contraception orale	L'hyperthyroïdie
-Glucocorticoïdes synthétiques ; la digoxine , carbamazépine	la dénutrition

NB: Dans ces situations, le cortisol urinaire ou salivaire sont alors des alternatives fiables

b- Cycle du cortisol:

-Principe:

-Evaluer le respect du rythme nycthéral : baisse de la cortisolémie d'au moins 50% entre 8h et 20h

-Modalités et Technique:

-Prélèvements sanguins toutes les 4 heures pendant 24 heures à partir de 8h du matin(→Cycle de cortisol / 04 h : 8h-12 h-16h-20h-00h)

-En milieu hospitalier

- Précautions liées au stress ++

-Indication: Diagnostic de l'hypercorticisme

-Résultats:

-Un cycle normal : un maximum à 8h du matin et un minimum à 00h

→ Disparition des variations nycthérales : Hypercorticisme

- Pièges:

- la perte du rythme nycthéral : non spécifique du syndrome de Cushing

→ Observée en cas de stress, d'infection sévère, d'hyperthyroïdie, d'Ins hépatique et rénale sévères et dans les troubles de l'humeur →**Intérêt du cortisol salivaire**

→Travailleurs de nuit

==>Patients provenant de pays à grand décalage horaire

C- Dosage des précurseurs du cortisol:

	Modalités	Indications	Résultats
17Hydroxy progestérone	-Le matin -1ère partie du cycle menstruel chez la femme. -En l'absence ou à distance d'un traitement par les glucocorticoïdes car (faux négatif)	DC de bloc enzymatique en 21 hydroxylase	-[17-OHP] de base > 5 ng/ml → Bloc en 21 OH -un taux de [17-OHP] entre 5ng/ml (3 ng/ml pour certains auteurs) et 10 ng/ml → test au synacthène (Formes hétérozygotes du bloc en 21)
21- désoxycortisol	-À l'état basal et après test au synacthène	Plus sensible dans le dépistage les formes hétérozygotes de Bloc en 21 hydroxylase	-----
11- désoxycortisol (composé S):	-Prélèvement à 8h du matin -Dosage par immunohistochimie	-Bloc Enzymatique en 11-β hydroxylase	-Sa concentration varie durant le nycthéral

		-Test à la Métopirone.	-VN : inférieure à 7.5 nmol/l à 8H.

C-Dosage de la CBG (Cortisol Binding globulin) :

-Modalité et technique: Dosage par technique immunochimique

-Valeurs usuelles: 35 à 50 µg/ml chez la femme et 30 à 45 µg/ml chez l'homme

-Indication : Les hypercorticismes

-Résultats: CBG est ↑ dans la grossesse, prise d'oestrogène, ↓ dans l'hyperthyroïdie, la dénutrition..)

2- Dosages urinaires:

a-Cortisol libre urinaire :

Principe	reflet intégré de la fraction libre, active, du cortisol circulant pendant 24h
Technique	-Méthodes par HPLC ou par couplage chromatographie liquide-spectrométrie de masse -La qualité du résultat est très dépendante de la qualité du recueil urinaire (intérêt de dosage concomitant de la créatininurie des 24h)
Indications	-Gold standard pour le diagnostic positif d'hypercorticisme
Résultats	-Exprimé en µg/24h ou en nmol/24h (µg/24h= 2,76 nmol/24h) -Valeur de référence: 25 à 90 µg/24h - CLU > 3- 4× du N confirme le syndrome de cushing
Pièges	- Recueil partiel ou trop prolongé : toujours vérifier créatinurie - Cortisolurie des 24 heures élevée en l'absence de syndrome de Cushing : ✓ élévation physiologique en fin de grossesse ✓ Obésité ✓ « pseudo-Cushing » : dépression, alcool, anorexie mentale.. ✓ Médicaments : hydrocortisone, certains glucocorticoïdes de synthèse notamment la prednisolone , digoxine, carbamazépine, fénofibrate... ✓ Acide glycyrrhétinique (régliste, antécite) NB: 10 % des patients présentant un syndrome de Cushing ont un CLU normal.

b-Dosage des 17-hydroxystéroïdes urinaires (17-HCS) :

-Catabolites urinaires des glucocorticoïdes, augmentés dans l'obésité et le Sd Cushing

-Peu utilisé en raison des faux positifs

3- dosages salivaires:

→Cortisol libre salivaire :

Principe	-C'est la forme libre bio-disponible du cortisol sanguin
Technique	-Réalisable en ambulatoire -Doit être ultra-sensible et nécessite une phase de concentration
Indications	-Diagnostic des hypercortisolismes, hypercortisolismes intermittents -Suivi postopératoire des maladies de Cushing
Résultats	-puissance diagnostique équivalente à la mesure de la cortisolurie des 24 heures -Les normes sont variables en fonction de la technique de dosage

B- Exploration hormonale dynamique :

1-Tests de stimulation au niveau surrénalien :

-Test d'hypoglycémie insulinique, test à la Métopirone® (métyrapone) ; test au « corticotropin releasing factor » (CRH) ; test à la desmopressine (Minirin®) : **détaillés dans le chapitre (stimulines hypophysaires : Exploration et dosages)**

****Test au Synacthène® avec 250 µg de cosyntropine (ACTH 1-24)***

***Principe:** Synacthène® (tétracosactide) correspond à la fraction 1-24 de l'ACTH stimule directement la corticosurrénale et explore donc les réserves surrénaliennes en cortisol

***Modalités et technique de réalisation:**

- À 8h du matin, à jeun
- Injection en intramusculaire ou en intraveineux (patient sous anticoagulants) de 250 µg (soit une ampoule à 0,25 mg) de Synacthène® immédiat
- Si dosage de 17 hydroxyprogestérone ou 21 désoxycortisol (doit être réalisé au début du cycle chez la femme (j3-6)
- Dosage du cortisol, 17 hydroxyprogestérone ou 21 désoxycortisol aux temps: T0 (avant l'injection) et T60 min

***Précautions:**

- À réaliser avant d'éventuels tests de freinage du cortisol
- Si patient sous hydrocortisone, ne pas prendre la prise du matin et donner hydrocortisone à la fin du test

***Contre-indications:** Hypersensibilité au synacthène (tétracosactide) ; Thrombopénie ; terrain allergique

***Effets indésirables:** Rares cas de réactions allergiques

***Indications et résultats :**

→ **Diagnostic d'insuffisance surrénale :**

- ✓ **Réponse normale :** cortisol à 60 min supérieur à 21µg/dl (600 nmol/l): élimine une insuffisance surrénale primitive (sensibilité proche de 100%)
- ✓ **NB: Sensibilité moindre pour l'insuffisance corticotrope** surtout si elle est partielle ou récente → hypoglycémie insulinique ou test à la métopirone

→ **Diagnostic de forme non classique du déficit en 21 hydroxylase :**

- ✓ ↑17 OH-PNE ⇒ Déficit 21OHase
- ✓ ↑ DOC et composé S ⇒ Déficit 11β Ohase

Test au Synacthène® avec 1 µg

- **N'est pas utilisé en pratique courante**
- Proposé à fin d'améliorer la sensibilité du test dans le dépistage des insuffisances corticotropes partielles
- Dilution délicate du produit
- Le cortisol doit alors être mesuré 30 minutes après l'injection et interprété comme le test 250 µg.

2-Tests de freinage : détaillés : (Cf : Les stimulines hypophysaires : Exploration et dosages)

3-Tests combinés :

Test combiné à la CRH et à la lysine vasopressine

***Modalités:**

- Injection de la CRH réalisée avec les mêmes modalités que dans le test avec CRH seul
- Administration intraveineuse à la pompe d'une dose de lysine vasopressine (1,5 unités en 30 min)

***Indications:** Augmentation de la sensibilité du test à la CRH

***Contre-indications :** Insuffisance coronarienne ; Glaucome ; HTA

***Résultats:**

- L'absence de réponse traduit une atteinte du contingent corticotrope hypophysaire
- Une réponse ample et prolongée s'observe dans les états de sécrétion ectopique d'ACTH

NB: la lysine vasopressine n'est plus disponible

Test combiné à la CRH et freinage faible à la dexaméthasone

***Principe:**

Potentialiser 2 singularités de la maladie de Cushing que sont l'exagération de la réponse à la CRH et la résistance au rétrocontrôle par les corticoïdes

***Modalités:**

- Freinage faible: 2mg/24h pendant 2 jours
- Injection de CRH après administration de dexaméthasone
- Les mêmes modalités que celle de chaque test

***Indications:** Meilleure discrimination entre vrai et pseudo-Cushing

III- Exploration de la fonction androgénique :

A- Exploration statique :

1- dosages plasmatiques :

a-Dosage de la Déhydroépiandrostérone et sulfate de déhydroépiandrostérone DHEA et SDHEA :

-Modalités et technique : Immuno-dosage avec des anticorps de bonne spécificité

-Indications : utile dans certaines circonstances : La recherche d'une insuffisance surrénale, ou l'évaluation d'une masse surrénalienne.

-Résultats: Les valeurs de référence varient selon de nombreux facteurs : âge, sexe, méthode d'analyse utilisée par le laboratoire

- **Basses :** en cas d'insuffisance surrénale d'origine basse ou hypophysaire, et dans les syndromes de Cushing ACTH-indépendants, sauf en cas de tumeur sécrétant des androgènes.
- **DHEAS > 600 µg/dl** permet de retenir le diagnostic de corticosurrénalome sécrétant des androgènes
-

b-Dosage de la Δ4-androsténone et testostéronémie :

-Techniques de dosage : Radio-immunologique après traitement préalable de l'échantillon (extraction ou extraction + chromatographie) est la méthode recommandée pour dosage de testostéronémie et Δ4-androsténone

-Précautions:

- Prélèvement en première partie du cycle chez la femme
- Absence de prise d'hormones thyroïdiennes ou de médicaments à effet œstrogène qui peuvent augmenter la concentration de la protéine porteuse SHBG

-Indications: utile dans l'évaluation d'une tumeur surrénalienne.

-Résultats:

-Testostéronémie: normal 0,1- 0,5 ng/ml chez la femme

-Δ4-androsténone: normal 0,8- 3 ng/ml, un taux > 5ng/ml doit faire éliminer une tumeur

c- Dosage de la SHBG : Protéine de transport de la testostérone et de l'œstradiol.

-Technique de dosage : immunologique ECLIA

-Indications:

Hyperandrogénie cliniquement évidente avec testostéronémie totale normale

-Elle permet de corriger l'interprétation de la testostérone totale : calcul de la testostérone libre et biodisponible (non lié à la SHBG) : $T/SHBG \times 100$.

-Résultats:

Valeurs de référence: chez Hommes 14.5 – 50 nmol/l et chez Femmes 26.1 – 110 nmol/l

SHBG s'élève : Faux positif	SHBG diminue : Faux négatif
- Age - Grossesse - Traitement anti-estrogène (tamoxifène pour le cancer du sein par exemple), - hyperthyroïdie - cirrhose hépatique. → Le taux de testostérone total est élevé alors qu'il n'y a pas d'hyper-androgénie (la testostérone libre est en taux normal !).	- Obésité - Syndrome métabolique. - Hypothyroïdie - Syndrome néphrotique - Dysfonction hépatique - Androgènes - Glucocorticoïdes → Le taux de testostérone total est normal alors qu'il y a une hyper androgénie

d- Dosages d'œstrone et d'œstradiol plasmatique : si tableau associant lésion surrénalienne unilatérale et sx cliniques de féminisation.

2- Dosages urinaires :

***17 céto-stéroïdes totaux urinaires:** catabolites urinaires de la DHEA et de la SDHEA, de l'androsténone et de la testostérone, ainsi que de leurs dérivés 11-hydroxy- ou 11-céto-

-Technique: sur un échantillon des urines de 24 heures : créatininurie urinaire pour valider la qualité du recueil

-Résultats: Augmenté en cas :

- Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit enzymatique et dans les tumeurs virilisantes
- Traitement corticoïde interférant avec le dosage
- Hypercorticisme d'entraînement chez les obèses
- Syndrome de Cushing

- Une diminution des 17-cétostéroïdes totaux est observée au cours du jeûne.

-Limites : manque de spécificité, N'est plus utilisé en pratique courante

B- Exploration dynamique :

-Les tests de freinage faible par la dexaméthasone des androgènes surrénaliens : permettrait de différencier hyperplasie surrénalienne congénitale (freinable) et tumeur surrénalienne (non freinable).

-Test de stimulation par synacthène® (0.25 mg) de DHEA :

- ✓ Le taux de DHEA libre augmente de 50 à 100 % au temps T + 60 minutes : **une valeur supérieure à 70 nmol/l (20 ng/ml)** est l'un des quatre critères requis pour le diagnostic des blocs enzymatiques en 3β-HSD.
- ✓ La forme sulfatée de la DHEA n'est pas stimulable par le test au Synacthène Immédiat®

IV- Exploration de la fonction minéralocorticoïde :

A- Exploration statique:

1- Dosages plasmatiques :

a-Mesure des concentrations plasmatiques de l'aldostérone et de la rénine :

❖ Modalités techniques :

-Dosage de l'aldostérone : Radio-immunologique ; AC utilisés (spécificité imparfaite : valeurs de référence propres à chaque dosage) ; au moins 2 mesures sont nécessaires pour une bonne estimation de l'aldostéronémie (sécrétion pulsatile)

-Dosage de la rénine : directe (concentration de rénine active) ou indirecte (activité rénine plasmatique).

+ Activité rénine plasmatique (ARP)

- Mesure la fraction physiologiquement active de la rénine (quantité libérée en 1h, exprimée en ng/ml/h)
- **Inconvenient:** dépendante des variations du taux d'angiotensinogène plasmatique (IEC, cirrhose hépatique, défaillance cardiaque...) => reflet infidèle de la concentration de la rénine.

+ Dosage de la rénine active :

- Méthode Sandwich, rapide (2 AC monoclonaux qui reconnaissent la rénine et pas la pro-rénine).
- En mUI/l.

+ Dosage de la prorenine : =Rénine inactive (Utile dans de rares cas de tumeurs rénales ou ectopiques ou la pro-rénine)

❖ Indications: Suspicion d'hyper ou d'hypoaldostéronisme primaire ou secondaire

❖ **Précautions avant le dosage de rénine et aldostérone:**

- ✓ Le matin, à jeun
- ✓ Plus de 2 heures après le lever
- ✓ En position assise depuis 5 à 15 minutes
- ✓ En régime normo-sodé (Natriurèse de 24h : 100-200mg/24h), en normo-kaliémie – (Kaliémie moyenne de 3.8 meq/l)
- ✓ Après arrêt des médicaments interférant significativement avec le système rénine-angiotensine :
- ✚ **Les antihypertenseurs** : les diurétiques, bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2, à arrêter 15 jours avant et les bloqueurs du récepteur minéralocorticoïde (spironolactone ou eplérénone), pendant 6 semaines
- ✚ **La contraception œstro-progestative** : Arrêt depuis 6 semaines
- ✚ **Les inhibiteurs calciques non dihydropyridine et les alpha-bloquants** : peuvent être utilisés

❖ **Résultats:**

- **Les valeurs de référence de l'aldostérone: 30- 145 pg/ml en position couchée**
- **Les valeurs de référence de rénine active : 10- 25 pg/ml en position couchée et 15-50 pg/ml en position debout.**
- Rénine basse + aldostérone élevée → hyperaldostéronisme primaire
- Rénine élevée + aldostérone élevée → hyperaldostéronisme secondaire
- Rénine élevée+ aldostérone basse → hypoaldostéronisme primaire (IS)
- Rénine basse + aldostérone basse → hypoaldostéronisme secondaire (rare)

d- Dosage de la corticostérone :

-Modalités de dosage : Dosage radio-immunologique , le matin avant 10 heures

-Indications :

-Exploration des hypertension artérielles.
-Utilisé aussi dans l'étude des déficits enzymatiques (corticostérone méthyl oxydase de type I ou II, aldosterone synthase).

-Résultat:

- Taux normale : varie entre 2 et 8 ng/ml
- Taux diminué : Insuffisance surrénale périphérique ; Déficit en 11 hydroxylase
- Taux augmenté: Déficit en aldostérone synthase ; Déficit en 17 α -hydroxylase , hypercorticisme

e- Dosage du 11-désoxycorticostérone (DOC) :

-Techniques de réalisation: Dosage radio-immunologique : le matin à 8 heures, chez un sujet reposé

-Précautions:

-Les diurétiques arrêtés depuis au moins deux semaines
-Régime normosodé.

-Indications:

- Diagnostic du déficit en 11 beta-hydroxylase ou en 17alpha hydroxylase
- Exploration d'un incidentalome surrénalien
- Hyperaldostérisme primaire
- Syndrome de cushing

-Résultats:

-Valeurs usuelles chez l'adulte: 40 à 140 pg/ml

-Taux élevé dans : le déficit en 11 hydroxylase ; Déficit en 17alpha hydroxylase ; Syndrome de cushing quelle que soit son étiologie ; De rares tumeurs surrénaliennes produisent des quantités élevées de DOC ; Hyperaldostérisme primaire

-Taux bas : dans les hypocorticismes quelle que soit leur origine, endogène ou iatrogène.

2- dosages urinaires :

a-Dosage de l'aldostéronurie :

-Fournit un reflet de la sécrétion circadienne de l'hormone.

-Indications:

Meilleur moyen que les dosages plasmatiques pour le diagnostic positif d'HAP (élévation quasi constante)

-Résultat:

Aldostéronurie Normale: entre 15 et 55 nmol/24h

B- Exploration dynamique :

1- Tests de stimulation de l'aldostérone:

a- Test postural de stimulation : Test de l'orthostatisme

-Principe : Stimulation du système rénine-angiotensine par la déambulation

-Modalités technique :

- Mesure de rénine et aldostérone le matin à 8 heures
- En position assise depuis 5 à 15 minutes
- Après une nuit de décubitus et deuxième mesure après 1 à 2 heures de déambulation en orthostatisme.
- En régime normosodé, en normo-kaliémie et sans traitement interférant significativement avec le système rénine angiotensine
- Valeurs « couché » et valeurs « debout »

b- test au Synacthène (décrit en haut) :

-Il permet d'éliminer rapidement l'hypothèse d'un déficit en minéralo-corticoïdes : taux plasmatique de l'aldostérone s'élève de 3 à 5 fois au-dessus de son niveau de base, en 30 minutes → **élimine rapidement un déficit en MC**

c-Stimulation par régime sans sel :

-Principe : La déplétion sodée est un puissant stimulus de la sécrétion de l'aldostérone et la rénine

-Modalités de réalisation : Après cinq jours à un régime apportant 0,3 mmol/kg de Na/jour

-Résultat: Multiplication par 3 ou 4 des taux de base de l'aldostérone plasmatique ou urinaire par rapport au régime de contrôle (3 mmol/kg de Na/j).

2- Tests de freinage:

a-Test de surcharge salée :

→ **Deux modalités :**

-Test court :

- Le patient en position couchée 1h.
- Perfusion 2L de soluté isotonique de NaCl en 2 à 4h
- Prélèvements d'aldostérone et rénine à T0 et T4h
- **Test long sur 3 à 5 j par surcharge orale en sel :**
- Apports sodés > 200 mmol (6g)/j, vérifié par ionogramme urinaire 24h.
- Supplémentation potassique pendant le test.
- Mesure de l'aldostéronurie des 24h de J3 à 8h à J4 à 8h

-Résultats : Un taux d'aldostérone supérieur à 10ng/dl confirme l'HAP

→ **Surveillance** : Mesures horaires PA et fréquence cardiaque

→ **Contre-indications** : HTA sévère, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, arythmie cardiaque, hypokaliémie profonde non corrigée. En cas d'insuffisance rénale, doser l'aldostéronurie par méthode HPLC-SM-SM

b-Le test à la fludrocortisone :

-Ce test consiste en la prise de fluorohydrocortisone en association avec du NaCl (12g/j) pour une durée de 3 jours :

- Hospitalisation.
- Prise de 0.1 mg de fludrocortisone toutes les 6 h pendant 4 jours
- Supplémentation KCl et mesure de la kaliémie ttes les 6h.
- Apports NaCl (30 mmol x 3/j).
- Mesure de l'aldostéronémie et rénine à J4 à 10h assis, cortisolémie à 7h et 10h

=> à 6ng/dL à la fin du test confirme l'HAP.

- **Surveillance clinique et biologique stricte** : TA; ECG; kaliémie (monitoring des apports NaCl et KCl et contrôle pluriquotidien de la kaliémie)

C-Test de freinage au Captopril :

-Patient à jeun en décubitus dorsal depuis 8h avec un maintien assis pendant le test.

-Dosage à T0 puis 1h et 2 h après l'administration de 1mg/kg de Captopril :pour dosages aldostérone, rénine, cortisol

→ Une valeur d'ARR supérieure à 40 est considérée comme positive.

V-Exploration morphologique de la corticosurrénale :

A-Imagerie conventionnelle:

1-Abdomen sans préparation : Peut mettre en évidence des calcifications et/ou une volumineuse masse surrénalienne.

2- Echographie abdominale: Glandes surrénales difficiles à visualiser.

-Aspect normal: bande de tissu hypoéchogène homogène au sein de la graisse rétro péritonéale hyperéchogène

3- TDM surrénalienne :

-Technique radiologique de choix pour l'exploration des surrénales

-Réalisation de l'examen:

-Coupes fines (en général de 3 mm et jamais supérieures à 5 mm).

- Mesure de la densité sans injection

- L'examen est ensuite complété par une injection de produit de contraste avec une acquisition à 60 secondes voire à 10 à 15 minutes calcul du wash-out).

-Résultats:

→Radio-anatomie de la surrénale normale:

- Les surrénales sont composées d'un corps antéromédial et de deux jambages postéromédial et postérolatéral : aspect en Y ou V inversé mais aspect d'une grande variabilité interindividuelle
- La hauteur de la glande varie de 25 à 30 mm, mais cette mesure est peu utile en pratique.
- L'épaisseur des jambages présente plus d'intérêt : pathologique si au-delà de 5 mm
- Autre critère de normalité important est l'aspect rectiligne ou concave, mais jamais convexe, du bord externe des jambages surrénaux.

→Résultats pathologiques:

-**L'adénome bénin** de la corticosurrénale : homogène, arrondi et bien limité, le plus souvent inférieur à 3 ou 4 cm, de densité spontanée (< 10 UH).

-Les lésions bénignes ont un wash out plus rapide (>50%) que les lésions malignes

-**Le corticosurrénalome** apparaît comme une tumeur hétérogène, aux bords irréguliers et le plus souvent de grande taille (> 4 ou 5 cm) , de densité spontanée élevée (> 10 UH) avec une possible extension à la veine cave ou des métastases à distance (foie, poumon).

4-IRM abdominale :

-Indications :

Si doute diagnostique après la TDM ++ (meilleur contraste tissulaire)

En première intention : nouveau-né, femme enceinte ou suivi des jeunes.

- Résultats:

-Sur les séquences pondérées en T1, la surrénale normale apparaît en hyposignal par rapport au muscle

-En pondération T2, elle est en iso-signal ou discret hyper-signal par rapport au parenchyme hépatique et par rapport à la rate

-La surrénale normale se rehausse après injection de gadolinium

- Lésion en hyposignal est en faveur d'un adénome bénin non sécrétant
- Lésion en hypersignal : phéochromocytome et kystes
- Lésion à signal intermédiaire: corticosurrénalome, métastases

B- Imagerie fonctionnelle :

1- Scintigraphie au nor-iodo-choléstérol : de moins en moins utilisée

❖ Indications:

- Permet de répondre à 3 questions:
- Siège de la lésion au dépend de la corticosurrénale?
- S'agit-il d'une lésion fonctionnelle ou pas?
- S'agit-il d'une lésion bénigne ou maligne?

❖ Réalisation de l'examen:

➔ Préparation du patient:

- Le blocage de la thyroïde par une solution de Lugol
- La prise de laxatifs pour diminuer l'élimination colique du traceur et le risque d'artefacts
- L'arrêt de toute prise médicamenteuse pouvant interférer avec la fixation du traceur.
- Dans certaines pathologies (hyperaldostérionisme, hyperandrogénie), l'étude scintigraphique est faite sous freination par la DXM pour sensibiliser l'examen.

➔ Acquisition: Selon l'indication, un ou deux temps à J4 et J7 après injection.

❖ Résultats:

- **Le traceur est fixé** par les cortex surrénaliens fonctionnels : fixation en cas d'adénome ou d'hyperplasie.
- **En cas de cushing infra-clinique** : une hyperfixation correspondant à la masse surrénalienne avec extinction de la surrénale controlatérale.
- **L'absence de fixation** du traceur est compatible avec une tumeur maligne (corticosurrénalome) ou tumeur non corticale.

2-TEP- Scanner couplée à l'utilisation de fluorodésoxy-glucose:

❖ Indications:

- Intérêt en cas de lésions de densité intermédiaire à la TDM
- Indiqué dans la détection des lésions de 5 à 10 mm
- faible sensibilité pour le diagnostic des lésions de petite taille

❖ Réalisation de l'examen:

- Le patient, à jeun depuis la veille
- Une période de repos d'environ 45 minutes avant l'examen.
- Injection VV de FDG
- le patient doit rester une heure au calme

❖ Résultats :

- La fixation du traceur reflète le métabolisme intra tumoral du glucose augmenté dans les tumeurs
- Possibilité de fixation non spécifique du marqueur en cas d'inflammation
- Possibilité de faux positifs: adénome surrénalien et phéochromocytome peuvent fixer FDG

C-Autres moyens d'exploration :

1-Le cathétérisme veineux surrénalien :

❖ Principe :

-Le CVS compare le rapport aldostérone sur cortisol entre les deux veines surrénales (index de latéralisation [IL]) à la recherche d'une latéralisation sécrétoire.

-Indiqué chez les candidats à la chirurgie âgés de plus de 35 ans pour confirmer l'hypersécrétion unilatérale d'aldostérone.

Les recommandations françaises proposent de réaliser un cathétérisme simultané des deux veines surrénales, sans stimulation par l'ACTH, avec un seuil de sélectivité ≥ 2 et un seuil de latéralisation ≥ 4

- **L'IS** : L'index de sélectivité ; c'est le rapport entre la cortisolémie veineuse surrénale et la cortisolémie de la VCI ou d'une veine périphérique qui permet de vérifier que le prélèvement veineux surrénal était sélectif.

-**L'IL** : n'est calculé que si l'IS atteint un seuil convenu. La majorité des centres utilisent un seuil d'IS ≥ 2 sans ACTH ou ≥ 3 après stimulation par l'ACTH, et un seuil d'IL ≥ 2 sans ACTH et $\geq 2,6$ après stimulation par l'ACTH

❖ Technique de cathétérisme :

-Il est pratiqué après la même adaptation des traitements (antihypertenseurs, substitution potassique) que lors des mesures périphériques d'aldostérone.

- Anesthésie locale au point de ponction
- Ponction sous contrôle échographique de la veine fémorale commune droite
- Mise en place d'un introducteur à valve 5F perfusé en continu
- Prélèvements successifs et étagés de 8 ml de sang, au niveau de la : **VCI sous rénale ; VCI sus rénale, Veine surrénalienne droite ; Veine surrénalienne gauche**

❖ Complications du cathétérisme :

- Hématome au point de ponction => ponction écho-guidée ++
- Hématome intra ou péri glandulaire sur injection trop vigoureuse (0,2%) => douleurs persistantes + fièvre
- Crise hypertensive => patients scopés ++
- Insuffisance surrénalienne
- Thrombose de la veine surrénalienne

2- Biopsie surrénalienne :

❖ **Indications:**

- Indications réduites
- Utile en cas de lésion dont la nature reste indéterminée, en particulier dans le cadre d'un incidentalome en contexte néoplasique

❖ **Modalités techniques :**

- Dosage préalable des dérivés méthoxylés urinaires
- Patient en décubitus latéral, homolatéral à la lésion à biopsier
- Guidage tomodensitométrique.
- Repérer la zone de la lésion où le prélèvement offre le plus de chances d'obtenir un diagnostic histologique correct (éviter les zones de nécroses).

❖ **Complications :**

- Complications mineures assez fréquentes : petit hématome, hématurie modérée, bactériémie transitoire.
- Le risque d'essaimage le long du trajet de ponction est infime (de l'ordre de 0,01 %).
- Les complications graves sont rares: pneumothorax, hématurie sévère, hématome rétro-péritonéal, fistule artério-veineuse

❖ **Résultats :**

- Le rendement de la biopsie dépend plus de la taille de la lésion et de l'expérience de l'investigateur et de l'anatomopathologiste que du diamètre de l'aiguille.

Conclusion :

L'exploration de la corticosurrénale est assurée par des dosages de routine (sang, salive, urines de 24 h) en situation basale ou au cours de tests dynamiques dont le but est d'apprécier le niveau d'atteinte de l'axe Hypothalamo-hypophyso-surrénalien .

Exploration de la médullo-surrénale

I-Introduction :

-La médullosurrénale est constituée de cellules chromaffines qui ont la capacité de synthétiser, stocker et libérer les catécholamines.

L'exploration de la médullosurrénale se fait essentiellement dans le cadre de suspicion d'un phéochromocytome/Paragangliome.

II-Exploration hormonale :

A-Dosages statiques :

1-Dosages plasmatiques :

a – Dosage des métanéphrines libres plasmatiques :

→ Le terme de métanéphrines signifie que l'on dose spécifiquement la normétanéphrine, la métanéphrine et la 3-méthoxytyramine.

❖ Modalités techniques :

- Recueil des prélèvements sur héparine ou EDTA
- À jeun et après une période de repos allongé de 20 à 30 min minimum.
- Abord veineux au préalable
- Les prélèvements centrifugés, décantés et congelés à - 20 °C.
- L'analyse se fait en LC-MS-MS (Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem)
- Sensibilité estimée à 94 % et spécificité à 93 % .

❖ Interprétation des résultats :

- Un résultat normal : **VPN** d'exclusion d'un phéochromocytome ou paragangliome sécrétant proche de 100 %
- Taux supérieures à **deux fois** la normale : fortement en faveur d'un phéochromocytome ou un paragangliome
- Taux **supérieures à quatre fois** la normale correspondent toujours à la présence d'une tumeur sécrétante (valeur prédictive positive proche de 100 %)
- Lorsque les concentrations de métanéphrines se situent dans la zone d'incertitude, il est licite de programmer, en deuxième intention, les évaluations des métanéphrines urinaires couplées au dosage sérique de chromogranine A

b - Les métanéphrines totales plasmatiques : Correspondent à l'ensemble des métanéphrines libres et conjuguées.

- Facile à mesurer
- Elles sont plus stables que les métanéphrines libres dans un plasma conservé à + 4 °C .
- Leurs inconvénients : taux majoré lorsque la fonction rénale est altérée.

c - Catécholamines plasmatiques :

-Ce dosage n'est plus utilisé comme méthode de dépistage de première intention :

- La demi-vie brève
- Libération intermittente dans certains phéochromocytomes, et d'intensité dépendante de la sécrétion tumorale : faux négatifs
- Elévation en cas de stress
- Taux normal en dehors des poussées hypertensives : **idéalement faits dans les suites immédiates d'un malaise caractéristique.**
- Sensibilité moyenne estimée à environ 85%.

d - La chromogranine A (GGA) :

-Marqueur général des tumeurs neuroendocrines.

-Non recommandé en première intention → taux élevé de faux positifs (IR ; les hypergastrinémies (prise d'inhibiteurs de la pompe à protons)).

-Intérêt diagnostique démontrée :

- ✓ Chez les sujets présentant un phéochromocytome non fonctionnel suspecté ou diagnostiqué
- ✓ Excellente valeur prédictive négative en cas d'une élévation modérée des métanéphrines.
- ✓ Intérêt dans la surveillance au long cours des phéochromocytomes et le suivi de phéochromocytomes et paragangliomes malins, en association avec la mesure des métanéphrines plasmatiques et/ou urinaires

2-Dosages urinaires :

a- Les métanéphrines fractionnées urinaires :

- Correspondent aux métanéphrines totales (libres et conjuguées).
- Meilleure spécificité en comparaison avec les dosages plasmatiques.
- **Test de référence pour le diagnostic du phéochromocytome.**

Modalités techniques :

- Le dosage se fait sur un recueil urinaire de 24 heures,
- Conservation à 4 °C une semaine maximum ou mieux congelée
- Dosage concomitant de la créatininurie afin de s'assurer que le recueil est complet
- Il n'est pas nécessaire de le pratiquer en milieu acide
- Le dosage de métanéphrine urinaire est très spécifique (93%), mais peu sensible (61%).

b- Dosage des Catécholamines urinaires :

- Pauvres indicateurs de la présence d'un phéochromocytome .

- Intérêt dans les formes paroxystiques par le dosage des catécholamines sur les urines de 3 heures suivant la survenue de symptômes paroxystiques.
- Sensibilité moyenne estimée à environ 86%

c- Dosage de l'acide vanyl-mandélique : VMA

- **VMA** : produit du métabolisme des catécholamines, pas un bon marqueur du diagnostic du phéochromocytome
- Sensibilité inférieure à 90% ne justifiant plus son indication systématique.

→ En résumé :

Métanéphrines libres plasmatiques	Métanéphrines totales plasmatiques	Métanéphrines totales urinaires
Pratique en ambulatoire	Pratique en ambulatoire	Collecte des urines de 24h
Peu sensible à l'IR	Sensible à l'IR	
Pas d'étape d'hydrolyse	Mesure après déconjugaison	Mesure après hydrolyse
Equipement spécialisé	Dosage possible en électrochimie	Dosage techniquement plus aisé

Tableau 24 : les avantages et inconvénients de chacun de ces dosages

❖ Précautions dans le dosage des catécholamines :

-Trois causes d'interférences dans les dosages étaient classiquement reportées :

- L'alimentation et le stress ont peu d'impact dans les dosages de normétanéphrine et métanéphrine libres plasmatiques.
- Certains médicaments (**Annexe 6**) peuvent induire des faux positifs dans le dosage des métanéphrines plasmatiques et/ou urinaires :
 - ✚ **Intérêt d'un interrogatoire minutieux**
 - ✚ En cas d'élévation modérée sous un traitement interférent + probabilité clinique faible de phéochromocytome ou paragangliome : **un contrôle après une période de sevrage médicamenteux de deux semaines est recommandé.**
 - ✚ Si la molécule ne peut pas être interrompue ou que la probabilité clinique est forte: **les investigations doivent être poursuivies avec la réalisation d'une imagerie conventionnelle et éventuellement d'une imagerie fonctionnelle.**

B-Dosages dynamiques :

-Rarement utilisés actuellement

-Indiqués lorsque :

- ✓ Les dosages statiques sont normaux ou douteux
- ✓ En cas de phéochromocytomes asymptomatiques dans les familles de PEA de type II.

a- Le test de freination à la clonidine :

-Principe :

-La clonidine (agoniste adrénorécepteur α_2) : action suppressive sur le relargage de norépinephrine (et donc la normétanéphrine) par les fibres sympathiques.

-Résultats :

-En dehors des phéochromocytomes : Un relatif « freinage » des normétanéphrines plasmatiques est observé, la concentration plasmatique diminue d'au moins 50%, 5 heures après l'ingestion de la clonidine.

-En présence d'un phéochromocytome : les normétanéphrines fluctuent autour de sa valeur initiale dans les heures qui suivent la prise de la clonidine

-En cas de résultats douteux avec une faible probabilité de diagnostic de phéochromocytome : l'attitude wait-and-retest peut être plus appropriée.

b- Les tests de stimulation:

- Considérés dangereux, du fait des poussées tensionnelles de gravité imprévisible
- Nécessitent une surveillance médicale stricte en milieu hospitalier
- Généralement abandonnés.

 Le test au glucagon :

- A n'utiliser que si la pression artérielle diastolique est inférieure à 110 mmHg
- Positif si le taux de base de catécholamines circulantes est multiplié par 3 après l'injection intraveineuse de 1 mg de glucagon.

 Le test au sulpiride:

- Positif si augmentation des chiffres tensionnelles d'au moins 30 mmHg après l'injection intramusculaire de 100 mg de sulpiride.

II-Exploration morphologique :

1-Imagerie conventionnelle:

a- La tomodensitométrie :

- La TDM abdomino-pelvienne est l'examen de première intention.
- Coupes de 3 à 5 mm d'épaisseur maximale et avec injection de produit de contraste.
- La sensibilité de la TDM pour la localisation des phéochromocytomes : 88 à 100%

■ Présentation typique d'un phéochromocytome:

- Lésion tissulaire volumineuse (la taille moyenne au diagnostic est de 4 à 5 cm),
- Densité spontanée supérieure à 10 UH,
- Le rehaussement est souvent intense au temps artériel
- La masse se rehausse parfois de façon hétérogène avec de possibles zones nécrotiques et/ou kystiques, et pouvant contenir des calcifications.

➔Aucune caractéristique radiologique n'est spécifique.

B- L'imagerie par résonance magnétique :

■ Indications :

- Enfants
- Grossesse
- insuffisance rénale chronique,
- Allergie aux produits de contraste iodés,
- Patients ayant été récemment exposés à des radiations excessives
- Patients ayant des mutations germinales connues ou une maladie métastatique

■ Présentation classique d'un phéochromocytome :

-Lésion est en hypersignal T2, parfois hétérogène, rehaussée de façon variable en T1 après injection intraveineuse de Gadolinium.

→ Aspect n'est ni sensible, ni spécifique.

1- Imagerie fonctionnelle:

-Moins sensible que la TDM et l'IRM mais beaucoup plus spécifique.

-Permet :

- Confirmer le diagnostic devant une lésion surrénalienne évocatrice de phéochromocytome + dosage des métanéphrines douteux
- Préciser les **formes multiples** grâce au balayage corps entier.
- **Bilan d'extension** : fixation dans un organe ne contenant pas en théorie de cellules chromaffines.
- Détecter **précocement** les rechutes.
- Dépister les **métastases** et les sujets à risque tumoral élevé.
- Évaluer la possibilité d'une **radiothérapie métabolique** à l'¹³¹I-mibg ;
- Visualiser **d'autres tumeurs endocrines associées** tel un cancer médullaire de la thyroïde ou une tumeur carcinoïde dans le cadre de NEM.

a-Scintigraphie corps entier à la métaiodobenzylguanidine (MIBG) :

❖ Principe:

-La MIBG est un dérivé du brétylium et de la guanéthidine dont la structure est proche de celle de la noradrénaline s'accumule sélectivement dans les granules de sécrétion des phéochromocytomes

❖ Modalités techniques :

- La MIBG marqué à l'Iode 123 ,/ Iode 131 est administrée par voie intraveineuse lentement sous contrôle tensionnel,
- Précédée d'une saturation thyroïdienne par la solution du lugol qui doit être maintenue au moins trois jours après l'injection.
- L'acquisition des images aurait lieu habituellement 24-48 heures pour l'iode 123 et 48-72 heures pour l'iode 131.

❖ Inconvénients :

- Pauvre résolution spatiale,

- Radiations ionisantes
- La dépendance par rapport aux interférences médicamenteuses, responsables de faux positifs ou négatifs.
- Prix élevé

❖ **Contre-indications** : Femme enceinte ; L'allaitement doit être arrêté définitivement

❖ **Effets secondaires** : possibles mais rares (poussée tensionnelle, palpitations, bouffées de chaleur, crampes abdominales, transitoires..)

❖ **Résultats** :

-**Aspects scintigraphiques normaux** : pas de fixation surrénalienne

-**Aspects pathologiques**

-L'hyperfixation (intensité supérieure à celle du foie) dans la région surrénalienne où il existe une lésion est très en faveur d'un phéochromocytome.

-L'acquisition explore le corps de la base du crâne à la vessie à la recherche d'autres foyers.

b-La tomographie par émission de positons :

-Utile en cas de phéochromocytomes métastatiques ou en cas de négativité des autres examens d'imagerie fonctionnelle.

-On distingue TEP-18 FDG ou à la 18fluoro- dopa (TEP-18 F-DOPA).

Autres traceurs:

-Les analogues de la somatostatine sont des traceurs très prometteurs en cours d'évaluation, en particulier ceux marqués au 68 Gallium (68 Ga-SSA) : 68 Ga-DOTATATE, 68 Ga-DOTANOC, 68Ga-DOTATOC.

c-Scintigraphie au 111 In-pentétréotide (Octreoscan®):

-Peut être réalisée lorsqu'il n'est pas possible d'avoir recours à l'un des examens précédents.

-Le pentétréotide est un analogue de la somatostatine dérivé de l'octréotide

-Son intérêt concerne :

- **les phéochromocytomes avec scintigraphie à la MIBG négative**
- **les phéochromocytomes métastatiques.**
- **participe à l'évaluation d'un traitement par radiothérapie métabolique**

-Sensibilité supérieure à celle de la MIBG pour les formes malignes (87% vs 57%) et pour les paragangliomes sus diaphragmatiques mais inférieure pour les localisations surrénaliennes.

Conclusion :

L'exploration biologique de la médullosurrénale repose sur les dosages plasmatiques des catécholamines et les dosages urinaires de leurs dérivés .

Son exploration morphologique fait appel au scanner, à l'imagerie par résonance magnétique (I.R.M.) et à l'imagerie fonctionnelle.

Conduite à tenir devant un hypercorticisme

I-Introduction :

-**L'hypercorticisme** : Ensemble des manifestations secondaires à un excès chronique endogène de glucocorticoïdes.

-Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie.

-Prise en charge adaptée à l'étiologie du syndrome du Cushing.

II-Démarche diagnostique devant un hypercorticisme :

⇒ **Comporte plusieurs étapes successives :**

1. L'évocation du syndrome de Cushing sur des données cliniques
2. La confirmation biologique
3. Le diagnostic différentiel éliminant les situations simulant le syndrome de Cushing
4. La démonstration biologique de l'ACTH-dépendance ou indépendance de l'hypercorticisme
5. La mise en évidence de la lésion à l'origine du syndrome de Cushing
6. L'évaluation de retentissement de syndrome de Cushing

1-L'évocation de syndrome de Cushing clinique :

❖ Manifestations morphologiques :

-Visage bouffi, lunaire, « bosse de bison » au niveau de la nuque, Abdomen en tablier ; comblement des creux sus-claviculaires.

-Amyotrophie des ceintures : membres inférieurs grêles,

-Faiblesse musculaire à l'effort « l'épreuve du tabouret »

❖ Manifestations cutanées :

- Peau fine (en « feuille de papier à cigarette »)

-visage érythrosique, ecchymoses, purpura ecchymotique, retard de cicatrisation et surinfection ++

-Vergetures classiquement pourpres et larges.

-Signes d'hyper androgénie : d'une simple séborrhée ; acné ; hirsutisme à un véritable tableau de virilisation

❖ Autres manifestations :

• **Atteintes Métaboliques et Cardio-vasculaires :**

-Intolérance aux hydrates de carbone ; diabète ; L'HTA , dyslipidémie ; athérosclérose.

-Maladie veineuse thromboembolique (immobilisation, obésité, chirurgie, etc.)

- **Atteinte osseuse :** fractures pathologiques notamment vertébrales (ostéopénie , ostéoporose)
- **Manifestations infectieuses:** tendance aux infections mycosiques, parasitaires, bactériennes ou virales.
- **Manifestations psychiatriques :** La dépression, les troubles anxieux, les troubles cognitifs..
- **Atteinte de l'axe gonadotrope :** irrégularités menstruelles chez la femme, voire une aménorrhée secondaire, des troubles érectiles chez l'homme, une diminution de la libido et de la fertilité dans les deux sexes.

2-La confirmation biologique :

a-Bilan non spécifique:

- NFS : Une hyperleucocytose à PNN associé à une relative lympho et éosinopénie. polyglobulie vraie exceptionnelle.
- Intolérance aux hydrates de carbone ou diabète
- Dyslipidémie : ↑ du cholestérol total ; ↑ triglycéride ; ↓modérée de HDL
- Hypokaliémie

b-Bilan spécifique de confirmation :

- Cortisol libre urinaire des 24 heures (CLU) :

-CLU > 3- 4× du N confirme le Syndrome de cushing (Plusieurs dosages recommandés pour éviter les faux négatifs)

*Cycle de cortisol :

- Disparition des variations nyctémérales du cortisol dans l'hypercorticisme : Persistance d'une rythmicité circadienne à des niveaux de cortisolémie élevée est possible dans la maladie de cushing

*Freinage minute à la dexaméthasone : (Cf chapitre exploration de la fonction glucocorticoïde)

- Absence de freinage est en faveur d'hypercorticisme -Normal si le cortisol est inférieur à 1,8 ug/dl).

*Cortisol salivaire à minuit : Utilisé en cas de modification de la CBG

3-Le diagnostic différentiel éliminant les situations simulant le syndrome de Cushing :

Pathologie	Clinique	Biologie
Pseudosyndrome de Cushing	-S'observe en cas de pathologie psychiatrique), diabète mal contrôlé, IRC , alcoolisme, obésité morbide, anorexie mentale. ➔ Les anomalies cliniques : modérées, non spécifiques.	- le cycle du cortisol est globalement préservé - Pas de réponse au test à la desmopressine

	➔ L'absence d'aggravation des cliniques et biologiques dans le temps, et la résolution de l'hypercorticisme avec le traitement de la condition sous-jacente plaident en faveur de ce DC	- Pas de réponse au test au CRH réalisé après un freinage standard classique.
Syndrome de résistance aux glucocorticoïdes	- Maladie rare due à une mutation des récepteurs des glucocorticoïdes - Age adulte - élévation des taux de cortisol chez des individus indemnes de syndrome de Cushing clinique.	- Le CLU est augmentée - Le freinage minute est pathologique. - Le cycle nyctéméral conservé, dans des valeurs supra physiologiques. - L'élévation des taux d'ACTH ➔ L'enquête familiale et l'analyse génomique permettront le diagnostic
Syndrome de Cushing iatrogène	Devant tout sd de Cushing clinique : Recherche la prise de glucocorticoïdes avant de débiter les explorations	- L'aspect clinique contraste avec le profil biologique d'insuffisance corticotrope par freinage de l'axe corticotrope - Si prise inavouée : l'analyse des urines par SM permettra le diagnostic

4-La démonstration biologique de l'ACTH-dépendance ou indépendance de l'hypercorticisme :

a-Arguments cliniques :

- Mélanodermie : Cushing ACTH- dépendant
- Syndrome tumoral hypothalamo- hypophysaire : maladie de Cushing
- Signes de virilisations : néoplasie surrénaliennes ; hypercorticisme para néoplasique
- Altération profonde de l'état général : causes malignes

b-Arguments biologiques :

➔ Dosage de l'ACTH plasmatique :

- ACTH > 4,4 pmol/l ➔ causes ACTH-dépendantes
- ACTH < 2.2 pmol/l ➔ causes d'ACTH-indépendantes

➔ Tests dynamiques : (Cf chapitre : exploration de la fonction glucocorticoïde)

- Test de freinage fort : Recherche la dépendance hypophysaire de l'hypercortisolisme.
- Test de stimulation hypophysaire à la métopirone : peu utilisé
 - ➔ En cas de Maladie de Cushing: Réponse explosive
 - ➔ Sécrétion ectopique d'ACTH: pas de réponse

- Test de stimulation à la CRH :

→ Typiquement, un accroissement exagéré de la [ACTH+cortisol] est observé dans la maladie de Cushing alors que la réponse est faible ou nulle dans les sécrétions ectopiques d'ACTH.

- Test de stimulation par la desmopressine (Minirin®) :

Principe : L'administration de desmopressine peut stimuler la sécrétion d'ACTH en cas d'adénome corticotrope du fait de l'expression de récepteurs à la vasopressine par ces tumeurs.

Limites : un fort pourcentage de tumeurs ectopiques répondant à la desmopressine.

c-Les principales étiologies :

-Syndrome de Cushing ACTH-dépendant : 80% :

- Maladie de Cushing : 75%
- Tumeurs ectopique sécrétant de l'ACTH : 5%

-Syndrome de Cushing ACTH-indépendant : 20% :

- Adénome cortisolique bénin : 12%
- Corticosurréalome : 8%
- Hyperplasie macronodulaire bilatérale : < 1%
- Maladie de McCune-Albright : < 1%

5-La mise en évidence de la lésion à l'origine du syndrome de Cushing :

*** Une IRM Hypophysaire :** En cas de suspicion d'une maladie de Cushing :

- Il s'agit souvent d'un micro adénome ; macro adénome (rarement)
- L'absence d'image n'exclut pas le diagnostic ++

***Un scanner thoraco-abdominal :** En cas de suspicion de cause ectopique (même en présence d'une image hypophysaire) ou devant une IRM H-H normale.

→ En cas de TDM(-) et de forte suspicion de cause ectopique : Compléter par une IRM et des examens scintigraphiques (octréoscan, 18-FDG-TEP)

→ L'absence d'image n'exclut pas la possibilité d'une cause ectopique, certaines tumeurs étant infra radiologiques, et nécessite la poursuite du suivi morphologique au long cours.

***Une TDM surrénalienne ± IRM :** demandé en cas de suspicion d'un syndrome de Cushing ACTH-Indépendant

***Le Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs :** « gold standard » ; pas de pratique courante

→ Réservé aux cas difficiles : permet de différencier entre la maladie de Cushing et la sécrétion ectopique d'ACTH et prédire la localisation des adénomes corticotropes au sein de l'hypophyse en cas d'indication à une hémihypophysectomie.

7-L'évaluation de retentissement de syndrome de cushing :

****Le retentissement endocrinien /endocrânien : en cas de maladie de cushing**

→ Recherche de l'atteinte des autres axes hypophysaires

-Gonadotrope : Testostérone ; Oestradiol ; FSH . LH

-Thyréotrope : LT4

-Lactotrope : Prolactine

→ Retentissement visuel : Champ visuel, FO

****La recherche d'une hyperplasie surrénalienne (Inconstante en cas de maladie de cushing) : TDM surrénalienne**

****Le retentissement métabolique :**

- GAJ . Hba1C

-Bilan lipidique

-Bilan hépatique

****Le retentissement osseux :**

Bilan phospho-calcique ; Ostéodensitométrie +++

****Le retentissement cardiaque :** ECG . ETT

**** Le retentissement psychologique :** Evaluation psychologique

II-Prise en charge thérapeutique des hypercorticisme :

1-Objectifs :

- L'exérèse de la lésion tumorale responsable
- La correction de l'hypercorticisme
- La prise en charge des complications du syndrome de Cushing.

2-Moyens :

*Traitement chirurgical :

***Chirurgie hypophysaire (trans sphénoïdale) :** Adénomectomie sélective; Hypophysectomie totale ; Résection du mur médian hypophysaire ; Hypophysectomie subtotale...

→ *Les effets indésirables* : Les rhinorrhées, les méningites, complications endocriniennes..

***Chirurgie surrénalienne:** Une surrénalectomie unilatérale ou bilatérale selon l'étiologie

-*Les effets secondaires* : mortalité péri-opératoire (5 à 10 %), hémorragies et complications thromboemboliques..

**Traitement médicamenteux :

-Les traitements visant à contrôler la production de cortisol ou « anticortisoliques » (**tableau 2**) peuvent cibler: **L'adénome hypophysaire corticotrope, les glandes surrénales ou le récepteur des glucocorticoïdes**

→ *Un effet secondaire commun* est l'insuffisance surrénalienne (à rechercher et prévenir) : un effet désirable témoignant de l'efficacité du traitement...

****La radiothérapie :** Radiothérapie conventionnelle / Radio chirurgie stérotaxique

****Autres traitement :** Chimiothérapie / Radio-interventionnel (radiofréquence, cryoablation...)

3-Les indications :

a-Maladie de Cushing :

- **1^e intention** : chirurgie hypophysaire est le traitement de choix

→ **Alternatives** : en cas d'échec ou CI de la chirurgie :

- ✓ ***IRM hypophysaire négative*** : Traitement anticortisolique avec surveillance/ IRM H-H afin d'intervenir dès visualisation d'un adénome.
- ✓ ***Radiothérapie en 1^e intention*** : à peu d'adeptes.
- ✓ ***En cas de macroadénome invasif et inextirpable*** : Radiothérapie hypophysaire associée à un traitement anticortisolique (en attendant que la radiothérapie soit efficace).
- ✓ ***Surrénalectomie bilatérale*** : (risque de syndrome de Nelson) : indiqué en 1^e intention qu'à titre de sauvetage (**cas gravissimes**), lorsque les anticortisoliques sont inefficaces et/ou mal tolérés et chez les patients avec imagerie hypophysaire normale

b-Sécrétion ectopique d'ACTH :

-**Le traitement de choix** : ablation chirurgicale de la source d'ACTH.

-**Si le traitement étiologique n'est pas possible :**

- ✓ Les inhibiteurs de la stéroïdogenèse
- ✓ Les analogues de la somatostatine
- ✓ Traitement palliatif/ chimio- et/ou Radiothérapie selon la nature de la tumeur ACTH-sécrétante.
- ✓ La surrénalectomie bilatérale : à discuter afin de contrôler le syndrome de Cushing

c-Adénome surrénalien: surrénalectomie unilatérale.

d-Carcinome surrénalien:

-Traitement chirurgical en dehors des métastases : surrénalectomie élargie à l'environnement cellulo-graisseux de la surrénale et si besoin, exérèse du rein.

-La **Mitotane** également prescrit à visée oncologique et à fortes doses ; En cas d'hypercortisolisme persistant, recours aux **inhibiteurs de la stéroïdogénèse** en association

-Autres thérapeutiques : radiothérapie ; chimiothérapie (Doxorubicine ; cisplatine; Etoposide.....)

e-Hyperplasie Macro-nodulaire des surrénales :

- ✓ Surrénalectomie bilatérale + traitement substitutif
- ✓ La surrénalectomie unilatérale du côté de la tumeur prédominante permet parfois un contrôle prolongé de l'hypercortisolisme

f-Hyperplasie micronodulaire bilatérale et le syndrome de McCune- Albright :

- ✓ Le traitement de choix est la surrénalectomie bilatérale.
- ✓ Inhibiteurs de la stéroïdogénèse : contrôler un hypercortisolisme intermittent
- ✓ La surrénalectomie unilatérale : discutée en cas d'hypercortisolisme d'intensité modérée

g-Prise en charge des complications de l'hypercorticisme :

- ✓ La prise en charge active des facteurs de risques vasculaires : (diabète, HTA...) est cruciale, s'ils n'ont pas régressé après guérison de l'hypercorticisme.
- ✓ L'ostéoporose : traitement symptomatique(Les séquelles sont fréquentes).
- ✓ PEC psychologique

4-Suivi :

a-En cas de maladie de cushing :

- **Clinique** : régression des signes d'hypercorticisme et recherche de signes d'IAH
- **Biologie** : bilan standard (complications métaboliques), hypophysiogramme complet (max J7), CLU (3ème mois post-op)
- **Morphologie** : IRM à 3 mois du post-op et par la suite annuellement à vie

b-En cas d'adénome cortisolique :

- **Clinique** : Régression des signes d'Hypercorticisme
- **Biologie** : Une surveillance de la récupération d'une fonction corticoïde normale est généralement indiquée à 3 mois de post-op

c-En cas de surrénalectomie bilatérale : la surveillance de l'efficacité et de la tolérance à la substitution : recherche de signes de surdosage ou de sous-dosage **(Cf chapitre : CAT devant une insuffisance surrénalienne)**

Conclusion :

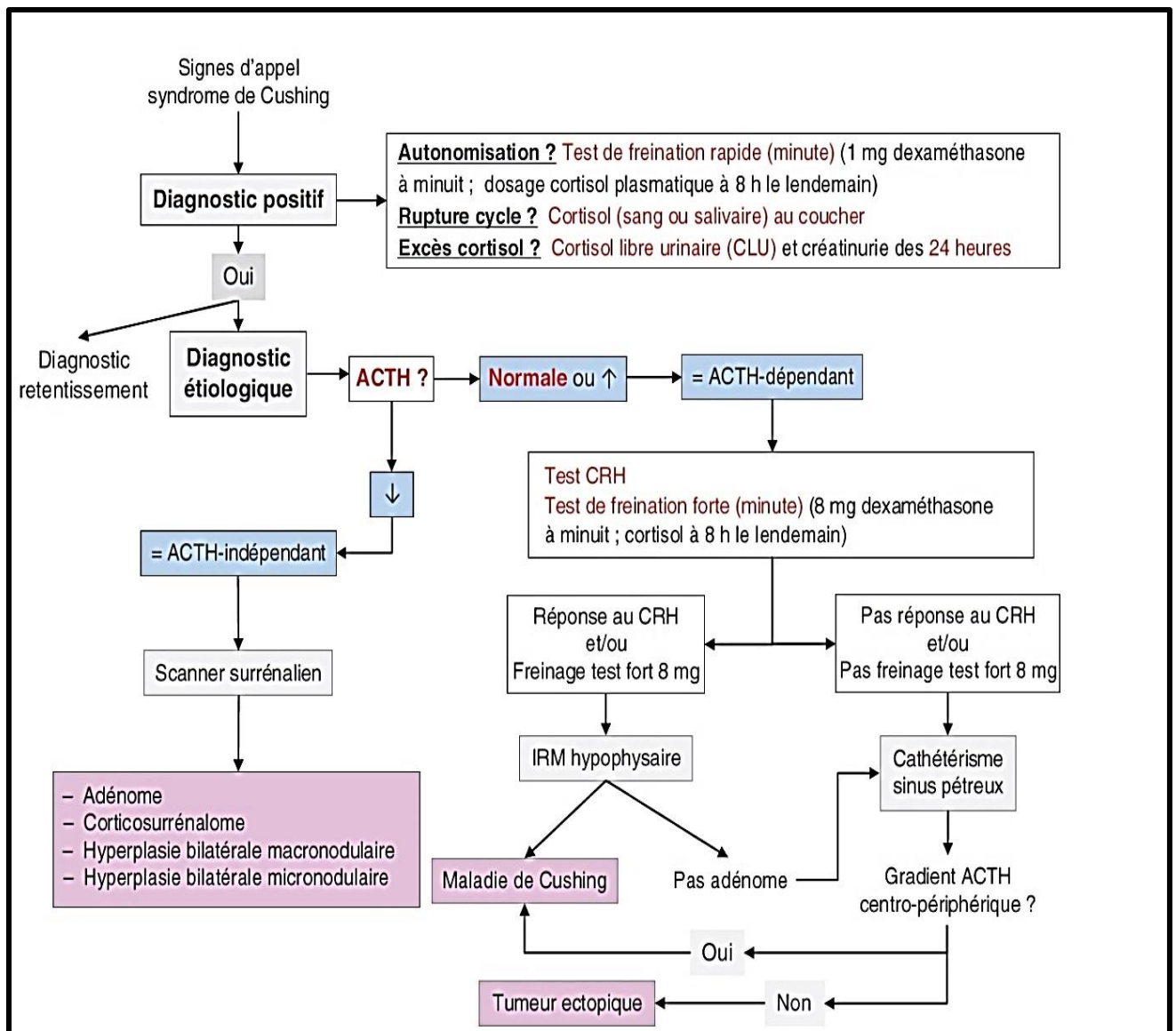


Figure 12 (12) : Algorithme pour une suspicion de syndrome de cushing (SFE)

Les insuffisances surrénaliennes

I-Introduction :

-L'**insuffisance surrénalienne (IS)** d'origine primitive (surrénalienne) ou secondaire à un déficit corticotrope d'origine hypothalamo-hypophysaire (insuffisance corticotrope) : pathologie grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital ++

-Sa prise en charge doit être précoce et adéquate++

II-Diagnostic positif :

1-Diagnostic clinique :

Le plus souvent, la symptomatologie s'installe de façon lente et insidieuse et le caractère non spécifique des symptômes peut être à l'origine d'un retard au diagnostic, jusqu'à l'apparition d'une décompensation aiguë induite par une affection intercurrente.

❖ **Une altération de l'état général:** précoce, progressive, domine le tableau clinique

***Asthénie** : physique, psychique, sexuelle s'accroît progressivement ; peut être associée à des myalgies et à des arthralgies.

***Anorexie** : contrastant avec une appétence pour le sel

***Amaigrissement** : Constant, variable, secondaire à une anorexie et se majore avec le temps.

❖ **Au niveau cutané –muqueux:**

***La mélanodermie :**

- Régions découvertes et exposées au soleil , zones de frottements ou de flexion ; régions normalement pigmentées (mamelons, organes génitaux externes) ; cicatrices.
- unguéale: des stries brunâtres sont possibles.
- Au niveau des muqueuses : aspect de taches ardoisées (face interne des lèvres et des joues)

➔ La mélanodermie est absente dans l'atteinte centrale et au cours d'une installation aiguë.

***Pâleur généralisée par dépigmentation** : au niveau des zones normalement pigmentées (mamelon et les OGE)

➔ Remplace la mélanodermie dans l'atteinte centrale

❖ **Les troubles digestifs:** non spécifiques et fréquents

- Les nausées, les douleurs abdominales et des troubles du transit d'allure variable ..

-**Vomissements, avec douleurs abdominales et diarrhée ➔ craindre une décompensation aiguë .**

❖ **L'hypotension artérielle systolique** : modérée (en dehors de l'ISA) et ne se démasque qu'à l'orthostatisme.

- ❖ Appétence pour le sel.
 - ❖ **Les manifestations hypoglycémiques** : surtout au cours d'un jeûne, d'efforts physiques prolongés ou de pathologies intercurrentes (infectieuses).
 - ❖ **Une aménorrhée secondaire** : présente dans 25 % des cas.
- Chez la femme ménopausée, la carence en androgènes surrénaux peut être à l'origine d'une dépilation axillaire et pubienne ; baisse de la libido.
- ❖ **Une symptomatologie psychiatrique** : Etats dépressifs, troubles psychotique parfois au premier plan et retarder le diagnostic d'insuffisance surrénale.

2-Diagnostic biologique :

a-Bilan non spécifique :

- **Hyponatrémie** → de déplétion dans IS périphérique et de dilution par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH) dans l'IS centrale
- **Hyperkaliémie** → classique dans IS périphérique , souvent modérés, voire absents dans la forme chronique d'insuffisance surrénale/ à la forme aiguë.
- **Hypoglycémie à jeun**
- **Insuffisance rénale fonctionnelle** (peut exister) → liée au déficit en aldostérone
- **Hypercalcémie** a également été rapportée,
- **Hématologique** : Une anémie normochrome normocytaire, une hyper-lymphocytose, une hyper-éosinophilie, une hypercalcémie modérée

b-Bilan de confirmation :

***Dosage de la cortisolémie de 8h (SFE 2018) : (Cf. chapitre exploration de la fonction corticoïde)**

- ✓ Cortisolémie < 5 µg/dl (138nmol/l) : confirme le diagnostic
- ✓ Cortisolémie >18 µg/dl (500 nmol/l) : exclut le diagnostic
- ✓ Cortisolémie entre 5 et 18 µg/dl: témoignent soit d'une fonction surrénale normale, soit d'une insuffisance surrénale partielle, susceptible malgré tout de se décompenser à l'occasion d'un stress intense → **Intérêt des tests dynamiques**

****Le test au Synacthène® (ACTH 61-24 ou tétracosactide) standard (250µg) : (Cf. chapitre exploration de la fonction corticoïde) :**

- ✓ Une élévation du cortisol > 18 µg/dl (500 nmol/l) 60 min après injection de Synacthène : élimine le diagnostic de l'IS (SFE 2018)
- ✓ Une élévation insuffisante de cortisol < 18 µg/dl (500 nmol/l) 60 min après injection de Synacthène : pose le diagnostic de l'IS (SFE 2018)

III-Diagnostic étiologique :

1-Interrogatoire :

L'origine périphérique	L'origine centrale
- ATCDs de tuberculose ou de contagé tuberculeux+++ - Terrain d'auto-immunité+++ - Traumatisme lombaire - Chirurgie surrénalienne - Maladies infectieuses, thrombo-embolique... - Maladie néoplasique connue (Cancer broncho-pulmonaire, rénale, gastrique, mammaire, ...) - Prise médicamenteuse (Ketoconazole, Phenobarbital, Mitotane, ...)	- Prise de corticothérapie au long cours+++ - Tumeurs hypothalamo-hypophysaire - Traumatisme crânien - Chirurgie ou radiothérapie hypothalamo-hypophysaire - Maladie infiltrative ou systémique - Prise médicamenteuse (morphiniques, anti-dépresseurs, antipsychotiques....) - Accouchement hémorragique sans retour de couche.

2-Examen clinique :

<u>L'origine périphérique</u>	<u>L'origine centrale</u>
-Tableau clinique peu bruyant : diagnostic tardif. -La mélanodermie : Signe d'appel majeur, mais elle peut être modérée Prédomine aux zones normalement pigmentées, des zones de frottement, des plis, des zones découvertes et souligne les cicatrices. Atteint également les muqueuses et les phanères. -L'~~asthénie~~ asthénie à prédominance vespérale : Physique, Psychique, et Sexuelle -L'hypotension artérielle, avec hypotension orthostatique -L'amaigrissement : Constant, mais très progressif. -Les troubles digestifs : se résumant à une anorexie en dehors des formes décompensées.	-Tableau clinique communs avec l'ISP Se différencie par l'absence de mélanodermie avec une dépigmentation se manifestant par une pâleur généralisée dans les zones normalement pigmentées (les mamelons ou les organes génitaux...) -Les manifestations hypoglycémiques sont beaucoup plus fréquentes (en particulier chez l'enfant) et traduisent l'association du déficit en hormone de croissance à celui de cortisol. -L'hypotension ~~artérielle~~ artérielle et les troubles digestifs sont plus rarement observées -L'ISC peut s'inscrire dans un tableau de panhypopituitarisme. -La présence d'un syndrome tumoral hypophysaire oriente vers une insuffisance surrénalienne secondaire.

3-Explorations para-clinique :

a-Biologie :

➔Dosages statiques :

*ACTH plasmatique :

- ACTH > × 2 la normale voir supérieur à 400 ou 1000 pg/ml : IS primaire

- **ACTH plasmatique proche des valeurs basses de la norme avec une cortisolémie effondrée** : IS secondaire

****Dosage de l'Aldostérone ; rénine :**

- Dans IS primitive : activité rénine ↗ et aldostérone ↘
- Dans IS secondaire : aldostérone (normal) rénine (normale)

*****La recherche d'une Insuffisance androgéno-corticoïde:** Dosage plasmatique de la DHEA ou du SDHEA (intérêt dans la possibilité d'une substitution thérapeutique dans l'IS)

IS globale (déficit MC et androgènes) → cause périphérique

➔ Dosages dynamiques : (détails des tests : cf : les stimulines hypophysaire : exploration et dosages)

-Indiquée lorsque le diagnostic étiologique s'oriente vers un déficit corticotrope partiel : **Signes cliniques évocateurs, cortisolémie non effondrée, le test au Synacthène est normal, ACTH dans les valeurs basses de la normale.**

*** L'hypoglycémie insulinaire:**

- Test de référence pour diagnostic d'insuffisance corticotrope
- Une **cortisolémie < 18 µg/dl , ACTH < 150 pg/ml , est le reflet d'un déficit corticotrope** ou d'une inertie hypophysaire secondaire à un défaut de sécrétion de CRH endogène.

****Le test à la Métopirone® :**

-Une élévation absente ou insuffisante du taux plasmatique de composé S (N > 7 µg/dl soit 200 nmol/l) et/ou d'ACTH (N > 150 pg/ml) traduit la présence d'un **déficit sécrétoire en ACTH ou en CRH** .

*****Test à la CRH:** n'est plus utilisé en pratique

➔Selon l'orientation étiologique :

- IDR à la tuberculine et recherche de BK
- Bilan d'auto-immunité (recherche d'auto-AC anti-21 hydroxylase)
- Dosage précurseurs de cortisol (HCS)
- Recherche d'autres atteintes endocriniennes PEA
- Ou insuffisance anté-hypophysaire

b-Radiologie : ne doit être demandé qu'après orientation étiologique.

- Abdomen sans préparation (ASP) : calcifications surrénaliennes → tuberculose
- Radiographie voir TDM thoracique : cancer bronchique ou tuberculose
- TDM surrénalien
- IRM hypothalamo-hypophysaire : en cas de suspicion d'une IS secondaire

4)-Les étiologies :

Les principales étiologies de l'insuffisance surrénalienne primitive :

*Acquises :

- Auto-immunes (PEA type 1) ; ou PEA type 2
- Infectieuses : Bactériennes (Tuberculose ; Syphilis ..) virales ; fongiques
- Hémorragiques : Anticoagulants..
- Tumorales : métastases surrénaliennes (cancers du poumon ; rein, gastrique ; sein ; colon ..)
- Infiltratives : sarcoïdose ; amylose..
- Médicamenteuses : kétoconazole ,Mitotane , Métopirone

**Congénitales : rares

- **Hyperplasie congénitale des surrénales:** par blocs enzymatiques surtout en 21OHase et 11OHase (les + fréquent)
- **Hypoplasie congénitale des surrénales liée à l'X et anomalies du gène DAX-1 :** ne se manifeste que chez les garçons, associant une IS et un hypogonadisme hypogonadotrope
- **Aplasie surrénalienne congénitale et anomalie du gène SF-1:**
- **Adrénoleucodystrophie liée à l'X ou Adrénomyéloneuropathie:**
- **Syndrome de résistance à l'ACTH :** rare ; se manifeste par une IS sans déficit en minéralo-corticoïdes.

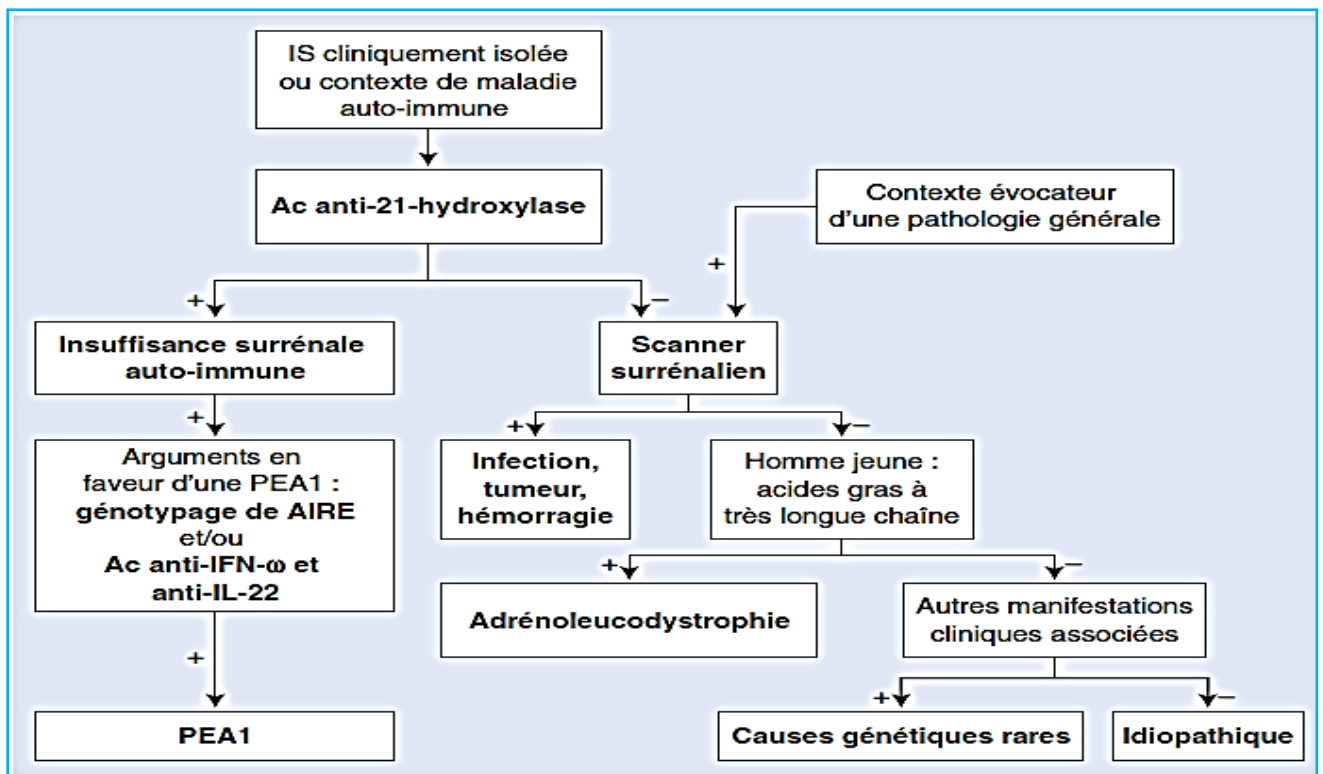


Figure 13 (12) : Démarche étiologique devant une IS isolée ou dans un contexte d'auto-immunité

Les principales étiologies de l'insuffisance surrénalienne secondaire :

-**Iatrogène** (corticothérapie au long cours) : cause la plus fréquente

-**Organique** : isolée ou dans le cadre d'un pan-hypopituitarisme (hypophysaire ou hypothalamique)

- Tumeurs : hypothalamiques ; hypophysaires ..
- Hypophysites
- Chirurgie et radiothérapie hypophysaire
- Vasculaires
- Traumatiques

-**Génétique**: rare

IV -Prise en charge thérapeutique :

1-Buts :

- *Substitution hormonale,
- *Prévention des décompensations aiguës
- *Traitement de la cause, si possible.

2-Moyens thérapeutiques :

a-Traitement substitutif :

*Substitution en glucocorticoïdes :

- ✓ **Hydrocortisone per os : HYDROCORTISONE® cp 10 mg** : La molécule la plus largement utilisée
- ✓ **Hémisuccinate d'hydrocortisone** : injectable 100mg en IV lente ou IM : Indiquée dans la prise en charge d'ISA
- ✓ **Presnisolone ou dexaméthasone** : Ne doivent être utilisés qu'en cas d'efficacité insuffisante de l'hydrocortisone liée à sa pharmacocinétique.

-Autres :

- ✓ **Hydrocortisone à libération modifiée** : en cours de développement
 - **le Chronocort®** administré à la dose de 15 à 20 mg à 23 heures et de 10 mg à 7 heures, permettraient de reproduire les fluctuations physiologiques des taux de cortisol.
 - **Le Plenadren®** contient de l'hydrocortisone à libération immédiate et prolongée permettant une prise unique le matin.
- ✓ **Hydrocortisone en injection sous cutanée à l'aide d'une pompe**

→ Ces formes sont peu pratiquées et reste à évaluer en termes médico économiques.

**Substitution en minéralocorticoïdes :

-**Molécules**: 9α-fluorohydrocortisone per os cp à 50ug

Injectable: Acétate de désoxycorticostérone (Syncortil) en IM.

***Substitution en androgènes surrénaux

-DHEA : Gélules de 50mg.

-**Envisagée** chez les femmes ayant une IS primaire ou secondaire et présentant :

- ✓ Les symptômes du déficit androgénique : altération de leur qualité de vie, de troubles de l'humeur, d'une baisse de la libido
- ✓ **et** un taux bas de DHEA plasmatique malgré une substitution glucocorticoïde et minéralocorticoïde adaptées.
- ✓ Qui n'ont pas de CI

a-Traitement étiologique :

-En cas d'IS primaire : Il n'est possible que dans de rares cas.

→ Traitement antituberculeux si tuberculose active ou une infection mycotique : une récupération partielle de la stéroïdogénèse surrénale est possible

-En cas d'IS secondaire :

- Traitement chirurgical d'une tumeur hypothalamo-hypophysaire ;
- Traitement d'une maladie de système ; granulomateuse..
- Substitution des autres axes hypophysaires atteints

3-Indications :

a-Insuffisance surrénalienne primaire:

- Hydrocortisone est le traitement de première ligne : **traitement à vie**
- Faible dose d'hydrocortisone tolérée **20 à 30 mg/j**
- La répartition en 2 ou 3 prises (la dose la plus élevée doit être prise le matin)
- Fludrocortisone si déficit en minéralcorticoïde :
- La dose optimale varie entre **50 et 250 µg / jour**.
- Classiquement, le traitement est **débuté à 100 µg /jour**.
- NB: si prise de forte dose d'HC (> 50 mg/j) , la substitution en fludrocortisone n'est pas utile.**
- DHEA : pas d'indication habituelle

b-Insuffisance surrénalienne secondaire:

- Hydrocortisone : Traitement à vie (sauf cas particuliers tels que la récupération après chirurgie d'un hypercorticisme, ou après l'arrêt d'une corticothérapie).
 - Une dose plus faible de **10-20 mg/j**
- Fludrocortisone : n'est pas indiquée (adulte et enfant)
- DHEA: pas d'indication habituelle

c-Chez l'enfant :

- En cas IS périphérique par HCS:
 - Hydrocortisone à la dose de 10-18 mg/m²/j,
 - Plus élevée en période néonatale (20-40 mg/m²/j pendant le 1er mois)
- Les autres causes d'ISP : une dose de 8-15 mg/m²/j
- Déficit corticotrope:
 - Enfant: une dose plus faible (8-10 mg/m²/j),
 - Nourrisson : dose plus élevée.

4-Surveillance :

- Les adultes atteints d'IS doivent bénéficier d'un suivi annuel.
- la surveillance de l'efficacité et de la tolérance à la substitution : recherche de signes de surdosage ou de sous-dosage

➔ **Substitution en glucocorticoïdes :**

	Sous dosage	Sur dosage
Clinique	Asthénie ; Perte d'énergie ; Baisse force musculaire ; Nausées ; Myalgies ; Douleurs abdominales ; Pigmentation ; Perte de poids ; Hypotension	Surpoids ; Obésité tronculaire Vergetures ; Œdèmes ; insomnie HTA , infections
Biologique	Hyponatrémie ; Hyperkaliémie ; Hypoglycémie	Hypernatrémie ; Hypokaliémie Intolérance au glucose

➔ **Substitution en minéralocorticoïdes :**

	Sous dosage	Sur dosage
Clinique	Appétence pour le sel Perte pondérale inexpliquée Baisse de la TA ou hypotension orthostatique.	Prise de poids Œdèmes HTA
Biologie	Hyponatrémie et/ou Hyperkaliémie	Hypokaliémie
Rénine	Elévation de la rénine	Rénine plasmatique indosable

➔ **Substitution en androgènes surréniaux:**

La surveillance de l'efficacité est basée sur l'état général et le dosage de DHEA :

- ✓ 1 à 3 mois après le début du traitement et 24h après la dernière prise.
- ✓ En absence d'efficacité clinique après ajustement de la posologie de DHEA (50 mg/j) : la substitution sera interrompue au bout de 3 à 6 mois.
- ✓ En cas d'effets indésirables, la posologie sera réduite de moitié ou le traitement interrompu.

➔ **Chez l'enfant :**

-La fréquence de suivi : 2 à 3 f/an et de manière plus rapprochée chez le nourrisson.

-La surveillance du traitement est:

*Clinique :

- (croissance, puberté)
- Signes de surdosage (prise de poids, hypertension artérielle)
- Signes de sous-dosage (fatigue, modification des activités quotidiennes).

*Dans l'hyperplasie congénitale des surrénales :

- La mesure de la 17-OH progestérone, de l'androstènedione et de la testostérone le matin
- La surveillance de la substitution minéralocorticoïde est clinico-biologique : similaire à celle de l'adulte avec une surveillance particulière de la courbe pondérale et de la TA ++

v-Prévention: éducation thérapeutique du patient

L'éducation du patient, et de son entourage, concerne les points suivants :

Avoir sur soi les outils de sécurité :

- Une carte d'IS (avec mention de sa pathologie, de son traitement substitutif et du nom de son médecin) et, éventuellement, un bracelet ou un collier d'alerte;
- Des comprimés d'hydrocortisone et, en cas de déficit en minéralocorticoïdes, de fludrocortisone ;
- Une boîte d'hydrocortisone injectable et le matériel pour l'injection
- les recommandations d'urgence (en langue étrangère en cas de voyage)

Traitement à vie (+++) — ou jusqu'à la preuve de la récupération de l'axe hypophyso - surrénalien en cas d'insuffisance corticotrope post-corticothérapie ou après l'exérèse d'un adénome cortisolique de la surrénale ou après l'exérèse d'un adénome hypophysaire corticotrope

Régime normosodé : Augmenter l'apport sodé en cas de fièvre ou de chaleur

Recourir à des injections IM en cas de vomissement

Proscrire les laxatifs et diurétiques : si indispensable, réalisée sous surveillance médicale

L'automédication doit être proscrite : risque potentiel d'interaction médicamenteuse susceptible de modifier les besoins en hydrocortisone

Adaptation des doses :

Situation	consignes
Maladie aiguë (vomissement, diarrhée, fièvre, infection, fracture..) ou choc émotionnel	Prendre immédiatement quelle que soit l'heure 20 mg d'hydrocortisone puis 20 mg matin midi et soir jusqu' à disparition du problème (en général 2 a 3 j) Faire traiter le problème intercurrent le plus rapidement et efficacement possible.
Au delà de 2 vomissement et ou 2 diarrhée en moins de 4 h ou trouble de conscience	Injection sous cutanée de 100 mg hydrocortisone
Activité physique intense et prolongée	Plus 5mg d'HC toute les 3h en débutant 1h avant
Voyage en avion de plus de 6h	Plus 10 mg d HC toute les 6h jusqu' au petit déjeuner du pays d'arriver

Forte chaleur et ou sudation intense	Boire plus d'eau et manger plus salé ou augmenter la dose de fludrocortisone de 50 ug
Coloscopie	A programmer le matin 20 mg d HC la veille au soir et le matin, hydratation orale juste avant, HC 100 mg IV ou IM
Anesthésie général, chirurgie, traumatisme, accouchement, réanimation	HC 100 mg IV ou IM ± HC 100 mg par 24h IVSE (ou 25mg toute les 6h IV ou IM) jusqu' a reprise alimentation orale, Puis HC en comprimés matin midi et soir, Puis diminution progressive jusqu' a dose usuel, FCa reprendre quand la dose HC est < 50mg/24h.

Tableau 25 (33) : Exemples de consignes d'adaptation de traitement pour un adulte insuffisant surrénalien (SFE / SFEDP)

Conclusion :

- L'insuffisance surrénalienne est une affection relativement rare.
- La majorité des cas d'IS sont secondaires à une corticothérapie prolongée posant le problème de prévention et de dépistage.
- La complication majeure et redoutable est la décompensation aigue ++

Conduite à Tenir devant un incidentalome surrénalien

I-Définition :

-L'**incidentalome surrénalien** est une masse surrénalienne (> 1 cm) découverte fortuitement lors d'un examen d'imagerie non motivé par l'exploration d'une pathologie surrénalienne.

→ **Exclut :**

-L'exploration radiologique motivée des patients asymptomatiques porteurs d'un syndrome génétique de prédisposition aux tumeurs surrénaliennes

-L'imagerie abdominale réalisée dans le contexte du bilan d'extension d'une néoplasie extra-surrénalienne évolutif.

II-Conduite diagnostique :

1) Interrogatoire :

❖ **Antécédents :**

Personnels :

- ATCDs de diabète, dyslipidémie, HTA, hypotensions..
- Néoplasie connue
- Notion de prise médicamenteuse : traitement anticoagulant..
- Antécédent de syndrome des Acs anti-phospholipides.
- Notion de traumatisme abdominal récent ou geste iatrogène (ponction biopsie rénale, cathétérisme des veines surrénaliennes...)
- ATCD de contage tuberculeux ou de tuberculose
- Contact avec les chiens..
- ATCD de kyste hydatique ou hydatidose

Familiaux :

- Notion de néoplasie familiale connue

❖ **Signes fonctionnels :**

- Triade de Ménard : céphalées, sueurs profuses, palpitations paroxystiques..
- Baisse de la libido, diminution de fréquence de rasage chez l'homme..
- Troubles du cycle Chez la femme

2) Examen clinique :

-Il vise à rechercher les signes en rapport avec une production excessive d'hormones surrénaliennes :

→ **Examen général :**

- Evaluation de l'état général

- Poids (recherche d'une prise ou perte pondérale), Tour de taille, IMC..
- TA couché et debout (recherche d'une HTA, Hypotension ou Hypotension orthostatique)
- ECG : FC , recherche de signes de dyskaliémie++ -Glycémie capillaire

➔ Signes d'orientation étiologique :

- Obésité facio-tronculaire , faciès lunaire ,érythrose faciale , membres grêles, atrophie musculaire , bosse de bison ,fragilité cutané-vasculaire ..Vergetures larges pourpres faisant >1cm..
- Aspect Marphanoïde..
- Névromes sous muqueux..
- Signes d'hyper androgénie féminine
- Signes de féminisations chez l'homme : gynécomastie, régression testiculaire..

3) Stratégie d'exploration :

- Les deux questions fondamentales devant une masse surrénalienne sont :
 - Est-elle sécrétante ou non sécrétante ?
 - Est-elle bénigne ou maligne ?

a) Incidentalome surrénalien : fonctionnel ou non ?

Le bilan hormonal doit être orienté par :

- L'urgence++
- L'âge
- La clinique (HTA , Syndrome métabolique,...)
- La suspicion ou non de malignité
- Des caractéristiques de l'imagerie ...

*Bilan non spécifique :

- Numération formule sanguine /Une Kaliémie ; GAJ / Bilan lipidique

*Bilan spécifique :

➔ Recherche d'un phéochromocytome :

- Dosage des dérivés méthoxylés urinaires validés par une créatininurie correcte (En cas : 'IR on préférera le dosage plasmatique) :
- **Diagnostic suspectée si :**
 - ✓ Le taux des DMX >3*normale
 - ✓ La présence d'un Phéochromocytome restera suspectée avec un taux <3*N, lorsque la clinique et le scanner sont en faveur.
- **Attention aux faux +** liés à certains médicaments nécessitant leur arrêt 5 à 15 jours avant les dosages (cf chapitre : exploration de la médullosurrénale)

➔ Recherche d'un hypercorticisme :

- Se fait par le **test de freinage minute à 1mg de dexaméthasone : +++**
- Si le taux de cortisol de 08h après freinage est:

✚ ≤ 50nmol / L (≤1,8µg/dL) ➔ **Critère d'exclusion d'une sécrétion autonome de cortisol** ➔ Pas de bilan corticotrope complémentaire.

- Entre 51 et 138 nmol / L (**1,9 à 5,0 µg/dL**) → **Sécrétion autonomisée probable de cortisol** → bilan complémentaire n'est réalisé que chez des patients présentant des **comorbidités** potentiellement attribuables à un hypercortisolisme (HTA, diabète sucré, ostéoporose, etc.).
- 138 nmol / L (**> 5,0 µg/dL**) → **Sécrétion autonome du cortisol confirmée**. D'où l'intérêt de compléter par d'autres bilans biologiques afin d'évaluer le **degré de cette sécrétion (CLU ,cortisol de minuit..)**

➔Recherche d'un hyperaldostéronisme primaire :

- Elle est proposée chez les patients présentant **une HTA** et/ou une **hypokaliémie**.
- Un dosage sanguin d'aldostérone et de rénine (ou activité rénine) (**cf : Chapitre exploration de la fonction minéralo-corticoïde**) : indiqué en 1^{ère} intention
- Le recours à des tests de charge sodée est indiqué en cas de doute diagnostique

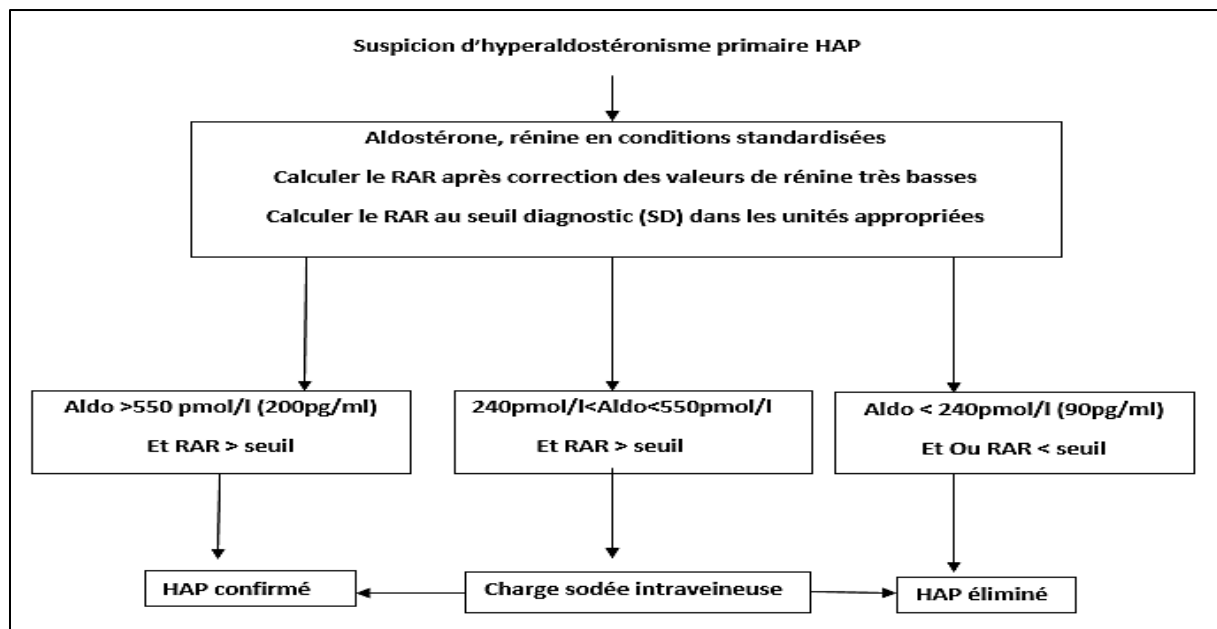


Figure 14 (24) : Suspicion d'hyperaldostérionisme primaire SFE /SFHTA 2016

➔En cas d'imagerie suspecte :

- Le dosage des androgènes (testostérone, SDHEA) ou précurseurs (17-OHP, composé S, désoxycorticostérone) peut être réalisé **en fonction des données radiologiques ou cliniques**

➔Devant un incidentalome surrénalien bilatéral :

- Les explorations précédentes sont complétées par :
 - ✓ Test de stimulation au Synacthène® ordinaire (250 ug) sur la **cortisolémie** (à la recherche d'une IS) et la **17- OHP** (à la recherche d'un bloc enzymatique en 21 hydroxylase)
 - ✓ Dosage d'ACTH

B)-Incidentalome surrénalien : Bénin ou malin ?

- Il faut toujours évaluer le risque de malignité au moment du diagnostic.

1/Imagerie :

-Tomodensitométrie (TDM) :

-La TDM permet de calculer la densité spontanée (DS) mesurée en unités Hounsfield (UH) : un bon reflet du contenu lipidique.

=>Si la DS est > 10 UH : une TDM avec injection de produit de contraste est nécessaire (pour étudier la cinétique de la prise du produit de contraste et le lavage de la masse surrénalienne: Wash out absolu et relatif)

→Trois critères sont déterminants dans l'analyse TDM :

- ✓ **La taille de la lésion**
- ✓ **La densité spontanée** : DS < 10 UH est très spécifique d'un adénome bénin.
- ✓ **Le wash-out absolu et relatif** : un WO absolu de plus de 60 % et un lavage relatif de plus 40 % suggèrent une lésion bénigne.

→Si la lésion est bénigne : homogène et riche en lipides (unités de Hounsfield ≤10) et la taille est inférieure à 4 cm : aucune imagerie supplémentaire n'est nécessaire

→Si la masse surrénalienne est indéterminée par le scanner C-, et les résultats du bilan hormonal n'indiquent pas une hypersécrétion significative, trois options sont possibles tout en évaluant le contexte clinique :

- ☐ Imagerie supplémentaire immédiate (scanner C+, TEP – scan au 18 FDG)
- ☐ Ou, une imagerie différée en 6-12 mois (TDM ou IRM sans contraste),
- ☐ Ou la chirurgie sans plus tarder (si la taille de la masse > 4cm chez un patient jeune)

2/Imagerie par résonance magnétique(IRM) :

-En cas de **difficulté de préciser la nature de la lésion surrénalienne** en TDM, ou pour certains à la place de la TDM (nouveau-né, femme enceinte ou suivi des jeunes) :

3 /Scintigraphie au 123I-méta-iodobenzylguanidine MIBG :

-N'est plus d'usage en routine

-En cas de suspicion de phéochromocytome : montre une hyperfixation correspondant à la masse.

4/-La DOPA-tomographie à émission de positons (TEP) est plus récemment utilisée aussi dans cette indication.

5 /-18F-fluorodéoxyglucose tomographie par émission de positons 18F-FDG :

-En cas de suspicion de lésion maligne

-Hors contexte néoplasique connu, la réalisation d'une TEP-18F-FDG reste non consensuelle.

6/Scintigraphie au 131 Iodo-cholestérol :

- Peut être discutée : En cas de suspicion de lésion corticosurrénale responsable d'une hypersécrétion infraclinique de cortisol : il montre **une hyperfixation** correspondant à la masse surrénalienne avec extinction de la surrénale controlatérale.

***Biopsie surrénalienne :**

- ✓ La ponction-biopsie d'une lésion surrénalienne est proscrite, sauf suspicion de métastase surrénalienne dans un contexte de cancer primitif connu
- ✓ Lorsqu'elle est décidée, il faut avoir éliminé auparavant un phéochromocytome++
- ✓

→En résumé : Quand faut-il suspecter une tumeur maligne?

	Adénome surrénalien	Carcinome surrénalien ou corticosurrénalome
Taille	Le plus souvent < 4cm	Le plus souvent > 4cm
Aspect général	Forme arrondie Contenu homogène Contours réguliers	Invasion et nécrose Contenu hétérogène Contours irréguliers
Densité au CT scan	Faible (<20UH) <10 UH = adénome	Elevée le plus souvent (>30UH)
Contenu lipidique	+++ (riche)	±(faible)
Vitesse d'élimination du produit de contraste	Rapide (>50% après 10 min)	Lent (<50% après 10 min)
Signal IRM	Iso intense en T1 et T2 Contenu riche en graisses	Hypo intense en T1 Hyper intense en T2 Contenu pauvre en graisses
Tep – FDG	Pas de captation du traceur	Captation du traceur
Une série de caractéristiques radiologiques permettent d'orienter l'étiologie de l'incidentalome vers une origine bénigne (adénome) ou maligne (carcinome, phéochromocytome, métastase). UH unites Hounsfield.		

Tableau 26 (15) : Eléments distinctifs ente adénome surrénalien et carcinome surrénalien

4) Principales étiologies:

-Ils sont par ordres de fréquence (Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors 2018):

Etiologies
Tumeurs corticales:
Adénomes :
Non sécrétant
Sécrétant de cortisol (Syndrome de Cushing ; ACIC)
Sécrétant d'aldostérone (Conn)
Carcinome (Cortico-surrénalome)
Hyperplasie nodulaire
Tumeurs médullaires :
Phéochromocytome
Ganglioneurome ;ganglioneuroblastome , neuroblastome
Autres tumeurs :
Métastases
Myéliolipome , lipome, lymphome, hémangiome ; angiomyolipome, hamartome ; liposarcome ; myome ; fibrome ; neurofibrome ; tératome
Autres lésions :
Kystes et les pseudokystes; hématome et hémorragies ; granulomatoses ; infections

III-Prise en charge thérapeutique :

1-En cas d'incidentalomes sécrétants :

- ✚ **En l'absence de CI** : tout incidentalome surrénalien sécrétant doit être opéré, quelle qu'en soit la taille
- ✚ **Le traitement chirurgical est indiqué en cas d'adénomes bénins à sécrétion infra-clinique de cortisol mais à risque de comorbidités à moyen et long terme liées à une hyper-sécrétion prolongée de cortisol**
- ✚ Chez les patients avec **une faible sécrétion autonome de cortisol sans signes cliniques patents d'hypercorticisme** : il est suggéré de vérifier **annuellement** l'apparition de nouvelles comorbidités associées et de réévaluer le bénéfice potentiel d'une surrénalectomie.

2-En cas d'incidentalomes suspect de malignité :

- ✚ **En cas de suspicion de corticosurrénalomes** : Une résection en bloc est recommandée
- ✚ Les métastases, constituent, lorsqu'elles sont isolées et que l'état général du patient le permet, une indication chirurgicale
- ✚ **Pour les lésions indéterminées + une histoire de malignité extra-surrénalienne** : il est recommandé l'évaluation du suivi de l'imagerie et la croissance potentielle de la lésion, alternativement une résection chirurgicale peut être envisagée

3-En cas d'incidentalomes surrénaliens non sécrétant :

- ✚ **Les myélolipomes de petite taille, les kystes et les hématomes surrénaliens ont des aspects habituellement typiques en imagerie** : il n'est pas nécessaire de compléter le bilan pour ces incidentalomes ni de les surveiller.
- ✚ **Si l'imagerie est non concluante et/ou qu'un doute existe sur une lésion maligne** : l'exérèse chirurgicale est pratiquée
- ✚ **Les myélolipomes** : chirurgie si taille >6 cm de diamètre

4- Quel suivi proposer lorsqu'il n'y a pas d'indication chirurgicale ?

- ✚ **Une imagerie de contrôle au cours du suivi (à 12 ou 24 mois par exemple)** est suggérée afin de s'assurer de la non-évolutivité d'une lésion (surtout si le sujet est plutôt jeune).
 - ✚ **De plus, en l'absence d'apparition de signes cliniques suggestifs d'un syndrome d'hyper-sécrétion hormonale (HTA, DT2 ..) ou d'une aggravation de ceux-ci** : La répétition de dosage hormonal n'est pas recommandé
 - ✚ **Lorsque la nature de la masse reste indéterminée et qu'une option chirurgicale n'a pas été retenue d'emblée** : contrôler l'imagerie sans contraste (CT-scanner ou IRM) après 6 à 12 mois afin d'objectiver une éventuelle croissance.
- ✓ Si la lésion augmente de >20 % (en plus d'une augmentation d'au moins 5 mm du diamètre maximal) : une exérèse est recommandée.
 - ✓ Si la croissance de la lésion est <20 % : une imagerie supplémentaire après 6 à 12 mois.

Conclusion :

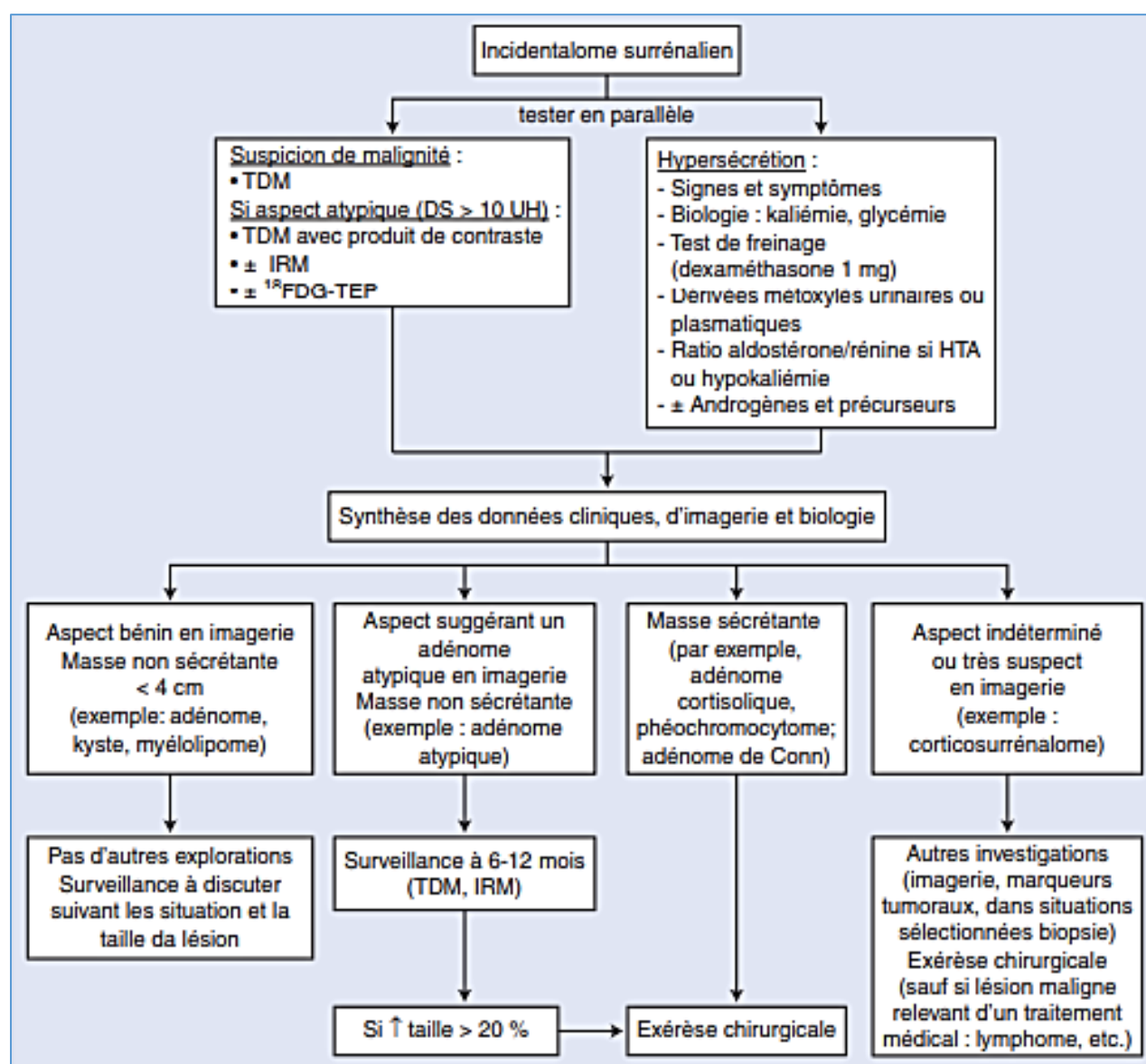


Figure 15 (16): Arbre décisionnel de prise en charge des incidentalomes surrénaux

Conduite à tenir devant une HTA endocrinienne

I-Introduction :

- **L'HTA endocrinienne** : est la conséquence d'un fonctionnement anormal, habituellement excessif d'une glande endocrine.
- **Rare** : démarche diagnostique rigoureuse ++
- **Le traitement spécifique** : précoce ; Guérison++

II-Diagnostic positif :

1-Quand suspecter une HTA endocrinienne ?

- ☐ Âge < 30-40 ans
- ☐ HTA sévère ou résistante à une trithérapie dont un diurétique
- ☐ Symptômes ou signes associés :
 - ❖ **Triade d Ménard: céphalées, sueurs, palpitations**
 - ❖ **Syndrome de cushing**
 - ❖ **Syndrome dysmorphique acro-facial**
- ☐ Hypokaliémie

2-Démarche diagnostique face à une HTA endocrinienne :

a-Interrogatoire :

***Age**

- *Prise médicamenteuses : contraception ,corticothérapie,AINS,ciclosporine...
- *son ancienneté, son caractère évolutif, signes neurosensoriels..
- *Les antécédents personnels urologiques ou néphrologiques,
- *La Variation pondérale
- *Le début de l'HTA et la réponse au traitement anti-HTA doivent être précisés.
- *Des antécédents familiaux d'HTA ou de complications cardio-vasculaires familiaux

b-L'examen clinique :

- * Poids, Taille , IMC , tour de taille
- * TA couché et debout, Fréquence cardiaque , fréquence respiratoire ,OMI, BU (Pu +/- H u)
- * Une asymétrie des pouls (coarctation aortique),
- *Un souffle para-ombilical (une sténose artérielle rénale),
- *Un rein palpable

➔Signes cliniques évocateurs d'origine endocrine :

- **Syndrome de cushing** : Répartition facio-tronculaire des graisses, amyotrophie musculaire , vergetures larges pourpres faisant >1cm,signes de fragilité capillaires ..

- Syndrome dysmorphique acro-facial évoquant une acromégalie.
- Signes de thyrotoxicose : nodules thyroïdiens..
- Taches café au lait, tumeurs cutanées..

3-Bilan initial :

- ☐ bandelette réactive urinaire (Pu +/- Hu) et quantification si positivité;
- ☐ ECG de repos.
- ☐ Créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire ;
- ☐ kaliémie (sans garrot)
- ☐ Prélèvements à jeun : glycémie, bilan lipidique

4-Bilan de 2ème intention : Orienté par l'interrogatoire, l'examen clinique et le bilan initial :

- Dérivés méthoxylés urinaires ou plasmatiques
- Exploration du système rénine angiotensine aldostérone
- bilan d'hypercortisolisme : CLU , cycle de cortisol , freinage ..
- TDM surrénalienne
- Bilan thyroïdien et parathyroïdien : TSH, calcémie , albumine , échographie cervicale , scintigraphie..
- Cycle de GH ou test de freinage à l'HGPO,IRM HH ..

5-Bilan de retentissement :

Les examens paracliniques recherchent une atteinte d'organe lié à l'HTA, d'autres facteurs de risque et des complications cardiovasculaires, des signes d'HTA secondaire :

***Examens cardiologiques :**

- ECG est recommandé chez tous les patients hypertendus
- L'échocardiographie est conseillée chez les patients hypertendus en présence d'anomalies ECG ou de signes/symptômes cardiologiques

***Examens vasculaires :**

- Une échographie doppler des troncs supra-aortique (ETSA) : chez les patients présentant une maladie vasculaire documentée ailleurs

***Examens ophtalmologiques :**

- Le fond d'œil : en cas d' HTA de grade 2 ou 3 et chez tous les patients hypertendus atteints de diabète

***Examens rénaux :**

- Créatinine sérique , DFG est recommandée chez tous les patients hypertendus
- La mesure de l'albuminurie (avec rapport albuminurie/créatininurie) chez tous les patients hypertendus
- Une échographie rénale (avec un doppler des artères rénales) : chez les patients présentant une insuffisance rénale, une albuminurie ou une suspicion d'HTA secondaire

III-Diagnostic étiologique :

Etiologies surrenaliennes	Etiologies extra-surrenaliennes
☐ Phéochromocytome-Paragangliome ☐ Hyperaldostérionisme primaire ☐ Syndrome de Cushing++	☐ Acromégalie ☐ Hyperthyroïdie ☐ Hyperparathyroïdie

1-HTA liée à la sécrétion excessive de catécholamines(phéochromocytome/Paragangliome):

a-Clinique : Savoir l'évoquer devant ...

- HTA résistante surtout sujet jeune
- HTA paroxystique + Malaise
- HTA + DT2 < 50 ans ou IMC < 25 kg/m²
- Violente douleur abdominale avec signes adrénergiques en cas de nécrose de la tumeur
- **Incidentalome surrenalien** (5 % des cas)
- **Enquête familiale d'une maladie génétique** : (NEM2 ,VHL , Recklinghausen..) : recherche tache café au lait ,tumeurs cutanées, nodules thyroïdiens ..
- **Triade de Ménard** (spécificité 90%), Troubles du rythme, angor, cardiomyopathie, vasoconstriction des extrémités, thermophobie ..)

b-Paraclinique :

*Bilan non spécifique :

- Intolérance aux hydrates de carbone
- Diabète
- Hypercalcémie
- Hypertriglycéridémie
- Hypokaliémie (hyperaldostérionisme secondaire parfois associé).
- Polyglobulie, Hyperleucocytose à PNN

*Bilan spécifique :

-Dérivés méthoxylés (DM) urinaires de 24 h (créatininurie de 24h confortable) **ou** DM plasmatiques (**si Insuffisance rénale**)

⇒ **A réaliser après :**

- Régime de 48 h (excluant agrumes, chocolat, bananes, thé, café, fruit sec...)

-Arrêt de certains médicaments (**Annexe5**)

==> Résultats :

- ✓ **Positifs si > 3 x Normale** → bilan topographique
- ✓ Négatifs avec persistance de la symptomatologie : **à refaire**

*Bilan topographique :

- **TDM est l'examen de choix ++ :**

➔ **Les critères tomодensitométriques de malignité** : la taille de la tumeur dont le grand diamètre est supérieure à 50mm, les contours irréguliers traduisant une invasion locorégionale , l'hétérogénéité , un envahissement veineux ou par contigüité , La présence de métastase

- L'IRM plus performante pour la détections des paragangliomes tête et cou
- Pet scan
- La scintigraphie à la MIBG (méta iodo benzyl guanidine) : permet l'exploration du corps entier à la recherche de localisations multiples, ectopiques, de métastases ; révèle de très petites lésions pouvant échapper au scanner ou à l'IRM.

C-Diagnostic génétique :

***Indications :**

➔ Une enquête familiale et un test génétique sont recommandés pour tous les patients porteurs d'un phéochromocytome.

➔ Certains auteurs suggèrent un conseil plus restrictif:

- ✓ En cas de localisation extra-surrénalienne,
- ✓ Lors de phéochromocytomes bilatéraux,
- ✓ Un phéochromocytome unilatéral et d'une anamnèse familiale positive pour un phéochromocytome ou paragangliome,
- ✓ Chez tout patient âgé de moins de 40 ans avec phéochromocytome unilatéral.

****Les gènes à rechercher ...**

Renseignements cliniques	Tests génétiques
Taches café-au-lait, gliomes	<i>NF1</i>
Carcinome médullaire de la thyroïde	<i>RET</i>
Hyperparathyroïdie	<i>RET</i>
Hémangioblastome, tumeur rénale	<i>VHL</i>
Paragangliome tête et cou	<i>SDHB, SDHC</i>
Phéochromocytomes malins	<i>SDHB</i>
Phéochromocytomes bilatéraux	<i>RET, VHL</i>

Tableau 27 (21): Les gènes de susceptibilité selon les renseignements cliniques

2-HTA liée à la sécrétion excessive de mineralocorticoïdes (HAP sur un dénomé de Conn ++, Hyperplasie Bilatérale des surrénales, Adenocarcinome (rare)) :

a-Clinique :

Indications de recherche de l'HAP d'après les recommandations internationales et françaises ; dans chacune des conditions suivantes (une seule condition est suffisante) :

- ❖ Hypertension artérielle de grade 3 (Pression artérielle systolique, PAS $\geq$ 180 mmHg, ou PAD $\geq$ 110 mmHg).

- ❖ HTA résistante, c'est à dire une PA non contrôlée malgré les règles hygiéno-diététiques et au moins trois médicaments antihypertenseurs à dose optimale dont un diurétique thiazidique.
- ❖ HTA associée à une hypokaliémie (kaliémie < 3,5 mmol/l) qu'elle soit spontanée ou provoquée (par la prise de diurétiques), intermittente ou permanente en l'absence de pertes digestives évidentes.
- ❖ HTA ou hypokaliémie associée à un incidentalome surrénalien de plus de 10 mm.
- ❖ HTA avec un retentissement cardiovasculaire ou rénal de l'hypertension disproportionné

b-Para-clinique :

***Bilan non spécifique :**

- Hypokaliémie
- Kaliurèse de 24h: supérieure à 20 mmol ou 30 mmol : origine rénale.
- Natrémie : Hyper-natrémie.
- Natriurèse de 24h : basse
- Alcalose métabolique

*** *Bilan spécifique :**

➔ **1ère étape :** Rapport Rénine/Aldostérone doit être réalisées en conditions standardisées (Voir chapitre exploration de la fonction minéralocorticoïde):

- ❖ un RAR élevé à deux reprises, avec une aldostérone plasmatique supérieure à 550 pmol/L (200 ng/l) : **Le diagnostic d'HAP pourra être affirmé sans étape diagnostique supplémentaire.**
- ❖ un RAR normal à deux reprises, avec une aldostérone plasmatique inférieure à 240 pmol/L (90 ng/l) : **Le diagnostic d'HAP pourra être rejeté sans étape diagnostique supplémentaire.**
- ❖ Chez les patients qui ne sont pas dans l'une de ces deux situations : **une étape diagnostique supplémentaire est nécessaire, sous la forme d'un test dynamique de confirmation.**

➔ **2ème étape :** Les tests dynamiques de confirmation (Cf chapitre exploration de la fonction minéralocorticoïde) :

- ▶ Il n'existe pas de test de référence établi ou consensuel pour confirmer l'HAP.
- ▶ **La charge sodée intraveineuse** : meilleur compromis entre performances et contraintes.
- ▶ **Si ce test est jugé dangereux** (en cas de fonction ventriculaire gauche altérée) : un test au captopril pourra être réalisé.

*****Bilan étiologique :**

 **Le scanner surrénalien** : indiqué une fois le diagnostic hormonal d'HAP confirmé :

- **L'adénome de conn** : nodule surrénalien unique, hypodense ; de 10 à 20 mm de grand axe, de DS inférieure à 10UH, sans lésion de la surrénale controlatérale.
- **Hyperplasie surrénalienne** : Aspect joufflu voire franchement globuleux, diffus ou localisé.
- **Elle peut être normale** : méconnaît les petits adénomes

✚ **Cathétérisme des veines surrenaliennes (CVS) : (Cf : chapitre exploration de la fonction minéralocorticoïde)**

- Gold standard (sensibilité et spécificité de 95 et 100%)
- Affirme qu'un nodule surrenalien est sécrétant, ou d'établir une asymétrie de sécrétion dans le cas de L'hyperplasie surrenalienne.
- Examen techniquement difficile, nécessitant une bonne expertise++

✚ **Imagerie fonctionnelle : n'est pas indiqué pour le DC étiologique**

- La scintigraphie au ¹³¹I-méthylnorcholestérol est proposée dans les cas d'échec du CVS.

✚ **Test de posture : n'est pas indiqué pour le Diagnostic étiologique**

c-Diagnostic génétique :

- La plupart des HAP sont sporadiques / 4 formes d'HAP familiaux : **les hyperaldostéronisme familiaux (FH) de type I à IV :**

➔ **Le diagnostic d'une forme génétique d'HAP repose sur :**

- HTA précoce et sévère le plus souvent avant l'âge de 20ans
- Tableau biologique et hormonale d'HAP d'intensité variable.
- Absence d'anomalie morphologique des surrénales
- Contexte familial : une histoire familiale d'AVC avant 40 ans
- Insensibilité à l'angiotensine II et sensibilité à l'ACTH lors du test d'orthostatisme.
- Normalisation de l'aldostérone et de la PA par de faibles doses de DXM

3-HTA liée à une sécrétion excessive des glucocorticoïdes : (Cf : Conduite à tenir devant un hypercorticisme)

4-HTA liée aux blocs enzymatiques :

▪ **Le déficit en 11 β hydroxylase:**

- * HTA, signes de virilisation chez la fille
- *Augmentation de DOC et 11 Désoxycortisol de base et après synacthène

▪ **Le Déficit en 17 α hydroxylase:**

- * HTA, impubérisme
- * Excès de DOC
- **Excès apparents des minéralocorticoïdes :** Inhibition de la 11 bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase

5-HTA liée à une origine endocrinienne extra-surrénalienne :

- L'HTA est fréquente dans l'acromégalie : améliorée par la correction de l'hypersécrétion d'hormone de croissance.
- HTA dans la dysthyroïdie et l'hyperparathyroïdie

IV-Prise en charge thérapeutique :

1-Mesures hygiéno-diététiques :

-Toujours de mise ++

-Les mesures hygiéno-diététiques recommandées sont bien connues :

- **Restriction sodique grâce à un régime hyposodé (< 5 g/j) ;**
- **Régime alimentaire équilibré, avec consommation de fruits et légumes et des acides gras insaturés**
- **Perte de poids (IMC entre 20 et 25kg/m²) ;**
- **Exercice physique régulier ;**
- **Arrêt du tabac**
- **Limitation de la consommation d'alcool**

2-Traitements médicamenteux antihypertenseurs :

-**5 grandes classes de médicaments** : IEC, ARA 2, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et les diurétiques thiazidiques , autres classes utilisées (allobloqueurs, spironolactone, Amiloride ...)

-La monothérapie ne doit généralement pas être utilisée en 1^{ère} intention, sauf pour les patients âgés et ceux à faible risque CV présentant une HTA grade 1

3- Traitement étiologique :

a- Phéochromocytome et paragangliomes:

➔ **Chirurgie** : Le plus rapidement ++

➔ **Précautions** : Préparation pré-chirurgicale :

✚ la TA devrait idéalement être contrôlée au moins 7 voire 14 jours avant l'intervention :

- ✓ Les α -bloquants seront les antihypertenseurs de 1^{er} choix
- ✓ Inhibiteurs calciques : Nicardipine : 60 à 90 mg/jour
- ✓ Bêtabloquants Si arythmie, tachycardie, angor, après l'utilisation de l'alpha-bloqueur

✚ Régime plutôt riche en sel est recommandé avant l'intervention afin d'éviter les hypotensions artérielles sévères après résection tumorale

✚ Eviter le sport ou l'utilisation de médicaments (certains antiémétiques) pouvant favoriser les décharges adrénérgiques

b-Hyperaldostéronisme primaire (HAP) :

- **En cas d'adénome de Conn :**

-Traitement chirurgical dans la plupart des cas : Si persistance HTA, poursuivre le traitement médical

- **En cas d'Hyperplasie bilatérale des surrénales :**

-Traitement médical à vie reposant sur un régime pauvre en sel et spironolactone (ou amiloride en 2^e intention).

c-Hypersécrétion de glucocorticoïdes (syndrome de cushing)(Cf chapitre :CAT devant un hypercorticisme)

d-Acromégalie :

-Traitement étiologique : Chirurgie hypophysaire ou autre en fonction de la localisation

e-Hyperthyroïdie :

-Traitement antihypertenseur en attendant l'euthyroidie

-Traitement médicamenteux : Carbimazole , Thiamazol ... et traitement radical en fonction de l'étiologie.

V-Suivi :

a-Phéochromocytomes /paragangliomes :

- ☐ Le contrôle de la TA : **étroit, mensuel** la 1ère année, puis **semestriel** pendant plusieurs années.
- ☐ **DMU ou plasmatiques** à 1 semaine après l'intervention, puis 3 et 6 mois plus tard, /an , pendant au moins 10 ans
- ☐ **Chez les patients ayant un risque de récurrence élevé, un suivi à vie est recommandé**
- ☐ **L'imagerie est recommandée à 3 mois du post-opératoire** : Si taux élevé des DM en post-opératoire ou si taux normal des DM en préopératoire

b-Hyperaldostérisme primaire :

- Si disparition d'HTA après chirurgie, la surveillance n'est plus nécessaire.
- Si persistance d'HTA, la surveillance est celle d'un hypertendu essentiel.
- Surveillance par une TDM surrénalienne progressivement espacée.

c-Syndrome de cushing :

-En cas de succès du traitement étiologique, normalisation des chiffres tensionnels

-**Surveillance** : Dépend de l'étiologie causale

Conclusion :

-HTA endocrinienne = Cause curable d'HTA+++

-Les tests hormonaux nécessaires au diagnostic sont coûteux : doivent pas être demandés selon l'orientation clinique et/ou biologique.

- Il ne faut jamais demander un examen d'imagerie sans avoir obtenu la preuve diagnostique par les examens hormonaux.

Bibliographie :

1. Yvonne Fulla ^a, Laurence Guignat ^b, Marie-Annick Dugué ^a, Guillaume Assié .Revue Exploration biologique de la fonction corticotrope . Biology of glucocorticoadrenal function .francophone des laboratoires Volume 2009, n° 416 pages 35-48 (novembre 2009)
2. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary- adrenal insufficiency: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:4245-53.
3. Reimondo G, Bovio S, Allasino B, De Francia S, Zaggia B, Micossi I, et al. The combined low-dose dexamethasone suppression corticotropin-releasing hormone test as a tool to rule out Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol 2008;159:569-76.
4. Moro M, Putignano P, Losa M, Invitti C, Maraschini C, Cavagnini F. The desmopressin test in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing states. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3569-74.
5. Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, Termine A, Stura G, Bergui M, et al. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;58:718-24.
6. Ioannis Ilias 1, Georgios Meristoudis .A Bayesian Look at the New 2019 Guidelines for Imaging of Pheochromocytoma/Paraganglioma With Emphasis on Extra-Adrenal Disease .Hell J Nucl Med .May-Aug 2019;22(2):142
7. R.Luis .Le diagnostic biologique de phéochromocytome en 2014. *Ann Biol Clin* 2014
8. CT characteristics of pheochromocytoma: relevance for the evaluation of adrenal *incidentaloma*. J Clin Endocrinol Metab 2019.
9. Guide pour la rédaction de protocoles pour la scintigraphie à la MIBG dans les bilans de tumeurs endocrines type phéochromocytomes ou paragangliomes chez l'adulte Guide de procédure / Médecine Nucléaire 34 (2010) 132–142
10. F. Cerdan et al. Évaluation fonctionnelle par TEP 18F-FDopa des paragangliomes et phéochromocytomes non métastatiques : impact de la localisation lésionnelle et du statut génétique / Médecine Nucléaire 37 (2013)
11. Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017
12. R. Louise Rushworth, M.B., B.S., Ph.D., David J et AL. The New England Journal of Medicine n engl j med 381; 9 nejm.org August 29, 2019 N Engl J Med 2019; 381:852-61.
13. E. Cornu et al. Phéochromocytome et paragangliome . La Revue de médecine interne . 2019 Nov;40(11)
14. Nunes ML, Tabarin A. Incidentalomes surrénaliens. In : Endocrinologie Nutrition. Encyc Méd Chir (Elsevier, Paris), 10-014-E-10. 2009.
15. Tabarin A. Incidentalomes de la glande surrénale : ne pas méconnaître les « tumeurs à risque ». Presse Médicale ; 2014.765-654
16. Plouin PF, et al. Hypertension artérielle d'origine surrénale. Presse Médicale ; 2014.69-928-14

17. Wémeau JL, Mounier-Vehier C, Carnaille B, Douillard C. Hyperaldostéronisme primaire : du diagnostic au traitement. *Presse méd* 2009 ; 38(4) : 633–42.
18. Syndrome de Cushing. Protocole national de diagnostic et de soins. HAS ; septembre 2008. En ligne. www.has-sante.fr.
19. Beltran S, Borson-Chazot F. Phéochromocytome. In : *Endocrinologie-Nutrition. Encyc Méd Chir (Elsevier, Paris), 10-015-B-50*. 2007.
20. Cardit-Bauters C, Aïnaoui M, Coppin L, Pigny P. La consultation génétique des phéochromocytomes et paragangliomes. *Presse Médicale* ; 2014.45-765-43
21. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Mar 2;jc20154061
22. Baguet J-P, Steichen O, Mounier-Véhier C, Gosse P. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? *Ann Endocrinol*. 2016 Jul; 77-187–91
23. Douillard C, Houillier P, Nussberger J, Girerd X. SFE/SFHTA/AFCE Consensus on Primary Aldosteronism, part 2: First diagnostic steps. *Ann Endocrinol*. 2016 Jul; 77(3): 192–201.
24. Reznik Y, Amar L, Tabarin A. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 3: Confrmatory testing. *Ann Endocrinol*. 2016 Jul-204-12
25. offre F, et al. SFE/SFHTA/ AFCE consensus on primary aldosteronism, part 4: Subtype diagnosis. *Ann Endocrinol*. 2016 Jul; 77(3): 208–13
26. Zennaro M-C, Jeunemaitre X. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 5: Genetic diagnosis of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol*. 2016 Jul; 77(3): 214–9
27. *G.Lethielleux ;J.Bertherat : Syndrome de Cushing ; EMC 2018 ; 3-0560*
28. Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d’androgènes par la surrénale.EMC2010
29. *A.Tabarin ;M.L. Numes ;syndrome de Cushing: EMC 2015 ;10-015-B-10*
30. Philippe Chanson; Jacques Young: Diagnostic positif et différentiel du syndrome de Cushing ; traité d’endocrinologie ; 2ème édition 2019
31. Antoine Tabarin ; traitements médicaux du syndrome de cushing ; mise au point;2016 vol 80 MCED

IV-Pathologie gonadique

Exploration de la fonction gonadique

I-Introduction :

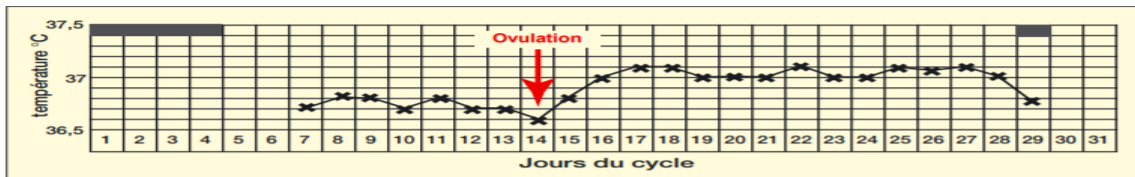
-Les gonades ont une fonction de reproduction, mais aussi une fonction endocrine, de sécrétion hormonale et sont sous le contrôle de l'axe gonadotrope

-Les progrès récents concernent leurs modes de régulation ; les gènes et les récepteurs impliqués, apportant des clés essentielles dans la pathologie gonado-hypophysaire.

II-Exploration de la fonction ovarienne:

1-Courbe ménothermique :

- **Principe :**
- L'élévation de la température observée au cours de la 2ème partie du cycle est due à la sécrétion de progestérone par le corps jaune.



- **Technique:** Prise de la température rectale chaque matin au réveil (à heure fixe si possible) avec le même thermomètre et avant de poser le pied par-terre pendant 2 à 3 cycles consécutifs.
- **Apport diagnostique :** Une courbe biphasique permet d'affirmer l'existence d'un corps jaune et donc d'une ovulation et d'en connaître la date approximative.
- **Limites :**
 - Ne peut être utilisée en présence d'un syndrome fébrile, ou d'un travail de nuit.
 - Parfois difficile à interpréter
 - Un traitement par la progestérone induit un décalage de température sans rapport avec une ovulation

2-Exploration du follicule ovarien:

a-Dosage de l'estradiol plasmatique:

- Marqueur de la maturation folliculaire
- Le prélèvement doit être effectué entre J3 et J5 du cycle chez la femme réglée

- **Résultats à interpréter en fonction des valeurs de référence de l'immuodosage utilisé.**
- ⇒ **Une estradiolémie inférieure à 10pg/ml** chez une femme non ménopausée signe **un arrêt** (ou une absence) de **toute maturation folliculaire**.
- ⇒ Pour confirmer une carence en oestradiol **un test aux progestatifs est souvent préféré.**

b-Test aux progestatif :

- Ce test permet une estimation indirecte du niveau d'imprégnation estrogénique de l'endomètre et donc de la sécrétion ovarienne d'œstrogène
- **Utilisé en cas d'aménorrhée** : consiste à administrer un progestatif durant 10 jours et surveiller la survenue (test positif) ou non (test négatif) de règles dans les jours suivant l'arrêt du traitement.

c-Dosage de l'inhibine B:

- Ce dosage est demandé pour essayer d'évaluer le nombre et/ou la qualité des follicules ovariens.
- Dosée à J3 du cycle :
- ⇒ **Un taux sup à 45 pg/mL** : a_une **bonne valeur prédictive de la réponse à la stimulation ovarienne**

d-Dosage de l'A.M.H :

- C'est le marqueur de baisse de la réserve ovarienne qui varie le plus précocement.**
- Meilleur reflet de la diminution progressive du pool folliculaire en fonction de l'âge**
- ==>Il peut être mesurée dans le plasma sanguin, le liquide séminal par une technique d'ELISA.
- **Valeur seuil est en fonction du kit ➔ Attente standardisation dosage**

e-Exploration de la réserve ovarienne :

-**Indiquée** : si l'on suspecte un vieillissement ovarien (IOP) et qu'une AMP est envisagée.

a-Statique :

-Consiste à doser l'E2, la FSH, AMH et l'Inhibine B entre J2 et J4 du cycle, complété d'une évaluation par échographie de la cohorte folliculaire

- ✓ **L'élévation précoce de l'estradiol de la FSH entre J2 et J5 : bon reflet du vieillissement ovarien.**
- ✓ **Une baisse de l'AMH et de l'inhibine B confirment le plus souvent ce diagnostic**

b-Dynamique :

Le test de stimulation par un analogue de la GnRH

Principe : Il utilise l'effet "flare up" agoniste de ces analogues.

Protocole : consiste au dosage de l'estradiol à J2 puis injection de GnRH puis dosage de l'E2 à J2 et J5

-**Le pronostic de grossesse ultérieure est :**

- > 10% si l'E2 reste faible
- Voisin de 40% si l'E2 augmente à J3,
- Supérieur à 50% si l'E2 augmente de plus de 50% entre J2 et J4.
- Le test peut être réalisé sur le même cycle que celui d'une stimulation ovarienne effectuée en vue d'une procréation médicalement assistée.

- Limites :

-La réalisation de ce test n'est pas parfaitement standardisée.

-Réponse différente selon le protocole de stimulation choisie, la nature de l'analogue de la GnRH choisi.

Le test de stimulation par la FSH exogène

-Principe : Il s'agit du Exogenous FSH Ovarian Test ou EFORT.

-Protocole :

- ✓ Dosage de l'estradiol et de la FSH à J3 puis injection de 300UI de FSH
- ✓ Dosage de l'E2 à J4.

-Résultats :

-Les normo-répondeuses ont toutes à J3 une FSH <à 10 UI/L, une  d'E2 de plus de 30pg/mL.

-Les hypo-répondeuses ont toutes à J3 une FSH >à 10 UI/L, une  d'E2 de moins de 30pg/mL.

-Limites : Test cher et invasif ; pas plus d'intérêt que les marqueurs statiques de la réserve ovarienne

3-Exploration du corps jaune ovarien:

-Dosage de la progestérone plasmatique:

- Le prélèvement doit être effectué **entre le 4ème et le 6ème jour** suivant le décalage thermique. Certains auteurs recommandent **2 ou 3 dosages réalisés à 2 ou 3 jours** d'intervalle après le décalage thermique.
- Un taux supérieur à **3ng/mL** témoigne d'une ovulation.
- En phase lutéale normale une progestérone doit être supérieure à 10ng/mL
 - ➔ Insuffisance lutéale si la somme des progestérones des 3ème, 5ème et 7ème jours suivant le décalage thermique est inférieure à 15ng/mL.
 - ➔ Variations pathologiques : Insuffisance lutéale, pré-ménopause.

4-Exploration de la fonction androgène:

-Indiquée :

- Devant un tableau clinique d'hirsutisme voire de virilisme et/ou de suspicion de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

-Le bilan comprend le dosage:

- La D4-androstènedione et la testostéronémie..
- La dihydrotestostérone (DHT) est produite à partir de la testostérone.

- La 17OH-progesterone
- La SHBG (Sex hormone-binding globulin)

a-Exploration statique:

-Les prélèvements pour le dosage de la testostéronémie, delta 4 doivent être réalisés : au début de la phase folliculaire.

-3 mois à distance de toute prise d'estro-progestatifs, corticoïdes et de tout traitement susceptible de modifier le fonctionnement de l'axe gonadotrope

➔ **Valeurs pathologiques:** très schématiquement

- Une testostérone normale et une D4 normale ou un peu élevée : oriente vers un hirsutisme idiopathique /OPK
- Une testostérone très élevée (>1,5ng/ml) oriente vers :
 - ✓ une suspicion de tumeur ovarienne ou corticosurrénalienne
 - ✓ L'existence d'un "bloc" enzymatique
- Un bilan avec testostérone, D4 et LH élevées, FSH normale : oriente vers un syndrome des ovaires polykystiques.
- Une 17 OH-progesterone augmentée doit faire rechercher un "bloc enzymatique".

b-Exploration dynamique:

Test au Synacthène® sur la 17OH-progesterone

• Protocole:

-Injection de Synacthène Immédiat® 0,25 mg (Tétracosactide) entre 8 et 10h du matin.

-Dosage de la 17 OH-progesterone plasmatique avant et 1h après l'injection de Synacthène®.

-Résultats:

-Augmentation de la 17OHP, explosive > 10 ng/mL après Synacthène® ➔ bloc enzymatique en 21 hydroxylase.

C-Imagerie:

✚ **Echographie pelvienne:** Par voie endovaginale, transpariétale en cas de virginité.

➔ **Indiquée :**

- ✓ En cas de suspicion de kystes ovariens fonctionnels et endométriosiques, ou de tumeur ovarienne.
- ✓ Pour l'exploration de la réserve ovarienne, (mesure du nombre total de petits follicules < 6 mm en tout début de phase folliculaire)
- ✓ Indispensable au monitoring des inductions de l'ovulation
- ✓ Elle permet une exploration de l'endomètre, aspect et épaisseur.
- ✓ Elle permet de confirmer une ovulation en visualisant le corps jaune sur l'un ou l'autre ovaire.

✚ **IRM pelvienne:**

- Complémentaire à l'échographie pelvienne et ne doit pas être prescrite en 1ère intention.

- **Intérêt :** L'identification de la nature et la localisation d'une masse annexielle (tumeur, kyste de l'ovaire).

III-Exploration de la fonction testiculaire:

1-Les dosages statiques:

Le dosage de la testostérone plasmatique:

- C'est la **pierre angulaire de l'évaluation hormonale du testicule.**

a-Méthodes de dosage :

Les dosages radio-immunologiques directs et dosages par chimiluminescence disponibles dans les laboratoires spécialisés fournissent des résultats comparables aux nouvelles méthodes (Spectrométrie de masse/Chromatographie liquide).

b-Conditions de dosage :

- Entre 8 et 10 heures du matin
- A distance de 3 mois ou plus de tout traitement **interférant avec le dosage**
- En cas de valeur de testostéronémie modérément abaissée en dessous du seuil de normalité, le dosage devra être répété 1 ou 2 fois avant d'affirmer un hypogonadisme.

L'inhibine B :

- **Marqueur de la fonction sertolienne : Taux abaissé dans les déficits testiculaires primaires et d'origine haute.**

- **Technique de dosage :** Méthode immuno-métrique

L'AMH L'hormone antimüllérienne (AMH) :

-Elle est un produit de la cellule de Sertoli immature : **marqueur sensible du déclenchement de la puberté via l'élévation de la testostérone intra-testiculaire qui s'accompagne d'une chute de l'AMH.**

- Au cours des hypogonadismes hypogonadotropes : l'AMH est au contraire élevée
- Les taux d'AMH les plus hauts sont retrouvés dans les formes congénitales, alors que les formes acquises ont une sécrétion résiduelle de testostérone et des taux intermédiaires d'AMH.

2-Les tests dynamiques:

- **Le test à la GnRH :** décrit plus haut

==>L'expérience acquise par l'utilisation de ce test au cours des hypogonadismes a montré des limites

- Des sujets normaux sont parfois non répondeurs à la GnRH, alors que d'authentiques déficits hypophysaires gonadotropes vont répondre à la GnRH.
- Ce test ne permet pas de différencier fidèlement un déficit hypophysaire d'un déficit hypothalamique.

→ Pour ces raisons : Il n'est pas indispensable dans l'exploration d'un hypogonadisme de l'homme adulte

- **Le test à l'hCG :** (Cf. chapitre : Stimulines hypophysaire : exploration et dosages)

--Il ne permet pas de différencier un déficit gonadique primaire d'un déficit hypothalamo-hypophysaire sans le contexte clinique → intérêt pratique est limité

-L'exploration des retards pubertaires

-L'exploration des cryptorchidies chez l'enfant

3-L'examen du spermogramme :

-Le spermogramme **évalue le nombre et la mobilité des spermatozoïdes.**

-L'examen est réalisé après 1 à 3 jours d'abstinence sexuelle, avec collection du sperme et examen rapide (moins de 2 heures après recueil).

-Il devra être **réalisé 2 à 3 fois sur une période de 3 mois** du fait des importantes fluctuations des caractéristiques du sperme.

→ **Un spermogramme est normal :**

- ✓ **Un volume de sperme normal (2-5 mL)**
- ✓ **plus de 20 millions de spermatozoïdes/mL d'éjaculat dont au moins 50 % de formes mobiles et 50 % de morphologie normale.**

→ **Deux spermogrammes normaux permettent d'affirmer l'intégrité de la fonction exocrine testiculaire.**

Conclusion :

-Le contrôle de la fonction gonadique est sous la dépendance de l'hypothalamus via la sécrétion pulsatile du Gn-RH, de neuromédiateurs centraux et du statut nutritionnel, ainsi du rétrocontrôle des hormones ovariennes et testiculaires.

-Cette régulation reste indispensable à connaître pour savoir diagnostiquer et traiter les différentes atteintes de l'axe gonadotrope.

Conduite à tenir devant une aménorrhée

I-Définitions :

-**L'aménorrhée primaire** est définie par l'absence de cycle menstruel chez la fille après l'âge de 16 ans avec ou sans développement pubertaire.

-**L'aménorrhée secondaire est définie par** l'interruption de cycle menstruel (pendant plus de 3 mois) chez une femme préalablement réglée

I-Démarche diagnostique devant une aménorrhée primaire :

1-Interrogatoire :

- **Age**
- **Antécédents personnels :**
 - *Médicaux : Circonstances de la grossesse et de l'accouchement de la mère (prise de traitement hormonal ; souffrance néonatale), maladie chronique, tuberculose, radio-chimiothérapie, corticothérapie
 - *Chirurgicaux : chirurgie du petit bassin (appendicite +/- compliquée, cure d'hernie inguinale..)
 - *Gynécologiques : activité sexuelle..
 - *Étapes du développement pubertaire spontané: Le développement des CSS
- **Antécédents familiaux** : âge de la puberté chez la mère, les sœurs..
- **Mode de vie, habitudes alimentaires** : contexte familial (divorce, conflit affectif, sport de haut niveau psychologique)
- **Signes associés** : Anosmie (**syndrome de kallman et Morsier**)
 - Céphalées et troubles visuels (**hypophyse**)
 - Galactorrhée (**hyperprolactinémie**)
 - Bouffées de chaleur (**Insuffisance ovarienne**)
 - Douleurs pelviennes cyclique (**hématocolpos**)

2-Examen clinique :

- **Général** : poids, taille et IMC : report sur la courbe de croissance
- **Inspection globale** : dysmorphie pouvant évoquer un syndrome en particulier
- **Evaluation des caractères sexuels secondaires** : stades de Tanner
- **Recherche de signes d'hyper-androgénie** : Hirsutisme, Acné, Clitoridomégalie
- **Examen gynécologique prudent (patiente vierge)** : Palpation abdominale
 - *Inspection vulvaire : Pilosité, aspect des petites et grandes lèvres Aspect et

Taille du clitoris

Localisation du méat urétral

Examen de l'hymen (perméabilité)

*Examen au spéculum de vierge vérifiant l'existence du vagin et du col

*Pas de toucher vaginal si la patiente est vierge

*Toucher rectal : vérifie la présence de l'utérus et recherche un hémocolpos

-Examen bilatéral et comparatif des seins : galactorrhée

3-Paraclinique :

***Bilan de 1ère intention :**

-Biologie :

- **BHCG : uniquement** si éléments de l'examen clinique font penser à une grossesse
- **Dosages hormonaux** : FSH, LH, œstradiol, prolactinémie

-Imagerie :

- **Échographie pelvienne:**
 - la présence ou non d'utérus; mesurer sa longueur (puberté>35mm)
 - la présence et la structure des deux ovaires.
 - Présence d'anomalies du tractus Génital.
- **Radiographie de la main et poignet gauches** : Pour définir un Âge osseux si CSS absents

***Bilan de 2nd intention: en fonction de l'examen clinique et des signes orientateurs:**

-Biologie :

- Testostéronémie si signes d'hyperandrogénie
- SDHEA ; Delta 4 androsténone ...
- 17 OHP de base et après synacthène
- Etude génétique (Caryotype) ++ ,moléculaire..
- Tests olfactifs

-Bilan radiologique : En fonction du résultat du bilan biologique

***une IRM pelvienne : présence, la taille et la position des gonades et l'existence ou non d'un utérus** , présence **du tissu gonadique** dans les Canaux inguinaux, dont la présence évoque des troubles de l'hormonosynthèse ou bien de la réceptivité aux androgènes (syndrome d'insensibilité aux androgènes par mutation du récepteur)

***IRM hypothalamo-hypophysaire ++++**

- Systématique si hypogonadisme hypogonadotrope
- Permet d'analyser l'axe hypothalamo-hypophysaire + bulbes olfactives
- Elle permet d'objectiver :

***Une lésion organique**

***Agénésie ou hypoplasie des bulbes olfactifs → syndrome de Kallman de Morsier**

*Une hypoplasie de l'antéhypophyse voire une posthypophyse ectopique

*Elle peut être normale

4-Diagnostic étiologique :

Caractères sexuels secondaires normaux	→ Si douleurs cycliques : • Imperforation de l'hymen • Aplasie vaginale avec utérus fonctionnel • Cloison transversale du vagin de diagnostic facile par examen au spéculum. • Adhérences utérines • Fusion des lèvres • Synéchies utérines (Tuberculose ..) → Si Pas de douleurs cycliques : Syndrome de Rokitansky-Küster-Hauser qui associe aplasie vaginale et aplasie utérine. -Anomalie de la différenciation sexuelle XY (Syndrome d'insensibilité aux androgènes) : • Sujet avec un caryotype (46, XY) ; morphotype féminin (seins, OGE normaux). *Examen clinique : la pilosité axillaire et pubienne est rare ; deux hernies inguinales contenant les testicules se présentant sous la forme de 2 petites masses à la base des grandes lèvres sont parfois constatées (signe absent s'ils sont intra-abdominaux) *À l'examen au spéculum_: vagin perméable mais borgne, sans col. *Au TR: aucun utérus n'est perçu. *Biologie : La testostéronémie est à un niveau masculin et la sécrétion œstrogénique est basse *La coelioscopie: confirme l'absence d'utérus, de trompes et d'ovaires.		
Virilisation	- Hyperplasie congénitale des surrénales - Tumeur virilisante ovarienne ou surrénale - Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)		
Caractères sexuels secondaires absents	Age osseux < 13 ans	-Retard pubertaire (cf. chapitre : CAT devant un retard pubertaire)	
	Age osseux > 13 ans	Causes centrales (LH ,FSH normales ou diminuées)	- Tumeurs hypothalamo-hypophysaires - Causes endocriniennes : Hypothyroïdie Syndrome de Kallman-Morsier -Causes génétiques : Mutation du récepteur de la GnRH FSH (sous unité Beta) , LH sous unité Beta ;Mutations de GPR54, Leptine, R-Leptine - Psychologique : Sportive intense ; Anorexie mentale

		Causes périphériques (LH ,FSH élevées)	-Syndrome de Turner - Autres dysgénésies gonadiques congénitales - Altération - s ovariennes acquises : radio-chimiothérapie

II-Démarche diagnostique devant une aménorrhée secondaire :

1-Interrogatoire :

• **Antécédents :**

-Personnels médicaux et chirurgicaux : Maladies endocriniennes ou chroniques (hypercorticisme++, hypothyroïdie, diabète, maladie coeliaque..) ,pathologie auto-immune personnelle ou familiale

-Gynéco-obstétriques : IVG, infection, geste endo-utérin (curetage récent, accouchement, suites de couches, conisation , myomectomies, césariennes), accouchement hémorragique , montée laiteuse ;

- L'éventualité d'une grossesse.

-Cycle menstruel : - Age des premières règles

-Caractéristiques des cycles antérieurs (régularité, durée, abondance)

-Antécédents familiaux de ménopause précoce, âge de la ménopause de la mère

-Médicaments : œstroprogestatifs et médicaments hyper-prolactinémiant

- **Mode de vie** : choc psychoaffectif récent, activité sportive intense

• **Signes associés :**

- Variations pondérales, douleurs pelviennes,
- Signes de carence ostrogénique : bouffées de chaleur , Dyspareunie
- Signes d'un syndrome tumoral hypophysaire
- Signes d'hyperandrogénie : hirsutisme, virilisation...

2-Examen clinique :

- **Général** : mesure du poids, de la taille, du pouls et de la tension artérielle

- **Endocrinien** : signes d'hyperandrogénie, de dysthyroïdie ; d'hypercorticisme

- **Gynécologique** : Palpation abdominale

Inspection vulvaire et examen au spéculum

Toucher vaginal

Examen bilatéral des seins : galactorrhée

Signes d'imprégnation ostrogénique

- **Signes d'hyperandrogénie** : hirsutisme, acné...

3- Examens para-clinique :

a-Bilan de 1ère intention :

- Biologie :

***BetaHCG** : Eliminer une grossesse+++

***Courbe de température sur 2-3 mois**

***Test aux progestatifs** : pour appréciation de la sécrétion ovarienne d'œstradiol

***Oestradiol, FSH, LH, testostérone, prolactine** entre J3 et J5 si hémorragie de privation

-Imagerie : Échographie pelvienne et endo-vaginale

b-Bilan de 2 ème intention : En fonction de l'examen clinique et des signes orientateurs

* **Biologie :** 17 OHP , SDHEA , Delta 4 Androstéedione , CLU ..

***Imagerie :** IRM Hypothalamo-hypophysaire

4-Diagnostic étiologique :

Éliminer une grossesse dans un 1er temps			
Causes périphériques	Causes utérine	- Test aux progestatifs négatif - Courbe de température biphasique - Dosages hormonaux normaux - Douleur pelvienne	
		Synéchies	- Accolement entre les parois utérines - Favorisées par les gestes traumatiques
		Sténose du col	- Secondaire à un traumatisme : conisation - Obstacle à l'écoulement du sang : hématométrie
		Iatrogène	Contraception par progestatifs
	Causes Ovariennes	Insuffisance ovarienne précoce	- Antécédents familiaux - Test aux progestatifs négatif - Courbe de température monophasique - Hypogonadisme hypergonadotrope
		SOPK	- Test aux progestatifs positifs - Critères de Rotterdam : 2/3 Anovulation (Cf chapitre OPK)
		Autres	- Hypoplasie ovarienne : hormonothérapie - Sd des ovaires résistants aux gonadotrophines
Causes centrales	Causes hypophysaires	Hyper-prolactinémie	- Aménorrhée + galactorrhée (cf chapitre CAT devant une hyperprolactinémie)
		Tumeurs hypophysaires	- Inhibition de la fonction gonadotrope - Syndrome tumoral (troubles visuels, HTIC)
		Sheehan	- Nécrose hypophysaire par choc hémorragique - Syndrome d'insuffisance anté-hypophysaire
		Auto-immunes	- Hypophysite : céphalées frontales
	Causes hypothalamiques	Post-pilule	- Étiologie discutée
		Psychogène	- Après un choc psychoaffectif
		Sportives	- Trouble de sécrétion de la LH
		Anorexie	Anorexie mentale

Autres :

Endocriniennes : Hypothyroïdie, Cushing, Addison

Pathologies générales : A un stade sévère Cirrhose, cancer...

III-Prise en charge thérapeutique :

1-Buts :

- Traitement étiologique à chaque fois que possible
- Induire des menarches
- Etablir des taux physiologiques des hormones sexuelles : Induire l'apparition des CSS ou les maintenir / vie sexuelle satisfaisante / bien être globale / Eviter l'ostéoporose, et les complications cardiovasculaires

2-Moyens :

a-Traitement étiologique chaque fois que possible :

- Exérèse d'une tumeur hypothalamique ou d'adénome hypophysaire.
- Traitement des maladies du système, granulomatoses , tuberculose
- Prise en charge d'une hyperprolactinémie, hypercortisolisme
- La correction des déficits hypothalamo-hypophysaires éventuellement associés

b-Traitement hormonal substitutif :

En l'absence de désir de reproduction et en absence de CI, le traitement substitutif est prescrit jusqu'à l'âge de 50 ans.

***Présentation et posologie :**

- **0,25 mg/j** de 17 β -oestradiol : **ESTROFEM** (1mg, 2mg) (un demi cp à 1 mg 1 j/2)
- **0,25 mg/j** d'oestradiol percutané : **OESTROGEL**: une mesure = 1,5 mg (1/6)
- **4 μ g/j** d'œstrogène transcutané : **ESTRADERM** (1/6e de patch à 25 μ g)
- Progestérone naturelle: Utrogestan*100mg (2 cp/j) ou 200 mg/j, Duphaston 10mg(2cp/j)
- Oestroprogestatifs (Climaston*, Divina*, Cycléane*)

****Bilan pré-thérapeutique :**

- Il faut éliminer les CI :

Absolues : Cancer du sein ; hémorragie génitale ; tumeur hypophysaire ; maladie thrombo-embolique ; maladies hépatiques avec cholestase

- Relatives : Diabète ; Insuffisance rénale ; hyperprolactinémie

-Biologique : GAJ ; Bilan hépatique ; Bilan rénal ; Bilan lipidique

-Morphologique : Echographie pelvienne ± FCV ; Echo-mammographie_

3-Indications :

a-En cas d'aménorrhée primaire :

→Caractères sexuels secondaires normaux :

*Malformations de l'appareil génital : traitement chirurgical adapté

*La tuberculose génitale : traitement anti-tuberculeux

*En cas d'anomalies de différenciation sexuelle : le traitement est médico- chirurgical : exérèse des testicules ectopiques + traitement oestro-progestatif

→Caractères sexuels secondaires virilisés:

-**Hyperplasie congénitale des surrénales:** hydrocortisone 20 mg/j ou dexaméthasone 0.25 à 5 mg/j

-**Tumeur virilisante** : exérèse chirurgicale

-**Dystrophie ovarienne (Cf chapitre OPK)**

→Absence des caractères sexuels secondaires:

***Si la FSH et LH élevées** : Cycle artificiel associant des œstrogènes et progestatifs

***Si FSH et LH sont normales ou basses :**

-Dans le cas des aménorrhées fonctionnelles sans désir de grossesse : cycle artificiel

-**Dans le cas de désir de grossesse :**

si hypophyse intègre → proposition d'une pompe LHRH ,

si hypophyse détruite → stimulation par des gonadotrophines exogènes

****Modalités de prescription de traitement hormonal substitutif en cas d'aménorrhée primaire :**

→Initialement : de faibles doses d'estrogènes sont administrées :

-Œstrogènes naturels (orale) : 0,25 mg/j de 17β-oestradiol

-Oestradiol percutané : (Exemple : **OESTROGEL**: une mesure = 1,5 mg (1/6))

→La posologie est augmentée progressivement par 0,25mg/jr tous les 6 mois pour permettre un développement mammaire adéquat

→À la fin de la 2ème année de prise du traitement estrogénique : un traitement progestatif est introduit lorsque la dose d'oestradiol est supérieure à 0.5 mg/jr

✓ Association d'œstrogènes naturels du 1^{er} jr au 21^{er} jr du cycle + progestatif non stéroïdien 10 mg/jr du 11^{er} jr au 21^{er} jr du cycle

✓ Pilule oestro-progestatif en fin de puberté

b-En cas d'aménorrhée secondaire :

- Exérèse d'une tumeur hypothalamique ou d'adénome hypophysaire.
- Traitement des maladies du système, granulomatoses
- Prise en charge d'une hyperprolactinémie, hypercortisolisme
- IOP : traitement hormonal substitutif
- La correction des déficits hypothalamo-hypophysaires éventuellement associés

→ Les modalités de prescription d'un traitement de substitution oestro-progestatif en cas

d'aménorrhée secondaire:

- Il doit être prescrit en tenant compte de la **préférence des patientes et des CI des estrogènes.**
- **Il peut être de deux types :**
 - **Soit substitutif + contraceptif** : en l'absence de désir de grossesse, une contraception oestro-progestative doit être prescrite
 - **Soit substitutif uniquement**: Ce traitement associe du 17- B eostradiol et un progestatif, en présence d'un utérus.
 - La voie d'administration de l'estradiol peut être orale ou transcutanée (gel, patch).
 - Le progestatif peut être administré en continu ou en séquentiel (10 à 14 j/mois)

4-Suivi :

	<u>Bilan d'efficacité</u>	<u>Bilan de tolérance</u>	<u>Autres bilan</u>
Toutes les 6 mois	-Interrogatoire : Développement des CSS Apparition des règles	-Signes de surdosage : mastodynne, sensation de gonflement ; œdème ; anxiété ; nervosité -Signes de sousdosage : sécheresse vaginale, asthénie, dépression , -Examen : Poids ; TA -Bilan : GAJ , bilan hépatique , Bilan lipidique ; Croissance osseuse (âge osseux)	<u>Suivi en cas de Turner :</u> Bilan d'auto-immunité : -TSH , anti-TPO -Bilan de malformation : Echographie rénale : anomalies pyélocalicielles, rein en fer à cheval ETT et IRM cardiovasculaire : à la recherche d'une coarctation d l'aorte et de valvulopathie ; à refaire tt les 3-5 ans
2-5 ans	ODM à partir de 18 ans A refaire /2 ans si ostéoporose -Par 5 ans si ostéopénie		-Audiogramme : otite à répétition, presbyacousie vers l'âge de 35 ans ; à refaire tt les 2-3 ans

Conclusion :

- Les aménorrhées sont très fréquentes
- Leur diagnostic étiologique peut paraître complexe car la liste de leurs étiologies est longue.
- Nécessite une démarche diagnostique rigoureuse.

Conduite à tenir devant une gynécomastie

I-Introduction :

- La gynécomastie** : se définit par une hyperplasie non tumorale uni- ou bilatérale du tissu glandulaire.
- Son diagnostic est clinique ++ / Ses étiologies sont multiples souvent bénignes (+++)
- Le traitement médical est assez décevant et le traitement chirurgical est proposé pour les gynécomasties anciennes avec un retentissement psychologique important.

II-Diagnostic positif :

1-Clinique : +++

➔ **Affirmer une gynécomastie est aisée :**

-A l'inspection :

- Tuméfaction rétro aréolaire uni ou bilatérale
- Symétrique ou asymétrique
- Signes en faveur d'une hyperoestrogénie (élargissement, gonflement et hyperpigmentation des aréoles..)

-A la palpation :

➔ **Le patient est allongé sur le dos, les mains derrière la nuque.**

- L'examineur palpe au moyen de son pouce et son index la région sous-aréolaire .
- **vraie gynécomastie** =une petite masse sub-aréolaire ferme, tissulaire, élastique, molle ou ferme mais non indurée, mobile sur les plans profonds, située de façon concentrique, par rapport au mamelon et à l'aréole.
- Pas d'ADP satellite.
- Apprécie la sensibilité (dlr en particulier si elle est récente), la taille de la Gynécomastie
- Recherche un écoulement mammelonnaire.

⇒ **L'examen clinique permet de stadifier la gynécomastie :**

Grade I	Légère augmentation du volume mammaire sans excès cutané.
Grade II_a	Augmentation modérée du volume mammaire sans excès cutané.
Grade II_b	Augmentation modérée du volume mammaire avec excès cutané.
Grade III	Augmentation sévère du volume mammaire avec excès cutané et sillon inflammatoire.

Tableau 28 : Les différents types de gynécomastie chez l'homme

⇒ Il permet d'éliminer les diagnostics différentiels :

+ Adipomastie (ou pseudogynécomastie) :

- Correspond à dépôts adipeux dans le tissu sous-cutané.
- Augmentation du volume mammaire bilatéral, consistance molle, sans masse rétro-aréolaire délimitable
- Excentrée/ l'aréole, Suit préférentiellement le bord inférieur du muscle pectoral
- Associé à une *surcharge pondérale*

+ Les tumeurs du sein :

- Pose diagnostic différentiel avec la gynécomastie unilatérale
- Le diagnostic est souvent évident cliniquement
- La présentation la plus fréquente : masse indurée unilatérale non douloureuse
- Très évocatrice de cancer si elle est excentrée
- L'implication du mamelon est assez précoce (rétraction, ulcération, écoulement..)

2-Radiologie :

➔Utile pour ne pas méconnaître le diagnostic de cancer du sein :

- ✓ -La mammographie doit être systématique : **en première intention** (sensibilité++)
- ✓ -Peut être complétée par une échographie mammaire.

✓ **Réalisation couplée si :**

- Diagnostic douteux
- L'exclusion d'une adipomastie est difficile cliniquement.
- Devant des facteurs de risque du néo du sein :
 - + L'âge > 60 ans
 - + ATCD familiaux de cancer du sein (parent proche)
 - + Prédisposition génétique (mutation du gène BRCA2 > BRCA1)
 - + Syndrome de Klinefelter
 - + Une exposition antérieure aux rayonnements ionisants (thorax++)
 - + Cirrhose du foie
 - + Exposition professionnelle : Chaleur, Gaz d'échappement
 - + Prise d'œstrogènes
 - + Pathologies testiculaires :Cryptorchidie, hernie inguinale congénitale, orchidectomie, traumatisme testiculaire.

➔Types radiologiques de la gynécomastie :

- **Forme nodulaire** = la phase initiale floride :

- **Forme dendritique**= la phase chronique fibreuse, irréversible
- **Forme diffuse** = augmentation globale de la taille du sein

III-Diagnostic étiologique :

A-Interrogatoire :

- Age du patient
- Cas similaires dans la famille
- Notion de prise médicamenteuse (oestrogènes, anti androgènes, psychotrope,...)
- Notion de pathologie chronique : rénale ou hépatique ou thyroïdienne
- Habitudes toxiques : cannabis- hashis- alcool
- Date d'apparition de la gynécomastie
- L'évolution et retentissement psychologique (mastodynies++)
- Le fonctionnement sexuel (érection, libido).

B-Examen clinique : soigneux, systématisé et complet

-Examen général: poids, taille , IMC

-Examen des OGE :

*Testicules :

Atrophie ou hypotrophie (en faveur d'un hypogonadisme)

Une masse (microtumeur++)

Une induration

Une asymétrie du volume testiculaire



Tumeur testiculaire!!!

*Evaluer le degré d'androgénisation des OGE :

Retard pubertaire ou régression des CSS (pilosité, aspect du scrotum, taille de verge)

Les signes de féminisation

-Examen général complet :

La palpation de l'abdomen et des fosses lombaires à la recherche d'une tumeur

Recherche d'un goitre ou signes de dysthyroïdie

Signes d'insuffisance viscérale (cardiaque, hépatique, rénale)

Les aires ganglionnaires

C-Examens complémentaires :

 Bilan biologique :

*Bilan des maladies générales: Bilan hépatique, rénal, thyroid-stimulating hormone (TSH)

**Bilan de 1^{ère} intention :

- Testostérone totale
- Oestradiol (dont le dosage peut être réévalué à 6 mois compte tenu des sécrétions intermittentes observées dans les tumeurs testiculaires),
- FSH, LH, prolactine
- Marqueurs tumoraux : BHCG, AFP.

 Bilan morphologique : dépend du résultat du bilan de 1^{ère} intention /

- Echographie testiculaire : indispensable et systématique dans le bilan étiologique d'une gynécomastie, même si la palpation testiculaire est normale.
- IRM Hypothalamo-hypophysaire
- Echo/TDM/IRM abdomino-pelvienne (origine testiculaire, surrénalienne ++)

 **Bilan génétique :** Caryotype

D-Etiologies :

I-Situations physiologiques	Gynécomastie néonatale : Résolution spontanée en quelques semaines. Gynécomastie pubertaire : Classiquement: > 6 mois après les 1ers CSS, régresse spontanément en 1 à 2 ans → Justifie un bilan complémentaire à la recherche d'une pathologie sous-jacente. Gynécomastie du sujet âgé : Consécutive à l'hypogonadisme lié à l'âge
II-Causes médicamenteuses et toxiques (voir Annexe 7)	• Doit faire partie de l'enquête étiologique d'une gynécomastie. • L'association temporelle ne suffit pas à conclure à une gynécomastie iatrogène.
III-Pathologies générales	-Obésité ; Insuffisance rénale chronique ; Cirrhose hépatique , Dysthyroïdie Dénutrition et renutrition : Après longue période de dénutrition
IV-Anomalies hormonales	I-Excès oestrogénique: *Tumeurs germinales : 95% des tumeurs testiculaires - Le dosage des marqueurs tumoraux oriente le Diagnostic : ↑βHCG → choriocarcinome ; ↑βHCG et αFP → 75% des tératomes. *Augmentation de l'aromatisation des androgènes et/ou sécrétion excessive de précurseurs des estrogènes : -Syndrome paranéoplasique avec sécrétion HCG : carcinome pulmonaire à grandes cellules, carcinome bronchique, carcinome gastrique... -Cortico-surrénalome féminisant (exceptionnel) : **Augmentation de l'activité aromatase périphérique (exceptionnelle) : Sporadique ou si familiale ; Survenue précoce de la Gynécomastie avant la puberté. <u>II-Réduction androgénique :</u> *Hypogonadisme hypogonadotrope (Cf chapitre correspondant) **Hypogonadisme hypergonadotrope : (Cf chapitre correspondant) <u>III-Anomalie de l'action de la testostérone :</u> syndrome de Morris ; syndrome du testicule féminisant, le syndrome d'insensibilité (ou de résistance) partielle aux androgènes

<u>V-Gynécomastie Idiopathique</u>	-Diagnostic d'élimination : nécessite un suivi prolongé dans l'hypothèse d'une tumeur hormono-sécrétante initialement occulte et se révélant plus tardivement.

IV-Prise en charge thérapeutique :

- 2 situations sont possibles :

❖ **1^{ère} situation** : situation à risque de développer une gynécomastie, problématique : comment prévenir ?

❖ **2^{ème} situation** : **Gynécomastie** installée, Problématique : comment traiter ?

a-1^{ère} situation : traitement préventif

• **Chez les patients bénéficiant d'une irradiation du tissu mammaire ; patients devant recevoir un traitement hormonal pour le cancer de la prostate :**

- Les analogues de la LHRH : en inj ou implant sous cutané
- Le kétoconazole et l'aminoglutéthimide : anti-androgènes, rarement utilisés.
- Orchidectomie , ...

b-2^{ème} situation : Traitement curatif :

1-Traitement étiologique :

- La correction d'une hyperthyroïdie
- L'arrêt du médicament incriminé quand il est possible +++
- Gynécomastie pubertaire: abstention thérapeutique avec régression dans la plupart des cas spontanément en moins de deux ans.
- L'exérèse chirurgicale de la tumeur testiculaire, surrénalienne ou autre en cause.

2-Traitement symptomatique :

a-Traitement médicamenteux :

- Indiqué si phase initiale de prolifération et d'inflammation peri-canaire (6 et 12 mois) avant l'installation de la fibrose stromale :
- Les molécules disponibles :
-

<u>Classe thérapeutique</u>	<u>Molécules</u>	<u>Posologies</u>	<u>Durée de traitement</u>
Les androgènes non aromatisables en estrogènes	Dihydrotestostérone (DHT)	125 à 250 mg/j par voie trans-cutané sur la peau recouvrant la glande mammaire	Durée : 3 à 6 mois -Après 2 mois → si échec : arrêt (inefficace sur tissu fibreux insensible)
	Danazol	-200mj/j (on peut aller jusqu'à 600mg/j)	

Les anti-estrogènes	- Citrates de clomifène : n'a pas d'AMM en France chez l'homme Tamoxifène : a été utilisé souvent hors AMM en 1ère ligne (8) et a donné de bon résultats Raloxifène : pas d' (AMM) en France	-Dose de : 50mg/j -Dose : 10-20 mg/j -Dose : 60 mg/j Efficacité démontrée surtout sur les gynécomasties pubertaires prolongées	3-9 mois de traitement (Pas de consensus)
Inhibiteurs de l'aromatase	Testolactone, anastrozole, létrozole : (effet prometteur , Ils pourraient jouer un rôle important chez certains patients présentant une aromatisation accrue des androgènes en œstrogènes)		

Tableau 29: Principales molécules utilisées dans le traitement de la gynécomastie

b-Traitement chirurgical :

*** Types d'interventions :**

- L'exérèse de la glande mammaire
- La lipoaspiration
- La résection de l'étui cutané

→ Une étude anatomopathologique de la pièce opératoire doit être systématique

****Complications :**

-**Précoces** (Hématome, infection, irrégularité ou inversion de l'aréole..) ou **tardives** : Cicatrisation pathologique (chéloïde), insuffisance de résultat par sur- ou sous-correction..

*****Indications chirurgicales :**

- ✚ Aucune régression spontanée des symptômes n'est visible
- ✚ Absence de réponse à un traitement médical bien mené durant au moins un an
- ✚ Gynécomastie pubertaires mais perdurant après l'âge de 18 ans
- ✚ Gynécomasties idiopathiques, en cas de gêne ou de préjudice esthétique.
- ✚ Patients présentant un risque de cancer (par exemple : syndrome de Klinefelter)

Conclusion :

- La gynécomastie **ne doit jamais être négligée** : Le cancer du sein est la hantise du médecin.

- La PEC thérapeutique est idéalement étiologique, le rapport bénéfice/risque demeure la clé de la décision thérapeutique en tenant compte des complications psychosociales de la gynécomastie

Conduite à tenir devant une hyper-androgénie

I-Introduction :

- Hyper-androgénie : Production excessive/conversion périphérique exagérée des androgènes
- Démarche étiologique : Exclure une affection grave (une tumeur androgénosécrétante++)
- PEC : L'étiologie en cause / Souhait de fécondité / Retentissement psychosocial

II-Diagnostic :

1-Interrogatoire :

- ATCD Personnels :
 - Prise médicamenteuse (**Annexe 8**)
 - Origine ethnique ; Gain de poids.
- ATCD Familiaux : hirsutisme, OPK, sd de perte de sel, mortalité périnatale chez la fratrie
- Préciser les caractéristiques de l'hirsutisme (**Maitre symptôme**) :

-Définition : Pilosité faite de poils durs et pigmentés, excessive et développée dans des territoires masculins (visage, thorax, dos, ligne blanche, creux inguinaux, faces internes et postérieures des cuisses).

-Signe subjectif, évaluation : score de FG modifié ≥ 8 (à pondérer en fonction de l'origine ethnique)

→ La date d'apparition et le mode d'évolution :

- Aux alentours de la puberté → cause fonctionnelle
- Apparition récente → origine tumorale
- L'évolutivité de l'hirsutisme : si rapidement évolutif → tumeur

→ Le mode et la fréquence des épilations

→ Les traitements antérieurs

-Préciser l'histoire des cycles menstruels : âge de ménarche et les troubles de cycle

- Aménorrhée= Absence de règles >3 mois
- Des cycles longs : > 35-45 jours
- Spanioménorrhées= cycles >45j / ≤ 8 cycles/an
- Les autres troubles de cycles ?

2-Examen clinique :

-Sévérité de l'hirsutisme : Score de Ferriman et Gallway (**Annexe 9**)

Interprétation du score FG selon Abraham	Valeur du score
Normal	< 8
Hirsutisme léger	8 à 16
Hirsutisme modéré	17 à 25
Hirsutisme sévère	> 25 si > 15 cause organique suspectée =>bilans biologique

-Autres signes d'hyper-androgénie :

→ Mineurs :

- Acné et hypeséborrhée : très souvent inflammatoire et touche plusieurs zones (menton, cou, thorax, dos).
- Chute de cheveux

→ Majeurs :

- L'alopecie et golfes frontaux
- Hypertrophie clitoridienne (à partir de 2cm de longueur) et des grandes lèvres.
- Modifications du comportement sexuel (libido exacerbée) et social (agressivité, trouble de l'humeur)
- Une hypertrophie musculaire aux dépend du tissu adipeux
- Une modification du timbre de la voix qui devient plus grave,
- Une atrophie du tissu mammaire

-Examen gonadique : caractères sexuels secondaires (CSS)

-D'autres signes :

- L'acanthosis nigricans → insulino-résistance → SOPK
- Les signes du syndrome de Cushing : faciès lunaire, obésité abdominale, acné, stries, myopathie proximale [difficulté à passer d'une position assise à une position debout], peau mince, bosse de bison...
- L'AEG → Syndrome tumoral

- Examen de la glande thyroïde

- Examen des seins : Galactorrhées

3-Hyper-androgénie : Quelle exploration hormonale ?

→Précaution des dosages :

- ✓ Entre 8 et 10 heures du matin
- ✓ J2-J5 du cycle Ou après un traitement progestatif court en cas d'aménorrhée
- ✓ A distance de 2 mois de tout traitement anti-androgénique, œstro-progestatif ou par corticoïdes

a-Bilan de 1 ère intention :

*Testostéronémie totale :

- Normale : $0,4 \pm 0,2$ ng /ml	Hirsutisme Idiopathique
	Tumeur?
-> 1,5 ng/ml (plus de 2*la limite sup pour certain auteurs)	Hyperthecose ovarienne ? Hyperplasie surrénalienne ?
- 0,6 à 1,5 ng/ml	Dystrophie ovarienne ?

NB : Un seuil de 1,5 ng/mL n'est qu'indicatif, une valeur inférieure n'élimine pas une tumeur androgéno-sécrétante, à l'inverse une concentration supérieure ne signe pas un cancer

***17 OH Progestérone de base et après stimulation au Synacthène : (Cf chapitre : exploration de la fonction gonadique) :**

Seuil: 17OHP base < 2 ng/ml (x 3 conversion <6 nmol/L) :

- Exclut le diagnostic dans 90% des cas (Selon les études de génotype)
- Le dosage de base ne détecte pas tous les patients

Seuil: 17OHP après synacthène :

- 17 OHP > 10 ng/ml à 60 min: Confirme le diagnostique
- ➔ En cas de positivité, réaliser une analyse moléculaire

***Echographie pelvienne ou endovaginale :**

-A la Recherche de signes en faveur des ovaires micropolykystiques (Cf chapitre correspondant)

b-Bilan de 2^{ème} intention :

➔ Si Suspicion de tumeur androgéno-sécrétante (Hirsutisme sévère/d'apparition brutale et d'évolution rapide ; Signes de virilisation):

***Dosage de la Déhydro-épiandrostérone sulfate (S DHEA) :**

-Il est fortement augmenté en cas de tumeurs surrénaliennes (>600 mg/dL ou >16 mmol/L)

***Dosage de la Δ4-androstènedione :** Une élévation est observée en cas de : un syndrome d'OPK ,un déficit en 21 hydroxylase

➔ Devant un syndrome des OMPK : Afin d'éliminer un syndrome de cushing infra-clinique
Ou en cas de suspicion de syndrome de cushing :

*Un freinage minute (Cf Chapitre :Exploration de la fonction corticoïde)

*Dosage du CLU/24 heures avec créatinurie pour valider le recueil +/- Un cycle de cortisol

➔ Si troubles de cycles associés : Bilan gonado : œstradiol , FSH , LH avec prolactine

➔ En cas d'anomalies faisant suspecter une origine tumorale :

*une échographie pelvienne, une IRM du pelvis et un scanner des surrénales sont indispensables pour rechercher une masse ovarienne ou surrénalienne.

* Le cathétérisme simultané des veines ovariennes : par une équipe expérimentée, en cas d'imagerie négative ➔ permet de différencier une tumeur ovarienne d'une hyperthécose ovarienne.

c-Autres :

*Dosage de SHBG :

-Le Dosage peut être indiqué en cas d'hyperandrogénie cliniquement évidente avec testostéronémie totale normale (Cf exploration de la fonction corticosurrénale)

III-Etiologies :

1- hyperproduction androgénique :

1-Origine surrénalienne : - Tumorale

- Non tumorale : - Syndrome de Cushing ACTH dépendant

- HCS : bloc 21OH/11OH/3β 2

2- Origine ovarienne : - Tumorale

- non tumorale : Sd OPK +++

Hyperthécose ovarienne ++

2 -Hypersensibilité aux androgènes : Hirsutisme idiopathique

3-Autres : Hyperprolactinémie /Acromégalie

IV-Prise en charge thérapeutique :

-A-Buts :

- ✓ Contrôler l'hyper-androgénie
- ✓ Traitement étiologique chaque fois que c'est possible++

B-Moyens :

1-Thérapeutiques hormonales :

❖ Les œstro-progestatifs (OP) : (Annexe 10)

- ✓ Pas de supériorité démontrée d'une COP sur l'autre dans cette indication.
- ✓ Préférez-les-pilules-de-1re-ou-2e-generation : faible risque de MVTE
- ✓ L'association Ethinyl-Estradiol (EE) 35µg – Acétate de Cyprotérone 2 mg est la plus étudiée dans l'hirsutisme modéré/acné mais :

➔ Pas d'AMM pour la contraception

➔ Pas de supériorité démontrée par rapport aux autres formulations de COP

➔ Risque thromboembolique veineux supérieur à celui des COP de deuxième génération

❖ Anti-androgènes :

Traitement	Utilisation	Effets secondaires
Acétate de cyprotérone	2 schémas proposés : -Le 1^{er} schéma : CPA à 50 mg/jour, 20 jours par mois (5 ^e au 25 ^e jour du cycle) associé à l'œstradiol naturel durant la même période avec un arrêt de 7 à 8 jours. -Le second schéma : CPA 50 mg/jour, 20 jours par mois (5 ^e au 25 ^e jour du cycle) associé à l'œstradiol naturel du 15 ^e au 25 ^e jour du cycle avec un arrêt de 7 à 8 jours.	Menstruations irrégulières, métrorragie, aménorrhée • Nausées, ballonnements • Maux de tête • Sensibilité des seins • Thrombo-embolie veineuse (rare) • Diminution de la libido • Hépatotoxicité • Féminisation du fœtus mâle si pris durant la grossesse
Spironolactone	100 à 200 mg une fois par jour • Possibilité de combiner à une CO • Suivi des électrolytes après 3 mois, puis tous les ans (Elle n'a pas d'AMM dans cette indication)	Menstruations irrégulières • Diurèse passagère • Fatigue • Maux de tête • Troubles gastriques • Sensibilité des seins • Féminisation du fœtus mâle si prise durant une grossesse
Finastéride	5 mg, une fois par jour Possibilité de combiner à une CHC (Elle n'a pas d'AMM dans cette indication)	• Minimales • Féminisation du fœtus mâle si prise pendant la grossesse
Flutamide	250-500 mg, une fois par jour • Possibilité de combiner à une CHC • Surveillance des transaminases avant le traitement, tous les mois pendant 4 mois, puis tous les ans (Elle n'a pas d'AMM dans cette indication)	• Hépatotoxicité • Bouffées de chaleur • Diminution de la libido • Diarrhée • Féminisation du fœtus mâle si prise durant la grossesse

Tableau 30 : Les anti-androgènes (Modalités de prescription et effets secondaires)

La mise en garde sur la prescription de l'ACP (ANSM)

- Acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) ont :
- 7 x risques de méningiome après 6 mois de traitement
- 20 X risques de méningiome après 5 ans de traitement : 50 mg/J/20jr/mois
- ➔ Pas d'indication hors AMM (acné; séborrhée; hirsutisme modérée)
- ➔ Eviter les fortes doses ; réévaluation annuelle ; éviter les durées prolongées.
- ➔ Pratiquer une IRM en début de traitement ; à 5 ans puis tous les 2 ans
- ➔ En cas de méningiome : arrêt immédiat de traitement
- ➔ Patients ayant arrêté le traitement ; pas d'IRM en absence de signes cliniques

-Il est dans tous les cas nécessaire d'accompagner les traitements anti-androgènes de mesures cosmétiques à type de décoloration ou d'épilation.

Technique	Avantages	Désavantages
Epilation électrique (électrolyse)	Convient à tous les types de poils et de peaux	-Nécessite un technicien qualifié -Méthode douloureuse -Prend du temps , cible un follicule pileux à la fois -Ne convient pas aux grandes régions du corps
Epilation au Laser	Convient aux grandes régions	-Nécessite un technicien qualifié -Méthode douloureuse -Prend du temps : Nécessite généralement 6 traitements et parfois des traitements d'entretien -Convient mieux aux poils foncés

Tableau 31 : les techniques d'épilation permanente

3-Autres thérapies :

-Les agents insulino-sensibilisants : **Métformine**

-Les analogues de la GnRH

-Les glucocorticoïdes : **Hydrocortisone ; Dexaméthasone.**

-**Le traitement topique:** Traitement d'appoint entre les séances d'épilation électrique ou de laser :

Le chlorhydrate d'eflornithine

- **Posologie** : application faciale deux fois par jour

- **Si aucun effet bénéfique dans les 4 mois suivant le début du traitement** : arrêt de traitement.

-**Effets secondaires:** sensations de piqûres ou de brûlures si application sur peau écorchée ou lésée.

C-Indications :

 **Traitement étiologique :**

Etiologies	Indications
Tumeurs surrénaliennes	- Le traitement chirurgical : chaque fois que la tumeur est bien limitée, même s'il existe des métastases ± chimio/ Radiothérapie en fonction de la tumeur. - Le traitement médical par le mitotane (OP'DDD) : indiqué dans tous les cas.
Tumeurs ovariennes	- L'ablation chirurgicale par coelioscopie ou par laparotomie en fonction de l'âge de la patiente, de l'agressivité de la tumeur - Un traitement complémentaire anti-androgénique par ACP permet d'accélérer la disparition de l'hirsutisme résiduel.
Hyperplasie congénitale des surrénales	- Anti-androgènes++ - Corticothérapie : indiqué en cas d'hyperplasie surrénale constatée au scanner et/ou de désir de grossesse pour tenter d'améliorer la fertilité

Syndrome des ovaires micropolykystiques	Cf Chapitre syndrome d'OPK
Hyperthécose Ovarienne	- Traitement antigonadotrope. - L' ACP s'avère plus efficace que les OP, souvent insuffisants.
Hirsutisme idiopathique	- L' acétate de cyprotérone est le traitement de choix, notamment du fait de son action périphérique. - Associé au traitement esthétique, donne des résultats spectaculaires dans cette indication.

Recommandations de traitement des hyper-androgénies d'origine non tumorale ou enzymatique (SFE 2020) :

❖ **En cas d'hirsutisme modéré et/ou d'acné de la femme non-ménopausée:**

- ✓ **La contraception oestro-progestative (COP) : traitement de 1ère intention.**
- ✓ En l'absence d'efficacité jugée suffisante, **la COP associée à la spironolactone** est le traitement de deuxième intention : Cette dernière prescription est à ce jour une prescription hors AMM.
- ✓ **La spironolactone seule, sous couvert d'une CO efficace** : traitement de 3ème intention en cas :
 - o D'effets secondaires, de contre-indication et/ou d'absence d'efficacité de la COP ;
 - o **cette prescription est à ce jour une prescription hors AMM**

❖ **En cas d'hirsutisme sévère invalidant de la femme non ménopausée :**

- ✓ **L'acétate de cyprotérone (ACP), associé à un estrogène : traitement de 1ère intention.**
- ✓ **La spironolactone**, sous couvert d'une CO efficace, est le traitement de 2ème intention en cas : d'effets secondaires, de contre-indication, de refus de la patiente ou d'absence d'efficacité de l'ACP
- ✓ **Il est conseillé d'utiliser des mesures cosmétiques complémentaires** : les traitements permettant une épilation prolongée peuvent être proposés en association aux traitements anti-androgènes: électrolyse ou photo-épilation.

D-Suivi :

<u>Rythme</u>	<u>Bilan d'efficacité et tolérance</u>	<u>Autres bilan</u>
3-6 mois	Clinique : Signes d'hyper androgénie Score de FG Régularité des cycles <u>Examen</u> : Poids ; TA <u>-Bilan</u> : En cas de COP : GAJ, bilan hépatique , Bilan lipidique	En fonction de l'étiologie causale (Cf chapitre correspondant)

	Bilan en fonction de l'anti-androgénique utilisé	

Conclusion :

- L'hyper-androgénie est une affection fréquente, d'étiologies diverses
- Bilan étiologique indispensable+++ : ne pas méconnaître une pathologie tumorale.
- Le traitement étiologique est parfois difficile, le traitement symptomatique est long nécessitant une observance et une implication de la patiente

Les insuffisances testiculaires primitives

I-Introduction :

-L'insuffisance testiculaire primitive (ITP) ou l'hypogonadisme hypergonadotrope (HH+) est un déficit total ou partiel de la fonction endocrine et/ou exocrine du testicule par atteinte primitive de ce dernier.

- Le mode de présentation varie selon l'âge de survenue de l'atteinte, du type de l'atteinte (endocrine et/ou exocrine), de sa profondeur et de son étiologie (**constitutionnelle ou acquise**)

II-Démarche diagnostique:

a-Circonstances de découvertes : varie selon l'âge de survenue et selon l'étiologie

A la naissance	Ambiguïté sexuelle, micropenis, méat hypospade, Cryptorchidie uni ou bilatérale
A l'adolescence	Impuberisme ++ (svt incomplet), Gynécomastie, Eunuchoidisme (macroscélie, musculature peu développée)
A l'âge adulte	Infertilité, Régression des CSS, asthénie et faiblesse musculaire

b-Interrogatoire :

- **ATCDs :** Orientent le diagnostic étiologique
 - Traumatisme testiculaire
 - Infection du tractus uro-génital
 - Radiothérapie, chimiothérapie
 - Exposition à la chaleur
 - Maladie générale
 - ATCD de chirurgie uro-génitale
 - Cas similaire dans la famille
- **Date d'apparition des troubles**
- **Vie sexuelle : Troubles de la libido / fonction érectile**

c-Examen clinique :

- **Examen général :**

- Taille, poids- Envergures (macroskélie : envergure > à la taille) ; Eunuchoidisme
- Présence d'un syndrome dysmorphique
- Recherche de trouble de caractère
- Niveau intellectuel ; retard mental
- Etat neurologique et vasculaire

- **Examen gonadique : Détaillé**

- OGE :**

- Examen des testicules : siège ; Volume (Orchidomètre de Prader) ; consistance et sensibilité
- Examen de la verge : Longueur/ largeur ; L'emplacement du méat (Hypospadias ; Phimosis)
- Scrotum : Pigmentation ; plissement
- Epididyme et sillon inter-épididymo-testiculaire : Empâtement nodulaire
- Cordon spermatique : Varicocèle
- Prostate : Toucher rectal++

- Examen des CSS :**

- Timbre de la voix
- Distribution des masses musculaires et graisseuses
- Pilosité (barbe, pilosité pubienne)
- Seins (gynécomastie, adipomastie)

d-Examens para-cliniques :

 Bilan de 1^e intention :

***Dosage de la testostéronémie totale :**

- ✓ Un taux bas ou dans la limite inférieure de la normale → **Confirme l'hypogonadisme**
- ✓ souvent normale ou modérément abaissée (**entre 2 et 3 ng/ml**)
- ✓ Des chiffres plus bas de testostérone totale peuvent être observés (**< 1 ng/ml**) : en cas d'hypogonadisme sévère

NB : Attention aux faux positifs : obésité, hypothyroïdie, acromégalie (diminution du SHBG) → **dosage de la testostéronémie libre ++**

***Dosage de la FSH/LH :**

-Leurs augmentation **confirme le diagnostic de l'origine périphérique de l'hypogonadisme** : elle est proportionnelle à la sévérité de l'atteinte

-L'élévation de la LH est très fréquente souvent inférieure aux taux de la FSH

 Bilan de 2^e intention : indiqués dans les cas douteux

***Test à l'HCG (Cf chapitre : exploration de la fonction gonadique) :**

→ Indications très limitées :

- ✓ Exploration d'un hypogonadisme au cours de l'enfance où l'axe gonadotrope est au repos
- ✓ Différencier l'anorchidie d'une cryptorchidie chez l'enfant mais : moins utile actuellement

→ Un taux bas de testostéronémie après test à l'HCG est en faveur d'un hypogonadisme hypogonadotrope

***Dosage de l'AMH et inhibine B :**

-L'inhibine B est souvent basse voire indétectable : atteinte Sertolienne et des cellules germinale

***Test à la LH-RH (Cf chapitre : exploration de la fonction gonadique)**

- Ce test peut être utilisé quand les concentrations des gonadotrophines sont à la limite supérieure de la normale : **une réponse explosive est en faveur de l'origine périphérique.**

***L'âge osseux +++ :** L'absence de développement pubertaire à l'AO de 13 ans plaide en faveur de l'hypogonadisme

❖ **Bilan étiologique :**

-**Caryotype+++ :** Indispensable pour le diagnostic étiologique → Anomalies chromosomiques.

-**Imagerie abdo-pelvienne voire coelioscopie :** Si gonades non palpables

-**Echographie testiculaire :** à la recherche de tumeurs testiculaire

❖ **Autres :**

- ✓ **Spermogramme :** dans le cadre de l'exploration d'une infertilité : souvent oligo-asthénospermie ou azoospermie
- ✓ **Biopsie testiculaire :** N'est réalisé que dans l'optique d'une micro-injection intra ovocytaire de spermatozoïdes recueillis dans le testicule

III. Etiologies des ITP :

-Chromosomiques :

- Syndrome de Klinefelter (caryotype 47, XXY) : 90% des cas
- Anomalies des gonosomes rares : XYY ; XXYY..
- Hommes XX
- Anomalies des autosomes (délétions ; translocations)

-Anorchidie

-Lésionnelles : Torsion testiculaire bilatérale ; Cryptorchidie bilatérale

-Toxiques et traumatiques(Les plus fréquentes) : chimiothérapie anticancéreuse+++ (chez l'enfant ou l'adulte) ; radiations ionisantes+++ (chez l'enfant ou l'adulte) ; insecticides ; traumatisme testiculaire bilatéral , castration chirurgicale bilatérale.

Génétiques : Maladie de Steinert ; Syndrome de Noonan

Orchites : Ourélie ; Autres : gonococcie ; sarcoïdose ; tuberculose ; PEA ..

Insuffisance testiculaire liée à la sénescence

Causes génétiques très rares :

- Mutations de la protéine StAR
- 17alpha-hydroxylase ou C17-20 lyase
- POR
- Mutations des récepteurs de la FSH ; LH ...

IV-Prise en charge thérapeutique :

A-But :

-Assurer une bonne imprégnation androgénique :

- ✓ Développement et/ou maintien des css
- ✓ Rétablir une vie sexuelle satisfaisante
- ✓ Maintenir la maturation osseuse
- ✓ Eviter l'ostéoporose, et les complications cardiovasculaires

-Rétablir la fertilité

B-Moyen et indications :

1-Traitement substitutif /Androgénothérapie :

*Posologies et voies d'administration:

- **IM++** : l'Enanthate de testostérone 50 à 100 mg / 2 ou 3 sem
- **Per os** : L'undécanoate de testostérone : 40 mg, 2 à 4 X/j
- **Percutanée**: gel de testostérone: 25,50mg : 5g de gel une x/ j à la même h (matin++)
- **Transdermique**: patches

**Modalités de prescription:

- **Micropénis** : 100mg /m²/15 jrs (cure= 4inj) en une à 2 cures avant l'âge de 2ans et en péri-puberté.
- Dès que l'âge osseux > 13ans : le traitement substitutif est démarré à la dose de **50-75 mg /mois** puis jusqu'au stade III de tanner, puis augmentée **de 50 mg toutes les 4 à 6 semaines** jusqu'à la dose adulte de 250 mg/ 3 sem.
- A l'âge adulte : Le traitement est débuté d'emblée à la dose adulte

***Contre-indications de l'androgénothérapie :

-Absolues : ; Cancer du sein++ , cancer de prostate localement avancé et métastatique

-Relatives : polyglobulie : hématokrite > 52 % (risque cardiovasculaire surajouté) ; syndrome d'apnée du sommeil ; symptômes du bas appareil urinaire en relation avec une hypertrophie bénigne de prostate (**NB : Un traitement peut être envisagé uniquement pour tout cancer de prostate opéré de faible risque, avec PSA indosable et un suivi postopératoire > 1 an (18))**)

**Bilan avant androgénothérapie :

-Cliniques :

- Interrogatoire : ronflement, fatigue diurne, réveils nocturnes, néoplasie connue
- Examens : Signes d'insuffisance cardiaque, hépatique, rénale...
Toucher rectal → Evaluer la taille de la prostate

-Biologie : NFS, Bilan lipidique, bilan hépatique, glycémie à jeun

Sujet > 40 ans : PSA + TR.

**Surveillance :

	<u>Bilan d'efficacité</u>	<u>Bilan de tolérance</u>
3-6 mois	-Interrogatoire : -Libido, érection ; éjaculation	-Signes de surdosage : Gynécomastie ; acné ; rétention hydro-sodée

	-Développement de la verge : Pilosité pubienne et faciale : fréquence de rasage ; Mue de la voix Biologique : Dosage de la testostérone le matin précédant la nouvelle injection -12 à 24 h après application gel et patch	Agressivité aggravation d'apnée de sommeil -Signes de sousdosage : Persistance des signes d'hypogonadisme -PSA +TR (si âge > 40 ans) , GAJ , bilan hépatique , Bilan lipidique
1 an		A refaire chaque 3 mois pendant la 1ère année puis annuellement
2-5 ans	ODM à partir de 18 ans A refaire /2 ans si ostéoporose -Par 5 ans si ostéopénie	

2-Traitement par HCG :

-Cure de cryptorchidie au cours des deux 1^{ères} années de la vie : 1000 à 2000 UI d'HCG en IM 2 à 3x / semaine pendant 2 à 3 mois avec surveillance clinique mensuelle.

3-Traitement des troubles primitifs de la spermatogénèse :

- Il n'y a pas de traitement médical reconnu
- Certaines mesures préventives doivent être envisagées :
 - **Abaissement précoce des testicules cryptorchidiques.**
 - **Cure précoce de varicocèle**
 - **Fixation du testicule controlatéral dans la torsion testiculaire**
 - **Autoconservation des spermatozoïdes avant tout traitement stérilisant**
- Micro-injection intra ovocytaire de spermatozoïdes (MIOS) : taux de grossesse obtenue est assez important

conclusion :

- Les ITP ont une expression clinique variable selon le moment de survenue et selon les causes.
- En absence de désir de paternité le traitement substitutif corrige les troubles sexuels et les signes généraux.
- **La MIOS** ouvre maintenant de possibilités de grossesse ++

Les insuffisances ovariennes prématurées

I-Introduction :

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) : est définie comme étant une défaillance ovarienne périphérique caractérisée par une aménorrhée primaire, ou secondaire de plus de 4 mois survenant avant l'âge de 40 ans.

- L'IOP est à différencier de la ménopause (phénomène physiologique et inéluctable, survient en moyenne vers l'âge de 51 ans) et de la diminution de la réserve ovarienne (motif de consultation féminin en infertilité)

II-Démarche diagnostique:

1-Interrogatoire :

*Antécédents :

- Les antécédents de chimiothérapie, une radiothérapie pelvienne
- L'ATCD d'une chirurgie de la région pelvienne ou des ovaires.
- La notion **d'intoxication tabagique +++**
- Les antécédents Gynécologique :
 - ❖ Préciser l'âge de la ménarche
 - ❖ L'historique des cycles menstruels : le raccourcissement des cycles et la date de l'aménorrhée
 - ❖ Aménorrhée I, secondaire (> 4 mois)
- **Histoire staturale** : elle peut orienter vers une cause chromosomique ou génétique.

-Histoire familiale :

- + **Age de la ménopause chez les femmes de la famille**
- + ATCD de retard mental chez les garçons de la famille ? (X Fra)
- + ATCD d'ambiguïté sexuelle dans la famille (Mutation SF-1)
- + **Cas familiaux d'IOP** : mode de transmission autosomique dominant ou autosomique récessif.
- + **Notion infertilité, troubles pubertaires..**
- + **Auto-immunité familiale**
- + **Arbre généalogique**

****Signes fonctionnelles :**

-Signes de carence oestrogénique:

- + **Manifestations vasomotrices** : bouffées de chaleur et crises sudorales nocturnes
- + **Les modifications cutané-phanériennes et des muqueuses** comme la sécheresse vaginale pouvant être à l'origine de dyspareunies
- + **La baisse de libido**
- + **Douleurs articulaires, asthénie,**
- + **Retentissement psychologique** : irritabilité, tendance à l'isolement, variation de l'humeur, des insomnies ...
- + **Retentissement cardiovasculaire:** dyspnée, douleurs thoraciques...

-Signes en faveur de maladies auto-immunes: Signes d'hypothyroïdie ou de maladie d'Addison...

2-Examen clinique :

➔ **L'examen permet de rechercher des signes pouvant orienter vers l'étiologie de l'IOP :**

Une petite taille ± syndrome dysmorphique (une implantation basse des cheveux, un pterygium colli, un thorax en bouclier	Un syndrome de Turner ou une dysgénésie gonadique
Un syndrome malformatif ophtalmique (blépharophimosis, ptosis, épicanthus inverse) + des chirurgies palpébrales dans l'enfance + un contexte familial	Le syndrome blépharophimosis, ptosis, épicanthus inverse (BPES)
Ataxie cérébelleuse + télangiectasies	syndrome de l'ataxie-télangiectasie.
Une surdité de perception	un syndrome de Perrault
Des signes d'insuffisance hépatique ± hépatomégalie	une galactosémie.
Une hypertension artérielle avec hypokaliémie	un déficit enzymatique en 17alpha-hydroxylase ou 17-20 desmolase
La présence d'une insuffisance surrénale	une cause auto-immune , rarement une mutation du gène <i>StAR</i>
La présence des signes de pathologie auto-immune endocrinienne ou non endocrinienne	une insuffisance ovarienne d'origine auto-immune

3-Examens complémentaires :

a-La recherche d'une insuffisance gonadique :

+ **Les dosages de FSH, LH et d'estradiol :**

-FSH : Le diagnostic est établi sur la présence d'une aménorrhée d'au moins 4 mois avec deux dosages de FSH supérieurs à 20mUI/mL, dosés à 4 à 6 semaines d'intervalle chez une patiente de moins de 40 ans.

-La LH : s'élève ; si LH > FSH : origine auto-immune peut être évoquée.

-L'estradiolémie s'abaisse à des taux variables, en général en dessous de 50 ng/ml.

- ✚ **Le dosage d'AMH , l'hinibine B:** sont le plus souvent effondré
- ✚ **L'échographie pelvienne :** Permet d'identifier la présence d'un ou de deux ovaires, leur taille, la présence de follicules et d'apprécier la taille de l'utérus.
 - ➔ Les ovaires sont généralement de petite taille avec un utérus d'aspect pré-pubère.
 - ➔ Un développement folliculaire est possible.
 - ➔ Il peut même exister des signes de lutéinisation.

b-La recherche d'une étiologie :

✚ **Bilan Auto-immunité :**

- La TSH , les anticorps antithyroperoxydase +/- les anticorps antithyroglobuline
- Dosage **de cortisol plasmatique à 8 heure** /test au Synacthène® ordinaire (250 ug) et **des anticorps anti-21OHase** : si l'insuffisance surrénalienne est suspecté
- Une glycémie à jeun : à la recherche d'un diabète insulino-dépendant.
- Anticorps anti-ovaires : Difficultés de dosages, très peu spécifique++

✚ **La biopsie ovarienne:** elle n'est pas nécessaire au diagnostic

✚ **Enquête génétique :**

- Indispensable + caryotype qui peut être complété par une hybridation in situ [FISH] : monosomies X, les mosaïques, les délétions ...et la présence de matériel Y.
- La recherche de la prémutation du gène *FMR1* (*après information et consentement de la patiente*) doit être réalisée systématiquement

4-Les étiologies des insuffisances ovariennes :

- Inconnues :** dans 85% des cas

Causes génétiques	<u>-Liés au Chromosome X (10-15% des IOP) :</u> -Anomalies de Nombre (+++) : Monosomie du X +++ (Syndrome de Turner) totale / partielle (Mosaïque: 45X/46XX et 45X/47XXX) ; Trisomie partielle ou totale du X: 1 femme / 900 Anomalies de Structure (-): Xq26-28; Xq13-21(régions POF 1, POF 2) ; Xp11 (BMP 15) ; Xq27.3 (FMR1 +++) : Mutation du gène FMR-1: (Fragile Mental Retardation type) = 1ère cause de retard mental chez le garçon -Liés à d'autres Chromosomes: Blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome (BPES-1) ; Ataxie-Téléangiectasie ; Galactosémie ; Syndrome APECED ; Perrault ; Déficits enzymatiques :gène de l'aromatase ; 17-20-desmolase ; 17 alpha-hydroxylase ; STAR **Causes génétique autosomiques non syndromiques :

	-Par mutation des gènes qui codent les récepteurs FSH et LH ; mutations « perte de fonction » ; Mutation des gonadotrophines ; Mutation du gène de la sous-unité alpha de l'inhibine A....
Causes auto-immunes	10 à 30% des IOP : présence d'un terrain auto-immun Hypothyroïdie ou présence d'anticorps anti-TPO ; insuffisance surrénalienne ; lupus, polyarthrite rhumatoïde ; maladie de crohn...
Causes infectieuses	-Tuberculose ; Oreillons ; Malaria , Varicelle ; Shigella
Métabolique	Diabète mal équilibré
Causes iatrogènes	-Chimiothérapie ; radiothérapie ; Ovariectomie partielle ou totale ; Embolisation des artères utérines..
Pollution environnementale	- De nombreux perturbateurs endocriniens ciblent les gonades: Le bisphénol A (BPA), les dioxines, les phtalates, Hydrocarbures aromatiques polycycliques...

III-Complications /Retentissement de l'IOP :

1-Complications cardiovasculaires :

- 7x le risque de cardiopathie ischémique Vs ménopause normale
- Modifications lipidiques : augmentation de la fraction LDL du cholestérol++
- ➔ Examen cardio-vasculaire ; TA ; ECG ; ETT
- ➔ Bilan métabolique : GAJ ; Bilan lipidique

2-Complications osseuses :

- Une accélération rapide de la perte osseuse avec augmentation de risque de l'ostéoporose
- ➔ Bilan phosphocalcique + ODM

4-Complications psychologiques :

- Troubles du caractère, des céphalées, d'insomnies, de troubles du comportement alimentaire...
- ➔ L'annonce du diagnostic d'IOP a un impact émotionnel et psychologique important.
- ➔ Il est préférable d'éviter le terme « ménopause précoce ».

IV-Prise en charge thérapeutique :

1-Règles hygiéno-diététiques :

- Arrêt de tabac
- Mesures diététique :
 - ✓ Consommation de 1200-1500 mg de calcium élément/j ou supplémentation calcique appropriée
 - ✓ Vitaminothérapie (vitamine D).

-Activité physique régulière : 30 min/j au moins 3 j/semaine pour maintenir la force musculaire et la masse osseuse (sports avec appui comme la marche, l'équitation,etc.).

2-Traitement hormonal substitutif :

-Le traitement hormonal des patientes en IOP est réellement un traitement substitutif car il compense une hypoestrogénie et ses effets néfastes à long terme.

→ Il faut toujours éliminer les CI :

-**Absolues :** Cancer du sein ; hémorragie génitale ; tumeur hypophysaire ; maladie thrombo-embolique ; maladies hépatiques avec cholestase

- **Relatives :** Diabète ; Insuffisance rénale ; hyperprolactinémie

→ Bilan pré-thérapeutique :

***Biologique :** GAJ ; Bilan hépatique ; Bilan rénal ; Bilan lipidique

***Morphologique :** Echographie pelvienne ± FCV ; Echo-mammographie

→ Modalités de prescription :

En cas d'aménorrhée primaire	En cas d'aménorrhée secondaire et de puberté spontanée:
==>La puberté doit être induite : Initialement : de faibles doses d'estrogènes sont administrées. -La posologie est augmentée progressivement pour permettre un développement mammaire adéquat. -À la fin de la 2ème année de prise du traitement estrogénique, un traitement progestatif est introduit au moins 10 jours par mois. →En cas de galactosémie, il est nécessaire de vérifier que l'excipient du traitement hormonal ne contient pas de galactose.	Un traitement de substitution oestro-progestatif doit être prescrit en tenant compte de la préférence des patientes et des CI des estrogènes. -Il peut être de deux types : Soit substitutif + contraceptif : en l'absence de désir de grossesse, une contraception oestro-progestative doit être prescrite Soit substitutif uniquement: Ce traitement associe du 17- B eostadiol et un progestatif, en présence d'un utérus. ✓ La voie d'administration de l'estradiol peut être orale ou transcutanée (gel, patch). ✓ Le progestatif peut être administré en continu ou en séquentiel (10 à 14 j/mois)

→ En cas de syndrome de Turner : (Cf chapitre : dysgénésies gonadiques)

→ Durée de traitement :

-Il est conseillé de poursuivre le traitement substitutif jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (50ans) → balance risque-bénéfice est réévaluée après l'âge de 50 ans.

3- Traitement par « hormone de croissance » :

- Indiquée chez les patientes avec un syndrome de Turner pour permettre d'améliorer le pronostic statural (**Cf.chapitre : PEC des dysgénésies gonadiques**)

4-Prise en charge de l'infertilité (Cf chapitre PEC de l'infertilité féminine) :

- Il n'est pas utile de stimuler les ovaires par des gonadotrophines ou d'administrer un traitement dit « freinateur ».
- **Traitement hormonal substitutif non contraceptif**
- **Don d'ovocytes** : seule cette technique a permis d'obtenir un taux de grossesses élevé
- **Chez les turnériennes** : Il est essentiel d'évaluer de manière précise la fonction cardiaque et les facteurs de risque cardiovasculaires de ces patientes avant d'envisager un don d'ovocyte.

5-Prise en charge psychologique :

-Le soutien psychologique est souhaitable au moment de l'annonce du diagnostic et tout le long du traitement, afin de motiver une prise régulière du traitement hormonal substitutif.

V—Suivi :

	<u>Bilan d'efficacité</u>	<u>Bilan de tolérance</u>	<u>Autres bilan</u>
6 mois	-Interrogatoire : Développement des CSS Apparition des règles	- Signes de surdosage : mastodynie, sensation de gonflement ; œdème ; anxiété ; nervosité - Signes de sousdosage : sécheresse vaginale, asthénie, dépression , - Examen : Poids ; TA - Bilan : GAJ , bilan hépatique , Bilan lipidique	Suivi en cas de Turner : Bilan d'auto-immunité : -TSH , anti-TPO -Bilan de malformation : Echographie rénale : anomalies pyélocalicielles, rein en fer à cheval ETT et IRM cardio-vasculaire : à la recherche d'une coarctation d l'aorte et de valvulopathie ; à refaire tt les 3-5 ans -Audiogramme : otite à répétition, presbycousie vers l'âge de 35 ans ; à refaire tt les 2-3 ans
2-5 ans	ODM à partir de 18 ans A refaire /2 ans si ostéoporose -Par 5 ans si ostéopénie		

Conclusion :

L'IOP touche entre 1 % et 2 % des femmes.

- L'étiologie n'est retrouvée que dans 10 % des cas → la génétique est au centre de l'enquête étiologique (caryotype + recherche de la prémutation de *FMR1*, de manière systématique)
- La prise en charge thérapeutique est essentielle → limiter les effets néfastes de la carence ostrogénique (cardiovasculaires et osseuses++)

Prise en charge des dysgénésies gonadiques

I-Introduction :

Définition : Les dysgénésies gonadiques recouvrent une grande variété d'anomalies du déterminisme sexuel tous caractérisés par un défaut de développement des gonades.

→ Le choix du sexe est dépendant alors de l'anatomie lésionnelle, de l'âge du diagnostic, du risque de dégénérescence gonadique et des possibilités d'évolution (en particulier pubertaire) pour l'enfant.

→ Nous excluons dans ce chapitre les DSDXX et les DSDXY

II-Anomalies des gonosomes:

1- Le syndrome de Turner :

a-Définition : Le syndrome de Turner (ST) est une affection génétique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X, affectant 1/2500 nouveau-nés de sexe féminin.

b-Circonstances de découverte:

En anténatal	Nouveau -né de sexe féminin	Nourrisson ; enfant	Adolescence	Adulte
Signes d'appel échographiques	lymphœdème des extrémités	-Déficit statural ou ralentissement statural±phénotype clinique évocateur -ATCDs de coarctation aortique	Déficit statural ou ralentissement statural±phénotype clinique évocateur -Retard pubertaire avec absence de développement mammaire après l'âge de 13 ans, -Non progression du développement pubertaire	-petite taille -phénotype clinique évocateur -Aménorrhée primaire, secondaire, ou infertilité

			-Aménorrhée primaire ou secondaire	

c-Examen clinique :

- ✓ Évaluer poids, taille, IMC, pression artérielle (PA). Pouls périphériques et l'examen des hanches chez le nourrisson.
- ✓ **Analyser la croissance (courbe standard ± courbe de Turner (annexe 11))**
- ✓ **Évaluer le développement des caractères sexuels secondaires.**
- ✓ **Rechercher un syndrome malformatif évocateur et des signes cliniques orientant vers une éventuelle complication.**
- ✓ **Rechercher à l'interrogatoire des signes fonctionnels** : cardiaques, digestifs (diarrhées, rectorragies), de carence oestrogénique, dysthyroïdie, difficultés d'audition.
- ✓ **Aspect psychologique** : une intelligence souvent normale avec parfois un profil neuropsychologique particulier

➔ En dehors du retard statural et de l'insuffisance ovarienne, la présence de ces signes est très variable d'une patiente à l'autre :

Phénotype	Malformations et maladies associées	
Retard statural Dysgénésie gonadique	Nouveau-né : Lymphœdème mains /pieds ; Nuque épaisse	Cou : Cheveux bas implantés ; pterygium colli, cou court
	Yeux : Epicanthus ; fentes anti-mongoloïdes, strabisme, ptosis	Bouche : Micrognathie ; palais ogival ; anomalies dentaires
	Thorax : thorax bombé ; Mamelons écartés ; mamelons ombiliqués	Oreilles : bas implantées ; malformations , otites à répétitions ; surdité
	Squelette : cubitus valgus ; brachymétacarpie du 4 ^{ème} métacarpien ; genou valgum ...	Cœur –Aorte : bicuspidie aortique ; coarctation de l'aorte ; Insuffisance aortique ; Prolapsus mitral...

d-Examens para-cliniques:

1-Confirmation du diagnostic :

- ✚ **Caryotype** (Monosomie 45,X dans environ 50 % des cas)
- ✚ **Une étude par technique de FISH** : en cas de forme homogène avec monosomie 45,X pour éliminer un éventuel mosaïcisme retrouvé dans 50% des cas (**45,X/46,XX, etc.**) ; rarement (anomalie de structure du chromosome X)

2-Bilan malformatif et des pathologies associées :

-Adapté à l'âge de la patiente et aux circonstances diagnostiques.

➔ L'objectif est de dépister des éventuelles malformations cardiaques ou rénales et d'autres maladies potentiellement associées (ORL, auto-immune, hépatique, métabolique, ophtalmologique, orthopédique, etc.) :

	Néonatal	< 6 ans	6-12 ans	12-18 ans	Adulte
Examen clinique détaillé, PA, recherche strabisme, cyphose, scoliose	X	X	X	X	X
Courbe croissance N +/- Turner	X	X	X	X	
Contrôle caryotype (+/- recherche de SRY)	X (X)	(X)	(X)	(X)	(X)
FSH +/- LH	X	X	X	X	X
TSH +/- T4L		> 4 ans	X	X	X
Anticorps anti TPO		> 4 ans	X	X	X
Glycémie à jeun			X (> 10ans)	X	X
+/- HbA1c			X (> 10ans)	X	
+/- HGPO		Avant GH	Avant GH	Avant GH	
ASAT, ALAT, γGT, PAL			X	X	X
Ac antitransglutaminase (IgA)		X (> 4 ans)	X	X	X
Créatininémie	Si malfo rénale	Si malfo rénale ou HTA	Si malfo rénale ou HTA	Si malfo rénale ou HTA	Si malfo rénale ou HTA
Cholestérol T/HDL/LDL Triglycérides			X (> 10ans)	X	X
Bilan de thrombophilie				Avant œstrogènes / OP si facteurs de risque thrombo embolique	
Consultation cardiologie	X	X	X	X	X

	Néonatal	< 6 ans	6-12 ans	12-18 ans	Adulte
Échographie cardiaque	X	X	X	X	X
Électrocardiogramme	X	X	X	X	X
IRM aortique		Selon avis cardio	Selon avis cardio	Selon avis cardio	Selon avis cardio
Échographie rénale	X	X	X	X	X
Échographie thyroïdienne		Si dysthy roïdie ou nodule	Si dysthy roïdie ou nodule	Si dysthy roïdie ou nodule	Si dysthy roïdie ou nodule
Âge osseux		X	X	X	
Échographie pelvienne				Avant induction pubertaire / après puberté	X
Ostéodensitométrie				Avant induction pubertaire / après puberté	X
Consultation ORL et étude audition (adaptée âge)		X	X	X	X
Consultation Ophtalmologie	Si strabisme	X	X	X	X
Consultation stomatologie Panoramique dentaire		Si anomalie clinique	X	X	X
Consultation diététique		Si surpoids, intolérance glucidique, diabète, dyslipi démie			
Consultation psychologue ± Tests psychométriques		X	X	X	X

Tableaux 31 (26): Bilan initial au moment de diagnostic de syndrome de Turner (*Consensus de l'HAS 2008*) :

e- Prise en charge thérapeutique (Consensus HAS 2008 et Guidelines of the 2016 International Turner Syndrome Meeting) :

✚ Objectifs :

- Optimiser la croissance et l'induction pubertaire
- Assurer une prise en charge multidisciplinaire de la patiente
- Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte

✚ Moyens et indications:

****Traitement de l'insuffisance ovarienne**

-L'objectif est de maintenir de faibles doses d'oestrogène jusqu'à la fin de la croissance, suffisantes pour induire un développement pubertaire satisfaisant sans induire de progression excessive de la maturation osseuse :

Indication pubertaire	À quel moment ?	Médicaments
Œstrogènes	Vers l'âge de 12 ou 13 ans (AO autour de 11 ans)	17-bêta-œstradiol : 0,2 mg/j (soit 0,4 mg 1 jour/2)
	Après 12 à 24 mois	17-bêta-œstradiol : 0,4 mg/j
	Puis lorsque vitesse de croissance < 2 cm/an : augmentation progressive ou directe des doses	17-bêta-œstradiol : 2 mg /j de J1 à J25
+ Progestatifs (*)	À débiter pour certains quand la dose d'œstradiol atteint 0,8 mg/j	De J14 à J25
	Ou association d'œstrogènes et de progestatifs (**)	Per os : dose substitutive

Tableau 32 (26) : Indications de traitement oestro-progestatif chez la turnériennes (Recommandation HAS 2008)

→ **À l'âge adulte** : THS en l'absence de contre-indication, doit être maintenu au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (50 ans) et réévalué ensuite afin de prévenir les risques cardio-vasculaire et osseux.

*****Traitement par hormone de croissance**

-Le traitement par GH est débuté vers l'âge de 8 ans ; Il peut être poursuivi jusqu'à un âge osseux de 14 ans ou lorsque la vitesse de croissance est inf à 2cm/an

- Posologie recommandée (AMM) de GH : 0,04 à 0,05 mg/kg/jour (ou 1,3 à 1,5 mg / m² / jour), en une injection sous-cutanée quotidienne le soir, cette dose peut être augmentée jusqu'à 0,068 mg / kg / jour (2mg / m² / jour) si la taille adulte reste compromise.

*****Traitements non spécifiques :**

- ✓ Régime pauvre en sucres rapides si intolérance glucidique ou diabète , pauvre en lipides en cas de dyslipidémie, voire traitement médicamenteux , sans gluten en cas de maladie cœliaque
- ✓ Traitement du diabète (antidiabétiques oraux, insuline si besoin) , antihypertenseur en cas d'HTA
- ✓ Traitement hormonal en cas de dysthyroïdie
- ✓ Traitement adapté en cas de maladie hépatique
- ✓ Kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie ; TTT orthodontique
- ✓ Appareillage auditif en cas de baisse de l'audition

*****Traitements chirurgicaux : En fonction de l'atteinte**

F- Suivi (Consensus HAS 2008) :

***Principes généraux :**

- Examen clinique, poids, taille, stade pubertaire, IMC, PA
- Surveiller la croissance à l'âge pédiatrique (courbes standard ± courbes Turner)
- Rechercher à l'interrogatoire d'éventuels signes fonctionnels (de dysthyroïdie, cardiaques, digestifs, de carence œstrogénique, difficultés d'audition, etc.)
- Vérifier l'observance des traitements et rechercher les éventuels effets indésirables
- Rechercher des difficultés dans les apprentissages scolaires
- Évaluer mode de vie, activité professionnelle, relations sociales ...

→ **Suivi proposée en fonction de l'âge (HAS 2008) :**

Suivi pédiatrique

	< 6 ans	6 à 12 ans	12 à 18 ans
Examen clinique détaillé	1 fois/an	/6 mois sous GH (1 fois/ an sans GH)	/ 6 mois sous GH (1 fois / an sans GH)
Mesure PA	1 fois/an	1 fois/an	1 fois/an
Recherche de cyphose, scoliose (à partir de 8-10 ans ++)	1 fois/an	1 fois/an	1 fois/an
Courbe croissance N ± Turner	1 fois/an	À chaque consultation	À chaque consultation
IGF1	Début traitement GH / 6-12 mois si traitement GH	Début traitement GH / 6 à 12 mois si traitement GH	
FSH ± LH			Contrôle avant induction pubertaire
TSH ± T4L Ac anti-TPO	À partir de l'âge de 4 ans	TSH ± T4L, Ac/2 ans si Ac anti-TPO négatifs TSH ± T4L 1 fois/an si Ac anti-TPO positifs T4L, TSH /6 mois si traitement par L-thyroxine	
Glycémie à jeun ± HbA1C ± HGPO	Avant traitement par GH	> 10 ans : glycémie à jeun ± HbA1C 1 fois /2 ans HbA1C /3 mois si diabète HGPO avant traitement par GH et si élévation modérée de glycémie à jeun ou de HbA1c	
ASAT, ALAT, gamma-GT		1 fois /2 ans	1 fois /2 ans
Ac antitransglutaminase (IgA)	> 4 ans : 1 fois /2 ans	1 fois /2 ans	1 fois /2 ans
Cholestérol Total/HDL/LDL Triglycérides		> 10 ans : 1 fois /2 ans	1 fois /2 ans
Consultation cardiologie pédiatrique avec échographie cardiaque	Selon maladie cardiaque	1 fois/an si cardiopathie ou HTA 1 fois /5 ans : systématique en l'absence de facteurs de risque Systématique avant passage en secteur adulte	
IRM aortique	Selon avis cardiologie	Selon avis cardiologie	
Échographie thyroïdienne	En cas de dysthyroïdie, palpation nodule et/ou goitre		

Suivi adulte

	Âge adulte
Examen clinique détaillé	1 fois / an
Mesure PA	1 fois / an et plus rapproché si traitement antihypertenseur
Contrôle du caryotype (+/- FISH)	si le premier date de plus de 20 ans
TSH +/- T4I Anticorps anti TPO	TSH +/- T4I, Ac / 1 à 2 ans si Ac anti TPO négatifs TSH +/- T4I / an si Ac anti TPO positifs T4, TSH / 6 mois si traitement par Lévothyrox
Glycémie à jeun HbA1c	1 fois / an 1 fois / 3 mois si diabète
ASAT, ALAT, γGT, PAL	1 fois / an
Créatininémie	Fréquence selon avis néphrologique (selon malformation) Si hypertension artérielle
Ac antitransglutaminase (IgA)	1 fois / 2 ans
Cholestérol (Total/HDL/ LDL) Triglycérides	1 fois / an
Consultation cardiologique + Échographie cardiaque	1 fois / 5 ans si absence de cardiopathie et TA annuelle normale 1 fois / an si pathologie cardiaque connue et/ou HTA
IRM aortique	Selon avis cardiologique
Échographie thyroïdienne	Si dysthyroïdie / nodule palpé / goitre
Échographie pelvienne	Préparation utérine hormonale ou suivi de grossesse
Consultation ORL et étude audition	tous les 2 à 3 ans minimum ou plus rapproché selon avis ORL
Consultation ophtalmologie	Selon symptômes

	Âge adulte
Consultation diététique	Si surpoids, intolérance glucose, diabète, dyslipidémie
Consultation psychologue	Selon symptômes
Surveillance mammographie et frottis cervical	Identique aux recommandations de la population générale
Coloscopie	Proposée à partir de l'âge de 45 ans +/- puis tous les 5 ans
Ostéodensitométrie	1 fois / 5ans

2 -Le syndrome de Klinefelter:

a-Définition : une des maladies chromosomiques les plus fréquentes, c'est une des causes génétiques d'infertilité les plus importantes et une étiologie majeure d'hypogonadisme.

b-Clinique :

→ La présentation clinique est variable en fonction de l'âge de découverte:

A la naissance	A l'enfance	A l'âge adulte
-Dysmorphie congénitale: -visage carré, face aplatie, nez retroussé et ensellé, des narines antéversées, un épicanthus, un hypertélorisme → Poids et périmètre crânien de naissance inférieurs à la normale.	-Malformations osseuses : blocs vertébraux, pouces tri- phalangiens. -Des malformations dentaires. - Un aspect macroskèle avec de longues jambes et une minceur. - Un retard staturo-pondéral - Des manifestations psychiatriques avec troubles du caractère et du comportement. - Un retard psychomoteur avec des difficultés scolaires.troubles du langage et un retard intellectuel. -Rarement une dysmorphie faciale.	- Aspect longiligne -Présence d'une macroskélie , allure eunuchoïde par élargissement du diamètre bi-trochantérien. - Parfois : un aspect pseudo-marfanoïde dû au développement exagéré des membres inférieurs et supérieurs. - Le poids moyen est inférieur à celui de la population générale, et 10% seulement des sujets sont obèses, avec une répartition de type gynoïde de la graisse. La chevelure est fine, sans golfes frontaux. -Une micro-orchidie bilatérale. -La cryptorchidie uni ou bilatérale : 7% des cas avec un scrotum bien plissé et normalement pigmenté. -La verge est de taille normale, très rarement un micropénis ou un hypospadias. -Gynécomastie dans 50% des cas, souvent bilatérale et asymétrique.

		-Troubles psycho-affectifs

c- Examens para-cliniques :

***Bilan de confirmation : caryotype**

→ La formule 47,XXY : 80 à 97 % des cas , des formes mosaïques (rarement)

****Bilan hormonal:**

- Des gonadotrophines plasmatiques (FSH) et (LH) élevées associé à une testostéronémie souvent basse → *hypogonadisme hypergonadotrope*
- L'œstradiol est souvent dans les normes
- La sécrétion sertolienne d'inhibine B et d'AMH est effondrée

*****Bilan des complications :**

❖ Les Affections métaboliques et endocriniennes : recherchées systématiquement +++

- Les anomalies de la glycorégulation : GAJ ; HbA1c ; HGPO
- Les dysthyroidies : notamment les hypothyroïdies auto-immun : TSH /Acs anti-TPO
- Les hyperlipidémies : Bilan lipidique.

❖ Les cardiopathies congénitales : ECG . ETT

❖ Les anomalies squelettiques : Spina bifida, thorax en entonnoir, blocs vertébraux, pieds bots, cyphoscoliose...

❖ Les anomalies dentaires : Examen orthodontique

❖ Le cancer du sein : Syndrome de Klinefelter est retrouvé chez 4 à 8% des patients ayant un cancer du sein

- Le dépistage n'est pas indiqué vu la rareté de l'événement
- L'écho-mammographie reste indispensable si gynécomastie

d-Prise en charge thérapeutique:

L'hormonothérapie substitutive:

-But:

-La correction des effets de la carence androgénique sur la virilisation, la libido, la diminution des masses musculaires, le risque d'ostéoporose et les atteintes cardio-vasculaires.

-Moyens :

- L'androgénothérapie : l'énanthate de testostérone (250mg) une injection par mois.
- La dihydrotestostérone administrée en pommade n'est pas indiquée en cas de baisse sévère de la testostérone compte tenu de l'absence d'effet osseux bénéfique. Elle peut être indiquée en cas de déficit androgénique partiel

-Indications :

- **L'androgénothérapie est toujours indiquée en cas d'hypogonadisme sévère** : en dehors de troubles du comportement pouvant être aggravés par l'administration de testostérone.
 - ➔ Ne doit pas être administrée avant la biopsie testiculaire
 - ➔ Si mise en place avant la biopsie testiculaire : **il est recommandé de suspendre le traitement six mois avant pour éviter un freinage gonadotrope.**
- **En cas de déficit gonadique partiel** : l'androgénothérapie a comme objectif essentiel de corriger une gynécomastie.
- **Si la testostérone totale est normale** : l'androgénothérapie est souvent inutile
 - ➔ Une réévaluation annuelle de la fonction testiculaire est utile pour déceler une dégradation de la fonction leydigienne.

Prise en charge de l'infertilité :

- ✓ FIV avec micro-injection intra-ovocytaire de spermatozoïdes testiculaires à partir d'une biopsie testiculaire.
- ✓ Technique par injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes est possible après extraction chirurgicale de spermatozoïdes testiculaires chez des patients azoospermiques atteints de SK : **possibilité de transmission de l'anomalie chromosomique à la descendance, nécessitant un diagnostic pré-implantatoire.**

F- Le suivi :

- **Cliniquement**: signes d'hypogonadisme, IMC, tour de taille, FDRc-vx, dépistage des troubles psychologiques
- **Biologiquement** :
 - **Suivi « osseux »** : DMO (tous les 2-3 ans) Dosage +/- supplémentation en vitamine D
 - **Bilan métabolique annuel**
 - **Suivi de l'androgénothérapie** (NFS, PSA, GAJ, bilan lipidique, transaminases) Echographie scrotale : rythme de surveillance adapté aux éventuelles anomalies et ATCD
 - **Dosage annuel de T4 +/- TSH**

3-La dysgénésie gonadique mixte :

-Définition : La dysgénésie gonadique mixte est une anomalie gonosomique du déterminisme sexuel dont le profil génétique est en général **un mosaïcisme 45,X/46,XY..**

-Clinique :

Le tableau clinique est hautement variable, allant de la masculinisation partielle avec ambiguïté génitale à la naissance au morphotype complètement masculin ou complètement féminin.

-**Le signe le plus fréquent** : le développement asymétrique des testicules : l'asymétrie peut aussi toucher les OGE et OGI.

-**Les enfants assignés au sexe masculin** : peuvent avoir une cryptorchidie, une dysgénésie testiculaire partielle et un hypospadias

-**Les enfants assignées au sexe féminin** : ont un degré variable de masculinisation et des stigmates possible du syndrome de Turner

-**Dans les deux sexes** : une petite taille est possible.

Devant le risque de dégénérescence vers un gonadoblastome, un dysgerminome ou un séminome dans le tiers des cas, principalement en période péri-pubertaire, une gonadectomie bilatérale est toujours de mise.

4-Ovotestis DSD :

Définition : Ensemble des anomalies chromosomiques responsables d'une dysgénésie gonadique mixte du fait de chimères, de translocation entre les chromosomes x et Y, ou de l'association mosaïque de 46XY avec des contingents 46XX, 47XXY ou 45X.

→ Il regroupe également la forme mosaïque du syndrome de Klinefelter (46,XX/47,XXY), très rare (10 cas dans la littérature).

Diagnostic :

- **Clinique** : Hypospadias associé à des replis labio-scrotaux asymétriques, une seule gonade palpable voire l'existence d'un héli-utérus sur l'échographie pelvienne.

-**Biologie** : Le caryotype doit être réalisé en urgence : l'orientation sexuelle doit tenir compte du pourcentage de monosomie X (pronostic statural)

-Un bilan général est nécessaire pour rechercher une cardiopathie valvulaire, ou une anomalie rénale (rein en fer à cheval).

→ **Gonadectomie++** : risque de dégénérescence tumorale

Conclusion :

-Une gonade dysgénésique présente un risque élevé de dégénérescence : **gonadectomie le plus précocement possible.**

-L'étude des gènes du déterminisme sexuel ouvrirait des perspectives diagnostiques et thérapeutiques précoces.

Le syndrome des Ovaires multi-polkystiques

I-Introduction :

- Endocrinopathie la plus fréquente chez la femme en âge de procréation
- 1ère cause d'infertilité curable ; prévalence différente selon l'ethnie, environnement, profils génétiques++
- Prise en charge : globale, pluridisciplinaire.

II-Démarche diagnostique devant un syndrome d'OPK :

→ Double démarche :

- Critères diagnostiques
- Diagnostic d'élimination

1-Critères diagnostiques :

- Les Critères diagnostiques de ROTTERDAM 2003, au nombre de 3:

1-Existence d'une anomalie du cycle menstruel : aménorrhée, oligospanioménorrhée ou cycles longs.

2-Existence d'une hyper androgénie clinique et/ou biologique

3-Présence d'ovaires polkystiques (OPK) à l'échographie.

==>Deux critères sur trois suffisent, après exclusion des autres diagnostics: HCS, tumeur androgéno-sécrétrice, Cushing

- Les auteurs et spécialistes ont repris les critères de ROTTERDAM :

+ **Troubles des règles** (spanioménorrhée, dysovulation ou troubles des règles associés à une anovulation)

+ **Hyperandrogénie clinique (hirsutisme...) ou biologique, établie sur :**

- Dosages de la testostérone libre par chromatographie-spectrométrie de masse
- Dosage de l'androsténédione et du sulfate de DHEA

+ **Echographie endo-vaginale :**

- Elle n'est pas requise chez les adolescentes, lorsque les critères cliniques et biologiques sont présents
- Chez les adultes, l'échographie pelvienne endo-vaginale est requise chez les patientes présentant une anomalie de l'ovulation ou une infertilité

- Les données échographiques retrouvent des ovaires augmentés de volume (supérieur ou égal à 10 ml) et la présence de plus de 20 follicules pré-antraux par ovaire.
- + **Le dosage de l'hormone antimüllérienne** : n'est pas pour l'instant un critère reconnu faisant partie du syndrome de l'ovaire polykystique
- + **L'insulino-résistance** est reconnue comme un élément clé dans un proche futur pour le diagnostic et la prise en charge du SOPK, mais en pratique courante la recherche de l'insulino-résistance reste à être précisée et déterminée **sur le plan biologique**

A-Anovulation ou dysovulation :

*Clinique :

-Aménorrhée= Absence de règles >3 mois

⊙ Des cycles longs : > 35-45 jours

⊙ Spanioménorrhées= cycles >45j / ≤ 8 cycles/an

→ Un dysfonctionnement ovulatoire peut se produire avec des cycles réguliers) → Intérêt de l'Exploration paraclinique

**Paraclinique :

+ **Progestérone:**

-Meilleur indicateur d'ovulation ; réalisé durant la phase lutéale (J21 à J22).

> 2,5 ng/ml : ovulation.

> 7ng/ml : fonction lutéale régulière.

→ Certains auteurs proposent d'utiliser 3 dosages consécutifs durant la phase lutéale avec une valeur totale de progestérone sérique > 15ng/ml pour indiquer une fonction lutéale normale.

+ **LH/FSH :**

Elevés de façon significative chez les femmes avec SOPMK =Augmentation de l'amplitude et de la fréquence des pulses de LH.

Le taux de LH n'est pas un élément diagnostique : peut être utile en 2ème intention, chez les femmes minces en aménorrhée.

B-Hyper-androgénie : (Cf chapitre : CAT devant une hyper-androgénie féminine)

*Clinique :

-Hirsutisme: +++

-Acné et hyper-séborrhée : Non spécifique surtout chez les adolescentes.

-Alopécie

**Paraclinique :

- ✚ **Téostéronémie totale (condition et modalités de dosages : cf chapitre exploration de la fonction gonadique)**
- ✚ **Testostérone libre:** Sensibilité élevée, dosage direct non pratique
- ✚ **SHBG** (calcul du ratio : **testostérone* 100/ SHBG**) : Testo biodisponible
- ✚ **Autres androgènes (SDHEA, androsténodione):** si testo anormale, mais intérêt limité

C-Critères échographiques:

➔ **Selon les dernières recommandations sur l'évaluation et la gestion de sd d'OPK 2018 :**

- En cas d'utilisation de sondes endo-vaginales (fréquence de 8 MHz) : **un nombre de follicules par ovaire ≥20 et / ou un volume ovarien ≥10 ml** sur l'un ou l'autre ovaire est en faveur d'OPK
- En cas d'utilisation d'une technologie plus ancienne : **un volume ovarien ≥10 ml** sur l'un ou l'autre ovaire est en faveur d'OPK
- En cas d'échographie trans-abdominale : Le volume ovarien **avec un seuil ≥ 10 ml**, étant donné la difficulté d'évaluer de manière fiable le nombre de follicules avec cette application.

➔ **Recommandations techniques :**

- L'équipement : actualisé et utilisé par un personnel de formation adaptée
- La voie trans-vaginale (patientes obèses)
- Exploration en début de phase folliculaire (de J3 à J5 du cycle)
- Calcul du volume ovarien
- Estimation du nombre de follicules : 2 plans (longitudinal + antéropostérieur)
- Précision de l'épaisseur endométriale

d- L'AMH :

-Le taux d'AMH est 2 à 3 fois plus élevé dans le SOPK ➔ **Pas dans les critères de Rotterdam**

-Limites : Valeur seuil est en fonction du kit ➔ **Attente standardisation dosage**

e- Phénotypes cliniques :

-4 phénotypes identifiés :

	A	B	C	D
Hyperandrogénie	+	+	+	-
Dysfonction ovarienne	+	+	-	+
Ovaires polykystiques à l'écho.	+	-	+	+

- ⊙ Phénotype A : SOPK classique (3 critères)
- ⊙ Phénotype B : critères NIH (pas critères échographiques)
- ⊙ Phénotype C : SOPK ovulatoire (hirsutisme idiopathique?)
- ⊙ Phénotype D : SOPK normo-androgénique (aménorrhée hypothalamique fonctionnelle?)
- ⊙ Phénotypes plus discutables...

2-Diagnostic d'élimination :

→Éléments d'orientation:

*Cliniques:

-**Signes de virilisation** : morphotype masculin, raucité de la voix, hypertrophie musculaire, hypertrophie clitoridienne et des grandes lèvres, micromastie..

-**Histoire clinique et évolution** : Une évolution rapide, brutale

→ En faveur d'une tumeur maligne androgéno-sécrétante

**Biologiques:

-**Taux testostéronémie** : > 1,5 ng/ml (plus de 2*la limite sup pour certain auteurs) est en faveur d'une tumeur maligne androgéno-sécrétante

-**SDHEA : taux élevé (en faveur d'une tumeur surrénalienne) ; Delta 4 androsténidione**

-**17 OH progestérone** : pour éliminer un bloc enzymatique en 21hydroxylase à révélation tardive

- **Pour éliminer un syndrome de cushing :**

*Un freinage minute (Cf Chapitre : Exploration de la fonction corticoïde)

*Dosage du CLU/24 h avec créatininurie pour valider le recueil +/- Un cycle de cortisol

→Principaux diagnostic différentiel :

- Tumeurs androgéno-secretrices : surrénaliennes ou ovariennes
- Bloc enzymatique en 21-hydroxylase à révélation
- Hyperprolactinémies
- Hypercorticisme
- Anovulation hypothalamique fonctionnelle
- Causes iatrogènes : prise de stéroïdes anabolisants ; progestatifs de synthèse ayant des effets androgéniques ..

3-Diagnostic des complications :

a-Les complications de Syndrome d'OPK :

-**Infertilité** : par oligo-anovulation dans 25 % des cas

-**Fausse couches spontanées**: risque est multiplié par 3

-**Insulino-résistance** : touche les obèses et non obèses

-**Maladie Cardiovasculaires** : dès 30 ans ; Augmentation du risque d'HTA ; R x 7 d'atteinte coronarienne et IDM

- **NAFLD** : Risque cardio-vx ; Age jeune ; Dépistage +++

-**SAOS** : Dépistage +++ (Questionnaire de Berlin)

-**Cancers** : **Kc de l'endomètre**: >Rx3 ; > Echographie pelvienne + biopsies endométriales si aménorrhée prolongée (*Amsterdam ESHRE consensus*)

- **Retentissement psychologique et social** : Dépression ; Anxiété ; trouble de comportement alimentaire.. altération de la qualité de vie

➔ **FDR de complications** : Obésité ; tabagisme ; dyslipidémie ; HTA ; Intolérance au glucose ; Sédentarité

➔ **Dépistage** : Les anomalies métaboliques devraient Systématiquement être recherchées:

- Poids, Taille, BMI ; TT
- TA /an ou plus fréquemment si de risque Cardiovasculaire
- Glycémie à jeun, Bilan lipidique
- HGPO :
 - Si IMC ≥ 25 kg/m² OU ≥ 23 kg/m² (population asiatique)
 - HTA
 - Hérité diabétique type 2 dans la famille
 - Patientes planifiant une grossesse ; ou ayant un projet de fertilité

II-Prise en charge thérapeutique de syndrome d'OPK :

Le choix du traitement est guidé par la symptomatologie clinique et la demande de la patiente

***1^{ère} étape:**

- Règles hygiéno-diététiques+++
- Alimentation saine pour toutes, Restriction calorique (1200-1500 Kcal/j) si surpoids ou obésité
- Exercice régulier:

➔Recommandations :

-Une activité physique d'intensité modérée de 150 mn par semaine, de 75 mn si l'intensité est élevée ou un équivalent en associant un renforcement musculaire au moins 2 jours non consécutifs par semaine.

-Chez l'adolescente: 60 min/j activité modérée à intense avec renforcement musculaire 3x/sem

➔Cible : Réduction de 5-10% du poids initial / 6mois : permet une amélioration de l'obésité centrale de l'hyper-androgénie et du taux d'ovulation

-Les insulino-sensibilisateurs : Metformine.

-Pas d'AMM

-Peut être utilisée si :

- Syndrome métabolique, FDR DT2, groupes ethniques à risque
- Adolescentes : IMC ≥ 25 kg/m²
- En association avec les citrates de clomifènes : en cas de résistance à ces derniers

-Dose : initiale de 500mg/j ; Augmentation progressive jusqu'à 1,5g /j

-Durée : Tous les jours jusqu'au diagnostic de grossesse puis STOP

****2^{ème} étape :**

*** Contraception oestro-progestative :**

- Traitement de première intention pour régulariser le cycle
- Traiter l'hirsutisme modéré et l'acné de la femme non-ménopausée

→ **Modalités :**

- ⊙ Aucun type, ni dosage d'œstrogène ou de progestatif ou de combinaison n'est recommandé de façon spécifique dans le SOPK
- ⊙ Respecter recommandations pour population générale
- ⊙ Considérer:
 - risques spécifiques du SOPK : l'IMC, l'hyperlipidémie et l'HTA.
 - Risque thrombo embolique
- ⊙ EE 35ug et CPA : Pas en première intention et aucune préparation n'a d'activité spécifique sur l'hirsutisme.
- ⊙ Préférer de faibles doses d'EE ou équivalent (20 à 30 ug) ou, des préparations à base d'œstrogènes naturels.

****Anti-androgènes (cf chapitre : CAT devant une hyper-androgénie féminine) :**

-En 2^{ème} intention : si persistance de l'hyper-androgénie après 6 mois de prise de la CO + traitement cosmétique

*****3^{ème} étape :** Traitement de l'infertilité:

a-Moyens :

Molécules	Indications et modalité d'utilisations	Avantages	Risques
Citrate de clomifène : Clomid	-Indiqué en 1^{ère} intention++ -Brèves séquences de 5 jours initiées dès le premier ou le deuxième jour du cycle (j1 = 1^{er} jour des règles) <u>Dose initiale</u> : 50 mg/j pendant 5jours, <u>Dose maximale: 150 mg/j</u> :débutée les jours 3 ou 5 du cycle. -<u>Monitoring: échographique</u> et par mesure de <i>progestérone</i> plasmatique en phase lutéale sont <i>optionnels</i>.		Des troubles visuels ont été rapportés (réversible à l'arrêt du traitement)

	→ Maximum 6 mois= Maximum 6 cycles		
Letrozole	Indiqué en cas de résistance au citrate de clomifène associé ou non à la metformine	-Moins de Grossesse multiples. -Moins de risque de syndrome d'hyperstimulation -Pas d'effet anti-oestrogénique au niveau de l'endomètre -Moins d'effets indésirables (Asthénie, nausées)	Térogénicité? Non prouvée _Pas D'AMM
Gonadotrophines	-Dose stable et faible de FSH: initiale de 50 ui par jour -A J14, 3 éventualités se présentent, selon les données du monitoring échographique et hormonal: -Il est apparu un nombre ≤ 3 follicules dominants (≥ 10 mm) et l'estradiolémie est ≥ 100 pg/ml: la même dose est maintenue jusqu'au déclenchement -il est apparu un nombre > 3 follicules dominants, le traitement doit être interrompu -Aucun follicule dominant n'est apparu et/ou l'estradiolémie est < 100 pg/ml, la dose est augmentée de 25 à 37,5 UI pour les 7 jours suivants → La durée du traitement ne doit pas dépasser 6 cycles	Bon résultats en terme de conception	Risque élevé de grossesses multiples et d'anovulation de stimulation
Drilling Ovarien	-Résection cunéiforme bilatérale des ovaires pouvait restaurer l'ovulation et obtenir une Grossesse → Coelioscopie, récemment voie trans-vaginale - <u>Procédure simple</u> : Par laser, électrode monopolaire ou bipolaire ; ouvertures	Restauration d'ovulation (80%) Grossesse (50%)	Adhérences post-intervention

	de 3 mm sur chaque ovaire, à travers le cortex <u>Indiquée en cas de résistance au citrate de clomifène</u> : Alternative aux gonadotrophines		
FIV	Plusieurs protocoles: choix selon profil	Dernière alternative	Risque de syndrome d'hyperstimulation

b- Les indications :

- **Induction ovulation** : Clomid en 1^{ère} intention : Maximum 6 cycles
- **Letrozole**: Pas d'AMM
- **En cas d'échec** : drilling ovarien/ gonadotrophines/ FIV

Conclusion :

- Le syndrome d'OPK : Syndrome hétérogène associant trouble ovarien et des facteurs environnementaux
- Evolution de la définition (sur-diagnostic) et Importance de l'élimination du diagnostic différentiel
- Attention au syndrome métabolique et Risque CV par le SOPK : recherche d'anomalies métaboliques systématique

Hypogonadisme hypogonadotrope

I-Introduction :

- **L'hypogonadisme hypogonadotrope** : est défini par une synthèse insuffisante des hormones sexuelles due à une diminution de la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH
- Le déficit en gonadotrophines peut être isolé ou s'inscrire dans des tableaux d'insuffisance antéhypophysaire, d'associations endocriniennes ou de syndromes qu'il faut systématiquement rechercher.

I-Diagnostic positif :

1-Clinique :

- L'hypogonadisme, de la naissance à l'âge adulte peut correspondre à divers aspects cliniques selon le moment et la sévérité du déficit hormonal :

	Homme	Femme
Prépubertaire	➤ Cryptorchidie uni ou bilatérale ➤ Gynécomastie ➤ Micropénis	
Age pubertaire Impubérisme	- Aspect eunuchoïde/ morphotype féminin - Pas prise de croissance staturale pubertaire - Retard de la maturation osseuse - OGE : testicule < 4ml, micropénis, scrotum dépigmenté et lisse - Pilosité axillopubienne réduite ou absente - Absence de golfes frontaux - Voix infantile - Masses musculaires réduites - Libido absente Dans déficits partiels il y a un certain d° de virilisation avec volume testiculaire entre 6 et 12ml	- Absence développement mammaire - Aménorrhée Ire - Absence Sx d'imprégnat° oestrogénique : (vulve infantile, pas sécrétion vaginale) - Pilosité axillo-pubienne absente ou réduite Dans déficits partiels un développement mammaire est possible
Age adulte Regression CSS	- Fq rasages ↓ lentement du fait de l'auto-entretien - Si dépilation complète fait suspectée un panhypopituitarisme (absence androgènes gonadiques et surrénaux) - Asthénie svlt importante/fonction musculaire - ↓ vol testiculaire avec atteinte de la spermatogenèse - ↓ libido, indifférence sexuelle La fertilité n'est atteinte que tardivement	- Aménorrhée Ile - Régression progressive des CSS: ○ Atrophie mammaire et dépigmentation mamelonnaire ○ Réduction de la pilosité ○ Atrophie vulvovaginale ○ Absence ou ↓ des sécrétions vaginales responsable de dyspareunie

2-Paraclinique :

➔ Le diagnostic de l'hypogonadisme hypogonadotrope est essentiellement biologique ++++

a-Chez l'homme : Diagnostic facile

Période néonatale : jusqu'à 6 mois	En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope: L'augmentation (physiologique) post-natale des gonadotrophines (LH, FSH) est absente.
Durant l'enfance	Les dosages des stéroïdes sexuels et des gonadotrophines ne sont pas informatifs
A l'âge adulte	En cas de déficit complet : Les concentrations plasmatiques de testostérone basse <1 ng/ml associées à des gonadotrophines plasmatiques (LH, FSH) basses ou indétectables
	En cas de déficit partiel : Le diagnostic est plus difficile -La testostéronémie peut être à la limite inférieure de la normale (2-3 ng/ml) -Les gonadotrophines FSH-LH dans la zone normale ➔ d'où la nécessité de plusieurs prélèvements à confronter à la clinique et au spermogramme ➔ excellent indicateur de la fonction sertolienne à cet âge

B- Chez la femme :

En période néonatale	En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope: L'augmentation postnatale des gonadotrophines est absente
A l'âge adulte	-Association d'une hypooestrogénie à une non élévation des gonadotrophines FSH-LH

C- Chez les 2 sexes :

Dosage de l'AMH et inhibine B	-Non essentiels pour poser le diagnostic : leur baisse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope témoin des déficits gonadotropes profonds
Le test à la GnRH (Cf exploration de la fonction gonadique)	-En cas de déficit hypophysaire : une baisse, voire une absence de réponse des gonadotrophines à ce test de stimulation. -Dans les atteintes hypothalamiques, la réponse peut être normale ou très faible
*Le citrate de clomiphène (Cf exploration de la fonction gonadique) :	Quand l'axe hypothalamo-hypophysaire est intact : dédoublement du taux de la LH avec une élévation de la FSH qui atteint 20 à 50% de la valeur normale

II-Diagnostic étiologique :

A- Orientation clinique :

➔ Les symptômes orientant vers une cause congénitale :

- L'existence d'une histoire familiale ou d'anosmie
- Antécédents d'hypotonie néonatale
- Antécédents de cryptorchidie opérée chez le garçon
- Présence d'une anosmie (Recherche par kits tests)
- Obésité précoce
- Insuffisance surrénalienne
- Polydactylie ou tout autre syndrome malformatif

➔ **Les symptômes orientant vers une cause acquise :**

- Régression des caractères sexuels secondaires à l'âge adulte
- Histoire d'irradiation ou de chimiothérapie
- Syndrome tumoral
- Syndrome polyuro-polydipsique
- Signes généraux orientant vers une pathologie chronique ou infiltrative
- Notion d'accouchement hémorragique chez la femme
- Contexte psychologique, activité sportives intenses, problèmes nutritionnels

B- Examens complémentaires :

1-Biologique

- Confirmation du diagnostic: testostérone/Oestradiol, FSH, LH
- Exploration des autres lignées de l'antéhypophysaires
- Exploration de la post hypophyse pour ne pas méconnaître un pan-hypopituitarisme

2-Radiologique : IRM HH ++++

-Systématique

- Permet d'analyser l'axe hypothalamo-hypophysaire ainsi que les bulbes olfactives
- Elle permet d'objectiver :

✚ Une lésion organique (processus tumoral, maladie infiltrative.., une interruption de la tige pituitaire ..)

✚ Agénésie ou hypoplasie des bulbes olfactifs ➔ syndrome de Kallman

✚ Une hypoplasie de l'antéhypophyse, voire une posthypophyse ectopique

✚ Elle peut être normale

3-Evaluation ophtalmologique :

- CV à l'appareil de Goldmann ou en périmètre automatisée
- La mesure de l'acuité visuelle est obligatoire.

4-Etude moléculaire : Dans le cadre d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénitale

C-Etiologies :

1-Etiologies des hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux :

-Isolés :

- syndrome de kallmann (avec ou sans anosmie) par mutation de KAL-1 et KAL-2..
- Mutations inactivatrices du récepteur GPR54
- Mutations de la sous-unité B de LH
- Mutations de la sous-unité B de FSH
- Idiopathiques (gènes non encore identifiés)

-Associées à d'autres endocrinopathies

-Associées à des atteintes neurologiques : Syndrome de Prader-willi ; syndrome de Bardet-Biedl ; Syndrome de Laurence-Moon...

2-Etiologies des hypogonadismes hypogonadotropes acquis :

-Tumeurs de la région hypophysaire-hypophysaire : Adénomes hypophysaires ; craniopharyngiomes ; métastase hypophysaire...

-Processus infiltratifs hypothalamo-hypophysaires : hémochromatose ; sarcoïdose, histiocytose..

-Iatrogéniques et traumatiques : chirurgie ; radiothérapie de la région hypothalamo-hypophysaire ; traumatisme crânien...

-Fonctionnels : hyperprolactinémie ; carence

nutritionnelle, hypercorticisme, causes médicamenteuses (androgènes ; anabolisants ; OP ..)

V-Prise en charge thérapeutique :

A-Traitement étiologique :

- Chaque fois que possible
- Exérèse d'une tumeur hypothalamique ou d'adénome hypophysaire.
- Traitement des maladies du système, granulomatoses
- Prise en charge d'une hyperprolactinémie, hypercortisolisme
- La correction des déficits hypothalamo-hypophysaires éventuellement associés

B- Traitement hormonal substitutif :

-Buts :

-En l'absence de désir de reproduction et en absence de CI, le traitement substitutif est prescrit à vie chez l'homme et jusqu'à l'âge de 50 ans chez la femme

-Il permet d'induire l'apparition des CSS ou les maintenir, rétablir une vie sexuelle satisfaisante et un bien être globale , éviter l'ostéoporose, et les complications cardiovasculaires.

1-Chez l'homme :

-Traitement substitutif à base d'androgénothérapie :

*Posologies et voies d'administration:

- **IM++** : l'Enanthate de testostérone : Androtardyl (50 à 100 mg / 2 ou 3 sem)

- **Per os** : L'undécanoate de testostérone : Andriol (40 mg, 2 à 4 X/j)

- **Percutanée**: gel de testostérone: Androgel (25,50mg) : 5g de gel une x/ j à la même h (matin++)

- **Transdermique**: patchs: Androderm (extrascrotale): 2,5-7,5mg/j, Testoderm (scrotale) :10-15mg.

**Modalités de prescription:

- **Micropénis en prépubertaire**: 100mg /m²/15 jrs (cure= 4inj) en une à 2 cures

- **Dès que l'âge osseux > 13ans** : le traitement substitutif est démarré à la dose de 50-75 mg /mois puis jusqu'au stade III de tanner, puis augmentée de 50 mg toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à la dose adulte de 250 mg/ 3 sem.

- Dans les Hypogonadismes hypogonadotropes acquis de l'adulte : le traitement est débuté d'emblée à la dose adulte

*****Contre-indications de l'androgénothérapie :**

--Absolues : Cancer du sein++, cancer de prostate localement avancé et métastatique

-Relatives : polyglobulie : hématicrite > 52 % (risque cardiovasculaire surajouté) ; syndrome d'apnée du sommeil ; symptômes du bas appareil urinaire en relation avec une hypertrophie bénigne de prostate (**NB : IUn traitement peut être envisagé uniquement pour tout cancer de prostate opéré de faible risque, avec PSA indosable et un suivi postopératoire > 1 an (18))**)

****Bilan avant androgénothérapie :**

-Cliniques :

- Interrogatoire : ronflement, fatigue diurne, réveils nocturnes, néoplasie connue
- Examens : Signes d'insuffisance cardiaque, hépatique, rénale...
Toucher rectal→ Evaluer la taille de la prostate

-Biologie : NFS, Bilan lipidique, bilan hépatique, glycémie à jeun

Sujet > 40 ans : PSA + TR.

****Surveillance :**

	<u>Bilan d'efficacité</u>	<u>Bilan de tolérance</u>	<u>Autres bilan</u>
3-6 mois	<u>-Interrogatoire :</u> Libido, érection ; éjaculation ; Développement de la verge ; Pilosité pubienne et faciale : fréquence de rasage ; Mue de la voix <u>Biologique :</u> testostérone le matin précédant la nouvelle injection -12 à 24 h après application gel et patch	<u>-Signes de surdosage :</u> Gynécomastie ; acné ; rétention hydro-sodée ; Agressivité aggravation d'apnée de sommeil <u>-Signes de sous-dosage :</u> Persistance des signes d'hypogonadisme <u>-PSA +TR (si âge > 40 ans)</u> GAJ , bilan hépatique , Bilan lipidique	En cas d'adénome hypophysaire : -Bilan endocrinien annuel : IRM HH . FO et champs visuel
1 an		Chaque 3 mois pendant la 1ère année puis annuellement	
2-5 ans	ODM à partir de 18 ans A refaire /2 ans si ostéoporose -Par 5 ans si ostéopénie		

2-Chez la femme :

a-Présentation et posologie :

- 0,25 mg/j de 17 β -oestradiol per os : un demi cp à 1 mg 1 j/2
- 0,25 mg/j d'oestradiol percutané : 1,5 mg (1/6)
- 4 μ g/j d'œstrogène transcutané : (1/6e de patch à 25 μ g)
- Progestérone naturelle
- Oestro-progestatifs

b-Bilan pré-thérapeutique :

✓ Interrogatoire : Eliminer :

Contre-indications absolues : Cancer du sein ; hémorragie génitale ; tumeur hypophysaire ; maladie thrombo-embolique ; maladies hépatiques avec choléstase

Contre-indications relatives : Diabète ; Insuffisance rénale ; hyperprolactinémie

✓ Biologique : GAJ ; Bilan hépatique ; Bilan rénal ; Bilan lipidique

✓ Morphologique : Echo-mammographie /échographie pelvienne $\pm$ FCV

c-Modalités de prescription :

*Aménorrhée primaire :

-A partir d'un AO de 11 ans : l'oestrogénothérapie à commencer par de faibles doses augmentées progressivement tous les 6 mois afin d'imiter le processus de maturation pubertaire normalement progressif $\rightarrow$ dose d'entretien obtenue 2 à 3 ans après le début du traitement

-A la fin de la 2^{ème} année de traitement oestrogénique, l'ajout d'un traitement progestatif, 10 à 12 jours par mois, permet d'obtenir des cycles menstruels artificiels

****Aménorrhée secondaire :** sont associés d'emblée œstrogène et progestérone (spécialités séparées ou associations fixes)

d-Surveillance :

	<u>Bilan d'efficacité</u>	<u>Bilan de tolérance</u>	<u>Autres bilan</u>
Toutes les 6 mois	-Interrogatoire : Développement des CSS Apparition des règles	-Signes de surdosage : mastodynie, sensation de gonflement ; œdème ; anxiété ; nervosité -Signes de sousdosage : sécheresse vaginale, asthénie, dépression , -Examen : Poids ; TA -Bilan : GAJ , bilan hépatique , Bilan lipidique	Suivi en cas d'adénome hypophysaire : Bilan endocrinien annuel : IRM HH . FO et champs visuel

2-5 ans	ODM à partir de 18 ans A refaire /2 ans si ostéoporose -Par 5 ans si ostéopénie		

C- Traitement de l'infertilité : (Cf. chapitre : Infertilité endocrinienne)

-Indiquée: en cas de désir de grossesse ; traitement par gonadotrophines selon l'importance du déficit:

Chez la femme :

Administration quotidienne de FSH en IM 75 à 150 UI 3x/ sem en pendant 12 à 18 mois pour induire une maturation folliculaire suffisante

Induction de l'ovulation par 1 injection d'HCG lorsque le follicule dominant est de taille satisfaisante.

Chez l'homme :

<i>Déficit partiel</i>	<i>Déficit total</i>
HCG A la dose de 1000 à 2000 UI 2 à 3x/ sem, à augmenter progressivement, pendant minimum 12 mois →<u>Surveillance</u> : -Dosages de testostérone 48 heures après la dernière injection. -En cas d'élévation insuffisante de la testostérone : une dose supérieure est administrée→une gynécomastie est dans ces cas non exceptionnelle. -Un spermogramme: tous les 3 à 4 mois. En l'absence d'induction de la spermatogenèse, une préparation contenant de la FSH est indispensable.	→HCG à 1000 à 2000 UI en IM 2 à 3 x/ sem, avec examen clinique appréciant le volume testiculaire, taux de TNE et compte des spermatozoïdes mensuellement. →Il faut associer d'emblée les gonadotrophines chorioniques et la FSH. La dose initiale est en règle de 150 unités de FSH deux fois par semaine =>Après 6 mois, si absence de sperme ou taux de spermatozoïdes <100000/ml, augmentation la dose de FSH à 150 UI 3x/ sem pendant 6 mois. →<u>La surveillance</u> : mesure du volume testiculaire, dosage de la testostérone plasmatique et la pratique d'un spermogramme tous les 4 mois

Conclusion :

-Le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope est simple dans sa forme complète, et plus difficile dans les formes partielles

- La prise en charge précoce et prolongée est essentielle pour prévenir les conséquences fonctionnelles de l'insuffisance gonadique et améliorer la qualité de vie de ces patients.

Conduite à tenir devant un micropénis

I-Introduction :

-On appelle micropénis une verge de petite taille, inférieure à 2,5 déviations standards (SD) en dessous de la moyenne par rapport à l'âge ; de structure normale (urètre en place).

-Un motif fréquent de consultation

- Prise en charge n'est pas optimale alors que des solutions thérapeutiques existent++

I-Diagnostic positif : Clinique +++++

*Examen de la verge :

-Doit être rigoureux pour éliminer **une verge enfouie, Une verge enlisée voire coudée, avec implantation antérieure du scrotum, Une verge tordue, Une verge agénésique..**

➔ **Techniques de mesure :**

*Chez l'enfant :

Il y a les méthodes traditionnelles utilisant une règle ou un étrier.

- ✓ Chez un enfant allongé.
- ✓ La longueur de la verge est mesurée sur sa face dorsale, de la racine à l'extrémité du gland, en traction légère mais pas en extension, ni en érection et lorsque le pénis est complètement étiré et non flasque.
- ✓ Le gland de la verge doit être tenu avec le pouce et l'index, et la mesure doit être effectuée à partir de la branche pubienne jusqu'à l'extrémité distale du gland sur le côté dorsal.
- ✓ Le coussinet adipeux sus-pubien doit être pressé autant que possible vers l'intérieur et, le cas échéant, le prépuce doit être rétracté pendant la mesure.

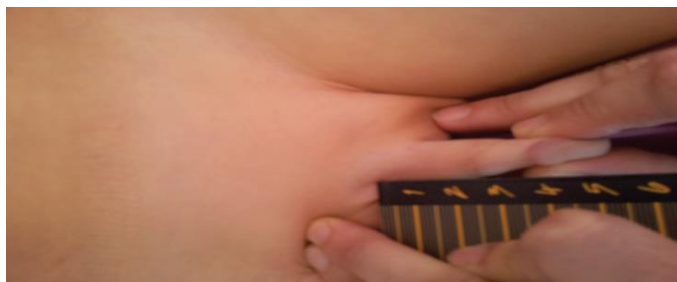


Figure 16 (30) : méthode traditionnelle de mesure de micropénis

➔ La mesure doit être comparée aux valeurs des tables de référence telle la courbe de Schonfeld et Beebe la plus utilisée en pratique quotidienne.

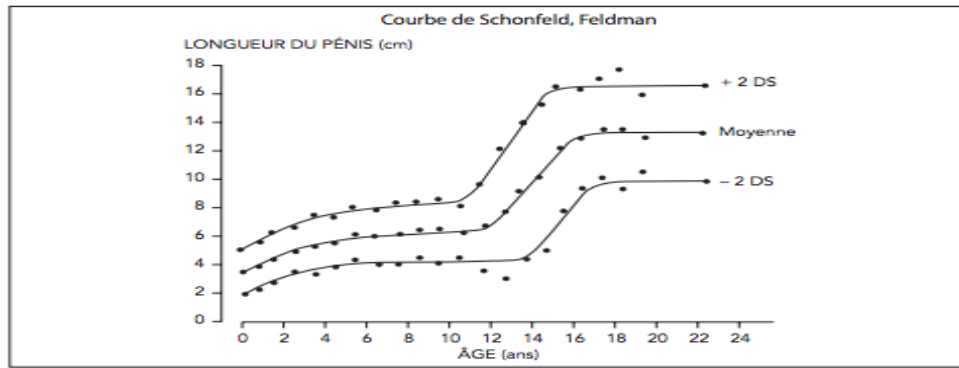


Figure 17 (30) : Courbe de Schonfeld et Beebe

➔ **Micropénis** = longueur de la verge mesurée est inférieure à moins 2,5 DS de la moyenne par rapport à l'âge selon les courbes de références, c'est-à-dire schématiquement :

- < 2,5 cm à la naissance.
- < 4 cm à l'âge entre 6 et 11 ans.
- < 4 - 5 cm à l'entrée en puberté.
- < 8 cm à la puberté.
- < 9 cm à l'âge adulte.

***Autres techniques :**

-Utiliser une seringue jetable de 10 ml dont la construction est modifiée.

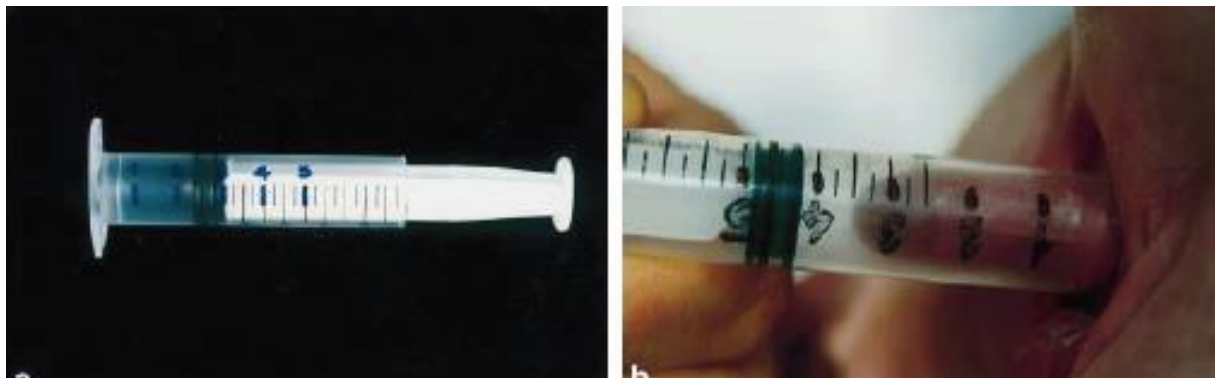


Figure 18 (30) : Mesure de la longueur de la verge en utilisant une seringue injectable

- Cette méthode élimine la variabilité des mesures provoquées par la graisse sus pubienne mais souvent refusée par les patients

****Chez l'adulte :**

-L'inspection et la palpation des organes génitaux externes sont réalisées chez un patient en position debout, déshabillé devant l'examineur assis .

***Inspecter la peau du scrotum** : normalement souple, pigmentée et plissée

***Noter la position des testicules.**

***La mesure de la verge utiliser une règle rigide.**

***Pratiquer cette mesure dans un endroit chaud afin d'éviter que le pénis ne se rétracte sous l'effet du froid.**

*** Positionnez la règle perpendiculairement au corps**

***Appuyez sur la règle dans l'aine : Enfoncer bien la règle** pour compenser la couche de graisse et pour mesurer de l'os pubien à la pointe du pénis.

***Ajouter entre 3 et 5 millimètres car le bout d'une règle rigide correspond rarement au zéro .**

II- Diagnostic étiologique :

a-Circonstances de découverte :

- Par le patient lui-même, Ses parents
- Le médecin traitant lors d'un examen systématique ++
- Le diagnostic peut être fait en prénatal à partir de 22 SA.

b-Interrogatoire :

-Grace à un interrogatoire minutieux, l'orientation étiologique est plus aisée, il faut rechercher :

-Dans les antécédents personnels :

- La date de découverte
- La présence ou non d'antécédent de syndrome de perte de sel, d'hypotonie néonatale, d'épisodes
- Les hypoglycémies.
- Notion de retard de croissance staturo-pondérale oriente vers un déficit en GH.
- ATCD de retard des acquisitions psychomotrices et de retard mental
- Notion d'une anosmie ou d'hyposmie,
- Notion d'anomalies congénitales et de syndrome malformatif
- Traumatisme, infection gonadique, Chimiothérapie, irradiation cérébrale
- Pathologie chronique: digestive ; respiratoire ; cardiaque; Rénale....

-Dans les antécédents familiaux:

- Notion d'un cas similaire familial, de décès précoce chez les garçons de la famille, de retard pubertaire et d'infertilité.
- Notion d'exposition aux produits toxiques (perturbateurs endocriniens) chez la mère
- Notion de consanguinité

c- L'examen physique général : doit rechercher :

***Le développement des CSS avec estimation du stade pubertaire** : par la classification de Tanner qui stadifie en 5 stades :

- La pilosité pubienne (P1→P5)
- Le développement des OGE du garçon (G1→G5)

***Etablir une Courbe de croissance:** rechercher un retard staturale qui s'associe au retard pubertaire ; Eliminer un déficit pondéral

***Recherche de signes associés orientant vers une étiologie particulière** : Gynécomastie, anomalie de la ligne médiane, Syndrome dysmorphique et malformatif, ...

***Des anomalies rénales, respiratoires ou cutanées...**

4-Examen des organes génito-externes:

***Palpation des gonades** : rechercher la présence de gonades et de préciser leurs positions , leurs tailles, la consistance à la recherche d'une cryptorchidie, hypotrophie, agénésie.

***L'examen du bourgeon génital** (verge chez la fille), des bourrelets génitaux (bourses et scrotum chez le garçon).

***Position du méat urétral** : Hypospadias, phimosis

***La recherche d'une ambiguïté sexuelle**

5-Examens complémentaires :

a-Biologie :

En période néonatale: le 1^{er} diagnostic à évoquer est celui d'hypopituitarisme congénital.

-La glycémie doit être mesurée en urgence (≤ 48 heures) → déficit en GH et/ou en cortisol.

-Dosages répétés : GH, T4L, cortisol, ACTH, IGF1 → Insuffisance hypophysaire multiple.

-**La mini-puberté** : **est une période de choix pour l'exploration du micropénis** : la FSH, l'AMH et l'inhibine B évaluent la fonction Sertolienne.

-**Pendant la puberté** : le bilan hormonal comporte

- ✓ LH, FSH ; Testostéronémie
- ✓ l'inhibine B et de l'hormone antimüllérienne (AMH) peuvent être utiles chez le garçon .
- ✓ Autres bilan en fonction de l'orientation clinique : TSH ; LT4 ; prolactine ; IGF1.

b-Tests de stimulations :

***Test à l'HCG : (Cf chapitre exploration de la fonction gonadique)**

-**Indications** : affirmer la valeur fonctionnelle du tissu testiculaire à produire des concentrations normales de testostérone, de D4 et de DHT

- Mettre en évidence d'un trouble (exceptionnel) de l'hormonosynthèse testiculaire

****Test au LH RH : (Cf chapitre exploration de la fonction gonadique)**

Indications : identifier l'origine de l'hypogonadisme hypogonadotrope chez le nouveau-né et chez l'adolescent

C-Examens morphologiques :

-L'échographie abdomino-pelvienne/testiculaire :

- Si ectopie testiculaire ou cryptorchidie : elle repère le siège exact taille et volume testiculaire
- Elle recherche au même temps les malformations rénales et surrénaliennes

-Génitographie: est quasi abandonnée

-La coelioscopie: quand l'échographie n'est pas concluante.

-L'IRM hypothalamo-hypophysaire : Si une pathologie centrale est évoquée

d-Explorations cytogénétiques:

-Le caryotype est l'un des premiers examens à réaliser afin de déterminer le sexe chromosomique de l'enfant.

→Indications :

- ✚ La présence d'un syndrome dysmorphique
- ✚ Une avance staturale.
- ✚ Une bifidité scrotale.

- ✚ Une ectopie testiculaire, cryptorchidie ou hypotrophie testiculaire.
- ✚ Un hypospadias postérieur
- ✚ Un hypogonadisme hypergonadotrope.
- ✚ Une étude génétique en fonction de l'orientation étiologique

6-Etiologies :

-Tout micropénis s'inscrit théoriquement dans le contexte de virilisation incomplète des garçons XY secondaire à :

- Une dysgénésie testiculaire : hypogonadisme hypergonadotrope.
- Un trouble de synthèse de la testostérone : hypogonadisme
- Une résistance aux androgènes : insensibilité aux androgènes.
- Une cause idiopathique.

IV-Prise en charge de micropénis :

1-Mesures hygiéno-diététiques :

-En cas d'obésité : La perte de poids est une procédure qui n'est pas facile à appliqué surtout chez les enfants en âge pré pubertaire.

2-Traitement médical:

Molécules	Posologie	Effets secondaires
Enanthate de testostérone	250 mg/1 ml en IM	Des érections ou un duvet pubien transitoire → un surdosage.
Dehydrotestosterone percutanée	0,3 mg /kg 1 app/j appliqué au pourtour de la verge et en péri-scrotale	-Prise de poids ; Irritabilité ; Acné ; peau grasse.
LH et FSH recombinante	Utilisés en cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique en injections SC de 20 UI deux fois par semaine, pour une durée de 6 mois	-Augmentation de la pilosité et la pigmentation -Nausées intermittentes

3-Le traitement chirurgical :

-Les options chirurgicales disponibles : L'élongation chirurgicale de la verge

-Plusieurs techniques possibles mais médiocres :

- ✓ Plastie YV, mobilisation des corps caverneux, prothèse d'étirement, phalloplastie avec un lambeau cutanée).
- ✓ L'élargissement non chirurgical du pénis par l'Andro-Penis.

4-Indications :

Chez le nourrisson	De multiples doses et de multiples protocoles existent : *Cure : 50 mg toutes les 2 à 4 semaines ou bien 100 mg/m² toutes les 2 à 4 semaines en injections intramusculaires. -Une deuxième cure peut être envisagée si la longueur de la verge ne se normalise pas (< 3 cm) et si la réponse de la testostérone après le test a l'HCG reste < 3 ng/ml
Pendant l'enfance	-le traitement sera reporté jusqu'à la période péri-pubertaire. -Un traitement par dihydrotestostérone peut être proposé (Andractim gel 2,5 % : 0,3 mg/kg) : il est efficace chez les enfants prépubères et présentant une insensibilité aux androgènes
En période péri-pubertaire	✚ Le traitement s'impose ✚ L'injection de 100 mg/m² /mois d'éнанthane de testostérone (Androtardyl 250 mg) en 3 à 4 reprises est habituellement efficace sinon, une deuxième cure est recommandée. ✚ Dans le cas du micropénis associé à un retard staturo-pondéral le traitement hormonal peut aggraver le retard → recours au traitement du retard statural avec surveillance de la taille de la verge
A l'âge adulte	-Androgénothérapie n'est pas suffisamment efficace -Le traitement chirurgical reste la solution du dernier recours -Indications de chirurgie : Il n'y a pas de consensus concernant la taille au-dessous de laquelle il est justifié d'accepter de tenter de modifier la taille du pénis. -Cette chirurgie est à haut risque médico-légal ++

5-Surveillance :

*clinique :

- Efficacité thérapeutique
- Une évaluation bimensuelle : tout en surveillant la tolérance du traitement.

**Biologie :

- Tolérance de traitement : NFS ; bilan lipidique , hépatique
- Efficacité thérapeutique: Dosage de la testostéronémie le matin précédant la nouvelle injection conduisant à espacer ou rapprocher les injections.

Conclusion :

- Le micropénis est un symptôme simple qui peut cacher des pathologies complexes.

- Un dépistage précoce est souhaitable chez tout nouveau-né et nourrisson pour permettre d'instaurer un traitement hormonal le plutôt possible, avant la première année de vie, ou au plus tard en période péri-pubertaire.

Infertilité d'origine endocrinienne

I-Introduction :

-L'infertilité est une question cruciale pour les couples en âge de procréer

-Au sein d'un couple : l'infertilité peut être d'origine féminine ou masculine mais être aussi la conséquence d'une hypofertilité des 2 membres du couple qui, par synergie, altère leur capacité à procréer.

→ L'exploration d'un couple infertile doit être menée parallèlement chez les deux partenaires

II-Comment conduire la 1ère consultation d'un couple infertile ?

- ✚ Elle vise à vérifier que toutes les conditions nécessaires à la fécondation sont bien réunies.
- ✚ En dehors de l'existence d'une cause évidente d'infertilité : il n'est pas recommandé d'explorer un couple avant un an de rapports sexuels réguliers.
- ✚ Une exploration plus rapide peut être envisagée si la femme à plus de 35 ans, des troubles du cycle ou qu'il existe une pathologie génitale connue.

1-Interrogatoire :

- Age : L'âge actuel (élément capital du pronostic)
- Fertilité-sexualité : durée d'infécondité
- Fertilité antérieure de la femme et de l'homme
- Sexualité : Fréquence / Qualité / Période dans le cycle
- Facteurs psychologiques : conditions de vie

→Chez la femme :

-Antécédents personnels :

- Age de la puberté et la ménarche
- Les maladies sexuellement (MST)
- Contraception
- ATCDS de chirurgie pelvienne, d'infection génitale, de curetage
- Maladie générale
- Toxique

- Antécédents familiaux :

- Diabète insulino-résistant
- Ménopause précoce
- Néoplasies
- Antécédents familiaux : Fertilité de la fratrie

→Chez l'homme :

-Antécédents personnels :

- Age de la puberté
- MST ;
- Antécédents de cryptorchidie, de traumatisme testiculaire.
- Chirurgie inguinale
- Infections urinaires
- Chimio ou radiothérapie
- Exposition à des toxiques (chaleur, solvants, pesticides...)
- Mode de vie (tabac, alcool...)

2-Signes fonctionnels :

→Chez la femme :

- * Cycles menstruels : Régularité ; durée ; dysménorrhée..
- * Des bouffées de chaleur (insuffisance ovarienne).

→Chez l'homme :

* Signes cliniques évocateurs d'un hypogonadisme : Troubles de l'érection et/ou de l'éjaculation, baisse du libido..

3-Examen clinique :

→Chez la femme :

- * Poids, Taille, IMC : recherche d'obésité, maigreur
- * Tension artérielle
- * Tour de taille
- * Signes d'hyperandrogénie (Pilosité : abondance répartition, acné, séborrhée et/ou hirsutisme), qui font évoquer un syndrome d'OPK ou un hypercortisolisme, ou un bloc en 21-hydroxylase.
- * Acanthosis nigricans.
- * Recherche de galactorrhée
- * Examen de la thyroïde
- * Examen gynécologique :
 - La trophicité vaginale, la qualité de la glaire cervicale.
 - L'examen précise également le caractère mono ou biphasique de la courbe de température (témoin indirect de l'absence ou de la présence d'une ovulation)

→Chez l'homme :

- * Poids, Taille, IMC
- * Morphotype
- * Caractères sexuels secondaires
- * Testicules : position, taille, consistance
- * Une varicocèle, une gynécomastie, un aspect gynoïde, eunuchoïde.

II-Quel bilan para-clinique demander en première intention ? Après avoir éliminé toute cause gynécologique/obstructive et infectieuse avec un spermogramme normal :

1-Exploration féminine :

-Se fait :

- En début de cycle (entre j3 et j5), lors de règles spontanées ou induites par un progestatif
- En cas d'aménorrhée : les dosages peuvent être réalisés à tout moment.

➔ Bilan de 1ere Intention :

Devant une aménorrhée :

- Rechercher une hyperprolactinémie, une insuffisance ovarienne prématurée ou un hypogonadisme hypogonadotrope, une hypothyroïdie +/-

-Bilan hormonal :

- FSH, LH, Eostradiol,
- Prolactine,
- +/- TSH

-Radiologique :

-Échographie ovarienne et pelvienne : marqueurs de réserve ovarien : Précise la taille ou le volume des ovaires, le nombre de petits follicules antraux (normal entre six et 12 par ovaire) et la maturation folliculaire.

En cas de spanioménorrhée et/ou d'hirsutisme :

- Rechercher les causes associant une anovulation et une hyperandrogénie (soit ovariennes ou surrénaliennes) :

- Testostérone totale : très élevée oriente vers une cause tumorale, ovarienne ou surrénalienne
- 17hydroxyprogestérone (17-OHP : Affirme le diagnostic des hyperplasies congénitales des surrénales
- Le dosage de la 4-androstènedione : Affirme une cause tumorale, ovarienne ou surrénalienne
- L'hormone anti-mullérienne (AMH) : un marqueur de la réserve ovarienne :

➔ Bilan de 2eme Intention :

En cas de cycles réguliers sans point d'appel :

-Vérifier le caractère ovulatoire des cycles par des courbes de température et/ou par un dosage de progestérone entre 22–24 jours du cycle : marqueurs cliniques d'ovulation

➔ Anovulation, rentrant dans Syndrome d'OPK ou insuffisance gonadotrope partielle :

Hypogonadismes hypo gonadotropes	Hyper androgénies d'origine tumorale (ovarienne ou surrénalienne)	Anovulations avec hyper androgénie de type SOPK	Déficit en 21 hydroxylase	Anovulations avec hyper androgénie
FSH, LH, Œstradiol : ↓ Androgènes : N ou ↓	Testostérone ↑↑	-FSH : N -LH, Œstradiol : N ou ↑ -Androgènes : N ou ↑ -AMH : ↑↑	17OHP de base N si inf à 2 ng/ml; -Après Synacthène® ordinaire : N si <10 ng/ml.	Hyperprolactinémie

2-Exploration masculine :

-À l'issue du premier bilan clinique, on est en mesure de :

- > Déterminer s'il existe réellement un problème d'infertilité dans le couple,
- > De dépister des causes simples d'infertilité masculine,
- > De pratiquer un bilan orienté par les données cliniques.

→1ere Intention :

****Spermogramme :**

- Azoospermie sécrétoire obstructives →caryotype +++ (obligatoire)
- Test postcoïtal de Hühner

**** Si spermogramme normal :** permet d'écarter une infertilité d'origine masculine

→2eme Intention :

→ Bilan initial : FSH et Testostérone (En cas d'anomalie : LH, Prolactine, Inhibine B, AMH)

→Bilan radiologique : Echographie scrotale ; IRM Pelvienne ; IRM HH

→Exploration cytogénétique et génétique :

-Les trois grandes causes génétiques associées à l'infertilité masculine sont :

- ✓ les anomalies chromosomiques entraînant un dysfonctionnement testiculaire,
- ✓ les mutations du gène CFTR associées à une anomalie congénitale des déférents,
- ✓ les microdélétions du chromosome Y associées à un défaut isolé de la spermatogenèse.

-Le caryotype est indiqué en cas de :

- Azoospermie non obstructive,
- Une oligospermie sévère < 1 million de spermatozoïdes/ml sur plusieurs prélèvements successifs,
- Une numération supérieure à un million/ml associée à des antécédents familiaux de troubles de la reproduction.

III-Traitement des infertilités d'origine endocrine :

1-Traitement de la femme (en dehors des causes mécaniques et gynécologiques) :

a-Induction de l'ovulation par anovulation chronique : cas de SOPK

- Règles hygiéno-diététiques
- La metformine, (reste discutée dans le traitement de l'infertilité)
- Citrate de clomifène : (en 1ère intention)

→Prescription :

- Brèves séquences de 5 jours initiées dès le 1er ou le 2ème jour du cycle (j1 = 1er jour des règles)
- Dose initiale : 50 mg/j pendant 5jours, Dose maximale: 150 mg/j : débutée les jours 3 ou 5 du cycle.
- Monitoring: échographique et par mesure de progestérone plasmatique en phase lutéale sont optionnels.
- Maximum 6 mois = Maximum 6 cycles

- Gonadotrophines injectable :

→ Indiquées chez les femmes :

- Normo-oestrogéniques qui n'ont pas ovulé ou conçu avec le Citrate de clomifène
- **Traitement de 2ème** intention chez les femmes ayant une aménorrhée hypotahalamique
- Induction de l'ovulation en vue d'insémination intra-utérine
- La stimulation de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro

→Prescription :

- Dose stable et faible de FSH: initiale de 50 ui par jour
 - A J14, 3 éventualités se présentent, selon les données du monitoring échographique et hormonal:
 - ✚ Il est apparu un nombre ≤ 3 follicules dominants (≥ 10 mm) et l'estradiolémie est ≥ 100 pg/ml: la même dose est maintenue jusqu'au déclenchement
 - ✚ Il est apparu un nombre > 3 follicules dominants, le traitement doit être interrompu
 - ✚ Aucun follicule dominant n'est apparu et/ou l'estradiolémie est < 100 pg/ml, la dose est augmentée de 25 à 37,5 UI pour les 7 jours suivants
- La durée du traitement ne doit pas dépasser 6 cycles

- Les antiaromatases : Létrozole : Leurs place et leurs indications restent encore imprécises.

b-Anovulation chronique par insuffisance ovarienne prématurée :

-Principe : **donner** une pilule oestro-progestative ou un agoniste de la GnRH pour faire baisser le taux de FSH.

→L'élévation de la FSH, secondaire à l'arrêt de ce traitement, doit augmenter le recrutement folliculaire. **Cependant, ces traitements ne sont pas efficaces.**

-La technique du don d'ovocytes permet d'obtenir un taux de grossesses élevé →(non valable et illégale dans la législation islamique)

NB : Il est essentiel d'évaluer de manière précise la fonction cardiaque et les facteurs de risque cardiovasculaires de ces patientes avant d'envisager un don d'ovocyte.

C-Anovulations par déficit gonadotrope : Indication à Une stimulation par administration pulsatile de GnRH à la pompe

***La pompe à GnRH :**

→ Prescription :

- **Débuter par 10, 15 ou 20 mg par pulse selon la réserve ovarienne estimée**
- Lors du suivi, **en cas d'absence de réponse après 7 jours environ de traitement, l'augmentation de la dose administrée par pulse se fait classiquement.,**
- En l'absence de croissance folliculaire **après trois semaines de traitement par GnRH, la pompe est arrêtée pour être remplacée par un traitement par gonadotrophines,**
- Lorsque le follicule dominant est mature (> 17 mm), l'ovulation est déclenchée par une injection d'hCG
- Dans le cas particulier du déficit gonadotrope : **le soutien de la phase lutéale est nécessaire par des injections d'hCG® 1500 à répéter tous les 3 jours ou par l'apport de progestérone pendant une dizaine de jours.**

d-Anovulations chroniques avec hyper androgénie :

***Déficit en 21-hydroxylase :** Traitement freinteur de l'axe corticotrope.

***Hyperandrogénie d'origine tumorale (ovarienne ou surrénalienne) :**

- Elles sont plus rares, les femmes qui en sont atteintes consultent très rarement pour infertilité
- Traitement de l'étiologie en cause

***Hyperprolactinémie :**

- Traitement médical de l'hyperprolactinémie : les agoniste dopaminergiques,
- Traitement chirurgical : indiqué en 2 ème intention après échec du traitement médical,

e-Autres causes : Hypothyroïdie :

→ Traitement de l'hypothyroïdie : L-thyroxine

2-Traitement de l'infertilité endocrinienne chez l'homme :

a-Dans l'hypogonadisme hypogonadotrope :

***Pompe à GnRH :**

- Contrainte : La pompe doit être portée pendant 18 à 30 mois.
- La dose la plus efficace de GnRH pulsatile est une dose comprise entre 5 et 20 µg toutes les une à deux heures délivrée par une pompe sous-cutanée ou une aiguille.

***Gonadotrophines (injections sous-cutanées auto-administrées)**

-La LH (gonadotrophines **chorioniques humaines (l'hCG)**) : Les doses : comprises entre 375 et 750 U permettaient d'induire une sécrétion maximale de testostérone.

- La FSH de type purifiée **ou** de type recombinante : **Les doses : allant de deux injections de 75 UI par semaine (150 UI/semaine) à trois injections de 150 UI par semaine (450 UI/semaines)**

b-Dans l'hypogonadisme hypogonadotrope avec hyperprolactinémie :

- Les adénomes à prolactine sont traités médicalement par **les agonistes dopaminergiques ou chirurgicalement en cas d'échec.**

C-Traitement de l'infertilité dans l'hypogonadisme hypergonadotrope :

-Le traitement des infertilités d'origine testiculaire est variable **surtout l'atteinte spermatique..**

➔ En cas d'azoospermie : une biopsie testiculaire pour tenter d'extraire des spermatozoïdes testiculaires en vue d'une injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme **de l'ovocyte (ICSI)**

-Cette approche est même possible en cas d'hypotrophie testiculaire majeure comme **celle du syndrome de Klinefelter**

➔ **En cas d'oligospermie :**

-soit une insémination intra utérine si le nombre de spermatozoïdes est suffisant,

- soit une fécondation in vitro s'ils sont présents en nombre très restreint

Conclusion :

-Tout diagnostic d'infertilité d'origine endocrinienne ne dispense pas de la réalisation d'un bilan complet, une autre cause d'infertilité (obstruction tubaire, altérations spermatiques, etc.), pouvant modifier radicalement la conduite à tenir.

-Les progrès concernant la compréhension des nombreuses étiologies sont incessants et les études sur la reproduction en font un domaine particulièrement actif de l'endocrinologie.

Bibliographie :

1. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Aug;217(2):129-140
2. Bachelot A. Physiologie ovarienne. In : *Endocrinologie-Nutrition. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)* ; 2013. 10-027-A-10.
3. Young J. Aménorrhées. In : *Endocrinologie-Nutrition. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)* ; 10-027-B-50. 2010. p. 9.
4. Master-Hunter T, Heiman DL. Amenorrhea: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2006 Apr 15;73(8):1374-82
5. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM .Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management.*Am Fam Physician*. 2019 Jul 1;100(1):39-48
6. Naouar S, Braiek S, El Kamel R Testicular tumors of adrenogenital syndrome: From physiopathology to therapy..*Presse Med*. 2017 Jun;46(6 Pt 1):572-578.
7. Menon S, Kuhn JM. Gynécomastie. In : *Endocrinologie-Nutrition. Encycl Méd chir (Elsevier, Paris)* ; 10-034-G-10. 2009.
8. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M .Management of Adolescent Gynecomastia: An Update.*Acta Biomed*. 2017 Aug 23;88(2):204-213.
9. Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A. Recommendations for investigation of hyperandrogenism.French Endocrine Society. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010 Feb;71(1):2-7.
10. Kimberly Liu, Tarek Motan, Paul Claman, Hirsutisme : évaluation et traitement *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(11):1069–108
11. Bennet. Hypertrichose et hirsutisme. Démarche diagnostique et thérapeutique chez l'adulte. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. Editions Elsevier Masson SAS. 2002. Volume 129, numéro 5, page 804-812
12. Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Adrenal Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016;22 (36):5588-5602.
13. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;20 (2):167-76.
14. Mueck AO; global AWARE (Appropriate care for Women with Androgen Excess) group. Treatment of hyperandrogenism in women with ethinylestradiol and cyproteroneacetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017 Jun;22(3):170-171.
15. Krausz A, Friedman AJ. Cutaneous hyperandrogenism: role of antiandrogen therapy in acne, hirsutism, and androgenetic alopecia. *J Drugs Dermatol*. 2013 Nov;12(11):1297-300.
16. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Apr 1;103(4):1233-1257.
17. Young J. Hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux et syndrome de Kallmann chez l'homme : diagnostic et prise en charge. *Press Med*, 2014.
18. Rebibo JD.. Comment je prescris un traitement substitutif pour hypogonadisme. *Progrès en Urologie – FMC* (2018),
19. Crawford D, Dearmun A Klinefelter syndrome..*Nurs Child Young People*. 2017 Jul 10;29(6):19.
20. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11:547-64

21. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Management of endocrine disease: Reversible hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 2016; 174:R267-74
22. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:622-26
23. Bricaire L, Laroche E, Boucigaux N, Christin-Maitre S. Les insuffisances ovariennes prématurées. *Presse Med* 2014.
24. Shiryayev ND, Kagantsov IM, Sizonov VV, Dubrov VI [Disorders of sexual differentiation in children: a critical look at open questions (part II)]. *Urologiia*. 2018 Jul;(3):121-125.
25. Samara-Boustani D, Bachelot A, Pinto G, et al. Blocs enzymatiques précoces de la surrénale. EMC, Endocrinologie-Nutrition. Elsevier Masson ; 2009 [10-015-B-20].
26. Christin-Maitre S .Taking care of patients with Turner syndrome, published by French Haute Autorité de santé (HAS)]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008
27. Rachoń D.Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome.*Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012 Apr;120(4):205-9.
28. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A . International PCOS Network.Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018 Aug;110(3):364
29. Plu-Bureau G. [Should cyproterone acetate be removed from our prescriptions?]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2019 Dec;47(12):823-824.
30. C. Bouvattier. Micropénis. *Archives de pédiatrie* 21 (2014) 665–669
31. Marjorie Comtet et all ,Les insuffisances ovariennes prématurées : préservation de la fertilité, *Clinique Endocrinologie & Diabète*,2018
32. Sepideh Siadati 1, Hamid Shafi 2, Hossein Ghorbani 1.Testicular Biopsy in Males With Infertility: A Longitudinal Study. *Iran J Pathol*. Spring 2017;12(2):177-182.
33. Sonigo C, et al. Anti-Müllerian Hormone in Fertility Preservation: Clinical and Therapeutic Applications. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019
34. Charlotte Sonigo^{1,2}, Isabelle Beau² , Nadine Binart² and Michael Grynberg^{1,3,4} .*Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, 2019Volume 13: 1–7
35. Marcia C Inhorn 1, Pasquale Patrizio 2 . Infertility Around the Globe: New Thinking on Gender, Reproductive Technologies and Global Movements in the 21st Century *Hum Reprod Update*. Jul-Aug 2015;21(4):411-26.
36. Robin G, Ferte-Delbende C, Proust-Richard C, Karouz W, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Infertilités féminines d'origine endocrinienne. *EMC - Gynécologie* 2012;7(3):1-26
37. Prior M, Stewart J, McEleny K, Dwyer AA .Fertility induction in hypogonadotropic hypogonadal men.*Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Dec;89(6):712-718
38. Anawalt BD . Approach to male infertility and induction of spermatogenesis.*J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep;98(9):3532-42.

V-Pathologie du développement pubertaire et de la croissance

Méthodes d'exploration de la croissance

I-Introduction :

-La croissance est un processus dynamique et complexe : se fait par étapes sous contrôle de multiples facteurs génétiques, nutritionnels, endocriniens et environnementaux.

-L'exploration des retards de croissance connaît actuellement un développement particulier qui tient à une meilleure connaissance de la physiologie de l'axe somatotrope.

I-Evaluation clinique de la croissance :

-Les paramètres quantitatifs:

- **Taille** : mesurée en position couchée (toise) jusqu'à l'âge de 2-3 ans puis debout
- **Poids** : sujet déshabillé/balance électronique précise à 100g près
- **Périmètre crânien** : à l'aide d'un ruban métrique gradué en millimètre
- **Rapport périmètre brachial/périmètre céphalique** : reflet de l'état nutritionnel
- **Mesure de segment supérieur** (tête, cou et tronc) , **segment inférieur**(distance pubis-sol), envergure .

-Analyse des courbes de croissances staturo-pondérales :

Les courbes sont spécifiques des populations dans lesquelles elles sont utilisées :

- **Courbes Sempé et Pédrón 1979 de l'OMS** : sont adoptés depuis plus de 2 générations
- **En France** : Depuis avril 2018, de nouvelles courbes de croissance (NCC) de référence sont diffusées à l'ensemble des professionnels de santé

Les valeurs de références : La croissance d'un enfant est dite normale : si les paramètres auxologiques évoluent de manière parallèle aux courbes de références dans un même couloir: entre + 2 et - 2 déviations standard ou entre le 3^e et le 97^e percentile.

-Les âges :

- **Age chronologique (AC)** : correspond à l'âge réel selon la date de naissance de l'enfant (âge civil)
- **Age statural (AS)** : correspond à l'âge de l'enfant lorsque la taille mesurée est projetée sur la moyenne
- **Age osseux** : N'apporte que des informations pronostiques approximatives.

II-Méthodes d'exploration para-clinique de la croissance :

1-Exploration biologique:

a)statique :

***Dosage de la GH ; l'IGF1 ; IGFBPs**: (Cf chapitre : Stimulines hypophysaires : dosages et exploration)

b)-Dynamique :

– Les tests de stimulation : Les tests de stimulations ont une très bonne sensibilité pour le diagnostic de déficit en GH mais d'une spécificité variable du fait de variabilité physiologique

de la sécrétion de GH en fonction de l'âge, masse grasse, état nutritionnel et surtout stade pubertaire.

Test de l'hypoglycémie insulinique(HGI)

***Principes de test :**

L'hypoglycémie secondaire à l'injection de l'insuline stimule la production de la Glucagon, elle stimule également la production de CRH et donc l'action puis du cortisol au niveau surrénalien.

***Indications : Test de référence pour rechercher :**

-Une insuffisance corticotrope (**pas d'indication si le contrôle de base (à 8h) $< 5 \mu\text{g/dl}$ ou 138 mmol/l**)

-Insuffisance somatique.

***Interprétation du test :**

- Valable seulement si survenue d'une hypoglycémie suffisante ($\leq 0.40 \text{ g/l}$).
- La réponse est considérée normale pour le cortisol si le taux est $\geq 20 \mu\text{g/dl}$
- Pour la GH :
 - Si $\text{GH} \geq 20 \text{ mUI/l}$ ($6.6 \mu\text{g/l}$) : réponse normal
 - Si $10 < \text{GH} < 20 \text{ mUI/l}$: déficit partiel en GH
 - Si $\text{GH} \leq 10 \text{ mUI/l}$ ($3.3 \mu\text{g/l}$) : déficit sévère en GH

***Contre – indications :**

- Nourrisson
- Poids $\leq 10 \text{ kg}$
- Epilepsie / grossesse/ cardiopathie ischémique / insuffisance cérébro-vasculaire /patient âgé de plus de 70 ans.

***Effets secondaires :** Hypoglycémie avec des signes de neuroglycopénie.

***Précautions du test :**

- Réalisation après substitution des autres déficits antéhypophysaires.
- Pas de prise de l'hydrocortisone le matin pour l'exploration de l'axe corticotrope (le donner immédiatement dès la fin du test)
- Surveillance parallèle de la glycémie capillaire.
- Disposer d'un flacon de SG 30% et d'une ampoule de glycogène.
- Surveillance de la croissance et des signes d'hypo-glycémie (gaine douloureuse, sueurs, agitation anormale)
- Si hypoglycémie : prélèvement sanguin, perfusion de 30cc de SG 30% et poursuivre l'épreuve.

***Conditions initiales du patient :** Sujet à jeun depuis 12 h (si non à partir de 00h)

***Réalisation de l'épreuve :**

- Mise en place d'une perfusion de sérum physiologique 30 min avant le début de l'épreuve.
- Dosages de base : à T-15 GH/IGF1 : cortisol/ACTH
à T0 glycémie/GH/Cortisol/ACTH
- A T0 injection intraveineuse de 0,1 ui/kg d'insuline ordinaire diluer dans 0,5 ml de sérum physiologique (la moitié de la dose d'insuline chez les sujets très jeunes ayant un risque majeur d'hypoglycémie)
- A T15 ; 30 ; 45 ; 60 ; 90 et 120 mn : dosage de la glycémie GH ; Cortisol et ACTH.

Test au Glucagon Bétaxolol ou Glucagon Propranolol

***Indications du test:**

-Exploration de la fonction somatique dans le retard de croissance ou dans le cadre du déficit somatique de l'adulte.

***Contre-indications :**

- Enfant de moins d'un an ou dans le poids ≤ 10 kg.
- CI du Glucagon : glycogénose type 1, phéochromocytome ; glucagonome.
- CI du propranolol et Bétaxolol : asthme, BAV bronchopneumopathie obstructive, insuffisance cardiaque non contrôlée, maladie de sinus, bradycardie (moins de 45 bat/min), angor, phénomène de Raynaud et phéochromocytome).

***Effets indésirables :**

-Vomissement, hyperglycémie, bradycardie, bronchospasme, baisse de la pression artérielle, asthénie pâleur.

-Pour la bradycardie : Atropine 1 à 2 mg en IV

***Précautions du test :**

- Sujet à jeun depuis 12h.
- Substitution des autres déficits antéhypophysaires.

***Interprétation du test :** Même que l'HGI

***Réalisation du test :**

- Perfusion du sérum physiologique 30 min avant le début de l'épreuve.
- T-30 : prise per os de betaxolol ou propranolol.

→ 1.25mg/kg de Betaxolol (cp dosé à 20 mg ; dose maximale 20 mg)

Ou

→ 0.75 mg/kg de Propranolol (cp dosé à 40 mg ; dose maximale 40 mg)

- **T0'** : injection intramusculaire de Glucagon (Glucagen*) à la dose de 0.03 mg/kg sans dépasser 1mg (1mg chez l'adulte de moins de 90 kg ; 1,5 mg si le poids dépasse 90 kg)
- **Prélèvements :**

GH et glycémie aux temps : -30 ; 0 ; 30 ; 60 ; 90 ; 120 ; 150 ; 180 min

***Produits administrés :**

Bétaxolol : Kerlone® 20 mg

Propranolol : Avlocardyl® 40 mg

Test à la Clonidine

***Indications du test :** Exploration du retard de croissance par déficit somatotrope.

***Contre-indications :**

- Etats dépressifs
- Prise du Sultopiride

***Précautions du test :**

- Risque d'endormissement au cours de l'épreuve.
- Risque d'hypotension prolongée avec malaise.
- Position couchée stricte durant toute l'épreuve, contrôle du pouls et de la pression artérielle toutes les 30 min.
- Lever progressif, départ autorisé après 60 min en position debout ou assise avec contrôle normal de la pression artérielle.
- Risque d'hypotension prolongée avec malaise si lever trop brutal.

***Conditions initiales du patient :**

- Sujet à jeun depuis 12h.
- Au repos en position couchée stricte durant toute la durée de l'épreuve.

***Réalisation du test :**

- T-30 : GH de base –IGF1
- T0' : GH
- Administration de la clonidine (catapressan 0,15mg/cp) à raison de 0,15 mg (1cp) /m2 (dose maximale : 0,15 mg)
- La posologie peut être réduite à $\frac{3}{4}$ cp/m2 pour éviter les effets indésirables.
 - De 10 à 15 kg : $\frac{1}{4}$ cp
 - De 15 à 25 kg : 1/2cp
 - De 25 à 35 kg : $\frac{3}{4}$ cp
 - > 35 kg : 1cp
- T60 ; 90 et 120 min : dosage de GH
- En cas d'hypotension/bradycardie : Atropine 1mg : 1 injection

Test à la L- Dopa

***But du test :** La L-Dopa stimule la STH au niveau hypothalamique

***Indication :** Exploration d'un retard de croissance

***Conditions initiales du patient :** A jeun depuis 12 h.

***Déroulement du test :**

- T-30' : GH de base ; IGF1
- T0 : - GH
- Administration d'une ampoule de larodopa® 500mg.
- T15 ; 30 ; 60 ; 90 min : GH

***Effets indésirables :** Nausées , bouffées de chaleur

Test au GH-RH +- Arginine

***But du test :**

-Evaluation de la capacité fonctionnelle et de réponse des cellules somatotropes de l'antéhypophyse.

- Il permet le diagnostic des déficits en hormone de croissance (l'arginine stimule la sécrétion de la GH)

***Contre-indications du test :** Grossesse, Insuffisance hépatique ou rénales sévère (GH-RH/arginine)

***Précaution du test :**

- Substitution des autres déficits antéhypophysaires.
- Sujet à jeun depuis 12h.

***Effets indésirables :**

- Flush- troubles du goût et de l'odorat.
- Pour l'arginine : nausées-vomissements.

***Réalisation du test :**

- T-30 : perfusion de sérum physiologique.
- T-15 : dosage de GH
- T0 : dosage de GH-IGF1.
- Injection IV d'un bolus de 1ug/kg (max 100 ug de GNRH)

- Puis perfusion en 30 min de 0.5g/kg de chlorhydrate d'arginine avec un maximum de 30 g
- Dosage de GH au temps : + 15 ; 30 ; 60 ; 90 ; 120

***Interprétation du test :**

Le pic de GH <: **11 ug si IMC <25 kg /m²,**
 8 ug si IMC entre 25 et 30
 4 ug/ si IMC > 30.

NB : Ce test peut être faussement positif en cas d'insuffisance somatotrope récente et d'origine hypothalamique.

Priming Test

***Objectif :** la perte de physiologie en utilisant des stéroïdes sexuels et le gain de spécificité aux Tests de stimulations de la GH;

***Indications :**

- garçons pré-pubères de plus de 11 ans .
- filles pré-pubères de plus de 10 ans .
- Taille pronostic à -2 DS de la Moyenne de la population de référence

N.B: les meilleures preuves disponibles existent pour garçons; les preuves sont extrapolées aux filles.

***Technique:**

- Pour les filles : 2 mg (1 mg pour un poids corporel <20 kg) de β -estradiol (pas d'éthinyl-estradiol) par voie orale sur chacun des 2 soirs précédant l'épreuve.
- Pour les garçons : testostérone intramusculaire (50–100 mg administrée 1 semaine avant test).

1-Exploration radiologique :

a)-L'âge osseux :

-Il permet d'évaluer le niveau de maturation squelettique

➔ Méthodes utilisées :

-La méthode de **Lefèbvre et Kofmann** entre 0 et 2 ans : Rx du membre supérieur et/ou inférieur en entier pour regrouper les points d'ossifications.

-La **méthode de Greulich et Pyle de 2 ans jusqu'à la fin de la croissance**: compare l'ossification du poignet de la main gauche de l'enfant par rapport à un atlas d'images de références ; **C'est la méthode la plus commode pour la routine clinique.**

→ **Autres méthodes utilisées** : La méthode de Nahum et Sauvegrain de 8 à 14 ans ; la cotation de Risser (évalue une croissance terminée)..

→ **Méthodes de lecture de l'âge osseux** : Selon Greulich et Pyle

-Analyse du carpe et du poignet puis résultat affiné par l'analyse des régions épiphysaires distales

-Si discordance → **épiphyses privilégiées**

b)-IRM hypothalamo-hypophysaire :

***3 coupes :**

- ✓ **Coupe coronale** : **indication globale** de la région hypophysaire, **TP** (1-1.5mm) et **minimisent les effets de volume** partiels induits par les structures anatomiques adjacentes.
- ✓ **Coupe axiale** : évaluation de la **post-hypophyse**, degré **d'envahissement postérieur** (tronc cérébral) et **antérieur** (chiasma optique)
- ✓ **Coupe sagittale**: l'étude des structures de la ligne médiane (**post-hypophyse ..**)
- ✓ **Coupes axiales T1 après GADO** sur l'ensemble de l'encéphale (5mm), pour étudier les lésions associées.
- ✓ **Injection de Gado** : **pas systématique, sauf** : en cas d'hypercorticisme, DI, tumorale, infiltrative..**doute diagnostique**

***Indications :**

-Indispensable à l'exploration des suspicions de déficit en GH

-Recommandée après confirmation du déficit en GH

-Permet le diagnostic des pathologies acquises et malformatives de la région hypophysaire

Conclusion :

-La surveillance de la croissance staturo-pondérale est une démarche essentielle et doit faire partie du suivi systématique de tout enfant.

-Le déficit en hormone de croissance (GHD) est une cause rare de RSP dont le diagnostic dépend en partie des tests de stimulation dont l'interprétation n'est pas toujours facile.

Conduite à tenir devant un retard staturo-pondéral

I-Définition :

-Le retard de croissance staturo-pondéral est défini par une taille et un poids inférieur ou égale chacun au 3^e percentile ou à -2 DS au-dessous de la taille et du poids moyens pour un âge, un sexe et dans une population donnée.

-Il est dit sévère quand la taille est inférieure ou égale à -3 DS.

II-Les indications d'exploration d'un retard statural :

- ✓ Une taille ≤ -2 DS au-dessous de la taille moyenne pour un âge et un sexe donnés.
- ✓ Un ralentissement de la vitesse de croissance (au-dessous de -2DS mesurée sur un an ou de -1,5 DS mesurée sur 02 ans).
- ✓ Un décalage par rapport à la taille cible parentale d'au moins 1,5DS.

III-Conduite à tenir devant un retard staturo-pondéral :

1-Examen de la courbe de croissance staturo-pondérale :

-Une analyse soigneuse de la courbe de croissance permet de confirmer le diagnostic et d'orienter l'enquête étiologique.

→ Quatre questions doivent être posées :

1- A combien sont le retard de taille et la vitesse de croissance (VC) ?

Un retard statural avec VC régulière → Origine génétique et/ou constitutionnelle

Un retard statural associé à un ralentissement de la VC → une origine acquise.

2- Quelle est l'évolution de la croissance staturale par rapport au poids ?

-Un retard pondéral puis statural → une origine énergétique (ex. maladie coeliaque).

-Un retard statural associé à une prise pondérale → l'origine est soit génétique (ex. syndrome de Prader-Willi) ou endocrinienne (ex. hypothyroïdie et hypercorticisme).

3- Quelle a été la croissance intra-utérine ?

-Un RCIU oriente vers différentes étiologies.

-15% des enfants nés petits pour l'âge gestationnel vont présenter un retard statural persistant avec un risque de petite taille adulte multiplié par 7.

4- Quelle est la taille cible ?

- Plus l'enfant est loin de sa taille cible, plus le risque de présenter une Pathologie est grande.

2-Interrogatoire :

***Les Antécédents familiaux :**

- La taille des 2 parents (taille cible) : petite taille familiale ; l'âge de la puberté.

- Les tailles dans la famille.
- Une pathologie familiale connue ayant un impact sur la croissance.
- Le contexte socio-économique.

***Antécédents personnels :**

- La grossesse (HTA, infection, tabac...), l'accouchement, le terme (prématurité), mensurations à la naissance, APGAR (réanimation).
- Une pathologie néonatale (ex. hypoglycémie, micro pénis = déficit en GH).
- Une pathologie chronique, un traitement particulier suivi (corticoïdes, radiothérapie...).
- Le développement psychomoteur, scolarité.

****Signes fonctionnels :**

- Des céphalées, troubles visuels, vomissements matinaux (**HTIC**).
- Une asthénie, une polyuro-polydipsie (**diabète insipide**).
- Une perte de l'appétit et des troubles digestifs.

3- Examen clinique : recherche :

- **Mesurer l'envergure et les segments inférieurs et supérieurs à la recherche d'une asymétrie des segments..**
- **Un retard statural harmonieux ou dysharmonieux** (maladie osseuse).
- **Rechercher des traits dysmorphiques** : évocateurs d'une maladie génétique (syndrome de Turner, déficit en GH). ou d'une maladie osseuse constitutionnelle
- **Une anomalie de la ligne médiane** (fente labiale et/ou palatine, incisive médiane unique) : d'une anomalie hypothalamo-hypophysaire.
- **Des éléments en faveur d'une pathologie chronique** (hippocratisme digital, des affections respiratoires ou hépatiques, souffle cardiaque...).
- **Le stade pubertaire de Tanner, palpation de la thyroïde, recherche d'une adiposité abdominale** (déficit en GH).
- **Un examen général appareil par appareil.**

4-Examens complémentaires : Orientés par la présentation clinique.

→ **Si le tableau est évocateur d'une pathologie ou d'une cause ; les explorations sont ciblées:**
caryotype pour suspicion d'un syndrome de Turner, clichés du squelette pour une maladie osseuse constitutionnelle..

→ **Si pas d'orientation particulière, un bilan plus complet peut être réalisé**

****Bilan biologique :**

***La recherche d'une pathologie chronique :**

- Numération formule sanguine
- Ionogramme sanguin complet ; bilan phosphocalcique
- Fonction rénale, bandelette urinaire
- Bilan hépatique
- Bilan martial ; dosage vitaminiques à la recherche de carences nutritionnelles
- Dosage des ACs de la maladie cœliaque

- Eventuellement un test de la sueur

***Caryotype sanguin :** classiquement en 1^{re} intention chez la fille (chez le garçon si taille $\leq$ -3DS ou si très loin de sa taille cible ou si né petit pour l'âge gestationnel ou en cas de syndrome dysmorphique)

***Recherche d'une pathologie hormonale :**

- IGF1
- Bilan thyroïdien : TSH ; LT4. LT3
- Selon l'âge : gonadotrophines et des stéroïdes sexuels pour évaluer le stade pubertaire
- Les test dynamiques de stimulation de l'hormone de croissance+/-bilan hypophysaire (prolactine,cortisol) et pubertaire (stéroïdes sexuels, test au LHRH)

****Bilan radiologique :**

- Age osseux
- Radiographie du squelette : à la recherche d'une maladie osseuse constitutionnelle
- IRM de la région hypothalamo-hypophysaire si déficit hypophysaire prouvé ou cassure importante de la vitesse de croissance
- Biopsie jéjunale si anticorps de la maladie cœliaque positifs
- Bilan échographique complémentaire en fonction de l'orientation clinique

II-Les étiologies des RSP :

1-RSP secondaires à une maladie chronique :

-La courbe de croissance peut objectiver une cassure correspondant au début d'une maladie chronique, classiquement un retard pondéral puis statural

-La maturation osseuse est souvent retardée

-Toutes les pathologies chroniques peuvent être en cause :

- Digestives (syndrome de malabsorption ; intolérance, maladie inflammatoire de l'intestin)
- Cardiaques (mycardiopathie chroniques)
- Pulmonaires (mucoviscidose, bronchodysplasie)
- Hématologiques (Anémie constitutionnelle, thalassémie)
- inflammatoires ; infectieuses ou oncologiques (Rhumatisme inflammatoire, infection par le VIH , cancers ; hémopathies)
- Métaboliques (maladie métabolique, phénylcétonurie)

2-RSP liés à une pathologie endocrinienne :

Ils s'accompagnent souvent d'un retard de maturation osseuse important :

- ✓ **Déficit en GH(GHD) : (cf chapitre : Insuffisance somatotrope)**
- ✓ **Hypothyroïdie :** RC associé à une prise pondérale ; souvent d'origine périphérique acquise rarement, d'origine central
- ✓ **Hypercorticismes endogènes ou iatrogènes :** Evoqué devant toute prise de poids chez un enfant dont la vitesse de croissance staturale s'infléchit.
 - L'origine iatrogène est plus fréquents chez l'enfant : Le retard de croissance **apparaît pour de faibles dose de corticothérapie orale.**

✓ **Pseudo-hypoparathyroïdie**

3-RSP lié à une Cause constitutionnelle génétique :

-**Maladies osseuses** : Suspectées devant des anomalies de proportion des segments osseux, des antécédents familiaux de retard, un retard statural.

-**Maladies syndromiques de l'enfant** : Elles associent souvent un retard mental et un syndrome poly malformatif (syndrome de Noonan , Prader willi, Silver-Russel...)

-**Syndrome de Turner** : Doit être évoqué devant tout retard statural en apparence isolé chez la fille : l'examen s'attache à rechercher des signes dysmorphiques et/ou des malformations

4-RSP associé à une petite taille de naissance : un retard statural persiste chez 15% des enfants

5-Retard statural familial ou constitutionnel :

-C'est un DC d'élimination.

- **Éléments en faveur** : petite taille des parents, vitesse de croissance stable, âge osseux en rapport avec l'âge chronologique, ensemble des explorations normal.

III-Prise en charge thérapeutique :

1-Buts :

-Normalisation de la taille dans l'enfance et la taille définitive à l'âge adulte

-Améliorer et/ou prévenir les anomalies métaboliques cardio-vasculaires associées du déficit hormonal.

2-Moyens :

a-Traitement étiologique : chaque fois que si possible

-Exérèse d'une tumeur hypothalamique

-Traitement d'un adénome hypophysaire

-Régime sans gluten dans la maladie cœliaque

-Traitement des maladies infiltratives

-Traitement hormonal substitutif par L-thyroxine dans l'hypothyroïdie

b-correction d'un déficit hypophysaire associé

c-Traitement par GH recombinante :

***Molécules :** **Génotropine 5,3mg ; Norditroponine 5mg/1.5ml**

***Modalités quotidiennes du traitement :**

-Injection en fin de journée si possible dans la même tranche horaire

-Changer le site d'injection pour éviter les lipodystrophies

-Inj en sous cutanée quotidienne : 7j / 7 ou 6 j / 7, inj

-Modalités de conservation de la cartouche : (au frais ; à température ambiante)

***Les risques du traitement par GH :**

✓ **Réactions cutanées (sites d'injections)**

✓ **HTIC bénigne** : par rétention hydro-sodée impose l'arrêt transitoire du traitement qui peut ensuite être repris progressivement

- ✓ Epiphysiolyse fémorale : surtout chez les enfants obèses
- ✓ Progression de scoliose
- ✓ Diabète et intolérance au glucose
- ✓ Arthralgies ; œdème
- ✓ Risque tumoral du traitement / GH : sujet de controverse et peu de données sont disponibles : risque de réactivation d'un processus tumoral existant
- ✓ Risque de mortalité cardio-vasculaire : Risque important pour des doses élevées et chez les enfants de petite taille.
- ✓ Révélation d'une hypothyroïdie infraclinique préexistante

3-Indications :

-Le traitement de retard est d'abord étiologique+++

-Le traitement par Hormone de croissance recombinante est indiqué en cas :

Retard statural secondaire à une petite taille de naissance	Taille de naissance $\leq$ -2DS pour l'âge gestationnel et taille $\leq$ -3DS à l'âge de 4ans ou plus
Déficit somatique	taille $\leq$ -2DS et vitesse de croissance $<4\text{cm/an}$ et deux tests de stimulation GH déficitaires
Syndrome de Turner	taille $\leq$ -2DS et VC $<4\text{cm/an}$ et âge osseux $<12\text{ans}$ et caryotype : anomalie du nombre ou structure de l'X
Insuffisance rénale chronique	taille $\leq$ -2DS et VC $<4\text{cm/an}$ et âge chronologique $>2\text{ans}$ et âge osseux $<12\text{ans}$ (fille) ou 13ans (garçon)
Syndrome de Prader-Willi	Confirmé génétiquement quelle que soit la taille
dyschondrostéose	taille $\leq$ -2DS et mutation du gène SHOX

➔ Posologies : en fonction de l'étiologie :

Retard de croissance	Posologie	
Déficit en GH chez l'enfant	0.025 à 0.035mg/kg /jr	0.7 à 1mg/m ² /J
Associé à syndrome de Turner	0.045 à 0.060mg/kg /jr	1.4 mg/m ² /J
Lié à une insuffisance rénale chronique	0.045 à 0.050mg/kg /jr	1.4 mg/m ² /J
RCIU non rattrapé	0.035 à 0.065mg/kg /jr	1-1.4mg/m ² /J
Syndrome de Prader-willi	0.035mg/kg /jr	1mg/m ² /J

-Les posologies seront adaptées en fonction des cas, de l'évolution clinique, des bilan biologique de contrôle..

→ Surveillance :

	3mois	6mois	9mois	1an
Bilan d'efficacité	Poids (DS); Taille(DS) ; CSS	Poids(DS); Taille (DS) ; CSS VC/6mois	Poids (DS); Taille(DS) CSS	Poids ; Taille ; CSS VC/1an
Bilan de tolérance	Examen ophtalmo si sx d'HTIC Evaluation orthopédique progression de la scoliose si préexistante Examen de la hanche / genou à la recherche de douleur ou de signe d'épiphyse fémorale			
		-GAJ -IGF1 -Age osseux/6 mois		GAJ ; Age osseux IGF1 Bilan Thyroïdien
Autres bilans	Contrôle de traitement substitutif (en cas de déficits hypophysaire) -Recherche d'autre déficit antéhypophysaire en cas de déficit en GH (Cortisol de 8h ; LT4 ; Prolactine) si anomalie hypophysaire			

NB : En cas d'hyperglycémie avant ou lors de suivi des patients sous traitement par GH il faut :

- ✓ Préconiser des mesures hygiéno-diététiques Maintenir le traitement par GH avec une surveillance rapprochée de la glycémie

→ Arrêt du traitement en cas de :

-VC< 2-2.5 cm /an

-Age osseux (±) : >14 -15 ans chez ♀ >16-17 ans chez ♂

-Atteinte de la taille cible

Conclusion :

-Le retard de croissance est un motif de consultation fréquent secondaire à une affection chronique connue ou conséquence d'une affection qui justifie la mise en route urgente d'un traitement

-Tout retard statural isolé chez la fille doit faire évoquer un syndrome de Turner et doit mener à la réalisation d'un caryotype

Conduite à tenir devant un retard pubertaire

I-Introduction-Définition :

Le retard pubertaire (RP) est défini par l'absence d'augmentation de volume du testicule après l'âge de 14 ans chez le garçon et l'absence de développement mammaire après l'âge de 13 ans chez la fille.

→ On rapproche de cette définition les pubertés qui ont débuté avant 13 ans chez les filles et 14 ans chez les garçons, et qui se sont arrêtées (puberté incomplète).

II- Conduite à tenir diagnostique devant un retard pubertaire :

1-Diagnostic positif :

a-Interrogatoire :

-ATCDs personnels :

- Maladie endocrinienne connue: insuffisance antéhypophysaire
- Maladie auto-immune
- Anosmie
- Anomalies des organes génitaux : Cryptorchidie, micropénis, hypospadias
- Traumatisme/infection/chirurgie gonadique,
- Pathologie chronique: digestive ; respiratoire ; cardiaque; Rénale....
- contexte psycho-socio-affectif
- Apport alimentaire (anorexie), activité sportive
- Chimiothérapie, irradiation cérébrale ou pelvienne.
- Troubles fonctionnels : céphalées, diarrhée, anosmie ; syndrome polyuro polydipsie ..

-ATCDs familiaux :

- Age pubertaire dans la famille
- ATCD familial d'infertilité, d'anosmie, d'anomalie de la ligne médiane

b- Examen Clinique:

-Rechercher les Signes cliniques de démarrage pubertaire :

-Chez la fille : Développement mammaire ++

-Chez le garçon :

- ↑ du volume testiculaire/ orchidomètre de Prader+++
 - Apparition de la pilosité pubienne
- ==>Eléments orientant vers un hypogonadisme congénital : micro pénis ; verge hypospade ; ectopie testiculaire uni ou bilatéral ; un volume testiculaire faible

- **Estimation du stade pubertaire** : par la classification de Tanner qui stadifie en 5 stades (**Annexe 11 12**):

- La pilosité pubienne (P1→P5)

- Le développement mammaire chez la fille S1→S5)
- Le développement des OGE du garçon (G1→G5)

-Etablir une Courbe de croissance:

- Rechercher un retard statural qui s'associe au retard pubertaire
- Eliminer un déficit pondéral

→ **Association paradoxale : obésité + petite taille : retrouvé dans la plupart des syndromes génétiques associées à un impubérisme.**

- L'absence prolongée de développement pubertaire se traduit dans certains cas par un aspect "eunuchoïde" (**envergure >à la taille de + 5 cm ; tronc court ; avec un rapport segment supérieur /segment inférieur <09**)

-Recherche de signes associés orientant vers une étiologie particulière: Gynécomastie, anomalie de la ligne médiane, Syndrome dysmorphique et malformatif, retard mental...

C- Examens complémentaires :

→ **bilans de première intention :**

1-L' âge osseux :

- **Indispensable** pour évaluer la puberté
- Apparition de **l'os sésamoïde contemporaine du début de la puberté** (11 ans chez la fille, 13 ans chez le garçon)
- La maturation osseuse est le reflet de la **maturation globale** de l'organisme

2-L'échographie pelvienne:

-Examen de **première intention** chez la fille Elle permet :

-De vérifier la présence d'un utérus

-Rechercher des signes d'imprégnation utérine :

	Impubère	Pubère
Longueur utérine	<30mm	>35mm
Ligne de vacuité	Absente	Présente
Longueur de l'ovaire	<25mm	>25mm
Rapport col /corps	Col> corps	corps>col

Tableau : Les critères échographiques de début de puberté chez la fille

-Visualiser la présence des ovaires, leur aspect, l'existence d'une activité folliculaire.

3-Dosage hormonale :

***Dosage statique :**

- **Le dosage des stéroïdes sexuels : Œstradiol chez la fille et testostérone chez le garçon**

→ **Le diagnostic de retard pubertaire est clinique : il peut être confirmé sur le plan hormonal par :**

=> **Un taux bas** d'œstradiol (< 10 pg/ml), chez la fille

=> **Un taux bas** de testostérone (< 0,5 ng/ml), chez le garçon.

→ **Le dosage des gonadotrophines (LH et FSH) est essentiel** : pour distinguer les causes centrales (taux bas) et des causes périphériques (taux élevés).

→ **Les dosages de l'inhibine B et de l'hormone antimüllérienne (AMH), marqueurs de la fonction sertolienne peuvent être également utiles chez le garçon .**

-Autres bilan en fonction de l'orientation clinique : TSH ; LT4 ; prolactine ; IGF1.

**** Dosage dynamiques :**

-**Le test de stimulation à la GnRH (Cf chapitre exploration de la fonction gonadique):** permet de déterminer la quantité de gonadotrophines stockée et l'aptitude des cellules gonadotropes à synthétiser de nouvelles molécules de gonadotrophines.

Début pubertaire si : Pic de LH supérieur à 5 mUI/ml ; rapport LH/FSH supérieur à 1

-**Test à hCG (Cf chapitre exploration de la fonction gonadique) :** Il permet une évaluation de la fonction des cellules de Leydig (sécrétion de testostérone) :

-**Une augmentation de la testostérone de 1.5 à 2 ng/ml est observé chez les garçons pré pubères.**

→ Bilan de deuxième intention :

-**Si une pathologie centrale est évoquée:** l'IRM hypothalamo-hypophysaire

-**Si on évoque une cause périphérique:**

-**Un caryotype sanguin :** à la recherche d'un syndrome de Turner chez la fille (formule chromosomique 45 X0) ou un syndrome de Klinefelter chez le garçon (formule chromosomique 47 XXY)

-**La densitométrie osseuse :** est indispensable pour apprécier le niveau de la minéralisation osseuse et pour décider du moment de la mise en route du traitement dans le cadre d'un retard pubertaire simple.

→ En résumé : Exploration d'un retard pubertaire

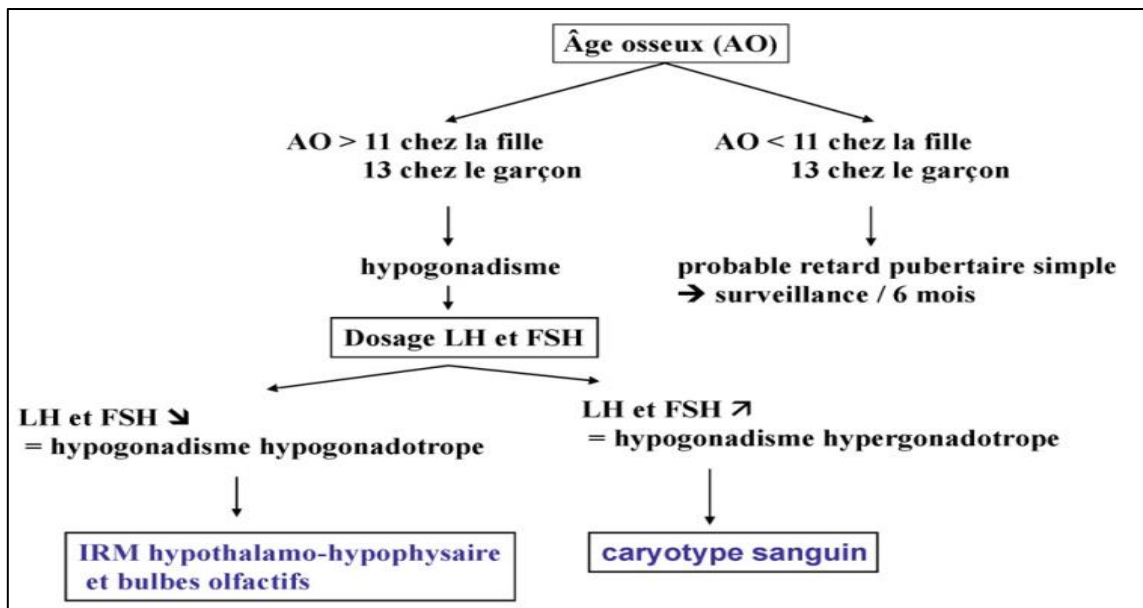


Figure 19 (3): Algorithme d'exploration d'un retard pubertaire et chez la fille et le garçon

2-Etiologies :

1-Hypogonadisme hypergonadotrope :

✓ Congénital :

- syndrome de Turner
- syndrome de Klinefelter
- dysgénésies gonadiques (anomalies congénitales de développement de la gonade) ;

✓ Acquis :

- castration traumatique ou chirurgical ;
- chimiothérapie, radiothérapie ;
- oreillons.

2-Hypogonadisme–hypogonadotrope :

✓ Fonctionnel : Retard pubertaire simple (garçon ++): le plus fréquent

Arguments en faveur :

- ✓ Antécédents familiaux de puberté tardive
- ✓ Infléchissement statural progressif (Inf à 1 DS)
- ✓ Age osseux retardé <13 ans (11 ans chez la fille)
- ✓ Pas d'obésité
- ✓ pas d'anosmie
- ✓ Examen clinique normal ; puberté débutante

- Maladie chronique
- Malnutrition ou malabsorption
- sport de haut niveau

✓ **congénital :**

- Pan-hypo-pituitarisme congénital ;
- Insuffisance gonadotrope isolée (familial ou sporadique)
- Syndrome malformatif
- Syndrome génétique varié (Prader-Willi, Bardet-Biedl, etc .) ;

✓ **Acquis :**

- Tumeur supra sellaie ou hypophysaire ;
- Post-traumatisme cérébral ou post neurochirurgical ;
- post radiothérapie encéphalique.

III- CAT thérapeutique devant un retard pubertaire :

1. Traitement du Retard pubertaire simple :

-Abstention thérapeutique + surveillance clinique

▪ **Hormonothérapie substitutive en cas de :**

- ✓ Retards pubertaires sévères (après 15 ans chez le garçon et 14 ans chez la fille)
- ✓ Retentissement psychologique important

▪ **Posologie:**

***Chez la fille :**

Le traitement hormonal substitutif est débuté par de faibles doses d'estrogènes:

- ✚ 1/8e de la dose adulte : 0,2 mg/j d'oestradiol naturel augmentées progressivement (en deux à trois ans) pour se rapprocher le plus possible de la physiologie et éviter une maturation osseuse trop rapide.
- ✚ Après le pic de croissance pubertaire, lorsque l'âge osseux est de 13 à 13,5 ans, des doses substitutives plus importantes (2 mg/j d'oestradiol naturel) peuvent être utilisées.
- ✚ Après deux ans, les progestatifs sont introduits et un traitement cyclique est débuté : E2 2 mg/j du 1er au 21e jour du mois et progestatifs du 10e au 21e jour.
- ✚ Des pilules estroprogestatives peuvent également être utilisées.

****Chez le garçon :**

- ✚ Androgénothérapie par de faibles doses : une injection intramusculaire de 50 mg d'énanthate de testostérone toutes les 3 à 4 semaines pendant trois à six mois.
- ✚ Si la puberté ne se produit pas dans les 6 mois : une seconde cure peut être proposée.

➔ L'absence de puberté spontanée après une seconde cure est en faveur d'un déficit gonadotrope

➔ Il existe également des patchs permettant d'éviter les pics trop importants de testostérone en début de traitement.

▪ **Surveillance :**

-Un bilan métabolique pré thérapeutique (FDR cardiovasculaires) et tous les 6 mois

-La surveillance de l'efficacité et de la tolérance thérapeutique : CSS , croissance staturale, maturation osseuse et apparition progressive des signes pubertaires:

-Durée du traitement : courte période de 6 à 24 mois, jusqu'à l'activation permanente de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

2. Retard pubertaire fonctionnels secondaires:

- + La prise en charge de la maladie chronique causale permet un développement pubertaire satisfaisant
- + Traitement étiologique: dans l'hypogonadisme hypogonadotrope (tumeur hypophysohypophysaire ; prolactinome)
- + Traitement substitutif (Sus cité)

Conclusion :

- La démarche diagnostic du retard pubertaire doit permettre de différencier les hypogonadismes hypogonadotropes et les hypogonadismes hypergonadotropes des retard pubertaires simple
- La prise en charge médicale précoce et prolongée nécessitant chez l'enfant la surveillance de la croissance et du développement pubertaire

L'insuffisance somatotrope

I-Introduction :

- **Le déficit hypophysaire le plus fréquent chez l'enfant : correspond à un défaut de sécrétion de l'hormone de croissance (GH) par l'antéhypophyse**
- Il peut être complet ou partiel ; congénitale ou acquise, isolée ou associée à d'autres déficits hypophysaires.
- Sa pathogénie, sa présentation clinique et biologique variées ⇒ **Diagnostic difficile**

II-Diagnostic positif :

1-Clinique :

*Chez nouveau-né et nourrisson: (formes congénitales)

- **Taille et poids de naissance sensiblement normaux**
- **Accouchements difficiles, présentation en siège, souffrance fœtale néonatale**
- **Hypoglycémies néonatales** : signe le plus fréquent, précoce, sévère et récidivant après ressucrage, due au déficit en GH seul ou à l'association fréquente avec insuffisance corticotrope.
- **Micropénis chez le garçon** : signe de grande valeur.
- **Ictère néo-natal prolongé > 1^e semaine de vie** : peut-être dû à l'insuffisance thyroïdienne par défaut de glycoconjuguaison mais aussi au déficit en GH ou en ACTH.
- **Fléchissement puis franc en fin de 1^{ère} année de vie+ VC basse**
- **Anomalie de la ligne médiane:**
 - ✓ Endocrânienne : Agénésie du corps calleux, dysplasie septo optique, holoprosencéphalie,
 - ✓ Cranio faciale: fente labiale ou palatine, colobome irien et ou rétinien
 - ✓ Anomalie dentaire des incisives : unique ou agénésie

*Chez l'enfant :

→ **Signes cliniques évocateurs :**

- ✚ Retard statural avec une taille inférieure à -2DS
- ✚ Ralentissement de la vitesse de croissance
- ✚ Traits de la face anormalement enfantins
 - ✓ Front bombé, massif facial et menton peu développés
 - ✓ Joues rondes avec peau fine et peu colorée. Nez ensellé et pointu
 - ✓ Cheveux fins donnant un aspect rond et poudré du visage
 - ✓ Voie de timbre élevée, 1^e dentition retardée, se chevauchent, extrémités petites (acromicrie)
 - ✓ adiposité abdominale

- ✓ Si anomalies de proportion des segments osseux : orienté plus vers les maladies osseuses constitutionnelles

****A différencier d'autres signes qui peuvent prêter confusion mais orienteurs vers d'autres pathologies :**

Syndrome de Turner	Pterygium colli (cou bref et large), thorax large, écartement mamelonnaire accru, implantation basse des cheveux, oreilles basses implantées et proéminentes, palais ogival, naevi nombreux, cubitus valgus, brachymétopie III, IV et V
Syndrome de Noonan	Ptosis, oreilles basses implantées, implantation basse des cheveux, pectus excavatum
Syndrome de Silver Russell	Sclérotiques bleutées, clinodactylie des 5 ^{èmes} doigts, faciès triangulaire, micrognathie, bosses frontales saillantes, taches cutanées café au lait, asymétrie corporelle...
Dyschondrostéose	Taille assise/taille > 55,5%, envergure/ taille < 96,5%, IMC > 50 ^{ème} percentile, cubitus valgus, mésomélie, déformation de Madelung
Hypochondroplasie	Brièveté des membres, lordose lombaire accentuée
Pseudohypoparathyroïdie	Faciès lunaire, obésité, brachymétopie IV et V

Tableau 34 (16) : Signes dysmorphiques orientant le diagnostic clinique

→Autres circonstances de découverte :

- Hypertension intracrânienne, troubles visuels
- Lors de la surveillance dans les suites d'une radiothérapie ou chirurgie cérébrale.
- Retard pubertaire ou puberté précoce (si puberté amorcé: signe de mauvais pronostic de taille finale)

2-Paraclinique :

a)-Bilan de 1^{ère} intention :

***Age osseux:**

- Retardé** d'au moins de 2 ans par rapport à l'âge chronologique
- La recherche de l'os sésamoïde du pouce** : si AO > 14 ans (garçon) ; AO > 13ans (fille): signe de mauvais pronostic de taille adulte.

***IGF1 :**

- Basse** : à interpréter en fonction du sexe, âge et stade pubertaire.
- Il faut toujours exclure les causes classiques de [IGF I] basses : malnutrition, insuffisance hépatique, rénale, jeune, hypothyroïdie, maladie intercurrente sévère, diabète déséquilibré.

*** IRM hypothalamo-hypophysaire:**

- Recommandée après confirmation du déficit en GH : à la recherche d'une anomalie hypophysaire
- Si IRM normale : Le diagnostic de déficit en GH est plus difficile.

***Evaluation des autres axes endocriniens :**

- En cas d'anomalies associées (Insuffisance antéhypophysaire + GHD)

b)-Bilan de 2ème intention :

Eléments de confirmation= Tests de stimulations (Excellente sensibilité, spécificité variable)

Le diagnostic de certitude : repose sur l'absence de réponse de la GH à deux tests de stimulations pharmacologiques

***Conditions de réalisations :**

- Réalisation après substitution des autres déficits antéhypophysaires.
- En période péri-pubertaire, une stimulation préalable / stéroïdes sexuels est recommandée (Priming test : (cf chapitre exploration de la croissance)

***Tests utilisés :** Dans notre formation sont : les tests à l'HGI et le test au propranolol –glucagon (cf chapitre exploration de la croissance)

*** Interprétation des tests :** Définition de la valeur seuil

Chez l'enfant :

Pic GH ≥ 20 mUI/l d'un seul test de stimulation $\rightarrow$ GHD éliminée

Pic de GH < 20 mUI/l, lors de 2 tests dont un couplé $\rightarrow$ confirme déficit en GH (GH < 10 mUI/l : déficit complet et $20 < \text{GH} < 10$: déficit partiel)

Chez nourrisson < 6 mois :

- ✓ **Contre-indications des tests**
- ✓ Diagnostic basé sur : GH de base < 20 mUI/l lors de l'épisode d'hypoglycémie et IGF1 < 10 ng/ml sont suffisants pour démarrer le traitement.
- ✓ **Si le déficit reste isolé** $\rightarrow$ réaliser les tests vers 2 ans sauf si : anomalie à l'IRM HH ou une atteinte des autres axes

****Conditions où les tests de stimulation à la GH ne sont pas nécessaires pour diagnostiquer GHD ?**

$\rightarrow$ Les patients possédant tous des trois conditions suivantes:

- 1-critères auxologiques,
- 2-carence d'au moins une hormone hypophysaire supplémentaire.
- 3-anomalie hypothalamo-hypophysaire (telle que malformation congénitale majeure [hypophyse postérieure ectopique et hypophyse hypoplasique avec tige anormale, tumeur ou irradiation])

$\rightarrow$ Nouveau-né avec une hypoglycémie et :

- 1-Serum GH $< 5 \mu\text{g} / \text{L}$
- 2-Autre déficit hypophysaire supplémentaire
- 3-et / ou la triade d'imagerie classique (hypophyse postérieure ectopique et hypoplasie hypophysaire avec tige anormale)

III-Les étiologies de déficit en GH

1-Déficit en GH congénitaux :

➔ **GHD isolés** : Transmission autosomique dominante ou récessive, ou lié à l'X : Anomalies du gène GH1 ; du gène GHRH-R ; gène GHS-R (codant pour le récepteur de la Ghréline)

➔ **GHD multiples** :

Regroupe les anomalies de certains facteurs de transcription hypophysaires : donnant un déficit associant plusieurs hormones antéhypophysaires.

➔ **GHD malformatives** :

- Anomalies de l'embryogénèse hypothalamo-hypophysaire : pouvant être associées à des anomalies de la ligne médiane
- Syndrome de la selle turcique vide ou arachnoidocèle : 80% des GHD congénitaux
- Syndrome d'interruption de la tige pituitaire (SITH) : Triade complète ou incomplète: **hypoplasie ou une aplasie de l'antéhypophyse ; TP fine ou interrompue ; post hypophyse ectopique(PHE) ou absente.**

2)-Déficit en GH acquis :

- **Causes tumorales** : Craniopharyngiome ; Gliomes voies optiques ; **Autres** : germinomes, astrocytomes....
- **Radiothérapie cérébrale** : irradiation de la région H-H (> 30Gy) : déficit hypophysaire constant, généralement dans les 2 ans qui suivent.
- **Maladies infiltratives** : histiocytose langerhansienne, sarcoïdose...
- **Traumatisme crânien** : rarement
- **Infections** : exceptionnellement responsables de GHD (méningites, encéphalites, BK)
- GHD idiopathique isolée

IV-Prise en charge thérapeutique :

*Objectifs :

- Normalisation de la taille dans l'enfance et à l'âge adulte
- Améliorer et/ou prévenir les anomalies métaboliques associées au déficit hormonal

*Moyens :

1. Traitement étiologique : chaque fois que possible

2. Traitement par GH :

- Posologie : 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel /jour.
- Durant la puberté : 0.7mg/kg/ semaine pendant 3ans (FDA)
- Voie sous cutanée : 7j / 7 ou 6 j / 7, inj vespérales

*Indications:

➔ A débuter dès diagnostic du déficit en GH (risque hypoglycémie chez le jeune enfant dans GHD sévère)

➔Si GHD acquis :

- ✓ **TTT/ GH est initié après la fin de la thérapie tumorale** sans aucun signe de tumeur en cours après consentement famille /oncologue /endocrinologue traitant.

- ✓ Après **une période d'attente standard de 12 mois** pour établir **une «thérapie réussie»** de la lésion primaire est raisonnable
- ✓ **Si GHD associée à un risque intrinsèque accru de malignité:** (neurofibromatose-1, syndrome de Down, syndrome de Bloom, anémie de Fanconi, syndrome de Noonan et anémie Diamond-Blackfan) : il faut fournir des conseils concernant le manque de preuves concernant l'effet de la GH sur le risque de malignité dans ces groupes.
- ✓ **Si GHD avec absence de risque,** le conseil comprend des informations sur les risques inconnus de néoplasie à long terme (c'est-à-dire post-traitement)

***Surveillance du traitement:**

	3mois	6mois	9mois	1an
Bilan d'efficacité	Poids (DS); Taille(DS) ; CSS	Poids(DS); Taille (DS) ; CSS VC/6mois	Poids (DS); Taille(DS) CSS	Poids ; Taille ; CSS VC/1an
Bilan de tolérance	Examen ophtalmo si sx d'HTIC Evaluation orthopédique progression de la scoliose si préexistante Examen de la hanche / genou à la recherche de douleur ou de signe d'épiphyse fémorale			
		-GAJ -IGF1 -Age osseux/6 mois		GAJ ; Age osseux IGF1 Bilan Thyroïdien
Autres bilans	Contrôle de traitement substitutif (en cas de déficits hypophysaire) -Recherche d'autre déficit antéhypophysaire en cas de déficit en GH (Cortisol de 8h ; LT4 ; Prolactine) si anomalie hypophysaire			

***Arrêt du traitement :**

- VC < 2-2.5 cm /an
- Age osseux (±) : >14 -15 ans chez ♀ >16-17 ans chez ♂

Conclusion :

- Le déficit en GH représente une cause minoritaire parmi les autres étiologies de petite taille
- La découverte d'un déficit en GH impose la pratique systématique d'un bilan hypophysaire complet à la recherche d'autres déficits hypophysaires
- Les effets secondaires du traitement par hormone biosynthétique sont très limités et permettent d'utiliser largement l'hormone.

Les Pubertés précoces

I-Introduction-définitions :

-Puberté précoce :

Se définit par la survenue de signes hormonaux et cliniques de puberté à un âge plus précoce que normalement :

- ✓ Chez la fille : un développement mammaire avant l'âge de 8 ans .
- ✓ Chez le garçon : une augmentation du volume testiculaire avant l'âge de 9,5ans.

-Elle s'accompagne d'une accélération de la vitesse de croissance, d'une réduction de la durée de croissance avec soudure précoce des cartilages de conjugaison

II-Démarche diagnostique devant une puberté précoce:

- Devant une puberté précoce, il est indispensable de poser un certain nombre de questions dont les réponses positives conditionneront seules, l'indication thérapeutique :

- 1- la puberté a t-elle cliniquement commencé avant l'âge de huit ans chez la fille, 9 ans chez le garçon ?
- 2- quelle est l'évolutivité de la symptomatologie clinique ?
- 3-existe-t-il des signes biologiques, radiographiques d'une maturation exagérée ?
- 4-quel est l'impact sur la prédiction de taille adulte ?
- 5- quelles sont les conséquences psychologiques ?
- 6-l'imprégnation hormonale correspond-elle à une activation gonadotrope centrale ou à une inflation d'origine estrogénique périphérique ?
- 7-l'activité gonadotrope centrale est-elle secondaire à une tumeur ou est-elle idiopathique ?

1-Clinique:

a-Interrogatoire:

☐ Antécédents personnels :

-Retard de croissance intra utérin

-Traumatisme crânien, chirurgie, radiothérapie crânienne ; infection néonatale du système nerveux central (méningite, encéphalite)

- Notion d'adoption+++

☐ Antécédents familiaux :

-Age de premières règles de la mère et des sœurs

- Cas de puberté précoce dans la famille
- Petite taille familiale, taille du père, de la mère et de la fratrie

❑ Signes fonctionnels : On recherche dans les deux sexes des signes d'orientation étiologique:

- ✓ Date et chronologie des premiers signes pubertaires
- ✓ On recherche des signes digestifs, des troubles visuels, des céphalées, un syndrome polyuropolydipsique, l'existence de crises de rires immotivées (crises gélastiques) signe la présence d'un hamartome hypothalamique
- ✓ On recherche les conséquences psychologiques de ces signes pubertaires si elles existent.

b-Examen clinique:

- La courbe de croissance : à la recherche d'une accélération de la croissance)

- Le développement pubertaire (critères de Tanner)

➔ Chez la fille : Rechercher les signes d'imprégnation oestrogénique.

- Avant l'âge de 8 ans : Une poussée mammaire, avec ou sans pilosité pubienne.
- Avant l'âge de 10 ans:

- L'apparition des menstruations avec la modification de l'orientation de la vulve, le développement des grandes lèvres et les sécrétions vaginales,

- Les signes d'hyper androgénie : (acné, séborrhée,) => une cause surrénalienne

➔ Chez le garçon : L'augmentation du volume testiculaire seul, avant l'âge de 9,5 ans oriente le diagnostic de puberté précoce.

- L'augmentation de la taille de la verge, avec ou sans pilosité pubienne.

- L'examen clinique doit rechercher également d'éventuelles taches cutanées café au lait régulières évoquant une neurofibromatose de type 1 ou (en carte géographique évoquant un syndrome de McCune-Albright)

2-Para-clinique :

a-Explorations biologiques:

- Le dosage de l'oestradiol chez la fille : n'est pas informatif ; peu sensible ; Des taux indétectables d'oestradiol n'éliminent pas une puberté précoce centrale.

➔ Des concentrations élevées d'oestradiol (> 350 pmol /l) évoquent une tumeur ou un kyste ovarien.

- Le dosage de la testostéronémie chez le garçon :

- ✓ C'est le marqueur fidèle de la maturation testiculaire.
- ✓ Les taux sériques de la testostérone dépassent dès le début ceux des garçons impubères.
- ✓ Intérêt des techniques de radio immunologie.

- Les gonadotrophines plasmatiques sont appréciées à l'état basal et au cours d'une épreuve de stimulation par la gonadotrophin releasing hormone (GnRH) :

➔ Dans les pubertés précoces dépendantes des gonadotrophines: Elles mettent en évidence l'activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

- On recherche une réponse de la LH supérieure à la réponse de la FSH, ou un pic de LH supérieur à 5-8 UI/l.

➔ Dans les pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines: Les stéroïdes sexuels sont élevés, contrastant avec des taux plasmatiques de LH et FSH bas ou indétectables et non stimulables par la GnRH.

NB : En début de puberté précoce, ce profil typique peut manquer, n'éliminant pas le diagnostic.

✚ L'interprétation des valeurs de gonadotrophines chez les jeunes enfants de moins de 3 ans est plus difficile, en raison de concentrations physiologiquement élevées à cet âge (FSH).

✚ Certaines équipes proposent le dosage urinaire de LH pratiqué sur les urines du matin, cinq jours de suite.

-D'autres examens sont parfois nécessaires:

→ Bilan de PP périphérique: Dosage androgènes surrénaliens (17 OHP après synacthène, testostérone, SDHA, delta 4), +/- marqueurs tumoraux (Alpha-foetoprotéines, Bêta-hCG) , parfois ACE, CA125 et CA19,6

→ Si forte suspicion d'un syndrome de McCune Albright : PTH, calcémie, T3, T4, TSH, IGF1, PRL .

b-Explorations radiologiques:

-L'âge osseux :

-Une avance d'âge osseux est significative si l'âge osseux est avancé de 2 ans (+ 2DS) par rapport à l'âge chronologique -(élément déterminant de l'évolutivité de la puberté précoce)

-L'âge statural (AS) est souvent bien supérieur à l'âge chronologique (AC) qui restent inférieur à l'âge osseux.

- Dans les pubertés précoces, on retrouve la séquence suivante: AO >>AS > AC

-Echographie pelvienne : Examen de première intention ++

-Il permet de juger des signes d'imprégnation oestrogénique utérine et de la stimulation ovarienne

- Il permet aussi d'éliminer une tumeur ou un kyste ovarien : origine périphérique de la PP

-IRM hypothalamo-hypophysaire:

-Indispensable dans les Puberté précoce centrales évolutives

-Une lésion organique est dépistée le plus souvent devant des signes pubertaires avant 6 ans.

3-Etiologies :

→ On distingue deux grands groupes de pubertés précoces :

<u>Pathologie</u>		<u>Indices éventuels</u>	<u>Epreuves diagnostiques</u>
Pubertés précoces centrales :			
Causes organiques	Tumorales : Gliome du chiasma ;hamartome hypophysaire malformations : dysplasie septo-optique Diverses : radiothérapie crânienne	±Neurofibromatose Absences comitiales	-IRM HH -FO -Anamnèse
Adoption			Anamnèse
Tumeurs sécrétant HCG : choriocarcinome ; tératome hépatoblastome..		B-HCG	
Testotoxicose familiale		Réponse à GNRH diminuée	
Puberté précoce centrale idiopathique		Diagnostic d'élimination	
Puberté précoce périphériques :			
D'origine ovarienne	Kystes fonctionnels ovariens (féminisant) Syndrome de McCune-Albright (féminisant) Tumeur de la granulosa Tumeur des cellules de Leydig		Echographie Mutation somatique spécifique du gène GNAS Echographie

D'origine testiculaire	Leydigome		Echographie
D'origine surrénalienne	Tumeur surrénalienne (virilisant) Forme non conventionnelle d'HCS Adrénarchie exagérée	Testostérone, DHAS élevée 17-hydroxyprogestérone sous synacthène élevée	Scanner ; CLU de 24h Séquençage du gène de la 21-hydroxylase
Stéroïdes sexuels exogènes			Anamnèse

IV-Diagnostic Différentiel :

1-Pubertés « incomplètes » :

-Elles correspondent au développement prématuré et souvent isolé d'un caractère sexuel secondaire :

*la glande mammaire = *prémature thélarche* : *correspond* Développement prématuré, isolé et limité des seins avant l'âge de 8 ans.

*la pilosité pubienne = *prémature pubarche* : *correspond* au développement prématuré de la pilosité pubienne : avant 8 ans chez la fille et avant 9 ans chez le garçon

*les **métrorragies isolées** : Se définit par la survenue d'un saignement d'origine utérine, simulant des petites règles sans aucun signe de développement pubertaire présent, avec un arrêt spontané après 2 ou 3 cycles.

➔ Fréquemment rencontrées en pratique quotidienne : Sources de difficulté diagnostique++

➔ Elles peuvent révéler une pathologie sous-jacente qu'il faudra rechercher, ou constituer le seul signe inaugural d'une puberté précoce centrale qui se développera à distance.

2-Puberté avancée :

-Variante physiologique de la puberté normale.

-Cliniquement : se présente comme une PP (entre 8-10 ans) avec :

- Développement des CSS
- Avance modérée de l'âge osseux

-L'échographie pelvienne: montre un début d'imprégnation oestrogénique de l'utérus.

V-Prise en charge thérapeutique :

1-PP centrale:

a-Traitement médical: **Les analogues de la GnRH++**

*Indications :

-Leur prescription n'est systématique que devant une PP évolutive risquant d'entraîner une petite taille adulte :

- Progression rapide des signes pubertaires

- Une association à une accélération de la vitesse de croissance avec un pronostic de taille inférieur à 150 cm chez la fille
- Une avance de maturation osseuse de plus de 2 ans.

➔ En pratique : le caractère rapidement évolutif de la puberté ou l'accélération de la vitesse de croissance est parfois documenté sur une période de 3 à 6 mois en revoyant plusieurs fois l'enfant avant de poser l'indication au traitement

****Posologies et mode d'administrations :**

Spécialité	Décapeptyl LP 3mg	Décapeptyl LP 11.25mg	Gonapeptyl 3.75mg	Enanthone Lp 3.75mg	Enanthone LP 11.25mg	Supprelin LA
Substance active	Pomate de triptoréline		Acétate de triptoréline	Acétate de leuproréline	Acétate de leuproréline	Acétate d'histréline
Posologie et mode d'administration	50ug/kg Inj en IM /4sem	1injection IM/ 3mois pour les enfants de plus de 20kg	-poids < 20kg : demi-dose -poids entre 20 et 30 kg : 2.5mg -Poids>30kg : dose complète -Initiation : inj à J0 ,J4 et J28 -Inj IM ou SC puis 1inj tous les 4 sem	poids < 20kg : 1/2 flacon Poids>20kg : flacon complet ➔Injection SC toutes les 4sem		50mg avec une libération de 65ug/jr ➔Pose d'un implant au niveau du bras après une anesthésie locale ou générale tous les ans
Effets indésirables (chez l'enfant)	-Bouffées de chaleur ; nausées ; vomissements ; céphalées ; asthénie, prise de poids, HTA ; troubles de l'humeur	Saignements vaginaux minimes dans le 1^{er} mois qui suit la 1^{ère} injection Bouffées de chaleur ; nausées ; vomissements ; céphalées ; asthénie, prise de poids, HTA ; troubles de l'humeur	-Réactions allergiques ; nausées ; vomissements ; céphalées ; asthénie, prise de poids, HTA ; troubles de l'humeur	-Bouffées de chaleur ; nausées ; vomissements ; céphalées ; asthénie, prise de poids, intolérance locale		Nausées ; vomissements ; céphalées ; asthénie, Liés à la pose de l'implant : réaction inflammatoire ; douleur ; blessure..

Tableau 35 : Renseignements thérapeutiques des formes retard d'agonistes de la GnRH ayant l'indication pour le traitement de la puberté précoce centrale

*****Surveillance de traitement :**

Rythme	Clinique	Biologique
Tous 3-6 mois puis Annuelle	-Tolérance au traitement : les bouffées de chaleur , Les - céphalées , nausées, digestifs -Les phénomènes d'intolérance locale au point d'injection : signes inflammatoires.. <u>Ex clinique :</u> Paramètres auxologiques : Poids , Taille , IMC Evolution de la taille -CSS : Pilosité pubienne ; -Glande mammaire -Taille ; volume testiculaire	-Chez le garçon : La testostérone plasmatique est un index fiable, l'objectif : un taux plasmatique < 0,30 ng/ml (dosage RIA). -Chez la fille : les dosages d'œstradiol, sont peu discriminants. Le critère retenu pour attester du freinage efficace de l'axe gonadotrope : l'absence de réponse de la LH à la GnRH exogène avant l'injection suivante (donc en fin d'action de l'injection précédente).

*****La durée du traitement :** dépend de l'âge d'instauration de traitement (minimum de 2 ans)

-La décision d'arrêt du traitement: doit prendre en compte différents facteurs :

- les objectifs thérapeutiques
- L'âge moyen du début du traitement
- L'âge osseux et l'âge chronologique
- L'arrêt à un âge chronologique de 11 ans et un âge osseux de 12 ans sont associés à une taille adulte maximale.
- Le traitement peut être arrêté si la vitesse de croissance est inférieure à 3 cm/an .

b-Traitement chirurgical :

- Dans les PP centrales causées par des lésions centrales.
- Le traitement de la tumeur accompagne si besoin le traitement freinateur pubertaire.
- Les hamartomes hypothalamiques ne doivent pas être opérés.

2-PP périphérique: Le traitement est celui de l'étiologie:

-Syndrome de mac-cune albright :

***chez la fille :** Le traitement de choix repose sur les inhibiteurs de la synthèse ou de l'action de stéroïdes et les inhibiteurs de l'aromatase.

****Chez le garçon :** Les anti androgènes (ex :spironolactone) améliorent les effets de l'excès d'androgène .

-Le médicament antifongique, kétoconazole réduit les taux de testostérone chez le garçon souffrant de puberté précoce familiale masculine non liée à gonadotrophine .

-Testotoxicose :

-Deux traitements ont été évalués :

-**Le kétoconazole** est un moyen thérapeutique efficace à long terme sur le pronostic de la taille finale

-**L'inhibiteur de l'aromatase** seul ou en association aux anti-androgéniques s'est avéré efficace, mais son prix reste relativement cher.

-Tumeurs sécrétantes :

-La chirurgie est le traitement de base des tumeurs ovariennes.

- Une orchidectomie est souvent proposée ; des résections localisées peuvent être envisagées

- La chimiothérapie et la radiothérapie Sont discutées en post-opératoire

-PP d'origine surrénalienne: Le traitement repose sur le blocage de la production des androgènes par l'hydrocortisone.

Conclusion :

-**Triple démarche devant une avance pubertaire :**

- Préciser si la puberté est réellement précoce.

- Préciser le mécanisme de la puberté et son évolutivité.

- Poser les indications des traitements par les agonistes de la GnRH

-**La recherche d'une étiologie tumorale reste une priorité et l'intérêt à intégrer la composante génétique qui pourra apporter beaucoup en termes de diagnostic**

-Bibliographie :

1. Barstow C, Rerucha C Evaluation of Short and Tall Stature in Children. Am Fam Physician. 2015 Jul 1;92(1):43-50
2. Liu HJ, Wang LH, Chen L Evaluation of Safety and Efficacy of Growth Hormone Therapy by IGF-1 Z Score in Children with Short Stature. .Adv Ther. 2019 Sep;36(9):2374-2383
1. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A, et al. Recent secular trends in pubertal timing : implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. Horm Res Paediatr 2012 ; 77 : 137–45.
2. Marin G, Domene HM, Barnes K, Blackwell B, Cassorla F, Cutler G. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginin-insulin in normal girls and boys. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:537–41
3. Rosenfeld RG, Buckway C, Selva K, Pratt KL Insulin-like growth factor (IGF) parameters and tools for efficacy: the IGF-I generation test in children..Horm Res. 2004;62 Suppl 1:37-43
4. N.Bouhours-NouetabA.DonzeauaR.CoutantabConduite pratique devant une anomalie de la croissance.Journal de Pédiatrie et de Puériculture .Volume 30, Issue 2, April 2017, Pages 67-97
5. J.-C Souberbielle.À propos de l'exploration fonctionnelle de l'axe somatotropeAbout exploration of growth hormone secretion . Immuno-analyse & Biologie Spécialisée . Volume 18, Issue 1, February 2003, Pages 28-34
6. H. Thibault, S. Boulard, M. Colle, M.-F. Rolland Cachera. Croissance normale staturoponderale. 2009 Elsevier Masson SAS.
7. Grimberg A, Allen DB .Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence.Curr Opin Pediatr. 2017 Aug;29(4):466-471.
8. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB.Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society.Horm Res Paediatr. 2016;86(6):361-397.
9. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE . Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence.Arch Dis Child. 2016 Jan;101(1):96-100.
10. Binder G, Reinehr T, Ibáñez L, Thiele S et AL . GHD Diagnostics in Europe and the US: An Audit of National Guidelines and Practice..Horm Res Paediatr. 2019;92(3):150-156

11. Swerdlow A.J. et al. Risk of meningioma in European patients treated with growth hormone in childhood: results for the SAGhE cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 ; 104 : 658-664.
12. Coutant R, BietteDemeneix E, Bouvattier C, et al. Baseline inhibin B and antiMullerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 5225–32.
13. Gueorguieva I, Weill J. Diagnostic actuel du déficit idiopathique en hormone de croissance de l'enfant. In : *Médecine Clinique & Endocrinologie, Diabète* ; 2011, février. p. 1–6.
14. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Main KM, et al. Antimullerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 5003–10.
15. Hagen CP, Main KM, Kjaergaard S, Juul A. FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype : longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. *Hum Reprod* 2010 ; 25 : 3134–41.
16. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents..*J Pediatr*. 2014 May;164(5 Suppl):S1-14.e6.
17. Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE, et al. Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents : evidence and theses. *Horm Res Paediatr* 2013 ; 26 : 51–67.
18. Säwendahl L, Maes M, AlbertssonWikland K, et al. Longterm mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden : preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : 213–7.
19. Limal JM, Coutant R, Rouleau S .[Precocious puberty in children adopted from foreign countries].*Arch Pediatr*. 2002 May;9 Suppl 2:231s-233s.
20. Xu YQ, Li GM, Li Y. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty..*J Pediatr (Rio J)*. 2018 Jan-Feb;94(1):69-75.
21. Mounach J, Abilkassem R, Zerhouni A, Satté A et AL. [Precocious puberty due to hypothalamic hamartoma]. *Arch Pediatr*. 2010 Jul;17(7):1083-4, 1095-7.
22. Sultan C, Paris F, Jeandel C, Lumbroso S .[Peripheral precocious puberty by gonadal autonomy].*Arch Pediatr*. 2002 May;9 Suppl 2:234s-236s.

VI-Pathologie du métabolisme phospho-calcique

Métabolisme phosphocalcique : Méthodes d'explorations

I-Introduction :

L'exploration des troubles du métabolisme phosphocalcique consiste en général à pratiquer un bilan de base comportant la calcémie, la phosphatémie et la calciurie des 24 heures. De plus en plus, la mesure de la 25 hydroxyvitamine D et celle de la PTH sont prescrites en première intention.

II-Exploration du métabolisme de calcium :

1-Dosage de la calcémie :

-**Méthode de dosage** : spectrophotométrie automatisée,

- ✓ **La calcémie normale chez l'adulte est de 90 à 105 mg/l**
- ✓ le dosage de la calcémie ionisée (biologiquement active) : contraintes multiples (technique plus coûteuse)
- ✓ **Il est souvent préféré la mesure de la calcémie corrigée par les protides ou (mieux) par l'albumine :**

-Diverses formules de correction ont été utilisées :

$$\text{Ca corrigée (mg/l)} = \text{Calcémie mesurée} + (40 - \text{albuminémie}) \times 0.8$$

$$\text{Ca corrigée (mmol/l)} = \text{Calcémie mesurée} + (40 - \text{albuminémie}) \times 0.02$$

2-Dosage de la Calciurie :

La calciurie des 24 heures représente l'absorption intestinale du calcium (à condition que les entrées et les sorties osseuses soient égales).

➔ La mesure conjointe de la créatininurie permet de s'assurer de l'intégralité de la récolte des urines de 24 heures

-Les valeurs normales : **< 250 mg/24 h chez les femmes et < 300 mg /24 h chez les hommes,**

-Il est préférable de tenir compte du poids du patient : **< 4 mg/kg/24h**

-**Après 75 ans** : il est fréquent d'observer une calciurie de 80 à 120 mg/24 h

-Un régime trop salé ou trop riche en protéines augmente la calciurie.

3-Test de charge calcique : « test de Pak »

-**Principe** : Il permet théoriquement l'évaluation de la capacité d'absorption intestinale du calcium

-Modalités de réalisation :

-Alimentation normo-sodée; un contrôle des apports protéiques (1 g protéine/kg de poids) et des apports relativement pauvres en calcium (400 mg/j): **quatre jours avant le test**

-La veille du test : patient à jeun à partir de 20 h.

-Le jour du test : les urines du matin à jeun (7 heures à 9 heures) sont recueillies.

→ Le rapport calciurie/créatininurie, un dosage de PTH, du phosphate et de la calciurie sont réalisés à 8 heures.

-Ingestion d'1 g de calcium per os à 9 heures.

-Les urines sont recueillies de nouveau sur la période 9 h-13 h.

→ La PTH et la calcémie sont mesurées de nouveau à 11 h pour évaluer la réponse à la surcharge calcique

-Indications:

-Utilisé pour différencier les différentes étiologies des hypercalciuries : absorptive, résorptive, alimentaire ou rénale

-Confirmer un diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire peu évidente.

- La classification proposée par Pak, qui résultait de cette exploration a été remise en cause étant d'intérêt clinique limité

4-Test de Nordin :

-Principe :

- La mesure de la calciurie à jeun renseigne sur l'état de la résorption osseuse

-Modalités de réalisation :

-sujet à jeun après une période de repos de 12 h après avoir absorbé 250 ml d'eau non minéralisée.

-Les urines sont recueillies entre 8 h et 10 h du matin : Sur cet échantillon de 2h sont mesurées la calciurie et la créatininurie.

-Résultats :

- Un indice élevé est le témoin d'une augmentation de la résorption osseuse (La valeur normale est de calciurie /Créatininurie : 0,15 mmol/l)

III-Exploration de métabolisme de phosphate :

• Phosphatémie :

-Pas de dosage sur prélèvement hémolysée (Les hématies étant très riches en phosphore)

-Les valeurs de référence habituelles sont : 0,80-1,45 mmol /l soit 25 à 45 mg/l

• Taux de réabsorption des phosphates (TRP) :

→ Il correspond à la fraction de phosphate réabsorbée, par rapport à la quantité filtrée par le rein

$$(TRP = 100 \times [1 - \text{clairance du phosphate} / \text{clairance de la créatinine}])$$

→ Ce taux est mesuré en cas d' hypophosphatémie : pour différencier entre une fuite rénale de phosphate ou une autre cause (défaut d'absorption, transfert vers les cellules...)

IV-Dosages hormonaux :

1-Dosage de la parathormone :

-Les techniques de dosage :

-De 2^{ème} génération : Immuno-dosages

-De 3^e génération :

- ✓ Elles reconnaissent une molécule appelée amino-PTH produite en excès chez certains patients porteurs d'un carcinome parathyroïdien
- ✓ Intérêt potentiel pour le suivi des patients insuffisants rénaux

-NB : ces techniques ne mesurent pas la PTHrP (dosée par immuno-analyse)

-Il n'y a actuellement pas de recommandations amenant à utiliser préférentiellement les méthodes de 2^{ème} ou 3^{ème} génération (pas de supériorité en pratique clinique)

2- Test de stimulation à la parathormone :

-Principe : La mesure de l'AMP cyclique néphrogénique évalue la réponse à l'administration aiguë d'hormone parathyroïdienne.

-Indications et résultats :

-Distinction entre hypoparathyroïdie et pseudo-hypoparathyroïdie

==> En cas de résistance à la PTH : la production d'AMPc néphrogénique est basse et n'augmente pas lors de l'administration de PTH exogène .

→ En pratique : ce test nécessite une méthodologie très stricte (recueil urinaire, correction pour le débit de filtration glomérulaire, etc.)

3-Dosage de la vitamine D :

✚ Pour évaluer le statut en vitamine D il faut doser la 25OHD et pas la 1,25(OH)2D

-Technique de dosage : pas de méthode de référence pour le dosage ni de standard international

-Précautions de dosage :

La 25-(OH)D est extrêmement stable dans le sérum → Pas de précautions particulières pour la conservation des échantillons.

-Il est important de choisir une technique de dosage qui mesure les deux formes, 25-(OH)2D et 25-OH3D

-Valeurs normales :

→ Les données de la littérature sont controversées ++

→ On considère aujourd'hui que le statut vitaminique D est correct lorsque la 25OHD est supérieure à 30 ng/ml.

➔ Variations de concentrations: en fonction de la saison , de l'altitude, la pigmentation de la peau et de l'âge.

-Indications de dosage : Le Groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose (GRIO) recommande pour le dosage de la vitamine D le principe suivant :

-Il est nécessaire de connaître la valeur initiale pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25-(OH) D pour une prise en charge adaptée (maladies favorisant l'ostéoporose, médicaments inducteurs d'ostéoporose, pathologie chronique sévère)

- ✚ Le dosage de 1,25(OH)₂D est utile dans le bilan étiologique d'une hypercalcémie associée à une PTH basse, diagnostic différentiel des rachitismes vitamino-résistants

V- Remodelage osseux : Exploration

-Le remodelage continu est un processus continu de remplacement de l'os ancien par de l'os nouvellement formé.

1-Marqueurs de la formation osseuse :

***L'ostéocalcine :**

-Petite protéine non collagénique synthétisée par les ostéoblastes matures

- Marqueur spécifique et sensible de l'ostéoformation +++

-Précautions de dosage :

- Mesure de préférence sur un sérum
- Recueilli à jeun avant 9 h,
- Congélation du sérum dans l'heure qui suit le prélèvement
- Ne pas soumettre l'échantillon sanguin à des cycles de congélation/décongélation

***Phosphatases alcalines (PAL) :**

-Son taux sérique : bon index de l'activité ostéoblastique .

- Double sources : foie et os (réactivité croisée de 2 % à 8 % entre les 2 iso enzymes hépatique et osseux de la PAL) ➔ dosage peu spécifique !!

2-Marqueurs de la résorption osseuse :

***Hydroxyproline:** reflet de la dégradation du collagène osseux : **peu utilisé en pratique courante**

***Galactosyl-hydroxylysine:** Relativement spécifique de la dégradation du collagène osseux

***Phosphatase acide tartrate-résistante:** une enzyme lysosomiale dans la bordure en brosse des ostéoclastes ➔ **peu dosée en routine**

-**Molécules de pontage du collagène osseux : la pyridinoline et la désoxypyridinoline (la plus abondante dans l'os) :** marqueurs sensibles libérés dans la circulation sanguine ou excrétés dans les urines.

Conclusion : Des progrès constants dans l'exploration du métabolisme calcique et du remodelage osseux par les marqueurs biochimiques ouvrent la perspective de possibilités de traitement, de surveillance et de suivi personnalisé des patient

Conduite à tenir devant une hypocalcémie

I-Définition :

-L'hypocalcémie : Situation fréquente ; peut mettre en jeu le pronostic vital → **PEC précoce**

-L'hypocalcémie : **Ca totale < 2,20 mmol/l (88 mg/l)**

Ca ionisée < 1,10 mmol/l (44 mg/l)

- **Eliminer une fausse hypocalcémie:** Hypo protidémie (hypo-albuminémie) ; Acidose ..

II-L 'hypocalcémie aigue : Urgence thérapeutique++

→ **Survient en cas d'hypocalcémie profonde, d'installation rapide** : [Ca t < 1,75 mmol/l (< 70 mg/l)]

→ Cliniquement:

- Des accidents neurologiques à type de convulsion chez le nouveau-né et le nourrisson.
- Des signes respiratoires avec un laryngospasme (nourrisson).
- Des crises de tétanies avec comitialité et un syndrome extra pyramidal chez l'adulte.
- Des troubles cardiaques sévères avec risque de mort subite.

→ **La prise en charge doit être précoce par voie parentérale :**

-1 à 2 ampoules de gluconates de calcium à 10% diluées dans 100cc de SG5% à passer en IV en 10 minutes

-Puis : 10 ampoules dans 1 litre de SG5% à passer en 24h, débit 50ml/h

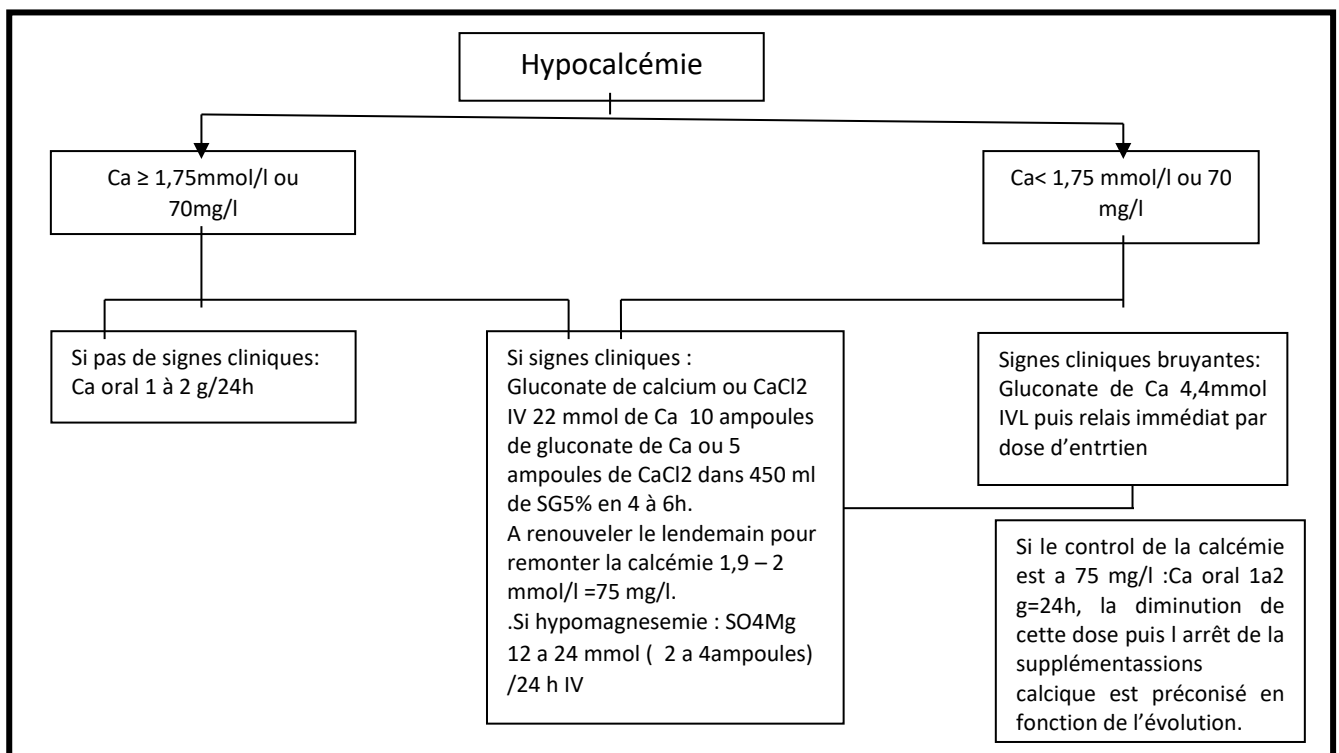


Figure 20 (3) : Prise en charge d'une hypocalcémie aiguë

III-Démarche diagnostique devant une hypocalcémie:

1-Circonstances de découverte :

-**Asymptomatiques** : découverte fortuite (bilan de complication d'une chirurgie thyroïdienne, bilan d'une PEA, ...)

-**Manifestations chroniques d'hypocalcémie**

-**Formes sévères** : avec accidents aigus de tétanie et comitialité.

-**Calcifications à la TDM cérébrale.**

2-Diagnostic positif :

→ **Les manifestations cliniques** : variables, en rapport avec l'intensité du trouble, l'âge de survenue et surtout la rapidité d'installation :

Signes sensitifs	Paresthésies, hypoesthésie
Signes moteurs	Fasciculations, mouvements involontaires, spasmes musculaires (larynx) ; Tétanie (risque de bronchospasme, laryngospasme, responsable d'un arrêt respiratoire). → Examen clinique : - Le signe de Trousseau , Le signe de Chvostek - Le signe de Lust
Signes psychiatriques	Anxiété, irritabilité, changement d'humeur, syndrome dépressif ou confusionnel
Signes neurologiques centraux	Convulsions
Signes cardiovasculaires	Troubles du rythme, QT allongé, IC.
Autres signes	Sécheresse de la peau, dépigmentation, cheveux et angles secs et cassants, cataracte, anomalies dentaires (caries, hypoplasie).

→ Confirmation biologique :

-Calcémie, Albumine, (**calcul de calcémie corrigée (mg/l)**) : Dosages (sans garrot, sur tube sec , répétés)

3-Diagnostic étiologique :

a- Interrogatoire :

- ATCD de chirurgie thyroïdienne, irradiation cervicale.
- Notion de maladie chronique : Rénale : insuffisance rénale, syndrome néphrotique, tubulopathie ; syndrome de malabsorption, hypovitaminose D, maladie de surcharge, PEA.

- Prise médicamenteuse : Kétoconazole, antiépileptiques, biphosphonates, calcitonine, laxatifs.
- Notion de transfusion massive, Ethylisme.
- Notion de cas similaire dans la famille

b-Examen clinique : Syndrome malformatif ; Troubles trophiques (candidose cutanéomuqueuse), signes PEA, maladie de surcharge, examen cardio-vasculaire.

c-Examens para-cliniques :

- Dosages sanguins : urée, créatinine, phosphorémie, PTH, 25OHvitD, PAL, bilan hépatique.
- Dosages urinaires : calciurie, phosphaturie.
- Chercher : une hypomagnésémie et une acidose métabolique associée.
- Echographie cervicale, Ac anti PTH si + recherche PEA, fer, ferritine
- ODM ; TDM cérébral → Retentissement

d-Etiologies :

Hypocalcémie parathyroïdienne :

- Liée à un trouble de la sécrétion de la PTH :

=> **Hypocalcémie + PTH basse + hyperphosphorémie + fonction rénale normale.**

- **Iatrogène** : après une parathyroïdectomie totale ou thyroïdectomie totale, irradiation cervicale.
- **Infiltration néoplasique ou granulomateuse** (sarcoïdose) ou maladie de surcharge (maladie de Wilson, hémochromatose).
- **Les causes congénitales** : le syndrome de Di George.
- **Auto-immune** : Ac anti-CaSR
- **Hypomagnésémie sévère.**

-Liée à une résistance à la PTH : Les pseudohypoparathyroïdies :

- Signes cliniques et biologiques sont identiques à l'hypoparathyroïdie hormis **une PTH intacte élevée.**
- Formes héréditaires : L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright

Hypocalcémie extra parathyroïdienne :

- Liée à la vit D et /ou à l'absorption du calcium :

- **Carence en vitamine D** (Hypocalcémie + hypophosphorémie + élévation de la PTH) ; **Défaut héréditaire de synthèse de 1-25(OH)₂ D₃** ; **Résistance à 1-25(OH)₂ D₃** (Rachitisme vitamino dépendant de type II autosomique récessif)
- **Pathologies hépatobiliaire** : Défaut d'hydroxylation hépatique de la vit D ; Syndrome de malabsorption digestive
- **Syndrome néphrotique**
- **L'insuffisance rénale chronique**

-Liée à une perte rénale excessive de calcium :

- **Hypocalcémie hypercalciurique familiale**
- **Tubulopathie**
- **Insuffisance rénale chronique**

-Autres causes :

- Médicaments : Anticonvulsivants (dégradent la Vit D), Biphosphonates,

- Transfusion massive (apport de citrate qui chélate le calcium)
- Métastases ostéoblastiques
- Hungry bone syndrome
- Pancréatite aiguë
- Choc septique

→ **En résumé :**

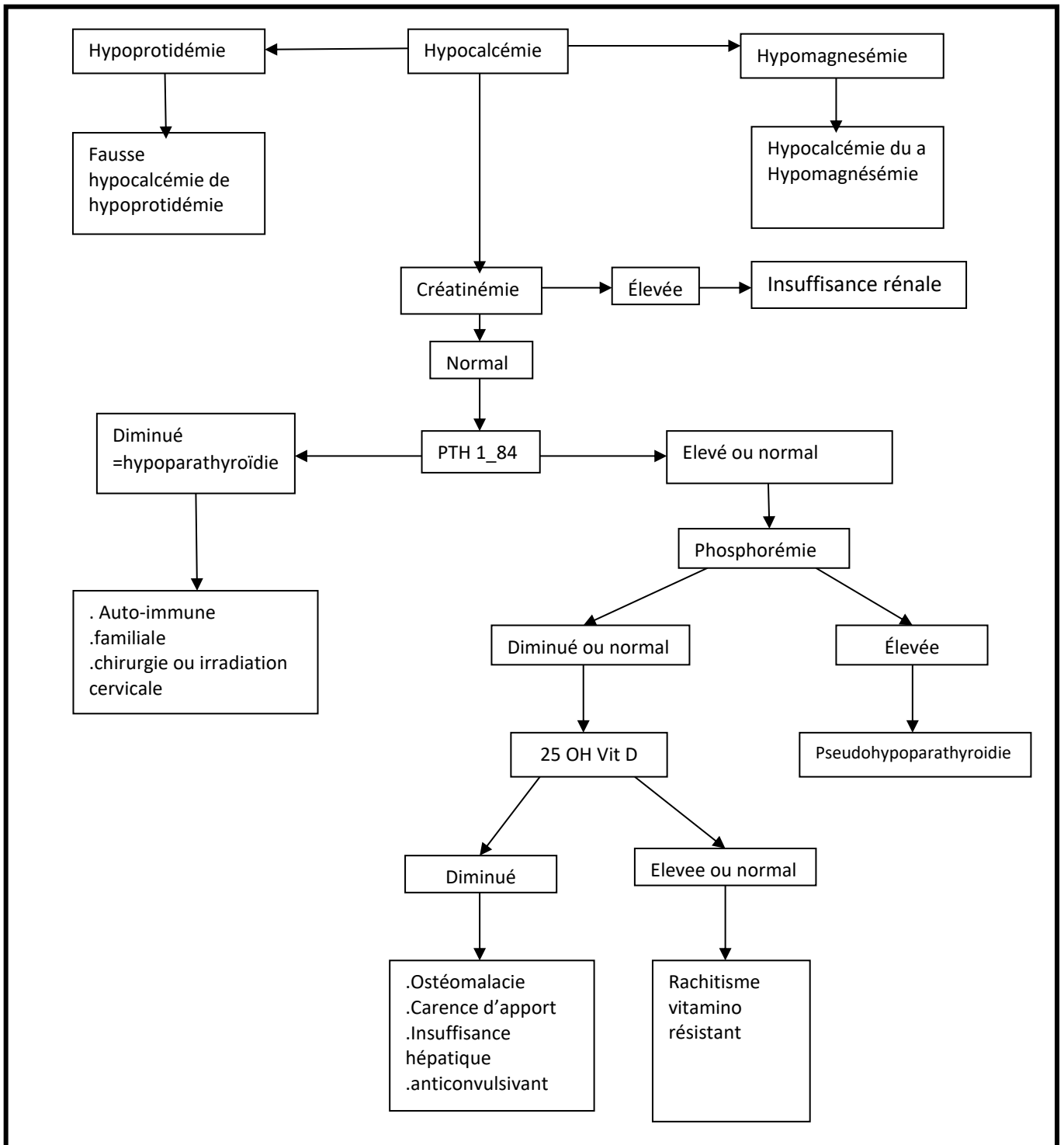


Figure 21 (3) : Démarche diagnostique devant une hypocalcémie

VI. Prise en charge thérapeutique :

La décision thérapeutique dépend de la sévérité et rapidité d'installation de l'hypocalcémie et de La tolérance clinique :

a-But : Traiter les symptômes et éviter les complications

b- Moyens :

-Alimentation riche en Calcium : produits laitiers, choux, anchois...

-Supplémentations calciques : sels de calcium :

a) Voie orale :

-Carbonate de Ca / Carbonate de calcium et Gluconate de calcium

b) Voie veineuse (IV très lente) :

-Gluconate de Calcium à 10% : 22,4mmol soit 894 mg pour 100 mL en ampoules de 10 mL

-Chlorure de calcium à 10 % : 45,6 mmol soit 1830 mg pour 100 mL en ampoules de 10 ou 30 mL.

-Glubionate de calcium à 10 % : ampoules de 10 ml

-Les métabolites actifs de la vit D :

- 1-25(OH)2D3 : calcitriol (DCI)

-1α OH vit D3 : alpha calcidiol

- Ergo calciférol (vitamine D2)

- Vitamine D3 (cholécalférol)

- 25 hydroxylée (calcifédiol)

- Associations fixes :

Exemple : Cacit vit D3 cp (500 mg Ca+ 400ui cholécalférol) (1000 mg Ca+ 880 ui cholécalférol)

- Supplémentation en magnésium : en cas d'hypomagnésémie

C/ Indications :

➔ Hypocalcémie aiguë (PEC sus-cité)

➔ Hypocalcémie chronique :

-Des apports calciques oraux + la vitamine D ou ses dérivés

-Dose quotidienne de Ca est comprise entre 1 à 2 g/j de Ca élément répartis dans la journée à distance des repas.

-Le choix du dérivé de la vitamine D dépend de la situation :

• **Carence d'apport ou de synthèse** : Vit D à dose physiologique 400 à 800 UI/j

• **Malabsorption intestinale de Ca** : doses plus ↑ 50000 à 100000 UI

• **Déficit d'hydroxylation hépatique de vit D** : 25(OH) vit D (1 à 5 µg/J)

• **Déficit de l'hydroxylation rénale de la 25(OH) vit D** : 1,25 (OH) 2 vit D 0,5 à 1µg/j ou 1α OH vit D 1 à 1,5 µg/j

-**En cas d'hypoparathyroïdie** : une substitution du déficit de PTH sera envisageable par la PTH recombinante en voie *sous* cutanée.

-**Pseudo-hypoparathyroïdie** : Dérivé 1 alpha hydroxylé + apport calcique selon les besoins avec surveillance de la calciurie.

-**L'hypocalcémie hypercalciurique familiale** :

-Le traitement de l'hypercalciurie : repose sur des mesures diététiques (régime pauvre en protides, sucres rapides et hyposodé) et en 2^{ème} intention les diurétiques thiasidiques (hydrochlorothiazide à la dose de 1 à 2mg/kg/j).

D/ Surveillance :

➤ **Clinique + Biologique :**

Objectifs atteints : 3 – 6 mois et Calciurie /an.

➤ Dans tous les cas, le traitement doit être adapté pour maintenir :

- le patient asymptomatique + calcémie modérément ↓ ou dans les valeurs basses de la normale.
- calciurie < 260 mg/24h afin d'éviter risques lithiase rénale, néphrocalcinose et insuffisance rénale.

Conclusion :

- L'hypocalcémie : Situation relativement fréquente aux urgences.
- L'objectif thérapeutique n'est pas la normalisation immédiate de la calcémie mais la disparition des signes de gravité sans négliger la PEC étiologique.

Conduite à tenir devant une hypercalcémie :

I-Introduction :

- L'hypercalcémie est une pathologie fréquente, souvent asymptomatique ++
- L'hypercalcémie est une urgence métabolique qui met en jeu le pronostic vital par son retentissement cardiaque

II-Diagnostic positif biologique :

- Affirmé si calcémie corrigée $>105\text{mg/l}$ ou $2,63\text{ mmol/l}$,
- $\text{Ca corrigé} = (40 - \text{Albuminémie (g/l)}) \times 0,8 + \text{Ca total (mg/l)}$
- Doit être vérifiée sur 3 dosages successifs de calcémies corrigées.
- Mieux, si disponible : Ca ionisé $> 52\text{ mg/l}$ ou $1,40\text{ mmol/l}$

- On peut classer l'hypercalcémie en 3 classes selon le taux et les signes cliniques accompagnateurs :

Hypercalcémie légère	$<3\text{ mmol/l}$, soit $< 120\text{mg/l}$.
Hypercalcémie modérée	$3 - 3,5\text{ mmol/l}$, entre 120 et 140mg/l.
Hypercalcémie sévère	$> 3,5\text{ mmol/l}$, soit $>140\text{mg/l}$, ou $> 3\text{mmol}$ (120 mg) + symptômes,

→Éliminer les fausses hypercalcémies :

- ❖ Albuminémie élevée : Déshydratation, myélome multiple
- ❖ Alcalose métabolique: Ions H^+ entre en compétition avec ions Ca^{2+} pour se lier avec l'albumine
- ❖ Pose prolongée du garrot
- ❖ Tube de prélèvement resté plusieurs heures avant le dosage

→Signes cliniques d'une hypercalcémie :

- ❖ Hypercalcémie asymptomatique : 40 % des hypercalcémies (découverte fortuite)
- ❖ Hypercalcémie symptomatique :

-*Clinique très variée* d'autant plus sévères et fréquents que l'hypercalcémie est d'installation rapide et/ou que son taux est élevé :

✓ Hypercalcémie Aigue :

Manifestation neuropsychiques et musculaires Souvent 1 ^{er} symptômes	<u>Psychiques</u> Asthénie, trouble de l'humeur, dépression, céphalées, pertes de mémoire, somnolence, état torpeur, voir coma <u>Neurologiques et musculaires</u> Fatigue, faiblesse musculaire, hyporéflexie, voire aréflexie et paralysie

Manifestation gastro-intestinales Une fois/deux	Constipation, anorexie, vomissement, douleurs abdominales, Rarement pancréatite aigüe,
Manifestation urinaires et rénales	SPP dans 20% de cas (effet antagoniste du Ca ⁺ pr ADH: par Inh grad CM), lithiase, colique néphrétique, hématuries, IR
Manifestation cardiaque 1/4 de cas	HTA, QTc raccourci, onde T aplatie, TR: BAV1er, des EV, FV
Autres manifestations	Amaigrissement + déshydratation 30%, Fièvre Calcifications métastatiques (dépôts d'hydroxyapatiques)

✓ **Hypercalcémie chronique :**

Lithiases rénales	surtout secondaires à une hyperparathyroïdie primaire et à une hypercalcémie prolongée
Insuffisance rénale chronique	hypercalciurie prolongée avec dépôts tubulo-interstitiels de calcium (néphrocalcinose)
Troubles cardio-vasculaires	dépôts calciques dans les artères coronaires, les valves et les fibres myocardiques.

II-Diagnostic étiologique :

- ✓ L'histoire clinique, les signes associés, l'examen clinique, les traitements en cours orientent le diagnostic étiologique
- ✓ L'orientation du diagnostic étiologique repose d'abord sur le dosage de la parathormone (PTH) (+++).

a-Biologie :

Bilan de 1^{er} Intention:

- ❖ Parathormone PTH,
- ❖ Phosphoremie
- ❖ Calciurie de 24 heures,
- ❖ Vitamine D

Bilan de 2^{ème} intention :

- ❖ PTH-rp (si PTH normal ou abaissé avec phosphorémie basse)
- ❖ 1-25 (OH) vitamineD (calcitriol)
- ❖ Urée, créatinine, ionogramme (Kaliémie), hémocrite (signe biologique de gravité)

Autres examens: pour rechercher une étiologie en fonction de l'orientation clinique

- ❖ NFS,
- ❖ Bilan inflammatoire (VS, CRP),
- ❖ Ionogramme sanguin,
- ❖ Electrophorèse avec immunofixation des protéines sériques et urinaires,
- ❖ Calcitonine, dérivés méthoxylés (NEM)
- ❖ TSH et autres.

b-Imagerie :

- ❖ Échographie: cervicale, abdomino-pelvienne,
- ❖ Radiographies osseuses (bassin, crâne, mains),
- ❖ Radiographie du thorax, AUSP
- ❖ Scintigraphie osseuse et autres seront discutés en fonction des points d'appel clinique et de l'orientation étiologique.
- ❖ TDM CTAP,

C-Etiologies :

- Les deux étiologies dominantes sont l'hyperparathyroïdie primaire (55 %) et les pathologies néoplasiques (30 %), les autres étiologies ne représentant que 15 % des cas :

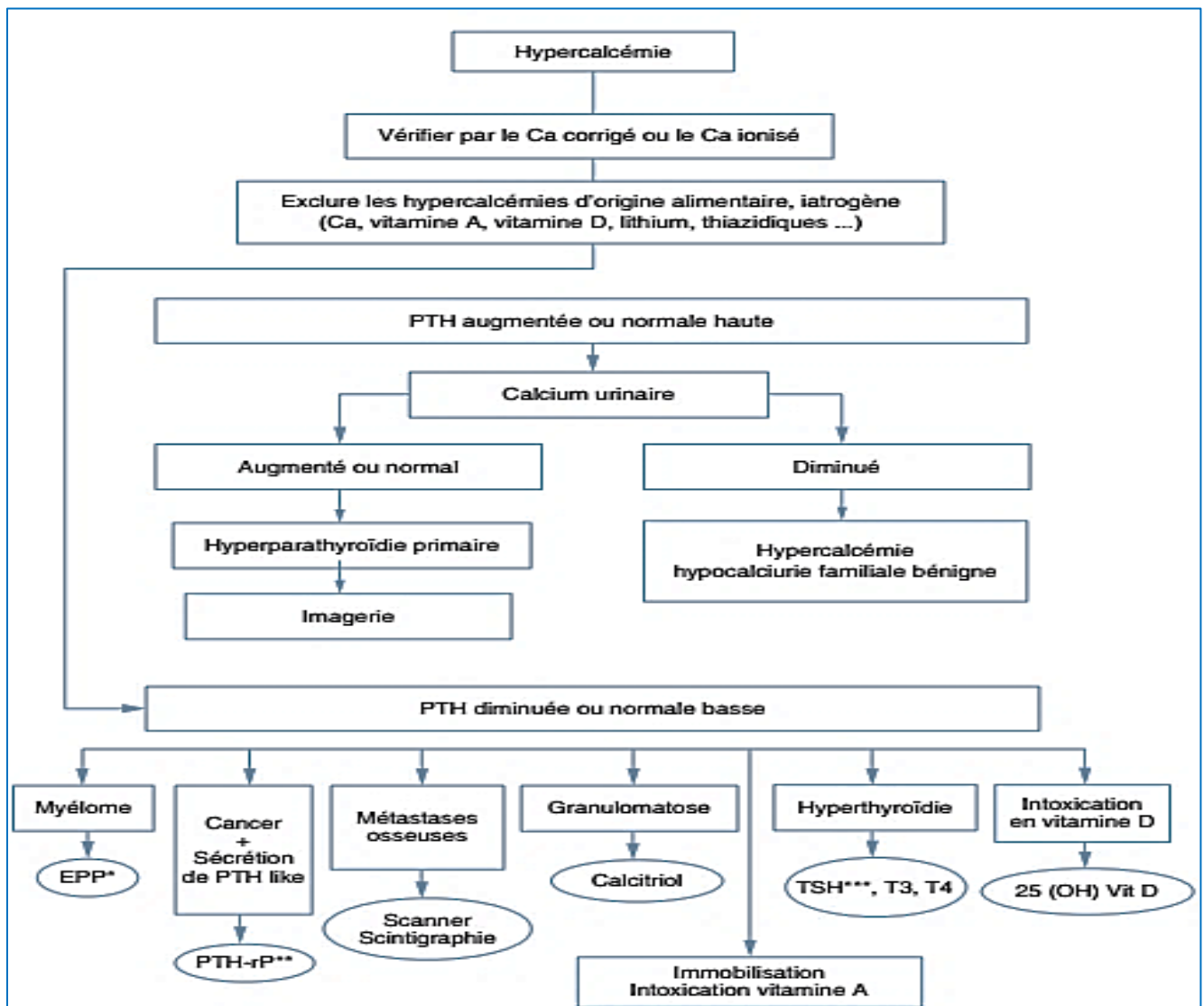


Figure 22 (8) : Bilan d'orientation étiologique d'une hypercalcémie (*EPP : Electrophorèse des protéines; **PTH-rP : PTH related peptide)

Dosages	HPT1	Métastases ostéophiles	Humorale maligne	Granulomes lymphomes
Calcémie	↗ ↗	↗ ↗	↗ ↗	↗
Phosphatémie	↘ ↘	↗ ↗	N(↗)	N(↗)
PTH	↗ ↗	N(↘)	N	N
1,25(OH)2D3	/	/	/	↗ ↗
PTHrP	/	/	↗ (N)	N
N : normal ; augmenté : ↗ ; diminué : ↘				

Tableau 36 : Principales caractéristiques des hypercalcémies par hyperparathyroïdie primaire ou secondaire à des métastases des cancers ostéophiles ou d'origine humorale maligne

III-Prise en charge thérapeutique :

1-But :

- Diminuer l'absorption intestinale
- Augmenter l'excrétion urinaire et Inhiber la résorption osseuse.

2-Moyens :

❖ Mesures générales:

- **Réhydratation** : 3 à 6 l/24h par de SS9% ou associé à l'eau de robiné par voie orale (pas d'eau minérale : riche en calcium),
- **Diurétiques de l'anse** : Lasilix 20-40 mg/24h on peut aller jusqu'à 80-100mg,
- **Exclusion des médicaments hypercalcémiants**

❖ Traitements spécifiques:

- **Calcitonines** : 4 à 8µg/kg en IV toutes les 6 à 8 Délai d'effet 2 à 6 h.
- **Biphosphonates** :
 - 1re génération : Etidronate : 7,5 mg/kg en plusieurs injection.
 - 2e génération : Clodronate, pamidronate : unique IV sur 1 à 4 h: 30 mg à 90 mg en fonction de Ca⁺
 - 3e génération : zolendronate : une injection sur 15 mn de 4 à 8 mg en IV dans 100 cc du SS ou SG délai d'effet prolongé sur presque 1 an.

❖ Autres :

- **Corticoïdes** : Hydrocortisone 200 à 300 mg en IV pendant 3 à 5 jours ou prednisone : 20 à 40mg/j, pendant 3 à 5 jours
- **Plicamycine** : 25 g/kg par voie intraveineuse en 4 à 6 heures
- **Nitrate de gallium** :
- **Traitements à venir** : Calcimimétiques (active le récepteur au calcium en augmentant sa sensibilité au calcium extracellulaire) :30 à 90 mg deux à trois fois par 24 heures.
- **Dénosumab** : 60 mg toutes les quatre semaines,
- **Épuration extrarénale**
- **Traitement étiologique**

3-Indications :

a-Hypercalcémie parathyroïdienne:

-Traitement médical en attendant la chirurgie ou en cas de CI à la chirurgie :

- Mesures générales
- Calcitonines,
- Biphosphonate,
- Si insuffisance rénale et Chirurgie loin : Calcimimétiques
- EER si signe de défaillance viscérale

-Para-thyroïdectomie si pas de contre-indication

b-Hypercalcémie extra-parathyroïdienne:

-Traitement médical :

- Mesures générales
- Calcitonines,
- Biphosphonate,
- Corticoïdes si maladies granulomateuses, intoxication par vitamine D, lymphomes, myélomes
- EER si signe de défaillance viscérale
- Traitement de l'endocrinopathie

-Chirurgie et/ou chimio radiothérapie si pas de contre-indication

Conclusion :

- Affirmer une hypercalcémie est facile en répétant le simple dosage de la calcémie totale.
- Les étiologies des hypercalcémies sont multiples
- Le diagnostic étiologique peut être orienté par le contexte clinique.

Bibliographie :

1. Lespessailles É. Méthodes d'exploration du métabolisme phosphocalcique et du remodelage osseux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-002-C-10, 2009.
2. Souberbielle J.-C., Courbebaisse M. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-358-A-10, 2009
3. Lienhardt-Roussie A, Tauveron I. Hypocalcémie. Med Clin Endocrinol Diab 2009 ; 38 : 35–40.
4. Shoback D. Hypoparathyroidism. N Engl J Med 2008 ; 359 : 391–403. Strom TM, Juppner H. PHEX, FG23, DMP1 and beyond. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008 ; 17 : 357–362.
5. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism..J Clin Endocrinol Metab. 2020 Jun 1;105(6):1722-36
6. Marcocci C, Cetani P. Primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 2011 ; 365 : 2389–2397.
7. Insogna KL .Primary Hyperparathyroidism. .N Engl J Med. 2018 Sep 13;379(11):1050-1059.
8. Vieillard MH, Gerot-Legroux I, Cortet B. Hypercalcémie de l'adulte. EMC Appareil locomoteur 2009 ; 14002-E-10-2009
9. Hypercalcaemia - presentation and management .Turner JJO.Clin Med (Lond). 2017 Jun;17(3):270-273.
10. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani. The diagnosis and management of hypercalcaemia.C.BMJ. 2015 Jun 2;350:h2723.
11. Dellay B, Groth M Emergency Management of Malignancy-Associated Hypercalcemia..Adv Emerg Nurs J. 2016 Jan-Mar;38(1):15-25; quiz E1

VII-Les affections pluri-endocriniennes

Les néoplasies endocriniennes multiples

I-Introduction :

-Les néoplasies endocriniennes multiples (NEM) = affections héréditaires de TAD caractérisées, chez un même sujet, par l'apparition d'un processus prolifératif hyperplasique ou tumoral, bénin ou malin, d'au moins deux glandes endocrines.

II-Les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 :

1-Introduction :

- **NEM1** : Syndrome héréditaire rare, lié à mutation du gène MEN1 situé sur le bras long du chromosome 11
- Il prédispose au développement de lésions hyperplasiques et tumorales des glandes endocrines et des cellules endocrines diffus du thymus et des bronches.
- **Pronostic lié au risque métastatique des tumeurs +++**

2-Diagnostic positif :

- Les atteintes prédominantes concernent : les parathyroïdes, le pancréas, l'hypophyse , les autres sont plus rares :

a-Critères diagnostiques :

****Lésions majeures : critères de Gubbio (1999) (citées par ordre de fréquence) :**

La NEM1 est évoquée quand 2 des conditions suivantes sont présentes :

- + Hyperparathyroïdie primaire** avec hyperplasie pluri-glandulaire et/ou adénome et/ou récurrence d'hyperparathyroïdie primaire opérée
- + Tumeurs endocrines duodénales et/ou pancréatiques**, fonctionnelles ou non fonctionnelles
- + Tumeurs de l'antéhypophyse** fonctionnelles ou non fonctionnelles
- + Tumeurs endocrines de la corticosurrénale** avec ou non hyperplasie, fonctionnelles ou non fonctionnelles
- + Tumeurs endocrines à localisation thymique et /ou bronchique**
- + Un apparenté au 1^{er} degré atteint d'au moins une des lésions cardinales sus-citées**

****Situations cliniques dites 'atypiques' : variantes de NEM1 : Fréquentes**

- ✚ **Atteintes endocrines associées familiales :** Présence d'une lésion majeure chez le propositus et une autre chez un apparenté.
- ✚ **Atteintes endocrines isolées familiales :** La pathologie est familiale mais une lésionnelle et concerne le même secteur anatomique chez tous les patients : HPT familiale isolée, tumeur hypophysaires familiales isolées, + rare : Adénome de Conn
- ✚ **Atteintes endocrines isolées et sporadiques du sujet jeune < 50 ans :** C'est surtout : HPTP, Tumeurs duodénales et/ou pancréatiques...

****Lésions mineures :** ne font pas partie du cadre Diagnostique ; mais ont une valeur en cas de doute :

- Lésions cutanées prolifératives
- Tumeurs gliales
- Sarcomes des tissus mous ou tumeurs conjonctives

b-Description et exploration des atteintes lésionnelles :

✚ **Hyperparathyroïdie primaire: (95 - 100%) :**

- 1ère manifestation des NEM1 chez la majorité des patients
- Age d'apparition: 10-20 ans (avant 60 ans)
- Souvent asymptomatique de découverte fortuite ++

➔ **Exploration :**

- **Biologique :** PTH ↑ inadaptée à la calcémie (N ou ↑)
- **Topographique :** Echographie cervicale +/- Scintigraphie au Sesta-MIBI +/- TDM thoracique

➔ **Anatomopathologie:** Hyperplasie parathyroïdienne diffuse (70%) adénomes parathyroïdiens multiples (30%).

✚ **Tumeurs endocrines-duodéno-pancréatiques:(50%)**

- **Tumeurs non fonctionnelles :** Les plus fréquentes **pancréatiques ++**

Cliniquement : Symptômes tumoraux : Coliques hépatiques, ictère, Amaigrissement...

➔ **Exploration :**

- **Biologie :** ↑ de la chromogranine A (non spécifique)
- **Morphologie :** TDM, Echo-endoscopie, Octréoscan

- **Tumeurs fonctionnelles :**

* **Gastrinomes :**

- Souvent localisée au niveau du duodénum, multiples, récidivants, de type malin (> 50 %)
- Métastases ganglionnaires ou hépatique++
- Leur évolutivité est variable

-Clinique :

* **Syndrome Zollinger Elisson :** Ulcérations duodénales multiples, diffuses, récidivantes cicatrisant s/s IPP d'où un retard diagnostique++

* Reflux gastro-œsophagien + œsophagite sévère

* Diarrhée chronique disparaît s/s IPP: Signe très évocateur

* Formes évoluées: Vomissements+ amaigrissement voire Complications: perforation, hémorragie.

➔ **Exploration :**

-**Biologique** : Paraclinique : ↑ de la Gastrinémie basale et du Débit d'acide gastrique

-**Morphologique** : Echo-endoscopie, FOGD, Scintigraphie, Octréoscan.

* **Insulinomes: 20%**

- **Lésions multifocales : association au NEM1+++**

- Corps et queue pancréas, +/- associée au gastrinome ou tumeur non fonctionnelle

-**Clinique** : latents, asymptomatiques ou responsables d'hypoglycémie organique d'aggravation progressive

-Rarement métastatique

➔ **Exploration :**

-**Biologie** : ↑ de l'insulinémie et du peptide C

-**Morphologie** : Echo-endoscopie, Scintigraphie à l'Ocreoscan

==>En présence d'un insulinome isolé, hors contexte personnel ou familial de NEM I, seul sera systématique le bilan phosphocalcique, éventuelle PTH

* **Les autres tumeurs pancréatiques** : Rares 1%, de mauvais Pc

-**Glucagonome** : Diabète insulino-dépendant + **érythème migrateur nécrosant**+/- stomatite, glossite et diarrhée

-**Vipomes**: => Diarrhée liquidienne +/- hypokaliémie : « choléra pancréatique » + Risque déshydratation.

➔**Exploration** : ↑ de ces peptides, écho-endoscopie, scintigraphie à l'octréotide

➔ **En résumé :**

Principales sécrétions hormonales	Nom du syndrome sécrétoires correspondant	Clinique	Siège le plus fréquent	Dosage
Sérotonine	Sd carcinoïde	Diarrhée motrice, flush, Cardiopathie droite	Iléon, bronche	5 HIAA de 24h
Insuline	Insulinome	Triade de Whipple Prise de poids	Pancréas	Insulinémie Peptide C
Glucagon	Glucagonome	Erythème nécrolytique migrateur Cachexie	Pancréas	Glucagon
Gastrine	Gastrinome	SZE: UGD récidivants Diarrhées volumogénique	Duodénum, Pancréas	Gastrine Test à la sécrétine
VIP	Vipome	Diarrhée hydrique Flush, Diabète	Pancréas, Phéo	VIP
Non sécrétant	Sd tumoral	Sx compression/masse/...		Cg A

Tableau 37 : Les principales syndromes sécrétoires des tumeurs endocrino-pancréatiques

+ Tumeurs hypophysaires : (10 %)

- Rarement révélatrices d'une NEM I.
- Adénome à prolactines ++
- Souvent macro-adénomes invasifs ++

→ Exploration :

- **Biologique**: Prolactine et IGF-1++, FLU, Hypophysiogramme complet
- **Morphologique** : IRM hypophysaire+ FO+ CV

+ Tumeurs cortico-surréaliennes : 20 % à 30 %

- Souvent adénomes fonctionnels ou non fonctionnels et hyperplasie (nodulaires ou non).
- Rarement : adénome de Conn, Cortico-surrénales malins ou Phéochromocytome (< 0,5%)
- le plus souvent non fonctionnelles => de découverte fortuite.

→ Exploration :

- **Biologique** : ↑ DM urinaires
↑ CLU + test de freinage minute
↑ RAR (↑ de l'Aldostérone / ↓ de la rénine) +/- hypokaliémie+
- **Morphologique** : TDM abdomino-pelvienne: 1^e intention

+ Tumeurs du Thymus et des Bronches: 5 à 10%

- **Tumeurs Thymiques** : homme ++, Potentiellement malin, responsable de **Syndrome carcinoïde**: Diarrhée (selles post prandiales, impérieuses, peu abondantes), douleurs abdominales ; flush, téléangiectasies, cardiopathie, dermatite..

-

- **Tumeurs Broncho-pulmonaire** : ♀++, Bon Pc, Asymptomatique,

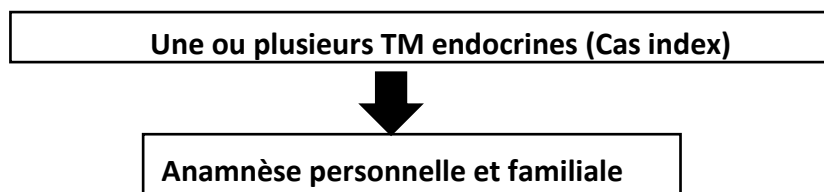
→ Exploration : TDM thoracique et scintigraphie à Octréoscan

+ Lésions mineures:

- Fibromes, angio-fibromes de la face, Collagénomes
- Lipomes s/s cutanés ou viscéraux (5 à 35%)
- Lentiginose diffuse : Lésion mélanocytaire maculaire, papules gingivales + Mélanome/ Naevus
- Tumeurs méningées (<5%) : Ependymome, Méningiomes ; Sarcomes tissus mous ou tumeurs conjonctives ..

3-Dépistage génétique de la NEM1 :

a-Indication principales :



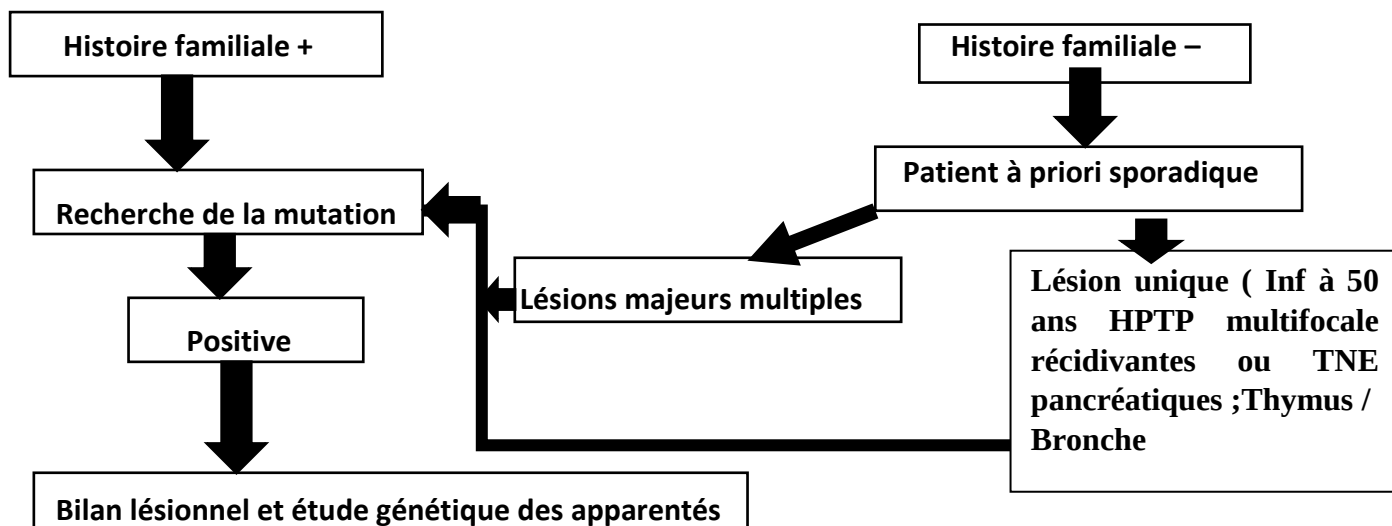


Figure 23 (5) : Dépistage génétique de la NEM 1

➔ **Autres** : situations familiales de TNE isolées (HPT, Tm hypophysaires ; Tm surrénalienne)

b-Modalités d'étude génétique :

- Enquête génétique +++ intéressant le Cas index et apparentés (1^e et 2^e degré)
- Arbre généalogique ++ : Élément-clé du diagnostic
- Information et signature d'un **consentement éclairé obligatoire**
- Analyse génétique: Séquençage complet des 10 exons

4-Prise en charge thérapeutique :

- ✓ Complexe, adaptée à chaque patient.
- ✓ Equipe spécialisée multidisciplinaire

Pathologie	Traitement
HPTP	Chirurgie : Parathyroïdectomie subtotale +++ ; Parathyroïdectomie totale + Cryopréservation d'un fragment glandulaire pour greffe sur muscle de l'avant-bras ➔ Si persistance HPT ou récurrence : Calcimimétiques++

Tumeurs neuro-endocrines duodéno- pancréatiques	*Gastrinomes : ==>Syndrome de Zollinger-Ellison : - Traitement médical /IPP à fortes doses. => Duodénotomie + Enucléation ou résection de la Tm pancréatiques ➔ il faut Eviter DPC et pancréatectomies totales : morbidité et mortalité ++ *Insulinomes : - Traitement médical en préopératoire pour contrôler les hypoglycémies : Sérum glucosé, Diazoxide (proglycem), Analogues de la somatostatine - Traitement chirurgical +++ : PCD + énucléation des tumeur de la tête *Tumeurs non fonctionnelles : attitude controversée : Chirurgie d'emblée ou si Tm> 2 cm ou évolutive
Tumeurs hypophysaires	-Traitement dépend de la nature de l'hypersécrétion et du volume tumoral (Cf chapitre : Syndrome tumoral hypophysaire)
Tumeurs Cortico-surréaliennes	-Attitude thérapeutique = Incidentalome surrénalien ==>Exérèse chirurgicale si : Hypersécrétion hormonale ou suspicion de malignité ==>Si abstention : Surveillance régulière et surrénalectomie si évolutivité NB: Chirurgie du pancréas et surrénale en un seul temps
TNE thymus / bronches	-Traitement chirurgical+/- chimiothérapie ou radiothérapie -Si signes d'hypersécrétion hormonale : Analogues somatostatines ou Interféron en cours d'évaluation ...

5- Suivi :

-Recommandations pour le suivi d'une NEM1 :

🚦 Dépistage des localisations :

- Détermination annuelle de la calcémie et de la PTH
- Mesure annuelle de PRL et IGF-1
- IRM hypophysaire tous les 3 ou 4 ans
- Détermination annuelle de glycémie, chromogranine A, gastrine, glucagon, éventuellement du VIP, PP
- TDM ou IRM abdominales et thoraciques tous les 2 ou 3 ans

III- Les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 :

1-Introduction :

- La **NEM2** est liée à une anomalie moléculaire du **proto-oncogène RET**.
- 3 variantes phénotypiques qui ont pour constante la **présence d'un CMT : NEM2A, NEM2B, CMT familial isolé**
- Traitement essentiellement chirurgical++

2-Manifestations cliniques :

Phénotype	Manifestations cliniques	Pourcentages
NEM2A	Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) Phéochromocytome Hyperparathyroïdie Notalgia	100% 8-60% 5-20% 20%
NEM2B	CMT Phéochromocytome Morphotype marfanoïde Ganglioneuromatose cutanée, sous muqueuse et digestive	100% 50%
CMT familial	CMT	100%

Tableau 38 (6) : Atteintes endocriniennes et générales dans les NEM2

a-Cancer médullaire (CMT) :

- Le CMT est généralement la 1^{re} manifestation clinique des NEM2.
- **Dans la NEM2A** : Peut être présent dès le plus jeune âge (avant 10 ans).
- **Dans la NEM2B** : Le CMT est agressif, de développement précoce en post natal, quasi constant à l'âge de 2 ans

→Circonstances de découverte :

- **Il s'agit en général d'un nodule thyroïdien** d'apparence isolée, parfois d'un nodule dominant dans une thyroïde multi-nodulaire, dur, irrégulier, fixe, sensible à la palpation ; Siège à l'union des tiers supérieur et moyen du lobe.
- **Présence d'adénopathies cervicales.**
- **Nodule hypoéchogène à l'échographie cervicale, hypofixant à la scintigraphie.**
- **Manifestations systémiques** : flush syndrome ; diarrhée motrice..
- **Découverte fortuite** :
 - ✓ Dosage systématique de la calcitonine (devant une pathologie thyroïdienne uni ou multi-nodulaire)
 - ✓ Dépistage par une enquête familiale.

b-Phéochromocytome :

- Rarement la première manifestation des NEM

- Asymptomatiques dans environ $\frac{2}{3}$ des cas.
- Bilatéral dans $\frac{2}{3}$ des cas d'emblée ou au décours de l'évolution.
- Une origine génétique est suspectée dans les situations suivantes :

- En cas de présence de localisations extra-surréaliennes
- En cas de phéochromocytomes bilatéraux
- Un phéochromocytome unilatéral et d'une anamnèse familiale positive pour un phéochromocytome ou un paragangliome
- Chez tout patient âgé de moins de 40 ans avec un phéochromocytome unilatéral.

C-Hyperparathyroïdie primaire :

- Souvent asymptomatique ++ : découverte avec le CMT dans 40 % des cas.
- La symptomatologie d'hypercalcémie +
- ➔ Une origine génétique est à évoquée devant :

- HPT du sujet jeune : âge inférieur à 40 ans
- Atteinte pluri-glandulaire
- Hyperplasie parathyroïdienne
- Adénome kystique
- Carcinome parathyroïdien

d-Signes associés :

❖ Dans la NEM2B :

- **Aspect marfanoïde** : aspect allongé des membres, cyphose, scoliose, hyperlaxité ligamentaire
- Un prognatisme du maxillaire inférieur avec grosses lèvres et éversion de la lèvre inférieure ;
- **Neuromes sous-cutanés et sous-muqueux** : au niveau de la langue, des lèvres et de la cornée (hypertrophie des nerfs cornéens visibles à l'examen OPH par lampe à fente).
- **Neurogangliomatose diffuse** avec déficit fonctionnel des plexus nerveux :
 - ✓ Un pseudo-syndrome de Hirschprung, pouvant générer des accidents occlusifs graves chez le jeune enfant, des troubles du transit
 - ✓ Une atteinte vésicale avec vésico-parésie, risque de rétention d'urine

❖ Dans la NEM2A :

- **Notalgia ou lichen amyloïde** = Atteinte cutanée pigmentée et prurigineuse péri scapulaire peut s'observer dès le plus jeune âge dans certaines familles.

3-Méthodes d'exploration :

a-Carcinome médullaire de la thyroïde : (Cf chapitre : les néoplasies thyroïdiennes)

❖ Bilan de confirmation :

-Dosage de la calcitonine :

- Le taux normal est inférieur à 10pg/ml.

- Une élévation de la CT de base doit toujours être confirmée par un 2^{ème} prélèvement.
- Peut-être normale en cas de tumeur de petite taille.

NB : Attention aux facteurs d'élévation de la calcitonine non liées au CMT (**Cf chapitre : exploration de la fonction thyroïde**)

-Calcitonine après test à la pentagastrine: (Cf chapitre : exploration de la fonction thyroïde)

- Indiqué si CT est pathologique mais <100 pg/ml ; Inutile si CT > 100
- Un pic de CT > 200 pg/ml a une valeur prédictive positive de 100%.

-Autres paramètres biologiques:

- **L'ACE** : témoigne d'une dédifférenciation du CMT → indicateur de mauvais pronostic.
- **La chromogranine A** : élevée dans 50% des cas de CMT.

- ❖ **Bilan d'extension** : Si taux de calcitonine de base dépasse 100 pg/mL, ou si signes de métastases locorégionales ou à distance.

-Il comprend :

- **Imagerie conventionnelle** : échographie cervicale, TDM ou IRM cervicothoracique (gg cervicaux et médiastinaux), échographie abdominale, TDM ou IRM abdominales (localisation hépatique), scintigraphie ou IRM pelvi-rachidienne+++ (osseuse).
- **Les localisations cérébrales** : rares ; non recherchées en 1^{ère} intention.
- **La laparoscopie est proposée à titre systématique par certaines équipes à la recherche de métastases hépatiques et péritonéales infracliniques.**

b- Le phéochromocytome : A rechercher systématiquement en préopératoire du Carcinome médullaire de la thyroïde.

- Diagnostic se fait sur l'↑ des DM urinaires ou plasmatiques (sensibilité de 98–100 %)
- L'imagerie surrénalienne (TDM, IRM, scintigraphie à la MIBG.) : n'est à réaliser qu'en seconde intention lorsque le dc biologique est établi pour localiser le ou les phéochromocytomes.

C-L' hyperparathyroïdie primaire :

-Hypercalcémie associée à une ↑ de la parathormone (PTH) 1–84.

NB : Les techniques d'imagerie complémentaire sont en règle inutiles puisque le diagnostic biologique d'HPT des NEM2A impose l'exploration chirurgicale des quatre parathyroïdes. Néanmoins, une imagerie préopératoire permet parfois d'identifier une localisation parathyroïdienne médiastinale.

4-Enquête génétique et dépistage familial :

a-Etude génétique : constitue le diagnostic de certitude de NEM2 :

-L'analyse moléculaire du gène RET : systématique devant tout CMT de diagnostic certain ou en présence de critères évoquant une origine génétique pour HPTP et phéochromocytome :

- **Après consentement éclairé écrit légalement obligatoire du patient.**
- **La recherche se fait sur les 7 des 21 exons du RET connus pour être le siège de mutations : exons 8, 10, 11, 13, 14, 15 et 16.**

- En L'absence de mutation :

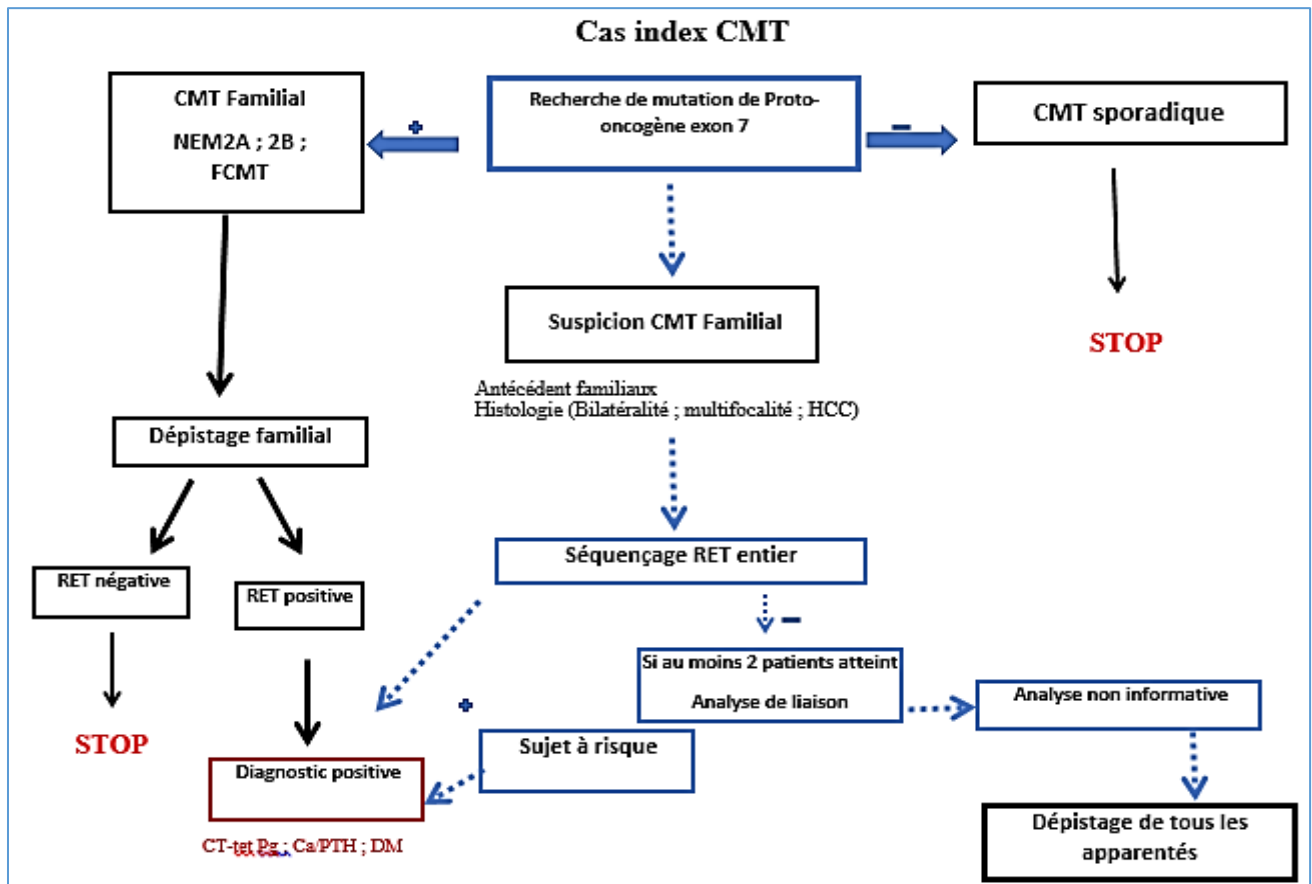


Figure 24 (4) : Dépistage familial devant un cas index CMT

2-Modalités de dépistage familial :

-Le diagnostic biologique des différentes composantes de la NEM2 recommandé comprend : un dosage annuelle de : Dérivés methoxylés Calcitonine ; PTH, Calcémie

5-Prise en charge des NEM2 : chirurgicale+++

a-Traitement du CMT :

-**Thyroïdectomie totale et curage ganglionnaire central : toujours indiqués++**

→ Curage ganglionnaire latéro-cervical homolatéral si extension macroscopique, et du côté controlatéral sain si le taux de calcitonine de base est supérieur à 200 pg / ml.

-**En présence de métastases régionales ou à distance : chirurgie moins agressive+++**

-**Après la chirurgie :** La L-thyroxine doit être administrée à dose substitutive plutôt que suppressive.

→ **Recherche de récurrence :** La surveillance biologique du CMT repose sur le dosage de la calcitonine à une semaine, à 6 semaines puis annuellement pendant 5 ans.

-**Si le taux d'ACE est pathologique en préopératoire :** contrôler 6 sem après l'intervention.

➔ **En cas de maladie résiduelle :**

***Loco-régionale** : la reprise chirurgicale est indiquée si le taux de CT est élevé (> 100 pg/ml) et si la chirurgie initiale a été incomplète .

****En cas d'adénopathies cervicales et/ou médiastinales persistantes** : un complément de curage par cervicotomie et éventuellement sternotomie est préconisé et la reprise chirurgicale est discutée au cas par cas vu ses résultats médiocres.

*** **Métastases à distance** : pas de reprise chirurgicale et discussion multidisciplinaire.

b-Traitement de l'HPT :

-Résection sélective des parathyroïdes adénomateuses et/ou hyperplasiques après exploration chirurgicale (cervicotomie exploratrice) complète de toutes les parathyroïdes.

****Suivi : Dosage de Calcium ; Phosphore, PTH annuellement pour détecter une éventuelle récidive**

C-Traitement du phéochromocytome : surrénalectomie bilatérale d'emblée si atteinte bilatérale et unilatérale si phéochromocytome unilatéral.

****Suivi :**

-La surveillance stricte pendant 3 jr avec contrôle : TA, Pouls, masse sanguine, Glycémie

-Mesure de la TA+ Dosage des DM (urinaires) à une semaine, à 3mois ,6mois puis annuellement pendant 5 ans.

Conclusion :

-NEM = affection présentant un Polymorphisme clinique

-PEC multidisciplinaire+++, Pc lié au potentiel métastatique des TNE

-Suivi au long court du propositus et des apparentés porteurs de la mutation+++

Les polyendocrinopathies auto-immunes

I-Introduction :

Définition : coexistence d'au moins 2 déficits endocriniens liés à un mécanisme auto-immun avec, parfois, une maladie auto-immune non endocrinienne associée.

— On distingue les polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 et 2

NB : Le terme de polyendocrinopathies auto-immunes est imparfait ; ces situations affectent aussi d'autres organes ou tissus

II-Polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 (ou syndrome APECED) :

- Situation rare, à début pédiatrique (Souvent avant l'âge de 7 ans)
- Atteinte mono-génique à transmission AR déterminé par des mutations du gène AIRE situé sur le chromosome 21

a-Clinique :

-Le diagnostic est évoqué devant :

-Soit deux des trois critères majeurs (triade de WHITAKER) :

- + Candidose : parfois limitée, souvent sévère ordinairement sensible aux antimycosiques, mais souvent pénible et récidivante
- + Hypoparathyroïdie (Souvent avant l'âge de 10 ans)
- + Insuffisance surrénale

-Soit un des trois critères chez un sujet apparenté

-Autres atteintes endocriniennes possible :

- ◆ L'hypogonadisme: prédomine dans le sexe F, il s'agit d'une IOP.
- ◆ L'hypophysite AI: souvent dissociée, se manifeste sous forme d'une insuffisance somatotrope.
- ◆ Les thyroïdites AI
- ◆ Le diabète sucré type 1

-Atteintes viscérales auto-immunes non endocriniennes :

- ◆ Hépatite AI (5 à 36 % des cas): peut mettre en jeu le PC vital / hépatite fulminante
- ◆ Vitiligo, Pelade, Maladie de Biermer
- ◆ Malabsorption intestinale /candidose digestive, mie coeliaque, Ice pancréatique externe
- ◆ Dystrophie ectodermique : kérato-conjonctivite, iridocyclite, cataracte, hypoplasie de l'émail- dentaire

-Autres manifestations : atrophie splénique, néphrite tubulo-interstitielle, atteinte ostéo-articulaire (PR), anémie hémolytique auto-immune.....

b-Évaluation immunologique :

- + Diversité d'auto-anticorps souvent précessive de l'apparition clinique des atteintes viscérales.
- + Les auto-antigènes impliqués et les auto-anticorps détectés sont fréquemment originaux :
 - Les anticorps anti-NALP5 dans les déficits parathyroïdiens
 - Les anticorps anti-21-hydroxylase
 - Les anticorps anti-GAD dans les malabsorptions
 - Les anticorps anti-KCNKG dans les atteintes bronchiolaires.
 - La présence d'anticorps anti-interféron est habituelle.
 - Les anticorps contre l'interleukine 17 impliqués dans les défenses contre les mycoses

III-Polyendocrinopathies auto-immunes de type 2 :

- Affection polygénique de transmission AD à pénétrance incomplète : liaison avec le système majeur d'histocompatibilité (HLA) codé par des gènes portés par le chromosome 6.
- Une liaison forte avec certains haplotypes a été observée : DR3, DR4

1-Clinique :

- Les atteintes débutent en général à l'âge adulte (20 et 30 ans) se complètent au cours des 3e et 4e décennies
- Nette prédominance féminine

➤ Atteintes endocriniennes majeures :

- + L'insuffisance surrénalienne : manifestation initiale dans 50 % des PEA-II, elle apparaît en même temps que le diabète ou l'atteinte thyroïdienne dans 20 % des cas.
- + Les atteintes thyroïdiennes : sont soit maladie de Basedow ou thyroïdite de Hashimoto.
- + Le diabète de type 1 : apparaît souvent avant l'IS, parfois diabète type 1 lent

➤ Atteintes endocriniennes mineures :

- Hypogonadisme périphérique, plus fréquemment ovarien que testiculaire
- Une hypophysite auto-immune responsable d'une insuffisance antéhypophysaire (isolée ou dissociée) et ou d'un diabète insipide central

➤ Atteintes auto immunes non endocriniennes :

- L'alopécie, maladie de Biermer
- Moins souvent que dans PEA-I : vitiligo, myasthénie, syndrome de Goujerot-Sjögren, PR, syndrome des anticorps anti-phospholipides primitif

➔ *Les associations les plus traditionnelles sont celles de l'insuffisance surrénale et de l'hypothyroïdie (syndrome de Schmidt, ou syndrome de Carpenter lorsque coïncide aussi le diabète sucré), du diabète insulino-prive et de la maladie cœliaque.*

2-Évaluation immunologique :

-Les altérations cellulaires précèdent l'apparition des auto-anticorps circulants

Maladie	Anticorps
Thyroïdites lymphocytes	Anti-TPO (anti-Tg)
Maladie de Basedow	Antirécepteur de TSH
Diabète insulino-prive	Anti-GAD, IA2
Maladie d'Addison	Anti-21-hydroxylase
Hypogonadisme	Anti-17-hydroxylase, CYP450
Hypopituitarisme antérieur	?
Hypoparathyroïdie	Antirécepteur du calcium
Gastrite atrophique	Anticellules pariétales gastriques
Maladie cœliaque	Antitransglutaminase (sauf déficit en IgA) Anti-endomysium
Vitiligo	Antityrosinase
Alopécie	Antityrosine-hydroxylase

Tableau 38 (7) : les marqueurs immunologiques des manifestations cliniques des PEA-2

IV-Dépistage des PEA :

- **Chez les sujets atteints de PEA1-1 et chez les apparentés :** La 1ère étape consiste à l'information clinique :
 - prévenir que toute symptomatologie anormale – notamment un amaigrissement, une fatigue, des troubles digestifs, une aménorrhée, une fatigabilité.. peut procéder d'un désordre auto-immun, notamment thyroïdien, pancréatique, hypophysaire, ovarien.
- **Des déterminations biologiques sont possibles chez les sujets à haut risque à envisager par exemple annuellement ou plus rapidement en cas de difficultés cliniques :**
 - Glycémie ; TSH ; ACTH ; Gastrine..

Autres :

-Ac anti-GAD

-Acs anti-TPO

-ACs anti-21-hydroxylase ; Acs anti-transglutaminase

- **La détermination des groupes tissulaires HLA, l'initiation de médications à visée immuno-modulatrice n'apparaissent pas ordinairement justifiées.**

V-Prise en charge thérapeutique :

→Essentiellement symptomatique reposant sur une hormonothérapie substitutive :

1-PEAI 1:

-Correction des désordres métaboliques et hormonaux :

➤ Candidose cutanéomuqueuse :

Traitement par antimycosique par voie locale et générale (risque d'IS avec le nizoral)

-La vaccination anti-pneumococcique est indispensable en cas d'atrophie splénique

➤ Hypoparathyroidie :

Calcium + vitamine D par voie orale ; La voie injectable réservée aux crises aiguës d'hypocalcémie

➤ Insuffisance surrénalienne : Traitement substitutif à base d'hydrocortisone et de fludrocortisone

-L'indication de médicaments immunosuppresseurs est à discuter dans les formes sévèrement évolutives

2-PEAI2:

Correction symptomatique des déficits hormonaux :

- Hypothyroïdies : Substitution par la lévothyroxine (ordinairement 1,6 à 1,7 µg/kg/j chez l'adulte jeune)
- Maladie d'Addison : apport d'hydrocortisone et de 9-alpha-fluorohydrocortisone, éventuellement complété par la DHA chez la femme jeune.
- Le diabète sucré nécessite souvent le recours à l'insulinothérapie.
- Les IOP : THS
- La maladie cœliaque : impose un régime sans gluten
- Les gastrites atrophiques liées à la maladie de Biermer : une surveillance endoscopique digestive tous les 2 ans ; l'instauration des injections IM de cyanocobalamine (vitamine B12 = 1000 µg/mois) dès que la valeur de la vitaminémie B12 se réduit
- L'hypoparathyroïdie et l'insuffisance pituitaire nécessitent des traitements conventionnels

Conclusion :

	PEA-1	PEA-2
Fréquence	Très rare	Fréquente
Age habituel de début	Petite enfance	Adulte
Liaison génétique	Gène AIRE	Système HLA
Mode de transmission	Autosomique récessif	Autosomique dominant
Facteurs favorisants	Consanguinité	Sexe féminin
Manifestations habituelles	Triade de Whitaker : Candidose Hypoparathyroidie Insuffisance surrénale	Thyropathies AI Diabète sucré IS Insuffisance ovarienne
Autres atteintes	Vitiligo ; pelade ; malabsorption intestinale, Insuffisance hypophysaire ; atteinte sucrée ; atteinte rénale, atteinte bronchique .	Vitiligo, pelade, maladie de Biermer, maladie coeliaque ; myasthénie

Tableau 39 (7) : caractéristiques comparatives des PEA1-1 et 2

-Bibliographie :

1. Bertherat J. Syndrome de prédisposition aux tumeurs de la corticosurrénal. In : Chanson P, editor. Traité d'endocrinologie. Médecine Science– Flammarion ; 2007.
2. Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B. Néoplasie endocriniennes multiples de type 2. Ann Endocrinol (Paris) 2007 Oct ; 68(5) : 317–24.
3. Thakker RV, et al. Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012 ; 97(9) : 2990–3011.
4. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF .Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. American Thyroid Association Guidelines Task Force .Thyroid. 2009 Jun;19(6):565-612
5. Vialon M, Desailoud R, Caron P. La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 : mise au point après le congrès de l'ENETS 2019: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Development after the ENETS 2019 Congress..Ann Endocrinol (Paris). 2019 Sep;80 Suppl 1:S19-S28.
6. Raue F, Frank-Raue K.Update multiple endocrine neoplasia type 2.Fam Cancer. 2010 Sep;9(3):449-57.
7. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes : immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88 : 2983–92.
8. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. N Engl J Med 1999 Mar 18 ;340(11) : 858–68
9. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2068–79.
10. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndrome type II. Quaterly Medical Review Presse Med 2012 ; 41 : e663–70.
11. Proust-Lemoine E, Saugier-Veber P, Wémeau JL. Polyglandular autoimmune syndrome type I. Quaterly Medical Review Presse Med 2012 ; 41 : e651–62.

VIII-Les urgences en Endocrinologie

Introduction :

- Les urgences en endocrinologie, en dehors de la diabétologie, sont rares.
- Elles peuvent être gravissimes, mettant en jeu le pronostic vital et posent des problèmes diagnostiques, surtout chez les patients dont la pathologie endocrinienne n'était pas connue ou si elle est de survenue aiguë.

I-L'apoplexie hypophysaire :

1-Introduction :

- L'apoplexie hypophysaire est une complication non exceptionnelle (2 à 12 %) des adénomes hypophysaires due à la nécrose ischémique ou hémorragique de la glande hypophysaire
- Elle est souvent révélatrice, surtout dans les adénomes non fonctionnels.

II-Démarche diagnostique :

-**Souvent retardé** : 80% des apoplexies surviennent sans antécédent hypophysaire connu.

a-Tableau clinique :

- Le diagnostic peut être évoqué devant un patient présentant :

✚ Des céphalées aiguës, sévères, rétro-orbitaires ou frontales, de début brutal, persistantes malgré des antalgiques ± nausées et vomissements.

✚ Des signes neuro-ophtalmiques :

- ✓ Une atteinte de la 3^{ème} paire crânienne avec ptosis, mydriase et diminution de l'adduction du globe oculaire (1/2 des cas) ; parfois l'atteinte concerne le VI, plus rarement le IV
- ✓ Une diminution de l'acuité visuelle et du champ visuel
- ✓ Une hémianopsie bitemporale, au maximum l'atteinte peut conduire à la cécité.

- **Parfois** : raideur méningée, photophobie, fièvre ; troubles de la conscience allant d'une simple torpeur jusqu'au coma.

L'évaluation ophtalmologique est essentielle et sera répétée

b-Facteurs déclenchant :

-Histoire récente d'une chirurgie, en particulier : un pontage coronarien..

- Traumatisme crânien
- Traitement anticoagulant en particulier avec les nouveaux anticoagulants oraux
- Des explorations dynamiques pour stimulations hypophysaire ou traitement par la GnRH

c-Diagnostic positif :

L'imagerie :

- Le scanner cérébral :

- En 1ère intention, si l'adénome n'était pas connu..
- Permet d'éliminer des diagnostics différentiels : une hémorragie méningée ++
- Apoplexie hypophysaire : masse de la région sellaire hyperdense; une prise de contraste en anneau ou un niveau liquide de densité élevée

- L'Imagerie par résonance magnétique :

- ✓ Dans les 1ère heures d'une apoplexie hémorragique : d'interprétation difficile
- ✓ **Après 24 à 48 h :** Apparaît en périphérie de la selle turcique un hypersignal en T1 qui progresse de manière centripète + développement d'un hyposignal T2 hétérogène.
- ✓ **L'IRM détermine aussi l'infiltration du sinus caverneux et la compression du chiasma optique.**

Sur le plan endocrinien :

- 80 % des patients ont un déficit hypophysaire au moment du diagnostic.
- Le déficit corticotrope :** 70% des cas, peut mettre en jeu le pronostic vital, et peut être responsable d'une hypotension et ou une d'hyponatrémie, sans hyperkaliémie.

Un dosage de cortisol est à prélever en urgence et le résultat confirmera à posteriori l'insuffisance :

- ➔ Le seuil de la cortisolémie permet de confirmer un déficit généralement admis est de 15 ug/dl
- ➔ Quoique qu'il en soit, l'administration d'hydrocortisone est indispensable dès le diagnostic évoqué, sans attendre le résultat du dosage.

- Les déficits thyroïdote et gonadotrope :** leur expression clinique est plus tardive sauf s'ils préexistaient à l'apoplexie
- **Le diabète insipide :** très rare, ne se révèle parfois qu'au moment de la substitution en hydrocortisone.
- L'apoplexie hypophysaire peut s'accompagner d'une prolactinémie basse.
- Il peut exister des signes d'hypersécrétion s'il s'agit d'un adénome sécrétant.

III- Prise en charge :

- En Unité médico-chirurgicale avec neurochirurgien-endocrinologue, neuroradiologue.
- **L'objectif du traitement :** améliorer les symptômes, décompresser les structures locales et surtout les voies optiques

1-Médicale :

- Assurer la stabilité hémodynamique
- Le traitement par hydrocortisone très rapidement mis en place : **100 mg d'hémisuccinate d'hydro cortisone IV suivi par 2 à 4 mg/heure ou 50 mg toutes les 6 heures.**

2-Chirurgicale :

- **Le traitement est controversé** : L'apoplexie hypophysaire a été longtemps considérée comme une urgence chirurgicale, mais l'intervention est non dénuée de risque

- **La décompression est recommandée s'il existe des signes neuro-ophtalmologiques significatifs ou des troubles de la conscience.**

➔ Se méfier d'une association avec une hémorragie sous arachnoïdienne et certains recommandent la réalisation systématique pré-opératoire d'un angioscanner pour exclure un anévrisme intracrânien.

- **Le délai de l'intervention est discuté** : il semble que les résultats soient les mêmes si la chirurgie est faite dans **les 3 jours ou au cours de la première semaine après le début de l'apoplexie**. Par contre après une semaine, le pronostic fonctionnel est moins bon.

Conclusion :

Au total : le diagnostic d'apoplexie hypophysaire peut être difficile ; il faut savoir y penser et traiter immédiatement par glucocorticoïdes à forte dose. Le scanner au début puis l'IRM

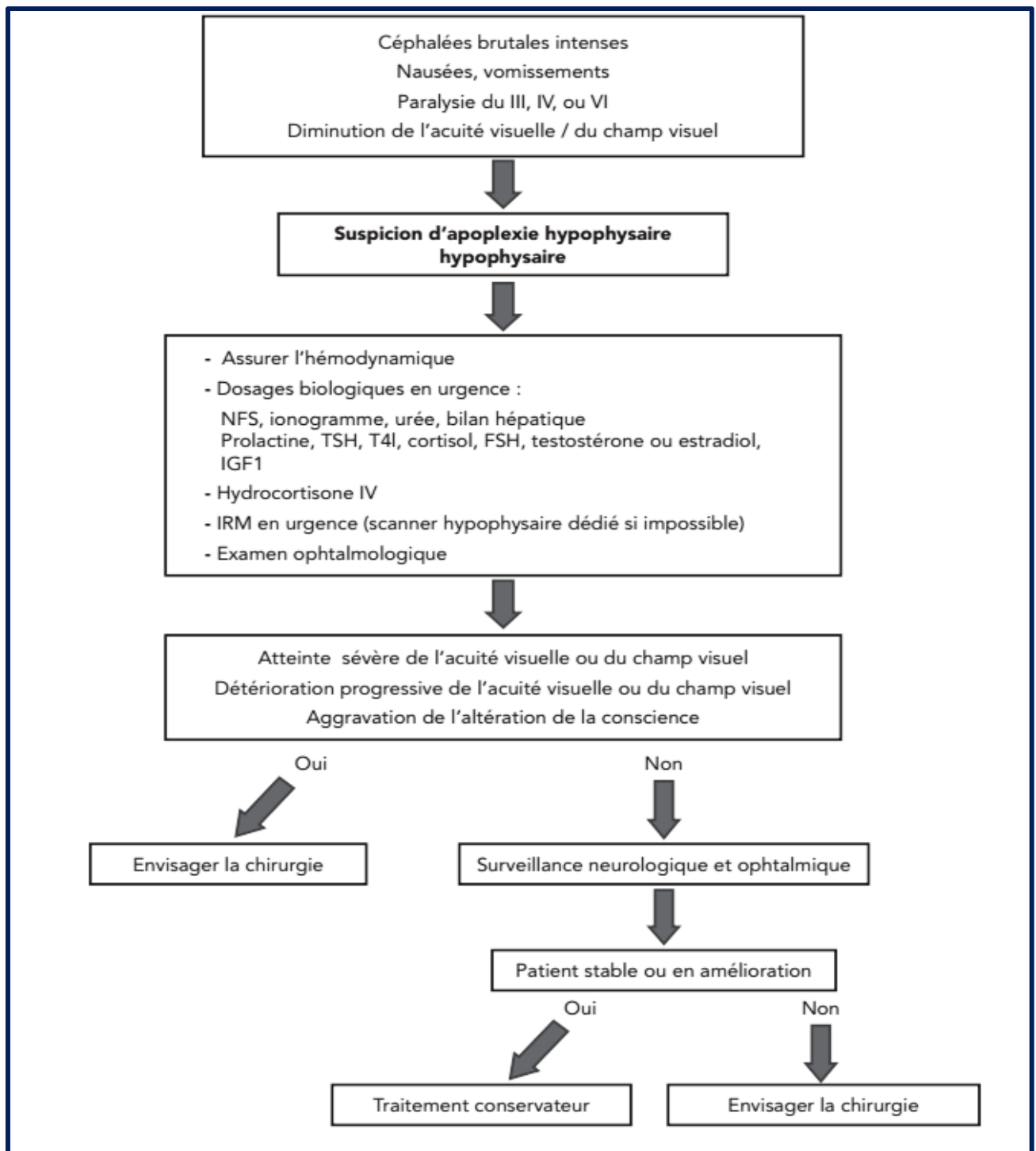


Figure 25 (6) : Arbre décisionnel devant une suspicion d'apoplexie hypophysaire

II- la crise aiguë thyrotoxique :

1-Introduction :

- **Urgence endocrinologique rare**, très grave : défaillance organique multi-viscérale
- Pronostic de la crise aiguë thyrotoxique dépend de la rapidité du diagnostic et du traitement
- La préparation des patients à la thyroïdectomie : prévalence des crises aiguës thyrotoxiques liées à la chirurgie thyroïdienne

2-Diagnostic positif :

- La plupart des cas surviennent sur une maladie de Basedow non traitée ou non contrôlée
- Elle peut être déclenchée par :
 - ❖ Une thyroïdectomie
 - ❖ Une chirurgie non thyroïdienne
 - ❖ Un traumatisme,
 - ❖ Une infection,
 - ❖ Un traitement par l'iode
 - ❖ L'ingestion d'hormones thyroïdiennes en excès
 - ❖ L'arrêt brutal d'un traitement par antithyroïdien de synthèse.
 - ❖ Certains médicaments ont été impliqués, comme le Sorafenib ou l'Ipilimumab

➔ **Le diagnostic n'est pas facile :**

- ✓ Les patients ont des manifestations exacerbées d'hyperthyroïdie.
- ✓ Une des difficultés est d'attribuer les signes soit à la thyrotoxicose, soit au facteur déclenchant.
- ✓ Il n'y a pas de marqueur biologique.

a- Les manifestations cliniques :

-**Les signes généraux** : fièvre ; altération de l'état générale.

-**Les manifestations neurologiques** : critère de gravité ++, allant d'une légère agitation, délire, psychose, léthargie à des convulsions voire coma.

-**Les signes digestifs** : Nausées, vomissements, **douleurs** abdominales sont rapportés à la faiblesse musculaire de l'œsophage, de l'estomac et du diaphragme.

-**Les manifestations cardio-vasculaires** : Tachycardie, FA ; insuffisance cardiaque....

Température	
37.2 - 37.7	5
37.8 - 38.2	10
38.3 - 38.8	15
38.9 - 39.4	20
39.4 - 39.9	25
> 40	30

Facteur favorisant	
non	0
oui	10

Signes gastro intestinaux	
Modérés (diarrhée, nausées, vomissements)	10
Sévères (ictère inexpliqué)	20

Atteinte du SNC	
Légère (agitation)	10
Modérée (Délire, psychose, léthargie sévère)	20
Sévère (Convulsions, coma)	30

Score >= 45 : diagnostic très probable	
Score 25 à 44 : diagnostic possible	
Score <25 : diagnostic éliminé	

Signes cardiovasculaires	
Tachycardie	
99-109	5
110-119	10
120-129	15
130-139	20
>140	25
Fibrillation atriale	10
Insuffisance cardiaque	
Légère	5
Modérée	10
Sévère	15

Figure 26 (10) : Le score BWPS (Burch-Wartofsky Point Scale) proposé, En 1993 pour le diagnostic de la crise aiguë thyrotoxique

b-Confirmation biologique :

- Taux élevés de T4 mais la T3 peut être normale
- Une hyperglycémie modérée est possible
- Une hypercalcémie modérée
- Des anomalies biologiques hépatiques.

c-Complications :

- La mortalité est de 10 à 30 % : ½ décès est liée à l'insuffisance cardiaque ou la défaillance multi viscérale.

3-Prise en charge :

-La prise en charge en Unité de Soins Intensifs+++

a- La prescription d'antithyroïdiens de synthèse :

-Indications :

Recommandée dans tous les cas sauf en cas de thyroïdite destructrice subaigüe ou induite par des médicaments : inefficaces ; effets secondaires +

- Le choix de l'ATS est discuté :

- ✓ Le PTU est proposé en 1ère intention
- ✓ La posologie recommandée minimale est de 60 mg/jour de Méthimazole et de 600 mg/jour de PTU, posologie qui peut être augmentée jusqu'à 100 et 1200 mg respectivement.

- **Voie d'administration** : Sonde naso-gastrique ou par voie IV sinon par voie rectale

- **En cas d'effets secondaires** : nécessitant l'arrêt des antithyroïdiens : cholestyramine est préconisée à la dose de 4 g toutes les 6 à 8 h

-Surveillance : Dosages des hormones thyroïdiennes T4 et T3

b- Le traitement par l'iode anorganique, en association avec les ATS:

- Il est largement utilisé.

→ **L'ATA recommande son administration au moins 1 heure après une dose d'ATS pour prévenir l'organification de l'iode**

- Doses très importantes (200 mg/j) : Lugol 10 gouttes / 8 heures

- L'administration peut être orale, sublinguale, rectale ou par sonde gastrique.

C- Le lithium : utilisé chez les patients allergiques à l'iode et ou aux antithyroïdiens, sous réserve de la surveillance de la lithémie.

d- Le traitement par les corticoïdes :

- Il est recommandé quelle que soit l'étiologie

- 300 mg/jour d'hydrocortisone ou 8 mg/ jour de dexaméthasone.

- Les effets secondaires seront surveillés et l'arrêt du traitement nécessite la vérification du dosage du cortisol plasmatique.

e- La plasmaphérèse :

- Elle a été utilisée mais aucune étude prospective n'a été menée.

- Piste thérapeutique à envisager si aucune amélioration clinique n'est notée

f- Autres traitements symptomatiques :

-Le traitement de la fièvre : moyens mécaniques (packs de froid) , paracétamol

- Il est indispensable de rechercher une infection associée

-Le traitement des manifestations neurologiques centrales :

- L'administration de sérum glucosé en cas d'hypoglycémie, précédée par de la vitamine B1 est systématique

-Le traitement de la tachycardie et de la fibrillation atriale :

- Bêtabloquants sélectifs (type bisoprolol oral ou esmolol) en IV si la VO n'est pas adaptée
- Le Propranolol : 60 à 80 mg toutes les 4 à 6 h : n'est pas recommandé en 1ère intention par les japonais.
- En cas de fibrillation atriale, les digitaliques : utilisés en l'absence d'IR sévère.
- L'utilisation des anticoagulants si CHADS est supérieur ou égal à 2

-Traitement des signes digestifs : IPP sont recommandés du fait de la situation aiguë, mais il ne faut pas prescrire d'antiémétiques ni d'anti-diarrhéiques.

-Traitement des signes hépatiques : Essentiellement liée à l'insuffisance cardiaque

J-Traitement radical : par chirurgie ou irathérapie est recommandé dans tous les cas après euthyroïdie+++

Conclusion :

- La crise aiguë thyrotoxique est une urgence rare : elle complique surtout la chirurgie
- thyroïdienne.
- Aucun critère diagnostique n'est spécifique
- Les évaluations prospectives manquent pour fonder une optimisation des choix thérapeutiques.

III-La crise aiguë hypercalcémique :

1-Introduction :

- L'hypercalcémie est une pathologie fréquente ; la crise aiguë hypercalcémique l'est moins
- Elle est en rapport dans 90% des cas avec une hyperparathyroïdie (**patient en ambulatoire**) ou un cancer (**chez les patients hospitalisés**).

2-Diagnostic positif:

- L'hypercalcémie est le plus souvent asymptomatique en dehors de signes non spécifiques à type de constipation, fatigue, dépression..
- Si l'hypercalcémie est chronique, jusqu'à 120 à 140 mg/l (3 à 5 mmol/l) peut être assez bien tolérée cliniquement
- Si l'augmentation est brutale ou l'hypercalcémie est sévère (sup à 140mg/l) d'autres signes apparaissent :
 - ✓ **Les troubles neuropsychiques** : à type de léthargie, confusion, stupeur et même coma
 - ✓ **La déshydratation** : aggravée par les nausées accompagnées d'anorexie et de constipation, associées à la polyurie.
 - ✓ **Le raccourcissement de l'intervalle QT** est classique et la prévalence des arythmies ventriculaires et supraventriculaires est augmentée uniquement en cas d'hypercalcémie sévère.
 - ✓ **La pancréatite aiguë** paraît plus liée à la chronicité de l'hypercalcémie dans l'hyperparathyroïdie qu'à l'importance de l'hypercalcémie, même si l'existence d'une pancréatite aiguë est souvent associée à un taux élevé de calcium.

3-Étiologies des hypercalcémies sévères : (Cf chapitre : CAT devant une hypercalcémie)

-L'histoire clinique, les signes associés, l'examen clinique, les traitements en cours orientent le diagnostic étiologique.

-Des prélèvements sont réalisés : un ionogramme et le dosage du phosphore, de la PTH, du PTH rp, et de la vitamine D en fonction de l'orientation étiologique pour étiqueter l'étiologie causale.

3-Prise en charge thérapeutique :

a- Les indications de prise en charge urgente d'une hypercalcémie :

-Les patients avec une hypercalcémie asymptomatique ou peu symptomatique (Ca < à 120 mg/l(3mmol/l): ne nécessitent pas de traitement immédiat.

-Entre 120 et 130 mg/l (3 à 3,25mmol/l), bien tolérée : il n'est pas toujours nécessaire de mettre en route un traitement urgent.

-Si l'hypercalcémie est bien symptomatique, si l'élévation est brutale, et bien sûr s'elle dépasse 130 mg/l, 140 mg/l pour d'autres (3,25 à 3,5 mmol/l) : Un traitement urgent est indispensable du fait des risques d'arythmie et de coma.

b-Les moyens :

*Traitement symptomatique :

► Augmenter l'élimination du calcium :

* **Réhydratation IV**: par sérum salé est toujours recommandée.

- La posologie initiale proposée est de 200 à 300 ml/ heure.

- Il n'est plus recommandé de réhydrater au-delà de la restauration volémique et d'entraîner une diurèse forcée

** **Diurétiques / Furosémide** : Après réhydratation : 20 à 40 mg/j, Intérêt surtout si IC ou IR associée, Surveillance biologique (K+ et diurèse : risque hypok+ IRF)

*****Epuration extra-rénale** : si IRA ou si le pronostic vital est mis en jeu

******Corticoïdes** : ↓ De l'absorption intestinale du Ca, Intérêt discutable sauf pour certaines étiologies (sarcoïdose/hémopathies malignes)

► Blocage de la résorption osseuse :

* **Calcitonine** :

- ↓ la résorption osseuse + ↑ l'élimination rénale de calcium

- 4 UI/kg /12h par voie s/c ou IM → ↓ Ca de 10 à 20 mg/ litre dès 4 à 6 h mais limitée aux 48 premières heures, du fait d'une tachyphylaxie.

- Peu d'effets secondaires : nausées modérées et risque de réaction d'hypersensibilité.

** **Biphosphonates IV (antiostéoclastiques)** :

- Délai d'action de 24 à 48 h après l'instauration du traitement avec effet prolongé

- Bien hydrater avant et après la perfusion : risque de précipitation rénale et d'IR

- En cas d'insuffisance rénale la posologie est adaptée

* **Acide Zoledronique** : 4mg dilué dans 100 ml de SS 0,9% ou SG 5% en perfusion IV d'au moins 15min.

* **Ibandronate** : 2 à 6mg dans 500ml de SS en 2h pendant 3jr

* **Pamidronate** : 60 voire 90 mg sur 2 heures

* **L'alendronate et risédronate** : administrés per os ; n'ont pas été suffisamment évalués dans l'hypercalcémie sévère

*****Les calcimimétiques** :

-Efficacité dans les hypercalcémies secondaires à l'insuffisance rénale, chez des hyperparathyroïdiens non opérables et chez certains patients ayant un cancer parathyroïdien.

-L'efficacité sur le taux de calcémie n'est pas immédiate.

► **Le Dénosumab** : En cas d'échec de la réhydratation, des bisphosphonates, de la calcitonine, le dénosumab (60 mg en sous cutané, avec répétition des doses en fonction de la réponse) a été proposé.

** **Traitement étiologique : +++**

-Chirurgie de l'adénome parathyroïdien ou de la tumeur extirpable

-Chimioradiothérapie, traitement de l'endocrinopathie.....

Conclusion :

-L'hypercalcémie aiguë est le plus souvent en rapport avec un cancer ou une hyperparathyroïdie.

-Pour éviter une crise aiguë hypercalcémique chez les patients avec une calcémie inférieure à 120 mg/l, il est recommandé d'éviter les facteurs aggravant comme les diurétiques thiazidiques, le lithium, l'alitement prolongée.

IV-Conduite à tenir devant une insuffisance surrénalienne aigue

1-Introduction-définition :

-L'insuffisance surrénalienne aigue (ISA) est une complication rare et grave +++

-**L'ISA** : est définie par une altération aigue de l'état clinique associée à une hypotension absolue (pression artérielle systolique <100 mm Hg) ou une hypotension relative (pression artérielle systolique inférieure à ≥ 20 mm Hg de la normale), réversible en 1 à 2 heures après l'administration parentérale de glucocorticoïdes.

2-Conduite à tenir diagnostique :

1-Circonstances de découverte :

-Le clinicien peut être confronté à deux situations :

- Une ISA inaugurale d'une insuffisance surrénale chronique méconnue ou d'une insuffisance surrénale d'installation brutale.
- Décompensation aigue d'une insuffisance surrénale connue.

-**Les facteurs déclenchants** : Dans plus de 90% des cas d'ISA, il y a un **facteur déclenchant connu** :

- **Arrêt du traitement substitutif**
- **Inadaptation des doses face à des situations à risque :**
 - Les troubles digestifs (vomissements, diarrhées)
 - Les infections bactériennes ou virales
 - Un stress psychologique professionnel et/ ou familial
 - La chirurgie, un traumatisme, accouchement
 - Les douleurs intenses (infarctus, migraine...)
- **Un traitement par diurétiques et/ou laxatifs, un régime désodé.**
- **Les exercices physiques intenses, les fortes chaleurs...**

2-Diagnostic positif :

a-Tableau Clinique:

- ✚ Peu spécifique → Retard diagnostic
- ✚ D'installation progressive mais rapide, en quelques heures.
- ✚ Les signes cliniques les plus fréquemment observés :
 - Asthénie souvent majeure ; fatigabilité, adynamie , somnolence ou au contraire : une confusion, agitation pouvant évoluer vers des troubles de la conscience
 - Anorexie, nausée, vomissement, diarrhée ; douleurs abdominales diffuses parfois pseudo-chirurgicales
 - Hypotension artérielle, hypotension orthostatique, tachycardie, pâleur, sueurs ; déshydratation globale
 - Hyperthermie
 - Crampes, pseudo-paralysies, céphalées

- Insuffisance circulatoire aigue secondaire à l'hypovolémie et à une vasoplégie résistante aux amines vasoconstrictrices

→ L'ISA ressemble à une gastro-entérite, ou à une infection fébrile ± sévère selon le retentissement hémodynamique, pouvant mimer un état de choc septique

+ L'hyperpigmentation ou mélanodermie avec des taches ardoisées de la muqueuse jugale → **IS périphérique chronique préexistante.**

+ Pâleur avec pilosité axillaire et pubienne diminuée → **insuffisance corticotrope.**

b-Tableau biologique :

Ne doit en aucun cas retarder la PEC thérapeutique++

***Bilan non spécifique (inconstants):**

- L'hyponatrémie++
- Hyperkaliémie (ISP)++.
- Tendance à l'hypoglycémie+
- Acidose métabolique est possible
- Hémococoncentration, l'Insuffisance rénale fonctionnelle.
- +/- Une anémie normochrome normocytaire, une hyper-lymphocytose, une hyper-éosinophilie, une hypercalcémie modérée

****Bilan spécifique:**

-Prélèvements pour dosage statique du cortisol et de l'ACTH plasmatiques

- ✓ **Traitement est initié sans en attendre les résultats.**
- ✓ **L'évolution favorable après l'administration parentérale de fortes doses d'hémisuccinate d'hydrocortisone est le meilleur critère diagnostique+++.**

⇒ **En pratique :**

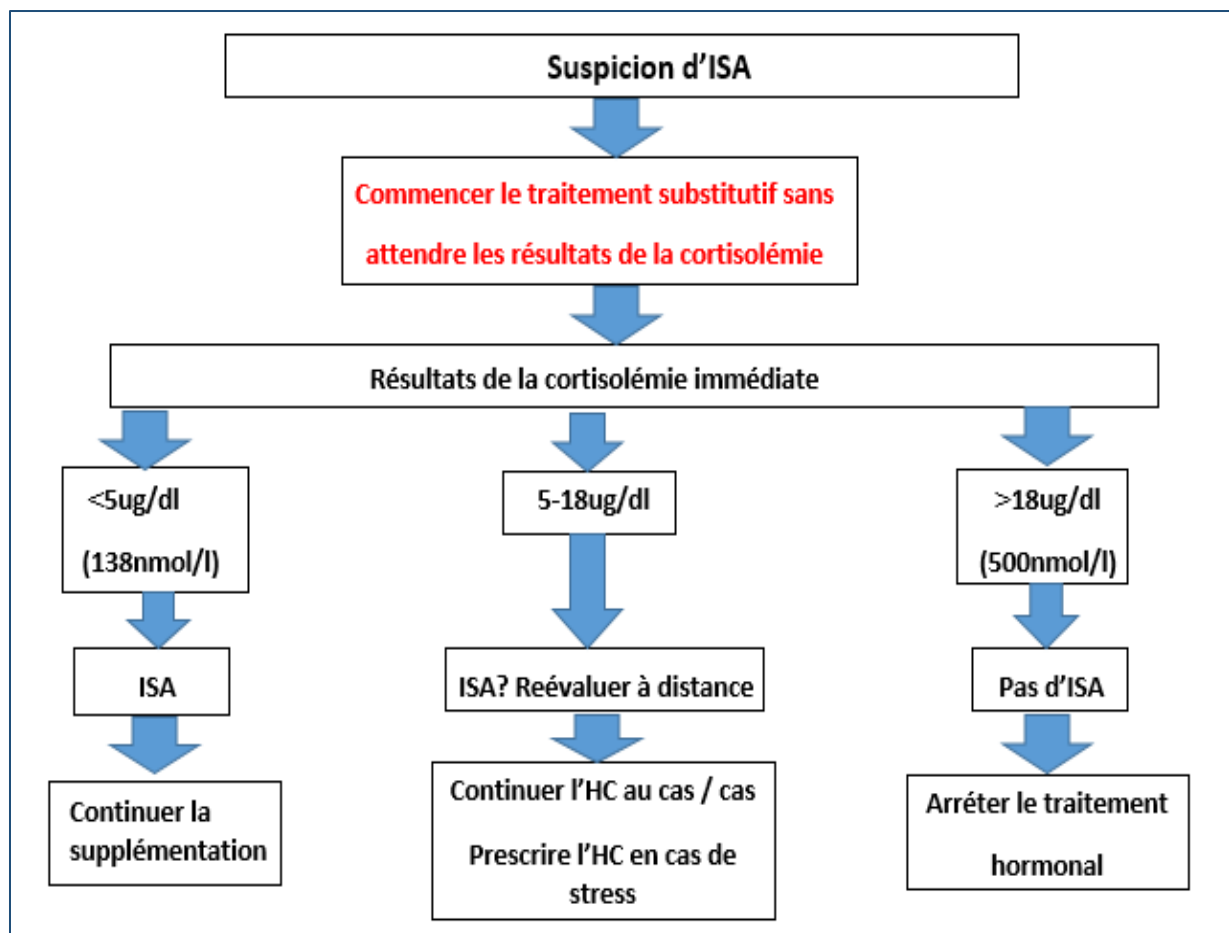


Figure 27 (28) : Conduite à tenir diagnostique devant une ISA

3-Conduite à tenir thérapeutique en urgence :

URGENCE MÉDICALE +++ :

- Hospitalisation et mise en condition
- Mesures de réanimation (si tableau clinique très sévère)

a-Stabilisation de l'état hémodynamique et correction hydro-électrolytique :

- Remplissage par sérum salé 0,9 % : 500 ml en 15 minutes, à renouveler si besoin, associé aux drogues vasopressives
- Perfusion du sérum glucosé 5% si hypoglycémie, à renouveler si besoin
- Perfusion du sérum salé 0,9 % : 1 litre la première heure, puis adapter en fonction de l'état d'hydratation (*généralement 4 à 6 litres par 24h*)
- Adjonction d'une supplémentation sodée en fonction de l'ionogramme

-Pas de supplémentation potassique +++

- L'apport est maintenu 24 à 48 h.
- Surveillance des signes surcharge en cas d'insuffisance rénale et chez les sujets âgés.

b-Hormonothérapie substitutive :

-L'apport de Glucocorticoïdes :

- Bolus de 100 mg d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone en intraveineux (IV) ou à défaut en intramusculaire (IM)

- suivie de 200 mg toutes les 24 heures : administré idéalement en perfusion continue ou à défaut sous forme de bolus IV (ou IM) (50 mg/ 6 heures),
- Si amélioration clinique (habituellement au cours des 24h) :
 - ➔ **Relais par VO** : Hydrocortisone 2 à 3 fois la dose habituelle, répartie en 3 prises, en diminuant progressivement jusqu'à la dose habituelle au cours des 2 à 3 jours qui suivent

Si l'hydrocortisone est indisponible:

- La dexaméthasone : 4 mg toutes les 24 heures,
- La méthylprédnisolone : 40 mg toutes les 24 heures
- La prednisolone :
 - 25 mg sous forme de bolus, suivie de deux doses de 25 mg, pour un total de 75 mg au cours des 24 premières heures;
 - ensuite, 50 mg toutes les 24 heures peut être utilisée.

-L'apport de Minéralo-corticoïdes :

- L'apport en fludrocortisone n'est pas recommandé si les doses d'hydrocortisone dépassent 50 mg /24h, du fait de l'action minéralocorticoïde de l'HSHC
- Il n'est instauré, chez les patients présentant une ISP, qu'une fois la crise surrénalienne est résolue et qu'après relais par voie orale de l'hydrocortisone.
- Une dose de 50 à 200 mg par jour est suffisante chez la plupart des patients avec déficit minéralocorticoïde.

➔Chez l'enfant:

- Administration d'HSHC sous forme d'un bolus parentéral de 50 mg /m² de surface corporelle,
- Suivi de 50 à 100 mg /m² toutes les 24 heures (administré par perfusion IV continue ou par bolus IV ou IM toutes les 6 heures).
- Equilibre hydro-électrolytique:
 - SSI 0.9% : 20 ml/ Kg suivi d'une perfusion de 60 cc/Kg la première heure.
 - En cas d'hypoglycémie, le dextrose est administré à raison de 0,5 à 1 g / Kg.

c-Traitement du facteur déclenchant :

-Le facteur causal de la décompensation aiguë doit être recherché et traité en parallèle aux mesures d'urgence.

d-Surveillance :

- **Surveillance clinique** horaire pendant les 6 premières heures de :
 - ✓ GCS,
 - ✓ la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la Température,
 - ✓ La glycémie capillaire, la diurèse
 - ✓ ECG : recherche des signes d'hyperkaliémie menaçante
- **Surveillance biologique par ionogramme sanguin et urinaire** après 4 à 6h (évaluation des troubles hydro-électrolytique)

4-Prévention – Éducation :

-La prévention repose essentiellement sur :

- Reconnaître les situations à risque et à adapter le traitement rapidement et correctement.
- L'Éducation du patient et de son entourage++ (**Cf chapitre : les insuffisances surrénaliennes**)

Conclusion:

- L'ISA reste une complication grave et nécessite une prise en charge urgente
- La connaissance des tableaux cliniques peuvent être trompeurs
- L'éducation thérapeutique du patient est primordiale pour réduire l'incidence et la morbi-mortalité liées à l'ISA.

V-Le coma myxœdémateux :

1-Définition :

- Le coma myxœdémateux est une urgence médicale rare de pronostic sévère.
- Elle se définit par une insuffisance thyroïdienne profonde et prolongée aboutissant à un trouble cognitif allant du ralentissement psychomoteur majeur au coma dans un contexte d'hypothermie.

2-Etiologies :

- Elle est presque toujours liée à une insuffisance thyroïdienne primaire
- L'insuffisance thyroïdienne est exceptionnellement en cause.
- L'étiologie de cette insuffisance thyroïdienne n'est pas univoque : auto-immun, chirurgical, post-IRA-thérapie, médicamenteux (lithium, amiodarone, etc.).

3-Clinique :

-Ce coma métabolique touche plus volontiers la femme âgée.

-Il doit être suspecté :

- Chez toute personne présentant un coma inexpliqué avec hypothermie inférieure ou égale à 36 °C.
- Un antécédent de thyroïdectomie (cicatrice cervicale)
- Une hypothyroïdie connue
- Un traitement par l'iode radioactif ou l'amiodarone

-La présentation peut être moins évidente avec :

- ✓ **Des troubles neurologiques** allant des difficultés de concentration à la somnolence à un état léthargique qui s'aggrave rapidement ; des signes cérébelleux, un état comitial
- ✓ **Une pâleur cutanéomuqueuse, des œdèmes diffus, une infiltration des paupières et une macroglossie.**
- ✓ **Des signes cardiovasculaires:** bradycardie constante, bruits du cœur assourdis, et parfois, frottement péricardique, une hypotension artérielle est fréquente.
- ✓ **Des signes respiratoires sont fréquents**, à type de bradypnée → pauses respiratoires.
- ✓ **Le transit intestinal est ralenti**, parfois un état sub-occlusif
- ✓ **Une rétention d'urines** peut être présente.

-Certains symptômes accessoires d'insuffisance thyroïdienne peuvent orienter vers le coma myxœdémateux :

- Dépilation de la queue des sourcils
- Disparition des pilosités axillaire et pubienne
- Froideur des extrémités
- Ongles secs et cassants, alopecie plus ou moins prononcée
- Allongement du temps de la demi-relaxation du réflexe achilléen

4-Examens para-cliniques :

a-Bilan non spécifiques :

- ✓ **Ionogramme sanguin :**
 - ✓ Une hyponatrémie chez 50 % des patients, souvent $\leq$ à 120 mmol/l.
 - ✓ Une insuffisance rénale
 - ✓ L'hypo-osmolarité plasmatique est fréquemment associée à une élévation de l'osmolarité urinaire
- ✓ **La protidémie et l'hématocrite sont abaissés**
- ✓ **Une anémie normo- ou macrocytaire est souvent présente.**
- ✓ **L'existence d'une hypoglycémie devra faire suspecter soit une atteinte anté-hypophysaire.**
- ✓ **Une acidose respiratoire décompensée.**
- ✓ **L'élévation importante du taux des enzymes musculaires (myopathie thyroïdienne)**
- ✓ **Bilan infectieux :** ECBU ; hémocultures ; radiographie du thorax → présence d'infection constitue toujours un facteur de mauvais pronostic.

b-Bilan spécifique :

- Dosage de la TSH plasmatique et d'hormones thyroïdiennes :
 - **TSH plasmatique est très élevée et T4 libre effondré ou non mesurable.**
 - **Rarement : Un effondrement du taux de T4 libre plasmatique et un chiffre de TSH paradoxalement non élevé → le déficit thyrotrope.**
- Le taux de cortisol plasmatique en urgence++

5-Les facteurs de mauvais pronostic sont :

- L'hypoventilation alvéolaire avec acidose respiratoire.
- La défaillance hémodynamique liée à l'insuffisance cardiaque
- L'hypothermie profonde $< 30^{\circ}\text{C}$
- Un surdosage médicamenteux pouvant à la fois précipiter la décompensation du myxœdème et aggraver le pronostic du coma (psychotropes sédatifs, drogues à visée cardiovasculaire).

6-Prise en charge :

a- Les mesures générales :

- PEC en USI avec monitoring thermique, cardio-respiratoire et hémodynamique :
 - Le réchauffement progressif par des couvertures ou un lit fluidifié chauffant
 - Le remplissage vasculaire est prudent, sous monitoring hémodynamique intensif
 - La correction progressive de l'hyponatrémie
 - Le maintien d'apports énergétiques suffisants par une nutrition parentérale.
 - Une perfusion de soluté glucosé à 5 ou 10 % sera utilisée en cas d'hypoglycémie.
 - Traitement des infections intercurrentes
- **Dans les formes graves: la dopamine est le seul vasoconstricteur préconisé du fait d'une diminution de la sensibilité des récepteurs adrénergiques.**

b- Le traitement substitutif par les hormones thyroïdiennes :

- Doit être mis en place par voie IV avant la confirmation biologique.
- La stratégie à adopter n'est pas consensuelle : pas d'études prospectives :

- L'utilisation intraveineuse de L thyroxine (T4) seule est recommandée par certains auteurs :
 - 1re injection** : de 300 à 500 µg suivie d'une perfusion continue de 50 à 100 µg/24 h
 - Après 24 à 48 h de traitement : s'il n'y a aucune amélioration clinique :**
 - L-tri-iodothyronine (T3) : utilisation limitée par des risques de complications cardiovasculaires liés à la rapidité d'action
- Une corticothérapie doit être systématiquement associée afin de prévenir une insuffisance surrénalienne latente

→Une surveillance clinique et biologique rapprochée est indispensable pour ne pas dépasser les objectifs de substitution hormonale.

Conclusion :

- Le coma myxœdémateux** : L'évolution ultime d'une hypothyroïdie responsable d'un effondrement du métabolisme.
- Le traitement préventif et curatif** repose sur l'administration d'hormones thyroïdiennes : bénéfices s'opposent aux risques cardiovasculaires chez des patients souvent âgés et porteurs d'une cardiopathie

Bibliographie :

1. **Piotin M, Tampieri D, Rüfenacht DA, Mohr G et al. The various MRI patterns of pituitary apoplexy. Eur Radiol. 1999; 9(5):918–23. - 5.**
2. **Sibal L, Ball SG, Connolly V, James RA,, et al. Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. Pituitary. 2004; 7(3): 157–63.**
3. **Vargas G, Gonzalez B, Guinto G, MendozaV et al. Pituitary apoplexy in non functioning pituitary macroadenomas: a case control study. Endocr Pract. 2014; 20(12): 1274–80.**
4. **Reddy NL, Rajasekaran S, Han TS, Theodoraki A et al. An objective scoring tool in the management of patients with pituitary apoplexy. Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 75(5): 723.**
5. **TuM, Lu Q, Zhu P, Zheng W. Surgical versus non-surgical treatment for pituitary apoplexy: A systematic reviewand meta-analysis. J Neurol Sci. 2016; 370: 258–62. - 11.**
6. **Albani A, Ferraù F, Angileri FF, Esposito F, et al. Multidisciplinary Management of Pituitary Apoplexy. Int J Endocrinol. 2016; 2016:7951536.**
7. **Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JAH. Management of endocrine disease:pituitary tumour apoplexy. Eur J Endocrinol. 2015; 172(5): R179-190.**
8. **Baldeweg SE, Vanderpump M,Drake W, Reddy N et al. SOCIETY FOR EN DOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. Endocr Connect.2016; 5(5): G12–5.**
9. **Akamizu T, Satoh T,Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroidstorm based on nationwide surveys. Thyroid. 2012; 22(7): 661–79.**
10. **Satoh T, Isozaki O, Suzuki A,Wakino S et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). Endocr J. 2016; 63(12): 1025–64. -18.**
11. **Swee DS, Chng CL, Lim A. Clinical characteristics and outcome of thyroid storm: a case series and review of neuropsychiatric derangements in thyrotoxicosis. Endocr Pract. 2015; 21(2): 182–9.**
12. **Haraldsdottir S, Li Q, Villalona-Calero MA, Olencki TE, Kendra K,Ing SW. Case of sorafenib-induced thyroid storm. J Clin Oncol. 2013; 31(16): e262-264.**
13. **Yu C, ChopraIJ, Ha E. A novel melanoma therapy stirs up a storm: ipilimumab-induced thyrotoxicosis. EndocrinolDiabetes Metab Case Rep. 2015; 2015:140092**
14. **BurchHB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am. 1993;22(2): 263–77.**
15. **Angell TE, Lechner MG, Nguyen CT, Salvato VL. Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: a retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab.2015; 100(2): 451–9. - 24.**

16. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26(10): 1343–421.
17. Abuid J, Larsen PR. Tri-iodothyronine and thyroxine in hyperthyroidism. Comparison of the acute changes during therapy with antithyroid agents. *J Clin Invest*. 1974; 54(1): 201–8.
18. Zweig SB, Schlosser JR, Thomas SA, Levy CJ. Rectal administration of propylthiouracil in suppository form in patients with thyrotoxicosis and critical illness: case report and review of literature. *Endocr Pract*. 2006; 12(1): 43–7.
19. Tsai W-C, Pei D, Wang T-F, Wu D-A, et al. The effect of combination therapy with propylthiouracil and cholestyramine in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62(5): 521–4. -29.
20. Bianco AC, Nunes MT, Hell NS, Maciel RM. The role of glucocorticoids in the stress-induced reduction of extrathyroidal 3, 5, 3'-triiodothyronine generation in rats. *Endocrinology*. 1987; 120(3): 1033–8.
21. Carhill A, Gutierrez A, Lakhia R, Nalini R. Surviving the storm: two cases of thyroid storm successfully treated with plasmapheresis. *BMJ Case Rep*. 2012; 2012. pii: bcr2012006696.
22. Larsen PR. Salicylate-induced increases in free triiodothyronine in human serum. Evidence of inhibition of triiodothyronine binding to thyroxine-binding globulin and thyroxine-binding prealbumin. *J Clin Invest*. 1972; 51(5): 1125–34.
23. Brunette DD, Rothong C. Emergency department management of thyrotoxic crisis with esmolol. *Am J Emerg Med*. 1991; 9(3): 232–4.
24. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J*. 1997; 73(859): 286–8.
25. Meyer G, Neumann K, Badenhop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170(3): 367–73.
26. R. Louise Rushworth, et al. *The New England journal of medicine* 381; 9 nejm.org August 29, 2019
27. Cortet C, et al. Group 5: Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. *Ann Endocrinol (Paris)* (2017)
28. Chanson P, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017. Dec; 78(6): 495-511
29. R. Louise Rushworth, M.B., B.S., Ph.D., David J. Torpy, M.B., B.S., Ph.D. and Henrik Falhammar, M.D., Ph.D. *The New England Journal of Medicine* n engl j med 381; 9 nejm.org August 29, 2019 *N Engl J Med* 2019; 381:852-61.

30. Y. Reznik*, D. Du Cheyron. Coma myxoédémateux . Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (IX), n° 4, juillet/août 2005
31. Wartofsky L. Myxoedema coma. In The Thyroid, Braverman LE, Utiger RD Eds, Lipincott-Raven, Philadelphia, 1996 p871.
32. Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxoedema coma: report of eight cases and literature survey. Thyroid 1999;9:1167-74.

Conclusion:

L'élaboration de protocoles en Endocrinologie permettra non seulement de faciliter la tâche de travail aux personnels du service mais participera aussi à la formation et l'apprentissage du corps médical, ceci étant bénéfique autant pour le personnel soignant que pour la prise en charge du patient en Endocrinologie.

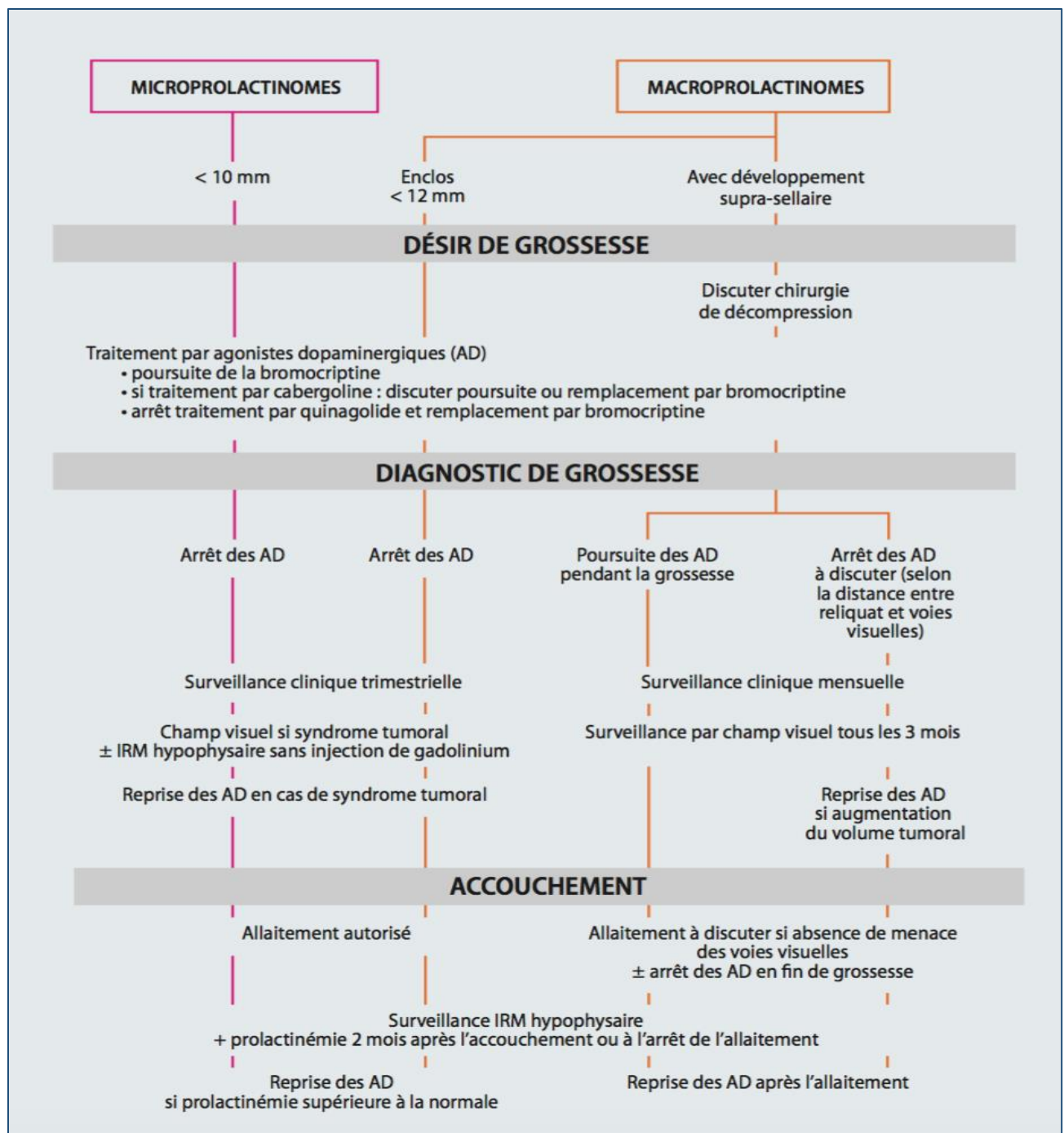
Dans cette perspective, ce travail a été réalisé pour établir un guide pratique didactique le plus complet possible, des principales pathologies endocriniennes rencontrées au sein de notre service en se basant sur les données les plus récentes et les plus pertinentes de la littérature.

Nous espérons que ce guide pourra répondre aux attentes des praticiens, et particulièrement des étudiants afin qu'ils puissent y trouver une source de données, tout en leur permettant d'enrichir leurs connaissances dans la matière.

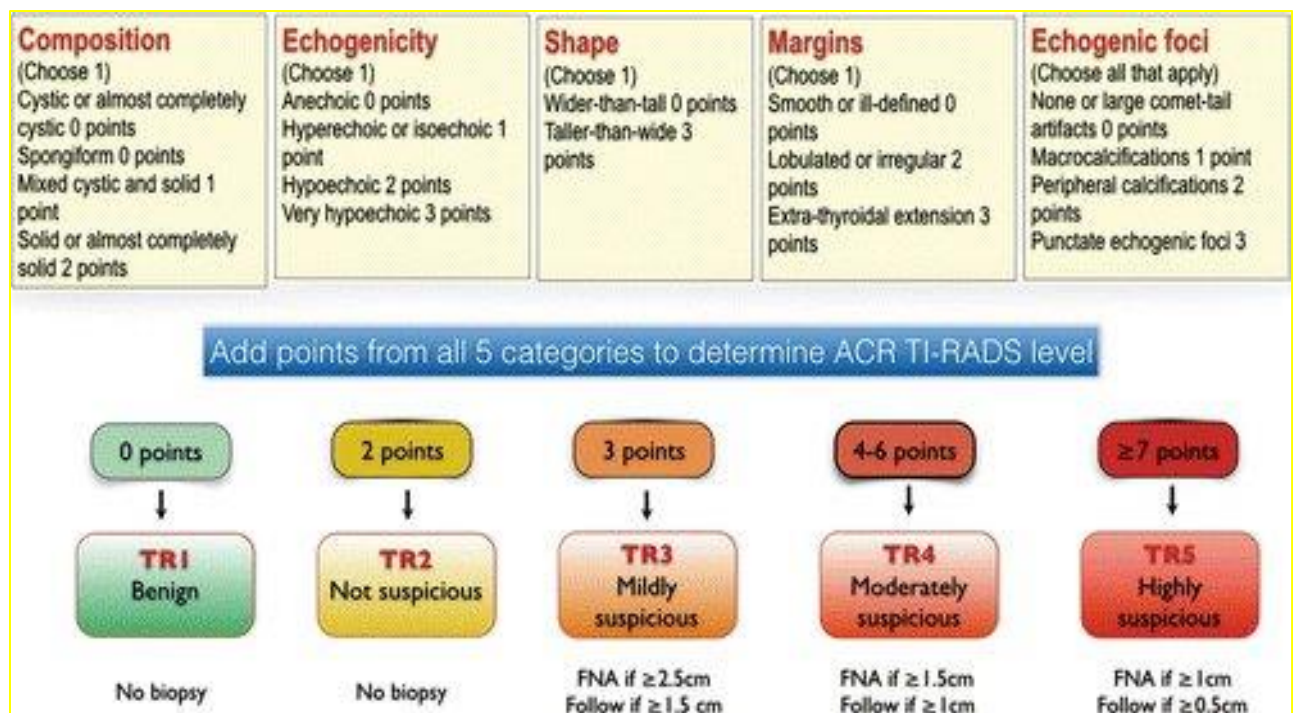
Listes des annexes

Tableau. Liste des principaux médicaments hyperprolactinémiants.	
Neuroleptiques	Effet hyperprolactinémiant
Phénothiazines	+++
Butyrophénones	+++
Thioxanthènes	+++
Benzamides	+++
Risperidone	+++
Verapride	++
Loxapine	+
Clozapine	0
Aripiprazole	0
Olanzapine	+
Pimozide	+
Antidépresseurs	
Tricycliques	+
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	
Fluoxétine	cas rapportés
Paroxétine	cas rapportés
Citaprolam	+/-
Fluvoxamine	+/-
Sertraline	+/-
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	
Venlafaxine	+/-
Traitements des nausées et vomissements	
Benzamides	+++
Dérivés des phénothiazines	+++
Antihistaminiques H2	
Cimetidine (Tagamet®)	+
Ranitidine (Azantac®)	+
Famotidine (Pepsidac®)	Cas rapportés
Antihypertenseurs	
Verapamil (Isoptine®, Tarka LP®)	++
Méthyl dopa (Aldomet®)	+
Reserpine (Tensionorme®)	+
Autres	
Morphine	+
Méthadone	+
Estrogènes à forte dose	+

Annexe 1(1) : Liste des principaux médicaments hyperprolactinémiants



Annexe 2 (2) : Prise en charge des prolactinomes au cours de la grossesse



Annexe 3 (3) : Classification ACR-TIRADS

Classification NOSPECS (1977).	
Classe	Description
0 - N	Ni signes, ni symptômes
1 - O	Signes seuls, pas de symptômes : rétraction palpébrale isolée
2 - S	Atteinte des tissus mous : érythème et œdème palpébral, érythème conjonctival, inflammation de la caroncule, photophobie, larmoiement, sensation de corps étranger, douleur
3 - P	Exophtalmie : a. 3-4 mm b. 5-7 mm c. ≥ 8 mm
4 - E	Atteinte musculaire : a. limitation en position extrême b. limitation évidente de la mobilité du globe oculaire c. fixation du globe oculaire
5 - C	Atteinte cornéenne : a. érosions cornéennes b. ulcération c. opacité, nécrose, perforation
6 - S	Atteinte du nerf optique : a. pâleur papillaire ou anomalie du champ visuel avec AV > 3/10 b. pâleur papillaire ou anomalie du champ visuel avec AV < 3/10 c. AV < 1/10

Annexe 4 (4) : Classification NOSPECS

Score d'activité inflammatoire (MOURITS).		
<i>Paramètre</i>	<i>Caractéristique</i>	<i>Cotation</i>
Douleurs	Rétro-oculaires	1 point
	À la mobilisation des globes	1 point
Rougeur	Palpébrale	1 point
	Conjonctivale diffuse	1 point
Œdème	Chemosis	1 point
	Caroncule	1 point
	Paupières	1 point
Aggravation des signes à 2 mois d'écart	Augmentation de l'exophtalmie > 2 mm	1 point
	Baisse d'acuité ≥ 1 ligne de l'échelle de Snellen	1 point
	Diminution de la motilité oculaire > 5°	1 point

Annexe 5 (5) : Score d'activité inflammatoire (MOURITS)

Interférences chromatographiques : par similarité de structure (électrochimie)	Paracétamol, levodopa (catabolites) Sympathomimétiques directs : phényléphrine, dobutamine, isoprénaline, salbutamol, terbutaline, éphédrine, phénylpropanolamine
Interférences pharmacologiques	Production excessive de catécholamines : - amphétamines, cocaïne, caféine - β-bloquants : labétalol, aténolol, sotalol, propranolol, pindolol... - α2-bloquants : yohimbine, miansérine, mirtazapine Inhibition de la recapture des catécholamines : - antidépresseurs tricycliques : amitriptyline, nortriptyline, imipramine, clomipramine, trimipramine - autres : venlafaxine, bupropione, clozapine, rispéridone Déviation du catabolisme vers la COMT, donc augmentation des méthanéphrines : - Imao : moclobémide, toloxatone, sélégiline, iproniazide

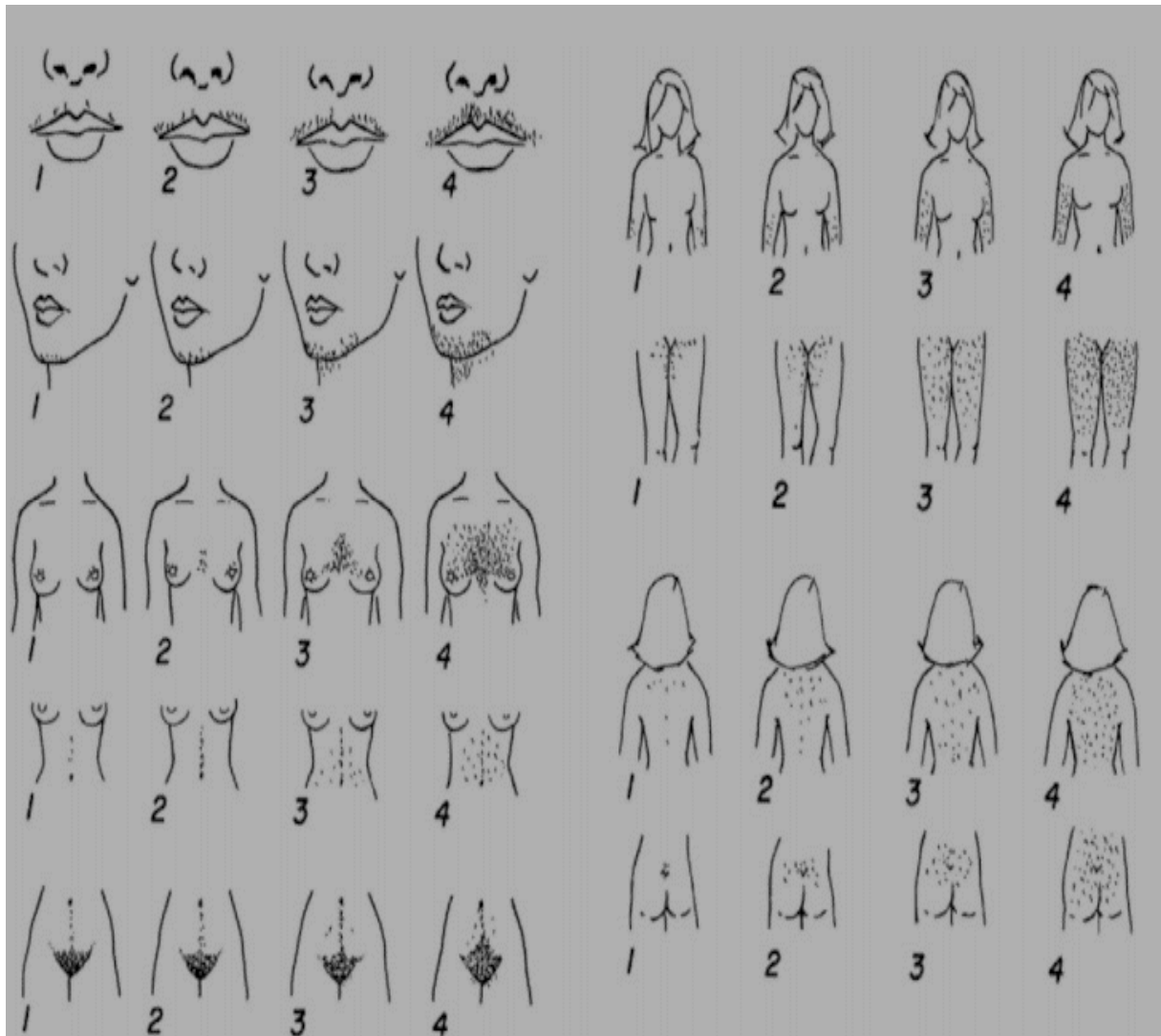
Annexe 6 (6) : Liste des interférences chromatographiques et pharmacologiques avec le dosage des dérivés méthoxylés

Anti-androgènes/inhibiteurs de la synthèse des androgènes • Acétate de cyprotérone • Flutamide, bicalutamide • Finastéride • Spironolactone • Kétoconazole • Traitement anti-VIH (éfavirenz, antiprotéases)	• Amphétamines • Héroïne, méthadone • Marijuana
Antibiotiques • Ethionamide • Isoniazide • Métronidazole	Hormones • Androgènes, œstrogènes • Stéroïdes anabolisants • hCG • Hormone de croissance
Antiulcéreux • Cimétidine, ranitidine • Oméprazole	Psychotropes • Diazépam • Halopéridol • Phénothiazines • Antidépresseurs tricycliques
Agents chimiothérapeutiques • Agents alkylants • Méthotrexate • Vincristine, cisplatine, imatinib	Divers • IEC (énalapril, captopril) • Anticalciques (nifédipine) • Amiodarone, digitoxine • Métoclopramide • Phénytoïne • Théophylline
Toxiques • Alcool	

Annexe 7 (7) : Listes des médicaments associés à des gynécomasties

Stéroïdes anabolisants androgéniques chez la femme	
Préparations parentérales	Testostérone Propionate de testostérone Énanthate de testostérone Cypionate de testostérone Décanoate de nandrolone Phanylpropionate de nandrolone Énanthate de méthanolone Testostérone dimérique 19-nortestostérone
Préparations orales	Méthyltestostérone Fluoxymestérone Oxymestérone Danazol Stanozolol Oxandrolone Éthylestrénol Noréthandrolone Mestérolone Méthénolone acétate Testostérone undécanoate
Progestatifs desynthèse	Noréthistérone Acétate de noréthistérone Lynestrénol Norgestriénone Norgestrel, lévonorgestrel Diacétate d'éthinodiol Acétate d'équingestanolol Acétate de médroxyprogestérone Lévonorgestrel
Anticonvulsivants Phénothiazines	Phénytoïnes, Phénothiazines, Valproate de sodium
Corticoïdes et analogues de l'ACTH Métyrapone	

Annexe 8 (8) : liste des médicaments et des préparations androgéniques chez la femme



Annexe 9 (9) : Score de Ferriman et Galleway

CLASSIFICATION DES OESTROPROGESTATIFS ORAUX COMMERCIALISES AU MAROC PAR GENERATION*
Abderrahim Derraji - 11 FEVRIER 2013

1er GENERATION				
MILLIGYNON®	Noréthistérone	BAYER SA	Boîte de 84 comprimés	63,9 DH
TRIELA®	Noréthistérone Ethinylestradiol	MAPHAR	Boîte de 63 comprimés	41,7 DH
TRIELA®	Noréthistérone Ethinylestradiol	MAPHAR	Boîte de 21 comprimés	17,9 DH

2ème GENERATION				
ADEPAL®	Lévonorgestrel Ethinylestradiol	MAPHAR	Boîte de 21 comprimés	33,9 DH
ADEPAL®	Lévonorgestrel Ethinylestradiol	MAPHAR	Boîte de 63 comprimés	13,9 DH
MICROGYNON®	Lévonorgestrel Ethinylestradiol	POLYMEDIC	Boîte de 21 comprimés	8,8 DH
MICROVAL®	Lévonorgestrel	MAPHAR	Boîte de 28 comprimés	13,95 DH
MINIDRIL®	Lévonorgestrel Ethinylestradiol	MAPHAR	Boîte de 21 comprimés	9,05 DH
STEDIRIL®	Norgestrel Ethinylestradiol	MAPHAR	Boîte de 63 comprimés	26,95 DH
STEDIRIL®	Norgestrel Ethinylestradiol	MAPHAR	Boîte de 21 comprimés	11,65 DH
TRIGYNON®	Lévonorgestrel Ethinylestradiol	BAYER	Boîte de 21 comprimés	21,40 DH
TRINORDIOL®	Lévonorgestrel Ethinylestradiol	MAPHAR	Boîte de 21 comprimés	31,5 DH

3ème GENERATION				
CERAZETTE®	Désogestrel	MSD	Boîte de 21 comprimés	60 DH
GRACIAL®	Désogestrel Ethinylestradiol	COOPER PHARMA	Boîte de 21 comprimés	61,2 DH
MERCILON®	Désogestrel Ethinylestradiol	MSD	Boîte de 21 comprimés	58 DH
MICRODIOL®	Désogestrel Ethinylestradiol	COOPER PHARMA	Boîte de 21 comprimés	28,4 DH
MINULET®	Gestodène Ethinylestradiol	MAPHAR	Boîte de 21 comprimés	76,6 DH
MONEVA®	Gestodène Ethinylestradiol	BAYER	Boîte de 21 comprimés	62,9 DH
PHAEVA®	Gestodène Ethinylestradiol	BAYER	Boîte de 21 comprimés	75,40 DH

4ème GENERATION				
JASMINE®	Drospirénone Ethinylestradiol	BAYER	Boîte de 21 comprimés	100 DH
YAZ®	Drospirénone Ethinylestradiol	BAYER	Boîte de 21 comprimés	141,8 DH

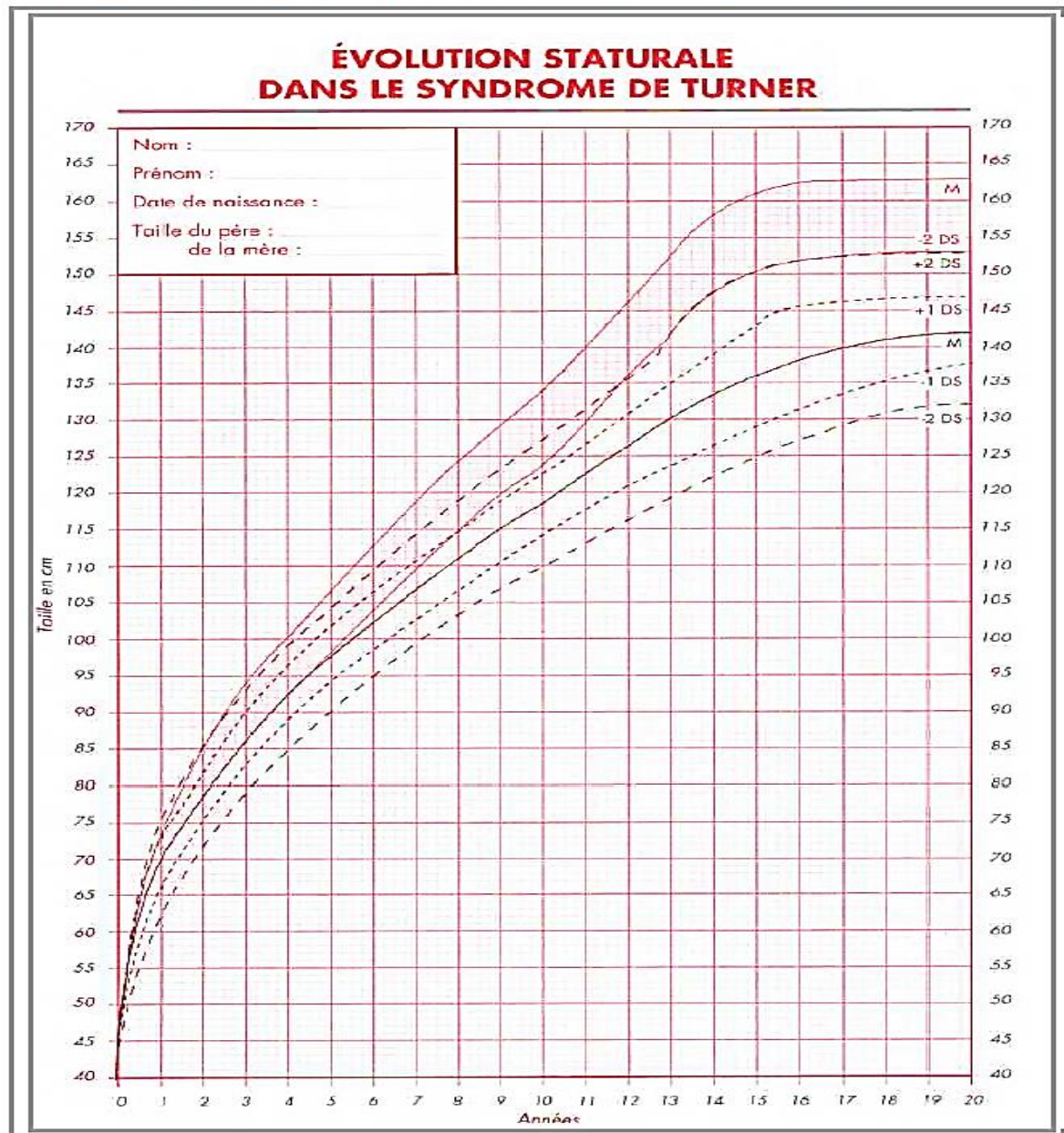
* Recommandation aux professionnels de la santé figurant sur la circulaire N° 015/DMP 00 du 4 février 2013:

Mettre sous surveillance renforcée les contraceptifs oraux combinés (COC) de dernière génération afin de suivre tout effet indésirable secondaire à leur utilisation notamment le risque de thrombose veineuse ou artérielle.

WWW.PHARMACIES.MA : TOUT SAVOIR SUR LA PHARMACIE AU MAROC

Annexe 10 : Classification des oestroprogestatifs oraux commercialisés au Maroc

Cette courbe a été élaborée à partir des données de Cabrol *et al.*, 1996



Annexe 11 (11) : Courbe d'évolution staturale dans le syndrome de Turner

Stade	Organes génitaux externe de l'homme	Pilosité faciale de l'homme	Pilosité pubienne de l'homme	Pilosité axillaire	Pilosité pubienne de la femme	Développement mammaire	
1		0					Enfance
2		+					
3		++					Puberté
4		+++					
		++++					Âge adulte

Annexe 12 (12) : Stades de Tanner

Bibliographie :

1. **Thierry Brue, Brigitte Delemer, et les membres du groupe de travail de la SFE pour le consensus sur les hyperprolactinémies. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies Consensus d'experts de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) Médecine Clinique endocrinologie & diabète • Hors-série • Septembre 2006**
2. **A.C. Le Guillou. Prolactinome et grossesse. La Lettre du Gynecologue • n° 393 -novembre-decembre 2014**
3. **Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF *et al.* European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS .Eur Thyroid J 2017;6:225–237**
4. **Bel Lassen P, Kyrilli A, Lytrivi M, Corvilain B . Graves' disease, multinodular goiter and subclinical hyperthyroidism..Ann Endocrinol (Paris). 2019 Sep;80(4):240-249.**
5. **B. Leray ,P. Imbert.D. Thouvenin .F. Boutault .Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une orbitopathie dysthyroïdienne : une affection multidisciplinaire .Journal Français d'Ophtalmologie .December 2013 . Pages 874-885**
6. **E. Cornu et al. Phéochromocytome et paragangliome . La Revue de médecine interne . 2019 Nov;40(11)**
7. **Patrick Meyer .Evaluation et prise en charge d'une gynécomastie. Rev Med Suisse 2009; volume 5. 783-787**
8. **Mueck AO; global AWARE (Appropriate care for Women with AndRogen Excess) group. Treatment of hyperandrogenism in women with ethinylestradiol and cyproteroneacetate. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2017 Jun;22(3):170-171.**
9. **Abderrahim Derraji. Classification des oestroprogestatifs oraux commercialisés au Maroc 2013 par génération .11 février 2013 . www.pharmacies.ma**
10. **Christin-Maitre S .Taking care of patients with Turner syndrome, published by French Haute Autorité de santé (HAS)]. Gynecol Obstet Fertil. 2008**
11. **J.-L. Wémeau ,B. Vialettes ,J.-L. Schlienger .Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien. Revue Francophone des Laboratoires Volume 2015, Issue 472, May 2015, Page 17**