

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

ENDOCRINOLOGIE MÉTABOLISME

Adénomes hypophysaires

II-220

Dr Gérard RAVEROT
Ancien Interne des Hôpitaux

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Adénomes hypophysaires

Objectifs :

- Diagnostiquer un adénome hypophysaire.

INTRODUCTION

- Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs presque toujours bénignes, développées à partir des cellules de l'antéhypophyse.
- Ils représentent 10 % des tumeurs cérébrales.
- On distingue différents sous-types d'adénomes en fonction de la nature des cellules concernées :
 - À prolactine (ou prolactinome), le plus fréquent.
 - À GH (ou somatotrope).
 - À ACTH (ou corticotrope).
 - À TSH (ou thyrotrope).
 - À FSH et/ou LH et/ou sous-unité α (gonadotrope).
- Plusieurs sécrétions peuvent être associées au sein d'un même adénome (mixte). Ils peuvent être non fonctionnels (sans hypersécrétion plasmatique associée) : leur typage est alors fait par l'analyse immunocytochimique du tissu adénomateux.
- On parle de microadénome si le diamètre tumoral est inférieur à 10 mm. Au-delà, il s'agit d'un macroadénome, de degré d'extension variable.
- Les manifestations cliniques de ces tumeurs peuvent être en rapport avec la sécrétion hormonale adénomateuse ou la conséquence du développement tumoral. Les anomalies endocriniennes possibles sont une hypersécrétion hormonale et/ou une insuffisance antéhypophysaire plus ou moins complète.

RAPPELS D'ANATOMIE FONCTIONNELLE

- L'hypophyse est située dans la cavité osseuse de la selle turcique, sous le 3^e ventricule, auquel elle est reliée par la tige pituitaire. Elle est entourée par la dure-mère qui tapisse les parois osseuses de la selle turcique et limitée en haut par le diaphragme sellaire.
 - En cas d'adénome invasif, l'extension peut se faire :
 - Vers le haut, au travers du diaphragme sellaire, vers le chiasma optique.
 - Vers le bas, au travers du plancher sellaire, vers le sinus sphénoïdal.
 - Latéralement, vers les sinus caverneux.
- L'hypophyse est composée de deux parties :

1. La neurohypophyse (ou posthypophyse)

- Elle est constituée par les terminaisons axonales de neurones de l'hypothalamus antérieur synthétisant des neuro-hormones (en particulier la vasopressine, ou ADH, et l'ocytocine) qui sont stockées puis libérées à ce niveau.
- Les axones de ces neurones cheminent dans la tige pituitaire.
- La posthypophyse n'a donc pas une structure glandulaire.

2. L'antéhypophyse, dont la structure est celle d'une glande endocrine

- L'épithélium glandulaire qui la compose est organisé en cordons constitués de 5 types cellulaires différents :
 - cellules lactotropes, où est synthétisée et sécrétée la prolactine,
 - somatotropes pour l'hormone de croissance (GH),
 - gonadotropes pour les gonadotrophines (FSH et LH),
 - corticotropes pour l'ACTH et
 - thyrotropes pour la TSH.
- La sécrétion de ces 6 hormones hypophysaires est sous le contrôle de facteurs hypothalamiques stimulants ou inhibiteurs (cf. tableau n° 1).
- Ces facteurs (ou neurohormones) sont synthétisés dans les neurones de l'hypothalamus médian, dont les terminaisons axonales se situent à la base de la tige pituitaire, au contact d'un réseau capillaire appartenant au système porte hypothalamo-hypophysaire, système vasculaire spécifique constituant le lien entre l'hypothalamus et l'antéhypophyse.
- Les hormones synthétisées par l'hypophyse sont déversées dans les sinus veineux par l'intermédiaire des veines hypophysaires et gagnent la circulation générale pour atteindre leurs organes cibles. C'est ce système d'organisation fonctionnelle à plusieurs niveaux que l'on appelle axe (lactotrope, somatotrope...).
- C'est aux dépens de l'antéhypophyse que se forment les adénomes : leur type est fonction du ou des types cellulaires à l'origine du développement tumoral.
(Tableau ci-dessous)

Hormone hypophysaire	Facteur hypothalamique stimulant	Facteur hypothalamique inhibiteur
Prolactine	(TRH)	Dopamine
GH	GHRH	Somatostatine
LH - FSH	GnRH	–
ACTH	CRH	–
TSH	TRH	–

DIAGNOSTIC

A/CLINIQUE

L'existence d'un adénome hypophysaire peut se traduire par 3 types de symptômes :

1. Symptômes spécifiques

En rapport avec le type d'hormone sécrétée en excès (détaillés après).

2. Symptômes communs

- Conséquences du développement tumoral locorégional.
- **Le syndrome tumoral** : signes visuels et neurologiques par compression des structures cérébrales voisines :

Axe exploré	Dosages utiles pour la mise en évidence d'un déficit
Gonadotrope	<ul style="list-style-type: none"> - Testostéronémie (homme)/estradiolémie (femme) - FSH, LH de base (et après injection de GnRH)
Corticotrope	<ul style="list-style-type: none"> - Cortisol libre urinaire/24 heures - Test au synacthène immédiat (faux négatifs) - Hypoglycémie insulinique - Test à la métopyrone (éventuellement ; moins utilisé)
Thyréotrope	<ul style="list-style-type: none"> - T4 libre - TSH de base (et après injection de TRH)
Somatotrope	<ul style="list-style-type: none"> - GH après stimulation (hypoglycémie insulinique ; GnRH...)

- Céphalées : sans rapport direct avec la taille de l'adénome, le plus souvent frontales ou bitemporales.
- Baisse de l'acuité visuelle.
- Amputation du champ visuel par compression du chiasma optique (expansion suprasellaire) ; réalisant typiquement une hémianopsie bitemporale, ou, moins complètement, une quadranopsie ou encoche temporale supérieure, ou encore une exclusion de la tache aveugle. L'évolution spontanée peut se faire vers la cécité.
- Paralysie oculomotrice responsable de diplopie, et atteinte du trijumeau en rapport avec un envahissement du sinus caverneux.
- Exceptionnellement, signes d'hypertension intracrânienne, dans le cas de volumineux adénomes invasifs.
- **Signes d'insuffisance antéhypophysaire** (partielle ou complète) par atteinte des cellules hypophysaires adjacentes ou compression de la tige par les macroadénomes.
 - Insuffisance gonadotrope :
 - * Chez l'homme : impuissance, dépilation, infertilité.
 - * Chez la femme : oligospanioménorrhée, aménorrhée, infertilité.
 - Insuffisance corticotrope : fatigue, hypotension artérielle.
 - Insuffisance thyroïdienne : ralentissement psychomoteur, frilosité.
 - Insuffisance somatotrope : retard de croissance chez l'enfant.

3. Incidéntolome hypophysaire

Découverte fortuite lors d'un examen d'imagerie pour une autre raison.

B/EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

1. Exploration fonctionnelle

a) Diagnostic de l'hypersécrétion hormonale :

Elle est fonction de l'orientation clinique et propre à chaque type d'adénome (détaillée après).

b) Recherche d'un déficit des autres axes

hypophysaires

- Même en l'absence de signes cliniques évocateurs.
- Constitue une évaluation de base avant toute thérapeutique.

2. Explorations morphologiques

a) Imagerie hypophysaire

- Les radiographies et tomographies de la selle turcique sont devenues inutiles dans le dia-

gnostic des adénomes hypophysaires depuis l'apparition du scanner et de l'IRM. Signalons néanmoins les cas de diagnostic fortuit de macroadénomes hypophysaires devant des signes osseux indirects visualisés sur une radio de crâne ou de sinus demandée pour un autre motif (augmentation de volume, érosion de la selle turcique).

– **LIRM** : c'est l'examen le plus sensible (petites lésions) et le plus précis pour l'extension des grosses tumeurs. Il comprend des coupes sagittales (Fig. 2) et frontales (Fig. 1), en pondération T1 avant et après injection de gadolinium (et éventuellement T2), avec au mieux des séquences dynamiques initiales :

* Microadénome (Fig. 3): détectable à partir de 3 mm :

- Signe direct : après injection de gadolinium, hyposignal localisé au sein de l'hypophyse saine, elle-même rehaussée par le produit de contraste.

Attention ! Ce type d'image peut être présent en l'absence de sécrétion pathologique (incidentalome, dont la fréquence serait de 10 %) et ne doit s'interpréter qu'en présence de données cliniques et biologiques.

- Déviation de la tige pituitaire vers le côté opposé.
- Asymétrie hypophysaire.
- Bombement localisé du diaphragme sellaire.

* Macroadénome (Fig. 4) : l'apport de l'imagerie dans ce cas n'est pas tant le diagnostic positif (évident) mais le bilan d'extension de la lésion :

■ Signe direct :

* spontanément : aspect variable, éventuellement hétérogène ; zones en hypersignal évocatrices d'hémorragie ; zones en hyposignal en cas de nécrose.

* hypersignal après injection de gadolinium le plus souvent.

■ Extension : elle conditionne le pronostic et la stratégie thérapeutique :

* vers le haut : risque de compression chiasmatique, envahissement de la citerne opto-chiasmatique.

* vers le bas : dans le sinus sphénoïdal après effraction du plancher sellaire.

* latéralement : dans les sinus caverneux, dont l'envahissement est souvent difficile à affirmer.

– **Le scanner** : il peut remplacer l'IRM quand il est seul disponible, mais il est moins sensible que l'IRM :

* Microadénome : signes de même nature qu'en IRM mais moins visibles.

* Macroadénome :

■ Les zones hémorragiques intratumorales ne sont pas visualisées.

■ Extension :

* moins performant que l'IRM.

* visualisation directe des destructions osseuses (invisibles sur l'IRM).

– Diagnostic différentiel :

* Hyperplasie hypophysaire simple : modérée, parfaitement régulière :

■ physiologique : puberté, grossesse, ménopause.

■ déficit prolongé d'une glande cible.

■ métastases.

* Hypophysites lymphocytaires.

* Granulomatoses hypophysaires.

* Tumeurs non hypophysaires.

■ crano-pharyngiomes.

■ gliomes du chiasma.

■ méningiomes parasellaires.

■ anévrisme de la carotide interne.

■ métastases.

b) Bilan ophtalmologique

– Acuité visuelle.

- Étude du champ visuel (Goldman).
- Examen du fond d'œil.

C/IMMUNOCYTOCHIMIE

Lorsqu'un traitement chirurgical a été entrepris, l'administration, sur le tissu adénomateux, d'anticorps marqués, dirigés contre les différentes hormones hypophysaires permet le typage précis de l'adénome.

ADÉNOMES À PROLACTINE

- C'est le plus fréquent des adénomes hypophysaires (30 %).
- C'est une des causes principales d'hyperprolactinémie.
- Chez la femme, il s'agit le plus souvent de micro-adénomes contrairement à l'homme chez qui les macro-adénomes prédominent.

A/CLINIQUE

Les signes d'appel sont le plus souvent les conséquences de l'hyperprolactinémie, beaucoup plus rarement en rapport avec le syndrome tumoral.

1. Signes en rapport avec l'hyperprolactinémie

a) Hypogonadisme par inhibition gonadotrope

- L'hyperprolactinémie est responsable d'une inhibition de la sécrétion hypothalamique de GnRH entraînant une abolition de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, d'où un défaut de stimulation gonadique.
- Cet hypogonadisme se manifeste :
 - * Chez la femme :
 - Par une aménorrhée : le plus souvent secondaire ; ou anomalies plus discrètes : oligospanio-ménorrhée, cycles conservés mais anovulatoires, avec infertilité primaire ou secondaire.
 - Associée aux signes d'hypoestrogénie : fatigue, sécheresse vaginale, baisse de la libido.
 - * Chez l'homme :
 - Par une baisse de la libido, une impuissance, une infertilité, une diminution du volume testiculaire.
 - * Chez l'enfant : impubérisme.

b) Galactorrhée

- Spontanée ou provoquée par stimulation directe de la glande mammaire ; uni- ou bilatérale. Elle est très rare chez l'homme, et non spécifique chez la femme (chez qui la majorité des galactorrhées sont à prolactinémie normale).
- L'association de ces deux types de signes réalise chez la femme le classique syndrome aménorrhée-galactorrhée.

2. Recherche de signes cliniques d'acromégalie dans le cadre d'un adénome mixte

3. Signes d'insuffisance antéhypophysaire (QS)

4. Syndrome tumoral (QS)

- Évocateur d'un macroprolactinome.
- Rarement révélateur chez la femme, plus fréquemment chez l'homme.

B/EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

1. Diagnostic positif

a) Prolactinémie de base :

- Anormale au-delà de 20 ng/ml.
- Une élévation modérée peut être observée sous l'effet du stress (on peut conseiller 2 dosages consécutifs à 15 minutes d'intervalle avec cathéter laissé en place pour éviter le stress lié à la douleur).
- Un taux > à 200 ng/ml est très évocateur d'un prolactinome.
- Le taux de prolactine est corrélé de manière positive à la taille tumorale, il est donc d'autant plus élevé que la tumeur est volumineuse.

b) Test de stimulation :

- Par la TRH ou par des antidopaminergiques (exemple : test au Primpéran).
- La réponse est considérée normale si la prolactinémie s'élève au moins au double de sa valeur basale.
- Classiquement, une réponse insuffisante est en faveur de l'origine adénomateuse de l'hyperprolactinémie.
- En fait, il semble que tous les types de réponses peuvent être observés dans toutes les causes d'hyperprolactinémie, ce qui fait considérer, par certains, ces tests comme inutiles à pratiquer.

2. Recherche de sécrétions hormonales associées (adénomes mixtes) en particulier GH et sous-unité α (cf. chapitres suivants)

3. Recherche d'une insuffisance antéhypophysaire (QS)

C/EXPLORATION MORPHOLOGIQUE (QS)

D/DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

1. En présence d'une hyperprolactinémie, il convient d'abord de rechercher :

a) Une grossesse

b) Une stimulation du mamelon en dehors d'une grossesse

c) Une prise de médicament hyperprolactinémiant

- neuroleptiques (action antidopaminergique) dont les antiémétiques (Primpéran, Vogalène, Motilium).
- opiacés.
- antidépresseurs imipraminiques.
- estrogènes (contraception orale).
- Autres : cimétidine, a méthyl-dopa...

d) Une hypothyroïdie périphérique (par augmentation de la TRH)

e) Une insuffisance rénale chronique

f) Une cirrhose hépatique

Pour ces deux dernières étiologies, l'hyperprolactinémie n'est qu'exceptionnellement révélatrice de la pathologie, le contexte clinique est donc bien différent de celui de l'adénome, et l'interrogatoire rétablira rapidement le diagnostic.

2. Hyperprolactinémie de déconnexion

- Par lésion de l'hypothalamus ou de la tige pituitaire, supprimant le tonus dopaminergique inhibiteur :
 - Macroadénome hypophysaire (quelle que soit sa nature).
 - Tumeurs non adénomateuses qui peuvent être de siège intrasellaire, parasellaire, ou hypothalamique :
 - * Cranio-pharyngiome (présence évocatrice de calcifications intratumorales).
 - * Méningiomes.
 - * Gliomes.
 - * Germinomes...
 - Lésions infiltratives :
 - * Sarcoïdose.
 - * Tuberculose.
 - * Histiocytose.
 - * Hypophysite lymphocytaire.
 - Séquelles de radiothérapie cérébrale.
- À rechercher de manière systématique lorsqu'il y a une discordance entre le taux de prolactine et le volume tumoral.

3. En l'absence d'image hypophysaire pathologique

a) *Microadénome à prolactine non visualisé*

b) *Macroprolactinémie*

- Constituée par les formes lourdes de prolactine (*big et big-big*), diagnostiquée par chromatographie.
- Cette cause d'élévation de la prolactinémie n'a habituellement pas de retentissement clinique (car ces formes lourdes ne sont pas actives), cependant des symptômes minima sont parfois retrouvés (oligoménorrhée essentiellement).

c) *Syndrome des ovaires polykystiques*

S'accompagne souvent d'une hyperprolactinémie modérée.

d) *Hyperprolactinémie « idio-pathique »*

Diagnostic d'élimination.

E/PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

1. Moyens

a) *Chirurgie hypophysaire par voie transphénoïdale ou transcrânienne*

Elle permet une adénomectomie sélective

b) *Médicamenteux par agonistes dopaminergiques :*

- Parlodel, Norprolac ou Dostinex – permettent un blocage de la sécrétion hormonale et une réduction tumorale.

c) *Radiothérapie*

exceptionnellement

2. Indications

a) *Microadénome :*

La chirurgie par un chirurgien entraîné permettra un traitement radical curatif, cependant certaines équipes privilégient le traitement médical du fait des risques non nuls d'insuffisance

antéhypophysaire postopératoire, notamment chez les femmes en âge de procréer.

b) Macroadénome :

- Le plus souvent, la chirurgie ne peut être complète du fait de l'extension de l'adénome ; le traitement médical est donc la meilleure indication.
- Dans de rares cas, une chirurgie de décompression est nécessaire.

ADÉNOME SOMATOTROPE

(sécrétant de l'hormone de croissance GH)

- Il est responsable d'une **acromégalie**, dont il constitue la cause principale (95 % des cas).
- Une mutation somatique activatrice de la sous-unité α de la protéine G a été mise en évidence dans 40 % de ces adénomes, entraînant une activation permanente de l'adénylate-cyclase.

A/CLINIQUE

Le diagnostic, le plus souvent évoqué devant la dysmorphie typique, est généralement tardif par rapport à l'apparition des symptômes, ce qui explique la morbidité importante liée à cette pathologie.

1. Signes en rapport avec l'hypersécrétion de GH

Ils sont la conséquence d'une action directe de la GH et/ou d'une action de l'IGF1 (*insuline-like growth factor 1*) synthétisé par le foie (essentiellement) sous l'influence de la GH.

a) Présentation

- Syndrome dysmorphique : d'installation lente :
 - * Prédominant à la tête et aux extrémités.
 - * Pieds et mains élargis avec épaississement du coussinet plantaire ; augmentation de la taille des bagues et de la pointure des chaussures.
 - * Prognathisme, perte de l'articulé dentaire, épaississement des traits du visage, bombement du front, saillie des arcades sourcilières.
- Viscéromégalie :
 - * Nasale, linguale, laryngée entraînant une modification de la voix, des ronflements, des apnées du sommeil.
 - * Goitre.
 - * Splénomégalie, hépatomégalie.
- Autres signes :
 - * Paresthésies distales, en particulier des mains.
 - * Syndrome de Raynaud.
 - * Sueurs.
 - * Arthralgies, voire arthropathie dégénérative.
 - * Céphalées.

b) Complications

- Cardio-vasculaires :
 - * HTA (50 % des cas).
 - * Insuffisance cardiaque consécutive à une cardiomyopathie hypertrophique.
- Respiratoires :
 - * Syndrome d'apnées du sommeil.
- Diabète (10-20 % des cas).
- Polypes et cancers coliques plus fréquents (nécessitant un dépistage coloscopique).
- Ostéoarticulaires : coxarthrose/gonarthrose bilatérale, syndrome du canal carpien.

c) Formes cliniques

- Acromégalogigantisme : consécutif à une hypersécrétion de GH au cours de la puberté.
- Formes s'intégrant dans une néoplasie endocrinienne multiple de type 1.

2. Signes en rapport avec une sécrétion hormonale associée

En particulier, l'hyperprolactinémie (adénome mixte GH-PRL : environ 40 % des cas à l'immunohistochimie).

3. Syndrome tumoral (QS)**4. Signes d'insuffisance antéhypophysaire (QS)****B/EXPLORATIONS BIOLOGIQUES****1. Diagnostic d'acromégalie**

- HGPO : absence de freination (concentration < 1 ng/ml) de la sécrétion de GH en cas d'acromégalie.
- Cycle de GH : 8h00 - 12h00 - 16h00 - 20h00 - 24h
- Concentration plasmatique d'IGF1 : élevée dans l'acromégalie.
- Tests dynamiques : sans intérêt diagnostique.
- Une élévation paradoxale de la GH après l'administration de TRH est observée dans 70 % des cas d'adénomes somatotropes ; cette réponse peut constituer un marqueur évolutif dans la surveillance.
- Signes biologiques non spécifiques :
 - Hyperglycémie, intolérance au glucose, voire diabète.
 - Hyperphosphorémie.
 - Hypercalciurie.

2. Recherche d'une hypersécrétion associée

En particulier, prolactine et sous-unité α libre.

3. Recherche d'un déficit antéhypophysaire (QS)**C/DIAGNOSTIC MORPHOLOGIQUE (QS)****D/PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES****1. Moyens****a) Chirurgie hypophysaire par voie transphénoïdale ou transcrânienne**

Elle permet une adénomectomie sélective

b) Médicamenteux

- Par analogues de la somatostatine en injection quotidienne ou à la pompe sous-cutanée (Somatuline) soit des formes retard à injection mensuelle (Sandostatine LP ou Somatuline LP).
- Ces analogues permettent de freiner la sécrétion de GH et de réduire le volume tumoral.
- Par agonistes dopaminergiques : Parlodel.

c) Radiothérapie exceptionnellement**2. Indications**

- Le traitement est habituellement chirurgical à visée curative.

- Le traitement médical est parfois utilisé en préopératoire pour améliorer les symptômes ou essayer de faire régresser le volume tumoral afin de faciliter le traitement chirurgical et permettre une excision la plus complète possible.

ADÉNOMES CORTICOTROPES

- Ils réalisent une maladie de Cushing (hyper-sécrétion hypophysaire d'ACTH), étiologie la plus fréquente du syndrome de Cushing (70 % des cas environ).
- Il s'agit presque toujours d'un microadénome, dont la mise en évidence est parfois difficile.

A/CLINIQUE

Les signes sont acquis. Aucun d'entre eux n'est spécifique :

1. Obésité

- La prise de poids est toujours modérée.
- Elle est caractérisée par une répartition facio-tronculaire des graisses (faciès arrondi, en pleine lune, *buffalo neck*, comblement des creux sus-claviculaires, abdomen massif) contrastant avec une amyotrophie.

2. Amyotrophie

- Elle prédomine aux racines des membres et est à l'origine d'une asthénie musculaire (signe du tabouret).
- Elle représente un bon signe de syndrome de Cushing mais déjà largement évolué.

3. Signes cutanés

- Érythrose faciale.
- Atrophie cutanée dont témoignent l'amincissement et la fragilité (ecchymoses faciles) de la peau.
- Cicatrisation longue et de mauvaise qualité.
- Vergetures, typiquement larges, pourpres et horizontales : elles prédominent sur l'abdomen, les flancs mais peuvent se voir au niveau des seins et des racines des membres supérieurs.

4. Hypertension artérielle

Elle est habituelle et modérée.

5. Troubles psychiques

Ils sont variables dans leur expression (parfois euphorie et bouffées délirantes ou, au contraire, anxiété et syndrome dépressif).

6. Troubles gonadiques

- Chez la femme : la spanioménorrhée ou l'aménorrhée, l'infertilité sont fréquentes, secondaires à l'inhibition gonadotrope engendrée par l'hypercortisolisme ; l'hirsutisme est le plus souvent modéré, la séborrhée et l'acné sont fréquentes.
- Chez l'homme, l'impuissance est fréquente.

7. Ostéoporose

Fréquente, elle touche surtout le rachis ; à l'origine de douleurs et de tassements vertébraux (diminution de la taille).

B/EXPLORATION BIOLOGIQUE

1. Dosages statiques

- Ils mettent en évidence l'existence d'un hypercortisolisme :
 - Élévation de la cortisolémie basale (par exemple : $> 20 \mu\text{g/dl}$ à 8 heures).
 - Avec perte de son cycle nyctéméral :
- Dosages à 8 h 00, 12 h 00, 16 h 00, 20 h 00, 24 h 00.
- Physiologiquement, la cortisolémie est maximale à 8 h 00 et minimale à 20 h 00 ou 24 h 00.
- Cependant, de nombreux facteurs peuvent interférer avec ces dosages ponctuels, en particulier le stress qui augmente la cortisolémie.
- Élévation du cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures.
- Certains états autres que le syndrome de Cushing peuvent s'accompagner d'un hypercortisolisme :
 - L'obésité.
 - L'alcoolisme.
 - La dépression.
- C'est pourquoi des tests dynamiques sont nécessaires afin d'éliminer ces pseudo-hypercortisolismes.

2. Dosages dynamiques

- Ils montrent le caractère non freinable de l'hypercortisolisme.
- Ce sont des tests de freinage par la dexaméthasone (DXM), corticoïde de synthèse, dont l'administration entraîne chez un sujet normal une diminution de la libération hypophysaire d'ACTH, d'où une baisse de la sécrétion surrénalienne de cortisol.

a) Freinage minute

- Prise orale de 1 mg de DXM à minuit et dosage de la cortisolémie à 8 heures
- L'existence d'une freination élimine un syndrome de Cushing.
- Bien que ce test élimine la majorité des faux hypercortisolismes, l'absence de freination reste possible dans les situations d'obésité, d'alcoolisme ou de dépression et ne permet donc pas d'affirmer le diagnostic.

b) Freinage faible ou standard

- Prise orale de 2 mg/jour de DXM en 4 prises par jour (12 h 00, 18 h 00, 24 h 00, 6 h 00) pendant deux jours et mesure de la cortisolémie à 8 h 00 le jour du début du test et à la fin du test ainsi que du CLU par 24 h 00.
- La persistance d'un niveau trop élevé de la cortisolémie et du CLU des 24 heures permet de poser le diagnostic de syndrome de Cushing.
- En revanche, chez le sujet normal, comme chez l'alcoolique, l'obèse et le déprimé, ces paramètres s'abaissent au-dessous des seuils significatifs.

c) Freinage fort :

- Prise orale de 8 mg/jour de DXM en 4 prises par jour (12 h 00, 18 h 00, 24 h 00, 6 h 00) pendant deux jours et mesure de la cortisolémie à 8 h 00 le jour du début du test et à la fin du test ainsi que du CLU par 24 h 00.
- Freinage complet lorsqu'il s'agit d'une maladie de Cushing, absence de freinage dans les hypercortisolismes paranéoplasiques.
- En revanche, chez le sujet normal, comme chez l'alcoolique, l'obèse et le déprimé, ces paramètres s'abaissent au-dessous des seuils significatifs.

d) Freinage par Soludecadron IV

- Ampoule de 4 mg perfusée en 2 heures (9 h 00 à 11 h 00) et dosage de la cortisolémie toutes les 4 heures jusqu'au lendemain 8 h 00. Ce test remplace dans de nombreuses équipes le freinage standard.
- La cortisolémie est partiellement freinée au cours du test avec un échappement à 8 h 00 le lendemain.
- L'absence de freination même partielle est en faveur d'une origine paranéoplasique.

3. Signes biologiques non spécifiques

- Polyglobulie modérée, hyperleucocytose à PNN, lymphopénie.
- Hypokaliémie modérée, alcalose métabolique modérée (si ces signes sont très marqués, ils orientent vers une origine néoplasique).
- Hyperglycémie pouvant aller jusqu'à un diabète vrai, en règle non insulino-dépendant.
- Hypercholestérolémie et/ou hypertriglycéridémie.
- Hypercalciurie normocalcémique.

C/EXPLORATIONS MORPHOLOGIQUES (QS)

- La plupart des lésions sont des microadénomes de très petite taille parfois inférieure à 1 mm, rendant l'identification radiologique par IRM très délicate.
- Un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs est parfois nécessaire ; cependant, il s'agit d'un examen techniquement difficile dont l'indication doit rester rare.
- La comparaison des taux d'ACTH en périphérie et dans les sinus pétreux permet de déterminer si l'hypersécrétion d'ACTH est hypophysaire ou ectopique.
- De plus, de façon secondaire, en cas d'hypersécrétion hypophysaire d'ACTH, la comparaison des concentrations d'ACTH dans les sinus pétreux droit et gauche peut aider à localiser l'adénome non visualisé.
- Cet examen peut également être mis en défaut en cas de sécrétion ectopique de CRF par des tumeurs (rares) entraînant une augmentation de la sécrétion hypophysaire d'ACTH.

D/DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL**1. Hypercorticisme ACTH indépendant**

Un taux effondré d'ACTH plasmatique rétablira rapidement le diagnostic en faveur d'une lésion surrénalienne.

2. Hypercorticisme ACTH-dépendant

- En l'absence d'adénome hypophysaire bien individualisable, il faut toujours craindre une sécrétion ectopique d'ACTH.
- Le tableau clinique est généralement d'installation plus rapide avec des signes plus marqués.
- Dans ce cas, il n'y a pas de freinage partiel du cortisol aux tests de freinage et il n'y a pas de stimulation au test au CRF, contrairement à l'adénome corticotrope pour lequel la réponse est explosive.

E/PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

- La seule option thérapeutique curative est le traitement chirurgical.
- Une surrénalectomie bilatérale palliative est exceptionnellement nécessaire.

ADÉNOMES GONADOTROPES

- Ils sont développés aux dépens des cellules gonadotropes sécrétant FSH, LH et la sous-unité a libre.
- Leur fréquence est encore difficile à estimer en raison de l'évolution des critères diagnostiques.
- En effet, ces adénomes sont très rarement à l'origine d'une hypersécrétion de gonadotrophines (FSH le plus souvent), mais le plus souvent non fonctionnels (marquage immunocytochimique positif sans hypersécrétion hormonale plasmatique).

A/CLINIQUE

- Ils sont plus fréquents chez l'homme âgé.
- À l'inverse des autres types d'adénomes, il n'y a pas de syndrome clinique typique, et ce sont le plus souvent les signes en rapport avec le développement tumoral qui amènent au diagnostic.

1. Syndrome tumoral (QS)

L'extension suprasellaire est fréquente.

2. Signes d'insuffisance antéhypophysaire

L'hypopituitarisme est fréquent, y compris l'insuffisance gonadotrope avec signes d'hypogonadisme.

3. Autres signes

- *Chez l'homme :*
 - Un cas de puberté précoce a été décrit.
 - Augmentation du volume testiculaire en rapport avec une hypersécrétion de FSH.
- *Chez la femme :*
 - Un cas d'hyperstimulation ovarienne en rapport avec hypersécrétion de FSH.

B/EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

1. Hormones gonadotropes

- Leurs concentrations plasmatiques basales sont rarement élevées. Dans le cas d'adénomes fonctionnels, il s'agit le plus souvent d'une élévation de la FSH (présente dans 80 % des cas), moins fréquemment de la sous-unité a libre (présente dans 60 % des cas), rarement de la LH (s'accompagnant alors d'une élévation de la testostéronémie).
- Test à la TRH : l'existence d'une élévation paradoxale des gonadotrophines est en faveur d'un adénome gonadotrope.
- Test à la GnRH : classiquement, pas de réponse des gonadotrophines.

2. Déficits antéhypophysaires

- L'existence d'un hypogonadisme associé à une FSH élevée peut poser des problèmes de diagnostic différentiel : avec une ménopause chez la femme, avec un hypogonadisme d'origine testiculaire chez l'homme.
- Sont en faveur de l'adénome gonadotrope :
 - Le syndrome tumoral.
 - La dissociation entre un taux de FSH élevé et un taux de LH bas.
 - L'absence de réponse des gonadotrophines à la GnRH.
 - Une réponse paradoxale à la TRH.
 - L'élévation de la testostérone après HCG.

3. Sécrétions hormonales adénomateuses associées

C/EXPLORATIONS MORPHOLOGIQUES (QS)

D/PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

La seule option thérapeutique est le traitement chirurgical (sans oublier la substitution d'éventuels déficits associés).

ADÉNOMES THYRÉOTROPES

- Ils sont très rares (< 1 % des adénomes hypophysaires).
- Il s'agit le plus souvent de macroadénomes.

A/CLINIQUE

- Tableau d'hyperthyroïdie avec goitre pouvant faire évoquer à tort une maladie de Basedow.
- Syndrome tumoral : le plus souvent présent au moment du diagnostic.

B/EXPLORATION BIOLOGIQUE

- T₄ et T₃ élevées.
- TSH normale ou modérément augmentée.
- Élévation fréquente de la sous-unité a libre.

C/EXPLORATION MORPHOLOGIQUE (QS)

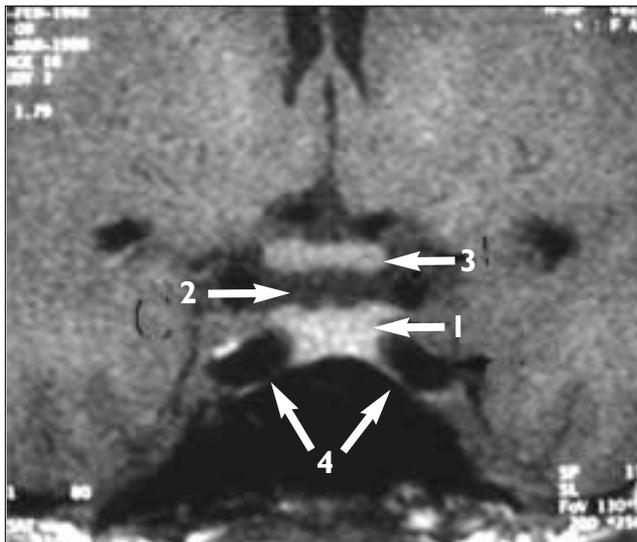
D/DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Il se pose en l'absence d'image d'adénome décelable à l'IRM : microadénome thyroïdienne ou résistance centrale aux hormones thyroïdiennes.
- En faveur de ce second diagnostic :
 - Contexte familial.
 - Rapport sous-unité a libre/TSH inférieur à 1. ■

POINTS FORTS**Tumeurs bénignes de l'antéhypophyse**

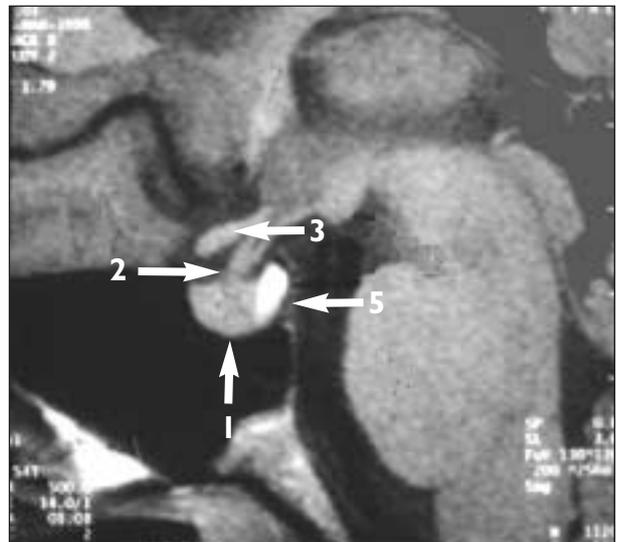
- **Le plus fréquent : prolactinome.**
- **Signes liés à l'hypersécrétion hormonale en cause :**
 - **PRL : Aménorrhée, galactorrhée (femme). Hypogonadisme (homme).**
 - **GH : syndrome dysmorphique typique, sueurs, arthralgies, HTA.**
 - **ACTH : syndrome de Cushing : obésité androïde, vergetures, HTA...**
Gonadotrophines : rien en général.
 - **TSH : signes d'hyperthyroïdie, goitre.**
- **Signes liés au développement tumoral (macroadénomes) :**
 - **Insuffisance antéhypophysaire.**
 - **Signes neuro-ophtalmologiques.**
- **Diagnostic :**
 - **Biologique : spécifique de chaque type hormonal. Penser aux adénomes mixtes.**
 - **Morphologique : IRM hypophysaire.**
- **Retentissement :**
 - **FO + CV.**
 - **Évaluation des autres axes antéhypophysaires à la recherche de déficits associés.**

Figure 1. Coupe frontale T1



- 1 : hypophyse normale
- 2 : Tige pituitaire
- 3 : Chiasma optique

Figure 2. Coupe sagittale T1



- 4 : Sinus caverneux
- 5 : Post-hypophyse hypersignal T1 physiologique



Figure 3. Microadénome.



Figure 4. Macroadénome.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

ENDOCRINOLOGIE MÉTABOLISME

Amaigrissement

III-295

Dr Gérard RAVEROT
Ancien Interne des Hôpitaux

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Amaigrissement

Objectifs :

- **Devant un amaigrissement, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.**

GÉNÉRALITÉS

- L'amaigrissement est le témoin d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques qui peut être la conséquence de troubles du comportement alimentaire ou d'une affection évolutive avec altération de l'état général.
- L'examen clinique et des examens complémentaires simples doivent permettre au clinicien de reconnaître les différentes situations et de les rattacher à une étiologie.
- L'amaigrissement est à distinguer de la maigreur constitutionnelle (QS).
- La connaissance du poids initial est nécessaire pour confirmer la perte de poids dans le cadre d'une maigreur constitutionnelle et pour diagnostiquer une perte de poids lorsque l'amaigrissement ne s'accompagne pas de maigreur.
- Un poids stable et normal est marqueur d'un état de santé normal chez l'adulte. Ainsi, la perte de poids, et donc l'amaigrissement, est un critère de mauvaise santé facilement mesurable et responsable de nombreuses consultations.
- Physiologiquement, le poids augmente de 20 ans à 50 ans, puis se stabilise pour diminuer spontanément, parfois de manière importante, après 75 ans dans les deux sexes sans caractère pathologique.

DIAGNOSTIC CLINIQUE

L'objectif est d'évaluer l'importance de l'amaigrissement, ses conséquences et d'orienter vers une étiologie précise.

A/Interrogatoire

- Préciser l'histoire pondérale du patient, avec notamment le poids habituel, mini, maxi ; la rapidité d'installation et l'ancienneté de la perte de poids...
- Antécédents familiaux de maigreur constitutionnelle.
- Antécédents personnels d'affections responsables d'une maigreur séquellaire.
- Conditions de vie et contexte social.
- Profil psychologique.
- Signes associés, en particulier digestifs, afin d'orienter le diagnostic étiologique.

B/Enquête alimentaire (QS)

- Cette enquête précisera si la perte de poids est en relation ou non avec une réduction de l'apport énergétique.

- Un amaigrissement avec alimentation conservée, voire hyperphagie, oriente vers une situation d'hypercatabolisme comme l'hyperthyroïdie ou bien vers une maigreur constitutionnelle.
- L'anorexie peut être élective pour la viande et orientera vers une origine néoplasique, alors que l'anorexie mentale se distinguera par un refus de l'alimentation et non pas une perte d'appétit.

C/Examen clinique

- Confirmer la perte de poids et évaluer une éventuelle maigreur :
 - Poids et taille.
 - Calcul de l'index de masse corporel (P/T²).
 - Tour de taille.
 - Évaluation de la masse grasse (mesure du pli sous-cutané) et de la masse maigre (circonférence brachiale).
- Rechercher d'autres signes évocateurs de malnutrition :
 - Cheveux secs et cassant, fins, clairsemés.
 - Disparition de la queue des sourcils.
 - Peau sèche et fine, ongles cassants.
 - Examen des muqueuses avec stomatite, langue rouge décapillée et douloureuse.
 - Œdèmes déclives signant une carence protéique sévère.

BILAN PARACLINIQUE

A/Évaluation biochimique de l'état nutritionnel (QS)

- Bien qu'ils ne soient pas spécifiques de la dénutrition, deux marqueurs permettent une bonne appréciation :
 - **Albumine** :
 - * Marqueur de référence pour le suivi à long terme (1/2 vie de 20 jours).
 - * Une albuminémie inférieure à 30 g/l signe une dénutrition protéique sévère.
 - **La préalbumine** :
 - * Marqueur bien corrélé à la prise alimentaire.
 - * Sa demi-vie courte (2 jours) permet d'identifier les fluctuations rapides du statut nutritionnel.
- **D'autres marqueurs peuvent être utilisés** :
 - Transferrine.
 - *Retinol binding protein*.
 - Créatininurie des 24 heures : reflet de la masse musculaire.

B/Bilan complémentaire à visée étiologique

- Numération formule sanguine.
- Vitesse de sédimentation et protéine C réactive (CRP).
- Ionogramme sanguin, calcémie et créatininémie.
- Glycémie.
- Bilan hépatique avec transaminases et Gamma GT.
- TSH.
- Bilan radiologique :
 - Radiographie thorax F + P.
 - Échographie abdominale.
- Œsogastroscopecie.

- Dépistage d'une malabsorption :
 - Albuminémie.
 - Temps de prothrombine.
 - Vitamine B12.
 - Graisse fécales.
 - Test au D-xylose.

ÉTIOLOGIES

A/Amaigrissement sans anorexie

1. Causes endocriniennes (QS) :

- Hyperthyroïdie : le tableau clinique associant thermophobie, tachycardie, nervosisme, diarrhée motrice sera confirmé par une TSH effondrée associée à une augmentation des hormones thyroïdiennes.
- Diabète : l'amaigrissement est un signe d'insulinopénie soit marqueur d'une décompensation ou révélateur d'un diabète de type 1, soit d'une insulinoresistance dans le cadre d'un diabète de type 2.
- Insuffisance surrénale : l'amaigrissement est précoce et progressif associé à une asthénie physique puis à des signes digestifs et à une mélanodermie.
- Phéochromocytome : comme dans l'hyperthyroïdie, l'amaigrissement est associé à une tachycardie et à des sueurs, mais c'est l'existence de crises hypertensives qui orienteront le diagnostic.

2. Causes digestives : malabsorption

- Les signes digestifs associés à l'amaigrissement (selles abondantes, pâteuses ou diarrhéiques ; douleurs abdominales...) orienteront aisément le diagnostic.
- Les causes principales sont la maladie coeliaque de l'adulte, la maladie de Crohn, la pancréatite chronique.

3. Autres :

- Amaigrissement progressif physiologique avec appétit conservé du sujet âgé.
- États d'agitation chronique et d'hyperexcitabilité.
- Tabagisme important et forte consommation de caféine.

B/Amaigrissement avec troubles du comportement alimentaire

1. L'anorexie mentale (QS)

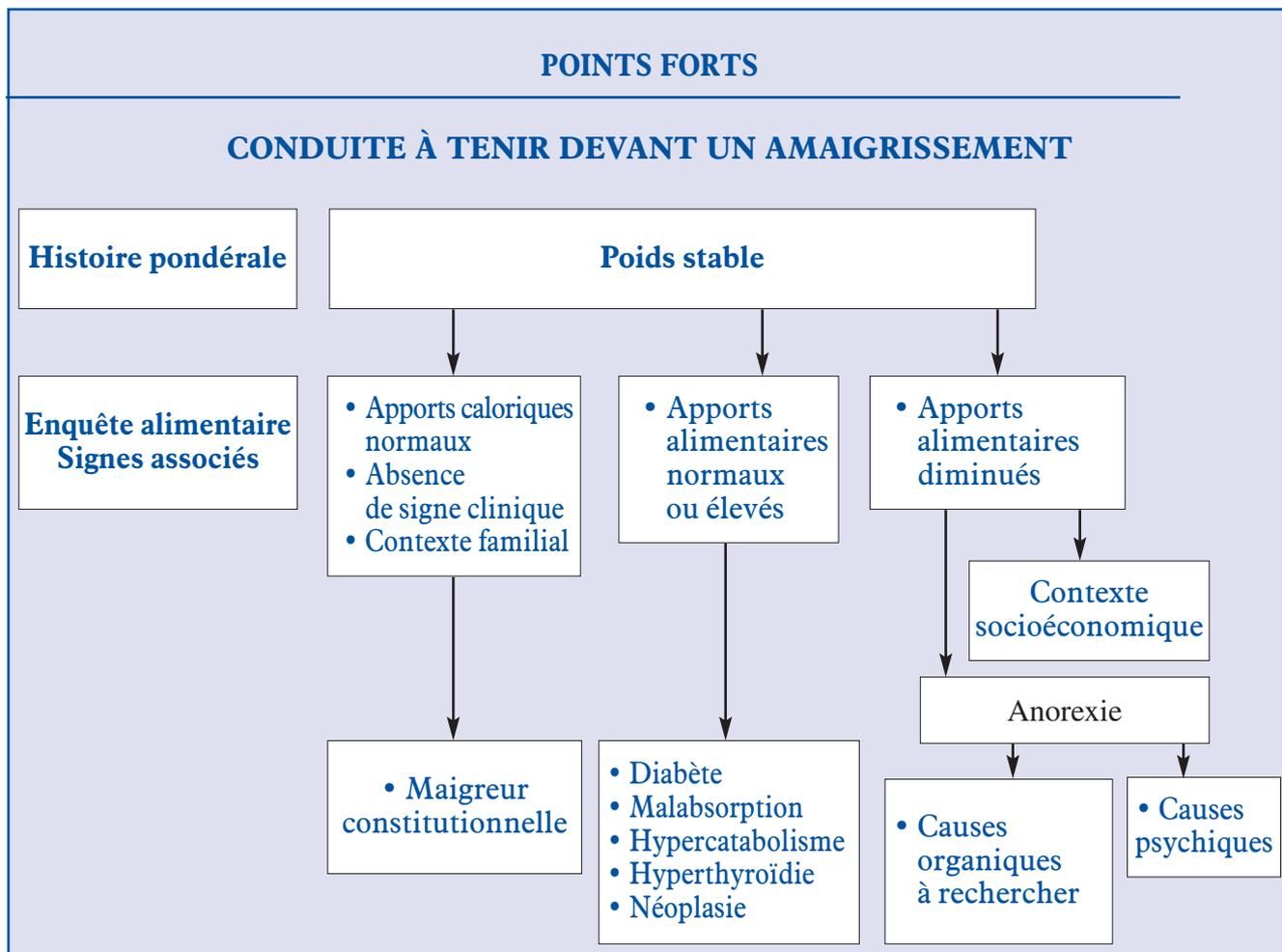
- Il s'agit habituellement de jeunes filles consultant à la demande de leur entourage.
- L'amaigrissement est nié.
- Il est associé à une absence de fatigue et même, le plus souvent, à une hyperactivité, et on retrouve très souvent une perturbation de l'image corporelle.
- On doit également rechercher une aménorrhée, des troubles de phanères, un lanugo, une parotidomégalie, des vomissements provoqués, une prise de laxatif ou de diurétiques pouvant être responsables de déshydratation et d'hypokaliémie sévère.
- Le diagnostic est clinique.
- Le bilan biologique peut montrer une hypokaliémie, une hypercholestérolémie, un syndrome de basse T3, un effondrement des gonadotrophines plasmatiques (hypogonadisme hypogonadotrope) une leucopénie, une anémie plus rare.

2. Autres

- L'anorexie/boulimie où des périodes de boulimie avec vomissements provoqués alternent avec des périodes d'anorexie aboutissant à terme à un amaigrissement.
- L'anorexie de pathologies psychiatriques dont l'hystérie. L'amaigrissement est reconnu et apporte des bénéfices secondaires au patient.

C/Amaigrissement d'accompagnement

- Toute maladie viscérale grave peut être responsable d'un amaigrissement.
- Les cancers, par des mécanismes associant anorexie, perte du goût et consommation d'énergie par la tumeur.
- Les maladies infectieuses (anorexie et hypercatabolisme).
- Les maladies neurologiques : AVC, maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique.
- Alcoolisme chronique.
- Insuffisance hépatique, cardiaque, rénale ou respiratoire chroniques.
- Iatrogène : favorisé par la polymédication, notamment chez les sujets âgés, responsable d'anomalie du goût et d'anorexie ou de troubles digestifs. ■



La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

ENDOCRINOLOGIE MÉTABOLISME

Besoins nutritionnels et apports alimentaires de l'adulte. Évaluation de l'état nutritionnel. Dénutrition

1-7-110

Dr Gérard REVEROT
Ancien Interne des Hôpitaux

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Besoins nutritionnels et apports alimentaires de l'adulte. Évaluation de l'état nutritionnel. Dénutrition

Objectifs :

- Exposer les besoins nutritionnels de l'adulte, de la personne âgée, de la femme enceinte.
- Évaluer l'état nutritionnel d'un adulte sain et d'un adulte malade.
- Mener une enquête alimentaire et prescrire un régime diététique (n° 179).
- Argumenter la prise en charge d'une dénutrition.

Besoins nutritionnels et apports alimentaires de l'adulte

GÉNÉRALITÉS

- On appelle besoins nutritionnels les nutriments nécessaires, en qualité comme en quantité, pour réaliser une fonction biologique (compenser les pertes de l'organisme en énergie et en azote afin d'assurer la croissance et le renouvellement des tissus).
- Ces besoins sont fonction :
 - des caractéristiques d'une population donnée : l'âge, le sexe, la race.
 - du poids.
 - de l'activité physique ou de la sédentarité.
 - de phénomènes physiologiques (grossesse, lactation, croissance ou sénescence).
 - de phénomènes pathologiques (maladies aiguës ou chroniques...).
 - de l'environnement.

A/Apports souhaitables

- Ils correspondent aux apports permettant de maintenir ou de favoriser un bon état nutritionnel dans une population donnée.

B/Apports nutritionnels conseillés (ANC) ou apports recommandés

- Ils correspondent à des valeurs fixées par des experts compte tenu des données recueillies concernant les besoins, les motivations et les habitudes alimentaires d'une population donnée avec sa variabilité.

- La notion d'apports recommandés est préférable à celle des standards nutritionnels, notion beaucoup trop rigide visant à établir des normes identiques pour toutes les populations.
- Les apports recommandés pour un nutriment donné représentent une moyenne à laquelle on ajoute deux fois la valeur de l'écart type, ce qui, sur le plan statistique, recouvre les besoins de 97,5 % de la population étudiée.
- La tendance actuelle est de réviser à la baisse les apports recommandés en raison des risques de suralimentation ou de complications cardio-vasculaires dans les pays développés.

C/Besoins minimaux

- Pour un nutriment donné, ce sont ceux qui permettent de maintenir l'équilibre du bilan énergétique et azoté chez l'adulte et, chez l'enfant, une croissance harmonieuse sans qu'apparaissent des signes de carence ou de malnutrition. Ces apports sont particulièrement importants à déterminer pour les pays en voie de développement où l'accès à une alimentation équilibrée reste très aléatoire.
- Ils ne doivent pas être considérés comme une donnée absolue, car il importe de tenir compte de l'équilibre de la ration. Ainsi, une ration protidique de 0,30 g par kg de poids et par jour permet théoriquement l'équilibre du bilan azoté. Encore faut-il que soient respectées :
 - La présence des huit acides aminés essentiels en quantité équilibrée : la carence en un acide aminé intervient en effet comme facteur limitant l'utilisation et l'efficacité des autres acides aminés.
 - La valeur calorique suffisante : en effet, une valeur calorique insuffisante conduit à l'utilisation des protéines comme substrat énergétique et déséquilibre ainsi la balance azotée. À l'inverse, l'effet d'épargne azotée des calories permet une meilleure utilisation d'une ration protidique réduite si sa valeur énergétique est élevée.

BESOINS ALIMENTAIRES

A/Besoins énergétiques

- Les besoins énergétiques sont classés en deux entités distinctes :
 - Les besoins de repos, ou « métabolisme de base », qui correspondent à l'ensemble de l'activité métabolique.
 - L'activité physique, qui correspond à l'énergie de la contraction des muscles squelettiques.
- Les besoins énergétiques doivent couvrir les dépenses réalisées mais également l'entretien des stocks d'énergie.

Apports conseillés en énergie (Niveau d'activité Standard)	
Catégories	Kcal/j
– Homme adulte	2 200
– Femme adulte	1 800
– Femme enceinte	2 100
– Femme allaitante	2 300
– Adolescent 16 ans	
* Homme	3 000
* Femme	2 600
Personne âgée > 75 ans	1 700

- Les trois grandes classes de macronutriments – glucides, lipides, protéines – ne sont pas équivalentes dans leur couverture des besoins énergétiques mais sont toutes les trois indispensables à la couverture des besoins.

	Rendement énergétique	Ration calorique idéale
	Kcal/g	%
Glucides	4	50 à 55
Lipides	9	30 à 35
Protides	4	15
Alcool*	7	0

* L'alcool ne doit pas excéder 2 verres de vin (1/4 de litre) par jour.

B/Besoins lipidiques spécifiques

Notre équipement enzymatique ne nous permet pas de synthétiser les précurseurs des familles oméga 3 (acide linoléique) et oméga 6 (acide linoléique) et qui, de ce fait, doivent être apportés par l'alimentation.

- Les acides gras polyinsaturés doivent représenter 7 à 10 % de la ration lipidique.
- L'acide linoléique doit représenter 3 à 6 % de l'apport énergétique total (12 à 20 g/jour) et 0,5 à 1 % pour l'acide linoléique (2 à 3 g/jour).

C/Besoins protéiques

- Chez l'enfant, les apports doivent couvrir les besoins de croissance et ceux de maintenance de la masse maigre. Les besoins protéiques sont estimés à 2 g/kg/jour à 3 mois et 1,5 g/kg/jour à un an.
- Chez l'adulte, un apport de 0,6 g de protéine par kg de masse corporelle par jour est suffisant pour maintenir l'équilibre protéique.
- Le niveau de sécurité a été conseillé à 0,8 à 1 g/kg/jour.
- Les besoins chez le sujet sportif ne sont modifiés que pour le sport d'endurance à un très bon niveau (1,5 g/kg/jour).

D/Besoins en micronutriments

- Des ANC précis ne peuvent pas être proposés pour le sodium, le potassium et le chlore, dont la consommation est en général largement excédentaire par rapport aux besoins (sodium : 3 à 5 g/jour ; potassium : 2 à 4 g/jour). Une modération des apports de chlorure de sodium est conseillée (6 à 8 g/jour).

(Voir tableaux page suivante)

BESOINS NUTRITIONNELS DE LA FEMME ENCEINTE

- Le développement harmonieux du fœtus et le maintien de l'organisme maternel dans de bonnes conditions nutritionnelles imposent non seulement des apports alimentaires suffisants en quantité mais encore de respecter un équilibre entre les différents constituants de l'alimentation.

- Sur le plan énergétique, il convient d'ajouter 200 à 300 kcal/jour aux besoins nutritionnels de base, soit 2 000 à 2 400 kcal/jour.

A/Besoins en protéines

- Ils assurent l'édification du fœtus et de ses annexes.
- Le besoin en protides, faible au cours du premier trimestre, s'accroît à mesure que l'on se rapproche du terme.
- Compte tenu des chiffres proposés pour la femme adulte (0,8 à 1 g de protéines/kg de poids/jour, environ 60 g/jour), on propose pendant la grossesse un apport supplémentaire de 5 à 10 g de protéines par jour, soit 70 g/jour (plus de 15 % de la ration énergétique quotidienne). Le rapport protéines animales/protéines végétales doit être égal ou supérieur à 1.
- En cas de grossesse gémellaire, l'apport protéique doit encore être augmenté.

B/Besoins en glucides

- Pour couvrir ses besoins, la femme enceinte doit consommer de 300 à 400 g de glucides, soit 50 à 55 % de sa ration calorique quotidienne.
- Il faut privilégier les sucres complexes (amidon) au détriment des sucres simples (fructose, saccharose) qui ne doivent pas dépasser 10 % des apports énergétiques totaux.

C/Besoins en lipides

- Les lipides dans l'alimentation de la femme enceinte jouent deux rôles essentiels :
 - énergétique (9 kcal/g) ;
 - structural : ils participent directement à la structure, donc au fonctionnement des membranes cérébrales de l'embryon. La nature et la proportion des acides gras sont donc déterminantes pour l'élaboration et le fonctionnement de ces structures cérébrales.
- La ration lipidique doit représenter, comme dans la population générale, 30 % des apports énergétiques totaux, soit 70 à 80 g de lipides par jour. La répartition entre les différentes graisses est de 1/3 de graisses saturées, 1/3 de polyinsaturées, 1/3 de mono-insaturées. Les acides gras essentiels (AGE) sont représentés par l'acide linoléique et l'acide linoléique non synthétisés par l'organisme et apportés par l'alimentation.

D/Besoins vitaminiques

- Une alimentation équilibrée met à l'abri des carences vitaminiques en dehors des problèmes posés par la vitamine D et l'acide folique.

1. Vitamine D

- Durant la vie fœtale, l'enfant est tributaire des apports maternels pour l'établissement de ses réserves en vitamine D. Or, l'alimentation est pauvre en vitamine D et les apports dépendent beaucoup de l'exposition solaire.
- Une administration quotidienne de 400 UI de vitamine D est suffisante si elle est initiée dès le début de la grossesse. Si la supplémentation n'a débuté qu'au 3e trimestre, des apports de 1 000 UI sont nécessaires (une dose unique de 200 000 UI peut être administrée au 7e mois).

2. Acide folique (vitamine B9)

- Durant la grossesse, les besoins en acide folique sont multipliés par 6 et sont à peine couverts par l'alimentation.
- Le déficit en folates peut être responsable d'une anémie macrocytaire et, chez le fœtus, d'une prématurité, d'une hypotrophie, voire d'une malformation du tube neural avec défaut de fermeture.

Apports nutritionnels conseillés quotidiens en minéraux						
Catégories	Calcium mg	Phosphore mg	Magnésium mg	Fer mg	Zinc mg	Iode µg
Homme adulte	900	750	420	9	10	150
Femme adulte	900	750	360	16	10	150
Homme > 65 ans	1 200	750	420	9	10	150
Femme > 55 ans	1 200	800	360	9	10	150
Femme enceinte	1 000	800	400	30	15	200
Femme allaitante	1 000	850	390	10	20	200
Personne âgée > 75 ans	1 200	800	400	10	12	150
Apports	1 g de calcium : 1 l de lait 100 g de fromage blanc 200 g de fromage ferme	Pas de carence sauf en cas de prise prolongée de pansements gastriques	Chocolat Fruits secs Amandes Céréales Fruits de mer	Viande de bœuf Foie	Poisson Viande Coquillage	Sel marin Poissons et fruits de mer

Apports nutritionnels conseillés quotidiens en vitamines							
Catégories	A µg	D µg	E mg	K µg	C mg	B ₉ µg	B ₁₂ µg
Homme adulte	800	10	12	45	110	300	3
Femme adulte	600	10	12	35	110	300	3
Personne âgée > 75 ans	700	10 - 15	20 - 50	35	110	330 - 400	3
Femme enceinte	700	20	12	45	120	500	4
Femme allaitante	950	15	12	55	130	500	4
Apports	Lait Beurre Légumes : carottes, épinards, haricots	Lait Beurre Jaune d'œuf	Huiles végétales Foies Céréales Lait Beurre Légumes verts	Légumes verts Foie Œufs	Fruits frais Légumes Foie persil	Légumes verts Foie de mer Œufs Fromages	Viande Lait et produits laitiers Absente des végétaux

- Le risque de déficit est accru en cas de grossesse multiple, régime restrictif, besoins pré-grosses accrus du fait d'habitudes ou de médicaments interférant avec le métabolisme de l'acide folique (tabac, contraception orale, anticonvulsivants...).
- La supplémentation doit être systématique à partir du 4^e mois de la grossesse (400 µg/jour). Les aliments les plus riches sont les légumes à feuilles, le foie, les agrumes et les fromages fermentés.

E/Fer

- La carence en fer est l'élément le plus important en termes nutritionnels chez la femme enceinte. Elle y est exposée de façon très fréquente du fait de l'augmentation des besoins esti-

més à 5 mg/jour. Étant donné le risque d'anémie et ses conséquences sur la mortalité et la morbidité foëto-maternelle, il est recommandé une supplémentation ferrique quotidienne de 30 mg dès la fin du 1er trimestre.

F/Iode

- L'apport conseillé en iode au cours de la grossesse est de 200 µg/jour afin de limiter le risque de survenue de goitre ou d'hypothyroïdie.

BESOINS NUTRITIONNELS DE LA FEMME ALLAITANTE

- L'élaboration d'un litre de lait requiert 600 calories.
- Durant l'allaitement, il faudra donc augmenter proportionnellement l'apport calorique avec une répartition équilibrée :
 - 15 % de protides ;
 - 30 % de lipides (mono et polyinsaturés) ;
 - 55 % de glucides (essentiellement féculents).
- L'alcool est à déconseiller, de même que certains aliments qui risquent de donner du goût (asperges, choux).
- Le lait maternel contient 7 % de glucides, 3,5 % de lipides et 1,5 % de protéines. Il convient donc d'augmenter de 5 g l'apport quotidien en protides.
- Les apports conseillés en acide folique sont de 300 µg/jour.
- L'apport conseillé en iode au cours de l'allaitement est de 200 µg/jour.
- Il n'est pas conseillé d'apport supplémentaire en fer, en calcium ni en vitamine D au cours de l'allaitement.

BESOINS NUTRITIONNELS DE LA PERSONNE ÂGÉE

- Les sujets âgés représentent une population en pleine expansion ; 15 % de la population française en 1980, 20 % en 2000, ils représenteront un tiers de la population française en 2030.

A/Sujets âgés en bonne santé

- Les besoins ne diminuent pas chez les sujets âgés, ils sont comparables à ceux de l'adulte et doivent être augmentés en cas d'activité physique importante.
- Énergie : 30 kcal/kg de poids/jour.
- Protéine : 1 à 1,2 g/kg de poids/jour.
- Ration :
 - 12 à 15 % de protéines ;
 - 50 à 55 % de glucides ;
 - 30 à 35 % de lipides.
- Eau : 2 litres par jour, au minimum, dont 1 litre sous forme de boisson.
- Vitamines antioxydantes : E : 15 – 20 mg/jour ; C : 100 mg/jour ; A : 100 µg/jour.
- Vitamines du groupe B : B9 : 400 mg/jour ; B12 : 3 mg/jour.
- Minéraux et oligo-éléments :
 - Sodium : 4 g/jour ; potassium : 3 g/jour ; calcium : 1 200 mg/jour.
 - Phosphore : 800 mg/jour, iode : 150 µg/jour.

B/Sujets âgés fragiles

- Le passage à la fragilité se traduit par une diminution de l'activité (physique, intellectuelle ou sociale).
- Les besoins de ces sujets sont au moins aussi importants que ceux de sujets âgés en bonne santé malgré une réduction certaine d'activité physique. • Il est probable que les besoins seraient plus importants en micronutriments antioxydants.

C/Sujets âgés malades/institutionnalisés

- Au cours de toute pathologie, l'organisme réagit par un processus général d'hypercatabolisme responsable d'une mobilisation des réserves nutritionnelles de l'organisme.
- Afin de préserver les réserves nutritionnelles des sujets âgés malades, il faut apporter des protéines en quantité suffisante ainsi que l'énergie nécessaire à leur métabolisme.
- Énergie : 35 – 45 kcal/kg de poids/jour.
- Protéine : 1,5 à 2 g/kg de poids/jour.
- Ration :
 - 12 à 15 % de protéines ;
 - 50 à 55 % de glucides ;
 - 30 à 35 % de lipides.
- Il est probable que les besoins seraient plus importants en micronutriments antioxydants.

POINTS FORTS**ÉNERGIE**

* homme = 2200 Kcal/jour

* femme :

- 1800 Kcal/jour
- + 200 à 300 Kcal/jour en cas de grossesse
- + 500 Kcal/jour en cas d'allaitement

NUTRIMENTS

* glucides :

- 4 Kcal/gramme
- 50 à 55 % de la ration calorique

* protides :

- 4 Kcal/gramme
- 15 % de la ration calorique
- 6 g de protéines = 2 g d'urée = 1 g d'azote

* lipides :

- 9 Kcal/gramme
- 30 % de la ration calorique avec :
 - 1/3 graisses saturées
 - 1/3 graisses mono-insaturées
 - 1/3 de graisses polyinsaturées

* alcool :

- 7 Kcal/gramme (attention : densité de l'alcool = 0,8)

FER

* adulte = 10 mg/kg

* femme enceinte = 30 mg/kg ; supplémentation à partir du 2^e trimestre

CALCIUM

* adulte = 900 mg/jour

* femme allaitante = 1 g/jour enfant > 1 g/jour

* sujet âgé (> 75 ans) = 1200 mg/jour

VITAMINE D

* adulte = 400 UI/jour

* femme enceinte = 1000 UI/jour ; supplémentation dès le début de la grossesse (400 UI/jour)

* sujet âgé = 400 à 600 UI/jour

Évaluation de l'état nutritionnel

- Que cela soit par excès (obésité) ou par insuffisance (dénutrition), toute altération de l'état nutritionnel augmente la morbidité et aggrave le pronostic vital des affections médico-chirurgicales.
- L'altération de l'état nutritionnel est toujours secondaire à une inadéquation entre les apports et les besoins en protéines et/ou énergie.

A/Contexte clinique général

- Interrogatoire méthodique à la recherche :
 - d'un niveau socioéconomique défavorisé ;
 - d'un état dépressif ;
 - d'une perte d'autonomie ;
 - d'une polymédication ;
 - de maladie cancéreuse ;
 - de pathologies chroniques du foie et/ou du pancréas.

B/Examen clinique

1. Poids et taille

- Le poids corporel est le témoin le plus simple de l'état nutritionnel en l'absence de troubles de l'hydratation et permet d'orienter rapidement vers un contexte de dénutrition ou d'obésité.
- L'interprétation du poids doit tenir compte de la taille et nécessite de calculer le rapport poids sur taille ou index de masse corporelle (IMC) (ou Body Mass Index ou index de Quételet).
- L'IMC est le rapport du poids (kg) sur la taille au carré (m²) ; il donne une valeur indicative de l'état nutritionnel (cf. tableau).

À noter que des IMC compris entre 16 et 18,5 kg/m² s'observent également dans les maigres constitutionnelles.

IMC (kg/m ²)	État nutritionnel
< 10	Dénutrition grade V
10 à 12,9	Dénutrition grade IV
13 à 15,9	Dénutrition grade III
16 à 16,9	Dénutrition grade II
17 à 18,4	Dénutrition grade I
18,5 à 24,9	Normal
25 à 29,9	Surpoids
30 à 34,9	Obésité grade I (modérée)
35 à 39,9	Obésité grade II (sévère)
> 40	Obésité grade III (morbide)

2. Changement de poids

- La rapidité d'installation d'une perte ou d'une prise de poids témoigne d'une phase dynamique de dénutrition ou d'installation de surpoids et constitue une valeur pronostique péjorative.

3. Tour de taille et tour de hanches

- Ils sont mesurés à l'aide d'un simple mètre ruban et permettent d'évaluer la répartition anatomique de la masse grasse.
- Le tour de taille (TT) est un meilleur reflet de la graisse abdominale viscérale que le rapport TT/tour de hanches.

Le tour de taille, mesuré à mi-distance entre l'épine iliaque antérosupérieure et le rebord costal sur la ligne médioaxillaire, est le critère le plus simple pour évaluer l'adiposité abdominale.

- L'obésité abdominale définie par un TT > à 88 — 90 chez la femme (hors grossesse) et > à 100 — 102 cm chez l'homme est associée à la présence de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire.
- On parle d'obésité androïde lorsque le TT/TH est > à 1 et d'obésité gynoïde s'il est < à 0,9.

4. Plis cutanés et circonférences musculaires

- L'importance de la masse grasse peut être indirectement appréciée par l'épaisseur des plis cutanés. Les quatre plis les plus utilisés sont le tricipital, le bicipital, le sous-scapulaire et le supra-iliaque. L'état nutritionnel est alors évalué par comparaison avec des tables de références.
- À partir de ces mesures, des méthodes de calcul permettent de prédire la masse grasse. La masse maigre est alors calculée par la différence entre le poids corporel et la masse grasse estimée.
- La mesure de la circonférence brachiale et les calculs qui en sont dérivés permettent d'évaluer l'importance de la masse musculaire totale. Les valeurs minimales de 17 cm chez l'homme et 16 cm chez la femme correspondent à un IMC de 10 kg/m².

5. Évaluation de la prise alimentaire (cf. QS)

- Recherche, à l'aide de l'interrogatoire ou à l'aide d'une véritable enquête alimentaire, des modifications récentes ou anciennes de l'alimentation en quantité et en qualité.

6. Évaluation des besoins énergétiques

- Les dépenses énergétiques – et donc les besoins énergétiques – sont augmentées au cours d'affections aiguës ou chroniques.
- Par exemple, les dépenses énergétiques de repos sont augmentées de 10 % lors de la chirurgie réglée, de 10 à 30 % lors d'un polytraumatisme, de 30 à 60 % lors d'une affection sévère et près de 60 % chez un grand brûlé.

C/Évaluation fonctionnelle de l'état nutritionnel

- Cette évaluation s'effectue par la mesure de la force musculaire qui est bien corrélée avec le capital protéique total.
- L'association d'une perte de poids de plus de 10 % du poids corporel et d'une réduction de la force musculaire témoigne d'une dénutrition et du risque de complications.

D/Évaluation biochimique de l'état nutritionnel

- L'intérêt de ces marqueurs biochimiques est de confirmer une suspicion de dénutrition, d'aider à dépister la dénutrition infraclinique et d'évaluer l'efficacité de la renutrition.

1. Protéines circulantes

- Quatre protéines de synthèse hépatique sont couramment utilisées comme marqueurs et permettent une analyse dynamique de la dénutrition en raison de leurs demi-vies franchement différentes.

Albumine plasmatique

- taux normal de 40 à 45 g/l ;
- constitue la plus grande réserve protéique de l'organisme ;

- A w vie de 20 jours ;
- souvent, baisse tardive ou parfois taux normal en cas de dénutrition ;
- un taux inférieur à 30 g/l traduit une dénutrition sévère ;
- elle constitue un élément de référence des évolutions à long terme.

Préalbumine (transthyrétine)

- taux normal 0,3 à 0,4 g/l ;
- A w vie de 2 jours ;
- permet d'apprécier précocement les états de dénutrition et d'évaluer rapidement les effets d'un traitement.

Transferrine

- taux normal 2,5 à 3 g/l ;
- A w vie = 8 jours, donc marqueur également précoce.

Retinol binding protein

Également marqueur précoce.

2. Autres examens

- Créatininurie des 24 heures : reflet de la masse musculaire.
- Numération des lymphocytes :
 - évocatrice si nombre < 3 000/ml et si diminution des lymphocytes ;
- Balance azotée :
 - 6,25 g de protéines produisent 2 g d'urée (soit 1 g d'azote).

E/Méthode physique d'évaluation de l'état nutritionnel

- Impédancemétrie bioélectrique : mesure la conductivité du corps et permet d'estimer la masse maigre et la masse cellulaire active.
- Absorptiométrie biphotonique : en plus de la masse maigre et de la masse grasse, permet de quantifier la masse minérale osseuse.

Dénutrition

DÉFINITIONS

A/Maigreur constitutionnelle

- Il s'agit d'une situation où le poids corporel se situe 10 à 15 % au-dessous du poids théorique idéal.
- Le contenu en graisse du corps est inférieur à 10 % chez l'homme et à 14 % chez la femme, et l'épaisseur du pli cutané tricipital est inférieure à 10 mm chez l'homme et 15 mm chez la femme, mais la masse musculaire est conservée.
- Cependant, aucun des signes caractéristiques des dénutritons (instabilité du poids, diminution de l'aptitude à l'effort, disparition des règles chez la femme...) n'est présent, et l'on retrouve souvent un facteur héréditaire (maigreur chez les ascendants).
- L'enquête alimentaire est normale.

- L'exploration biologique est inutile et serait normale.
- Tout traitement est inutile. On peut suggérer une augmentation des apports énergétiques.

B/Dénutritions

- Les états de dénutrition sont caractérisés par une inadéquation entre les besoins et les apports protéino-énergétiques de l'organisme, conduisant le plus souvent à une perte de poids et une modification pathologique des différents secteurs de l'organisme (masse grasse, masse maigre, eau).
- On distingue classiquement :
 - Les dénutritions caloriques pures (type marasme), qui aboutissent à un amaigrissement avec effondrement de la masse grasse et réduction de la masse maigre, avec peu ou pas de modifications biologiques.
 - Les dénutritions protéiques ou azotées pures (type Kwashiorkor), caractérisées par une hypoalbuminémie marquée (souvent < 20 g/l) responsable d'ascite et d'œdèmes périphériques.
 - Les dénutritions mixtes protido-énergétiques.
- Des carences vitaminiques sont fréquemment associées aux états de dénutrition.

DIAGNOSTIC CLINIQUE

A/Anamnèse

- Amaigrissement massif par rapport au poids antérieur, parfois masqué par des œdèmes. Une perte de poids de plus de 10 % par rapport au poids de forme signe une dénutrition sévère.
- Rapidité d'installation de la perte de poids.
- Troubles digestifs : anorexie, dysphagie, diarrhée.
- Asthénie, fatigabilité à l'effort, diminution de la libido, troubles psychiques.
- Aménorrhée chez la femme.
- Susceptibilité aux infections.
- L'enquête alimentaire complétera l'examen clinique afin d'apprécier les apports alimentaires.

B/Examen physique

- Il recherche :
 - Des œdèmes déclives, voire de l'ascite.
 - Une amyotrophie.
 - Des troubles des phanères : ongles striés, fragiles et cassants, peau sèche, cheveux fins et cassants.
 - Des signes muqueux : stomatite, langue dépapillée.
- On calcule l'index de masse corporelle (P/T²) ici inférieur à 19.
- Enfin, on mesure certains indices anthropo-métriques :
 - pli cutané tricipital évalue les réserves adipeuses sous-cutanées (normalement plus de 25 mm chez la femme et 12 mm chez l'homme) fortement évocateur de dénutrition lorsqu'il est < à 8 mm.
 - circonférence musculaire brachiale, pathologique si inférieure à 20 cm.

DIAGNOSTIC PARACLINIQUE (CF. QS)

A/Marqueurs biologiques

1. Albumine plasmatique < à 30 g/l dans la dénutrition

2. **Préalbumine** utile pour le suivi de la renutrition

3. **Transferrine**

4. **Retinol binding protein**

5. **Autres examens**

- Créatininurie des 24 heures.
- Bilan azoté.
- Dosage spécifique de certaines vitamines (folates, B12, A et E) et oligo-éléments (Cu, Zn, Se) sera adapté au contexte clinique (malabsorption, fistule).

B/Analyse de la composition corporelle

1. **Méthodes anthropométriques** (*voir ci-dessus*)

2. **Impédance bioélectrique**

- Mesure la conductivité du corps et permet d'estimer la masse maigre et la masse cellulaire active.

C/Calculs d'indices

- De nombreux indices et classifications ont été développés, rencontrant un succès limité par leur complexité.
- Signalons toutefois un indice simple, l'évaluation globale subjective (NGSA ou *nutritional subjective global assessment*), qui prend en compte l'anamnèse, l'évolution récente du poids, les apports alimentaires et l'existence de signes digestifs de même que l'examen clinique et les mesures anthropométriques simples. Cet indice permet de classer les patients en 3 catégories :
 - A : état nutritionnel normal ;
 - C : dénutrition grave ;
 - B : ni A, ni C. Dénutrition modérée.

COMPLICATIONS

1. **Œdèmes**

- Ils sont la conséquence de l'hypoalbuminémie avec diminution de la pression oncotique.
- Ils sont observés dans les dénutritons protéiques pures ou protéino-énergétiques.

2. **Complications digestives**

- Diminution des sécrétions gastriques et pancréatiques.
- Atrophie de la muqueuse intestinale.
- Stéatose hépatique associée à une hépatomégalie.
- Ces complications majorent le syndrome carenciel par malabsorption.

3. **Complications cardio-vasculaires**

Dysfonction ventriculaire pouvant aboutir à une insuffisance cardiaque sévère.

4. **Complications neurologiques**

- Ralentissement des vitesses de conduction nerveuse.
- Demyélinisation.

5. **Système immunitaire**

Susceptibilité accrue aux infections par déficit de l'immunité (surtout cellulaire).

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

(Voir tableau ci-dessous)

Réduction des apports	Apports conservés
<p>Origine psychogène :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anorexie mentale • Régimes végétaliens • Grèves de la faim • États dépressifs <p>Origine socioéconomique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Famine • Vieillards • Misère sociale <p>Origine digestive :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcère gastrique • Gastrectomies • Maladies hépatiques et biliaires <p>Maladies générales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancers • Sida • Tuberculose • Insuffisance rénale (insuffisance surrénale et hypophysaire) • Saturnisme <p>Patients en réanimation</p>	<p>Augmentation du catabolisme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperthyroïdie • Diabète • Toxiques (amphétamines, extraits thyroïdiens) • Infections chroniques <p>Pertes digestives :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entéropathies exsudatives • Stéatorrhées • Fistules digestives • Parasites <p>Pertes urinaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabète

6. Retard de cicatrisation

PRINCIPES DU TRAITEMENT

- Il faut tout d'abord rechercher une cause et la traiter si elle est accessible (QS étiologie).
- Face à une dénutrition sévère, il est plus urgent de corriger les troubles hydro-électrolytiques (souvent en réanimation) que de mettre en route une nutrition.
- Il faut également, dans ce cas, se méfier des complications (métaboliques, circulatoires, neurologiques) induites par des apports protido-énergétiques trop rapides.
- Une supplémentation vitaminique est souvent nécessaire.
- La réalimentation sera le plus souvent orale (ou entérale par sonde), progressive. Si la voie digestive est inutilisable, la nutrition parentérale sera utilisée. Les apports seront progressivement augmentés de 100 à 150 Kcal par jour pour atteindre des rations souvent de 3 000 Kcal par jour, permettant une reprise de poids. ■

POINTS FORTS

- Différencier dénutrition vraie de maigreur constitutionnelle.
- Examen physique : recherche de signes de gravité et mesure des indices anthropométriques.
- Marqueurs biologiques : albumine, pré-albumine, RBP, transferrine.
- Toujours rechercher une étiologie pour en déduire un éventuel traitement spécifique.
- Correction progressive de la dénutrition, en débutant par les apports hydro-électrolytiques. Privilégier la renutrition par voie orale (ou entérale si une nutrition artificielle doit être envisagée). Attention aux hypokaliémies potentiellement dramatiques.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

ENDOCRINOLOGIE

MÉTABOLISME

RÉANIMATION-URGENCES

Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte

II-233

Dr Gérard RAVEROT
Ancien Interne des Hôpitaux

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte

Objectifs :

- Diagnostiquer un diabète chez l'enfant et chez l'adulte.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours.

DÉFINITION

Le diabète sucré est un ensemble de maladies qui se définissent par la présence d'une hyperglycémie chronique de degré variable due à une anomalie de l'insulinosécrétion et/ou de l'action de l'insuline, responsable à terme de complications micro- ou macrovasculaires.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

- Les nouvelles recommandations de l'ADA (1998) et de l'OMS (1999) et l'ALFEDIAM reconnaissent comme critère de diabète l'existence d'un des critères suivant :
 - Une glycémie veineuse à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l (ou 7 mmol/l) à au moins deux reprises.
 - Une glycémie veineuse à n'importe quelle heure de la journée supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l).
 - Une glycémie 2 heures après une charge en glucose (HGPO de 75 g) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l).
- À noter qu'il n'est plus indiqué de réaliser une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) dans le cadre du diagnostic de diabète.
- Cependant, l'HGPO peut être utile pour définir deux sous-groupes :
 - **L'hyperglycémie modérée à jeun :**
 - * Glycémie veineuse à jeun supérieure ou égale à 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et inférieure à 1,26 g/l (7 mmol/l).
 - * Glycémie veineuse 2 heures après une charge en glucose inférieure à 1,4 g/l (7,8 mmol/l).
 - **L'intolérance au glucose :**
 - * Glycémie veineuse à jeun inférieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) **ET**.

* Glycémie veineuse 2 heures après une charge en glucose supérieure ou égale à 1,4 g/l (7,8 mmol/l).

- Le diagnostic d'hyperglycémie modérée à jeun est un diagnostic d'attente et doit recommander une surveillance étroite du fait du risque élevé d'apparition d'un diabète.
- L'intolérance au glucose sans anomalie de la glycémie à jeun semble constituer un groupe à part sans risque accru de diabète.

Tous ces chiffres (en dehors des HGPO) doivent être vérifiés à deux reprises pour avoir une valeur diagnostique.

CLASSIFICATION

Il existe deux types de classification : des diabètes clinique et étiologique, chacun étant nécessaire.

A/Classification clinique

- Elle est fondée sur la conviction qu'a le clinicien de la thérapeutique qui doit être mise en route.
- Elle reconnaît quatre types de diabète :
 - Diabète insulino-dépendant (DID) qui correspond au diabète de type 1 auto-immun.
 - Diabète non insulino-dépendant (DNID) correspondant au diabète de type 2 mais regroupant également les diabètes secondaires, les diabètes par anomalies génétiques et les diabètes de type 1 lent (*slow type 1*).
 - Diabète non insulino-dépendant mais insulinotraité (ou diabète insulinorequérant).
 - Diabète gestationnel.

B/Classification étiologique

(Cf. tableau)

- Une fois le diagnostic biologique de diabète effectué, des explorations complémentaires à but étiologique sont parfois nécessaires :
 - Anticorps anti-IA2, anti-GAD pour le diagnostic de diabète de type 1 lorsque celui-ci n'est pas évident.
 - Tests génétiques pour caractériser un diabète MODY.
- Ces examens peuvent être d'une grande utilité mais parfois difficilement accessibles.
- Les examens suivants sont faciles et indispensables devant toute découverte de diabète chez l'adulte à la recherche d'un diabète secondaire :
 - Bilan ferrique : fer sérique, ferritine, à la recherche d'une surcharge en fer dans le cadre d'un dépistage d'une hémochromatose.
 - Radiographie de l'abdomen sans préparation à la recherche de microcalcifications de l'aire pancréatique.
 - Échographie abdominale à la recherche de calcifications de pancréatite chronique calcifiante ou de tumeurs pancréatiques.
- En fonction de la présentation clinique, d'autres explorations pourront être demandées notamment lorsqu'une cause endocrinienne ou génétique est suspectée.

I Diabète de type 1

- A. lié à la destruction auto-immune des cellules β langerhansiennes
- B. Idiopathique

II Diabète de type 2

Associant insulino-résistance et diminution de l'insulinosécrétion endogène à des degrés variables

III Autres types de diabètes spécifiques

- Défaut génétique de la fonction des cellules β : diabète de type MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*).
- Diabète mitochondrial par mutation de l'ADN mitochondrial.
- Défaut génétique de l'action de l'insuline : insulino-résistance de type A ; diabète lipo-atrophique.
- Diabète pancréatique : Pancréatites, cancer du pancréas, pancréatite chronique calcifiante, hémochromatose, mucoviscidose
- Endocrinopathies : Acromégalie, syndrome de Cushing, phéochromocytome, glucagonome, hyperthyroïdie, hyperaldostéronisme primaire.
- Diabètes induits par des médicaments : Glucocorticoïdes, diazoxide, agonistes β adrénergiques, diurétiques thiazidiques, interféron α , etc.
- Infections : rougeole congénitale, Cytomégalovirus, etc.
- Formes rares associées à une pathologie du système auto-immun, comme les anticorps antirécepteur de l'insuline.
- Autres syndromes génétiques parfois accompagnés d'un diabète : Trisomie 21, syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner, ataxie de Friedreich, chorée de Huntington, etc.

IV Diabète gestationnel

Tableau : Classification étiologique des diabètes sucrés.

POINTS FORTS

Nouveaux critères de diabète (existence d'un des critères suivants) :

- Une glycémie veineuse à jeun \geq à 1,26 g/l (ou 7 mmol/l) à au moins 2 reprises.
- Une glycémie veineuse à n'importe quelle heure de la journée \geq à 2 g/l (11,1 mmol/l).
- Une glycémie 2 heures après une charge en glucose (HGPO de 75g) \geq à 2 g/l (11,1 mmol/l).

L'hyperglycémie modérée à jeun :

- Glycémie veineuse à jeun \geq à 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et $<$ à 1,26 g/l (7 mmol/l).
- Glycémie veineuse 2 heures après une charge en glucose \geq à 1,4 g/l (7,8 mmol/l).

L'intolérance au glucose :

- Glycémie veineuse à jeun $<$ à 1,26 g/l (7 mmol/l) ET.
- Glycémie veineuse 2 heures après une charge en glucose \geq à 1,4 g/l (7,8 mmol/l).

DIABÈTE DE TYPE 1

Le diabète de type 1 (ou « diabète insulino-dépendant ») est lié à une destruction auto-immune progressive des cellules β des îlots de Langerhans, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, et qui conduit en quelques années à un état d'insulinopénie absolue.

A/Épidémiologie

- Les données épidémiologiques sont essentielles pour une détection précoce de la maladie, une compréhension de ses déterminants génétiques et environnementaux, une quantification de son impact économique et social, et l'appréciation de son retentissement sur la santé et la qualité de vie.
- Le diabète de type 1 représente 20 % des diabètes sucrés.

1. Histoire naturelle du diabète de type 1

- La survenue du diabète de type 1 est le plus souvent brutale, mais toutes les études indiquent qu'un processus auto-immun asymptomatique (avec développement d'une insulite infraclinique), ainsi que des perturbations de la glycorégulation, précèdent l'installation du diabète de plusieurs mois, voire de plusieurs années.
- Des rémissions transitoires peuvent parfois s'observer (« lune de miel »).
- La carence insulinique est responsable d'une hyperglycémie chronique, et l'insulinothérapie est indispensable à la survie du patient.
- L'hyperglycémie chronique expose au risque de complications dégénératives après plusieurs années d'évolution (micro- et macroangio-pathie).
- L'espérance de vie du diabétique insulino-dépendant demeure légèrement inférieure à celle du sujet non diabétique.

2. Prévalence incidence

a) Prévalence

- Il existe d'importantes différences géographiques et ethniques dans la prévalence du diabète de type 1 ; les taux les plus élevés sont observés au sein des populations caucasiennes.
- En France, la prévalence est de 3,8/1 000 (environ 150 000 patients).
- Certaines régions, comme la Finlande, sont particulièrement exposées (15/1 000).

b) Incidence

- Les résultats sont, là encore, très divergents entre les différents pays et entre les différentes ethnies, les populations caucasiennes étant parmi les plus exposées.
- L'incidence est particulièrement élevée dans les pays scandinaves (20 à 30 pour 100 000) ; elle se situe autour de 15 pour 100 000 aux États-Unis, et autour de 5 pour 100 000 en France. L'incidence du diabète de type 1 au Japon est faible (0,8 pour 100 000).
- Il n'existe pas de différence évidente de l'incidence entre hommes et femmes ; le sex-ratio H/F varie de 0,8 à 1,1 selon les pays.
- L'incidence est plus marquée dans certaines tranches d'âge, en particulier entre 10 et 15 ans, ainsi qu'au sein des familles des patients diabétiques insulino-dépendants.

B/Physiopathologie

- La physiopathologie du diabète de type 1 est complexe et multifactorielle (prédisposition génétique, réaction immunitaire, rôle de l'environnement). Il est probable qu'il existe une susceptibilité individuelle de développer un diabète insulino-dépendant, et qu'un ou plusieurs facteurs environnementaux soient déterminants pour l'émergence clinique de ce diabète.

- Il faut souligner que le diabète insulino-dépendant est volontiers associé à d'autres maladies auto-immunes (thyroïdite de Hashimoto, insuffisance surrénalienne, maladie de Biermer, vitiligo, maladie cœliaque...).

1. Fonction bêta-Langerhansienne

- Au moment du diagnostic, on observe une destruction de 85 à 90 % de ces cellules, liée à une infiltration lymphocytaire T (insulite) ; cette infiltration est présente de nombreux mois, voire de nombreuses années avant le diagnostic. Une sécrétion résiduelle est souvent présente au moment du diagnostic initial, s'amenuisant pour devenir nulle en quelques années chez la plupart des patients.
- L'insulinosécrétion peut parfois s'améliorer dans les premiers mois de la maladie, en particulier grâce à un contrôle métabolique optimal, conduisant à une rémission temporaire, partielle ou totale (« lune de miel »).
- Les rémissions (normalisation glycémique sans besoin d'insuline ou de thérapeutique orale) peuvent durer plusieurs mois ; la rechute est classique, au maximum dans les six à neuf mois suivant le diagnostic initial.

2. Predisposition génétique

- De nombreux gènes interviennent probablement dans la susceptibilité au diabète de type 1 ; les facteurs génétiques sont essentiels mais n'expliquent pas entièrement le déterminisme de la maladie (concordance de 30 à 40 % chez les jumeaux monozygotes).
- Le risque de diabète dans la fratrie d'un enfant diabétique (6 %) est 15 fois supérieur au risque de survenue de la maladie dans la population générale.
- L'étude du complexe majeur d'histocompatibilité (système HLA) a permis de mieux comprendre la susceptibilité génétique du diabète de type 1.
- Le risque de diabète pour le frère ou la sœur d'un sujet diabétique insulino-dépendant est de 15 % s'il est HLA identique, de 4 à 5 % s'il est HLA mono-identique, et inférieur à 1 % s'il est HLA différent.
- L'allèle HLA DR4 est fortement associé au diabète de type 1 dans tous les groupes ethniques, alors que l'association avec l'allèle HLA DR3 n'est observée que chez les sujets caucasiens. Le risque relatif pour les patients DR3 ou DR4 se situe entre 3 et 6 ; près de 95 % des diabétiques insulino-dépendants caucasiens sont HLA DR3 et/ou DR4, mais 50 à 60 % des Caucasiens normaux sont néanmoins HLA DR3 et/ou DR4.
- Les sujets hétérozygotes HLA DR3/4 sont les plus exposés (risque relatif entre 30 et 50) ; inversement, les individus HLA DR2 et HLA DR15 semblent protégés.
- Le gène HLA DQ, en fort déséquilibre de liaison avec les gènes HLA DR, semble également particulièrement impliqué : les individus porteurs d'un résidu acide aspartique (ASP) en position 57 de la chaîne b de la molécule DQ paraissent protégés pour le risque de diabète ; les sujets homozygotes pour un autre acide aminé dans cette position (Non ASP — Non ASP) sont les plus exposés.
- La différence entre les taux de concordance du diabète de type 1 entre jumeaux monozygotes (30 à 40 %) et chez les frères et sœurs HLA identique (15 %) suggère que les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité ne seraient pas directement en cause, mais qu'il s'agirait de gènes encore inconnus, en très fort déséquilibre de liaison avec les régions DR et DQ.

3. Réaction immunitaire

- Les mécanismes immunitaires responsables de l'insulite et de la destruction des cellules β demeurent controversés, mais on sait que l'activation de la réaction auto-immune précède de plusieurs mois ou de plusieurs années le syndrome hyperglycémique.
- Les autoantigènes contre lesquels est dirigée la réaction immunitaire ne sont pas déterminés.
- La nature des facteurs déclenchant l'activation des lymphocytes cytotoxiques spécifiques reste également hypothétique.

4. Autoanticorps

- Les anticorps anticellules d'îlots de Langerhans (anti IA2) sont présents chez 60 à 85 % des diabétiques de type 1 au moment du diagnostic, chez 4 à 5 % de leurs parents au premier degré, et chez moins de 1 % dans la population générale.
- Les anticorps anti-insuline sont retrouvés avant toute injection d'insuline chez 30 à 40 % des nouveaux diabétiques.
- Les anticorps antiglutamate décarboxylase (GAD) sont détectés chez 80 à 90 % des nouveaux diabétiques ; ils sont aujourd'hui les meilleurs marqueurs de l'auto-immunité au cours du diabète de type 1 et tendent à supplanter le dosage des anticorps anti-îlots de Langerhans.
- Tous ces anticorps peuvent être observés des années avant la survenue du diabète insulino-dépendant et peuvent ainsi être utiles dans le cadre d'un dépistage familial ; leur titre diminue lorsque la destruction bêta-langérhansienne est complète, après plusieurs années de diabète.
- Le rôle de ces anticorps est mal connu ; sécrétés par les lymphocytes B stimulés par les lymphokines, ils sont les témoins de la réaction immunitaire mais pourraient avoir un rôle plus direct dans la pathogénie du diabète de type 1.

5. Facteurs environnementaux

a) Infections

- Le rôle potentiel d'une infection virale dans la pathogénie du diabète de type 1 fut suspecté initialement à partir d'études épidémiologiques (augmentation de l'incidence du diabète en automne et en hiver, association significative entre diabète et rubéole congénitale, oreillons, coxsackie B4, cytomégalovirus, virus Epstein-Barr) et par l'existence de modèles de diabètes viro-induits chez l'animal.
- Les mécanismes potentiels sont multiples : réaction antigénique croisée (homologie entre protéines virales et autoantigènes), activation lymphocytaire T, modification de l'expression antigénique des cellules b, rôle cytopathogène direct (peu probable)...

b) Toxiques

- L'alloxane, la streptozotocine, la pentamidine et le pyrinuron (raticide) affectent directement la cellule bêta ; la susceptibilité à chaque agent est variable selon les espèces.

c) Alimentation

- L'implication possible des protéines du lait de vache ou des nitrosamines dans la pathogénie du diabète de type 1 a été envisagée, mais il n'existe aucune preuve en ce domaine.

d) Stress

- Toute agression peut révéler l'existence d'un diabète de type 1 chez un sujet prédisposé.

C/Diagnostic

1. Diagnostic clinique

- Enfant ou adulte jeune (< 35ans).
- Un diabète de type 1 peut toutefois se révéler à tout âge avec une forme à marche lente (slow type 1), le tableau clinique et la présence d'anticorps permettront de faire le diagnostic différentiel.
- Tableau typique du diabète non compliqué du sujet jeune :
 - Signes cardinaux :
 - * Asthénie.
 - * Polyurie, polydipsie.
 - * Amaigrissement spontané malgré une polyphagie.
 - Ces signes imposent la recherche d'une hyperglycémie, d'une glycosurie et d'une cétonurie.

- Tous ces symptômes régresseront après 24 à 48 heures d'insulinothérapie.
- L'interrogatoire précisera l'ancienneté des symptômes, l'existence d'un facteur déclenchant, les antécédents personnels et familiaux de maladies auto-immunes, et les antécédents familiaux de diabète de type 1.
- L'examen clinique est initialement pauvre, les signes de déshydratation apparaissant tardivement.
- Autres tableaux cliniques :
 - Acidocétose inaugurale dans certains cas.
 - Dépistage familial.
 - Découverte lors d'examens systématiques.
 - Surveillance d'une hyperglycémie modérée à jeun.
 - Présence d'une complication : baisse de l'acuité visuelle, prurit vulvaire, infection candidosique ou staphylococcique...

2. Diagnostic biologique

a) Glycémie

Le diagnostic est en règle évident, la glycémie à jeun ou à un moment quelconque de la journée étant largement supérieure à 11,1 mmol/l (2 g/l).

b) Glycosurie et cétonurie

La glycosurie est franche, supérieure à 20 g/l ; la cétonurie est plus ou moins marquée en fonction du degré de carence insulinaire ; sa présence est un signe de gravité et impose une prise en charge immédiate.

D/Évolution

- En dehors du risque de survenue de complications aiguës, en particulier d'hypoglycémie insulinaire et de décompensation acidocétosique, l'évolution est marquée, à plus ou moins long terme et de façon quasi inéluctable par la survenue de complications dégénératives dont la physiopathologie est en grande partie liée à la durée du trouble métabolique et à la qualité du contrôle glycémique.
- Ces complications chroniques déterminent le pronostic vital et fonctionnel (QS).

E/Traitement

- Le traitement du diabète de type 1 est seulement palliatif et repose sur une prescription vitale, l'insuline, associée à quatre principes permettant d'en garantir l'efficacité : diététique et activité physique, autosurveillance, éducation et suivi médical régulier.
- Les objectifs du traitement sont :
 - De corriger la carence en insuline et d'éviter les complications métaboliques.
 - D'obtenir un bon équilibre glycémique afin de prévenir les complications dégénératives.
 - D'assurer une bonne qualité de vie.
- Une étude américaine (DCCT) a montré qu'une insulinothérapie intensive (permettant d'obtenir une HbA1c à 7 %) diminuait de près de 50 % le risque de complications dégénératives (rétino-pathie mais aussi néphropathie et neuropathie diabétique).

1. Insulinothérapie

a) Généralités

- L'insulinothérapie est vitale et ne doit jamais être arrêtée.
- Les objectifs sont fonction de l'âge du patient, du risque de voir apparaître des complications dégénératives ou de leur existence, de l'activité du sujet, de son adhésion au traitement et des difficultés inhérentes à certains diabètes (diabète instable).

- Idéalement, les glycémies devraient osciller entre 0,70 g/l et 1,40 g/l et l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) rester inférieure à 7,0 %.
- Il faut également tenir compte de la gravité potentielle des accidents hypoglycémiques sur certains terrains (sujet âge, athérosclérose) ; la recherche d'un équilibre glycémique optimal s'accompagne inévitablement d'un accroissement du risque d'hypoglycémie.
- Les objectifs sont parfois limités en raison des conditions sociales, de l'autonomie (vue) ou du degré d'alphabétisation du patient.
- Dans tous les cas, la première démarche thérapeutique est la **définition chiffrée des objectifs glycémiques pour un patient donné**, ces objectifs devant être connus de lui, associés à une éducation parfaite.

b) Insulines : se rapporter au tableau récapitulatif en fin de question

**Les insulines pour seringues (flacons) et les insulines pour stylos (cartouches)
et stylos jetables sont maintenant toutes titrées à 100 U/ml**

- Les durées d'action, les pics mentionnés dans le tableau sont indicatifs, de grandes variations individuelles étant observées.
- Les insulines actuellement utilisées en France sont soit des insulines animales, extraites de pancréas de porc mais « humanisées » par modification d'acides aminés (hémisynthétiques), soit, le plus souvent, des insulines de structure humaine, préparées par génie génétique (recombinante).
- De prix identique à celui des insulines d'origine animale, les insulines humaines sont aujourd'hui préférées (antigénicité faible ou nulle).
- Seules les insulines rapides sont utilisables par voie intraveineuse, les insulines d'action intermédiaire et retard sont réservées à la voie sous-cutanée ; la durée d'action de l'insuline injectée par voie veineuse est de 60 minutes environ.
- Le génie génétique a également permis d'obtenir des insulines dites « ultrarapide » ou analogues rapides par simple substitution d'un acide aminé par un autre (lysine/proline pour l'humalog et asparagine/arginine pour la novo rapide). Ces insulines ont un délai d'action (5 minutes) et une durée d'action beaucoup plus court (2 heures).
- Les insulines ne doivent être mélangées qu'au moment de l'injection ; il existe cependant des mélanges préparés d'insulines d'action rapide ou analogues rapides et intermédiaire en proportions variables (insulines biphasiques) allant de 10 à 50 % d'insuline d'action rapide.
- Les insulines protamine-zinc ne doivent pas être mélangées à l'insuline ordinaire.
- Le matériel d'injection a beaucoup évolué. Selon le schéma insulinique et le choix du patient, on s'orientera vers :
 - * Seringues à insuline à usage unique avec aiguille sertie non détachable (Microfine BD + Omnican mini...),
 - * Stylos à insuline classiques 1,5 ml (BD-Pen, PenPlus) ou 3 ml (Novopen 3, Optipen) avec aiguille jetable,
 - * Stylos jetables 3 ml (Novolet, NovoMix30 Flex pen, Optiset, Lillypen Humalog pen) avec aiguille jetable.
 - * Pompe ambulatoire sous cutanée (ou intrapéritonéale) utilisant de l'insuline rapide ou des analogues rapides.
- La vitesse de résorption de l'insuline varie selon les sites d'injection ; par ordre décroissant de rapidité : abdomen, épaule et bras, cuisse ; cette résorption est plus rapide lorsque le flux sanguin est plus important (température, exercice).
- Que ce soit avec une seringue ou un stylo, les injections doivent être réalisées en sous-cutanée profonde, perpendiculaire par rapport au plan cutané, en variant les sites d'injection et après avoir désinfecté le site d'injection avec de l'alcool à 70°.

c) Schéma d'insulinothérapie

- Au moment de la découverte du diabète, une équilibration optimale (pompe) doit être

- maintenue en milieu hospitalier. Cette période permettra de déterminer les besoins en insuline par 24 heures du patient et le schéma insulinique le mieux adapté à ses besoins et à son mode de vie.
- Une seule injection par jour d'insuline lente si l'espérance de vie est limitée, ou pour des raisons sociales ou psychologiques (notamment chez l'adolescent au cours des périodes de rejet de la maladie afin d'éviter l'arrêt de l'insulinothérapie) et à condition que les besoins en insuline soient faibles.
 - Deux injections par jour dans un certain nombre de cas :
 - * Une seule injection ne permet pas de normaliser la glycémie en fin de nuit et au réveil ; cette glycémie apparaît essentielle pour l'équilibration obtenue dans la journée ; l'hyperglycémie de fin de nuit est liée non tant à l'élévation des hormones de contre-régulation qu'à la diminution de l'insuline libre (responsable au niveau hépatique d'un accroissement de la néogluco-genèse et de la glycogénolyse) et à une augmentation des besoins en fin de nuit.
 - * Deux insulines d'action intermédiaire matin et soir, ou deux « mélanges » matin et soir.
 - * La répartition des doses conduit habituellement à des besoins plus importants la journée (jusqu'à 2/3 des besoins quotidiens le matin et 1/3 le soir).
 - Trois, voire quatre, injections seront le plus souvent nécessaires, en particulier pour le sujet jeune (insulinothérapie optimisée), en raison de l'importance d'améliorer l'équilibre glycémique, ou lorsque les horaires de travail ou d'alimentation sont irréguliers :
 - * Insuline rapide ou analogue rapide matin, midi et soir + insuline intermédiaire ou insuline lente le soir.
 - * Insuline rapide matin et midi + « mélange » le soir.
 - * Insuline rapide matin, midi et soir + insuline lente ou intermédiaire matin et soir.
 - * « Mélange » matin et soir + insuline rapide le midi.
 - * Insuline rapide matin, midi et soir + insuline intermédiaire ou insuline lente au coucher.
 - Il est parfois indispensable d'avoir recours à la pompe à insuline portable ou pompe externe (grossesse, diabète instable, période périopératoire, plaie chronique...). La pompe contient de l'insuline rapide (Velosuline 100 U/ml, Endopancre 100 HP), infusée par l'intermédiaire d'un cathéter sous-cutané. Elle permet un schéma d'insulinothérapie plus « physiologique », puisqu'elle délivre en continu un débit de base qui peut varier au cours de la journée en fonction d'un programme adapté à chaque patient, complété par des bolus auto-administrés au moment des repas.
 - L'équilibre glycémique est souvent meilleur sous pompe, au prix d'une autosurveillance extrêmement stricte (risque accru de cétose en cas d'obstruction de cathéters ou de panne).
 - La pompe implantable (infusion intrapéritonéale) n'est proposée que dans un nombre limité de centres, et uniquement dans certaines indications ; ses résultats sont encourageants, mais méritent d'être évalués à plus long terme.
 - Quel que soit le schéma choisi, il est indispensable de bien expliquer au patient les différents protocoles d'adaptation des doses correspondant à son schéma insulinique et à son mode de vie.

d) Posologie

- La posologie de croisière se situe entre 0,7 et 0,9 U/kg/j, mais les besoins en insuline varient d'un individu à l'autre, selon l'intensité de l'insulinopénie, mais également s'il existe un certain degré d'insulinorésistance (surpoids, pathologie associée) ; durant l'adolescence, les besoins sont plus importants (1 à 1,5 U/kg).
- À la découverte du diabète, en l'absence de cétose inaugurale et d'obésité, on débute entre 0,3 et 0,4 U/kg.
- La répartition des doses est fonction de l'activité, du mode de vie des sujets, du schéma d'insulinothérapie ; dans un schéma à deux injections, environ 50 à 65 % de la dose totale sera injectée le matin et 35 à 50 % le soir.

e) Effets secondaires

- Risque d'hypoglycémie +++ (QS).
- Réactions locales possibles (érythème, douleurs au point d'injection).
- Allergie à l'insuline exceptionnelle.
- Lipodystrophies :
 - * Lipohypertrophies : liées à des injections trop superficielles et/ou répétées au même site.
 - * Lipoatrophies : immunologiques, exceptionnelles depuis l'abandon des insulines animales.

f) Aspects particuliers

- Prise en charge à 100 % par les organismes de Sécurité sociale (hormis un petit pourcentage sur le matériel d'autosurveillance).
- Port d'une carte de diabétique.
- Informer les patients de l'existence des associations de diabétiques (AFD, AJD...).

g) Exemples d'ordonnance**- Monsieur X :**

- * Insuline Monotard flacons : x unités le matin à 8 heures, y unités le soir à 19 heures.
- * Insuline Actrapid flacons : w unités le matin à 8 heures, z unités le soir à 19 heures.
- * Seringues à usage unique 2/j : de 30, 50 ou 100 UI.
- * Coton hydrophile : 250 g/mois.
- * Alcool à 70 ° : 250 ml/mois.
- * Bandelettes pour glycémie capillaire X* pour contrôle triquotidien.
- * Lancettes pour appareil autopiqueur.
- * Bandelettes réactives Y** pour recherche d'acétonurie.
- * Glucagen 2 flacons + 2 seringues IM (vérifier la date de péremption).
- * Traitement pour 1 mois à renouveler 3 fois.
- * Date.
- * Signature.

- Mademoiselle Y :

- * Insuline Umuline Rapide Lillypen : x unités matin, y unités midi.
- * Insuline Umuline Profil 30 Lillypen : z unités le soir.
- * Aiguilles pour stylo Lillypen 3/j.
- * Coton hydrophile : 250 g/mois.
- * Alcool à 70 ° : 250 ml/mois.
- * Bandelettes pour glycémie capillaire X* pour contrôle triquotidien.
- * Lancettes pour appareil autopiqueur.
- * Bandelettes réactives Y** pour recherche d'acétonurie.
- * Glucagen 2 flacons + 2 seringues IM (vérifier la date de péremption).
- * Traitement pour 1 mois à renouveler 3 fois.
- * Date.
- * Signature.

2. Diététique et exercice physique

- Arrêt du tabac.
- L'alimentation du diabétique insulino-dépendant doit être variée et équilibrée ; l'apport calorique dépend de l'âge, du sexe, du poids et de l'activité physique journalière et des habitudes du sujet.
- Les hydrates de carbone doivent représenter 50 à 55 % de la ration calorique, les lipides 30 à 35 % en évitant les graisses saturées d'origine animale et les protides 15 %.
- Il est, en règle générale, réparti en trois repas ; le petit déjeuner apporte 20 % des calories, le déjeuner et le dîner 30 %.

- Des collations à 10 h 30, 16 heures et parfois 23 heures peuvent être proposées en fonction des glycémies habituellement constatées à ces horaires. Dans tous les cas, ces collations doivent être comprises dans la ration calorique quotidienne totale.
- Les sucres rapides, autrefois bannis, peuvent être introduits dans un repas mixte (glucido-lipido-protéique), en l'absence d'excursions hyperglycémiques importantes (mesure de la glycémie capillaire en phase postprandiale).
- Chez une femme enceinte, on ne doit pas proposer un régime inférieur à 1 600 kcal/jour.
- Les édulcorants de synthèse comme l'aspartam (Canderel) peuvent être utilisés (« sucrettes », boissons « light »).
- Le diabétique insulino-dépendant doit respecter certaines règles :
 - Ne jamais sauter un repas.
 - Ne jamais différer un repas, s'il n'a qu'une injection d'insuline par jour.
 - Ne jamais cesser de s'alimenter (intolérance digestive : boissons sucrées ou aliments liquides).
 - Éviter les sucres rapides entre les repas, sauf en cas d'hypoglycémie.
 - Prendre une collation avant et après un exercice physique imprévu (50 grammes de pain + un fruit). Lorsque cet exercice physique est prévu, il faut diminuer la dose d'insuline avant cet exercice, mais il peut également être nécessaire de prendre une collation avant et après.
- L'exercice physique est un élément indispensable à l'équilibre du diabète :
 - Amélioration des glycémies et de la sensibilité à l'insuline.
 - Augmentation des HDL circulants.
 - Stabilisation du poids.
 - Adaptation cardiovasculaire à l'effort.
 - Sensation de bien-être.
 - Image sociale du diabétique.
- Toutefois, la pratique inconsidérée d'un sport peut avoir des effets néfastes, notamment si le diabète est déséquilibré ou lorsqu'il y a un risque coronarien ou une rétinopathie proliférante non traitée ou bien des pieds « menacés ».
- Certains sports sont contre-indiqués du fait des risques liés à l'hypoglycémie : plongée sous-marine, alpinisme, parachutisme...

3. Contrôle métabolique

a) Autosurveillance glycémique

- Le patient contrôle son équilibre glycémique et adapte ses doses d'insuline par l'évaluation régulière des glycémies capillaires à l'aide d'un lecteur automatique (One Touch, Medisense, Glucotrend, Glucometer...). La fréquence des contrôles est fonction des objectifs thérapeutiques et donc du type d'insulinothérapie ; les glycémies capillaires sont, en règle générale, répétées avant chaque repas et avant le coucher.
- La recherche d'une glycosurie et d'une cétonurie à l'aide de bandelettes urinaires (KétoDiastix, KetoDiabur) doit être réalisée chaque matin, et dès que la glycémie capillaire dépasse 2,5 g/l.
- La présence de cétonurie associée à une glycosurie peut traduire :
 - * Soit une carence insulinaire avec risque de décompensation acidocétosique (infection, omission de l'injection d'insuline). Dans ce cas, le patient éduqué fait des rajouts supplémentaires d'insuline ordinaire et consultera à l'hôpital en cas de persistance au terme de deux injections (cf. complications métaboliques).
 - * Soit un effet Somogyi, le patient présentant des accidents hypoglycémiques le plus souvent nocturnes et passant inaperçus, avec phénomène de rebond hyperglycémique. La glycosurie est liée à l'hyperglycémie de début et de fin de nuit, la cétonurie est liée à la lipolyse induite pour compenser l'hypoglycémie nocturne. Dans ce cas, le patient éduqué réduit sa dose d'insuline du soir ou augmente sa ration calorique si celle-ci est insuffisante.

b) Contrôle au laboratoire

- Glycémies à jeun et postprandiale deux ou trois fois par an et en cas de doute sur le fonctionnement du lecteur glycémique (discordance entre le niveau d'HbA1c élevé et le carnet de glycémies capillaires « parfait »).
- L'hémoglobine glycosylée (HbA1c) intègre les valeurs glycémiques des 2 à 3 mois précédents et est bien corrélée à la valeur de la glycémie à jeun (normale 4 à 6 %) ; l'équilibre glycémique est considéré comme satisfaisant tant que l'HbA1c est inférieure à 7 %, mais l'objectif optimal est un taux inférieur à 6,5 %.
- Le dosage de fructosamine (reflet de l'équilibre glycémique des 2 à 3 semaines précédentes) peut être utile au cours de la grossesse.

4. Éducation + + +

- Le programme d'éducation du diabétique doit permettre d'aborder les points suivants :
 - Qu'est-ce que le diabète ?
 - Principes du traitement.
 - Techniques d'autocontrôle.
 - Pourquoi le contrôle est-il important ?
 - Techniques de l'injection d'insuline (seringues, stylos).
 - Adaptation des doses d'insuline.
 - Conduite à tenir devant une hypoglycémie.
 - Conduite à tenir devant une cétonurie.
 - Règles diététiques.
 - Soins et hygiène du pied.
 - Diabète et exercice physique :
 - * Adaptation des doses d'insuline, modifications de l'alimentation...
 - * Certains sports sont interdits (plongée au-delà de 10 mètres, parapente...).
 - Diabète et voyages.
 - Problèmes sociaux et professionnels.
 - Connaissance des principales complications.
 - Importance du suivi médical.
 - Diabète et contraception.
 - Diabète et grossesse.
 - Diabète et médicaments (diurétiques, corticoïdes,...).
- L'éducation sera entreprise au cours de l'hospitalisation, puis lors de chaque consultation (entretien, brochures, BD, fiches personnalisées, documents vidéo, CD-Rom...).
- Les associations tiennent une place essentielle dans l'éducation des patients diabétiques.
- Il faut éduquer le patient sur la conduite à tenir en cas d'exercice physique.

5. Surveillance médicale**a) Bilan annuel**

- Outre l'examen clinique complet (évolution pondérale, examen cardiovasculaire, examen neurologique, examen des pieds, évaluation de l'état bucco-dentaire...), il comprend :
 - * Un dosage des triglycérides et du cholestérol.
 - * Créatininémie.
 - * Une microalbuminurie ou protéinurie des 24 heures.
 - * Un examen cytobactériologique des urines.
 - * Un ECG de repos.
 - * Un fond d'œil et/ou une angiographie (tous les 5 ans et en cas d'anomalie au FO).
 - * Un écho-doppler artériel des troncs supra-aortiques et des membres inférieurs sera réalisé en cas d'anomalie clinique ou après 10 ans d'évolution.
- Ce bilan pourra éventuellement être complété par une étude des vitesses de conduction sensitive et motrice (électromyogramme), mais un examen neurologique soigneux est généralement suffisant.

- Après vingt ans d'évolution du diabète et/ou s'il existe d'autres facteurs de risque, il est indispensable de programmer régulièrement une épreuve d'effort (ou une scintigraphie myo-cardique au thallium) afin de dépister une coronaropathie silencieuse ; cet examen sera bien évidemment également réalisé devant l'existence de signes cliniques évocateurs d'angor ou d'anomalies ECG (troubles de la repolarisation, séquelles d'IDM).

b) Consultations régulières

- Examen général avec pesée et recherche des complications cardio-vasculaires, neurologiques et trophiques.
- Contrôle de l'HbA1c
- Elles ont pour but d'adapter la thérapeutique, de reprendre l'éducation et de revoir certains points, notamment l'adaptation des doses à partir du carnet de suivi des glycémies, les soins des pieds, les précautions avant un examen complémentaire invasif, la contraception, la vérification des vaccinations (antitétanique en particulier), la diététique, sport...

c) Consultations non programmées et contact téléphonique

- Au moindre doute et en fonction de problèmes particuliers : complications infectieuses ou dégénératives évolutives, plaie du pied, problème d'adaptation des doses d'insuline...

DIFFÉRENTES INSULINES DISPONIBLES (mai 2002)

Elles sont toutes concentrées à 100 UI/ml quel que soit le conditionnement.
(flacon, cartouche ou stylo préremplis jetables)

	Nom (Laboratoire)	Origine	Action		
			Début	Max	Fin
ORDINAIRES ou RAPIDES	VELOSULINE (Novo Nordisk) flacon 10 ml pour pompe sous-cutanée	humaine (génie génétique)	30'	1-3h	8h
	INSUMAN INFUSAT (Aventis) cartouche 3,15 ml pour pompe	» »	30'	1-4h	7-9h
	ORGASULINE Rapide (Braun) cartouche 1,5 et 3 ml, flacon 10 ml	humaine (hémissynthétique)	15'	3-4H	6h
	INSUMAN rapid (Aventis) cartouche 3 ml pour Optipen, flacon 5 ml	humaine (génie génétique)	30'	1-4h	7-9h
	INSUMAN rapid Optiset (Aventis) stylo prérempli jetable 3 ml	» »	30'	1-4h	7-9h
	ACTRAPID (Novo Nordisk) cartouche 3 ml / Novopen 3 et Innovo, flacon 10 ml	» »	30'	1-3h	8h
	ACTRAPID Novolet (Novo Nordisk) stylo prérempli jetable 3 ml	» »	30'	1-3h	8h
	UMULINE Rapide (Lilly) cartouche 3 ml, flacon 10 ml	» »	30'	1-3h	5-7h
	LILLYPEN Rapide (Lilly) stylo prérempli jetable 3 ml	» »	30'	1-3h	5-7h
ANALOGUES	HUMALOG	Insuline Lispro	15'	30-70'	2-5h
RAPIDES	(Lilly) cartouche 1,5 et 3 ml, flacon 10 ml	analogue insuline humaine			
	HUMALOG PEN (Lilly) stylo prérempli jetable 3 ml	» »	15'	30-70'	2-5h
	NOVORAPID (Novo Nordisk) cartouche 3 ml / Novopen 3 et Innovo, flacon 10 ml	Insuline Aspart	10'	1-3h	3-5h
	NOVORAPID Novolet (Novo Nordisk) stylo prérempli jetable 3 ml	Insuline Aspart analogue insuline humaine	10'	1-3h	3-5h
LENTES	ULTRATARD (Novo Nordisk) flacon 10 ml	humaine (génie génétique)	4h	8-24h	28h

	Nom (Laboratoire)	Origine	Action		
			Début	Max	Fin
LENTES	UMULINE Zinc (Lilly) flacon 10 ml	” ”	4-6h	6-20h	24-26h
INTERMÉDIAIRES ou SEMI-LENTES	ORGASULINE NPH	humaine (hémisynthétique)	30'	3-10h	12-16h
	(Braun) cartouche 1,5 et 3 ml, flacon 10 ml	” ”			
	INSUMAN BASAL (Aventis) cartouche 3 ml pour Optipen, flacon 5 ml	humaine (génie génétique)	1h	3-4h	11-20h
	INSUMAN BASAL (Aventis) stylo prérempli jetable 3 ml	humaine (génie génétique)	1h	3-4h	11-20h
	INSULATARD NPH (Novo Nordisk) cartouche 3 ml / Novopen 3 et Innovo, flacon 10 ml	” ”	1h30'	4-12h	24h
	INSULATARD NPH Novolet (Novo Nordisk) stylo prérempli jetable 3 ml	” ”	1h30'	4-12h	24h
	INSULATARD NPH Innolet (Novo Nordisk) seringue prérempli multidose jetable 3 ml	” ”	1h30'	4-12h	24h
	UMULINE NPH (Lilly) cartouche 3 ml, flacon 10 ml	” ”	1h	2-8h	18-20h
	UMULINE NPH PEN (Lilly) stylo prérempli jetable 3 ml	” ”	1h	2-8h	18-20h
	MONOTARD HMge (Novo Nordisk) flacon 10 ml	” ”	2h30'	6-12h	18-24h
	UMULINE ZINC COMPOSÉ (Lilly) flacon 10 ml	” ”	1-3h	6-12h	18-24h
MÉLANGES	ORGASULINE 30 / 70 (Braun) cartouche 1,5 et 3 ml, flacon 10 ml 30% rapide/70%NPH	humaine (hémisynthétique)			
	INSUMAN Comb 15 25 50 (Aventis) cartouche 3 ml pour Optipen, flacon 5 ml	humaine (génie génétique)	30'-1h	2-4h	12-20h
	INSUMAN comb 15 25 50 (Aventis) stylo prérempli jetable 3 ml	humaine (génie génétique)	30'-1h	2-4h	12-20h
	MIXTARD 10 20 30 40 50 (Novo Nordisk) cartouche 3 ml /Novopen 3, flacon 10 ml (mixtard 30 uniquement) Actrapid/Insulatard	” ”	30'	2-8h	24h

	Nom (Laboratoire)	Origine	Action		
			Début	Max	Fin
	MIXTARD 10 20 30 40 50 Novolet (Novo Nordisk) stylo prérempli jetable 3 ml	» »	30'	2-8h	24h
	MIXTARD 30 Innolet (Novo Nordisk) seringue prérempli multidose jetable 3 ml	» »	30'	2-8h	24h
	UMULINE PROFIL 20 30 (Lilly) cartouche 3 ml, flacon 10 ml umuline rapide/ umuline NPH	» »	30'	1-8h	18-20h
	UMULINE PROFIL 20 30 pen (Lilly) stylo prérempli jetable 3 ml umuline rapide/ umuline NPH	» »	30'	1-8h	18-20h
MÉLANGES ANALOGUES	HUMALOG MIX25 MIX 50 (Lilly) cartouche 3 ml Humalog 25 ou 50%/ NPH	analogue insuline humaine	15-30'		15h
RAPIDES	HUMALOG MIX25 MIX 50 PEN (Lilly) stylo prérempli jetable 3 ml	analogue insuline humaine	15-30'		15h
	NOVOMIX 30 (Novo Nordisk) cartouche 3 ml / Novopen 3, innovo	Aspart biphasique	10-20'	1-4h	24h
	NOVOMIX 30 FLEXPEN (Novo Nordisk) stylo prérempli jetable 3 ml	Aspart biphasique	10-20'	1-4h	24h

POINTS FORTS

Physiopathologie

- Destruction auto-immune des cellules bêta des îlots de Langerhans.
- Predisposition génétique : HLA DR3, HLA DR4, HLA DQ (57p : Non ASP-Non ASP).
- Présence d'autoanticorps anti-îlots de Langerhans, anti-insuline, anti-GAD.
- Rôle des facteurs environnementaux (virus).

Clinique

- Enfant ou adulte jeune, mais peut se révéler à tout âge.
- Syndrome cardinal ou acidocétose inaugurale.

Évolution

- Complications aiguës (QS).
- Complications chroniques (QS).

Traitement

- Insulinothérapie à vie adaptée à chaque patient.
- Régime équilibré (50 à 55 % de glucides, 30 % de lipides, 15% de protides).
- Exercice physique.
- Autosurveillance (glycémie et cétonurie).
- Dosage trimestriel de l'hémoglobine glyquée.
- Éducation diabétique +++.
- Surveillance médicale régulière.
- Bilan annuel des complications.

DIABÈTE DE TYPE 2

- Le diabète de type 2 (ou « diabète non insulino-dépendant ») représente 80 à 85 % de l'ensemble des diabètes (10 fois plus fréquent que le diabète de type 1).
- Il s'agit d'une pathologie hétérogène, caractérisée par une hyperglycémie chronique due à une insuffisance de la capacité du pancréas endocrine à faire face à un état d'insulinorésistance, le plus souvent en rapport avec un surpoids.

A/Épidémiologie

1. Prévalence et incidence

a) Prévalence

- Le diabète de type 2 représente aujourd'hui un problème majeur de santé publique.
- La prévalence du diabète de type 2 est très variable d'un pays à l'autre, et d'un groupe ethnique à l'autre : 2,7 % en France, 2 à 5 % en Europe, 7 % aux États-Unis, 15 % à l'île Maurice, 20 % de la population des aborigènes d'Australie, 35 % de la population des Indiens Pima en Arizona...
- En France, il existe 1,5 à 1,8 million de diabétiques de type 2, dont au moins 300 000 cas non diagnostiqués.
- La prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge.
- Pour un groupe ethnique donné, la prévalence est plus élevée en milieu urbain ou au sein des communautés migrant vers les villes qu'en milieu rural.
- La fréquence du diabète de type 2 devient de plus en plus préoccupante dans certaines zones géographiques traditionnellement peu touchées (Extrême-Orient, Afrique noire).
- On dénombre près de 130 millions de patients à travers le monde, et les prévisions pour ce

début de siècle sont alarmantes, en particulier dans les nations en voie de développement (accroissement de l'espérance de vie, urbanisation, sédentarisation, abandon des activités traditionnelles, modifications des habitudes alimentaires...).

b) Incidence

- Il n'y a pas d'étude de l'incidence du diabète de type 2 dans les populations caucasiennes.
- On connaît l'incidence dans certains groupes ethniques, tels les Indiens Pima (2,6 % par an) ou les Micronésiens de l'île de Nauru dans le Pacifique (1,6 % par an).

2. Caractéristiques du diabète non insulino-dépendant

- Le diabète de type 2 apparaît généralement à l'âge moyen de la vie, mais plus précocement en Asie qu'en Europe.
- Les symptômes ne sont que rarement majeurs, et le diagnostic peut en être fortuit.
- L'hyperglycémie est souvent présente plusieurs années avant le diagnostic, et la survenue de complications dégénératives peut ainsi précéder le diagnostic de diabète.
- Toutes les complications spécifiques peuvent être observées dans le diabète de type 2, mais leur évolution et leur présentation générale diffèrent de celle du diabète de type 1 ; les complications macrovasculaires sont au premier plan en raison de l'association privilégiée avec d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire (tabac, dyslipidémie, obésité, HTA...).
- L'espérance de vie de ces patients est plus courte que celle des sujets non diabétiques ; les complications cardio-vasculaires sont principalement responsables du surcroît de mortalité chez les Européens, alors que l'insuffisance rénale chronique est plus déterminante chez les Orientaux.

3. Histoire naturelle de l'intolérance au glucose

- Le risque de développer un diabète est plus important dans le groupe des patients intolérants au glucose, même si 30 % d'entre eux peuvent spontanément normaliser leur tolérance glucidique ; la valeur de la glycémie à jeun et de la glycémie postcharge orale en glucose sont les meilleurs marqueurs prédictifs de la survenue ultérieure d'un diabète, tout comme l'existence d'une obésité androïde.
- Les patients intolérants au glucose ont un risque accru de complications cardio-vasculaires.

B/Physiopathologie

- Plusieurs facteurs interviennent dans l'étiopathogénie du diabète de type 2 ; il est probable qu'un individu hérite la susceptibilité de développer un diabète de type 2, et qu'un ou plusieurs facteurs environnementaux sont déterminants pour en favoriser l'expression clinique.

1. Facteurs génétiques

- La place des facteurs génétiques est soulignée par les études familiales, la concordance se situant selon les études entre 60 et 100 % pour les jumeaux monozygotes.
- Le risque pour les apparentés au premier degré des sujets diabétiques de type 2 de développer à leur tour un diabète de type 2 est d'environ 40 %.
- Toutes les études convergent pour affirmer que le diabète de type 2 est une maladie polygénique ; il existe sans doute un très grand nombre de gènes de prédisposition au diabète de type 2.
- Différents gènes ont pu être identifiés comme des candidats potentiels (glucokinase, récepteur de l'insuline, récepteur du glucagon, IRS1, glycogène-synthase...), mais aucun de ces gènes n'est considéré comme un gène « majeur » du diabète de type 2 (sauf pour les formes de type MODY).

2. Facteurs métaboliques

Perturbations de l'insulinosécrétion et insulino-résistance sont associées pour déterminer l'hy-

perglycémie ; le siège de l'anomalie primitive (cellules bêta, muscles striés, foie) demeure toutefois sujet à controverse.

a) *Insulinorésistance*

– *Définition*

- * Elle est définie comme une diminution d'efficacité de l'insuline comme facteur d'utilisation du glucose ; elle s'accompagne d'un hyperinsulinisme (insulinosécrétion compensatrice).
- * L'insulinorésistance n'explique pas seule la survenue du diabète de type 2, mais elle caractérise la plupart des diabètes de type 2 avec obésité.
- * L'insulinorésistance aggrave les troubles de l'insulinosécrétion (« épuisement pancréatique »).
- * Un certain degré d'insulinorésistance est retrouvé dans de nombreuses situations cliniques en dehors du diabète (obésité, hypertension artérielle essentielle, grossesse...).

– *Siège de l'insulinorésistance*

- * L'insulinorésistance intéresse principalement les muscles striés squelettiques (diminution de la captation du glucose, diminution de l'oxydation du glucose et surtout du stockage sous forme de glycogène), le tissu adipeux (diminution de la captation du glucose, lipolyse accrue avec libération excessive d'acides gras responsable d'une mauvaise utilisation périphérique du glucose) et le foie (diminution de la captation du glucose, augmentation de la production hépatique de glucose).

– *Mécanismes de l'insulinorésistance*

- * Il existe :
 - Des anomalies du nombre de récepteurs à l'insuline (l'hyperinsulinisme induit une diminution du nombre de récepteurs à l'insuline « down-regulation »), ou de l'affinité insuline-récepteur (avec réponse biologique maximale conservée au prix d'un hyperinsulinisme compensateur).
 - Des anomalies post-récepteur (avec altération de la réponse biologique maximale).
- * Au cours du diabète de type 2, ces anomalies coexistent, mais les anomalies post-récepteur prédominent et sont d'autant plus marquées que l'équilibre métabolique est mauvais.
- * L'hyperglycémie chronique et l'excès d'acides gras libres aggravent l'insulinorésistance, tout comme l'obésité ou l'inactivité physique.

– *Mise en évidence de l'insulinorésistance*

L'insulinorésistance du diabète de type 2 peut être mise en évidence par de nombreuses méthodes (élévation du rapport insulémie sur glycémie, test de tolérance à l'insuline, clamp euglycémique hyperinsulinémique...).

b) *Anomalies de l'insulinosécrétion*

- Elles sont quantitatives et qualitatives et s'accroissent au cours de l'évolution de la maladie :
 - * Élévation des concentrations plasmatiques d'insuline (hyperinsulinisme compensateur).
 - * Disparition du pic précoce de sécrétion en réponse à un stimulus glucosé.
 - * Abolition de la pulsatilité sécrétoire de l'insuline.
 - * Augmentation de la sécrétion de précurseurs inactifs (pro-insuline intacte, pro-insuline clivée).
- L'hyperglycémie s'installe lorsque les capacités sécrétoires des cellules bêta sont dépassées.
- Les anomalies de l'insulinosécrétion sont aggravées par l'hyperglycémie chronique (glucotoxicité) responsable ensuite d'une mort précoce des cellules b (apoptose).

3. Facteurs environnementaux

a) *Obésité*

- L'obésité augmente considérablement le risque de survenue d'un diabète de type 2, particulièrement lorsqu'il s'agit d'une obésité androïde.

- Une surcharge graisseuse, abdominale et préviscérale, même en l'absence de surpoids évident, est également un facteur de risque, la notion d'une prise de poids de 15 à 20 kg par rapport au poids des 18-20 ans est souvent retrouvée même en l'absence d'obésité vraie.
- L'obésité androïde est source d'insulino-résistance (diminution du nombre de récepteurs membranaires à l'insuline).

b) Sédentarité

- L'inactivité physique est source d'insulino-résistance.
- La prévalence du diabète de type 2 augmente dans certaines populations, dès lors qu'elles changent radicalement de mode de vie (migration en zone urbaine, abandon des activités traditionnelles...).
- Des études d'interventions ont montré que l'augmentation modérée de l'activité physique (30 à 45 minutes de marche par jour) dans un groupe à risque prévenait ou retardait l'apparition d'un diabète de type 2.

4. Autres facteurs

- La prévalence augmente avec l'âge, du fait de l'augmentation de la masse grasse et de l'insulino-résistance.
- Des antécédents de diabète gestationnel et/ou de macrosomie fœtale (poids de naissance supérieure ou égal à 4,5 kg) constituent pour la mère des facteurs de risque de survenue d'un diabète de type 2.
- Il semble par ailleurs qu'un petit poids de naissance constitue pour l'enfant un facteur de risque de survenue d'un diabète de type 2 à l'âge adulte.
- L'existence d'une hyperglycémie modérée à jeun est associée à un risque élevé d'apparition d'un diabète.
- Le rôle du stress est discuté.

C/Diagnostic

Le diabète étant, dans l'immense majorité des cas, asymptomatique sur le plan clinique, le seul critère diagnostique est la mise en évidence d'une glycémie élevée à 2 reprises selon des critères précis. Le diagnostic sera cependant toujours confronté à la clinique, aux antécédents et aux circonstances ayant conduit au dosage sanguin.

1. Circonstances du diagnostic

a) Lors d'un bilan systématique

- Prescrit devant des antécédents familiaux de diabète de type 2 ou des antécédents personnels de diabète gestationnel ou de macrosomie, au cours d'un bilan d'obésité, lors d'une demande de contraception estroprogestative...
- Parfois dans le cadre d'un dépistage de masse, ou à la médecine du travail.
- Il s'agit du mode de découverte de 75 % des diabètes de type 2.

b) Devant une pathologie spécifique ou non

- Il n'est pas rare (5 à 30 % des cas) qu'une complication dégénérative liée au diabète conduise au diagnostic (néphropathie, rétinopathie, neuropathie, macroangiopathie).
- Des complications non spécifiques, infectieuses ou cutanées notamment peuvent également conduire au diagnostic.
- Le diagnostic est plus rarement porté devant un syndrome cardinal (asthénie, polyurie, polydipsie, amaigrissement).
- Un coma hyperosmolaire (chez le sujet âgé) ou une décompensation cétosique (sans acidose habituellement) peuvent révéler un diabète non insulino-dépendant.

2. Diagnostic clinique

a) Signes cliniques classiques

Les signes cardinaux font le plus souvent défaut, sauf en période de décompensation.

b) Examen clinique

Il ne retrouvera qu'une surcharge pondérale androïde, parfois des signes traduisant l'existence de complications dégénératives. Un seul signe est caractéristique du diabète : la nécrobiose lipodique, lésion constituée de larges placards érythémateux et jaunâtres avec épiderme aminci et atrophique laissant voir un réseau capillaire chevelu, au niveau de la face antérieure des jambes.

3. Diagnostic biologique

a) En présence de signes cardinaux

Une glycémie plasmatique supérieure à 11,1 mmol/l (2 g/l) signe le diagnostic, et ce d'autant qu'elle s'accompagne d'une glycosurie.

b) Forme cliniquement asymptomatique

- Une glycémie plasmatique à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l), dosée par la glucose-oxydase et contrôlée à deux reprises, à distance d'un stress, signe le diagnostic.
- Il n'est plus recommandé de réaliser une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à but diagnostique.
- NB : déroulement d'une HGPO
 - * Sujet à jeun depuis 12 heures, au repos.
 - * Alimentation normale les jours précédant l'épreuve (200 g d'hydrates de carbone).
 - * Ingestion de 75 g de glucose.
 - * Dosage de la glycémie veineuse deux heures après l'ingestion.

c) Autres données biologiques

- Glycosurie : seule l'hyperglycémie affirme le diabète, et la découverte d'une glycosurie, même par une méthode spécifique à la glucose-oxydase, doit être confrontée à la valeur de la glycémie.
- Cétonurie : la recherche doit être systématique dès que la glycémie dépasse 2,5 g/l. Elle peut être présente lors du diagnostic d'un diabète de type 2, signe seulement l'état d'insulinopénie relative sévère et ne doit pas être prise pour un diabète insulinodépendant. La clinique (âge, obésité, histoire personnelle...) permettra de rectifier le diagnostic et de mettre en place un traitement adapté.
- Hémoglobine glycosylée : sa valeur est bien corrélée aux valeurs des glycémies à jeun et post-prandiales des 2 à 3 derniers mois, mais il ne s'agit pas d'un critère diagnostique.
- Anomalies lipidiques :
 - * Hypertriglycéridémie fréquente (liée à l'insulinorésistance).
 - * Cholestérol total variable, mais le plus souvent, élévation du LDL et diminution du HDL-C.

D/Évolution

- L'évolution, en dehors des complications métaboliques aiguës, est marquée par la survenue, à plus ou moins long terme, de complications dégénératives ; le diabète de type 2 peut rester méconnu de nombreuses années et être diagnostiqué devant une complication dégénérative.
- Les complications chroniques sont principalement liées à la durée de l'évolution du diabète et à l'intensité de l'hyperglycémie ; elles sont également favorisées par la présence de facteurs de risque associés (tabac, dyslipidémie, obésité, hypertension artérielle...).

- Ces complications déterminent le pronostic tant vital que fonctionnel ; il faut néanmoins noter que, selon l'âge de survenue du diabète, certaines complications n'ont pas le temps suffisant pour se développer ou que la mortalité peut être liée à d'autres affections fréquentes dans cette tranche d'âge.
- Certains diabètes de type 2 peuvent nécessiter une insulinothérapie, soit transitoirement, soit définitivement (diabète insulino-requérant).

1. Insulinothérapie transitoire

- Grossesse (insulinothérapie obligatoire).
- Intervention chirurgicale.
- Infections intercurrentes.
- Complications évolutives (neuropathie algique, mal perforant plantaire, plaie en cours de cicatrisation, infarctus du myocarde, rétinopathie évolutive...).

2. Insulinothérapie définitive

- L'échec du traitement oral peut être primaire ou secondaire (à plus ou moins long terme).
- Certains patients, souvent avec surpoids, ne sont pas équilibrés par les thérapeutiques orales ; après une période plus ou moins longue, les signes d'insulino-requérance apparaissent (amaigrissement spontané, signes cardinaux, cétonurie) témoignant de l'épuisement de l'insulinosécrétion.
- Les réserves insuliniques endogènes peuvent éventuellement être évaluées par le dosage du peptide-C à jeun et/ou après stimulation par le glucagon (1 mg par voie IM ou IV).
- Avant d'instaurer une insulinothérapie définitive chez un diabétique non équilibré par une thérapeutique orale, il faut éliminer plusieurs éléments responsables de cet échec (non-observance du régime ou de la prise médicamenteuse, affection intercurrente, interférence médicamenteuse) ; ces patients peuvent redevenir sensibles aux thérapeutiques orales après une période plus ou moins prolongée de normoglycémie obtenue par insulinothérapie à la pompe, par exemple (diminution de la glucotoxicité).

E/Pronostic

- Le pronostic est donc dominé, tant sur le plan vital que sur le plan fonctionnel, par la survenue de complications dégénératives ; dans 30 à 50 % des cas, on découvre des complications dégénératives au moment du diagnostic (artériopathie, insuffisance coronaire, rétinopathie...), le diabète semble évoluer depuis 5 à 15 ans avant que le diagnostic ne soit établi.
- Les complications dégénératives peuvent également se constituer ou s'aggraver lors de l'évolution.
- Les complications cardio-vasculaires sont plus fréquentes dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1.

F/Traitement

- Le traitement du diabète de type 2 passe d'abord et impérativement par la prescription adaptée « sur mesure », négociée, d'un régime alimentaire restrictif, progressivement plus précis et plus exigeant.
- La pratique d'une activité physique régulière s'intègre complètement dans cette prise en charge diététique.
- Lorsque la diététique seule ne suffit pas, ou plus le choix se porte vers la prescription d'anti-diabétiques oraux en mono-, bi- ou trithérapie.
- En cas d'échappement ou de signes d'insulinopénie, un traitement insulinique peut être mis en place.
- L'éducation, une surveillance médicale régulière s'imposent et éventuellement l'autosurveillance.

- Il faut noter que les patients diabétiques de type 2 traités par régime seul ne sont pas pris en charge à 100 % par la Sécurité sociale.

1. Diététique et hygiène de vie

a) Diététique

– La prescription diététique est essentielle et peut suffire à normaliser les glycémies. L'amaigrissement permet de diminuer l'insulinorésistance, d'améliorer ainsi l'équilibre métabolique, de corriger la plupart des perturbations lipidiques et de réduire sensiblement l'hypertension artérielle ; le régime sera adapté à chaque patient.

– Régime du diabétique obèse

- * Un régime hypocalorique sera prescrit ; une réduction de l'ordre de 25 à 30 % de la ration calorique usuelle est généralement admise, sachant que le seuil de 1 200 calories/jour ne peut être dépassé sans entraver la vie quotidienne du patient.
- * Le régime doit être équilibré, apportant 50 à 55 % de glucides, 30 % de lipides et 15 % de protéides. L'essentiel de la ration glucidique repose sur les sucres lents. Les boissons alcoolisées sont fortement déconseillées. Les lipides mono- et polyinsaturés sont privilégiés comme chez le diabétique obèse. Les fibres alimentaires (son), indiquées pour lutter contre la constipation et pour ralentir l'absorption des glucides, sont d'un usage limité en raison de leur tolérance digestive médiocre aux doses efficaces.
- * Le régime est réparti en 3 prises alimentaires sous forme de repas mixtes ; c'est l'apport équilibré en glucides, protéines et lipides qui permet chez le diabétique, comme chez le sujet normal, de limiter les « excursions » hyperglycémiques en phase postprandiale.
- * Au fil du temps, des adaptations quantitatives sont possibles et deviennent nécessaires en fonction de la perte de poids, de la qualité de l'équilibre métabolique et de la tolérance du régime. En effet, l'activité physique de certains patients, la résistance psychique parfois observée, l'âge (habitudes alimentaires fixées des patients âgés et/ou problèmes matériels) et la durée du maintien du régime sont parmi les principaux facteurs qui rendent indispensable une adéquation entre le nécessaire (du point de vue du médecin) et le possible (du point de vue du patient), l'objectif restant d'obtenir un poids normal ou se rapprochant de la normale.
- * Les édulcorants de synthèse comme l'aspartam (Canderel) sont largement utilisés (« sucrettes », boissons « light »).
- * Les tableaux présentés en annexe indiquent la composition de certains aliments.

– Régime du diabétique non insulinodépendant de poids normal

Les consignes diététiques sont les mêmes, mais cette fois, en l'absence de surpoids, la ration est normocalorique, adaptée au mode de vie et à l'activité physique.

b) Exercice physique

- La pratique d'une activité physique régulière diminue l'insulinorésistance et constitue un élément essentiel du traitement.
- L'exercice sera adapté à l'âge du patient et à ses possibilités cardio-vasculaires.
- L'exercice physique est un élément indispensable à l'équilibre du diabète :
 - * Amélioration des glycémie et de la sensibilité à l'insuline.
 - * Augmentation des HDL circulants.
 - * Stabilisation du poids.
 - * Adaptation cardiovasculaire à l'effort.
 - * Sensation de bien-être.
 - * Image sociale du diabétique.

c) Lutte contre les facteurs de risques cardiovasculaires

- Arrêt du tabac.
- Traitement d'une dyslipidémie.
- Traitement d'une HTA.

2. Thérapeutiques orales

- Elles ne seront prescrites qu'après échec avéré du régime et de l'exercice physique, et leur prescription ne dispense pas de la poursuite des règles hygiéno-diététiques.
- Schématiquement, les sulfamides hypoglycémiantes (SH) seront prescrits en première intention chez le patient de poids normal ou avec un surpoids modéré, alors que les biguanides seront utilisés en première intention chez le patient obèse. Les thiazolidinédiones (TZD) ne seront prescrites qu'en association avec des SH ou des biguanides et par des spécialistes sur une ordonnance de médicaments d'exception.
- Devant un déséquilibre glycémique persistant, il est possible d'augmenter la posologie ou la puissance du traitement, puis d'associer les différentes classes thérapeutiques.
- En cas d'échec, l'insulinothérapie, seule ou en association avec les antidiabétiques oraux, demeure la seule issue.

a) Sulfamides hypoglycémiantes (SH)

– Effet hypoglycémiant :

- * Il résulte principalement d'une augmentation de l'insulinosécrétion, via une stimulation de récepteurs aux sulfamides hypoglycémiantes présents sur la cellule bêta.

– Principaux SH :

- * Les SH de première génération possèdent une moindre puissance biologique ; leur durée d'action prolongée expose au risque d'hypoglycémie ; ils ne sont plus utilisés en pratique quotidienne.
- * Les SH de seconde génération se différencient par leur demi-vie, leur durée d'action et leur puissance d'action, le plus puissant étant sans doute le glibenclamide (Daonil).
- * Certains SH agissent préférentiellement sur le pic précoce d'insulinosécrétion (gliclazide, glipizide), d'autres plutôt sur la seconde phase (glibenclamide).
- * Le glipizide LP (Ozidia) et le glimepiride (Amarel) sont des SH de deuxième génération apparus récemment ; ils présentent l'avantage de la monoprise ; le glipizide LP (Ozidia) est contre-indiqué après 65 ans en raison du risque d'hypoglycémie.

– Effets secondaires des SH :

- * Ils sont dominés par le risque d'hypoglycémie :

- Souvent grave, voire mortelle.
- Volontiers prolongée et/ou récidivante, justifiant une perfusion prolongée de glucosé.
- Fréquente chez les personnes âgées (alimentation souvent insuffisante et irrégulière).
- Conséquence d'un surdosage chez des patients insuffisants rénaux et/ou hépatiques.
- Parfois liée à un exercice physique inapproprié ou à une alimentation insuffisante.
- Favorisées par certains médicaments interférant avec la liaison aux protéines plasmatiques (phénylbutazone, salicylés, anticoagulants coumariniques, miconazole, sulfamides diurétiques et antibactériens), ou diminuant le métabolisme hépatique (alcool, phénylbutazone, miconazole, AVK), ou entravant l'élimination rénale de ces produits (phénylbutazone, salicylés, clofibrate).
- Le glucagon est contre-indiqué (inefficace, risque de rebond d'insulinosécrétion).
- Les bêtabloquants non cardiosélectifs masquent les premiers signes de l'hypoglycémie et en prolongent la durée.
- L'alcool, bloquant la réponse métabolique à l'hypoglycémie, est d'autant plus dangereux qu'il existe une atteinte hépatique et/ou que le patient est à jeun.
 - * Les autres effets secondaires sont rares : intolérance digestive, ictère cholestatique, réactions allergiques cutanées parfois gravissimes, leucopénie, agranulocytose...
 - * Le chlorpropamide peut avoir un effet antidiurétique et antabuse.
- Contre-indications des SH :
 - * Grossesse, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique grave, antécédents d'allergie aux sulfamides, association au miconazole comprimés, diabète de type 1 (« non-indication »).

SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS

DCI	Nom commercial	Dosage	Posologie usuelle	Demi-vie	Durée d'action	Nombre de prises/j
<i>Sulfamides de première génération</i>						
Tolbutamide	Dolipol	500 mg	1/2 à 4 cps/j	4-6 h	6 à 10 h	1 à 3
Carbutamide	Glucidoral	500 mg	1/2 à 4 cps/j	45 h	> 48 h	1
Chlorpropamide	Diabinèse	250 mg	1/2 à 4 cps/j	36 h	> 48 h	1 à 2
<i>Sulfamides de deuxième génération</i>						
Glipizide	Minidiab	5 mg	1/2 à 3 cps/j	3-4 h	4-6 h	1 à 3
Glipizide	Glibenèse	5 mg	1/2 à 3 cps/j	3-4 h	4-6 h	1 à 3
Glibornuride	Glutril	25 mg	1/2 à 3 cps/j	8 h	12-14 h	1 à 2
Glibenclamide	Euglucan	5 mg	1 à 3 cps/j	4-11 h	12-14 h	1 à 3
Glibenclamide	Miglucan	2,5 mg	1/2 à 3 cps/j	4-11 h	12-14 h	1 à 3
Glibenclamide	Daonil	5 mg	1 à 3 cps/j	4-11 h	12-14 h	1 à 3
Glibenclamide	Hémi-Daonil	2,5 mg	1 à 3 cps/j	4-11 h	12-14 h	1 à 3
Glibenclamide	Daonil faible	1,25 mg	1 à 3 cps/j	4-11 h	12-14 h	1 à 3
Gliclazide	Diamicron	80 mg	1/2 à 4 cps/j	12 h	12-14 h	1 à 2
<i>Sulfamides de deuxième génération « monoprise »</i>						
Glipizide LP	Ozidia	5 et 10 mg	5 à 20 mg/j	3-7 h	≥ 24 h	1
Glimépiride	Amarel	1 à 4 mg	1 à 6 mg/j	5-8 h	≥ 24 h	1
<i>Autres insulinosécréteurs non sulfamidés</i>						
Répaglinide	Novonorm	0,5 ; 1 et 2 mg	1,5 à 16 mg/j		< 4 h	À chaque repas
Natéglinide	Starlix (NC)					

BIGUANIDES

DCI	Nom commercial	Dosage	Posologie
Chlorophénoxyacétate de metformine	Glucinan	205 mg	3 à 6 cps/j
Embonate de metformine	Stagid	700 mg	2 à 4 cps/j
Metformine	Glucophage	500 mg	3 à 6 cps/j
Metformine	Glucophage 850	850 mg	1 à 3 cps/j
Metformine	Glucophage 1000	1000 mg	1 à 3 cps/j

INHIBITEURS DES ALPHAGLUCOSIDASES

DCI	Nom commercial	Dosage	Posologie
Acarbose	Glucor	50 et 100 mg	150 à 300 mg/j
Miglitol	Diastabol	50 et 100 mg	150 à 300 mg/j

THIAZOLIDINEDIONES

DCI	Nom commercial	Dosage	Posologie
Rosiglitazone	Avandia	2 ; 4 et 8 mg	4 à 8 mg/j en une prise
Pioglitazone	Actos	15 et 30 mg	30 à 45 mg/j en une prise

b) Glinides

- Médicament insulinosécréteur de courte durée d'action.
- Agit par l'intermédiaire de récepteurs différents de ceux des sulfamides hypoglycémiant.
- À prendre juste avant chaque repas et à ne pas prendre en l'absence de repas.
- Posologie : débiter par 0,5 mg par repas (ou 1 mg s'il remplace un autre ADO), puis augmenter par paliers de 15 jours jusqu'à la dose maximale de 4 mg par repas (3 à 4 repas par jour) 16 mg/jour au maximum.
- Contre-indications des glinides :
 - * Diabète insulino-dépendant.
 - * Insuffisance hépatique.
 - * Grossesse et allaitement.
- Effets secondaires : risque d'hypoglycémie.

c) Biguanides

- Le seul biguanide disponible est la metformine (metformine base ou sous forme de sels).
- Effet hypoglycémiant de la metformine :
 - * Il n'est pas lié à une augmentation de l'insulinosécrétion mais résulte d'une diminution de l'insulinorésistance (augmentation de l'utilisation périphérique du glucose).
 - * D'autres mécanismes sont sans doute impliqués :
- Inhibition de la néoglucogenèse hépatique.
- Diminution de l'absorption intestinale du glucose.
 - * Indépendamment de ces actions, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme des lipoprotéines.
- Métabolisme :
 - * Rapidement résorbée, peu liée aux protéines plasmatiques, la metformine n'est pas métabolisée et est éliminée par le rein avec une clairance élevée ; sa demi-vie est courte (3 heures).
- Effets secondaires des biguanides :
 - * L'acidose lactique est l'effet secondaire le plus grave, mais il s'agit d'une complication très rare avec la metformine si les règles de prescription sont respectées (voir chapitre particulier).
 - * Les biguanides n'entraînent pas d'hypoglycémie.
 - * Les autres effets secondaires sont principalement digestifs (diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements) ; à long terme, possibilité de malabsorption de la vitamine B12.
- Contre-indications des biguanides :
 - * Insuffisance rénale sévère (Cl < 30 ml/min), insuffisance hépatique, sujet âgé (« âge physiologique »), intoxication alcoolique, toute pathologie source d'anoxie (insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, ischémie aiguë), grossesse.
 - * Ils sont interrompus en cas d'épisodes infectieux, de choc, ou d'accidents vasculaires aigus, ainsi que 48 heures avant et après toute anesthésie générale ou tout examen radiologique iodé.

d) Acarbose

- L'acarbose inhibe les alpha-glucosidases au niveau intestinal, retarde l'absorption intestinale des amidons, et permet ainsi de réduire le pic d'hyperglycémie postprandiale.
- L'acarbose n'entraîne pas d'hypoglycémie.
- L'acarbose peut être utilisée en monothérapie ou en association ; son efficacité est modérée.
- Les effets secondaires d'ordre digestif sont parfois très invalidants (flatulences, diarrhées, douleurs abdominales...).

e) Thiazolidinédione

- Nouvelle classe médicamenteuse d'antidiabétiques oraux sur le marché français depuis mai 2002.
- Effet hypoglycémiant :
 - * Agoniste des récepteurs PPAR γ (récepteurs nucléaires) diminue l'insulinorésistance avec une action au niveau de l'adipocyte, du muscle et du foie.
 - * Augmente la captation et l'utilisation du glucose par le muscle et l'adipocyte et diminue la néoglucogenèse hépatique.
- Métabolisme :
 - * Métabolisé au niveau hépatique principalement avec élimination fécale des métabolites.
- Indications :
 - * Dans le diabète de type 2 uniquement en association avec un antidiabétique oral chez les patients insuffisamment équilibrés par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant à dose maximale tolérée.
 - * En association avec la metformine chez les sujets obèses.
 - * En association avec un sulfamide hypoglycémiant uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée (sinon préférer la metformine).
 - * Ne jamais utiliser en trithérapie.
- Effets secondaires :
 - * Rétention hydrique avec œdèmes et risque de décompensation d'une insuffisance cardiaque.
 - * Anémie (surtout de dilution).
 - * Hypoglycémie.
 - * Élévation des transaminases (ALAT).
- Contre-indications :
 - * Insuffisance cardiaque ou antécédents d'insuffisance cardiaque (classe I à V).
 - * Insuffisance hépatique.
 - * En association avec l'insuline.
- Le premier médicament de cette classe, la troglitazone, a été retiré du marché il y a 10 ans du fait d'une toxicité hépatique. Ces nouveaux médicaments ne partageraient pas cette toxicité ; cependant sa prescription se fera par des médecins spécialistes sur des ordonnances spéciales (ordonnance de médicament d'exception).
- Surveillance :
 - * Hépatique : obligatoire avant l'instauration du traitement puis par périodes de 2 mois au cours de la première année. Pas d'instauration si ALAT supérieur à 2,5 x la limite supérieure de la normale (LSN) normale et arrêt si supérieur à 3 fois la LSN sur 2 contrôles successifs et en cas d'ictère.
 - * Cardio-vasculaire : clinique, arrêt si apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque.
 - * Hématologique : NFS.

3. Recours à l'insulinothérapie

- Plusieurs situations imposent l'instauration d'une insulinothérapie :
 - Grossesse.
 - Intervention chirurgicale.
 - Infections intercurrentes sévères.

- Complications évolutives (neuropathie algique, mal perforant plantaire, plaie en cours de cicatrisation, infarctus du myocarde, rétinopathie évolutive...).
- Échec avéré des thérapeutiques orales.
- En cas d'échec des antidiabétiques oraux, plusieurs schémas thérapeutiques sont possibles :
 - Insulinothérapie seule (2 ou 3 injections/jour).
 - Antidiabétiques oraux associés à une insuline intermédiaire au coucher (« *bed-time* »).

4. Contrôle métabolique

a) Autosurveillance glycémique

- Le patient contrôle son équilibre glycémique par l'évaluation régulière des glycémies capillaires à l'aide d'un lecteur automatique (One Touch, Medisense, Glucotrend, Glucometer...). Les contrôles doivent être plurihebdomadaires, à des horaires variés.
- La recherche d'une glycosurie et d'une cétonurie à l'aide de bandelettes urinaires (KétoDiastix, KetoDiabur) doit être réalisée dès que la glycémie dépasse 2,5 g/l à jeun afin de dépister un passage à l'insulinorequérance.

b) Contrôle au laboratoire

- Glycémies à jeun et postprandiale tous les trois mois.
- L'hémoglobine glycosylée (HbA1c) intègre les valeurs glycémiques des 2 à 3 mois précédents, et elle est bien corrélée à la valeur de la glycémie à jeun (normale 4 à 6 %) ; l'HbA1c sera dosée tous les trois mois ; l'équilibre glycémique est considéré comme bon pour une HbA1c inférieure à 7 % et parfait si inférieure à 6,5 %.

5. Éducation

- Le programme d'éducation du diabétique doit permettre d'aborder les points suivants :
 - Qu'est-ce que le diabète ?
 - Principes du traitement.
 - Techniques d'autocontrôle.
 - Pourquoi le contrôle est-il important ?
 - Conduite à tenir devant une hypoglycémie.
 - Conduite à tenir devant une cétonurie.
 - Règles diététiques.
 - Soins et hygiène du pied.
 - Diabète et exercice physique.
 - Diabète et voyages.
 - Problèmes sociaux et professionnels.
 - Connaissance des principales complications.
 - Importance du suivi médical.
 - Diabète et contraception.
 - Diabète et grossesse.
 - Diabète et médicaments (diurétiques, corticoïdes, pilule estroprogestative).

6. Surveillance

a) Bilan annuel

- Outre l'examen clinique complet (évolution pondérale, examen cardio-vasculaire, examen neurologique, examen des pieds, évaluation de l'état bucco-dentaire...), il comprend :
 - * Un dosage des triglycérides et du cholestérol.
 - * Créatininémie.
 - * Une microalbuminurie ou protéinurie des 24 heures.
 - * Un examen cytobactériologique des urines.
 - * Un ECG de repos.

- * Un fond d'œil et/ou une angiographie (tous les 5 ans et en cas d'anomalie au FO).
- * Un écho-doppler artériel des troncs supra-aortiques et des membres inférieurs sera réalisé en cas d'anomalie clinique ou après 10 ans d'évolution.
- Ce bilan pourra éventuellement être complété par une étude des vitesses de conduction sensitive et motrice (électromyogramme), mais un examen neurologique soigneux est généralement suffisant.
- Il est indispensable de programmer régulièrement une épreuve d'effort (ou une scintigraphie myocardique au thallium) afin de dépister une coronaropathie silencieuse ; cet examen sera bien évidemment également réalisé devant l'existence de signes cliniques évocateurs d'angor ou devant la présence d'anomalies ECG (troubles de la repolarisation, séquelles d'IDM).

b) Consultations régulières

Elles ont pour but d'adapter la thérapeutique, de reprendre l'éducation, d'insister sur certains points – soins du pied, précautions avant un examen complémentaire invasif, contraception, vérification des vaccinations (antitétanique en particulier), diététique, sport...

c) Consultations non programmées et contact téléphonique

Au moindre doute et en fonction de problèmes particuliers (complications infectieuses ou dégénératives évolutives, plaie du pied...).

POINTS FORTS

Épidémiologie

- Prévalence élevée : 2,7 % des Français (1,5 à 1,8 million de patients).
- Proportion importante de diabètes méconnus.
- Problème de santé publique.

Physiopathologie

- Prédisposition génétique.
- Rôle essentiel des facteurs environnementaux : obésité androïde et sédentarité.
- Association d'une insulino-résistance et d'anomalies de l'insulinosécrétion.

Diagnostic

- Découverte fortuite - Complications révélatrices- Syndrome cardinal.

Biologie

- Glycémie veineuse supérieure ou égale à 1,26 g/l à deux reprises.
- Glycémie veineuse deux heures après HGPO supérieure ou égale à 2 g/l.

Évolution

- Complications aiguës (QS).
- Complications chroniques (cardio-vasculaires...) (QS).

Traitement

- Régime hypocalorique en cas de surpoids, équilibré, pauvre en sucres rapides, riche en fibres (55 % G, 30 % L, 15 % P).
- Exercice physique régulier indispensable.
- Antidiabétiques oraux :
 - * Biguanides (réduisent l'insulino-résistance) en 1er si surpoids.
 - * Sulfamides hypoglycémiantes (stimulent l'insulinosécrétion) en l'absence d'obésité.
 - * Acarbose (retardent l'absorption des glucides complexes).
 - * Thiazolidinedione : prescription en association après échec de la monothérapie avec surveillance stricte.
- Respect des contre-indications :
 - * Biguanides : risque d'acidose lactique.
 - * Sulfamides : risque d'hypoglycémies sévères.
 - * Thiazolidinedione : toxicité hépatique (?).
- Insulinothérapie transitoire ou définitive (insulino-requérance).

ANNEXE

Céréales - Composition pour 100 G

	Kcal	Glucides (g)
Biscotte	390	75,5
Farine	350	75
Flocons d'avoine	390	67
Biscuits secs	432	76
Pain azyme	250	55
Pain classique	250	55
Pâtes crues	370	75
Pâtes cuites	110	23
Riz cru	360	80
Riz cuit	110	25
Maïs cru	127	24

Boissons - Composition par litre

	Kcal	Alcool (g)	Glucides (g)
Bière	450	32	40
Vin blanc 10°	720	80	40
Vin rouge 10°	560	80	2
Limonade	480		120
Porto	1 600	150	
Pastis	2 850	408	
Whisky	2 450	350	
Jus d'orange (conservé)	500		130
Jus de pomme	470		120
Cidre	400	< 2	50
Fruité	480		120

Fruits - Composition pour 100 G

	Kcal	Glucides (g)
Fraise	37	7
Orange	50	12
Ananas	51	12
Pomme	58	14
Raisin	63	16
Cerise	70	17
Avocat	167	5
Datte	305	73

Produits laitiers - Composition pour 100 G

	Kcal	Glucides (g)	Lipides (g)
Fromage blanc 0 %	34	5	0
Lait écrémé	36	5	0,1
Yaourt nature	90	4,5	1,5
Lait entier	88	5	3,5
Fromage blanc 30 %	120	4	7
Chèvre	280	15	15
Camembert	310	< 2	26
Crème fraîche 30 %	300	4	30
Gruyère	400	< 2	32
Roquefort	405	2	35
Beurre	720	0,4	80

À l'exception du chèvre, les produits laitiers contiennent moins de 5 g de glucides pour 100g. Leur valeur calorique dépend de leur teneur lipidique.

Légumes - Composition pour 100 G

	Kcal	Glucides (g)	Cellulose (g)
Laitue	14	2	< 1
Endive crue	15	2,5	< 1
Courgette	17	3	< 1
Concombre	15	3	< 1
Chou-fleur cru	27	4	1
Navet	28	4,2	< 1
Tomate	22	4,2	< 1
Champignon	35	5,5	1
Betterave cuite	32	7	< 1
Artichaut cuit	46	8	2,5
Carotte	42	9	1
Petits pois (conservé)	80	14	
Pommes de terre vapeur	65	14	
Pommes de terre crues	76	16,5	

AUTRES ÉTIOLOGIES DES DIABÈTES

- Elles doivent être recherchées devant toute découverte de diabète, en particulier lorsqu'il n'existe pas d'excès pondéral, et/ou devant un cortège de signes associés évocateurs d'une étiologie particulière, et/ou lorsque le diabète survient dans un contexte familial particulier.
- Il s'agit de diabètes non insulino-dépendants, pouvant devenir insulino-requérants, ou de diabètes insulino-dépendants d'emblée.

A/Diabètes secondaires

1. Étiologies pancréatiques et hépatiques

- Pancréatites chroniques calcifiantes (cf. *ASPI*) :
 - Survenue d'un diabète dans 30 % des cas, le plus souvent d'installation progressive.
 - Parfois révélateur de la pancréatite chronique calcifiante.
 - Évoluant vers l'insulino-requérance à court ou moyen terme.
 - Risque majeur d'hypoglycémie (déficit en glucagon, poursuite de l'alcoolisme, malabsorption).
- Pancréatites aiguës (diabète transitoire).
- Cancer du pancréas.
- Pancréatectomie partielle (50 %) ou totale.
- Pancréatites calcifiantes et/ou fibreuses tropicales nutritionnelles (Asie, Afrique).
- Mucoviscidose.
- Hémochromatose :
 - Hépatopathie (insulinorésistance),
 - Dépôts ferriques au niveau des îlots de Langerhans (anomalies de l'insulinosécrétion).
- Cirrhoses (insulinorésistance).

2. Étiologies endocriniennes

- Hypercorticismes endogènes ou exogènes (corticothérapie).
- Acromégalie.
- Phéochromocytome.
- Hyperthyroïdie.
- Hyperaldostéronisme primaire.
- Glucagonome.
- Somatostatine.

B/Diabètes par mitochondriopathies

- Il s'agit de diabètes de transmission purement maternelle liés à des délétions ou des mutations de l'ADN mitochondrial ; selon les études, ils représentent 1 à 10 % de l'ensemble des diabètes.
- Ils s'accompagnent généralement d'une surdité de perception bilatérale, d'une rétinite pigmentaire atypique, parfois de signes neurologiques variés ; la biopsie musculaire retrouve des lésions de myopathie mitochondriale.
- Ils peuvent survenir à tout âge, et évoluent souvent vers l'insulino-requérance (anomalies de l'insulinosécrétion prédominantes).

C/Diabètes de type MODY

- Les diabètes de type MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) représentent près de 5 % des diabètes non insulino-dépendants.
- Il s'agit de diabètes à début précoce (avant l'âge de 25 ans), avec transmission autosomique dominante à forte pénétrance ; ils sont caractérisés par des anomalies de l'insulinosécrétion.

- On différencie plusieurs types de diabètes MODY :
 - Le MODY 2 (50 % des cas en France) est en relation avec une mutation du gène de la glucokinase ; l'hyperglycémie est souvent modérée, et l'insulino-requérance rare et tardive.
 - Le MODY 3 est en relation avec une mutation du gène de l'HNF-1 (*Hepatocyte Nuclear Factor 1*) ; l'évolution vers l'insulinorequérance est plus fréquente et plus précoce.
 - Le MODY 1 est en relation avec une mutation du gène de l'HNF-4 (*Hepatocyte Nuclear Factor 4*) ; il s'agit d'un syndrome rarissime.

D/Syndromes d'insulinorésistance extrême

- Il s'agit de syndromes génétiques rares, généralement associés à un acanthosis nigricans et souvent accompagnés d'une hyperandrogénie ; on distingue trois types de syndromes :
 - Type A : anomalie quantitative ou qualitative située au niveau du récepteur de l'insuline.
 - Type B : présence d'anticorps antirécepteurs de l'insuline.
 - Type C : anomalie siégeant en aval du récepteur de l'insuline.
- Certains syndromes rares comme le léprechaunisme, le diabète lipoatrophique, le syndrome de Rabson-Mendenhall ou la progeria sont apparentés au syndrome de type A.

E/Insulinopathies

Les anomalies structurelles de l'insuline, génétiquement déterminées, représentent une cause rarissime de diabète.

F/Syndromes génétiques associés à un diabète

- Trisomie 21.
- Syndrome de Klinefelter.
- Syndrome de Turner.
- Mucoviscidose.
- Syndrome de Wolfram (atrophie optique, surdité, diabète sucré, diabète insipide).
- Ataxie de Friedreich.
- Syndrome de Laurence-Moon-Bield

QUESTION 1-17 DIABÈTE GESTATIONNEL

- Le diabète gestationnel (DG) est défini comme un trouble de la tolérance glucidique diagnostiqué pour la première fois au cours de la grossesse, quelle que soit son évolution dans le post-partum.
- Il concerne 1,5 à 6 % de l'ensemble des grossesses, et doit être dépisté avec le plus grand soin en raison de ses conséquences fœto-maternelles.

A/Physiopathologie

- La grossesse représente une situation propice au développement de troubles de la glycorégulation en raison d'une insulino-résistance accrue. Le DG peut apparaître



ASP1 : Abdomen sans préparation de face, calcifications du corps et de la queue du pancréas.

lorsque cet état d'insulinorésistance « physiologique » est exacerbé et qu'il existe conjointement un déficit relatif de l'insulinosécrétion.

- La physiopathologie du DG est relativement similaire à celle du diabète de type 2.

B/Diagnostic

1. Dépistage du DG

- Il n'existe pas de consensus entre les partisans du dépistage systématique et ceux du dépistage orienté selon les facteurs de risque traditionnels, c'est-à-dire :
 - Obésité.
 - Prise de poids excessive.
 - Âge supérieur à 35 ans.
 - Antécédents familiaux de diabète non insulino-dépendant.
 - Antécédents obstétricaux personnels : macrosomie (> 4 kg), malformations congénitales, mort fœtale.
 - Antécédent personnel de diabète gestationnel.
 - Hypertension artérielle.
 - Prééclampsie.
 - Hydramnios.
 - Découverte d'une glycosurie.
 - Problèmes obstétricaux de la grossesse en cours.
- Les partisans du dépistage systématique (30 à 50 % des femmes atteintes d'un diabète gestationnel n'ont pas de facteurs de risque connu) préconisent de réaliser, entre la 24^e et la 28^e semaine de gestation, un test de O'Sullivan. Il consiste à doser la glycémie veineuse une heure après charge orale de 50 g de glucose (patiente à jeun ou non) : lorsque la glycémie est supérieure à 1,30 g/l, il est alors indispensable de réaliser une hyperglycémie provoquée par voie orale (100 g de glucose à jeun) afin d'affirmer ou non la présence d'un DG.
- En présence de facteurs de risque, ce test sera réalisé dès la première visite et renouvelé au septième mois de grossesse s'il s'avérait initialement négatif.

2. Critères diagnostiques du DG

- Glycémie veineuse à jeun supérieure à 1,4 g/l ou, une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l lors du test d'O'Sullivan ou, si au moins deux des valeurs suivantes sont atteintes lors de l'hyperglycémie provoquée par voie orale sur 3 heures avec 100 g de glucose :
 - À jeun ≥ 0,95 g/l (5,3 mmol/l).
 - À 60' ≥ 1,80 g/l (10,1 mmol/l).
 - À 120' ≥ 1,55 g/l (8,7 mmol/l).
 - À 180' ≥ 1,40 g/l (7,8 mmol/l).

C/Conséquences foëto-maternelles à court terme

1. Complications maternelles

- Majoration du risque d'hypertension artérielle gravidique et de prééclampsie.
- Augmentation du risque de césarienne.

2. Complications foëtales et néonatales

- Macrosomie foëtale, avec disposition préférentiellement thoracique des graisses (risque de dystocie et de lésions traumatiques néonatales : paralysie du plexus brachial, fractures de clavicule).
- Complications métaboliques :
 - Hypoglycémie néonatale (hyperinsulinisme réactionnel à l'hyperglycémie maternelle).
 - Hypocalcémie néonatale (liée à un hypoparathyroïdisme fonctionnel ?).
 - Polyglobulie (liée à l'hypoxie tissulaire).

- Hyperbilirubinémie (liée à l'élévation des taux plasmatiques d'érythropoïétine ?).
- Discrète augmentation du risque de prématurité, de détresse respiratoire et de mortalité périnatale.

D/Traitement du diabète gestationnel

1. Objectifs glycémiques

- Glycémie à jeun inférieure à 0,95 g/l (5,3 mmol/l).

ET

- Glycémie postprandiale 2 heures après chacun des repas inférieure à 1,20 g/l (6,8 mmol/l).
- L'autosurveillance devra idéalement inclure six contrôles quotidiens, avant chaque repas et une à deux heures après.

2. Diététique

- Le régime est la base du traitement du diabète gestationnel.
- Prescription d'un régime équilibré sans sucres purs, enrichi en calcium et en fer.
- Apports glucidiques = 50 — 55 %.
- Apports énergétiques variables selon le poids préconceptionnel, la prise de poids depuis le début de la grossesse et l'estimation des apports énergétiques antérieurs.
- Ne jamais descendre au-dessous de 1 600 Kcal par jour.
- Autosurveillance à la recherche de corps cétoniques sur les urines du matin : leur présence indique une diète trop restrictive, et ils pourraient être embryotoxiques.

3. Insulinothérapie

- Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas (ou ne sont plus) atteints malgré un régime bien suivi, l'insulinothérapie s'impose. Le schéma le plus classique associe une injection d'insuline intermédiaire ou un mélange intermédiaire rapide le soir, à une injection d'insuline rapide avant le petit déjeuner et le repas de midi.
- L'insulinothérapie sera débutée en ambulatoire ou au cours d'une courte hospitalisation. Les besoins en insuline sont variables, mais ils augmentent toujours en fin de grossesse.
- Les hypoglycémies sont peu fréquentes (insulinorésistance marquée).
- Les insulines analogues rapides (Humalog ou Novorapide) n'ont pas l'indication dans le diabète gestationnel.

4. En période périnatale

- Patientes sous régime seul : pas de précautions particulières.
- Patientes sous insuline : insulinothérapie IV à la SE durant le travail (+ apports glucosés).
- Avant la sortie de la maternité : vérifier la normalisation des glycémies.
- Programmer une HGPO trois mois après l'accouchement.

E/Devenir à long terme des mères et des enfants

1. Devenir des mères

- Trente à 50 % des patientes présenteront un diabète de type 2 dans un délai de 10 à 15 ans.
- Sont considérés comme facteurs prédictifs de la survenue ultérieure d'un diabète de type 2 :
 - Obésité, excès de poids dans le post-partum, ethnologie exposée, antécédents familiaux de diabète de type 2, diabète gestationnel découvert précocement, sévérité de l'hyperglycémie à jeun pendant la grossesse, persistance de troubles de la glycorégulation dans le post-partum.
- Augmentation du risque de DG lors des grossesses ultérieures.

2. Devenir des enfants

- Dix à vingt ans plus tard :
 - Augmentation du risque d'obésité.
 - Augmentation du risque de diabète de type 2 ?

POINTS FORTS

DIABÈTE GESTATIONNEL**Définition**

- Trouble de la tolérance glucidique diagnostiqué pour la première fois durant la grossesse.

Diagnostic

- Dépistage systématique (entre 24 et 28 SA) ou :
- Dépistage des patientes à risque (au premier trimestre, puis entre 24 et 28 SA).
- Test de O'Sullivan (50 g de glucose à n'importe quelle heure de la journée) puis, si Glycémie > à 1,3g/l, HGPO sur 3 h (100 g).

Critères diagnostiques du DG

Glycémie veineuse à jeun > à 1,4g/l ou,

une glycémie > ou égale à 2g/l lors du test d'O'Sullivan ou :

si au moins deux des valeurs suivantes sont atteintes lors de l'hyperglycémie provoquée par voie orale sur 3 heures avec 100 g de glucose : à jeun \geq 0.95 g/l (5,3 mmol/l), à 60' \geq 1.80 g/l (10,1 mmol/l), à 120' \geq 1.55 g/l (8,7 mmol/l), à 180' \geq 1.40 g/l (7,8 mmol/l).

Conséquences fœto-maternelles

- Risque d'HTA gravidique et de prééclampsie - Risque accru de césarienne.
- Macrosomie - Risque de prématurité et de complications métaboliques néonatales.

Prise en charge

- Régime équilibré, pauvre en sucres purs, autour de 1800 Kcal/j.
- Insulinothérapie lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints.

Devenir à long terme

- 30 à 50% des mères présentent un diabète de type 2 dans les 10 ans.
- Augmentation du risque d'obésité ultérieure chez les enfants.

COMPLICATIONS CHRONIQUES DU DIABÈTE

- Tous les diabètes sont menacés à plus ou moins long terme de complications dégénératives chroniques, pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel ou vital.
- Le diabète est responsable de complications dégénératives de type micro- et macrovasculaires.
- Les complications macrovasculaires concernent avant tout le diabète de type 2 en raison de la présence habituelle d'autres facteurs de risque (obésité androïde, dyslipidémie, HTA).
- En raison de son évolution longtemps silencieuse, le diabète de type 2 peut être révélé par une complication dégénérative.

A/ Microangiopathie diabétique

- On désigne sous ce terme les complications spécifiques du diabète qui atteignent les petits vaisseaux, artérioles et capillaires de tout l'organisme, l'épaississement de la membrane basale des capillaires est la lésion fondamentale de la microangiopathie diabétique.
- Tous les patients en sont menacés, mais le niveau de gravité est variable en fonction de prédispositions génétiques, notamment pour la néphropathie et la rétinopathie.

1. Physiopathologie

- La microangiopathie est liée avant tout à l'**hyperglycémie chronique**, et elle est observée quel que soit le type ou la cause du diabète.

- Une vaste étude américaine (DCCT, 1993) montre que l'obtention d'un équilibre glycémique optimal au cours du diabète de type 1 permet de réduire l'incidence des complications microvasculaires et de ralentir leur progression. L'étude anglaise UKPDS arrive aux mêmes conclusions avec une réduction de 25 % des complications de microangiopathie pour des patients présentant un diabète de type 2.
- Il faut en moyenne 15 ans de diabète mal contrôlé pour aboutir aux stades ultimes de ces complications. Tous les types de diabète peuvent présenter ces complications à condition que l'évolution soit suffisante.
- L'hyperglycémie chronique est responsable d'une atteinte de la paroi des petits vaisseaux caractérisée par un épaissement de la membrane basale, une perte d'élasticité des parois vasculaires et du collagène, une hyperperméabilité capillaire (exsudats) et une fragilité capillaire globale (hémorragies).
- L'hyperglycémie chronique exerce ses effets délétères par l'intermédiaire de différents mécanismes, parmi lesquels l'activation de la voie des polyols (accumulation intratissulaire de sorbitol, déplétion en myo-inositol), l'auto-oxydation des protéines, la glycation des protéines (= glycosylation non enzymatique), ou les effets potentiels du glucose sur l'expression génique.
- On retrouve également certaines perturbations hémodynamiques (augmentation du débit sanguin local) et rhéologiques (hyperviscosité sanguine, hyperadhésivité et hyperagrégabilité plaquettaires, hypofibrinolyse).
- L'hypertension artérielle joue un rôle aggravant certain.

2. Rétinopathie diabétique

a) Anatomopathologie

- Les lésions initiales sont représentées par l'épaississement de la membrane basale, l'hyperperméabilité et la fragilisation capillaire, la disparition des péricytes, la formation de microanévrismes, la constitution de plages d'hypoperfusion (obstruction ou thrombose capillaire) et de shunts.
- Hémorragies intrarétiniennes, œdème rétinien, exsudats profonds ou durs (passage des éléments figurés du sang, constitués de lipides et de glycoprotéines), exsudats cotonneux (accumulation des organites intracytoplasmiques des cellules ganglionnaires) viennent compléter les premières lésions ; ces lésions évoluent par secteurs.
- L'hypoxie liée aux micro-occlusions capillaires entraîne la formation de néovaisseaux (facteurs vasoprolifératifs), d'abord intrarétiniens, puis prérétiniens, enfin intravitréens ; ils sont fragiles, et leur rupture entraîne des hémorragies du vitré.

b) Stades de la rétinopathie

- Rétinopathie ischémique débutante (rétinopathie background) :
 - * Zones d'hypoperfusion, microanévrismes isolés, microhémorragies, exsudats durs.
 - * Ces lésions peuvent demeurer stables, régresser ou s'aggraver.
- Rétinopathie préproliférante :
 - * Multiplication des zones de non-perfusion, hémorragies rétiniennes étendues, nodules cotonneux (souffrance ischémique de la rétine).
 - * Apparition de néovaisseaux en réaction à l'ischémie.
 - * Risque d'ischémie de la macula (formation d'un scotome).
- Rétinopathie proliférante (néovaisseaux+++):
 - * Néovascularisation prérétinienne et prépapillaire.
 - * Risque d'hémorragies intravitréennes.
 - * Risque de décollement de rétine.
 - * Risque de rubéose irienne (prolifération de néovaisseaux à la surface ou à l'intérieur de l'iris).
 - * Risque de glaucome néovasculaire : complication désastreuse qui associe des douleurs à la perte de l'œil.

- * Risque majeur de cécité.
- Rétinopathie œdémateuse :
 - * Forme la plus fréquente.
 - * Liée au trouble de perméabilité des parois vasculaires.
 - * Baisse de l'acuité visuelle lorsque l'œdème est maculaire (œdème cystoïde ou non).
- Rétinopathie mixte (œdémateuse et ischémique).
- Rétinopathie floride (néovascularisation très rapide chez le sujet jeune).

c) Clinique

- La rétinopathie est présente chez près de 80 % des diabétiques après 15 ans d'évolution.
- La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité non traumatique dans les pays développés (cécité liée aux complications de la rétinopathie proliférante ou à l'existence d'une atteinte maculaire).
- Il n'existe pas de parallélisme entre atteinte anatomique et retentissement visuel.
- Il faut donc dépister la rétinopathie par un examen annuel du fond d'œil, suivi par une angiographie à la fluorescéine permettant de dépister le stade de la rétinopathie et de codifier le traitement. Même en l'absence d'une atteinte rétinienne cliniquement décelable, une angiographie doit être réalisée après cinq ans d'évolution du diabète.
- L'examen ophtalmologique doit être complet (fond d'œil, examen du segment antérieur, cristallin, pression oculaire) ; en effet, en dehors de la rétinopathie, le diabète s'accompagne d'une fréquence accrue de *cataracte* (métabolique) et de *glaucome chronique* ; en outre, il peut exister précocement un *trouble de la vision des couleurs* (dyschromatopsie).

d) Facteurs de risque

- Ancienneté du diabète.
- Type de diabète (50 % des type 2 et 90 % des types 1 après 15 ans d'évolution).
- Mauvais contrôle glycémique.
- Hypertension artérielle.
- Néphropathie avec protéinurie.
- Grossesse.

e) Traitement

- Il est avant tout préventif, avec
 - * un équilibre glycémique optimal (HbA1c < à 7 %, voire 6,5 %).
 - * un équilibre tensionnel parfait (< 135 / 90).
- Le traitement doit être d'autant plus exigeant que le sujet est jeune, qu'il y a un désir de grossesse ou qu'il existe déjà des lésions.
- Le traitement curatif et/ou préventif des lésions repose sur la photocoagulation au laser
 - * Traitement des exsudats, des plages ischémiques, de l'œdème maculaire.
 - * Traitement des néovaisseaux pré-rétiniens isolés.
 - * Panphotocoagulation s'il existe une rétinopathie proliférante.
- Antiagrégants plaquettaires à l'étude.
- Vitrectomie en cas d'hémorragie vitréenne non résolutive.
- Mesures préventives en cas de rétinopathie proliférante :
 - * Recommander la position semi-couchée pour la nuit.
 - * Proscrire les efforts de soulèvement et de poussée (lutter contre la constipation).
 - * Supprimer les anticoagulants.
 - * **Éviter les variations glycémiques brutales** (une normalisation glycémique trop brutale ou la multiplication des hypoglycémies pourraient aggraver une rétinopathie proliférante).

3. Néphropathie diabétique

a) Anatomopathologie

- Il s'agit d'une glomérulopathie caractérisée initialement par une hypertrophie glomérulair-

re, par un épaissement de la membrane basale des capillaires et par l'apparition de dépôts fibrinoïdes (PAS positif) dans le mésangium.

- Une hyalinose des artères glomérulaires afférentes et efférentes et une glomérulosclérose d'origine ischémique se constituent progressivement, entraînant une réduction inexorable du débit de filtration glomérulaire.
- Les dépôts mésangiaux sont soit nodulaires (glomérulosclérose de Kimmelstiel-Wilson), soit diffus.
- Il n'y a pas de corrélation stricte entre l'importance des lésions anatomiques et les aspects cliniques.

b) Stades de la néphropathie diabétique (classification de Mogensen)

- **Stade 1** = néphropathie fonctionnelle : *préalbunurique*.
 - * Hypertrophie rénale et hyperfiltration glomérulaire liées à l'hyperglycémie chronique.
- **Stade 2** = néphropathie latente :
 - * Constitution progressive des lésions histo-logiques.
- **Stade 3** = néphropathie incipiens ou néphropathie débutante :
 - * Apparition d'une microalbuminurie (30 à 300 mg/24 heures) qui est un élément péjoratif fortement corrélé avec la survenue des accidents vasculaires.
- **Stade 4** = néphropathie clinique :
 - * Apparition d'une protéinurie (> 300 mg/24 heures), voire d'un syndrome néphrotique.
 - * Hypertension artérielle.
 - * Chute de la filtration glomérulaire.
 - * Fonction rénale normale ou altérée.
- **Stade 5** = insuffisance rénale chronique terminale.

c) Clinique

- La néphropathie diabétique constitue la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale, avec recours à l'épuration extrarénale ou à la transplantation.
- Elle ne concerne que 30 à 35 % des patients après 20 ans d'évolution du diabète, ce qui témoigne de l'existence d'une prédisposition génétique. L'incidence n'est pas croissante avec la durée du diabète, elle présente un pic à 15 ans d'évolution, puis il y a une décroissance; ainsi, un patient qui n'a pas de néphropathie après 25 ans d'évolution court un risque faible d'en développer une.
- Longtemps asymptomatique cliniquement, elle est dépistée par la recherche régulière d'une microalbuminurie ; la présence d'une micro-albuminurie entre 30 et 300 mg/24 heures (ou entre 20 et 200 $\mu\text{g}/\text{min}$) retrouvée à deux reprises, à distance d'un déséquilibre glycémique majeur et en l'absence d'infection urinaire, signe le diagnostic de néphropathie incipiens.
- Au stade de néphropathie incipiens, le traitement préventif prend toute son importance, dans l'espoir de ralentir la progression vers la macroprotéinurie et l'insuffisance rénale.
- La présence d'une protéinurie au cours du diabète, en particulier du diabète de type 2, peut traduire une glomérulopathie d'une toute autre étiologie : la présence d'une rétinopathie diabétique est alors un bon argument pour affirmer l'origine diabétique de la néphropathie.

d) Facteurs aggravants

- Déséquilibre glycémique.
- Hypertension artérielle.
- Infections urinaires :
 - * Souvent latentes, imposant la pratique d'ECBU systématiques (sans sondage).
 - * Cystite isolée ou récidivante.
 - * Pyélonéphrite.
 - * Nécrose papillaire.
- Régime hyperprotidique.
- Médicaments néphrotoxiques et produits de contraste iodés.
- Non-corrrection d'une acidose.

e) Traitement

- Néphropathie incipiens :
 - * À ce stade, il est indispensable d'obtenir un équilibre glycémique et tensionnel optimal (130/85 mmHg en l'absence de risque hypotensif manifeste).
 - * Les IEC seraient capables de ralentir spécifiquement la progression de la néphropathie indépendamment de tout effet sur l'HTA.
 - * L'arrêt du tabac est vivement recommandé.
- Néphropathie clinique :
 - * À ce stade, l'obtention d'un équilibre glycémique optimal a peu d'influence sur la progression de la maladie, alors que l'obtention d'un équilibre tensionnel optimal est capital.
 - * Les IEC ont démontré leur supériorité sur les autres antihypertenseurs sur la progression vers l'insuffisance rénale terminale.
 - * Il est également important de proposer un régime protidique modérément restreint (0,7 à 1 g/kg/j) et hyposodé.
- Insuffisance rénale terminale :
 - * Envisager et préparer l'épuration extrarénale lorsque la créatininémie est supérieure ou égale à 450 $\mu\text{mol/l}$ et ou sa clairance inférieure à 30 ml/min ; l'épuration s'impose lorsque sa clairance est inférieure à 20 ml/min.
 - * Hémodialyse, dialyse péritonéale continue ambulatoire et greffe sont discutées en fonction de chaque cas particulier (âge, autres complications).

4. Neuropathie diabétique**a) Physiopathologie**

- La neuropathie diabétique est due aux conséquences directes ou indirectes de l'hyperglycémie, et à l'existence de phénomènes ischémiques liés à l'obstruction des microvaisseaux irriguant le système nerveux.
- Il existe initialement une atteinte fonctionnelle par œdème endoneuronal régressant sous équilibration métabolique, puis atteinte axonale ischémique et/ou métabolique, puis atteinte axonale et schwannienne.
- Le rôle de l'hyperglycémie chronique est essentiel, mais il semble également exister une susceptibilité génétique, certaines ethnies étant particulièrement exposées (Maghrébins).

b) Caractéristiques

- La fréquence de la neuropathie augmente avec la durée et le mauvais équilibre du diabète.
- La symptomatologie clinique est très en retard sur l'atteinte électrophysiologique ; en effet, si cette dernière est présente chez 90 % des sujets, une neuropathie modérée n'est retrouvée que chez 25 % des patients, une neuropathie sévère chez 2 % d'entre eux.
- La neuropathie devra donc être recherchée par un examen clinique rigoureux, complété si besoin d'un examen électrique (électromyogramme).
- L'atteinte des fibres myélinisées se caractérise par une diminution des vitesses de conduction nerveuse et de l'amplitude des potentiels sur l'EMG ; l'atteinte des grosses fibres se traduit par une altération de la sensibilité profonde et tactile épicrotique, avec perte de la sensibilité vibratoire (pallesthésie) ; l'atteinte des petites fibres entraîne des anomalies de la sensibilité thermique.
- Le dépistage de la neuropathie est essentiel pour prévenir les accidents graves (brûlures, maux perforants plantaires) en raison des troubles de la sensibilité.

c) Formes cliniques**Neuropathie périphérique :**

- *Polynévrite* :

- * Il s'agit de la forme la plus fréquente de la neuropathie diabétique, d'installation progressive, avec une atteinte symétrique et distale (typiquement et le plus souvent en chaussette) ; elle est à nette prédominance sensitive et réflexe ; le patient se plaint le plus souvent de paresthésies ou de dysesthésies (marche sur du coton), plus rarement de douleurs (à recrudescence nocturne) à type de brûlure ou d'écrasement ; le déficit moteur est tardif et souvent discret.
- * À l'examen clinique, on note une abolition précoce des réflexes achilléens, plus rarement rotuliens, une atteinte de la sensibilité profonde prédominante (pallesthésie, sens de position segmentaire) mais aussi de la sensibilité superficielle, en général à tous les modes mais pouvant prédominer sur la douleur et la chaleur (anesthésie douloureuse) ; des troubles trophiques sont fréquemment associés.
- * L'électromyogramme n'est pas indispensable ; il objective la diminution d'amplitude du potentiel sensitif et la diminution des vitesses de conduction.
- *Mononévrites et multinévrites* :
 - * De survenue brutale et asymétrique, elles sont beaucoup moins fréquentes, et d'évolution le plus souvent favorable ; la symptomatologie est principalement motrice et douloureuse
 - * Elles intéressent surtout les membres inférieurs (cruralgie, meralgie paresthésique = atteinte du nerf fémoro-cutané) et les paires crâniennes (VI, III extrinsèque, IV, VII), plus rarement les membres supérieurs.
- *Neuropathie motrice proximale* :
 - * Il s'agit d'une atteinte symétrique avec amyotrophie proximale pseudo-myopathique.

Neuropathie végétative :

- *Système cardio-vasculaire* :
 - * Tachycardie de repos (atteinte parasympathique).
 - * Hypotension orthostatique (atteinte sympathique).
 - * Troubles vasomoteurs (vasodilatation cutanée, anomalies de la température cutanée).
 - * Perte de l'adaptation de la fréquence cardiaque lors du passage en orthostatisme.
 - * Perte de l'adaptation de la fréquence cardiaque lors de la manœuvre de Valsalva.
 - * La neuropathie cardiaque est responsable du caractère volontiers asymptomatique des nécroses myocardiques chez le diabétique et supprime les signes d'alerte (adrénergiques) de l'hypoglycémie.
- *Appareil digestif* :
 - * Diarrhée motrice jusqu'à 20 selles/par jour, évolution par poussées de quelques jours (+ rare).
 - * Gastroparésie : pesanteur postprandiale, nausées, hypoglycémie (vidange gastrique irrégulière).
 - * Achlorhydrie (responsable de pullulation microbienne).
 - * Reflux gastro-œsophagien.
 - * Atonie colique et vésiculaire.
- *Appareil urogénital* :
 - * Vessie neurogène, avec raréfaction du besoin d'uriner, mictions espacées, distension vésicale, résidu postmictionnel, rétention, reflux vésico-urétéral (favorise les infections).
 - * Impuissance (multifactorielle : psychogène + + +, vasculaire, neurologique).
 - * Éjaculation rétrograde.
- *Sudation* :
 - * Anhidrose ou, à l'opposé, crises sudorales profuses ressemblant à une hypoglycémie.

Troubles neurotrophiques du pied :

- Peau sèche, hyperkératose, fissures, cors, irritations, anomalies de l'appui :
 - * soins locaux.
 - * éducation (hygiène, chaussures adaptées, prévention des traumatismes, pédicure...).
- Le mal perforant plantaire est une lésion d'origine neurologique aggravée par l'artériopa-

thie associée. C'est une ulcération chronique indolore, créée en regard des points de pression d'un pied déformé par les troubles de la statique ou de l'appui, troubles liés à l'atteinte de la sensibilité profonde ; sous le durillon se forme une bourse séreuse qui va s'ouvrir à la peau et peut s'infecter (manque d'hygiène, macération, bain de pied). Cellulite et ostéite complètent le tableau en cas d'infection. À terme, le pronostic est dominé par le risque d'amputation si la prise en charge est tardive ou inadaptée.

- L'ostéarthropathie diabétique est caractérisée par l'affaissement de la voûte plantaire et un coup de pied élargi (pied de Charcot) ; traduite radiologiquement par une rupture de l'articulation médiotarsienne, une ostéonécrose ou une ostéolyse (métatarsiens, phalanges), elle s'associe volontiers à un ou plusieurs maux perforants.

d) *Traitement*

- Neuropathies périphériques :
 - * Équilibre métabolique.
 - * Insulinothérapie optimisée souvent nécessaire pour les neuropathies douloureuses.
 - * Vitaminothérapie B1-B6 (efficacité ?).
 - * Traitement symptomatique – antalgiques, carbamazépine (Tégrétol), amitriptyline (Laroxyl). Gabapentine (Neurontin).
- Neuropathie végétative :
 - * Hypotension orthostatique : bas de contention élastique, DHE, 9 alpha-fludrocortisone.
 - * Vessie neurogène : rééducation mictionnelle, alphabloquant.
 - * Gastroparésie : repas fragmentés, métoclopramide (Primpéran) ou dompéridone (Motilium).
 - * Diarrhée : lutter contre la pullulation microbienne (tétracycline, métronidazole).
- Mal perforant :
 - * Prévention ++.
 - * Radiographie du pied.
 - * Prélèvements bactériens.
 - * Éviction de l'appui jusqu'à cicatrisation (repos au lit, puis semelles adaptées).
 - * Insulinothérapie optimisée.
 - * Débridement des lésions.
 - * Désinfection et soins locaux.
 - * Prévention du tétanos.
 - * Antibiothérapie par voie générale en cas de surinfection ou d'ostéite.
 - * Mise à plat chirurgicale parfois nécessaire.
 - * Une prise en charge précoce et adaptée devrait réduire au minimum le risque d'amputation.

B/ Macroangiopathie diabétique

- L'athérosclérose est plus précoce, plus fréquente et plus grave chez le patient diabétique, mais ne se distingue pas sur le plan anatomopathologique de celle du sujet non diabétique ; toutefois, elle est plus précoce et sa topographie est préférentiellement diffuse et distale.
- Le diabète multiplie par 40 l'incidence de l'artérite des membres inférieurs, par 3 celle de l'infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux.
- Les complications macrovasculaires sont la source principale de décès au cours du diabète. Le risque de survenue de complications macrovasculaires est plus important au cours du diabète de type 2, mais il est également majeur dès qu'il existe une atteinte rénale quel que soit le type de diabète.
- L'implication de l'hyperglycémie est probable, mais la toxicité directe de l'hyperglycémie n'est pas démontrée.
- D'autres facteurs favorisent ou aggravent l'athérosclérose chez le diabétique :
 - Insulinorésistance.

- Hyperlipoprotéïnémie.
- Hypertension artérielle.
- Obésité androïde.
- Tabagisme.
- Sédentarité.
- Hyperadhésivité et hyperagrégabilité plaquettaires.
- Hyperviscosité sanguine.
- Hypofibrinolyse.

1. Insuffisance coronaire

- Elle peut se traduire par un angor d'effort, un angor spastique, des anomalies ECG isolées, un IDM (bruyant ou découvert sur l'ECG) ; il est indispensable de disposer d'un ECG annuel et lors de toute manifestation suspecte.
- La prescription régulière d'une épreuve d'effort ou d'une scintigraphie myocardique au thallium doit être large chez les patients asymptomatiques en raison de la fréquence de l'ischémie silencieuse en raison de la neuropathie. Les sujets explorés en priorité sont les diabétiques de type 2 présentant au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire, et les diabétiques de type 1 présentant une néphropathie.
- L'IDM peut être typique ou silencieux, rudimentaire ou étendu, se compliquant plus souvent que chez le sujet normal (troubles du rythme, de la conduction auriculo-ventriculaire) ; la mortalité demeure plus importante (x2) que dans la population normale en raison des autres complications dégénératives et des décompensations métaboliques ; un IDM peut être la cause ou la conséquence d'une acidocétose ; il faut donc y penser devant tout déséquilibre du diabète.
- Les infarctus rudimentaires peuvent conduire à une myocardopathie ischémique.
- Les principes thérapeutiques sont identiques à ceux proposés chez les patients non-diabétiques, mais il faut se méfier :
 - Des hypotensions sous dérivés nitrés.
 - Du pouvoir hyperglycémiant des inhibiteurs calciques.
 - Des bêtabloquants non cardiosélectifs.
- L'existence d'une coronaropathie contre-indique généralement la prescription de biguanides, en particulier s'il existe une cardiomyopathie ischémique.
- L'insulinothérapie adaptée en phase aiguë d'IDM améliore le pronostic immédiat et à long terme.

2. Artérite des membres inférieurs

- Elle est plus précoce, plus fréquente et plus sévère au cours du diabète ; les lésions sont diffuses, mais prédominent en distalité ; il existe souvent une médiocalcose.
- La symptomatologie peut être typique (claudication intermittente, douleurs au repos, troubles trophiques) ou non (artériopathie silencieuse) ; l'artériopathie peut être découverte devant une nécrose surinfectée ou non (gangrène).
- L'existence d'un pied sec et froid évoque une atteinte artérielle, alors qu'un pied chaud avec pouls paradoxalement bondissant évoque un pied neurologique.
- L'artérite des membres inférieurs doit être soigneusement dépistée : recherche des pouls, auscultation des artères, trophicité des téguments, prise de pression aux chevilles, mesure transcutanée de la pression partielle d'oxygène, écho-doppler artériel annuel et recherche de lésions sur les troncs supra-aortiques.
- Le traitement est avant tout préventif (correction des troubles métaboliques, arrêt du tabac...).
- Antiagrégants plaquettaires et vasodilatateurs lorsque les lésions sont constituées.
- Lorsqu'un geste de revascularisation est envisagé, il est indispensable de recourir à une artériographie ; les signes artériographiques typiques sont l'atteinte de la fémorale profonde, l'aspect grignoté des artères de jambe, la pauvreté du réseau collatéral ; les gestes de revascularisation sont souvent difficiles (lésions diffuses et distales).

- Amputations en cas d'ischémie et de nécrose constituée (orteils, avant-pied, voire jambe).

3. Autres atteintes artérielles

a) Atteinte des troncs supra-aortiques

- Elle est fréquente, dépistée par l'examen clinique (souffle) et l'écho-doppler annuel.
- Le pronostic est dominé par le risque d'accidents vasculaires cérébraux.
- Sa présence impose un contrôle optimal de la pression artérielle.
- Le traitement préventif est essentiel.
- Lorsque les lésions sont constituées, le traitement est médical (antiagrégants plaquettaires) ou chirurgical.

b) Atteinte pelvienne

L'atteinte des artères honteuses peut induire une impuissance organique.

4. Hypertension artérielle

- Elle est extrêmement fréquente (30 % des patients diabétiques sont hypertendus).
- Au cours du diabète de type 2, il s'agit le plus souvent d'une HTA essentielle préexistante ou concomitante, probablement liée à l'insulino-résistance et/ou à l'obésité ; dans un certain nombre de cas, il s'agit d'une HTA réno-vasculaire.
- Au cours du diabète de type 1, l'HTA est le plus souvent secondaire à la glomérulopathie.
- Il s'agit d'une HTA permanente, imposant la prescription d'un bilan de retentissement (échographie cardiaque, fond d'œil, créatinine...).
- Une HTA mal contrôlée aggrave l'atteinte rénale et l'atteinte macrovasculaire, et expose au risque d'accident vasculaire cérébral.
- Outre l'importance de l'amaigrissement (s'il existe un surpoids) et de la lutte contre les autres facteurs de risque, le traitement fera appel en première intention aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; les bêtabloquants cardio-sélectifs, les diurétiques de l'anse ou les anti-hypertenseurs centraux peuvent être utilisés en seconde intention ; les thiazidiques sont à éviter (car ils majorent l'insulinorésistance).
- La monothérapie peut être suffisante au départ, mais peut aussi se révéler rapidement inefficace et imposer des associations.
- S'il existe une néphropathie, les objectifs tensionnels doivent être stricts (130/85 mmHg) ; les IEC seront privilégiés, et on associera un régime peu sodé.

C/ Autres complications

1. Complications dermatologiques

- *Prurit sine materia* (diffus ou génital) lié au déséquilibre glycémique.
- Nécrobiose lipoïdique (papules nodulaires jaunâtres indolores à la face antérieure des jambes) :
 - Absence de traitement spécifique.
- Granulome annulaire (petite lésion arrondie et saillante du dos des mains et des pieds) :
 - Régression spontanée ou corticoïdes locaux.
- Bulles idiopathiques (indolores, spontanément résolutive).
- Mycoses génitales (balanite, vulvovaginite) et cutanées (intertrigo, pied d'athlète, onyxis).

2. Infectieuses

- Infections bactériennes :
 - Elles sont fréquentes et souvent graves chez le diabétique (altération de l'immunité cellulaire) ; elles entraînent un risque de décompensation cétosique ; il s'agit principalement d'infections broncho-pulmonaires, urinaires (souvent latentes) et cutanées (érysipèle, furonculose).

- Infections virales (importance des vaccinations).

3. Buccales

- Parodontites, gingivites et infections dentaires peuvent être favorisées par le diabète et/ou entraîner une décompensation du diabète ; l'examen de la cavité buccale est systématique, et les soins dentaires (extractions) seront pratiqués sous antibiothérapie.

4. Métaboliques

Hypertriglycémie et hyperuricémie sont classiques au cours du diabète de type 2.

5. Autres

- Hyperkaliémie (hypoaldostéronisme avec hyporéninisme).
- Acanthosis nigricans (insulinorésistance majeure).
- Maladie de Dupuytren (épaississement de l'aponévrose palmaire).
- Maladie de Lapeyronie (sclérose des corps caverneux).
- Algodystrophies.
- Périarthrite scapulo-humérale et capsulite rétractile de l'épaule.
- Hyperostose vertébrale.
- Névrite optique rétrobulbaire (NORB).
- Neuropathie optique ischémique antérieur aiguë (NOIAA).

POINTS FORTS

1. MICROANGIOPATHIE DIABÉTIQUE

- Rôle central de l'hyperglycémie chronique +++.
- Réduction de l'incidence par le bon contrôle glycémique.
- Rétinopathie diabétique.
 - Absence de parallélisme entre atteinte anatomique et retentissement visuel.
 - BAV liée à l'œdème maculaire ou aux complications d'une RTP proliférante.
 - Importance du dépistage (FO ± angiofluorographie annuels).
 - TRT = équilibre glycémique optimal ; équilibre tensionnel ; photocoagulation.
- Néphropathie diabétique.
 - Prédisposition génétique (seuls 30 % de sujets atteints après 20 ans de diabète).
 - Néphropathie incipiens = micro-albuminurie 30 à 300 mg/24 h.
 - Néphropathie clinique = protéinurie > 300 mg/24 h + HTA ± insuffisance rénale.
 - Risques : insuffisance rénale terminale + morbidité cardiovasculaire.
 - TRT = équilibre glycémique - équilibre tensionnel optimal - intérêt des IEC.
 - Éviter régime hyperprotidique, médicaments néphrotoxiques et infections urinaires.
 - Prévention en cas d'examen radiologique utilisant de l'iode.
- Neuropathie diabétique.
 - Neuropathie périphérique (mono-, multi- et polynévrite : troubles de la sensibilité +++).
 - Neuropathie végétative (HTA orthostatique, gastroparésie, vessie neurogène...).
 - Troubles neurotrophiques du pied (éducation, prévention...).

2. MACROANGIOPATHIE DIABÉTIQUE

- Athérosclérose précoce, diffuse et distale.
 - Risque majeur au cours du diabète de type 2.
- Favorisée par l'insulinorésistance, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle...
- Se méfier de l'insuffisance coronarienne silencieuse.
 - Y penser en cas de déséquilibre inexplicable d'un diabète.
 - Conséquences redoutables de l'artérite des membres inférieurs (risques d'amputation).

3. AUTRES COMPLICATIONS CHRONIQUES

- Complications dermatologiques (prurit sine materia, nécrobiose lipoïdique, mycoses...).
- Complications infectieuses non spécifiques.
- Complications bucco-dentaires...

BILAN ANNUEL DES COMPLICATIONS DU DIABÈTE ET SUIVI MÉDICAL RIGOUREUX +++

COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES AIGÜES DU DIABÈTE SUCRÉ : ACIDOCÉTOSE, HYPOGLYCÉMIE, HYPEROSMOLARITÉ, ACIDOSE LACTIQUE

A/ Acidocétose diabétique

1. Introduction

- L'acidocétose est la conséquence d'une carence absolue ou relative en insuline. Le coma acidocétoïque était la cause classique du décès des patients diabétiques insulinodépendants avant la découverte de l'insuline.
- La prise en charge adaptée des diabétiques et leur éducation devraient tendre à faire de cette complication une rareté. Son incidence annuelle se situe pourtant autour de 5 cas pour 1 000 patients diabétiques. Le diagnostic précoce de l'acidocétose et son traitement intensifié en milieu spécialisé ont permis de réduire considérablement le taux de mortalité liée à cette complication (1 à 5 % selon les séries). Le pronostic vital dépend de l'âge, de la précocité de la prise en charge, des tares associées, et du degré de spécialisation du service d'accueil.

2. Étiologie

- L'acidocétose diabétique est due à une carence insulinaire absolue ou relative par rapport aux besoins, qui sont accrus dans certaines situations (stress, infections, traumatismes).
- Cette acidocétose, avec ou sans coma, peut être :
 - Révélatrice d'un diabète de type 1, ou survenir au cours de son évolution.
 - Observée, moins fréquemment, au cours du diabète de type 2, à l'occasion d'un stress, ou lors de l'évolution vers l'insulinoréquance.
- Certaines circonstances favorisent sa survenue chez le diabétique connu :
 - Infections (35 à 50 % des cas).
 - Chirurgie.
 - Traumatismes.
 - Complication cardio-vasculaire aiguë (un infarctus du myocarde peut déclencher une acidocétose ou en être la conséquence).
 - Arrêt intempestif de l'insulinothérapie (jeûne, contexte psychiatrique ou problèmes socio-économiques).
 - Traitement par pompe à insuline (pannes, obstruction de cathéters).
 - Grossesse évolutive.
 - Corticothérapie, b-mimétiques, agents adrénergiques...
- Dans 25 % des cas, la cause déclenchante de l'acidocétose demeure indéterminée.

3. Physiopathologie

a) Conséquences de la carence insulinaire

- **L'hyperglycémie** est liée à trois facteurs, en relation avec la carence insulinaire :
 - * Diminution de la captation et de l'oxydation du glucose par les tissus insulinodépendants (muscle, tissus adipeux), favorisée par l'excès d'acides gras libres.
 - * Néoglucogenèse hépatique, à partir des acides aminés, du lactate et du glycérol.
 - * Glycogénolyse hépatique.
- **La cétose** est liée à la carence insulinaire et favorisée par l'action lipolytique des hormones de contre-régulation. L'apparition d'une cétonémie et d'une cétonurie résulte de :

- * L'augmentation de la lipolyse et donc des acides gras libres.
- * La transformation des acides gras libres en corps cétoniques au niveau hépatique.
- * L'accumulation plasmatique des corps cétoniques (acide bêta-hydroxybutyrique, acide acéto-acétique, acétone dans une moindre mesure).
- **L'acidose métabolique** provient de l'accumulation des corps cétoniques (acides forts), initialement tamponnés par les bicarbonates plasmatiques ; en l'absence de traitement, l'acidose métabolique se pérennise, stimulant les centres respiratoires et pouvant induire une hyperkaliémie par libération du potassium intracellulaire.
- **La glycosurie** est liée à deux facteurs principaux :
 - * L'hyperglycémie détermine un appel d'eau intracellulaire et déclenche une diurèse osmotique.
 - * Les capacités de réabsorption du tubule rénal sont dépassées.
- **La déshydratation** (10 à 15 % du poids corporel) est liée à trois facteurs :
 - * La diurèse osmotique, entraînant hypovolémie et insuffisance rénale fonctionnelle.
 - * Les vomissements, souvent importants (1 à 3 litres).
 - * La polyurie, marquée lorsque la réserve alcaline est effondrée (< 10 mEq/l).
- De nombreuses **perturbations ioniques** en découlent :
 - * Potassium : le déficit est constant (500 à 1 000 mmol) malgré l'acidose et la protéolyse, et cela même si la kaliémie est initialement normale, voire élevée ; la fuite potassique est liée à la diurèse osmotique, à l'élimination rénale des corps cétoniques sous forme de sels de K^+ , aux vomissements ; l'hyperaldostéronisme lié à l'hypovolémie, aggrave aussi la fuite potassique.
 - * Sodium : la fuite sodée (500 mmol), souvent masquée par l'hémoconcentration, est liée à la diurèse osmotique, à l'élimination des corps cétoniques sous forme de sel de Na^+ , aux vomissements.
- **Autres anomalies** souvent retrouvées :
 - * Hypertriglycémie par diminution du métabolisme des VLDL (déficit en lipoprotéine lipase lié à l'insulinopénie).
 - * Dépression respiratoire, diminution du tonus vasculaire et de la contractibilité myocardique (liées à l'acidose).
 - * Hyperphosphaturie et hypophosphorémie avec déficit en 2,3-DPG érythrocytaire.
 - * Hyperuricémie (diminution de l'excrétion rénale d'acide urique).

b) Hormones de contre-régulation

Elles sont libérées comme dans tout état de stress. De plus, leur action lipolytique est d'autant plus importante qu'il y a carence insulinique absolue ou relative.

- **Glucagon**
 - * Le glucagon active la néoglucogenèse et la glycogénolyse, et inhibe la glycolyse et l'utilisation périphérique du glucose ; en outre, il favorise la cétogenèse et stimule la lipolyse induite par l'insulinopénie.
- **Cortisol**
 - * En l'absence d'insuline, il stimule le catabolisme protidique, la lipolyse et la néoglucogenèse ; d'autre part, il inhibe l'utilisation périphérique du glucose.
- **Catécholamines**
 - * Elles stimulent la lipolyse (effet b 1) et la cétogenèse (effet a 2) ; elles inhibent la sécrétion d'insuline et stimulent la sécrétion de glucagon (effet a 2).

4. Diagnostic positif

a) Diagnostic clinique

– Stade de précoma diabétique

- * L'acidocétose s'installe en général progressivement, mais le tableau peut être brutal chez l'enfant, le vieillard ou lors d'une agression aiguë (infection sévère, chirurgie). De nombreux symptômes doivent faire évoquer le diagnostic :
 - Polydipsie diurne et nocturne.
 - Polyurie.
 - Amaigrissement spontané.
 - Appétit conservé le plus souvent (voire hyperphagie).
 - Troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales, inappétence).
 - Crampes nocturnes, troubles visuels, dyspnée modérée (plus rarement).
- * Les symptômes, chez un sujet jeune, sans antécédent notable, apparus en quelques jours, doivent faire évoquer le diagnostic de diabète inaugural. Lorsque le diabète est connu, ces symptômes doivent alerter le patient qui devra sans attendre rechercher l'existence d'une cétonurie ; à ce stade, il s'agit généralement d'une *simple cétose sans acidose* (voir chapitre *Traitement Préventif*).

– Stade de cétoacidose sévère

- * Le classique coma, hypotonique, sans signe de localisation, calme, avec mydriase modérée, est en fait peu fréquent (10 % des cas).
- * De simples *troubles de la conscience* (état stuporeux, confusion, obnubilation) sont beaucoup plus fréquents ; la conscience peut même être parfaitement normale (20 % des cas).
- * D'autres signes cliniques sont retrouvés :
 - *Dyspnée* proportionnelle à l'acidose métabolique avec polypnée ample et bruyante sans pause intermédiaire (30 à 40 cycles/min), ou dyspnée à 4 temps de Kussmaul (inconstante) ; la fréquence respiratoire sera notée régulièrement sur la pancarte de réanimation ; la prescription de dépresseurs respiratoires est dangereuse.
 - *Déshydratation* globale intracellulaire (soif intense, sécheresse des muqueuses, perte de poids) et extracellulaire (peau sèche, pli cutané, hypotonie des globes oculaires, hypotension artérielle et veineuse, tachycardie).
 - *Signes digestifs* avec nausées, vomissements (aggravant les désordres hydro-électrolytiques et favorisant les régurgitations bronchiques) et douleurs abdominales, parfois d'allure pseudo-chirurgicale, en particulier chez l'enfant.
 - *Odeur acétonique* de l'haleine (« pomme verte »).
 - *Température variable* : théoriquement élevée du fait de la déshydratation intracellulaire et de la fréquence des infections, elle peut être normale, voire basse en cas d'infection à Gram négatif.
- * Certains signes cliniques sont systématiquement recherchés : signes neurologiques en foyer (un AVC peut déclencher ou être la conséquence d'une acidocétose sévère), collapsus cardiovasculaire, symptômes liés au facteur déclenchant.

b) Diagnostic biologique

- Le diagnostic évoqué sur la clinique est confirmé par la mise en évidence d'une glycosurie et d'une cétonurie massive sur bandelette urinaire (Ketodiabur, Ketodiastix), et par la mise en évidence d'une hyperglycémie par évaluation de la glycémie capillaire.
- La thérapeutique doit être entreprise immédiatement sans attendre les résultats du bilan biologique qui confirmera et appréciera la gravité de l'acidocétose et en recherchera la cause.
- Après mise en place d'une voie veineuse, le patient est transféré en milieu de soins intensifs, ou en service de diabétologie s'il n'existe pas de signes cliniques péjoratifs.

– *Confirmation de l'acidocétose*

- * L'acidocétose diabétique est confirmée par :
 - L'hyperglycémie (habituellement entre 3 et 5 g/l).
 - L'acidose métabolique (gazométrie artérielle) : pH habituellement inférieur à 7,25, réserve alcaline effondrée, hypocapnie.

– *Autres paramètres à considérer :*

- * *Natrémie* : normale, parfois élevée (déshydratation) ou basse (pseudo-hyponatrémie liée à l'hyperglycémie et/ou à l'hypertriglycéridémie).
- * *Kaliémie* : élevée classiquement, elle peut être normale ou basse mais, dans tous les cas, il existe une déplétion potassique constante en raison des pertes urinaires et digestives ; le déficit potassique s'aggraverait avec la correction de l'acidose, et la mise en route de l'insulinothérapie (reentrée intracellulaire).
- * *Chlorémie* : normale ou élevée (réabsorption tubulaire), sans conséquences cliniques.
- * *Réserve alcaline* : effondrée, inférieure à 10 mmol/l s'il existe un coma.
- * *Trou anionique* = $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- + 17)$: habituellement inférieur à 3.
- * *Urée et créatininémie* : souvent augmentées (insuffisance rénale fonctionnelle).
- * *Hypertriglycéridémie* : fréquente (déficit en lipoprotéine-lipase lié à l'insulinopénie).
- * *NFS* : hémocrite élevé (déshydratation), hyperleucocytose d'interprétation délicate (infection ? hémococoncentration ?).
- * *Autres* : amylasémie élevée (salivaire), hypophosphorémie, hyperuricémie, parfois augmentation non spécifique des CPK.

– *Électrocardiogramme*

- * Indispensable, il peut mettre en évidence une cause de l'acidocétose (infarctus du myocarde) et permet d'apprécier le retentissement du déficit potassique (espace QT allongé, aplatissement de l'onde T, apparition d'une onde U, sous-décalage de ST).

– *Bilan complémentaire (adapté à chaque cas)*

- * Hémocultures, ECBU, prélèvements locaux.
- * HCG (si suspicion de grossesse).
- * Enzymes cardiaques.
- * Rx thorax.
- * Hémostase.
- * Groupage.

5. Diagnostic différentiel

a) *Le diabète est connu*

- Le terrain, l'interrogatoire du patient ou de son entourage, la recherche systématique devant tout coma d'une glycosurie, d'une cétonurie et l'évaluation de la glycémie capillaire permettent en général d'éliminer certains diagnostics (coma hypoglycémique, coma hyperosmolaire, acidose lactique).
- Un certain degré d'hyperosmolarité ou d'hyperlactacidémie peuvent s'associer à l'acidocétose ; à l'inverse, on peut retrouver une croix d'acétone au cours du coma hyperosmolaire ou de l'acidose lactique ; toutefois, en cas d'authentique acidose lactique, la cétonurie est faible, contrastant avec l'importance du trou anionique.
- Une acétonurie modérée matinale associée à une hyperglycémie sans glycosurie (ou faible) doit faire rechercher des hypoglycémies nocturnes non ressenties et pour lesquelles le traitement sera une diminution de la dose d'insuline du soir.
- Enfin, il ne faut pas se laisser piéger par une cétonurie de jeûne chez un patient diabétique obèse non équilibré en cure de restriction pondérale, ou chez un patient diabétique porteur d'une insuffisance rénale chronique (avec acidose métabolique associée).

b) Le diabète n'est pas connu

- Devant tout coma comme devant tout syndrome abdominal pseudo-chirurgical, la recherche d'une glycosurie et d'une cétonurie s'impose.
- Certains accidents neurologiques peuvent s'accompagner d'un trouble de la glycorégulation (hémorragie méningée, encéphalite aiguë). De même, certaines intoxications s'accompagnent également de perturbations de la glycorégulation : aspirine, alcool, hydantoïne, isoniazide.

6. Traitement curatif

- Le traitement de l'acidocétose sévère est commencé sans attendre les résultats des examens complémentaires, en milieu spécialisé ou en réanimation. La mise en route de ce traitement impose une surveillance extrêmement rigoureuse.
- Après la mise en place des mesures de réanimation générales en cas de coma (VVC, scope ECG, sondage urinaire, vidange gastrique +/- ventilation assistée, prévention des complications de décubitus).
- Quatre éléments sont essentiels :
 - Insulinothérapie intensifiée.
 - Réanimation hydroélectrolytique.
 - Traitement de la cause déclenchante.
 - Soins non spécifiques du coma.

a) Insulinothérapie

- Idéalement, par voie intraveineuse, à la seringue électrique, en utilisant exclusivement de l'insuline ordinaire (ou insuline rapide) ; la vitesse de perfusion sera adaptée à l'évolution horaire de la glycémie capillaire, de la glycosurie et de la cétonurie : initialement, 10 unités par heure, précédées ou non d'un bolus IVD de 10 unités.
- Si l'on ne dispose pas de seringue électrique, injections horaires IVD, voire IM de 10 unités d'insuline rapide.
- Non interrompue en cas d'hypoglycémie avec cétose persistante, mais compensée par un apport glucosé plus important (G10 %, jus de fruits, sodas).
- À la disparition de la cétose, poursuite de l'insulinothérapie IV environ 12 à 24 heures, puis :
 - * Retour à un schéma multi-injections par voie sous-cutanée (3 à 4 injections au départ).
 - * Ou mise sous pompe à insuline externe, et retour à un schéma multi-injections par voie sous-cutanée quelques jours plus tard.

b) Réanimation hydroélectrolytique

- *Durant les 2 premières heures*
 - * Sérum physiologique : 1,5 à 2 litres.
 - * Apport de bicarbonates à 14 ‰, seulement si pH < 7 (500 ml maximum).
- *Durant les 4 heures suivantes*
 - * Glucose 5 % : 2 litres.
 - * NaCl 4 g/l.
 - * KCl 4 g/l à partir de la troisième heure de réanimation.
- *Durant les 18 heures suivantes*
 - * Glucose 5 % ou Glucose 10 % (dès que la glycémie devient < 2 g/l) : 2 litres.
 - * NaCl 4 g/l et KCl 4 g/l.
- *Apports en potassium*
 - * En fonction de la kaliémie initiale et adaptés sur les ionogrammes sanguins et sur les ECG répétés toutes les 4 heures.

- * En règle générale, introduction du potassium à la troisième heure, avec 4 grammes de KCl par litre de glucosé ; les apports potassiques seront débutés dès l'instauration de la réanimation, lorsque la kaliémie initiale est normale ou basse.

c) Traitement de la cause déclenchante

- Infectieuse (urologique, gynécologique, pulmonaire, digestive, stomatologique, cutanée) : antibiothérapie à large spectre après prélèvements, hémocultures, ECBU...
- Affection chirurgicale : la correction de l'acidocétose doit précéder l'acte chirurgical.
- Traitement adapté d'un infarctus du myocarde, etc.

d) Soins non spécifiques

- Asepsie sur cathéter, sonde urinaire, sonde gastrique (si besoin).
- Matelas alternant.
- Héparinothérapie discutée dans certains cas.

e) Surveillance

- Surveillance horaire : conscience, fréquence respiratoire, pouls, TA, diurèse, température, scope, glycémie capillaire, cétonurie, glycosurie.
- Surveillance toutes les 4 heures de l'ECG et de l'ionogramme sanguin.
- Surveillance pH toutes les 6 heures (environ).

f) Éducation

- Secondairement, elle sera reprise ou instaurée.
- Elle est la base de la prévention des récidives.

7. Évolution et pronostic

L'évolution ne se conçoit que traitée.

a) Évolution favorable

C'est le cas le plus fréquent avec normalisation biologique en 24 heures, en particulier chez le sujet jeune en milieu spécialisé. La persistance d'anomalies biologiques doit faire rechercher une cause déclenchante passée inaperçue.

b) Évolution défavorable

- *Liée au terrain*
 - * Sujet âgé ou débilité.
 - * Patient présentant de multiples complications.
 - * Femme enceinte avec risque de mort foétale in utero.
- *Liée à des complications non spécifiques*
 - * Phlébite, embolie pulmonaire, infection sur cathéter veineux, sonde, complications de décubitus, régurgitation bronchique, etc.
- *Liée à la cause déclenchante*
 - * Infarctus du myocarde, pancréatite aiguë, embolie pulmonaire, etc.
- *Liée à l'acidocétose*
 - * Collapsus cardio-vasculaire (hypovolémie).
 - * Hypokaliémie, avec risque d'arrêt cardiaque, surtout dans les premières heures de la réanimation.
 - * Insuffisance rénale le plus souvent fonctionnelle, parfois organique, et dont l'évolution est fonction de l'état rénal antérieur.
 - * Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, etc.

– *Complications iatrogènes*

- * Hypoglycémie prévenue par la surveillance horaire des glycémies capillaires (adaptation des vitesses de la seringue électrique d'insuline) et par un apport précoce en glucosé à 10 % en cas de cétose persistante malgré la correction de l'hyperglycémie.
- * Ainsi, la survenue d'une hypoglycémie, alors que la cétose persiste, ne doit pas entraîner l'arrêt de l'insulinothérapie mais un apport plus important de glucides (IV ou per os : jus de fruits, sodas).
- * Hypokaliémie majorée par la correction de l'acidose et l'insulinothérapie, favorisée par la poursuite de la diurèse osmotique et par d'éventuels vomissements, et prévenue par la surveillance biologique et électrique régulières, et par l'apport précoce en K⁺.
- * Infections sur cathéter ou sonde urinaire.
- * Alcalose métabolique, hyperosmolarité.
- * Œdème cérébral postcétosique (rarissime).
- * OAP prévenu en adaptant la réhydratation à la diurèse et/ou à la pression veineuse centrale.

8. Traitement préventif

a) *Autosurveillance*

- Évaluation pluriquotidienne des glycémies capillaires.
- Recherche systématique de cétonurie si la glycémie capillaire est supérieure à 2,5 g/l.
- Adaptation des doses d'insuline en cas de déséquilibre (stress, agression, infections).

b) *Conduite à tenir devant une cétonurie avec glycosurie*

- Faire des rajouts d'insuline ordinaire par voie sous-cutanée, voir intramusculaire (5 à 10 U) avec un apport hydrique et glucidique suffisant (jus de fruits).
- Contrôle de la glycémie capillaire et de la cétonurie après 4 heures :
 - * Si l'hyperglycémie et la cétonurie persistent : refaire des injections d'insuline ordinaire (5 à 10 U). Au terme de 2 ou 3 injections, si la cétonurie persiste et/ou devant une intolérance alimentaire totale, consultation immédiate en milieu spécialisé.
 - * Si la glycémie s'est normalisée, mais que la cétonurie persiste : poursuivre les injections d'insuline mais augmenter l'apport de glucose (boissons sucrées, ou collation) et poursuivre ce schéma jusqu'à la disparition de la cétonurie.
 - * Si la glycémie est normalisée et que l'acétonurie a disparu : poursuivre le schéma insulinaire habituel mais rester vigilant pendant quelques jours, notamment si la cause de décompensation n'est pas évidente.
- L'éducation de tous les diabétiques devrait faire disparaître cet accident métabolique et en améliorer le pronostic.

B/ Coma hyperosmolaire

Caractérisé par une déshydratation massive, le coma hyperosmolaire se définit par une osmolarité supérieure à 350 mmol/l liée à une hyperglycémie majeure et à une hypernatrémie.

1. Étiologie

Il n'existe pas de véritable étiologie, mais des circonstances favorisantes sur un terrain donné.

a) *Terrain*

- Sujet de plus de 60 ans.
- Diabète non insulino dépendant dans 95 % des cas, méconnu une fois sur deux.

b) *Circonstances favorisantes*

- Toute cause de déshydratation :
 - * Soif non perçue ou impossible à assouvir.

- * Diarrhée, vomissements.
- * Infections.
- * Prise de diurétiques.
- Toute agression favorisant l'hyperglycémie :
 - * Stress.
 - * Infections.
 - * Accident vasculaire.
- Tout traitement hyperglycémiant :
 - * Diurétiques thiazidiques.
 - * Corticoïdes.
 - * Sérum glucosé hypertonique.
- À part : les autres comas hyperosmolaires
 - * Grands brûlés.
 - * Épuration extra-rénale.
 - * Pancréatite aiguë.

2. Physiopathologie

a) Circonstances favorisantes

- L'hyperglycémie est responsable d'une polyurie osmotique et d'une insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hypovolémie.
- L'insuffisance rénale aggrave l'hyperglycémie (élévation importante du seuil rénal du glucose), et la polyurie détermine une hypernatrémie ; une oligoanurie est possible.

b) Carence en insuline

- Elle est suffisante pour être responsable de l'hyperglycémie majeure initialement insuffisante pour mettre en route la lipolyse et donc la cétose.
- Il existe souvent une acidose métabolique, avec trou anionique ; cette acidose est due à la rétention de phosphates et sulfates (insuffisance rénale) et à la production accrue de lactates.

c) Au total

- Le coma hyperosmolaire se caractérise donc par :
 - * Une déshydratation majeure.
 - * Une osmolarité supérieure à 350 mmol/l due à l'hyperglycémie massive (> 33 mmol/l) et à l'hypernatrémie.
 - * Une cétose absente ou modérée.
 - * pH supérieur à 7,25.

3. Diagnostic

a) Diagnostic clinique

- Phase de début
 - * Le diagnostic est évoqué sur la symptomatologie et le terrain. Le début des troubles est souvent insidieux et progressif (plusieurs jours, voire plusieurs semaines).
 - * Terrain :
 - Sujet âgé.
 - En période de forte chaleur ou lors d'un épisode infectieux.
 - Apport hydrique insuffisant ou non compensé (diarrhée, vomissements).
 - Traitement par diurétiques et/ou corticoïdes.
 - Insuffisance rénale chronique.
 - * Symptomatologie :
 - Polyurie.
 - Déshydratation globale.

- Asthénie majeure, adynamisme, détérioration des fonctions supérieures.
- *Au stade de coma*
 - * Signes neurologiques :
 - Troubles de la conscience : de l'obnubilation au coma profond, parfois agitation intermittente (leur sévérité est corrélée au degré de l'hyper-osmolarité).
 - Crises convulsives (localisées ou généralisées) fréquentes, aggravant le pronostic.
 - Signes neurologiques en foyer à rechercher : déficit moteur ou sensitif, réflexes asymétriques.
 - * Déshydratation :
 - Massive.
 - Intra- et extra-cellulaire.
 - * Signes digestifs inconstants :
 - Douleurs abdominales.
 - Nausées, vomissements.
 - * Oligoanurie possible par insuffisance rénale fonctionnelle et hypotension.
 - * Signes négatifs importants :
 - Pas de dyspnée de Kussmaul.
 - Pas d'odeur acétonique de l'haleine.
 - * Température variable : hyperthermie centrale ou liée à une infection, hypothermie.
 - * Le diagnostic, évoqué sur la clinique, peut être approché en salle d'examen par la mise en évidence d'une hyperglycémie capillaire majeure, d'une glycosurie massive, avec cétonurie absente ou discrète.

b) Diagnostic biologique

- La mise en route du traitement ne doit pas attendre les résultats du bilan biologique. Ceux-ci confirment le diagnostic :
 - * Hyperglycémie majeure supérieure à 6 g/l, voire supérieure à 10 ou 20 g/l.
 - * Hypernatrémie supérieure à 150 mEq/l.
 - * Natrémie corrigée = natrémie mesurée + (excès de mmol dues à la glycémie / 2).
 - * Kaliémie normale ou élevée, masquant un déficit potassique latent.
 - * Réserve alcaline souvent diminuée (< 20 mmol/l), mais pH supérieur à 7,20.
 - * Hémococoncentration jugée sur l'hématocrite, l'hyperprotidémie, l'hyperleucocytose.
 - * Insuffisance rénale fonctionnelle (urée et créatinine augmentées, rapport Na-K urinaire inversé).
 - * Hyperosmolarité mesurée ou calculée supérieure à 350 mmol/l (normale < 310 mmol/l).
(Na + K) x 2 + urée + glycémie ou (Na + 13) x 2 + glycémie (en mmol/l).
 - * Élévation inconstante des CPK, ASAT, ALAT, amylasémie (souffrance tissulaire).
 - * Hémocultures, ECBU, prélèvements locaux impératifs.
- ECG, à la recherche de troubles du rythme ou de la repolarisation.
- Radio du thorax au lit.

4. Évolution et pronostic

- L'évolution, mortelle en l'absence de traitement, est souvent compliquée : gravité initiale, complications iatrogènes ou complications liées au terrain. Le pronostic vital dépend de la précocité du traitement, de l'âge et des tares associées. Le taux de mortalité par coma hyperosmolaire était autrefois de 50 % et se situe aujourd'hui autour de 20 %.

a) Gravité initiale

- Collapsus initial ou en cours de réanimation : remplissage, macromolécules.
- Anurie par tubulopathie aiguë : remplissage, furosémide, épuration extra-rénale.
- Thromboses vasculaires artérielles et veineuses liées à l'hyperviscosité sanguine (traitement héparinique préventif de principe).
- Atélectasie pulmonaire, parodontite aiguë suppurée, kératoconjonctivite, pancréatite, stomatite (par hyperviscosité des sécrétions exocrines).

b) Complications iatrogènes

- Œdème cérébral +++ (normalisation trop brutale de la glycémie, brusque passage d'eau vers le milieu intracellulaire).
- Hypokaliémie, prévenue par un apport important de potassium.
- Hémolyse intravasculaire en cas d'apports hypotoniques trop importants.
- Infections sur cathéter ou sur sonde.
- Rhabdomyolyse.

c) Complications liées au terrain

- Complications de décubitus (escarres +++).
- Séquelles psychiques et encéphaliques (en fait liées probablement aux variations osmotiques) : syndrome extra-pyramidal, détérioration intellectuelle, état pseudo-bulbaire.

5. Traitement**a) Traitement curatif****- En réanimation, avec surveillance stricte**

- * Toutes les heures : conscience, pouls, tension, diurèse, glycémie capillaire, voire pression veineuse centrale.
- * Toutes les 4 heures : ECG, ionogramme sanguin.

- Réhydratation hydroélectrolytique prudente

6 litres/24 heures :

- * 1 à 2 litres en 2 heures : sérum physiologique (pas de soluté hypotonique en raison du risque d'œdème cérébral).
- * puis glucosé à 2,5 % et glucosé à 5 % dès que la glycémie approche 2,5 g/l (avec NaCl 4 g/l).
- * Apports potassiques : à partir de la troisième heure, sous contrôle biologique et ECG (KCl 4 g/l).
- * Remplissage : en cas de collapsus, apport de macromolécules ou de plasma et/ou agents dopaminergiques.

- Insulinothérapie

- * Huit à 10 unités/heure d'insuline ordinaire à la seringue électrique (ou bolus IV répétés).
- * Puis nette réduction des vitesses lorsque la glycémie devient inférieure à 2,5 g/l (maintenir durant quelques heures la glycémie autour de 2,5 g/l).

- Mesures adaptées

- * Traitement de la cause déclenchante.
- * Antibiothérapie à large spectre après hémocultures, ECBU...
- * Héparinothérapie à dose préventive, sauf contre-indication.
- * Furosémide, voire épuration extrarénale en cas d'anurie.

- Mesures non spécifiques

- * Nursing intensif.
- * Matelas alternant.
- * Collyre oculaire.
- * Humidification bronchique.
- * Soins de bouche.

- Au décours du coma

- * L'insulinothérapie pourra être relayée par un traitement oral dans la grande majorité des cas, sauf s'il existe une insuffisance rénale chronique ou une autre contre-indication classique des antidiabétiques oraux.

b) Traitement préventif

- Chez le diabétique non insulino-dépendant âgé, il faut :
 - * Éviter diurétiques et corticoïdes.
 - * Compenser toute perte hydrique.
 - * Assurer une surveillance accrue en cas de stress physique aigu (infection, chirurgie).
 - * Vérifier régulièrement la fonction rénale.

C/ Acidose lactique

- L'acidose lactique est une complication rare, mais extrêmement grave (taux de mortalité autour de 50 %) du diabète non insulino-dépendant, en particulier chez les sujets âgés. Elle est définie par un tableau sévère d'acidose métabolique en relation avec une hyperlactatémie.
- Les biguanides favorisent l'acidose lactique secondaire à tout état d'hypoxie sévère.
- Le respect scrupuleux des contre-indications des biguanides devrait permettre de réduire au maximum le risque d'acidose lactique.

1. Physiopathologie

- L'acide lactique provient du catabolisme anaérobie du glucose (transformation du pyruvate en lactate). Sa concentration plasmatique oscille au repos entre 0,5 et 1,5 mmol/l. Elle traduit un équilibre entre la libération tissulaire d'acide lactique et sa captation hépatique (orientée alors vers la néoglucogénèse) et rénale (néoglucogénèse rénale, élimination urinaire).
- La constitution d'une acidose lactique peut résulter d'une hyperproduction de lactates, retrouvée dans toutes les situations d'anoxie tissulaire (états de choc en particulier), mais également dans les états d'hypercatabolisme protidique, en présence d'une anémie sévère, au cours d'une intoxication au CO ou lors de certaines hémopathies malignes.
- Les biguanides entraînent une hyperproduction de lactates par l'intestin, mais la constitution d'une acidose lactique sous biguanides sous-entend l'existence d'une élimination insuffisante des lactates (insuffisance hépatique ou insuffisance rénale) et / ou l'association d'une hyperproduction d'acide lactique.
- L'acidose métabolique et le choc auto-entretiennent l'hyperlactatémie en accentuant l'hypoxie tissulaire (hypodébit cardiaque), en stimulant la glycogénolyse (hypersécrétion de catécholamines) et en inhibant la néoglucogénèse hépatique.

2. Clinique

- Asthénie, douleurs intenses et diffuses des membres, douleurs abdominales ou thoraciques troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée).
- Polypnée sans odeur acétonique de l'haleine.
- Troubles de la conscience extrêmement variables, relativement tardifs.
- Collapsus cardiovasculaire précoce et grave, oligo-anurie et troubles du rythme cardiaque.

3. Biologie

- Acidose métabolique intense (pH < 7,0, réserve alcaline < 10 mmol/l).
- Hyperlactatémie supérieure à 7 mmol/l, jusqu'à 30 mmol/l.
- Trou anionique (Na⁺ + K⁺) - (HCO₃⁻ + Cl⁻ + 17) supérieure à 15 mmol/l, jusqu'à 50 mmol/l.
- Cétose absente ou discrète.
- Glycémie variable (élevée, normale, voire abaissée).
- Hyperkaliémie fréquente.

4. Principes thérapeutiques

- Réanimation générale (ventilation, hémodynamique, diurèse, troubles électrolytiques).
- Épuration extra-rénale +++ par hémodialyse ou dialyse péritonéale.
- Alcalinisation (bicarbonate iso-osmotique).

- Dichloroacétate (réduction de l'hyperlactatémie).
- Insulinothérapie prudente devant une hyperglycémie et/ou une cétose.
- Soins non spécifiques du coma et traitement de la cause déclenchante.
- Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et du traitement, de la possibilité d'un recours à la dialyse et de la cause de l'acidose lactique.
- Aujourd'hui encore, le taux de mortalité se situe autour de 50 %.

5. Prévention

Respect rigoureux des contre-indications des biguanides, en particulier chez les sujets âgés (voir chapitre Traitement du diabète non insulino dépendant).

D/ Hypoglycémie

- L'hypoglycémie ne peut être affirmée que par la mesure du taux sanguin de glucose.
- Son expression clinique est multiforme, souvent dominée par des signes neurologiques ou psychiatriques.
- Un traitement symptomatique immédiat est nécessaire pour pallier les complications propres de l'hypoglycémie avant d'envisager la correction du facteur déclenchant.

**Toute manifestation anormale chez un diabétique connu
est une hypoglycémie jusqu'à preuve du contraire**

1. Étiologies

a) Hypoglycémie insulinique

- Tout diabétique insulino traité a vécu ou vivra un accident hypoglycémique. Une éducation rigoureuse permettant au patient d'adapter ses doses à ses besoins (activité physique, alimentation) doit permettre de les éviter.
- La recherche d'un équilibre glycémique optimal (HbA1c < 6,5 ou 7 %) favorise inévitablement la survenue de tels accidents.
- Principales causes d'hypoglycémies insuliniques :
 - * Repas (ou collation) insuffisant ou absent.
 - * Exercice physique imprévu, sans compensation glucidique suffisante.
 - * Exercice physique programmé, mais apport glucidique insuffisant ou absence d'adaptation des doses d'insuline.
 - * Erreur de dose (manipulation erronée, ou non-adaptation des doses).
 - * Type d'insuline inapproprié.
 - * Horaire d'injection inadapté.
 - * Intervalle de temps excessif entre injection d'insuline et repas.
 - * Injection dans une zone de résorption rapide (abdomen, bras) ou dans une région soumise à une activité physique importante.
 - * Vomissements non compensés.
 - * Excès d'alcool, en particulier à jeun.
 - * Associations médicamenteuses, en particulier les bêtabloquants non cardio sélectifs, pouvant masquer certains signes d'alerte et surtout prolonger l'hypoglycémie.
 - * Gastroparésie (neuropathie végétative), avec ralentissement de la vidange gastrique et retard à la digestion.
 - * Insuffisance rénale (prolongeant la durée d'action de l'insuline).
 - * Surdosage volontaire, voire autolyse.
 - * Affection intercurrente diminuant les besoins en insuline : hypothyroïdie, insuffisance surrénale ou antéhypophysaire.
 - * Guérison d'un état pathologique avec augmentation temporaire des doses d'insuline.
 - * Stress psychique.
 - * Lipodystrophies : liées à la réalisation d'injections trop superficielles et / ou aux mêmes

sites d'injection, et pouvant induire des « relargages » intempestifs d'insuline au cours de la journée.

b) Hypoglycémies liées aux sulfamides hypoglycémiants

- Elles sont le plus souvent dues :
 - * Au non-respect des indications et/ou contre-indications (atteinte rénale ou hépatique).
 - * À un surdosage absolu, en particulier chez les personnes âgées.
 - * À un effort physique intense.
 - * À la non-prise en compte des propriétés pharmacologiques (demi-vie d'élimination).
 - * À une potentialisation de l'effet hypoglycémiant par l'alcool, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (salicylés), les coumariniques, le clofibrate, les sulfamides antibactériens, les IMAO, ou le chloramphénicol.
- Elle se reconnaît à son caractère prolongé et à rebond (en raison du mécanisme et de la durée d'action des sulfamides) nécessitant un traitement hospitalier avec perfusion prolongée de sérum glucosé.
- Le glucagon est peu efficace, voire dangereux (risque de rebond) lors des hypoglycémies induites par les sulfamides.
- Ces notions feront donc préférer les sulfamides hypoglycémiants à demi-vie courte lors de la prescription initiale.

**Les biguanides (Glucophage, Stagid ,
Glucinan), et l'acarbose (Glucor),
n'entraînent pas d'hypoglycémie**

c) Autres causes d'hypoglycémie chez le diabétique

- Salicylés : favorisent l'insulinosécrétion (et potentialisent les sulfamides hypoglycémiants).
- Maléate de perhexiline (Pexid) par effet insulinosécréteur, disopyramide (Rythmodan) surtout chez le sujet âgé dénutri, pentamidine (Lomidine) par effet cytotoxique sur la cellule bêta, dextropropoxyphène-paracétamol (Di-Antalvic, Propofan) peut être par blocage de la néoglucogénèse hépatique, inhibiteurs de l'enzyme de conversion en réduisant l'insulino-résistance.
- Alcool :
 - * Étiologie très fréquente, favorisée par la dénutrition, l'insuffisance rénale ou hépatique et les associations médicamenteuses.
 - * L'alcool inhibe la néoglucogénèse et rend l'injection de glucagon inefficace.

2. Physiopathologie

- Toute hypoglycémie d'installation rapide entraîne une souffrance du tissu nerveux qui ne possède pas de réserve glycogénique et ne peut pallier la carence glucidique que partiellement par le biais de l'oxydation des lipides.
- Les signes de l'hypoglycémie sont liés à :
 - La réaction adrénurgique (signes d'alarme, lorsque la glycémie est < 0,60 g/l) : sueurs, pâleur, palpitations, faim, tremblements.
 - La neuroglycopénie (lorsque la glycémie est < 0,50 g/l) : troubles visuels, troubles de l'élocution, difficultés de concentration, fourmillements péri-buccaux, égarement, mouvements primitifs, incoordination, agressivité, agitation, signes encéphaliques graves, convulsions, coma.
- Une hypoglycémie prolongée peut conduire à une destruction neuronale avec possibilité d'encéphalopathie posthypoglycémique (expression neuropsychiatrique variable).
- Chez certains patients, les signes d'alarme peuvent être atténués, et l'hypoglycémie ressentie uniquement lors de l'apparition des signes neurologiques donc pour des valeurs glycémiques extrêmement basses. Les causes le plus fréquemment à l'origine de cette situation sont :

- Des épisodes itératifs d'hypoglycémies sévères.
- L'existence d'une neuropathie autonome (réduction des manifestations adrénériques).
- Un traitement par bêtabloquants non cardio-sélectifs.
- Un diabète ancien (> 20 ans d'évolution).

3. Diagnostic

a) Diagnostic de l'hypoglycémie

- La clinique permet de suspecter le diagnostic
 - * L'expression clinique est polymorphe, intriquant les symptômes neuropsychiatriques et ceux de la réaction adrénérique, souvent stéréotypée chez un même malade.
 - * Signes les plus fréquemment ressentis par les malades :
 - Sueurs, tremblements, troubles de la vue (diplopie), asthénie, céphalées, faim, paresthésies péri-buccales, nervosité, froid, gêne à l'élocution, palpitations, imprécision des gestes, sentiments de perte de connaissance imminente, etc.
 - Ces signes d'alarme doivent conduire à l'absorption de sucre pour éviter les formes majeures.
 - * Coma hypoglycémique :
 - D'installation brutale, typiquement agité (mais tout peut se voir), avec signes d'irritation pyramidale (hyper-réflexivité ostéotendineuse, Babinski bilatéral), tachycardie, sueurs profuses.
 - * Autres manifestations neurologiques :
 - Syndrome moteur déficitaire, crises convulsives, tremblements choréoathétosiques...
 - * Manifestations psychiques :
 - Confusion mentale, troubles du comportement...
 - * Manifestations cardio-vasculaires :
 - Angor ou aggravation d'une insuffisance coronarienne (IDM), troubles du rythme.

Il faut retenir que :

- **Devant tout coma, la recherche d'une hypoglycémie est obligatoire**
 - **Tout coma chez un diabétique est un coma hypoglycémique jusqu'à preuve du contraire**
-

- *Il faut confirmer l'hypoglycémie lors de ces manifestations*
 - * Glycémie capillaire.
 - * Glycémie veineuse, dont on n'attendra pas le résultat pour traiter le patient (significative si elle est inférieure à 2,8 mmol/l).

b) Diagnostic différentiel

- L'hypoglycémie est à évoquer de principe devant toute manifestation paroxystique.
- La mesure de la glycémie capillaire et/ou veineuse permettra de trancher.

4. Évolution et pronostic

a) Évolution favorable

- L'évolution d'une hypoglycémie correctement traitée est, dans la majorité des cas, favorable.
- L'existence de symptômes déficitaires postcritiques impose la recherche d'un accident neurologique associé.

b) Évolution défavorable

- *Effet rebond (hyperglycémie retardée)*
 - * L'action des hormones de contre-régulation persiste plusieurs heures.
- *Évolution compliquée*

- * Elle serait surtout observée chez le diabétique âgé avec athérome avancé :
 - Angor, infarctus du myocarde.
 - Accident vasculaire cérébral.
- * Encéphalopathie hypoglycémique (coma prolongé sur terrain débilite).
- *Évolution mortelle*
 - * En cas d'association à une intoxication éthylique aiguë.
 - * En cas de survenue lors de la conduite automobile, de la pratique de sports à risques.
- *Conséquences à long terme*
 - * Prise de poids : lors d'accidents hypoglycémiques répétés avec resucrages + + +.
 - * Aggravation des lésions ischémiques et prolifératives d'une rétinopathie.
 - * Détérioration cérébrale progressive.

5. Traitement

a) Traitement curatif

- *Hypoglycémie insulinique*
 - * Sujet conscient : arrêt de toute activité et absorption de 15 g de sucre per os (3 morceaux de sucre ou 15 cl de boisson sucrée), puis sucre d'absorption lente (40 g de pain ou de biscuit) si le repas suivant est éloigné.
 - * Sujet inconscient : glucagon IM (1 mg) ou glucosé à 30 % IV (10 à 20 ml, à renouveler éventuellement).
 - * Sujet agité : glucagon IM.
- *Hypoglycémie liée aux sulfamides*
 - * Resucrage per os si possible, puis perfusion de glucose en raison du risque de rebond de l'accident (hospitalisation).
 - * Pas de glucagon (inefficace).
- *Hypoglycémie induite par l'alcool*
 - * Resucrage prolongé (per os et/ou IV), sans utilisation de glucagon.
- *Après correction de l'accident initial*
 - * Reprise de l'éducation du patient et de son entourage.

b) Traitement préventif

- Reposant sur l'éducation du patient, de son entourage scolaire ou professionnel, il doit être adapté à chaque cas :
 - * Port d'une carte de diabétique.
 - * Éducation du patient sur la reconnaissance des signes d'hypoglycémie et sur la conduite à tenir.
 - * Éducation de l'entourage sur la technique d'injection du glucagon.
 - * Glucagon non périmé au domicile du patient et sur les lieux habituels d'activité.
 - * Port permanent de sucre rapide à prendre dès les premiers symptômes (15 g).
- Exercice physique imprévu : collation avant l'exercice (par ex. 50 g de sucre lent + un fruit).
- Exercice physique prévu : diminuer d'environ 20 % la dose d'insuline avant l'exercice + collation horaire si besoin + diminuer la dose du soir (hypoglycémies retardées fréquentes). ■

POINTS FORTS

A. Acidocétose

- Carence absolue ou relative en insuline
- Facteurs favorisants = infections, accident cardiovasculaire, arrêt du traitement...
- Syndrome cardinal, polypnée, troubles digestifs, signes neurologiques, déshydratation.
- Hyperglycémie, cétonurie, acidose métabolique, signes de déshydratation, dyskaliémie.
- Traitement
 - Insulinothérapie (SE) — Réanimation hydroélectrolytique (apports précoces en K⁺).
 - Traitement de la cause déclenchante — Soins non spécifiques du coma.
- Surveillance
 - Constantes vitales — Glycémie capillaire horaire.
 - Cétonurie à chaque diurèse — Ionogramme et ECG répétés (dépistage des hypokaliémies).
- Évolution favorable — Importance du traitement préventif et de l'éducation.

B. Hyperosmolarité

- Hyperglycémie majeure et déshydratation massive — Osmolarité supérieure à 350 mmol/l.
- Circonstances favorisantes (déshydratation, infections, accident vasculaire...).
- Terrain (sujet âgé, diabète de type 2, diurétiques, insuffisance rénale...)
- Évolution insidieuse, déshydratation globale, troubles neurologiques.
- Hyperglycémie + + +, hypernatrémie, déshydratation, cétonurie absente ou discrète.
- Traitement
 - Insulinothérapie (SE) — Apports potassiques.
 - Réhydratation progressive (pas de solutés hypotoniques) ± macromolécules.
 - Traitement de la cause déclenchante — Nursing, héparinothérapie, antibiothérapie.
- Mortalité 20 %
 - Collapsus, anurie, œdème cérébral iatrogène, infections, complications de décubitus...

C. Acidose lactique

- Rare et grave — Hypoxie tissulaire sévère + traitement par biguanides.
- Douleurs diffuses, polypnée, troubles neurologiques, collapsus, oligo-anurie...
- Acidose métabolique – Hyperlactatémie supérieure à 7 mmol/l – Trou anionique – Hyper K⁺.
- Glycémie variable, cétonurie absente ou discrète.
- Traitement
 - Réanimation générale – Épuration extra-rénale – Alcalinisation – Dichloroacétate – Insulinothérapie prudente – Soins non spécifiques – Traitement de la cause déclenchante.
- Mortalité 50 % – Respect des contreindications des biguanides...

D. Hypoglycémie

- Expression clinique polymorphe – Importance du traitement préventif
- Hypoglycémie insulinique
 - Alimentation insuffisante, exercice physique imprévu, dose inappropriée...
 - Favorisée par une insuffisance rénale, une gastroparésie, un excès d'alcool...
 - Resucrage sucre per os (15 g) ou Glucagon IM en cas de troubles de la conscience.
- Hypoglycémie sous sulfamides hypoglycémiantes
 - Non-respect des contre-indications, surdosage, interactions médicamenteuses...
 - Risque de rebond — Resucrage per os ou G30 % IV puis perfusion de G10 %

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

ENDOCRINOLOGIE

MÉTABOLISME

RÉANIMATION-URGENCES

Goitres diffus et nodules thyroïdiens

11-241

Dr Gérard RAVEROT
Ancien Interne des Hôpitaux

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Goitres diffus et nodules thyroïdiens

Objectifs :

- Diagnostiquer un goitre et un nodule thyroïdien.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

- La thyroïde d'un sujet sain pèse entre 15 et 30 grammes. Toute augmentation de volume de la thyroïde est un goitre. Ce goitre peut être diffus ou nodulaire (nodule thyroïdien) et alors uni- ou multinodulaire.
- Le goitre thyroïdien peut être euthyroïdien ou non, bénin ou malin, imposant donc un bilan complet.
- La clinique est souvent très évocatrice de certaines étiologies.

GOITRES

A/Clinique

1. L'interrogatoire

- Il doit préciser d'emblée :
 - Motif de consultation : date d'apparition du goitre, mode de révélation, circonstances d'apparition du goitre.
 - Antécédents familiaux de pathologie thyroïdienne, de prises médicamenteuses.
 - Origine ethnique ou régionale du patient,
 - Stress (quel qu'il soit).
- Il recherchera également l'existence de signes de dysthyroïdie (hyper- ou hypothyroïdie) ou de compression (toux, dysphonie, dysphagie).
- Il renseignera sur la prise éventuelle de toutes médications susceptibles de modifier la fonction thyroïdienne.
- Recherche de signes de compression : dyspnée, dysphagie, dysphonie.

2. La palpation de la région thyroïdienne

- La palpation répétée, en faisant déglutir le patient, permet de préciser : la nature thyroïdienne de la masse qui ascensionne à la déglutition, le volume du goitre, sa consistance, son caractère symétrique ou asymétrique, régulier ou irrégulier, sa mobilité, l'existence de signes vasculaires ou de nodules en son sein.
- La palpation recherchera également des adénopathies cervicales.
- Enfin, une mensuration (tour du cou) sera faite et répétée à chaque examen.
- L'examen clinique doit préciser également l'existence de signes de compression et d'éventuels signes en faveur d'une hypo- ou d'une hyperthyroïdie.

B/Bilan complémentaire

1. L'examen ORL

Systématique pour vérifier la filière trachéale et la mobilité des cordes vocales.

2. La radiographie des parties molles du cou

- Elle permettra de préciser une éventuelle déviation de la trachée, de mettre en évidence des calcifications intrathyroïdiennes.
- La radiographie thoracique de face et de profil, voire un scanner du médiastin supérieur, peuvent découvrir un goitre plongeant ; une opacification de l'œsophage est parfois indiquée. Ces deux derniers examens ne sont pas utiles pour la majorité des goitres palpables, dont on fera un schéma pour juger de l'évolution clinique.
- Au terme de cette étape, on peut distinguer le goitre diffus homogène et le goitre diffus inhomogène (ou bosselé).

C/Bilan étiologique

1. Le bilan thyroïdien de base

- Il juge de l'état fonctionnel de la thyroïde, largement évoqué sur la clinique.
- TSH ultrasensible et T4 libre (FT4).

2. Le bilan scintigraphique est prescrit d'emblée devant un goitre inhomogène

- Le technétium 99 ne fournit qu'un renseignement vasculaire mais suffisamment précis pour être l'isotope de choix.
- L'iode 123 (peu utilisé du fait du coût élevé) ou 131 permet un bilan parenchymateux.
- Il faudra toujours s'assurer que la patiente n'est pas enceinte avant cet examen +++ (date des dernières règles, contraception, réaction immunologique de grossesse).

3. Les anticorps antithyroïdiens (antithyropéroxydase, antithyroglobuline).

4. L'échographie devant un goitre nodulaire

Elle permettra de préciser le caractère plein, liquidien ou mixte, le volume du ou des nodules et la présence d'adénopathies associées.

D/Étiologies

1. Goitre diffus homogène avec euthyroïdie

Un goitre simple est alors vraisemblablement en cause.

a) *Le goitre simple s'observe principalement chez la femme*

- Il est influencé par les épisodes de la vie génitale.
- Le goitre est de volume variable (allant du goitre non visible lors de la déglutition au gros goitre), le plus souvent lisse et régulier, de consistance ferme et élastique.
- Il faut faire une mensuration du tour du cou et un schéma.

b) *La scintigraphie*

- Elle précisera la forme, la dimension et la topographie du goitre, son caractère homogène dans la forme habituelle, son caractère plongeant ou non.
- Elle n'est pas systématique, l'échographie pouvant montrer le caractère homogène de ce goitre et permettant, lors de contrôles itératifs, de dépister des modifications de volume ou l'apparition de formation(s) nodulaire(s) pleine(s) ou kystique(s).

c) Étiologies

- Carence iodée (goitre endémique).
- Carence iodée associée à un trouble de l'hormonosynthèse (goitre sporadique).
- Trouble de l'hormonosynthèse à révélation plus ou moins tardive.
- Beaucoup plus rarement, facteur alimentaire (choux, rutabaga).

Dans ces diverses circonstances, la captation de l'isotope lors de la scintigraphie est accrue.

- Thyroïdite d'Hashimoto, avant la phase d'hypothyroïdie.
- Antithyroïdiens de synthèse (ATS).
- Surcharge iodée médicamenteuse (avec fixation basse de l'isotope).
- Sel de lithium.
- Le caractère normofonctionnel et la persistance du goitre sont fonction de l'étiologie et de son traitement.

d) Complications :

*Compressions (veineuse, récurrentielle, trachéale, œsophagienne),
infection (strumite), voire
hémorragie pouvant conduire à la formation d'une hématocele.*

e) Traitement à visée freinatrice (bloquant la sécrétion de TSH)

- Sous forme de L-thyroxine (à la posologie de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$). Ce traitement peut entraîner la diminution de volume d'un goitre récent ; il est plus rarement efficace dans les goitres anciens.
- Les goitres volumineux, plongeants et/ou compressifs relèvent de la chirurgie (thyroïdectomie de réduction) précédée et suivie d'un traitement substitutif et freinateur par la L-thyroxine.

2. Goitre diffus homogène avec hyperthyroïdie**a) Maladie de Basedow (qs)**

- La clinique est au premier plan avec tachycardie et amaigrissement (appétit conservé), fonte musculaire ; l'association goitre vasculaire et signes oculaires est la plus fréquente. Exophtalmie et myxœdème pré-tibial sont caractéristiques de la maladie de Basedow.
- Un bilan scintigraphique est rarement nécessaire, sauf lorsque l'on choisit un traitement isotopique. Une scintigraphie à l'I131 permet alors de déterminer la courbe de fixation et la dose thérapeutique à prescrire.
- Les anticorps antithyroïdiens sont souvent faiblement positifs (en revanche, les anticorps antirécepteur de la TSH sont très élevés).
- Les complications sont rarement liées au volume du goitre mais beaucoup plus aux conséquences cardio-vasculaires de la thyrotoxicose.
- Le traitement médical (par antithyroïdiens de synthèse [ATS] et bêtabloquants) est toujours indiqué, qu'il soit tenté seul initialement ou qu'il soit prescrit avant un traitement radical (chirurgie ou iode radioactif).

b) Hyperthyroïdie médicamenteuse

- L'interrogatoire doit rechercher scrupuleusement la prise d'iode minéral ou de médicaments contenant de l'iode (amiodarone et benziodarone principalement).
- Produits de contraste, désinfectants iodés peuvent induire une surcharge iodée.
- Iodémie et iodiurie des 24 heures confirmeront le diagnostic.

**Fait capital, la scintigraphie
est blanche en cas de saturation iodée.**

- Le traitement, lorsqu'il n'existe pas de complications cardio-vasculaires menaçantes, consiste à attendre l'élimination de la surcharge iodée qui peut prendre plusieurs mois, associant

éventuellement un traitement symptomatique (bêtabloquants).

- Il existe 3 formes d'hyperthyroïdie à l'iode :
 - * Soit sur thyroïde anormale (goitre, nodule) ; le traitement consiste alors en une association antithyroïdiens de synthèse (propylthio-uracile ou PTU) et perchlorate de potassium qui permet le blocage de l'organification et la fuite d'iode.
 - * Soit une forme dite « inflammatoire » sur thyroïde saine initialement ; le traitement repose alors sur une corticothérapie sous forme de prednisone (inhibant la conversion périphérique de T4 en T3).
 - * Soit une forme mixte combinant les deux formes précédentes et nécessitant la combinaison des deux modalités thérapeutiques.

c) *Thyroïdite subaiguë de De Quervain et thyroïdite indolente et transitoire*

- La thyroïdite de De Quervain s'inscrit dans le cadre d'un syndrome inflammatoire clinique et biologique (VS augmentée), d'antécédents infectieux ORL récents, avec goitre parfois douloureux et douleurs cervicales irradiant vers les oreilles.
- Scintigraphie blanche et guérison spontanée, accélérée par les anti-inflammatoires, sont caractéristiques.
- Dans les formes sévères, les corticoïdes ont un effet remarquable.
- La thyroïdite indolente et transitoire ne s'accompagne pas de syndrome inflammatoire ni de douleur ; la scintigraphie est blanche, la guérison spontanée hâtée par les anti-inflammatoires.
- Dans les deux cas, l'hyperthyroïdie fugace ne nécessite qu'exceptionnellement un traitement par bêtabloquants.

d) *Adénome hypophysaire thyroïdrotrope (exceptionnel)*

Il sera suspecté sur l'existence d'une élévation des hormones thyroïdiennes accompagnées d'une élévation de la TSH.

3. Goitre diffus homogène avec hypothyroïdie

a) *Thyroïdite chronique de Hashimoto*

- Observée typiquement chez la femme de 30 à 60 ans, l'hypothyroïdie est son terme évolutif habituel.
- D'autres affections auto-immunes doivent être recherchées (Biermer, lupus, insuffisance surrénale, polyarthrite rhumatoïde, etc.), comme d'exceptionnels signes oculaires (exophtalmie par myosite auto-immune).
- Le goitre a typiquement la consistance du caoutchouc, lisse, mobile, non compressif.
- Biologiquement, l'élévation des anticorps antithyroïdiens (antithyropéroxydase > 1/100 et antithyroglobuline > 1/2 500) signe le diagnostic, la scintigraphie (peu utile) montrant une image en damier, la TSH étant augmentée.
- Le traitement substitutif par L-thyroxine est indiqué dès l'hypothyroïdie prouvée.
- Une surveillance est nécessaire en raison du risque d'augmentation de volume, voire de transformation (rare) en lymphome.

b) *Goitre endémique par carence en iode*

- Existence de goitres dans la famille ou dans la région, goitre ancien.
- La iodurie basse confirme le diagnostic et le traitement substitutif doit être instauré.

c) *Troubles congénitaux de l'hormonogénèse*

- Notion familiale, hypothyroïdie de l'enfant par bloc complet de l'hormonosynthèse.
- Association possible à une surdimutité.
- Captation accrue de l'isotope.

d) Causes iatrogènes

- Iode,
- Antithyroïdiens de synthèse,
- Lithium peuvent induire goitre et hypothyroïdie.

4. Goitre diffus inhomogène

- L'intérêt de la scintigraphie devant un goitre inhomogène, outre les renseignements morphologiques fournis, sera de juger de l'existence de zones hypo- ou normofonctionnelles, mais surtout de mettre en évidence un nodule chaud ou éteint.
- Le dosage des hormones thyroïdiennes permet de distinguer deux situations : euthyroïdie et hyperthyroïdie.

a) Goitre diffus inhomogène euthyroïdien

- Il s'agit en fait d'un goitre simple, qui peut être d'emblée ou secondairement multinodulaire.
- La palpation retrouve un goitre bosselé et la scintigraphie une alternance de plages ou de nodules hypo-, iso- ou hyperfixants. Les nodules hypofixants peuvent être liquidiens ou pleins à l'échographie.
- Des complications peuvent survenir : hémorragies avec hématoécies, infections (strumite), sclérose, compression.
- Une complication importante est à connaître : dégénérescence d'un ou plusieurs nodules. Toute modification brutale de volume ou de consistance de ce goitre ancien, ou de l'un des nodules, doit y faire penser et conduire à la chirurgie avec examen anatomopathologique.
- Le traitement freinateur est rarement efficace sur ce type de goitre. Son traitement est chirurgical s'il existe compression ou modification de volume. Une hormonothérapie substitutive par L-thyroxine sera ensuite prescrite.

b) Goitre diffus inhomogène hyperthyroïdien

- Il s'agit d'une complication évolutive d'un goitre simple ou multinodulaire, due à une surcharge iodée dans la majorité des cas, avec thyrotoxicose clinique, mais sans nodule éteint à la scintigraphie. Il s'agit d'un goitre secondairement basedowifié.
- Son traitement sera celui de la maladie de Basedow, médical dans un premier temps, puis radical (chirurgical ou isotopique).

c) Goitre diffus inhomogène avec nodule éteint et hyperthyroïdie

- L'existence d'un nodule toxique (ou de plusieurs nodules toxiques) signe le goitre multihétéro-nodulaire toxique avec thyrotoxicose clinique et biologique, à expression cardio-vasculaire souvent prédominante compte tenu de l'âge avancé de ces patients.
- Les signes oculaires sont absents.
- L'extinction du parenchyme par le nodule toxique est réversible une fois la thyrotoxicose contrôlée.
- Le traitement est chirurgical.

d) Goitre diffus inhomogène, avec nodule éteint sans hyperthyroïdie

L'existence d'un nodule prétoxique, c'est-à-dire captant électivement l'isotope sans entraîner de thyrotoxicose clinique ou biologique, fait discuter une exérèse chirurgicale, bien que l'autonomisation de ce nodule ne soit pas toujours constante.

NODULES THYROÏDIENS

- Affection très fréquente, puisque des nodules palpables sont retrouvés chez 4 à 7 % de la population.

Ne sera évoqué ici que le cas du nodule unique, les nodules multiples ayant été abordés précédemment.

- La démarche devant la découverte d'un nodule est souvent orientée par la clinique : l'existence d'un syndrome thyrotoxique évoquera d'emblée un adénome toxique, alors qu'un nodule isolé fera évoquer d'emblée la possibilité de cancer thyroïdien (10 % des nodules froids).
- La scintigraphie est largement prescrite ainsi que l'échographie thyroïdienne ; elles permettront d'apprécier la fonctionnalité et la nature (solide, liquidienne ou mixte) du nodule.
- La ponction thyroïdienne gagne en importance mais n'a de valeur que si elle est réalisée par des équipes entraînées (la cytologie thyroïdienne étant particulièrement difficile d'interprétation).
- La réalisation de cytoponction échoguidée améliore son rendement.

A/Clinique

1. L'interrogatoire

- Il précisera :
 - Les circonstances de découverte du nodule (par le patient, l'entourage, le médecin).
 - Le caractère brutal ou non de son apparition, d'éventuelles modifications de volume.
 - Les antécédents thyroïdiens personnels et familiaux.
 - La notion de prise médicamenteuse (iode +++) ou de radiothérapie intéressant la région cervicale.
 - L'existence de compression locorégionale (vasculaire, nerveuse ou aérodigestive), de signes de dysthyroïdie (hyper- ou hypo-), ou de signes associés (diarrhées, flush).

2. La palpation

- Répétée, elle déterminera la localisation du nodule, sa taille, sa consistance, son caractère indolore ou non, sa mobilité lors de la déglutition affirmant sa nature thyroïdienne, la présence d'autres nodules associés, et recherchera des adénopathies cervicales.
- L'examen recherchera également des signes de compression trachéale (dyspnée), récurrentielle (voix bitonale) ou œsophagienne (dysphagie).

B/Bilan complémentaire

1. Bilan de la fonction thyroïdienne

- TSHus
- T4 libre.

2. Scintigraphie

- Généralement au technétium 99 (bien qu'elle ne fournisse qu'un renseignement vasculaire).
- Indiquée devant la découverte d'un nodule isolé. Cet examen simple permettra de dire s'il s'agit d'un nodule iso-, hypo- (froid), hyperfixant (chaud) extinctif ou non, et orientera la prise en charge thérapeutique.
- L'iode 123 est peu utilisé car cher.
- Les éléments fonctionnels fournis par l'I 131 ne modifieront pas la prise en charge du nodule et la dose délivrée au niveau thyroïdien est élevée.
- **Examen contre-indiqué en cas de grossesse !!!**

3. Échographie thyroïdienne

- Utile pour préciser la nature liquidienne, solide ou mixte du nodule.
- Ne fournira aucun renseignement d'ordre fonctionnel.
- Elle permet surtout de réaliser une cytoponction échoguidée.

4. Cytoponction du nodule

- Capitale entre des mains entraînées et si le cytologiste est de valeur.
- Plusieurs ponctions sont réalisées sur le même nodule avec des orientations différentes.
- Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'un foyer carcinomateux débutant ; inversement, la présence de cellules atypiques doit conduire à une vérification chirurgicale.

5. Dosage de calcitonine

- Peut être discuté, le cancer médullaire de la thyroïde ne représentant que 3 % des cancers.
- Il doit être réalisé en cas de cytoponction évocatrice, de notion de cancer médullaire familial, dans le cadre de néoplasie endocrinienne multiple de type 2, ou en présence de diarrhées ou de flush associés.

6. Examen ORL

- Il sera pratiqué d'autant plus qu'il existe des signes de compression (voix bitonale) et en préopératoire.
- Il comprendra une laryngoscopie.
- Une radiographie du cou peut être utile pour évaluer la compression trachéale et révéler des calcifications au niveau du corps thyroïde ou du nodule palpé. La radiographie pulmonaire explore mieux le goitre plongeant.

C/Étiologies

1. Nodule chaud extinctif avec hyperthyroïdie

- Il s'agit d'un adénome toxique, souvent évoqué sur la thyrotoxicose clinique contemporaine.
- Cet adénome s'observe plus volontiers chez le sujet âgé, d'où la fréquence des signes. Il n'existe pas de signe oculaire.
- L'extinction du parenchyme par le nodule toxique est réversible une fois la thyrotoxicose contrôlée.
- Un traitement radical est indiqué d'emblée, représenté, sauf contre-indications majeures, par la chirurgie. Le traitement isotopique par I 131 reste également indiqué notamment chez un sujet âgé, présentant une contre-indication ou refusant la chirurgie.

2. Nodule chaud extinctif sans hyperthyroïdie

- Son évolution vers la toxicité n'est pas constante.
- La mise en évidence du parenchyme restant peut être faite par échographie (qui n'en garantit pas le caractère fonctionnel).
- Intervention chirurgicale à titre préventif, ou surveillance médicale et biologique plus souvent, seront fonction de l'âge du patient et du terrain.

3. Nodule froid liquidien à l'échographie

- La ponction évacuatrice est indiquée avec analyse cytologique. Celle-ci est cependant difficile et doit être confiée à un spécialiste entraîné.
- L'échographie ne modifie pas la prise en charge car, malgré la nature liquidienne, donc moins suspecte, la cytoponction reste indiquée devant tout nodule froid.
- 7 à 10 % des nodules froids sont des cancers.

a) Kyste thyroïdien

- Typiquement, il s'agit d'un nodule d'apparition rapide, douloureux.
- Contenu clair, quasiment acellulaire.
- Bien que la ponction puisse être le traitement définitif de ce kyste, une surveillance sera assurée, car il peut se reproduire.
- Enfin, le doute sur un microfoyer néoplasique persiste. Seul l'effondrement définitif de la formation ponctionnée est rassurant.

b) Hématocèle

- Son installation est souvent rapide, accompagnée de douleurs cervicales, de fièvre modérée.
- La ponction, qui peut effondrer définitivement la formation, ramène un liquide hématique contenant hématies et macrophages.
- La persistance ou la récurrence sont des indications chirurgicales.

c) Pseudokyste hématique

Lié au remaniement d'un nodule solide ; l'exérèse chirurgicale est indiquée.

4. Nodule froid solide à l'échographie

**Le cancer thyroïdien doit être suspecté
jusqu'à preuve anatomopathologique du contraire**

a) Pour la majorité des auteurs

- Ce nodule froid et solide est une indication chirurgicale d'emblée avec examen extemporané guidant l'extension du geste chirurgical en cas de cancer confirmé.
- Certains éléments cliniques plaident d'emblée en faveur d'un cancer : modification récente du volume, nodule fixé, dureté, adénopathies cervicales associées, paralysie récurrentielle, microcalcifications, découverte de métastases.
- Un nodule de plus de 3 cm ne peut pas être exploré par cytoponction de manière fiable et doit être opéré pour une analyse anatomopathologique.
- En cas d'adénome, un traitement freinateur est institué dans les suites opératoires.

b) Pour d'autres

- La ponction avec examen cytologique dans un premier temps est indiquée. Il existe des faux négatifs en cas de cancer et on peut passer à côté d'un microfoyer.
- Cette attitude nécessite la présence de praticiens entraînés à la cytoponction et des cytologistes performants.
- Cette ponction permet de mettre en évidence :
 - * Un cancer thyroïdien : la cytologie retrouve des atypies cellulaires.
 - * Un adénome thyroïdien : la cytologie retrouve des cellules glandulaires normales ; cet adénome peut être remanié (hématocèle, sclérose, calcifications).
 - * Une thyroïdite : il existe des thyroïdites nodulaires avec tableau évocateur de thyroïdite subaiguë ; la non-restitution ad integrum de l'image scintigraphique est une indication chirurgicale d'autant que la thyroïdite peut se développer au contact d'un foyer néoplasique.
 - * Des métastases intrathyroïdiennes, lymphome, sarcome, qui sont en fait souvent découverts lors de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.
- Une cytoponction normale doit être contrôlée de manière systématique à un an puis en cas de modification du nodule.
- Un traitement frénateur par Lévothyrox peut être instauré afin de limiter la croissance nodulaire.

5. Nodule froid mixte à l'échographie

La démarche est la même qu'en cas de nodule plein. ■

Goitre homogène			Goitre non homogène	
TSH, FT4			TSH, FT4, scintigraphie	
Euthyroïdie	Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie	Euthyroïdie	Hyperthyroïdie
<ul style="list-style-type: none"> • Goitre simple (bloc incomplet) 	<ul style="list-style-type: none"> • Basedow • Thyroïdite • Médicamenteux • Adénome / TSH 	<ul style="list-style-type: none"> • Hashimoto • Bloc complet • Lithium • Iode 	<ul style="list-style-type: none"> • Goitre multinodulaire • Goitre hétéronodulaire prétoxique (nodule extinctif) 	<ul style="list-style-type: none"> • Goitre basedowifié (iode) • Goitre hétéronodulaire (nodule extinctif)

Tableau I : Goitre diffus.

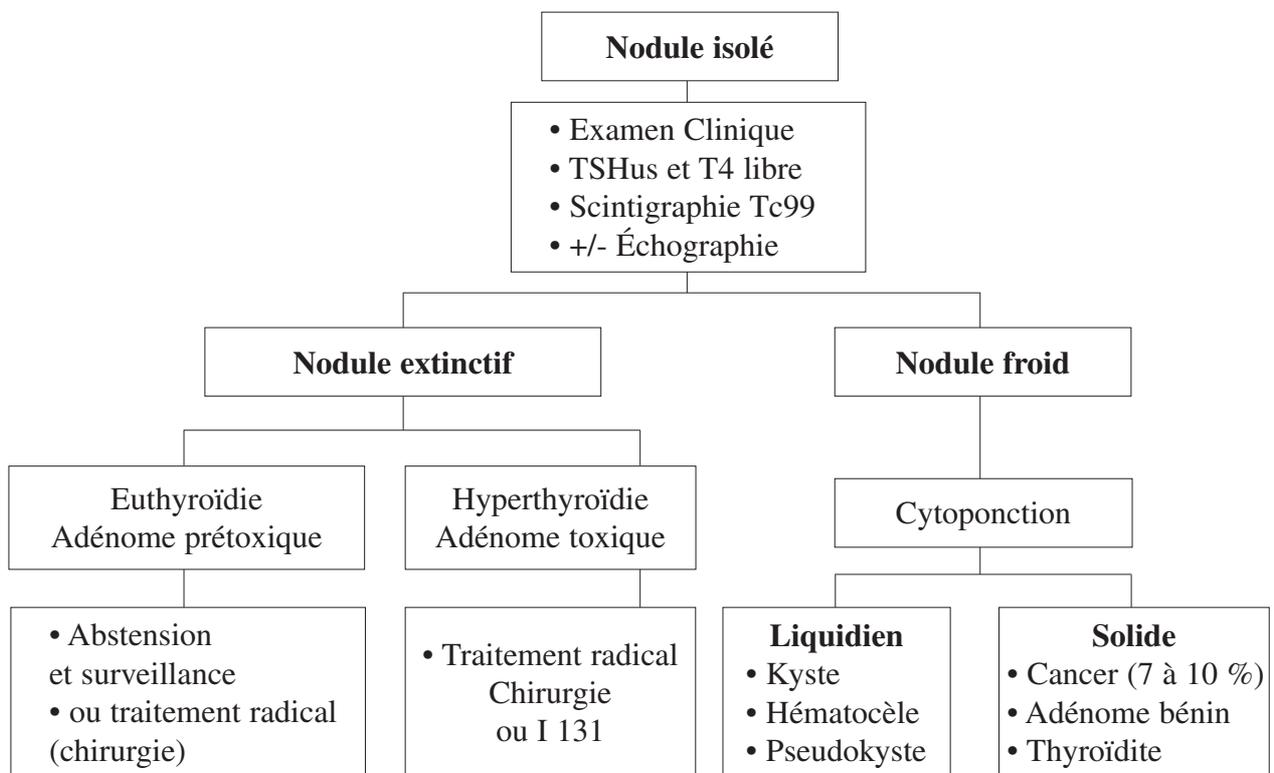


Tableau II : Découverte d'un nodule isolé.

NB : il n'existe pas de consensus actuellement sur le meilleur examen à réaliser en première intention : scintigraphie, échographie ou même cytoponction isolée d'emblée.

POINTS FORTS

- Clinique :
- Augmentation de la taille de la thyroïde.
- On recherche la présence de nodules associés, de signes de compression, de dys-thyroïdie.
- Mesure du tour de cou.
- Paraclinique :
- TSHus ; T4 libre.
- Scintigraphie TC99 (goitre homogène ou non, fonctionnalité d'un nodule).
- Cytoponction +/- échographie si nodule(s).
- +/- Rx trachée et pulmonaire.
- Étiologies goitres :
 - Goitre homogène :
 - Euthyroïdien : goitre simple.
 - Hyperthyroïdie : Basedow, thyroïdite sub-aiguë, surcharge iodée.
 - Hypothyroïdie : thyroïdite de Hashimoto, trouble de l'hormonosynthèse, surcharge iodée.
 - Goitre inhomogène :
 - Euthyroïdien : goitre simple multinodulaire.
 - Hyperthyroïdie : goitre basedowifié, nodule toxique.
- Traitement :
 - Traitement freinateur en cas de goitre simple ; ou thyroïdectomie et traitement substitutif en cas de compression.
 - Basedow : repos, sédatifs, bêtabloquants, ATS (18 mois).
 - Goitre basedowifié : chirurgie.
 - Surcharge iodée : arrêt de la surcharge, bêtabloquants et ATS en attendant la régression de l'hyperthyroïdie.
 - Thyroïdite subaiguë : corticothérapie.
 - Thyroïdite de Hashimoto : traitement substitutif à vie par le Lévothyrox.
- Étiologies nodules :
 - Froid :
 - Suspecter un cancer : cytoponction systématique (ou chirurgie si doute +++).
 - Toujours contrôler à un an une cytoponction normale.
 - Vérifier la disparition du nodule après cytoponction lorsqu'il est liquidien.
 - Extinctif :
 - Adénome toxique si hyperthyroïdie ; traitement chirurgical ou isotopique.
 - Adénome prétoxique si euthyroïdie ; surveillance ou traitement préventif.

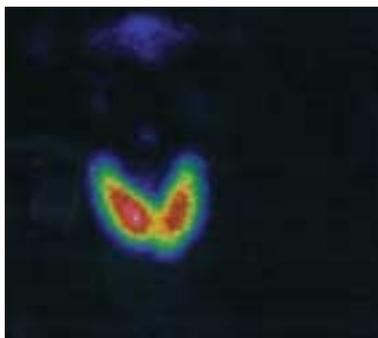


Figure 1. Scintigraphie normale.

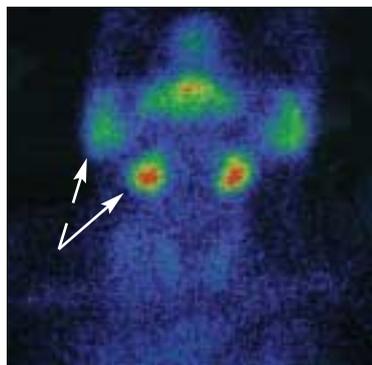


Figure 2. Scintigraphie blanche.
Seules les glandes salivaires sont visibles.

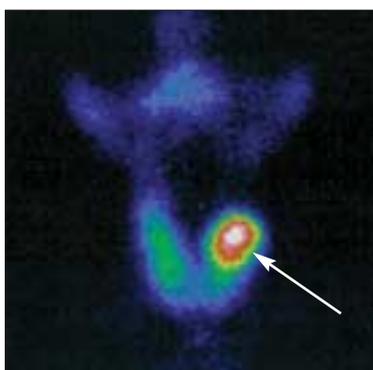


Figure 3. Nodule chaud non extinctif
(le reste de la thyroïde est encore fixant).

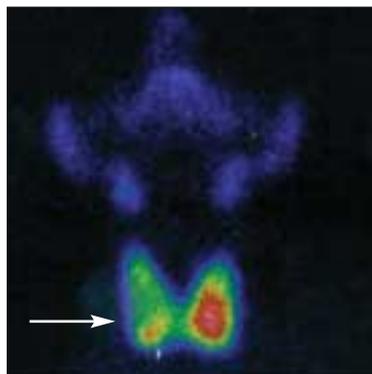


Figure 4. Nodule froid.

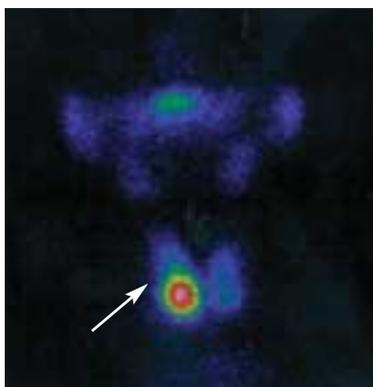


Figure 5. Nodule chaud extinctif.

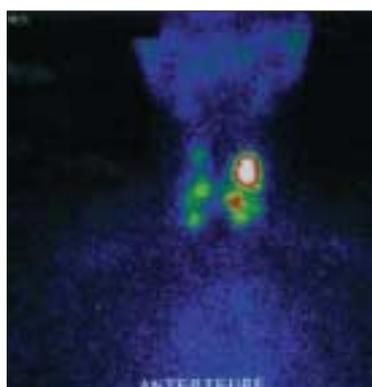


Figure 6. Goitre multihétéronodulaire toxique.

(Scintigraphies du centre de Médecine nucléaire - Hôpital Cardiologique - Lyon)

La Collection Hippocrate
Épreuves Classantes Nationales
ENDOCRINOLOGIE
MÉTABOLISME
RÉANIMATION-URGENCES
Hypercalcémie
(avec le traitement)

111-319

Dr Gérard RAVEROT
Ancien Interne des Hôpitaux

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Hypercalcémie (avec le traitement)

Objectifs :

- **Devant une hypercalcémie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.**
- **Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.**

- L'hypercalcémie est définie biologiquement par une calcémie supérieure à 2,63 mmol/l (105 mg/l) ou un taux de calcium ionisé sanguin supérieur à 1,40 mmol/l.
- L'incidence actuelle des hypercalcémies est de 500 nouveaux cas par an et par million d'habitants.
- La tolérance clinique de l'hypercalcémie est très variable selon le degré de l'hypercalcémie, allant de formes peu sévères asymptomatiques à la crise aiguë hypercalcémique mettant en jeu le pronostic vital.
- Les deux principales étiologies de l'hypercalcémie sont l'hyperparathyroïdie primaire (55 % des cas) et les cancers responsables des hypercalcémies malignes (30 % des cas).
- L'hypercalcémie aiguë symptomatique constitue une urgence thérapeutique.

MÉTABOLISME DU CALCIUM

- Le calcium a une masse atomique de 40. La calcémie peut être exprimée en mg/l (ancienne norme pouvant être encore utilisée) ou, de préférence, en mmol/l.
- Les facteurs de conversion sont :
 - Calcémie en mg/l = calcémie en mmol/l x 40.
 - Calcémie en mmol/l = calcémie en mg/l x 0,025.

A/Le calcium sanguin

- La calcémie totale mesurée représente la somme :
 - Du calcium lié (53 %), qui regroupe le calcium lié aux protéines (40 %), tout particulièrement à l'albumine, et le calcium complexé à des anions (13 %) sous forme de bicarbonates, de phosphates, de sulfates et de citrates.
 - Et du calcium libre ou ionisé (47 %).
- Seuls le calcium ionisé et le calcium complexé aux anions, soit 60 % du calcium sanguin, sont diffusibles et ultrafiltrables.
- La seule forme biologiquement active est le calcium ionisé.

- Les limites des valeurs normales de la calcémie peuvent légèrement varier selon les techniques de dosage et les normales du laboratoire.
 - Le plus souvent, les normales sont : 2,25 à 2,63 mmol/l (90 — 105 mg/l).
 - Dans certains cas, on est amené à faire le dosage du calcium ionisé : les valeurs normales sont de 1,15 à 1,35 mmol/l.
- Seules les variations du calcium ionisé sont pathologiques.
- En cas d'anomalie, la calcémie doit être interprétée en fonction de l'albuminémie. Une hypoalbuminémie entraîne une baisse de la calcémie mesurée mais ne modifie pas le calcium ionisé. Il faut calculer la calcémie corrigée :

$$\text{calcémie corrigée (mmol/l)} = \text{calcémie mesurée (mmol/l)} + [(40 - \text{albuminémie en g/l}) \times 0,025].$$

- Deux autres facteurs modifient la proportion habituelle (environ 50 %) du calcium ionisé par rapport au calcium total :
 - L'équilibre acido-basique. L'acidose augmente la proportion du calcium ionisé, alors que l'alcalose la diminue.
 - L'hyperphosphorémie qui diminue la proportion du calcium ionisé.

B/Le calcium osseux

- Quatre-vingt-dix-neuf pour cent du calcium total de l'organisme (1 kg) est contenu dans l'os sous la forme de cristal d'hydroxyapatite (calcium, phosphore, H₂O).
- L'os est un tissu en perpétuel renouvellement avec un équilibre entre ostéoformation et résorption osseuse. Chaque jour, 500 mg de calcium sont échangés entre l'os et le milieu extra-cellulaire.
- L'ostéoformation est due aux ostéoblastes qui synthétisent la trame protéique de l'os (tissu ostéoïde), matrice qui est ensuite minéralisée. Cette minéralisation dépend du produit phosphocalcique sérique.
- La résorption osseuse est due à l'action des ostéoclastes.

C/Absorption intestinale du calcium

- Le taux d'absorption intestinale du calcium varie de 30 à 50 %. L'absorption intestinale se fait sous forme de calcium ionisé, dans le duodénum et le jéjunum.
- Cette absorption a lieu à la fois de manière active et passive.
- Pour les apports variant de 700 à 1 200 mg/jour, il y a 300 à 400 mg/jour de calcium absorbé. Il existe une excrétion digestive d'environ 150-200 mg/g. Le calcium fécal représente en moyenne 150-200 mg/jour.

D/Excrétion rénale du calcium

- Le calcium ionisé est ultrafiltré par le glomérule rénal (11 à 15 g/j).
- 99 % du calcium filtré sont réabsorbés par les différents segments du tubule rénal.
 - La réabsorption tubulaire proximale (2/3 du calcium réabsorbé) est iso-osmotique et suit celle du sodium.
 - La réabsorption distale, indépendante de celle du sodium, s'effectue par un processus actif.
- La calciurie moyenne est d'environ 150-200 mg/jour (3,75 — 5 mmol/jour). En fait, les mécanismes homéostatiques adaptent la calciurie à la quantité de calcium absorbé qui est très variable.
- La calciurie physiologique est donc très variable : 2,5 à 7 mmol/24 heures.

E/Homéostasie calcique et hormones régulatrices

La calcémie est une des constantes biologiques les plus stables. Cette régulation dépend principalement de trois hormones.

1. La parathormone (PTH)

- Elle est sécrétée par les 4 glandes parathyroïdes. • La sécrétion de PTH est étroitement corrélée de manière négative avec la concentration plasmatique du calcium ionisé, par le biais de récepteurs membranaires sensibles au calcium (famille des récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G). Ainsi toute hypercalcémie entraîne, si les parathyroïdes sont normales, une réduction très importante, voire quasi complète, de la sécrétion de PTH.
- La PTH joue un rôle majeur dans l'homéostasie calcique par ses actions hypercalcémiantes :
 - Sur l'os : stimulation de la résorption osseuse par stimulation des ostéoclastes.
 - Sur le rein :
 - * Augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium, au niveau du tubule distal.
 - * Activation de la 1 α -hydroxylase transformant la 25 OH vitamine D en 1,25 dihydroxyvitamine D (calcitriol).
 - Sur le tube digestif : indirectement la PTH augmente l'absorption intestinale du calcium, par le biais du calcitriol.

2. Le calcitriol ou 1,25 (OH)₂ vitamine D

- C'est le métabolite actif de la vitamine D formé après :
 - Transformation hépatique (25 hydroxylase) de la vitamine D en 25 OH vitamine D.
 - Transformation rénale (1 α -hydroxylase) du 25 OH vitamine D en calcitriol. La 1 α -hydroxylase est stimulée par la PTH et par l'hypocalcémie.
 - Le calcitriol a des effets principalement hypercalcémiant par ses actions :
 - Sur le tube digestif : stimulation de l'absorption intestinale active du calcium.
 - Sur l'os (à un moindre degré) : stimulation de la résorption osseuse ostéoclastique.
- Néanmoins le calcitriol joue un rôle favorisant dans la minéralisation osseuse.

3. La calcitonine.

- Sécrétée par les cellules C de la thyroïde, c'est la seule hormone hypocalcémiante. Sa sécrétion est augmentée par l'hypercalcémie et diminuée par l'hypocalcémie.
- Son action principale est l'inhibition de la résorption osseuse ostéoclastique (récepteurs spécifiques).

4. La PTHrp

- La PTHrp (« *parathormone related peptide* ») est un analogue structural de la PTH : il existe une homologie biochimique de la partie amino-terminale (porteur du site actif) des deux molécules, expliquant que la PTHrp a des actions similaires à la PTH sur la résorption osseuse et sur la réabsorption tubulaire rénale du calcium. Si la PTH et la PTHrp semblent agir sur le même récepteur membranaire, le gène de la PTHrp est bien distinct de celui de la PTH.
- La PTHrp est une hormone onco-foetale qui intervient dans deux types de circonstances :
 - Physiologiques : au cours de la grossesse et de la lactation. La PTHrp, sécrétée par le placenta et les parathyroïdes du fœtus, joue un rôle important notamment dans le développement osseux. De plus, la PTHrp sécrétée par le tissu mammaire intervient dans la lactation.
 - Pathologiques : au cours de nombreux cancers. La PTHrp sécrétée par les cellules tumorales de la tumeur primitive et éventuellement de ses métastases, intervient dans la pathogénie des métastases osseuses et dans celle des hypercalcémies malignes.

ÉTIOLOGIE DES HYPERCALCÉMIES

A/ Les étiologies des hypercalcémies de l'adulte

1. Hyperparathyroïdies (HPT) primaires (primitives)

- Elles représentent 55 % des hypercalcémies.
- Elles peuvent être dues à :

- En règle générale un adénome parathyroïdien unique (80 — 90 %).
- Une hyperplasie diffuse des parathyroïdes (10 à 15 %).
- Exceptionnellement : des adénomes parathyroïdiens multiples (2 %), un cancer de la parathyroïde (1 %).

2. Cancers : hypercalcémies des affections malignes (HCAM)

- Les HCAM représentent 30 % des hypercalcémies.
- Cancers solides avec métastases ostéolytiques : sein, poumon, rein, thyroïde, tube digestif, etc.
- Cancers solides sans métastases osseuses : cancers épidermoïdes ORL ou bronchiques, voies urinaires, sein, etc. C'est l'hypercalcémie humorale maligne (HHM).
- Hémopathies malignes : en premier lieu le myélome multiple (MM), mais aussi les lymphomes malins (malade de Hodgkin, lymphomes malins non Hodgkiniens), leucémies à cellules T de l'adulte liées au HTLV1, leucémies aiguës.

3. Les autres causes non exceptionnelles

- Iatrogène : hypervitaminose D (intoxication à la vitamine D).
- Sarcoïdose.
- Hyperthyroïdie (ostéose thyroïdienne).

4. Les causes exceptionnelles

- Hyperparathyroïdie tertiaire chez l'insuffisant rénal chronique dialysé ou transplanté.
- Immobilisation prolongée chez des adultes jeunes.
- Causes iatrogènes : intoxication à la vitamine A, diurétiques thiazidiques, traitement par le lithium, fortes doses de carbonate de calcium, fortes doses d'antiacides.
- Insuffisance surrénalienne aiguë.
- Phéochromocytome.
- Hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne (syndrome de Marx).
- Maladie de Paget osseuse (immobilisation).
- Autres granulomatoses : tuberculose, histoplasmosse, coccidioïdomycose, lèpre, berylliose.
- Syndrome des buveurs de lait et d'alcalins.

B/Les étiologies des hypercalcémies de l'enfant et du nourrisson

- Hypervitaminose D.
- Causes malignes : leucémies aiguës, maladie de Hodgkin, sympathoblastomes.
- Hypothyroïdie.
- Hypophosphatasie (phosphatases alcalines effondrées).
- Immobilisation prolongée (enfant, adolescent).
- Hypercalcémie idiopathique du nourrisson : soit hypercalcémie sévère associée à un syndrome malformatif, soit forme bénigne liée à une hypersensibilité à la vitamine D.

C/Mécanismes physiopathologiques

Une cause d'hypercalcémie peut intervenir par un ou plusieurs mécanismes associés.

1. Augmentation de la résorption osseuse

- Une hyperrésorption osseuse entraîne d'abord une hypercalciurie, puis si les capacités d'excrétion rénale du calcium sont insuffisantes, une hypercalcémie.
- C'est le mécanisme le plus souvent en cause.
- L'hyperrésorption osseuse peut être due à :
 - Une sécrétion inappropriée de la PTH : hyperparathyroïdie.
 - Une sécrétion inappropriée de PTHrp. La PTHrp peut être sécrétée en excès par une

tumeur maligne primitive (notamment ORL, bronches, sein, vessie, leucémie à lymphocytes T de l'adulte) et ses métastases. La PTHrp est sécrétée dans le sang, et éventuellement localement dans l'os, et est responsable de l'hypercalcémie humorale maligne (action osseuse et rénale).

- Une ostéolyse métastatique : MM, métastases ostéolytiques. Les cellules cancéreuses entraînent une ostéolyse en sécrétant soit de la prostaglandine E2, soit surtout des cytokines activant localement les ostéoclastes : IL-1, IL-6, TGF alpha et bêta, TNF alpha et bêta, PTHrp. Ces cytokines semblent agir sur les ostéoclastes de manière indirecte, par l'intermédiaire des ostéoblastes.
- L'hyperremodelage osseux dû à une hyperthyroïdie (ostéose thyroïdienne).
- L'immobilisation chez un sujet ayant un turn over osseux élevé : adolescent, maladie de Paget.
- Il est important de noter que certains cancers peuvent agir par un double mécanisme local (métastases ostéolytiques) et humoral (sécrétion systémique de PTHrp).

2. Diminution de l'excrétion rénale du calcium

- Elle joue un rôle important dans :
 - Toute hypercalcémie sévère, quelle que soit son étiologie. Il existe en effet une hypovolémie (vomissements, polyurie) qui entraîne une augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium et du calcium. Ainsi se crée un véritable cercle vicieux.
 - L'hyperparathyroïdie primaire. La PTH entraîne une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium.
 - L'hypercalcémie humorale maligne. La PTHrp, comme la PTH, augmente la réabsorption tubulaire du calcium ce qui majore le degré d'hypercalcémie.
 - Certaines HCAM où peut exister une altération de la fonction rénale entraînant une diminution des capacités d'excrétion rénale du calcium : MM.
 - La prise de diurétiques thiazidiques : diminution de l'excrétion rénale du calcium et hémoccentration.

3. Augmentation de l'absorption intestinale du calcium

- Elle est due habituellement à une augmentation du calcitriol :
 - Intoxication à la vitamine D.
 - Sarcoïdose et autres granulomatoses. Ces granulomatoses possèdent une activité 1 alpha-hydroxylase au siège du granulome (macrophages).
 - Certains lymphomes malins hodgkiniens ou non hodgkiniens.
- Il peut s'agir d'un excès d'apports calciques.

4. Autres mécanismes

- Dans l'hypercalcémie hypocalciurie familiale (syndrome de Marx), il existe une insensibilité partielle des cellules parathyroïdiennes au calcium ionisé par mutation sur le gène codant pour le récepteur au calcium.
- Pour maintenir un taux normal de PTH sérique, la calcémie doit donc être augmentée par rapport au sujet normal.

DIAGNOSTIC POSITIF

A/Circonstances de découverte

1. Hypercalcémie asymptomatique

- Quand l'hypercalcémie est modérée, elle est asymptomatique dans la majorité des cas.

- L'hypercalcémie peut être :
 - Découverte fortuitement lors d'un dosage de la calcémie.
 - Recherchée dans certaines affections (cancers) ou lors du suivi de certains traitements (traitement vitaminocalcique).

2. Signes cliniques devant faire rechercher une hypercalcémie

- Les manifestations cliniques de l'hypercalcémie sont nombreuses, non spécifiques et diversement associées.
- C'est surtout leur association qui est évocatrice du diagnostic. Mais il faut savoir l'évoquer devant un seul de ces signes, inexpliqué par ailleurs, et alors demander le dosage de la calcémie.

a) Signes généraux

- Asthénie, anorexie.
- Céphalées.
- Déshydratation secondaire aux vomissements, à la polyurie, et parfois aux troubles de conscience.

b) Signes digestifs

- Nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, syndrome pseudo-occlusif.
- Ulcères gastro-duodénaux, pancréatite aiguë (plus rarement).

c) Signes rénaux

- Polyuro-polydipsie. La polyurie est hypo-tonique, secondaire à une résistance du tube collecteur à l'ADH.
- Alcalose hypochlorémique (augmentation de l'élimination rénale des ions H⁺) sauf en cas d'hyperparathyroïdie primaire (acidose hyperchlorémique par augmentation de l'élimination rénale des bicarbonates).
- Lithiase urinaire (bilatérale, récidivante) dans les formes chroniques avec hypercalciurie (hyperparathyroïdie primaire).
- Néphrocalcinose par dépôts calciques dans le parenchyme rénal.
- Insuffisance rénale oligo-anurique, secondaire à la déshydratation. Non traitée, elle peut devenir organique.

d) Signes neuropsychiques

- Fatigabilité musculaire avec hypotonie, déficit pseudomyopathique, aréflexie, myoclonies.
- Apathie, somnolence ou insomnie, syndrome confusionnel, troubles de la vigilance, convulsions, coma.
- Manifestations psychiatriques : troubles du caractère ou du comportement, syndrome dépressif, agitation psychomotrice, accès maniaque, délire.

e) Signes cardio-vasculaires

- Tachycardie.
- ECG : extrasystoles, diminution de l'espace QT.
- HTA.
- Il y a un risque d'hyperexcitabilité ventriculaire :
 - * ESV, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire.
 - * Ce risque est majoré en cas d'association avec une hypokaliémie.

3. La crise aiguë hypercalcémique

- Elle met en jeu le pronostic vital à court terme et survient le plus souvent quand la calcémie dépasse 3,75 mmol/l (150 mg/l).
- Elle conduit le malade en milieu de soins intensifs dans un tableau sévère associant de manière variable : signes digestifs majeurs, déshydratation avec hypernatrémie, fièvre, hypo-

tension/collapsus, insuffisance rénale oligo-anurique, troubles de vigilance ou coma, troubles cardiaques.

B/Affirmer le diagnostic

- Le diagnostic d'hypercalcémie est biologique, affirmé par le dosage de la calcémie supérieure à 2,63 mmol/l (105 mg/l).
- Quand l'hypercalcémie est modérée et asymptomatique, elle doit être vérifiée à trois dosages successifs. Quand l'hypercalcémie est sévère et symptomatique, le premier dosage suffit.
- En cas d'insuffisance rénale chronique, qui s'accompagne normalement d'une hypocalcémie, la constatation d'une calcémie normale peut traduire une tendance à l'hypercalcémie.

C/Apprécier la gravité de l'hypercalcémie

- La tolérance d'une hypercalcémie est variable et dépend :
 - Du degré de l'hypercalcémie. La tolérance devient généralement mauvaise à partir de 3,25 mmol/l (130 mg/l), l'hypercalcémie est grave à partir de 3,5 mmol/l (140 mg/l) et sévère à partir de 3,75 mmol/l (150 mg/l).
 - De la rapidité d'installation et d'aggravation de l'hypercalcémie. Les hypercalcémies malignes qui apparaissent et s'aggravent rapidement sont souvent mal tolérées. Les hypercalcémies chroniques sont mieux tolérées, pour une même valeur de la calcémie, que les formes aiguës. Elles peuvent être asymptomatiques.
- La gravité de l'hypercalcémie dépend :
 - Du degré d'hypercalcémie (bonne tolérance si < 3 mmol/l).
 - Des signes cliniques. Les signes de gravité sont : syndrome pseudo-occlusif, déshydratation, troubles de vigilance, insuffisance rénale.
 - Des troubles du rythme cardiaque : ECG systématique devant toute hypercalcémie.
 - D'un éventuel contexte néoplasique du fait des désordres associés et du fait que les hypercalcémies malignes évoluent spontanément rapidement vers l'aggravation.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

A/La démarche diagnostique

1. Hypercalcémie sévère et symptomatique

- La démarche diagnostique dépend de deux considérations :
 - Il s'agit le plus souvent d'une HCAM.
 - Urgence diagnostique et thérapeutique chez un patient hospitalisé en milieu spécialisé.
- Quand il existe un cancer évolutif connu, le diagnostic d'HCAM est habituellement évident.
- Dans tous les autres cas, les éléments d'orientation sont :
 - Les éléments cliniques : présence d'antécédents cancéreux, terrain favorisant certains cancers (alcoolo-tabagisme), présence de signes évocateurs d'une pathologie cancéreuse (altération de l'état général, douleurs osseuses intenses, adénopathie superficielle, hépatomégalie de type tumorale, tumeur palpable d'un sein, anomalie du toucher vaginal ou rectal).
 - Des éléments biologiques : NFS-plaquettes, phosphorémie, bicarbonates, électrophorèse des protéines sériques, protéinurie, PTH 1-84 (PTH intacte), 25-OH vitamine D.
 - Radiographies du thorax, radiographies osseuses.
- De manière schématique :
 - Le taux de PTH 1-84 sérique est effondré élimine une hyperparathyroïdie primaire.

(Il s'agit alors, en règle générale, d'une HCAM dont on précisera le type de cancer et le mécanisme).

- Le taux de PTH 1-84 est élevé : il s'agit d'une hyperparathyroïdie primaire.

2. Hypercalcémie de sévérité moyenne ou asymptomatique

- Les étiologies sont variables, mais dominées en fréquence par l'hyperparathyroïdie primaire.
- Si le patient est symptomatique, la démarche diagnostique se déroule habituellement en hospitalisation.
- S'il est asymptomatique, il n'existe pas d'urgence et les examens sont pratiqués en ambulatoire.
- Il est difficile de schématiser la démarche diagnostique, même si le principal élément d'orientation diagnostique est, là encore, le dosage de la PTH 1-84 sérique.

a) Interrogatoire

- Antécédent de cancer ou terrain favorisante.
- Prise de calcium et de vitamine D, de diurétiques thiazidiques, de lithium, de vitamine A.
- Antécédent de lithiase urinaire.
- Antécédents familiaux d'hypercalcémie.

b) Examen physique

- Altération de l'état général.
- Douleurs osseuses.
- Tuméfaction cervicale.
- Anomalie de type tumorale, sans oublier la palpation des seins et les touchers pelviens.

c) Examens complémentaires de première intention :

- Biologie :
 - * NFS-plaquettes, VS,
 - * électrophorèse des protéides sériques,
 - * ionogramme sanguin,
 - * phosphorémie,
 - * phosphatases alcalines,
 - * protéinurie des 24 heures,
 - * calciurie des 24 heures,
 - * **PTH 1-84 sérique,**
 - * 1,25 OH₂ vitamine D.
- Radiographies standards :
 - * thorax,
 - * ASP, (+/- bassin, crâne, mains + poignets, genoux).

d) Synthèse

- Dans la majorité des cas, la PTH 1-84 est augmentée : hyperparathyroïdie primaire.
- Dans les autres cas :
 - * La PTH est diminuée : le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire est exclu. Si les examens de première intention n'ont pas permis de porter un diagnostic, on demandera : PTHrp sérique (laboratoire spécialisé), 1,25 (OH)₂ vitamine D, scintigraphie osseuse, mammographie, échographie rénale, etc.
 - * La PTH est dans les limites de la normale, mais anormalement élevé par rapport au degré d'hypercalcémie : le diagnostic d'hyperparathyroïdie reste probable.

B/ Les étiologies

1. Hyperparathyroïdie primaire

- Elle touche avec prédilection la femme âgée de plus de 40 ans.

- Elle est due à une sécrétion inappropriée de PTH d'origine parathyroïdienne : adénome parathyroïdien unique (80 à 90 %), hyperplasie diffuse des parathyroïdes (10 à 15 %), adénomes parathyroïdiens multiples (2 %), cancer de la parathyroïde (1 %).
- Environ 2 % des HPT (adénome ou plus souvent hyperplasie diffuse) font partie d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM).

a) Diagnostic positif d'HPT primaire

- Anomalies cliniques devant faire évoquer une HPT primaire :
 - * Antécédent familial d'HPT ou de NEM.
 - * Chondrocalcinose articulaire.
 - * HTA.
 - * Lithiase urinaire calcique (parfois bilatérale et récidivante), insuffisance rénale chronique avec néphrocalcinose.
 - * Ulcères gastriques ou surtout duodénaux.
 - * Pancréatite aiguë ou chronique calcifiante.
 - * Dépôts calciques cutanés (prurit), cornéens, parois vasculaires.
- Anomalies biologiques devant faire évoquer une HPT primaire :
 - * Hypophosphorémie. En fait, elle n'est présente actuellement que dans 50 % des cas, et elle n'est pas spécifique car faisant partie du tableau de l'HHM.
 - * Acidose hyperchlorémique : elle est évocatrice car les hypercalcémies s'accompagnent habituellement d'une alcalose hypochlorémique.
- Les signes osseux d'HPT sont très inconstants à l'heure actuelle, car le diagnostic est souvent précoce.
- Les signes cliniques sont rares : douleurs osseuses prédominant au rachis et au bassin d'horaire mécanique, fractures vertébrales ou extra-vertébrales, tuméfaction osseuse palpable.
- Les signes biologiques traduisent l'augmentation secondaire (à l'hyper-résorption osseuse) de l'ostéof ormation : augmentation des phosphatases alcalines.
- Les signes radiographiques sont plus fréquents (non indispensables au diagnostic).
 - * Ostéopénie avec hypertransparence osseuse diffuse avec parfois tassements vertébraux.
 - * Aspect microgéodique, granuleux du crâne.
 - * Aspect grillagé des phalanges et des métacarpiens avec amincissement des corticales.
 - * Images de résorption sous-périostée avec encoches sur la face externe des corticales des phalanges des mains prédominant au bord radial.
 - * Résorption des houppes phalangiennes.
 - * Érosions sous-chondrales : sacro-iliaques, acromio-claviculaires, symphyse pubienne.
 - * Ostéite fibrokystique de von Recklinghausen (très rare actuellement) se traduisant par des géodes des os longs et des tumeurs brunes (os longs, phalanges, crâne) réalisant une ostéolyse avec cloisons de refend soufflant la corticale sans la rompre.
 - * Disparition de la lamina dura péri-dentaire.
- Les examens biologiques :
 - * La PTH 1-84 est le plus souvent augmentée ce qui permet d'affirmer le diagnostic.
 - * Dans certains cas, la PTH 1-84 est dans les valeurs hautes de la normale, ce qui, en soit, est anormal car traduisant l'absence de freination de la sécrétion de PTH par l'hypercalcémie. Dans ces cas, les autres examens montrent les résultats suivants : hypercalciurie modérée (moins importante que ne le voudrait le taux de la calcémie) ; augmentation de l'AMP cyclique néphrogénique (l'AMPc est le 2^e message intracellulaire de la PTH, rarement utilisé actuellement) ; diminution du taux de réabsorption tubulaire du phosphore ; augmentation du 1,25 OH₂ vit D ; surtout le caractère non freinable de la sécrétion de PTH après un test de charge calcique per os.

b) Diagnostic étiologique de l'HPT primaire

- On peut tenter de visualiser en préopératoire l'adénome ou l'hyperplasie des parathyroïdes.
- Il existe une corrélation entre la taille de l'adénome et l'importance de l'hypercalcémie : l'adénome est donc d'autant plus difficile qu'il s'agit de formes peu sévères et asymptomatiques.

- La localisation préopératoire de la lésion parathyroïdienne dépend en première intention de l'échographie cervicale qui doit être effectuée par un radiologue très expérimenté dans ce domaine.
- Il faut penser aux ectopies parathyroïdiennes qui sont présentes dans 5 % des cas. Si l'échographie est négative, on peut faire appel à la tomодensitométrie cervico-thoracique et/ou à la scintigraphie au sestamibi (MIBI marqué au technétium 99 m) réalisée soit seule (simple marquage), soit en association avec une scintigraphie thyroïdienne (I123 ou TcO499m) avec soustraction de l'activité thyroïdienne. Ces examens deviennent indispensables en cas de cervicotomie exploratrice négative (notamment pour les adénomes médiastinaux).
- Le cancer parathyroïdien peut être suspecté devant une HPT primaire avec hypercalcémie sévère, une tuméfaction cervicale cliniquement palpable et sera affirmé par l'étude histologique systématique de la tumeur parathyroïdienne.
- L'HPT primaire peut s'intégrer dans le cadre d'une NEM qu'il faut suspecter surtout chez les sujets âgés de moins de 40 ans et en cas d'antécédents familiaux :
 - * NEM 1 (1 %) : avec tumeur pancréatique (le plus souvent gastrinome), adénome hypophysaire (à prolactine ou à GH), parfois adénome surrénalien.
 - * NEM 2A (1 %) : avec cancer médullaire de la thyroïde et/ou phéochromocytome.

2. Hypercalcémies malignes (HCAM)

a) Le diagnostic du type de l'HCAM

- Typiquement, il existe deux tableaux bien distincts d'HCAM :
- L'hypercalcémie humorale maligne (HHM) sans métastase osseuse.
 - * Biologiquement : hypercalcémie, hypophosphorémie, alcalose hypochlorémique, PTH 1-84 effondrée, PTHrp très augmentée, baisse du 1,25 (OH)₂ vitamine D.
 - * Radiographies et scintigraphie osseuse normales.
- L'HCAM avec métastases ostéolytiques.
 - * Biologiquement : hypercalcémie, phospho-rémie normale, alcalose hypochlorémique, PTH 1-84 effondré, PTHrp normale, baisse du 1,25 (OH)₂ vitamine D.
 - * Radiographies montrant des lésions ostéo-lytiques et scintigraphie osseuse montrant des métastases hyperfixantes (inconstamment dans le MM).
- En fait, il existe des HCAM ne pouvant être classées dans ces deux formes :
 - * HCAM ayant à la fois une augmentation du taux sérique de PTHrp et des métastases ostéolytiques.
 - * HCAM liées à une élévation importante du 1,25 (OH)₂ vitamine D : certains lymphomes malins.

b) Le diagnostic du type de cancer

- En majorité (plus de 60 %) les HCAM sont dues aux 4 types de cancers suivants : sein, broncho-pulmonaire, ORL (larynx, pharynx, cavité buccale, etc.), myélome multiple.
- Les autres cancers sont :
 - * Cancers solides avec métastases ostéolytiques : thyroïde, rein, tube digestif, etc.
 - * HHM : voies urinaires (vessie), génital (ovaire, utérus), etc.
 - * Hémopathies malignes : LNH, maladie de Hodgkin, leucémies aiguës, leucémie à lymphocytes T de l'adulte.

3. Hypervitaminose D

- Elle est liée à la prise de vitamine D à titre thérapeutique (parfois automédication), parfois en excès, mais parfois à posologie normale (susceptibilité individuelle). Il y a souvent une prise concomitante de calcium.
- Le diagnostic repose sur :
 - La notion de prise de vitamine D (Stérogyl, Dedrogyl, Un-Alpha, Rocaltrol, nombreuses spécialités pharmaceutiques).
 - Absence de signes osseux.

- Biologie : hypercalcémie, phosphorémie normale ou augmentée, hypercalciurie, PTH 1-84 diminuée.
- Le diagnostic est affirmé par le dosage du 25 OH vitamine D sérique qui est augmenté.

4. Ostéose thyroïdienne

- Elle est caractérisée par une ostéopénie par hyperrésorption ostéoclastique (haut niveau de remodelage osseux) et survient le plus souvent chez des sujets âgés.
- Les signes habituels d'hyperthyroïdie sont souvent frustes.
- L'hypercalcémie y est rare mais possible : tableau « d'ostéoporose » avec hypercalcémie, phosphorémie normale, hypercalciurie, augmentation des phosphatases alcalines.
- Le diagnostic est affirmé par les dosages hormonaux : effondrement de la TSH, augmentation de la T3L et de la T4L.

5. Sarcoïdose

- Il faut savoir y penser et en rechercher les signes sur la radiographie thoracique, une TDM thoracique au besoin.
- La phosphorémie est normale et la calciurie est très augmentée.
- Le taux sérique de la 1,25 (OH)₂ vit D est augmenté.
- L'hypercalcémie peut être déclenchée par la prise de vitamine D.

6. Hypercalcémie familiale bénigne hypercalciurique (syndrome de Marx)

- Affection héréditaire à transmission auto-somique dominante. C'est la forme hétérozygote de la très rare hyperparathyroïdie sévère néonatale.
- Le tableau biologique est celui d'une HPT avec hypercalcémie bien tolérée, hypophosphorémie, PTH 1-84 normale ou légèrement augmentée.
- Sa caractéristique est l'existence d'une calciurie basse en l'absence d'insuffisance rénale.

7. Autres étiologies des hypercalcémies

- Hypercalcémies iatrogènes (en dehors de la vitamine D) : vitamine A (et isotrétinoïde), diurétiques thiazidiques (pouvant révéler une HPT), lithium (10 % des sujets traités), automédication par de fortes doses d'antiacides.
- Syndrome des buveurs de lait et d'alcalins.
- Immobilisation prolongée chez des sujets en croissance ou atteints d'une affection osseuse avec turn over osseux très élevé (maladie de Paget).
- Hyperparathyroïdie tertiaire : hypersécrétion autonomisée de PTH liée à une hyperplasie ou plus rarement à un adénome parathyroïdien.
- Causes endocriniennes exceptionnelles : insuffisance surrénalienne aiguë, phéochromocytome.
- Autres granulomatoses : tuberculose, beryllose, histoplasiose, etc.

TRAITEMENT DES HYPERCALCÉMIES

A/Moyens thérapeutiques

1. Corrections des désordres hydroélectrolytiques

- La correction ou la prévention d'une hypovolémie constitue un premier temps essentiel et obligatoire du traitement des hypercalcémies.
- La prévention (hypercalcémies modérées) passe par l'administration de boissons abondantes.
- Dans les hypercalcémies symptomatiques avec déshydratation, la réhydratation hydrosodée par voie intraveineuse (IV) est indispensable et urgente. Elle permet de corriger l'hypovolémie et de rompre le cercle vicieux généré par celle-ci (lié à l'augmentation de la réabsorption

- tubulaire du sodium et du calcium) : en conséquence, la calcémie diminue de 10 à 20 mg/l.
- Cette réhydratation permet de faire régresser l'insuffisance rénale fonctionnelle.
 - Modalités pratiques :
 - mise en place d'une bonne voie d'abord intraveineuse (périphérique ou centrale selon les cas),
 - perfusion intraveineuse de 3 litres de sérum physiologique (NaCl 9 g/l) jusqu'à normalisation de la calcémie.
 - Les apports de potassium, sous forme de KCl, sont à adapter à la kaliémie de départ (2 g/l si kaliémie normale) et surtout lors de l'évolution.
 - Un apport de magnésium peut être nécessaire.
 - Cette réhydratation IV expose à la surcharge volémique (œdème pulmonaire d'autant plus que le sujet est âgé et qu'il existe une cardio-pathie) et à l'hypernatrémie (pouvant entraîner une confusion, des troubles de vigilance).
 - D'où l'importance de la surveillance de l'évolution :
 - état d'hydratation,
 - conscience,
 - PA,
 - FC,
 - état cardio-pulmonaire,
 - pression veineuse centrale dans les cas les plus graves,
 - diurèse,
 - ionogramme sanguin, urée et créatininémie.

2. Traitements hypocalcémiantes symptomatiques

a) Le régime pauvre en calcium n'a d'intérêt que dans les hypercalcémies modérées, et au long cours

b) Les bisphosphonates

- Ces analogues du pyrophosphate inhibent, par un mécanisme d'action cellulaire, les hyper-résorptions osseuses, quel que soit leur mécanisme.
- Leur absorption digestive est faible et leur utilisation comme traitement curatif des hypercalcémies fait appel aux formes IV.
- Ils s'incorporent rapidement à l'os. L'inhibition de la résorption osseuse dépendante des ostéoclastes semble impliquer l'ostéoblaste qui, au contact du bisphosphonate, sécrète un facteur inhibiteur de l'ostéoclaste.
- Les bisphosphonates n'ont pas d'action sur la réabsorption tubulaire du calcium et ne peuvent pas corriger totalement certaines HHM où le facteur rénal est important.
- Dans le traitement curatif de l'hypercalcémie on dispose de :
 - * Du clodronate (Clastoban) IV : 300 mg/jour x 5 jours de suite. Perfusion IV lente sur 4 heures dans 500 ml de sérum physiologique. Néanmoins, l'utilisation du clodronate nécessite d'avoir auparavant normalisé la fonction rénale.
 - * Plus volontiers du pamidronate (Aredia) IV : 30 à 90 mg (en fonction de la sévérité de l'hypercalcémie) en une seule perfusion IV lente sur 4 heures dans 500 ml sérum physiologique ; utilisable quelle que soit la situation.
- Après perfusion IV du bisphosphonate, il y a normalisation de la calcémie dans près de 90 % des HCAM. Mais il existe un délai d'action de 1 à 3 jours et la calcémie se normalise dans un délai de 4 à 7 jours.
- L'effet hypocalcémiant persiste au moins 3 à 5 semaines.
- Un relais per os préventif de la récurrence des HCAM peut être pris par Clastoban 400 mg : 4 à 8 gélules par jour (1 600 à 3 200 mg/j).

c) La calcitonine

- Elle inhibe la résorption osseuse, par action directe sur l'ostéoclaste, mais agit aussi sur le

rein par un effet natriurétique et calciurétique.

- Elle a l'avantage d'une action hypocalcémiante très rapide apparaissant dès les premières heures du traitement.
- Mais, dans les HCAM, il existe fréquemment un phénomène d'échappement au bout de 3 à 5 jours de traitement.
- Dans le traitement curatif de l'hypercalcémie sévère, on peut débiter la calcitonine quelle que soit la fonction rénale. Il faut utiliser de fortes doses, réparties sur le nycthémère, et par voie IV : Calsyn 400 unités/24 heures, en IV continu dans les perfusions.
- Dans des hypercalcémies plus modérées, on peut utiliser une voie SC : Cibacalcine 0,5 mg x 2 ou 3/jour.

d) *Les corticoïdes*

Ils inhibent l'absorption intestinale du calcium : efficacité importante dans l'hypervitaminose D et la sarcoïdose.

e) *Les autres traitements*

- L'épuration extra-rénale permet, grâce à l'utilisation de bains sans calcium, une normalisation rapide de la calcémie. On l'utilise de manière exceptionnelle en cas d'hypercalcémie maligne majeure avec insuffisance rénale organique.
- La diurèse forcée au furosémide (fortes doses) est une technique de maniement délicate (compensations heure par heure, surveillance de la PVC) qui ne se conçoit qu'en service de réanimation. Elle est de moins en moins effectuée, uniquement dans des hypercalcémies très sévères.

3. Traitements étiologiques

- Seul un traitement étiologique efficace permet la régression définitive de l'hypercalcémie. Il est d'autant plus urgent que l'hypercalcémie est sévère.
- Dans les HCAM, la possibilité d'effectuer un traitement anticancéreux efficace est très variable. Elle dépend : du stade évolutif du cancer, du stade d'extension du cancer (intérêt des HHM sans métastases) et du type histologique du cancer. Les différents traitements antitumoraux peuvent parfois être associés : chimiothérapie anticancéreuse, radiothérapie, chirurgie d'exérèse carcinologique. Mais il n'est pas rare que l'hypercalcémie apparaisse à la phase terminale d'un cancer au-dessus de toute ressource thérapeutique.
- Dans l'hyperparathyroïdie primaire, le traitement radical repose sur l'exérèse chirurgicale de l'adénome. Cette chirurgie, confiée à un opérateur expérimenté, débute par une cervicotomie exploratrice qui précise la cause et vérifie toutes les parathyroïdes. On effectue l'exérèse d'un adénome. En cas d'hyperplasie, on effectue une parathyroïdectomie subtotale. Il y a un risque d'hypocalcémie en postopératoire immédiat : surveillance clinique et biologique, traitement par gluconate de calcium IV. La surveillance ultérieure pourra déceler une récurrence.
- Dans les autres étiologies :
 - Hypercalcémies iatrogènes : arrêt de la thérapeutique responsable.
 - Sarcoïdose : corticothérapie.
 - Traitement d'une hyperthyroïdie.

B/Indications thérapeutiques

Elles dépendent de la gravité de l'hypercalcémie, de son étiologie et du pronostic vital prévisible.

1. Hypercalcémie sévère

- Il s'agit en règle générale d'une HCAM, parfois d'une hyperparathyroïdie primaire ou d'une autre cause.
- On distingue deux grandes situations :

HYPERCALCÉMIES : ÉTIOLOGIES

<ul style="list-style-type: none"> - Hyperparathyroïdie primaire - Myélome multiple, lymphomes avec ostéolyse - Métastases ostéolytiques cancers solides - Hypercalcémie humorale maligne (PTH-rp) - Hypervitaminose D - Ostéose thyroïdienne (hyperthyroïdie) - Sarcoïdose - Diurétiques thiazidiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de Burnett (lait, alcalins) - Vitamine A, lithium - Immobilisation prolongée (Paget, adolescent) - Hyperparathyroïdie tertiaire - Tuberculose et autres granulomatoses - Insuffisance surrénalienne aiguë - Phéochromocytome - H. familiale bénigne hypocalciurique (Marx)
--	--

* L'hypercalcémie survient lors de l'évolution terminale d'un cancer dont le pronostic est fatal à court terme. L'attitude thérapeutique ne peut être systématisée.

* L'hypercalcémie survient chez un patient ayant une espérance de vie suffisante. Il s'agit alors d'une grande urgence thérapeutique.

- Le traitement associe en urgence :

* L'hospitalisation en milieu spécialisé, souvent de soins intensifs. Mise en place des diverses mesures : voie d'abord veineuse périphérique ou centrale, si besoin sonde gastrique, sonde vésicale, surveillance scopique si nécessaire, etc.

* Réhydratation hydrosodée, apports potassiques, traitement de l'insuffisance rénale.

* Traitement hypocalcémiant. Dans la quasi-totalité des cas, l'hypercalcémie est principalement due à l'hyperrésorption osseuse : association d'un traitement par calcitonine (qui sera poursuivi 3 à 4 jours) et d'un bisphosphonate par le pamidronate 90 mg IV (une seule perfusion).

* Surveillance : clinique (QS), biologique toutes les 12 heures (parfois moins au début) : calcémie, phosphorémie, natrémie, kaliémie, bicarbonates, urée, créatininémie.

* Le traitement étiologique doit être effectué dès que possible.

2. Hypercalcémies symptomatiques d'intensité moyenne.

- L'hospitalisation et la réhydratation hydrosodée sont toujours nécessaires.

- Selon l'étiologie :

* Hypercalcémies malignes : bisphosphonates IV (pamidronate 30 à 60 mg).

* Hyperparathyroïdie : calcitonine SC.

* Hypervitaminose D et sarcoïdose : corticoïdes.

- Le traitement étiologique s'impose toujours : arrêt d'un médicament responsable, chimiothérapie anticancéreuse, chirurgie parathyroïdienne après normalisation de la calcémie.

3. Hypercalcémies bien tolérées avec calcémie inférieure à 3 mmol/l.

- Devant une hypercalcémie modérée et bien tolérée, nous sortons du cadre de l'urgence.

- Les principales mesures symptomatiques sont : hydratation per os, régime pauvre en calcium.

- S'il existe des symptômes liés à une hyperrésorption osseuse : traitement par calcitonine ou bisphosphonate IV (à dose modérée) ou per os.

- Dans les formes iatrogènes, le traitement responsable doit être arrêté.

- Le principal problème d'intérêt est celui du traitement étiologique d'une HPT primaire. La chirurgie apparaît nécessaire chez le sujet âgés de moins de 50 ans ou dès qu'il existe des symptômes ou devant une lithiase rénale ou encore en cas d'ostéoporose. Mais l'abstention chirurgicale est possible chez un sujet âgé de plus de 50 ans, ayant une hypercalcémie modérée (< 3 mmol/l), stable et asymptomatique et chez lequel une surveillance est possible. ■

POINTS FORTS

- **Hypercalcémie** : calcémie (corrigeée si hypoalbuminémie) > 2,63 mmol/l (105 mg/l).
- **Trois mécanismes** :
 - augmentation de la résorption osseuse,
 - diminution de l'excrétion rénale,
 - augmentation de l'absorption digestive.
- **Trois étiologies principales** :
 - hyperparathyroïdie primaire,
 - hypercalcémie maligne par métastases ostéolytiques ou myélome,
 - hypercalcémie humorale maligne (HHM) par sécrétion de PTH-rp.
- **Fréquence des hypercalcémies asymptomatiques liées à une hyperparathyroïdie primaire.**
- **Tolérance clinique** fonction du degré d'hypercalcémie (bien tolérée si < 3 mmol/l), de la rapidité d'installation et d'aggravation de l'hypercalcémie (chronique = mieux tolérée).
- **Symptomatologie polymorphe et peu spécifique** : asthénie, anorexie, nausées, constipation, douleurs abdominales, polyuro-polidipsie, déshydratation, fatigabilité musculaire, syndrome confusionnel, troubles psychiatriques.
- **Crise aiguë hypercalcémique (met en jeu le pronostic vital)** : vomissements, déshydratation, hypotension, insuffisance rénale, troubles de vigilance, hyperexcitabilité ventriculaire (ECG).
- **La PTH 1-84 est l'examen clé pour le diagnostic**
 - **Hyperparathyroïdie primitive** : hypophosphorémie, acidose hyperchlorémique, augmentation PTH 1-84.
 - **Ostéolyse maligne** : phosphorémie normale, lésions ostéolytiques, PTH 1-84 effondrée.
- **HHM** : hypophosphorémie, PTH 1-84 effondrée, augmentation de la PTH-rp sérique.
- **Hypercalcémie symptomatique** : urgence thérapeutique. Réhydratation hydrosodée par voie IV : premier temps du traitement. Hypercalcémies malignes nécessitant un traitement anti-ostéoclastique par un bisphosphonate IV.
- **Traitement étiologique indispensable** : cervicotomie en cas d'hyperPTH primitive, traitement d'un cancer (si possible), arrêt des médicaments (vitamine D) si iatrogène...

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

ENDOCRINOLOGIE MÉTABOLISME

Hyperthyroïdie

11-246

Dr Gérard RAVEROT
Ancien Interne des Hôpitaux

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Hyperthyroïdie

Objectifs :

- Diagnostiquer une hyperthyroïdie.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

- L'hyperthyroïdie est définie par l'augmentation de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes (T3 et T4) endogènes. Elle est due à l'hypersécrétion par la glande thyroïde qui n'obéit plus à la régulation normale et n'est plus freinable. Cette définition exclut d'emblée les thyrotoxicoses iatrogène et factice liées à la prise d'hormones thyroïdiennes.
- Il est essentiel de différencier le tableau de thyrotoxicose, ensemble de manifestations cliniques et biologiques communes à toutes les étiologies, du tableau de cardiomyopathie représentant les complications cardiaques de la thyrotoxicose.
- La clinique donne souvent une orientation étiologique que confirmeront des examens adaptés et discriminatifs.
- Enfin, il faut garder à l'esprit qu'une surcharge iodée, souvent non apparente, peut induire une hyperthyroïdie réalisant le tableau typique de diverses étiologies (Basedow, adénome toxique, goitre hétéromultinodulaire toxique).

PHYSIOPATHOLOGIE

Les différents signes cliniques et biologiques du tableau de thyrotoxicose sont directement en rapport avec l'hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes.

A/Effets cardio-vasculaires

- Action inotrope et chronotrope positive de T3 et T4 sur le myocarde.
- Potentialisation des effets des catécholamines au niveau du myocarde : tachycardie.
- Augmentation de la vitesse circulatoire.
- Augmentation périphérique de la consommation d'oxygène entraînant une augmentation du travail cardiaque.
- Vasodilatation capillaire et périphérique avec augmentation du retour veineux.

B/Effets métaboliques et endocriniens

1. Métabolisme glucidique

- Une intolérance au glucose est souvent observée.
- Augmentation de l'absorption digestive du glucose, augmentation de la glycolyse hépatique et de la néoglucogenèse, diminution de la demi-vie de l'insuline.

2. Métabolisme lipidique

- L'augmentation du catabolisme prime sur celle de la synthèse.
- Hypocholestérolémie et augmentation des acides gras libres plasmatiques sont classiques.

3. Métabolisme protidique

- L'augmentation du catabolisme domine et entraîne une fonte musculaire.
- Diminution de l'albumine plasmatique.

4. Atteinte de la fonction gonadique

- La perte de la libido est possible chez les deux sexes.
- L'hyperthyroïdie s'associe à une augmentation de la synthèse de la protéine de transport des stéroïdes sexuels, la Shbg (*Sex hormone binding globuline*).
- Cette augmentation de Shbg est responsable d'une diminution des taux de testostérone libre et d'une augmentation relative de l'œstradiolémie libre (moins d'affinité pour la Shbg).
- De plus, on note une augmentation de la conversion périphérique d'androgènes en estradiol avec augmentation du rapport estradiol/testostérone libre.
- Cliniquement, ces modifications du profil hormonal peuvent être responsables, chez la femme, d'une spanioménorrhée et, chez l'homme, d'une gynécomastie.

5. Métabolisme hydrominéral

- Augmentation de la perfusion rénale, de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire.
- Polyurie de mécanisme mal précisé.

6. Métabolisme phosphocalcique

- Augmentation de la résorption osseuse entraînant une ostéopénie, une hypercalcémie modérée, une hypercalciurie et une augmentation des phosphatases alcalines.
- La PTH est normale ou légèrement diminuée.
- La phosphorémie est normale.
- Absorptions digestives du calcium, PTH et 1-25 dihydrocholecalciferol sont diminuées.

C/Atteinte hépatique

Une augmentation des transaminases, des gamma-GT, des phosphatases alcalines, voire de la bilirubine est rare, traduisant l'existence d'une hépatite (nécrose hépatocellulaire modérée à la biopsie hépatique).

D/Atteinte hématopoïétique

1. Lignée blanche

- Leucopénie et neutropénie modérées ou patentes (rarement) peuvent être observées dans l'hyperthyroïdie.
- Une lymphocytose relative est notée dans la maladie de Basedow.

2. Lignée rouge

- Augmentation du nombre des hématies et baisse du volume globulaire sont habituelles dans l'hyperthyroïdie.
- Trois types d'anémie sont retrouvés :
 - Anémie microcytaire sidéropénique.
 - Anémie normochrome normocytaire (forme prolongée).
 - Anémie normochrome macrocytaire (association possible d'une anémie réfractaire au Basedow).

DIAGNOSTIC DE THYROTOXICOSE

A/Le diagnostic doit être évoqué sur la clinique

1. Manifestations générales

a) Asthénie

b) Amaigrissement :

Il est quasi constant, rapide et massif, contrastant avec une polyphagie.

c) Hyperthermie modérée.

d) Thermophobie

Moiteur des mains, augmentation de la température cutanée, placards érythémateux et polydipsie récente, diurne et parfois nocturne.

2. Troubles cardiaques

a) Tachycardie :

- Sinusale, permanente, augmentée par l'effort et les émotions, quasi constante.
- Le pouls est ample, il peut exister un thrill à la base du cou et des souffles continus ou systoliques.
- Érétisme cardiaque avec éclat des bruits du cœur (B1 intense, B2 dédoublé), parfois souffle systolique éjectionnel.

b) Cardiothyroïse :

- Crises de tachycardie sinusale, flutter, fibrillation auriculaire, tachyarythmie complète sont possibles au même titre que extrasystoles ou tachycardie paroxystique.
- L'insuffisance cardiaque est plus volontiers observée chez le sujet âgé, porteur d'une cardiopathie sous-jacente et/ou d'un trouble du rythme (fibrillation auriculaire).
- Quelques arguments permettent de s'orienter vers une cardiothyroïse devant cette insuffisance cardiaque globale : chaleur et moiteur de la peau, pouls ample, débit cardiaque et vitesse circulatoire conservés ou augmentés, enfin et surtout résistance au traitement digitalodurétique.
- L'insuffisance coronarienne peut être démasquée ou aggravée par la thyrotoxicose.

NB : la cardiothyroïse constitue une complication de l'hyperthyroïdie et doit être distinguée des signes simples d'hyperthyroïdie.

3. Troubles musculaires

- Fatigabilité à l'effort avec atteinte des racines des membres.
- Myasthénie proximale (signe du tabouret) avec fonte musculaire parfois spectaculaire au niveau scapulaire (sujet âgé).

4. Troubles neuropsychiatriques

- Tremblements, des extrémités le plus souvent, rarement généralisé, régulier, permanent.
- Émotivité, instabilité, nervosité, insomnie, agressivité, agitation psychomotrice.
- Des états confusionnels : maniaque, mélancolique, délirant peuvent être observés.

5. Autres signes moins caractéristiques

- Diarrhée ou amélioration d'une constipation.

- Aménorrhée.
- Gynécomastie.
- Chute des cheveux.

NB : Le syndrome de thyrotoxicose ne comporte pas d'élément oculaire (tout au plus une rétraction palpébrale très modérée responsable de l'éclat du regard et de l'élargissement de la fente palpébrale. Ces signes ne sont pas à confondre avec ceux de l'ophtalmopathie basedowienne).

B/Formes cliniques de thyrotoxicose

1. Formes aiguës

- Crise aiguë thyrotoxique : tachycardie extrême, fièvre à 40 °C, diarrhée, vomissements, agitation, voire délire, amaigrissement massif.
- Forme apathique : souvent chez le sujet âgé, avec fonte musculaire, prostration et anorexie.

2. Formes paucisymptomatiques

a) *Sans amaigrissement*

Avec parfois prise de poids paradoxale (la boulimie prenant le pas sur l'augmentation du catabolisme), surtout chez la femme jeune.

b) *Sans tachycardie*

En raison d'une pathologie cardio-vasculaire sous-jacente (pouls lent, bloc), d'un traitement associé (bêtabloquant) ou au début de l'affection.

c) *Se résumant à une diarrhée, un amaigrissement, une asthénie musculaire.*

d) *À part*

Les formes frustes où les signes cliniques du tableau de thyrotoxicose sont présents a minima surtout chez le sujet âgé ; le bilan biologique permettra le diagnostic.

3. Formes selon le terrain

a) *La femme*

- Elle présente souvent un tableau typique, dans le cadre d'une maladie de Basedow, les événements de la vie génitale pouvant en faciliter la survenue : puberté, ménopause, grossesse.
- Au cours de la grossesse, aggravation de la thyrotoxicose et fausse couche sont possibles.

b) *L'homme*

Il est moins souvent en cause (20 %) mais avec un tableau plus marqué : diarrhée, fonte musculaire.

c) *Le vieillard*

- Il présente souvent une forme dissociée à type de cardiomyopathie, de cachexie ou d'atteinte neuromusculaire.
- Il faut y penser systématiquement devant ces signes.

d) *L'enfant*

Il présente un tableau classique où troubles du caractère, agitation psychomotrice et accélération de la croissance staturale sont à noter.

C/Le diagnostic est affirmé sur le bilan biologique

1. Dosages hormonaux radio-immunologiques

a) Thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3) totales

- Pas toujours suffisantes en raison des variations de la *thyroxin binding globulin* (TBG) : grossesse, estroprogestatifs, etc.
- Le dosage de la TBG est rarement indiqué.

b) T3 libre et T4 libre

- Reflet réel des formes actives.
- Le dosage de la T3 libre a surtout un intérêt en cas de problème de conversion périphérique de la T4 en T3. En effet, la thyroïde sécrète plus de T4 que de T3 mais en périphérie, la T4 se convertit en T3 qui est la véritable hormone active.
- L'amiodarone perturbe cette conversion de telle sorte que le bilan thyroïdien normal sous amiodarone associe une TSH normale, une T4 libre augmentée et une T3 libre diminuée. Avec l'amiodarone, une simple augmentation de la T4 libre ne suffit donc pas à évoquer une hyperthyroïdie (il faut exiger en plus une élévation de la T3 libre et une diminution de la TSH pour évoquer l'hyperthyroïdie dans ce cas).
- Le dosage de T3 libre permet également de dépister précocement le passage d'un adénome prétoxique euthyroïdien en un adénome toxique avec hyperthyroïdie.

c) Dosage ultrasensible de la TSH

Le dosage ultrasensible de la TSH différenciant hyper-, eu- et hypothyroïdie dispense du test au TRH.

d) Signes associés

- Hypocholestérolémie (si l'on connaît un chiffre de référence), hypercalcémie, diminution de la tolérance au glucose.
- SHBG augmentée, bon marqueur biologique de l'hyperthyroïdie, utile dans les formes frustes.
- Leuconeutropénie (à ne pas confondre avec celle pouvant être induite par les antithyroïdiens de synthèse).
- Glycémie à jeun parfois pathologique.

2. Autres examens paracliniques

Ils seront demandés en fonction de l'orientation étiologique fournie par l'examen clinique : anticorps antirécepteurs de la TSH, anti TPO ou anti- thyroglobuline, scintigraphie, iodémie, iodurie, thyroglobuline, etc.

D/Diagnostic différentiel

- L'ensemble du tableau de thyrotoxicose peut faire discuter de nombreux diagnostics.
- Le phéochromocytome peut réaliser un tableau proche, la biologie tranchera.
- Les fausses hyperthyroïdies (grossesse, pilule) seront démasquées par le dosage des formes libres des hormones thyroïdiennes ou de la TSHus.
- L'élévation des hormones thyroïdiennes plasmatiques, en l'absence de thyrotoxicose clinique, devra faire discuter une résistance périphérique à leur action.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Un tableau de thyrotoxicose impose un bilan clinique, biologique, voire isotopique et immuno-logique pour déterminer la cause de l'hyperthyroïdie.

A/Maladie de Basedow

- Cause la plus fréquente des hyperthyroïdies (1 à 2 % de la population générale).
- Correspond à un hyperfonctionnement thyroïdien diffus de nature auto-immunitaire.

1. Physiopathogénie

Stimulation excessive de la thyroïde indépendante de l'antéhypophyse, de nature auto-immune.

a) *Désordres immunitaires*

- Anticorps antirécepteurs de la TSH, ayant une action stimulante, les TSI (*thyroid stimulating Ig*) refléteraient l'évolutivité de la maladie et seraient impliqués dans l'ophtalmopathie. Il existe aussi des anticorps bloquants.
- Anticorps antithyroperoxydase (TPO) et antithyroglobuline : inconstants et à taux faibles ; seraient impliqués, avec la thyroglobuline, dans l'ophtalmopathie.
- Le rôle de complexes immuns et de l'immunité cellulaire est moins bien connu.
- L'apparition de ces autoanticorps semble liée à un déficit de la fonction suppressive des lymphocytes T.
- Une infiltration lymphocytaire est observée au niveau de la thyroïde, des muscles oculaires et de la région pré-tibiale (myxœdème pré-tibial).
- Association à d'autres maladies auto-immunes : Biermer, Addison, diabète insulino-dépendant, polyarthrite rhumatoïde, lupus, Horton, vitiligo, anémie hémolytique, purpura thrombopénique.

b) *Terrain génétique*

- La notion familiale est bien connue, de même que la prédominance féminine.
- Fréquence plus importante des antigènes B8 et DR3 du système HLA.

c) *Stress*

- Il pourrait modifier la réponse immunitaire par le biais de l'hypercortisolisme.

2. Forme caractéristique

- Elle se présente cliniquement par l'association très fréquente d'un goitre et de signes oculaires avec, plus rarement, présence d'un myxœdème pré-tibial.
- De début brutal ou plus progressif, parfois marqué par un traumatisme affectif, le plus souvent chez la femme jeune (sex ratio F/H = 10).

a) *Le goitre*

Diffus, élastique, homogène, symétrique, non douloureux, vasculaire : thrill et souffle (continu ou systolique) peuvent être perçus. Le volume du goitre peut varier, notamment en fonction du cycle menstruel.

b) *Signes oculaires :*

- L'examen clinique (par l'endocrinologue et l'ophtalmologue) est complété par un scanner orbitaire, au besoin répété selon l'évolution de l'exophtalmie.
- Signes palpébro-rétractiles (infiltration du releveur de la paupière supérieure) :
 - * Rétraction des paupières supérieures avec éclat du regard et apparition du limbe sus-cornéen.
 - * Asynergie occulo-palpébrale dans le regard vers le bas avec augmentation du limbe sus-cornéen.
 - * Rareté du clignement.
- L'exophtalmie.
 - * Bilatérale, axiale, réductible, indolore, parfois asymétrique.

- * Présente dans 85 % des cas.
- * Causée par l'infiltration des muscles et de la graisse périorbitaire.
- * Mesurable par l'exophtalmomètre de Hertel (> 19 mm).
- * Elle peut évoluer de façon indépendante de la thyrotoxicose, justifiant un examen clinique soigneux et répété ; elle peut aussi la précéder, l'accompagner, la suivre et persister après sa guérison.
- * L'exophtalmie est parfois sévère avec étirement du nerf optique visible sur le scanner orbitaire (thérapeutique urgente pour éviter la cécité).
- * Plus ou moins associée à un œdème palpébral supérieur et inférieur.
- Brûlures oculaires, larmoiement, photophobie faisant craindre une ulcération cornéenne à rechercher systématiquement par un examen à la lampe à fente.
- D'autres signes sont possibles : hyperpigmentation des paupières, défaut de convergence des globes, diplopie (appréciée par le test de Lancaster).

c) Myxœdème pré tibial :

- Il est beaucoup plus rare.
- Les lésions, initialement érythémateuses, puis en « pelure d'orange », sont observées au niveau de la crête tibiale. Il peut exceptionnellement devenir extensif.

d) Autres signes :

- Une acropathie, avec épaissement des doigts et des orteils, est exceptionnelle au même titre que l'hippocratisme digital.
- À côté de cette forme typique, de nombreuses formes cliniques existent.

3. Formes cliniques

a) Selon le terrain

- Si l'homme est rarement atteint, les signes oculaires y sont plus graves. Une gynécomastie est fréquemment retrouvée (30 % des cas).
- Une prise de poids paradoxale est observable chez l'adolescente et la jeune femme.
- L'enfant peut présenter une maladie de Basedow, comme le nouveau-né de mère basedowienne (passage placentaire des TSI).
- Décompensation au début ou en fin de grossesse d'une maladie de Basedow.
- Association à d'autres maladies auto-immunes.
- Survenue sur un goitre préexistant réalisant le « goitre basedowifié ».

b) Formes incomplètes

Les signes oculaires peuvent être isolés sans goitre, voire sans thyrotoxicose clinique ou biologique (test à la TRH bloquée). Ils peuvent précéder, accompagner ou suivre le tableau typique, voire évoluer pour leur propre compte.

c) Formes compliquées

- Crise aiguë thyrotoxique, spontanée ou provoquée par un stress quelconque physique ou psychique ou par le traitement (chirurgie ou iode radioactif sans préparation médicale préalable).
- L'exophtalmie maligne est une complication grave, mettant en jeu le pronostic visuel. Plusieurs signes cliniques sont évocateurs :
 - * Signes fonctionnels : larmoiement, photophobie, gêne oculaire, douleur, diplopie.
 - * Signes physiques : exophtalmie extrême avec protrusion supérieure à 25 mm (voir subluxation de l'œil) irréductible, inoclusion palpébrale, œdème palpébral dur et douloureux, avec chemosis, paralysies oculaires partielles ou totales.
 - * Complications : ulcère de cornée, névrite optique rétrobulbaire, fonte purulente de l'œil.

d) Hashitoxicosis

Forme clinique de la maladie de Basedow avec thyrotoxicose initiale (anticorps antirécepteurs de la TSH positifs, anticorps antithyroperoxydase à titre très élevé, goitre dont la fixation est augmentée), puis hypothyroïdie définitive.

e) Goitre basedowifié

Le processus immunitaire survient sur un goitre préexistant.

f) Iode-Basedow

La maladie de Basedow survient après une surcharge en iode.

4. Examens complémentaires

- L'élévation des anticorps antirécepteurs de la TSH est un argument biologique majeur.
- Les anticorps antithyroperoxydase et antithyroglobuline sont souvent positifs mais non spécifiques de la maladie de Basedow.
- La scintigraphie, non obligatoire dans une forme typique, montre :
 - Une fixation augmentée, homogène et symétrique du technétium 99 m.
 - Une fixation élevée dès la 6e heure de l'iode 131 avec angle de fuite (reflétant l'accélération du turn over). Elle est utile lorsque l'on choisit un traitement isotopique afin de déterminer la dose nécessaire.
- Le scanner orbitaire montre l'épaississement des muscles orbitaires et du tissu cellulograis-seux rétro-orbitaire. Il permettra de mesurer et de juger de l'évolution.

B/Adénome toxique

- Cause moins fréquente d'hyperthyroïdie.
- Tumeur bénigne sécrétante, généralement unique, très souvent palpable prédominant dans le sexe féminin.
- Il peut être observé à tout âge mais préférentiellement chez le sujet âgé, où les manifestations cardio-vasculaires dominent souvent le tableau clinique.

1. Signes cliniques

- Syndrome de thyrotoxicose pur, sans signes oculaires ni de dermopathie.
- La palpation révèle un nodule plus ou moins volumineux, isolé, indolore.

2. Bilan complémentaire

- À la scintigraphie au technétium 99 m, il fixe l'isotope de façon intense, le reste du parenchyme ne le fixant pas. Ce nodule chaud est donc extinctif.
- À l'échographie (non indispensable), ce nodule est plein, parfois partiellement kystique. L'écho-graphie montrera par ailleurs que le reste du parenchyme est présent.
- Une sécrétion plus élective de T3 est souvent notée.

3. Nodule prétoxique

C'est-à-dire extinctif mais non sécrétant, peut être mis en évidence par la scintigraphie. Il peut évoluer vers la toxicité.

C/Goitre secondairement toxique**1. Goitre hétéromultinodulaire toxique**

- Apparition d'un (ou de plusieurs) adénome(s) toxique(s) sur un goitre hétéromultinodulaire, sans que l'on sache exactement quels mécanismes provoquent l'autonomisation d'un nodule au sein d'un tel goitre.
- En règle générale, chez une personne âgée (femme surtout), avec expression cardio-vasculaire prédominante. Le goitre, présentant plusieurs nodules, est palpable.

- Le caractère toxique du ou des nodules est mis en évidence par la scintigraphie montrant la coexistence d'une ou plusieurs plages hyperfixantes à côté de plages non fixantes correspondant soit à des nodules froids, soit à des plages éteintes mais non nodulaires.

2. Goitre basedowifié

Il est typiquement observé chez une personne âgée, femme le plus souvent, et se manifeste principalement par des signes cardiaques.

D/Thyrotoxicose des thyroïdites

1. Thyroïdite subaiguë de De Quervain

- Douleur cervicale antérieure ascendante accompagnée de fièvre et d'un syndrome inflammatoire (VS accélérée).
- La thyroïde est augmentée de volume et douloureuse.
- Le syndrome thyrotoxique biologique est constant, alors qu'il manque cliniquement dans la moitié des cas.
- La scintigraphie montre une fixation nulle et les hormones thyroïdiennes ainsi que la thyroglobuline sont pratiquement toujours élevées durant cette phase initiale.
- Elle évolue spontanément vers la guérison.

2. Thyroïdite indolore et transitoire

- Regroupant des éléments histologiques de la thyroïdite subaiguë et de la thyroïdite de Hashimoto, elle se caractérise par une thyrotoxicose biologique accompagnant un petit goitre ne fixant pas l'isotope.
- Elle évolue spontanément vers la guérison.

3. Thyroïdite du post-partum

- Survenant dans les suites d'un accouchement, elle présente une thyrotoxicose initiale (fixation scintigraphique nulle) par vidange de la glande thyroïde puis une hypothyroïdie qui peut être définitive dans 30 % des cas.
- Les anticorps anti-thyropéroxydases sont positifs.

E/Hyperthyroïdies induites par l'iode

- Une surcharge iodée peut déterminer une hyperthyroïdie, que la thyroïde soit saine ou préalablement pathologique.
- Cette surcharge iodée peut être médicamenteuse – en premier lieu amiodarone (Cordarone) – ou liée à un produit de contraste iodé, ou à la prescription d'iode dans une région d'endémie goitreuse.
- Un interrogatoire approfondi est essentiel car de nombreux médicaments et collyres contiennent de l'iode (y compris dans les excipients +++).
- Dans le cadre de l'hyperthyroïdie à l'amiodarone deux formes cliniques sont individualisées, et il existe une troisième forme correspondant à une forme mixte associant les deux tableaux cliniques :

1. Type I :

- Zone carencée en iode
- Anomalie thyroïdienne préexistante : goitre ou nodule ;
- Anticorps antirécepteur de la TSH.
- Fixation d'iode ¹³¹ faible, normale ou augmentée.
- IL6 normale ou peu augmentée.

Inadaptation de la thyroïde à l'apport iodé production et libération excessive d'HT

- Le traitement est souvent indispensable et associe antithyroïdiens de synthèse (PTU) et perchlorate de potassium.
- Un traitement chirurgical est parfois nécessaire en cas d'échec ou pour reprendre le traitement par Cordarone lorsque celui-ci est indispensable.

2. Type II :

- Zone non carencée en iode.
- Pas d'anomalie thyroïdienne préexistante.
- Fixation d'iode 131 très faible.
- IL6 très augmentée.

Destruction thyroïdienne et libération hormonale excessive 20 % de rémission spontanée et risque de passage en hypothyroïdie

- Vingt pour cent de rémission spontanée et risque de passage en hypothyroïdie.
- Un traitement (corticothérapie) est parfois nécessaire en raison du retentissement cardiaque.

F/Thyrotoxicose iatrogène et factice

Ce ne sont pas à proprement parler des hyperthyroïdies, car la glande thyroïde est au repos en raison de l'apport exogène d'hormones thyroïdiennes.

1. Iatrogène

Par surcharge dans le cadre d'une hypothyroïdie, d'un freinage d'un adénome ou d'un cancer thyroïdien.

2. Factice

- S'observe plus volontiers chez la femme en ambiance paramédicale par autoadministration cachée d'hormones thyroïdiennes,
- Terrain psychologique.

Absence de goitre, scintigraphie blanche et thyroglobuline basse

G/Hyperthyroïdie par sécrétion ectopique

- Au rayon des raretés.
- Cette sécrétion peut être le fait d'un tératome ou d'une tumeur dermoïde de l'ovaire, fixant alors l'isotope lors de la scintigraphie, alors que la scintigraphie thyroïdienne est blanche.

H/Hyperthyroïdie par hypersécrétion de TSH

1. Origine hypophysaire

- Cause rarissime, se caractérisant par des signes cliniques d'hyperthyroïdie associés dans 70 % des cas à un goitre
- Le tableau hormonal présente des hormones thyroïdiennes périphériques augmentées, alors que la TSH est élevée ou normale mais en tout cas non abaissée.
- Ce caractère inapproprié de la sécrétion de TSH est évocateur d'un adénome hypophysaire sécrétant de la TSH.
- Le rapport molaire plasmatique sous-unité α /TSH devient supérieur à 1 (la TSH est constituée d'une sous-unité β spécifique et d'une sous-unité α commune à FSH et LH).
- Les synthèses de TSH et de sous-unité α sont coordonnées dans l'hypophyse normale de telle

sorte que le rapport plasmatique sous-unité a/TSH soit habituellement inférieur à 1. L'élévation de ce rapport signe la dérégulation de la synthèse et de la sécrétion de TSH comme cela peut se voir au cours des adénomes à TSH.

2. Origine tumorale

- Môle hydatiforme,
- Choriocarcinome,
- Carcinome embryonnaire du testicule (rôle thyroïdostimulant de l'HCG).

TRAITEMENT

Le choix d'un traitement dépend non seulement de l'étiologie (et, pour chaque étiologie, de la forme clinique en cause) mais aussi de l'âge du patient, de ses antécédents, de son activité et de son désir.

A/Mesures générales

1. Repos physique et psychologique

- Arrêt de travail.
- Hospitalisation dans les formes sévères si le repos à domicile n'est pas possible.

2. Anxiolytiques (benzodiazépines)

Très utile chez des patients énervés, anxieux, irritables.

3. Bêtabloqueurs (propranolol, avlocardyl)

- Les bêtabloquants diminuent les effets périphériques des hormones thyroïdiennes, – d'une part, en bloquant leur effet potentialisateur sur les catécholamines et, – d'autre part, en inhibant la conversion périphérique de T4 en T3, T3 étant seule active au niveau périphérique.

B/Maladie de Basedow

Que l'on décide d'un traitement médical ou d'emblée d'un traitement chirurgical, le traitement est initialement médical.

1. Formes peu sévères, avec goitre de petit volume :

- Traitement médical par antithyroïdiens de synthèse (ATS)
 - Carbimazole Néomercazole (cp de 5 et 20 mg).
 - Initialement à forte dose (40 mg/j répartis sur le nyctémère),
 - l'euthyroïdie est habituellement obtenue en 4 semaines.
 - À partir de 4 à 6 semaines de traitement, deux options thérapeutiques sont possibles :
 - * Maintien d'une forte dose en associant des hormones thyroïdiennes (Levothyrox à doses progressives 50 à 100 µg).
 - * Diminution progressive de la dose pour rester en euthyroïdie.
- La durée classique du traitement est de 18 mois pour éviter le risque (fréquent : 40 à 50 %) de rechute.
- L'arrêt du traitement sera brutal sans diminution progressive.
- La surveillance est essentielle :
 - Clinique (disparition des signes d'hyperthyroïdie, allergie) et,
 - hématologique (NFS une fois par semaine pendant deux mois, puis une fois par mois et en urgence en cas de fièvre ou d'angine).

- Toute chute des polynucléaires neutrophiles au-dessous de 1 200/mm³ impose l'arrêt de l'ATS ;
- l'agranulocytose impose l'hospitalisation en milieu spécialisé.
 - La prescription d'un autre ATS est alors proscrite en raison du risque de réaction croisée.
- La prescription d'une contraception est préconisée chez la femme.

2. La rechute

- La majorité des rechutes surviennent dans la première année qui suit l'arrêt du traitement.

a) *Traitement médical :*

- * Nouvelle cure de 18 mois si :
 - * Le goitre est petit.
 - * Les signes sont peu intenses.
 - * Le patient est hostile au traitement chirurgical.

b) *Traitement chirurgical : thyroïdectomie subtotale*

- Le traitement médical doit être prescrit pendant au moins 6 semaines avant l'intervention, qui doit être de préférence réalisée en euthyroïdie.
- Une prescription de Lugol Forte (15 à 45 gouttes/24 heures) dans les jours précédents permet de limiter le caractère vasculaire du goitre et donc le risque d'hématome suffocant.
- Indications :
 - * Sujets jeunes sans contre-indication.
 - * Présence d'un volumineux goitre.
 - * Échecs du traitement médical.
 - * Refus du traitement médical (lassitude, non-observance...).
- Complications :
 - * Le risque majeur de cette chirurgie est l'hématome aigu compressif ;
 - * Les crises toxiques, l'hyperthermie postopératoire ne se voient plus si le sujet est préparé.
 - * Hypoparathyroïdie transitoire, plus rarement définitive.
 - * Paralysie du nerf récurrent (rare).
 - * Ces deux complications imposent un bilan postopératoire (laryngoscopie et calcémie).
- Les formes avec ophtalmopathie sévère ou thyrotoxicose très évolutive ne sont pas de bonnes indications chirurgicales.
- Résultats :
 - * Guérison rapide et définitive.
 - * Hypothyroïdie dans 10 à 15 % des cas.
 - * Récidives rares (< 5 %).

c) *Traitement par l'iode radioactif*

- Indications
 - * Sujet âgé.
 - * Goitre de taille modérée.
 - * Refus ou contre-indication de la chirurgie.
- Contre-indications
 - * Femme enceinte.
 - * Exophtalmie sévère (risque d'aggravation).
- Technique
 - * Administration orale ou IV d'une dose d'iode 131.
 - * Calcul dosimétrique en fonction du volume du goitre et de la courbe de fixation.
- Petite poussée d'hyperthyroïdie possible dans le mois qui suit pouvant justifier l'association d'un traitement par ATS.
- Effet débutant après un mois et maximal après trois mois
- Résultats

- * Hypothyroïdie à long terme (40 % à 10 ans).
- * Rechute ou non-guérison (problèmes de calcul de la dose idéale) nécessitant une deuxième dose.

3. Maladie de Basedow de l'enfant, de l'adolescent, de la femme enceinte

- Les ATS sont généralement utilisés, l'iode radioactif étant contre-indiqué.
- Les ATS ne sont pas tératogènes mais peuvent induire un goitre, avec ou sans hypothyroïdie, chez le nouveau-né.
- Une amélioration, voir, une rémission est possible lors du deuxième trimestre permettant de diminuer la posologie d'ATS et même de les suspendre parfois.
- À l'accouchement, il existe au contraire un risque de rebond d'hyperthyroïdie et également une hypothyroïdie néonatale chez le nouveau-né par passage transplacentaire des anticorps maternels.

4. Traitement des formes compliquées

Après traitement de la complication en cause, un traitement radical est entrepris sauf pour l'exophtalmie.

a) Exophtalmie

- L'essentiel est de protéger la cornée :
 - * Soins locaux par occlusion oculaire nocturne, port de verres soit parfois par tarsoraphie incomplète.
 - * Larmes artificielles.
 - * Prévention des surinfections + + +.
- Le traitement d'une exophtalmie sévère fait appel aux corticoïdes (prednisone) à forte dose (1 à 2 mg/kg/j) associés à la radiothérapie rétro-orbitaire.
- D'autres traitements (immunosuppresseurs, plasmaphérèse) sont parfois proposés.
- Enfin, une décompression chirurgicale est exceptionnellement envisagée.
- Parallèlement, le traitement de l'hyperthyroïdie par les ATS sera prudent et devra éviter d'induire une hypothyroïdie qui aggrave l'exophtalmie + + +.
- Le traitement isotopique est contre-indiqué du fait du risque d'aggravation.

b) Crise aiguë thyrotoxique

- Le traitement aura lieu en milieu spécialisé en raison du risque cardiaque mais aussi respiratoire lié à l'atteinte musculaire pouvant nécessiter une trachéotomie.
- Iodure de sodium en perfusion, ATS (propylthio-uracile, PTU) sont entrepris d'emblée parallèlement aux bêtabloquants à fortes doses, à la réhydratation (sérum physiologique, glucosé), voire aux corticoïdes.

c) Cardiothyroses

- Les bêtabloquants sont largement prescrits pour les troubles du rythme en l'absence d'insuffisance cardiaque.
- Lorsque celle-ci est due à l'hyperthyroïdie, les bêtabloquants peuvent être tentés en association au traitement classique : diurétiques, digitaliques, régime sans sel et ce parallèlement au traitement par ATS.
- L'anticoagulation sera largement utilisée.

C/Adénome toxique

- Le traitement doit être radical :
 - Chirurgie par énucléation de l'adénome ou exérèse plus large.
 - Ou traitement isotopique par iode 131 (30 000 rads ou 300 grays) en cas de contre-indication chirurgicale ou du refus du patient.

D/Goitre hétéromultinodulaire toxique

Un traitement radical est nécessaire, de préférence par chirurgie (exérèse large) en raison de leur radiorésistance.

E/Hyperthyroïdie induite par l'iode

- Il faut attendre l'élimination de la surcharge iodée.
- Si le terrain (notamment cardio-vasculaire) le nécessite, un traitement par ATS (de préférence le PTU), perchlorate de potassium et bêtabloquants est entrepris, voire une corticothérapie par prednisone (inhibant la conversion périphérique de T4 en T3) surtout dans les formes cytolytique sur thyroïde saine.

F/Hyperthyroïdie par sécrétion ectopique ou hypophysaire de TSH

Traitement chirurgical de la tumeur en cause.

G/Hyperthyroïdie des thyroïdites

- Elles guérissent spontanément ;
- on peut recourir aux bêtabloquants parallèlement au traitement anti-inflammatoire (non stéroïdiens ou corticoïdes).
- L'iode radioactif, à titre curatif, peut entraîner une exagération du tableau clinique d'hyperthyroïdie et des douleurs thyroïdiennes (en rapport avec la nécrose folliculaire).■

Ce qu'il faut savoir sur les antithyroïdiens de synthèse (ATS)

Nom commercial	DCI	Dosage par cp
Néo-Mercazole	Carbimazole	5 mg (le plus utilisé) et 20 mg
Basdène	Benzylthiouracile	25 mg
Propylthio-uracile (PTU) (Pharmacie centrale des hôpitaux)	Propylthiouracile	50 mg

Mécanisme d'action des ATS

- Inhibent l'organification des iodures et le couplage.
- Intervention sur les immunoglobulines thyrostimulantes.
- Le PTU inhibe la conversion périphérique de T4 et T3

Effets secondaires des ATS : ils imposent l'arrêt des ATS

- Agranulocytose, toxique ou immuno-allergique, réversible.
* NFS 1 fois par semaine pendant 2 mois, puis 1 fois par mois.
- Troubles digestifs : rares.
- Thrombopénie, pancytopénie, alopecie, hépatite cholestatique : exceptionnelles.

POINTS FORTS**Diagnostic**

– Clinique :

- Thyrotoxicose clinique surtout marquée par la nervosité, les sueurs, l'amaigrissement et la tachycardie
- Les signes oculaires appartiennent à la maladie de Basedow

– Paraclinique :

- TSH diminuée, FT3 et FT4 augmentée
- Une exception : l'adénome hypophysaire à TSH (TSH, FT3 et FT4 augmentées)
- Ac antirécepteur de la TSH positifs en cas de Basedow
- Scintigraphie blanche et thyroglobuline plasmatique basse en cas d'hyperthyroïdie factice

Étiologies :

- Hyperthyroïdies avec goitre (Basedow, goitre hétéromultinodulaire, surcharge iodée, adénome hypophysaire à TSH)
- Hyperthyroïdies sans goitre (nodule toxique et hyperthyroïdie factice)

Complications :

- Cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque, angor)
- Psychiatriques (grande crise d'agitation, délire)
- Déshydratation chez le vieillard
- Ophtalmopathie maligne basedowienne au cours du Basedow

Traitement :

- Basedow : repos, sédatifs, bêtabloquants, ATS (18 mois)
- Nodule toxique : chirurgie ou iode radio-actif
- Surcharge iodée : arrêt de la surcharge, bêtabloquants et ATS ou corticothérapie en attendant la régression de l'hyperthyroïdie.

La Collection Hippocrate
Épreuves Classantes Nationales

ENDOCRINOLOGIE
MÉTABOLISME
RÉANIMATION-URGENCES

Hypoglycémie

1-11-206

Dr Gérard RAVEROT
Ancien Interne des Hôpitaux

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Hypoglycémie

Objectifs :

- Diagnostiquer une hypoglycémie.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

Hypoglycémies du sujet diabétique

(Voir chapitre sur les complications aiguës du diabète.)

Hypoglycémies du sujet non diabétique

- Il est essentiel, par un interrogatoire approfondi, renouvelé à plusieurs reprises, de cerner les circonstances de survenue de l'hypoglycémie : la notion d'accident à jeun est évocatrice d'hypoglycémie organique, alors qu'une hypoglycémie rythmée par les prises alimentaires orientera vers une hypoglycémie fonctionnelle, en particulier s'il existe des antécédents digestifs.
- L'interrogatoire cerner également toute notion de prise médicamenteuse, le profil psychologique et le milieu social du patient (entourage d'un diabétique, profession médicale ou paramédicale).
- L'examen clinique recherchera une atteinte organique patente (insuffisance hépatique, par exemple) ou latente (signes d'insuffisance antéhyppo-physaire). Enfin, la notion d'intoxication éthylique aiguë ou chronique est à évoquer de principe.
- Cette enquête, mais aussi un bilan orienté, doivent permettre de faire le diagnostic positif d'hypo-glycémie et de trancher entre hypoglycémie organique et hypoglycémie fonctionnelle. La triade de Whipple (glycémie veineuse $< 0,5$ g/l [2,8 mmol/l] survenant à jeun et/ou à distance des repas, avec manifestations neuropsychiques, disparition immédiate des troubles après l'ingestion de sucre) signe classiquement l'origine organique de l'hypoglycémie.
- Les explorations à visées étiologiques ne doivent débuter qu'après confirmation de l'hypoglycémie biologique.

A/Hypoglycémies organiques

1. Contexte clinique évocateur

a) *Insuffisance hépato-cellulaire*

- Limitant la néoglucogenèse et la glycolyse.
- Des hypoglycémies peuvent survenir dans les atteintes hépatiques graves : hépatite virale grave, hépatite toxique, cirrhose évoluée.

b) Insuffisance corticosurrénale ou insuffisance antéhypophysaire

- L'hypoglycémie est classique au cours de l'insuffisance surrénalienne aiguë mais peut s'observer spontanément, ou lors du jeûne en présence d'une maladie d'Addison, ou d'un déficit corticotrope isolé ou associé à l'atteinte d'autres axes.
- Le tableau clinique est souvent évocateur et sera confirmé par la biologie : cortisol et ACTH de base, cortisol après test au Synacthène immédiat, hypoglycémie insulinique si nécessaire, IRM centré sur la région sellaire, bilan des autres axes hypophysaires (en fonction du contexte).
- Le déficit en GH associé dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire augmente la survenue d'hypoglycémie par déficit d'une seconde hormone contre-régulatrice.

c) Insuffisance rénale sévère

Une insuffisance rénale terminale peut être responsable à elle seule d'hypoglycémie (en raison d'un déficit de la néoglucogenèse rénale) mais peut aussi favoriser les hypoglycémies induites par les médicaments.

d) Intoxication éthylique

- C'est une cause très fréquente ; l'hypoglycémie est favorisée par la dénutrition, l'insuffisance rénale ou hépatique et les associations médicamenteuses.
- L'alcool inhibe la néoglucogenèse expliquant la survenue d'hypoglycémie après disparition du stock de glycogène et rendra l'injection de glucagon inefficace.

e) Cachexie, dénutrition sévère, grossesses multiples...**2. Insulinome****a) Diagnostic positif**

- Il s'agit d'une tumeur endocrine rare (1/250 000 à 500 000 patients/année), développée aux dépens des cellules bêta des îlots de Langerhans, en général bénigne et de petite taille (< 2 cm de diamètre), sans localisation préférentielle ; elle peut être de localisation multiple (10 % des cas), voire maligne (10 % des cas).
- La découverte d'un insulinome, en particulier lorsqu'il existe plusieurs localisations, impose la recherche d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1 ou syndrome de Wermer) : association d'un hyperparathyroïdisme primaire et/ou d'un adénome hypophysaire à une tumeur endocrine du pancréas (10 % des insulinomes).
- La présentation clinique et biologique d'un insulinome est souvent complète, mais le délai entre les premiers signes et le diagnostic est plus long, en moyenne deux ans.
- La survenue de malaises souvent graves, le matin à jeun, après un effort, à distance des repas, associée à une prise de poids récente, est évocatrice.
- La découverte d'une glycémie inférieure à 0,5 g/l associée à une concentration plasmatique d'insuline et à un taux de peptide-C paradoxalement élevé est hautement évocatrice.
- En l'absence de preuve biologique (glycémie **veineuse** basse), des explorations dynamiques seront effectuées en milieu hospitalier en raison du risque de coma grave. Il s'agit avant tout de **l'épreuve de jeûne sur 72 heures**, sous stricte surveillance clinique, avec mesure répétée de la glycémie capillaire et veineuse, de l'insulinémie et du taux de peptide-C. Cette épreuve est bien codifiée :
 - * jeûne total, seule l'absorption d'eau étant autorisée ;
 - * prélèvements veineux toutes les six heures (dosage de la glycémie, de l'insulinémie et du peptide-C) ;
 - * prélèvements identiques lors d'un malaise ou si glycémie capillaire < 0,5 g/l ;
 - * recherche de corps cétoniques dans les urines du matin ;
 - * sensibilisation du test par un effort physique en fin d'épreuve (sous surveillance médicale) ;

- * arrêt de l'épreuve uniquement si hypoglycémie authentifiée (après prélèvement).
- Il est admis que tout patient porteur d'insulinome ne franchit pas le seuil des trois jours sans un tableau clinico-biologique franc.
- L'absence du freinage physiologique des concentrations plasmatiques d'insuline et de peptide-C et/ou la mise en évidence d'un indice de Turner supérieur à 150 (normale < 30 chez un témoin et < à 100 chez l'obèse) signent généralement le diagnostic d'insulinome.

$$\text{Indice de Turner} = \frac{\text{insuline (mU/l)} \times 100}{\text{glucose (mg/dl)} - 30}$$

- Le dosage des corps cétoniques lors de l'épreuve permet de vérifier l'adhésion du patient à jeun, la non-élévation témoigne d'une épreuve mal faite.
- Dans certains cas difficiles, la réalisation d'un test à l'insuline peut être utile. L'absence de freination du peptide-C après perfusion IV d'insuline est un argument supplémentaire pour le diagnostic d'insulinome.

b) Diagnostic topographique

- En raison de sa petite taille, la visualisation de l'adénome est souvent mise en défaut par les techniques habituelles (échographie, scanner, IRM).
 - * L'échoendoscopie du pancréas est la technique de référence, en particulier pour les tumeurs de la tête et du corps du pancréas.
 - * L'octréoscan : scintigraphie à l'octréotide (somatostatine de synthèse) marqué permet de repérer de petites lésions échappant aux techniques conventionnelles et de rechercher des lésions métastatiques dans le cadre d'insulinome malin.
 - * L'artériographie coeliomésentérique et le cathétérisme portal par voie transhépatique (avec dosages étagés de l'insulinémie dans les veines splénique et portale) possèdent une sensibilité satisfaisante mais constituent des techniques invasives moins employées.

C'est donc souvent en peropératoire que la palpation du pancréas, voire l'échographie et le cathétérisme portal, permettront la localisation de la tumeur et guideront le chirurgien.

c) Diagnostic de malignité

Les aspects anatomopathologiques sont peu spécifiques. Seule la présence de métastases hépatiques permet d'affirmer la malignité de l'insulinome. Mais une taille supérieure à 5 cm ou une sécrétion multihormonale (glucagon, ACTH, VIP,...) sont évocatrices de malignité.

d) Diagnostic différentiel : hypoglycémies avec hyperinsulinisme

- Hypoglycémies factices :
 - * le tableau clinique est similaire à celui de l'insulinome. Elles concernent volontiers le personnel médical ou paramédical ou des patients ayant un diabétique dans leur entourage. Il existe souvent un contexte psychologique particulier :
 - par auto-injections d'insuline : discordance entre élévation des concentrations plasmatiques d'insuline (exogène) et effondrement des taux sanguins de peptide-C ;
 - par absorption de sulfamides hypoglycémisants : diagnostic difficile (élévation concomitante de l'insuline et du peptide-C) Æ dosage sanguin ou urinaire des sulfamides hypoglycémisants ;
- hypoglycémies d'origine auto-immune :
 - * il s'agit de syndromes rarissimes, liés :
 - à la présence d'auto-anticorps anti-insuline, en dehors de toute injection préalable d'insuline, avec des hypoglycémies d'heure aléatoire ; l'insulinémie est élevée à des taux considérables (artéfacts de dosage), le taux de peptide-C est variable (normal ou élevé) ; on retrouve les anticorps anti-insuline à un titre élevé dans le sérum ; ce syndrome est le plus souvent associé à d'autres maladies auto-immunes ; son évolution est généralement favorable, spontanément ou après une courte corticothérapie ;
 - à la présence d'auto-anticorps antirécepteurs de l'insuline, avec hypoglycémies sévères et réfractaires au traitement, souvent associées à une hémopathie ou à un lymphome.

3. Tumeurs hypoglycémiantes extra-pancréatiques

- Souvent évidente à l'examen clinique, confirmée ou évoquée par un bilan morphologique : échographie abdominale, scanner abdominal, radiographie du thorax. L'hypoglycémie est souvent un épiphénomène, mais il peut s'agir d'un mode de révélation de la tumeur.
- Ces tumeurs sont généralement volumineuses, intrathoraciques (30 % des cas) ou intra-abdominales (70 % des cas) ; elles sont principalement mésenchymateuses (fibro-, lympho-, lipo- ou léiomyosarcomes), plus rarement épithéliales (hépatocarcinome, cortico-surrénalome, carcinoïde) ou hématologiques (leucémie myéloïde chronique).
- Le mécanisme de ces hypoglycémies d'origine tumorale repose sur la sécrétion excessive et non régulée d'IGF2 par ces tumeurs, contrastant avec l'effondrement des concentrations plasmatiques d'insuline, d'IGF1 et de GH. L'IGF2 produit par ces tumeurs circule essentiellement sous forme libre et peut ainsi exercer ses actions insulino-mimétiques.

B/Hypoglycémies d'origine médicamenteuse

- Insuline et sulfamides hypoglycémiantes + + +
- Plus rarement :
 - salicylés à fortes doses : stimulent l'insulino-sécrétion (et potentialisent l'effet des sulfamides) ;
 - bêtabloquants non cardiosélectifs : inhibent la glycogénolyse musculaire et la lipolyse (et masquent les premiers symptômes de l'hypoglycémie) ; maléate de perhexiline (Pexid), disopyramide (Rythmodan), cibenzoline (Cipralan), pentamidine (Lomidine), dextropropoxyphène (Di-Antalvic, Propofan), cotrimoxazole (Bactrim), quinine IV... ; carbimazole (Néomercazole), D-penicillamine (Trolovol) : quelques cas d'hypoglycémie auto-immune ont été rapportés (induction d'anticorps anti-insuline).

C/Hypoglycémies réactionnelles

- Les hypoglycémies réactionnelles (ou fonctionnelles) s'opposent aux hypoglycémies organiques par leur horaire (survenant de une à quatre heures après l'alimentation), et par l'absence de signes neurologiques graves (signes neuroadrénergiques sans signe de neuroglycopénie). Elles sont améliorées par le jeûne.
- L'hyperglycémie provoquée par voie orale sur cinq heures (avec dosages toutes les 30 minutes de la glycémie et de l'insulinémie) montrera typiquement une valeur glycémique inférieure à 0,5 g/l (2,8 mmol/l), mais elle peut être normale alors que l'hypoglycémie réactionnelle existe réellement.
- Les hypoglycémies réactionnelles comprennent :
 - les hypoglycémies postprandiales précoces secondaires à une vidange gastrique accélérée, observées après gastrectomie, gastrojéjunostomie, pyloroplastie ;
 - les hypoglycémies postprandiales tardives, survenant vers la quatrième heure et traduisant un trouble de l'insulinosécrétion précoce avec sécrétion retardée et excessive dans la seconde phase (souvent observée chez les patients obèses) ;
 - les hypoglycémies postprandiales idiopathiques, observées dans le cadre d'une labilité émotionnelle, et mal expliquées (hypersensibilité des cellules β au glucose ? Hypersensibilité des tissus périphériques à l'insuline ?) ;
 - les hypoglycémies liées à la prise conjointe d'alcool et de sucre favorisant la sécrétion d'insuline (exemple : gin-tonic).
- Le diagnostic d'hypoglycémie réactionnelle est difficile, car il est nécessaire d'avoir éliminé un malaise vagal, une hypotension orthostatique postprandiale ou une manifestation anxio-dépressive. Part ailleurs, l'HGPO sur cinq heures peut être normale. Le risque de méconnaître une hypoglycémie organique doit conduire, en cas de doute diagnostique, à une épreuve de jeûne.
- Il est important de savoir que certaines de ces hypoglycémies dites fonctionnelles sont des

signes avant-coureurs d'un diabète ultérieur, justifiant de tenir compte des facteurs héréditaires.

D/Traitement

- Devant une hypoglycémie sévère chez un patient non diabétique, l'injection de glucagon est proscrite car potentiellement dangereuse s'il s'agit d'un insulinome (risque de rebond hypoglycémique + + +) et souvent inefficace (lorsqu'il existe une déplétion hépatique en glycogène).
- Le traitement de choix demeure l'injection intraveineuse de glucosé à 30 % (10 à 20 ml), à renouveler éventuellement avant de mettre en place une perfusion de glucosé à 10 %.

1. Insulinome

a) *Traitement chirurgical*

- Traitement de choix : pancréatectomie partielle ou énucléation de la tumeur.
- Exérèse des métastases hépatiques localisées.

b) *Traitement médicamenteux*

- En cas de contre-indications opératoires ou d'échec de la chirurgie : inhibiteurs de la sécrétion d'insuline = diazoxide (Proglidem).
- Insulinome malin avec métastases inextricables : chimiothérapie (streptozotocine + 5FU).

2. Hypoglycémies réactionnelles

- Les mesures diététiques sont essentielles :
 - suppression des sucres simples (sauf le fructose) ;
 - fractionnement de l'alimentation en six repas (3 repas, 3 collations) ;
 - repas mixtes glucido-lipido-protidiques et augmentation de la proportion de sucres lents ;
 - fibres alimentaires pour retarder l'absorption des glucides ;
 - cure de restriction pondérale chez l'obèse ;
 - suppression de l'association alcool-sucres insulinosécréteurs.
- Les inhibiteurs des alpha-glucosidases, comme l'acarbose (Glucor), sont parfois utilisés dans les hypoglycémies postprandiales précoces, mais n'ont pas encore l'AMM dans cette indication.
- La situation doit être dédramatisée et l'autosurveillance glycémique est à exclure ■

POINTS FORTS**En faveur d'une organicité (triade de Whipple) :**

- hypoglycémie < 0,50 g/l survenant à jeun ou à distance des repas ;
- manifestations neuropsychiques ;
- troubles réversibles après ingestion de sucre.

Contexte évocateur :

- insuffisance hépatocellulaire — insuffisance rénale sévère ;
- insuffisance surrénalienne ou antéhypophysaire ;
- intoxication éthylique — cachexie — dénutrition sévère ;
- origine médicamenteuse.

Insulinome :

- épreuve de jeûne sur 72 heures en milieu hospitalier ;
- imagerie (IRM, écho-endoscopie + + +) ou localisation peropératoire ;
- traitement chirurgical ;
- recherche d'une NEM de type 1 ;
- diagnostic différentiel : hypoglycémie factice à rechercher systématiquement.

Tumeurs hypoglycémiantes extrapancréatiques :

- volumineuses tumeurs mésoenchymateuses ;
- sécrétion excessive d'IGF 2.

Hypoglycémies réactionnelles :

- 1 à 4 heures après le repas — absence de signes neurologiques graves ;
- hypoglycémie inférieure à 0,5 g/l au cours d'une HGPO sur 5 heures ;
- secondaires à une vidange gastrique accélérée ou à une gastrectomie ;
- idiopathiques.

⇒ En dehors du diabète insulinodépendant, l'injection de glucagon est proscrite devant une hypoglycémie sévère en raison du risque de rebond hypoglycémique.

⇒ Le traitement de choix demeure l'injection IVD de glucosé à 30 %.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

ENDOCRINOLOGIE MÉTABOLISME

Hypothyroïdie

11-248

Dr Gérard RAVEROT
Ancien Interne des Hôpitaux

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Hypothyroïdie

Objectifs :

- Diagnostiquer une hypothyroïdie.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

- L'hypothyroïdie se définit par une diminution de la production des hormones thyroïdiennes liée à un hypofonctionnement de la glande thyroïde incapable de satisfaire aux besoins de l'organisme.
- Il en découle un hypométabolisme, quelle que soit l'étiologie de cette hypothyroïdie.
- La principale différence clinique entre hypothyroïdie primaire et hypothyroïdie secondaire est l'absence de myxœdème dans la forme secondaire.
- Le dosage biologique permettant de différencier hypothyroïdie primaire et hypothyroïdie secondaire est celui de la TSH : élevée dans la forme primaire, basse ou normale dans la forme secondaire.
- Si l'hypothyroïdie est définitive (ce qui est le cas le plus courant), le traitement substitutif est prescrit à vie.
- L'obtention de l'euthyroïdie clinique et biologique est parfois impossible en raison de problèmes cardio-vasculaires qu'il faudra dépister avant et durant le traitement.

PHYSIOPATHOLOGIE

A/Mécanisme de l'insuffisance thyroïdienne

1. Destruction de la thyroïde

- Processus auto-immun accompagné d'une thyroïdite : atrophiante sans goitre ou bien d'Hashimoto avec goitre.
- Thyroïdites non auto-immune : subaiguë de De Quervain ou indolore.
- Post thérapeutique :
 - Après thyroïdectomie totale pour cancer, sub-totale pour maladie de Basedow, ou partielle pour nodules.
 - Après traitement isotopique par iode 131.
 - Après radiothérapie cervicale.

2. Troubles de l'hormonogénèse

- Congénitaux à révélation tardive (cause rare).
- Lors d'un traitement par antithyroïdiens de synthèse.

3. Origine centrale

- Hypophysaire (défaut de sécrétion de TSH).
- Hypothalamique (défaut de sécrétion de TRH).

B/Conséquences de l'hypothyroïdie

- La plupart des symptômes cliniques et/ou bio-logiques sont directement liés au déficit en hormones thyroïdiennes.
- Le Tableau I (page suivante) résume l'action des hormones thyroïdiennes et la conséquence de leur déficit.

DIAGNOSTIC

- Il est encore souvent évoqué sur un tableau clinique trop évocateur, cela témoignant d'un diagnostic tardif et longtemps méconnu par le patient et son médecin.
- Cependant, l'hypothyroïdie latente peut être dépistée, notamment devant un tableau clinique fruste : asthénie isolée, excès pondéral, troubles des phanères, dyslipidémie...

A/Diagnostic clinique et biologique du myxœdème

1. Signes cliniques classiques

- Apathie, frilosité, constipation, infiltration cutanéomuqueuse, bradycardie manquent rarement dans ce tableau typique de myxœdème de la femme de 50 ans classiquement ménopausée.

a) Myxœdème

- C'est une infiltration cutanéomuqueuse, ne prenant pas le godet, entraînant un aspect caractéristique : visage pâle et jaunâtre, inexpressif, lunaire, lèvres bleutées, pommettes cyanosées avec quelques varicosités, front infiltré et ridé, paupières (surtout inférieures) infiltrées par un œdème important et translucide.
- Mains et pieds épaissis, doigts boudinés, extrémités froides et parfois cyanosées, carotino-dermie de la paume des mains et de la plante des pieds traduisent l'infiltration des extrémités. Les creux sus-claviculaires peuvent être comblés.

Effecteurs	Action des Hormones thyroïdiennes	Hypothyroïdie
Cœur, vaisseaux	↑ Fréquence	↓
	↑ Débit	↓
	↑ Vitesse circulatoire	↓
Muscle	↑ Vitesse de décontraction	↓
Intestin	↑ Motilité	↓
Moelle osseuse	↑ Érythropoïèse	↓
Thermogenèse	↑	↓
Lipides	↑ Anabolisme	↓
Glucides	↑ Catabolisme	↓
	↑ Absorption	↓
	↑ Glycogénolyse	↓
Eau, électrolytes	↑ Filtration glomérulaire	↓
	↑ Flux sanguin rénal	↓
	↑ Clairance eau libre	Opsurie ↓

↑ = augmenté ↓ = diminué

Tableau I

- Cette infiltration touche également les muqueuses, entraînant bourdonnements d'oreille et hypoacousie (trompe d'Eustache), voix rauque et grave ainsi que ronflements (voies aériennes supérieures), macroglossie.

b) Peau et phanères

- La peau est sèche, parfois ichtyosique.
- Les ongles striés et cassants.
- Le système pileux raréfié (sourcils clairsemés à leur partie externe = signe de la queue du sourcil), cheveux cassants, voire alopecie, diminution de la pilosité axillaire et pubienne).

c) Autres signes

- De nombreux autres signes témoignent de l'hypométabolisme :
 - * Prise de poids, en fait inconstante s'il existe une anorexie associée.
 - * Constipation, de valeur si elle est récente ou d'aggravation récente.
 - * Frilosité et extrémités froides, absence de sudation.
 - * Bradycardie quasi constante (60/min).
 - * Hypotension : elle n'est pas un signe habituel.
 - * Apathie, fléchissement intellectuel, physique et sexuel, indifférence, voire troubles du caractère accompagnant souvent une tendance très nette à la somnolence.
 - * Signes musculaires à type d'asthénie, de crampes ou de myalgies.

d) Signes endocriniens

- Ils sont moins fréquents :
 - * Ménométrorragies.
 - * Spanioménorrhée ou aménorrhée.
 - * Galactorrhée isolée ou non (galactorrhée expliquée par la stimulation de la sécrétion de la prolactine par l'élévation du TRH).
 - * Impuissance, classique.
- Il faut rechercher une insuffisance surrénale : à côté de l'insuffisance surrénale fonctionnelle, on peut observer une insuffisance surrénale d'origine auto-immune, l'association hypo-thyroïdie primitive – insuffisance surrénale réalisant le syndrome de Schmidt.
- Palpation de la glande thyroïde qui est modifiée de manière variable (goitre ou atrophie) en fonction de l'étiologie.

2. Formes cliniques du myxoedème

a) Signes cardio-vasculaires prédominants

- Algies précordiales, voire angor (souvent masqué par l'adynamisme du sujet et révélé lors de la mise en route du traitement substitutif).
- Dyspnée d'effort.
- Cœur sourd à l'auscultation.
- HTA.
- L'ECG montre, outre la bradycardie et le microvoltage, de possibles signes ischémiques (segment ST sous dénivélé, onde T inversée) ou des troubles de la conduction.
- La silhouette cardiaque montre classiquement un gros cœur et l'échocardiographie met en évidence une infiltration myocardique (myocardiopathie) et/ou un épanchement péricardique.
- Ces éléments soulignent la nécessité de pratiquer ces examens au moment du diagnostic initial et de les répéter lors de la surveillance sous opothérapie substitutive.

b) Signes musculaires prédominants

- Myalgies, crampes.
- Aspect pseudo-athlétique avec muscles paraissant hypertrophiés et durs à la palpation, traduisant l'infiltration, alors qu'une amyotrophie est en fait fréquente.

- Syndrome pseudo-myotonique avec allongement du temps de demi-relaxation objectivé par le réflexogramme achilléen.
- Augmentation des enzymes musculaires (CPK principalement, dont l'augmentation n'est pas à confondre avec celle liée à un accident cardiaque).

c) Signes neurologiques ou neuropsychiatriques prédominants

- Syndrome du canal carpien (parfois révélateur),
- Syndromes psychiatriques à type de délire, de dépression ou d'épisodes confuso-oniriques.

d) Atteinte hématologique

- Anémie normo- ou hypochrome, normo- ou macrocytaire
- L'association à une anémie de Biermer est rare.

e) Forme œdémateuse

Avec possibilité d'ascite, d'épanchement pleural, voire d'anasarque généralisée.

f) Forme fruste

- Ce diagnostic est ici difficilement évoqué sur la clinique, un ou plusieurs signes du syndrome cutanéomuqueux ou du syndrome hypométabolique pouvant dominer le tableau clinique.
- Tous ces signes, parfois trompeurs, doivent faire évoquer le diagnostic d'hypothyroïdie qui sera affirmé sur la biologie.
- Ils ont d'autant plus de valeur qu'ils sont d'apparition récente.
- Une prise de poids récente peut être la circonstance de découverte d'une hypothyroïdie, tout comme un syndrome du canal carpien.

3. Diagnostic biologique

a) Signes d'appel

- Élévation du cholestérol total (type IIa de Fredrickson), des triglycérides, par rapport à un examen antérieur.
- Élévation des CPK liée à l'atteinte musculaire.
- Hypoglycémie
- Anémie hypochrome normocytaire ou normochrome macrocytaire.
- L'hyperuricémie est classique, l'ionogramme sanguin est le plus souvent normal, une hyponatrémie est parfois retrouvée.
- L'opsiurie (retard à l'élimination de l'eau) est habituelle mais rarement recherchée, présente en l'absence de toute insuffisance surrénale.

b) Diagnostic positif d'hypothyroïdie

- Le diagnostic d'hypothyroïdie primitive repose sur l'élévation, souvent importante, du taux de TSH (> à 6 mUI/l), associée à des hormones thyroïdiennes (FT4 et FT3) basses.
- Abaissement de la seule T3 est insuffisant pour porter le diagnostic. À l'opposé, une T3 normale peut être observée avec une T4 franchement abaissée.
- Certaines affections aiguës, non thyroïdiennes, peuvent entraîner une baisse de la T3 totale, voir de la T4 totale, alors que les formes libres sont normales. En l'absence du dosage des formes libres, le dosage de la reverse T3 (rT3) serait élevé, alors qu'il serait bas dans l'hypothyroïdie vraie. Il s'agit du syndrome de basse T3, la TSH est normale.
- Le test au TRH sur la TSH n'a que peu d'utilité : en effet, d'une part, la TSH est très sensible à des variations mineures des hormones thyroïdiennes et, d'autre part, la mise au point d'un dosage ultrasensible de la TSH permet de faire la différence entre euthyroïdie et hypothyroïdie. L'existence d'une réponse explosive de la TSH sous TRH ne fait que confirmer le diagnostic d'hypothyroïdie partielle compensée, déjà suspectée sur l'élévation discrète de la TSH, alors que les hormones thyroïdiennes sont normales.

La scintigraphie et la courbe de fixation iso-topique n'ont pas d'intérêt pratique sinon pour le diagnostic étiologique.

c) Examens à visée étiologique

- Anticorps antithyroïdiens : antithyroperoxydase ou antithyroglobuline : à la recherche d'une thyroïdite auto-immune.
- Iodémie et iodurie des 24 heures (éventuellement).

B/Diagnostic clinique et biologique de l'hypothyroïdie secondaire

1. Signes cliniques

- Le tableau clinique associe les différents signes d'hypométabolisme, parfois de façon incomplète, mais il se caractérise surtout par l'absence d'infiltration cutanéomuqueuse.
- La peau est ici fine et pâle.

**Il n'existe pas de myxœdème
dans l'hypothyroïdie d'origine haute**

- Le tableau clinique peut être trompeur, car il existe fréquemment d'autres signes d'atteinte antéhypophysaire, notamment une atteinte gonadotrope et/ou corticotrope.

2. Diagnostic biologique

- Le diagnostic d'hypothyroïdie repose sur des valeurs basses de FT3 et de FT4 contrastant avec une TSH basse ou normale (donc inappropriée).
- Le test au TRH sur la TSH serait positif en cas d'atteinte primitivement hypothalamique.
- Le bilan hypophysaire des autres axes et l'exploration morphologique seront à prévoir dès que le diagnostic est confirmé.

C/Diagnostic étiologique

1. Myxœdème

- Le diagnostic étiologique est entrepris après confirmation biologique (élévation de la TSH) et sera orienté sur les données de l'interrogatoire : antécédents personnels et familiaux et de pathologie thyroïdienne, habitudes alimentaires, prescriptions médicales antérieures ++, notion d'intervention ou de traitement par l'iode radioactif, notion de pathologie dite auto-immunitaire, etc.
- La palpation de la loge thyroïdienne, est également importante : présence ou non d'un corps thyroïde palpable, en précisant sa consistance, son caractère homogène ou hétérogène, sa sensibilité.
- Les examens complémentaires viendront confirmer le diagnostic étiologique souvent suspecté sur la clinique.
- Si le corps thyroïde n'est pas palpable, échographie cervicale et scintigraphie thyroïdienne seront nécessaires.

a) Thyroïdite atrophique ou myxœdème idiopathique

- Elle s'observe surtout chez la femme, après la ménopause.
- Le myxœdème de l'adulte est l'aboutissement d'une thyroïdite atrophique (donc sans goitre) auto-immune. Le stade du diagnostic clinique est souvent précédé par une période de thyroïdite asymptomatique auto-immune.
- La fréquence de la forme asymptomatique est de l'ordre de 8 à 16 % chez la femme, et de 3 à 65 % chez l'homme, alors que l'hypothyroïdie patente est observée chez 1 % des adultes (plus fréquente chez la femme).
- Plusieurs arguments plaident en faveur de l'origine auto-immune :

- * Anticorps antithyroïdiens, anticorps antithyroperoxydase, anticorps bloquant les récepteurs à la TSH et la croissance cellulaire.
- * Diminution des lymphocytes T supresseurs, etc.
- * Une fréquence plus importante que dans la population générale de patients HLA B8 et HLA DR3 est également notée.
- * Enfin, l'association à d'autres pathologies, dites auto-immunes, souligne ce caractère : maladie de Basedow (foyer de thyroïdite à l'examen anatomopathologique), anémie de Biermer, maladie d'Addison, diabète insulino-dépendant. – Elle peut faire partie d'un tableau de polyendocrinopathies auto-immunes et parfois être associée à des anomalies chromosomiques.
- La glande thyroïde n'est pas palpable, sa fixation lors de la scintigraphie (non indispensable) est basse ou nulle.
- Le taux des anticorps antithyroïdiens (antithyroglobuline, antithyroperoxydase) est souvent faible.
- Il faut noter que la fonction surrénalienne est ici le plus souvent normale : dosage du cortisol libre urinaire et test au synacthène immédiat sur le cortisol à 8 heures du matin seront demandés par principe.

b) Thyroïdite de Hashimoto

- L'évolution naturelle à long terme est l'hypothyroïdie.
- Cette thyroïdite est néanmoins souvent diagnostiquée au stade d'euthyroïdie devant la découverte d'un goitre.
- Le corps thyroïde est palpable, de consistance caoutchouteuse.
- Le caractère dysimmunitaire de l'affection est affirmé par la mise en évidence de taux franchement élevés d'anticorps antithyroglobuline ($> 1/2\ 500$) et antithyroperoxydase ($> 1/100$).
- Le bilan recherchera une autre atteinte :
 - * Surrénalienne (cortisol libre urinaire, test au synacthène immédiat, anticorps antisurrénale) réalisant le syndrome de Schmidt.
 - * Anémie de Biermer : NFS, puis myélogramme, fibroscopie œsogastrique, test de Schilling, dosage de la vitamine B12, tubage gastrique, anticorps antiestomac et antifacteur intrinsèque parfois demandés.
 - * Collagénose, polyarthrite rhumatoïde, anémie hémolytique, etc.

c) Autres thyroïdites

Exceptionnellement, une thyroïdite subaiguë de De Quervain peut conduire à l'hypothyroïdie définitive (l'hypothyroïdie biologique transitoire étant le cas habituel).

d) Hypothyroïdie par surcharge iodée

- L'apport massif d'iode peut bloquer l'organification de l'iode et entraîner une hypothyroïdie si l'échappement normal (effet Wolf Chaikoff) ne se produit pas.
- La surcharge iodée sera recherchée attentivement par l'interrogatoire : prise d'amiodarone (Cordarone), benziodarone, produits de contraste opaques (lymphographie), etc.
- L'amiodarone peut induire une hypothyroïdie sur thyroïde normale ou préalablement anormale.
- Le bilan thyroïdien normal sous amiodarone est TSH normale, FT3 diminuée et FT4 augmentée.
- En cas d'hypothyroïdie sous amiodarone le bilan montre :
 - * TSH augmentée,
 - * FT4 normale ou diminuée,
 - * FT3 diminuée.
- L'interrogatoire est essentiel, car la lenteur d'élimination de certains produits de contraste iodés, l'autoprescription de produits contenant l'iode peuvent ne pas être évidents.
- Le corps thyroïde est généralement palpable, ferme.

- La surcharge iodée sera affirmée par le dosage de l'iodémie et de l'iodurie des 24 heures.
- L'évolution se fait vers la récupération lors de l'élimination de la surcharge iodée.

e) Hypothyroïdie due à des substances antithyroïdiennes

- Antithyroïdiens de synthèse (ATS) dans le cadre du traitement médical d'une maladie de Basedow :
 - * L'ascension des chiffres de la TSH doit être dépistée par les dosages répétés ou prévenue par l'administration concomitante d'hormones thyroïdiennes.
 - * La thyroïde est palpable, souvent très ferme.
- Le lithium, prescrit pour une psychose maniaco-dépressive, est de plus en plus incriminé.
 - * Le lithium agit comme une surcharge iodée, bloquant la sécrétion des hormones thyroïdiennes.
- PAS, hydantoïne, sulfamides hypoglycémisants, OP'DDD n'entraînent que des modifications des formes liées, les formes libres étant normales.

f) Troubles congénitaux de l'hormonogénèse

- Ils sont souvent dépistés dès l'enfance, le goitre précédant l'apparition (rare) d'une hypothyroïdie.
- Une notion familiale est souvent retrouvée.
- Les troubles de l'hormonosynthèse en cause chez l'adulte sont responsables d'une captation accrue de l'isotope lors de l'étude de la courbe de fixation.

g) Carence iodée

- Rare dans les pays industrialisés, où le contenu en iode des sels du commerce est codifié,
- elle entraîne un goitre avide d'iode lors de la fixation de l'isotope, majorée par l'injection de TSH.

h) Chirurgie thyroïdienne, iode radioactif (IRA), radiothérapie cervicale externe

- La chirurgie thyroïdienne peut être responsable d'hypothyroïdie lorsque la thyroïdectomie est totale (cancer) mais aussi subtotale (Basedow).
- L'IRAthérapie dans la maladie de Basedow est associée à un risque d'hypothyroïdie de 50 % à 10 ans.
- La radiothérapie cervicale externe dans le cadre de cancer ORL ou de maladie de Hodgkin est responsable d'une destruction de la glande thyroïde et donc de l'hypothyroïdie.

i) Ectopie thyroïdienne à révélation tardive

- Elle se révèle à l'âge adulte.
- La scintigraphie à l'iode 131 est indispensable pour localiser l'ectopie.

2. Hypothyroïdie secondaire

a) Clinique

- Elle est souvent évoquée sur la clinique en raison de l'absence de myxœdème et d'un tableau plus fruste
- Elle s'accompagne souvent de signes traduisant l'atteinte d'autres secteurs dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire :
 - * Gonadotrope : aménorrhée, diminution de la libido, frigidité, absence de bouffées de chaleur chez la femme ménopausée, impuissance, voire à long terme régression des caractères sexuels secondaires.
 - * Corticotrope : asthénie marquée, dépigmentation, hypotension, malaises hypoglycémiques, perte de poids. Le dépistage de ce déficit est essentiel car sa méconnaissance pourrait conduire à une insuffisance surrénale aiguë lors de la mise en route du traitement substitutif en hormones thyroïdiennes.

- * Déficits somatotropes (tendance hypoglycémique) et en prolactine (absence de montée laiteuse dans le post-partum) sont plus difficiles à évoquer cliniquement.

b) Biologie

- Un bilan hormonal explorant les autres secteurs hypophysaires est alors nécessaire

c) La possibilité d'un processus expansif justifie un bilan morphologique

- Cette insuffisance thyroïdienne pouvant être liée à un processus expansif, des signes tumoraux (céphalées typiquement rétro-orbitaires ou frontales, hémianopsie bitemporale, hypertension intracrânienne) sont possibles, voire un diabète insipide que peut partiellement masquer une insuffisance corticotrope associée.
- Radiographies de face et de profil de la selle turcique peuvent être utiles uniquement pour montrer l'existence de calcifications intrasellaires ou surtout suprasellaires, alors évocatrices de craniopharyngiome.
- L'IRM de la région hypophysaire permettra de mettre en évidence un adénome hypophysaire et de préciser son volume, ses extensions éventuelles.
- À l'opposé, il peut révéler une selle turcique vide, traduisant la présence d'un arachnoïdocèle intrasellaire, une nécrose hypophysaire (image peu typique) ou tout autre processus expansif ou vasculaire de la région.
- Le bilan ophtalmologique est fondamental dans toute suspicion d'atteinte hypophysaire et comportera un fond d'œil mais surtout un champ visuel de Goldman (recherche d'une hémianopsie bitemporale).

d) Étiologies

- De très nombreuses étiologies sont possibles, toute atteinte locorégionale de la région hypophysaire pouvant déterminer une insuffisance thyroïdienne isolée ou associée.
 - * Processus infiltratifs (hémochromatose, sarcoïdose, histiocytose X).
 - * Processus ischémique dans le syndrome de Sheehan (ou en dehors du post-partum), exceptionnelles malformations vasculaires (anévrisme carotidien).
 - * Processus expansifs : ils peuvent être en cause qu'ils soient extra-hypophysaires (craniopharyngiome chez l'enfant) ou hypophysaires, qu'il s'agisse alors d'un adénome non sécrétant (chromophobe) ou sécrétant (prolactine, hormone de croissance, ACTH), voire un adénome gonadotrope ; les formations adénomateuses peuvent, de par leur volume ou leurs rapports anatomiques, retentir sur les autres secteurs.
 - * Abscès et métastases : rarement reconnus avant intervention sur l'hypophyse.
 - * Chirurgie hypophysaire et radiothérapie (in situ principalement).
 - * La selle turcique vide observée plus volontiers chez la multipare obèse et hypertendue sera révélée par le scanner ; elle entraîne cependant dans moins de 50 % des cas une atteinte endocrinienne.
 - * De rares cas d'hypophysites auto-immunes ont été rapportés.

3. Syndrome de résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes

- Exceptionnel, par mutation du récepteur aux hormones thyroïdiennes.
- Hypothyroïdie de degré variable parfois associée à un goitre.
- Paradoxalement, les hormones thyroïdiennes sont élevées avec une TSH normale ou augmentée.

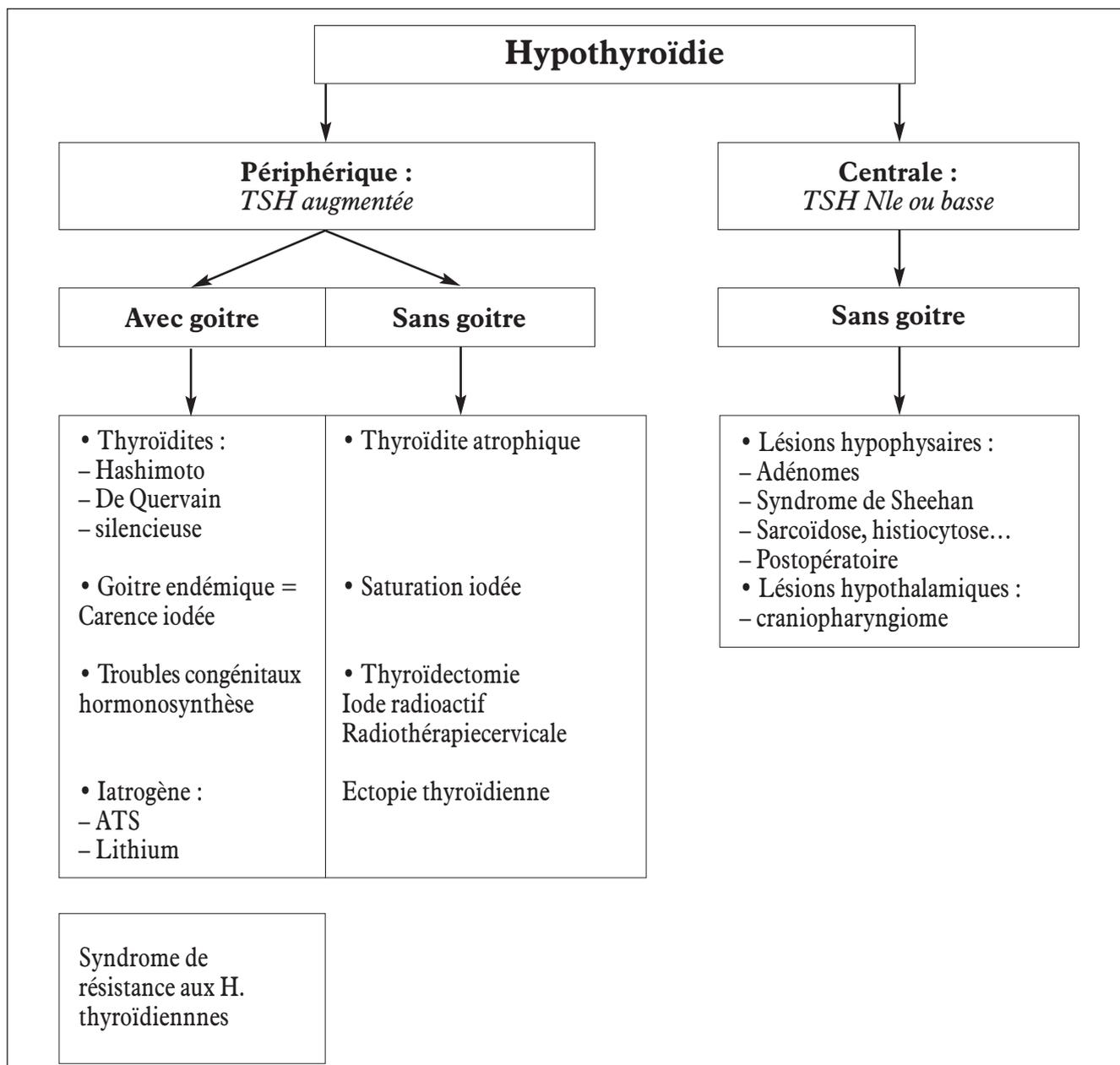


Tableau résumant les principales étiologies d'hypothyroïdie

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

A/L'évolution ne se conçoit que traitée

1. Résultats cliniques

- Ils sont souvent spectaculaires et se maintiendront par un traitement à vie.
- L'amélioration peu être limitée en raison d'une insuffisance coronarienne sous-jacente interdisant l'utilisation de doses d'hormones thyroïdiennes suffisantes.
- Cliniquement, le patient se réveille physiquement et psychiquement, devient moins frileux, l'atteinte des phanères régresse très lentement.
- Lorsqu'il y a myxoedème, le patient se « désinfiltre », perd sa couleur jaunâtre, le poids diminue.

2. Surveillance paraclinique

Elle montre que l'hypercholestérolémie s'atténue (dans le cas contraire, il faudra rechercher une hyperlipidémie constitutionnelle), l'anémie disparaît, les CPK se normalisent, le micro-voltage disparaît à l'ECG, l'épanchement péricardique régresse sur les échocardiographies successives.

3. Surveillance d'un patient traité à vie

- Elle est nécessaire pour dépister :
 - Un surdosage : apparition de signes d'hyperthyroïdie avec tachycardie, irritabilité, thermophobie, accélération du transit, perte de poids : l'éducation du patient doit permettre de suspecter rapidement ce surdosage.
 - Un sous-dosage : celui-ci va laisser persister un certain nombre de signes ou entraîner leur réapparition ; il est important de s'assurer que le traitement est pris quotidiennement, à la dose correcte et qu'il n'a pas été arrêté car le patient va mieux. Un sous-dosage délibéré est parfois nécessaire chez le patient coronarien, et il est alors nécessaire d'établir un équilibre entre un confort optimal et un risque coronarien limité.

4. Insuffisance thyroïdienne et corticotrope

L'association insuffisance corticotrope (ou surrénalienne primitive dans le cadre d'un syndrome de Schmidt) – insuffisance thyroïdienne implique de débiter le traitement par celui de l'insuffisance surrénale (sous peine de déclencher une insuffisance surrénale aiguë).

B/En l'absence de traitement

- L'absence de diagnostic ou l'interruption prolongée du traitement peut conduire à une complication gravissime et exceptionnelle : le coma myxoedémateux.
- Ce coma est d'installation progressive, parfois précipité par un facteur déclenchant tel que : infection, chirurgie, traumatisme, médicament (barbituriques notamment).
- Ce coma est évocateur par son caractère calme, l'absence de signes de localisation, et surtout l'association d'une hypothermie franche (en l'absence d'infection), d'une bradycardie, d'une hypotension aux signes classiques d'hypothyroïdie sur le plan morphologique.
- L'interrogatoire de l'entourage est ici important pour rechercher certains signes d'hypothyroïdie (frilosité, dépilation) dans les mois précédant le coma.
- Biologiquement, certains éléments peuvent orienter tels que l'hyponatrémie, l'hypoglycémie, l'hypercholestérolémie, l'insuffisance rénale fonctionnelle.
- Le pronostic de ce coma myxoedémateux demeure catastrophique (80 % de décès), malgré le traitement, en raison notamment de complications respiratoires (bradypnée, pauses respiratoires avec hypoxie, normo- ou hypercapnie) et cardio-vasculaires.

- Le traitement doit être entrepris sans attendre les résultats du dosage des hormones thyroïdiennes, de la TSH et de la cortisolémie, en milieu de réanimation.

TRAITEMENT

Il s'agit d'un traitement substitutif à vie.

A/Hormones thyroïdiennes

1. Métabolisme

- La thyroxine (T4), absorbée à 50 % par le tube digestif, a une demi-vie de 7 jours et sa concentration plasmatique atteint un plateau après 3 à 5 semaines.
- La triiodothyronine (T3), absorbée à 100 % par le tube digestif, a une demi-vie de 24 heures, une concentration en plateau étant obtenue en 3 à 5 jours.

2. Besoins quotidiens

- La thyroïde produit 80 μg de T4/24 heures et l'organisme 25 μg de T3, dont 75 % proviennent de la désiodation de la T4.
- Il est donc logique de prescrire de la T4.

3. Hormones thyroïdiennes disponibles

a) Extraits thyroïdiens

Ils ne sont plus utilisés en raison de la variabilité de leur concentration en hormones thyroïdiennes et notamment en T3.

b) Préparations pures de thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3)

- Elles sont préférées, sous forme lévogyre (LT4 et LT3), la forme dextrogyre étant inactive.
- La posologie moyenne de la forme orale de LT4 est de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ chez l'adulte et 3,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ chez l'adolescent.
- La T3 n'a qu'une seule indication : le remplacement temporaire de la T4 un mois avant la scintigraphie corps entier à l'iode 131 dans la cadre de cancers thyroïdiens opérés.
- Les formes injectables sont d'utilisation exceptionnelle.
- Au total, on dispose donc de :

L-Thyroxine : cp 100 μg LT4,
gouttes 5 μg LT4 par goutte,
amp 200 μg LT4, injectable
Lévothyrox : cp 25 μg LT4,
cp 50 μg
cp 75 μg
cp 100 μg
cp 125 μg
cp 150 μg
Cynomel : cp 25 μg LT3,
Euthyral : cp 100 μg LT4 + 20 μg LT3

B/Précautions indispensables

1. Initiation du traitement à l'hôpital

L'hospitalisation est nécessaire, sauf lorsqu'il s'agit d'une hypothyroïdie partiellement compensée qui peut être traitée en ambulatoire ou qu'il s'agit d'un sujet jeune et que l'hypothyroïdie est récente.

2. Traiter toute insuffisance surrénale

- Systématiquement en cas d'atteinte antéhypophysaire.
- Dans le syndrome de Schmidt (atteinte primitive surrénalienne et thyroïdienne).
- Dans le coma myxoédémateux.
- En cas de doute, on pourra débiter l'hydrocortisone sans attendre le résultat du cortisol libre urinaire et du test au synacthène immédiat sur le cortisol.
- Le traitement consiste alors en : hydrocortisone 30 à 60 mg/24 heures, régime normosodé, etc.
- L'hydrocortisone se présente sous forme de comprimés à 10 mg.

3. Traitement étiologique

Traiter, si possible, l'étiologie de l'insuffisance thyroïdienne secondaire.

4. Exercer une surveillance cardiaque

Elle est systématique avant et dans les jours suivant toute modification posologique : pouls, TA, ECG, voire échocardiographie.

C/Mise en route du traitement

1. En ambulatoire

- Devant une hypothyroïdie modérée chez un sujet jeune non coronarien, la dose peut être initialement de 50 μg /jour et augmentée progressivement (25 μg) par paliers de 4 semaines.
- Le bilan thyroïdien est contrôlé à chaque palier thérapeutique.

2. En milieu hospitalier

- En cas d'hypothyroïdie profonde (TSH > 40 mUI/l) ou d'antécédents coronariens, la posologie sera très progressivement croissante en débutant par 12,5 à 25 μg par jour (ou tous les 2 jours).
- L'augmentation de la dose (12,5 à 25 μg par mois) ne sera possible qu'en l'absence de tout signe clinique ou électrocardiographique d'insuffisance coronarienne au cours de cette période.
- Toute aggravation ou apparition d'insuffisance coronarienne impose le retour à la dose précédente, même si l'hypothyroïdie n'est pas complètement substituée (le but du traitement n'est pas d'obtenir une TSH normale mais une T4 libre la plus proche de la normale possible).
- Dans les formes sévères d'hypothyroïdie, l'introduction de la supplémentation thyroïdienne est précédée par 48 heures de couverture d'hydrocortisone pour éviter l'éventuelle décompensation d'une insuffisance surrénale fonctionnelle.

3. Prescription de bêtabloquant

- Elle n'est pas systématique, ni parfaitement logique chez un patient bradycarde et, de plus, risque de masquer un surdosage.
- Elle sera évitée par l'augmentation très progressive de la posologie.

D/Surveillance du traitement

1. La clinique permet de juger de l'amélioration

Modifications morphologiques, disparition de la bradycardie, absence de signes de surdosage, etc.

2. Dosage de la TSH

- Il est essentiel dans l'hypothyroïdie primitive : le but est la normalisation de la TSH.
- Il sera contrôlé toutes les 4 à 6 semaines tant que la posologie définitive n'est pas établie, puis annuellement.

3. Dosages de T4 libre

Il permet l'adaptation posologique dans l'insuffisance thyroïdienne haute.

4. Adaptation posologique

- Elle se fait par contrôles biologiques successifs (4 semaines après chaque modification de posologie) ;
- la dose de croisière est de 100 à 200 μg de LT4 est obtenue par paliers de 12,5 à 25 μg .

E/Schémas thérapeutiques

1. Hypothyroïdie définitive

Hypothyroïdie dite idiopathique, insuffisance thyroïdienne, Hashimoto, postchirurgie, post-IRA, ectopie, trouble de l'hormonogénèse : adaptation posologique progressive et éducation du patient.

2. Hypothyroïdie transitoire

a) *Thyroïdites subaiguës*

Pas de traitement.

b) *Antithyroïdiens de synthèse*

Adaptation de la posologie des ATS ou association ATS — hormones thyroïdiennes.

c) *Surcharge iodée, lithium, autres médicaments*

Arrêt de l'agent causal et surveillance ou, si le traitement en cause ne peut être arrêté, traitement substitutif.

3. Cas particuliers

a) *Insuffisance thyroïdienne*

En plus du traitement par hormones thyroïdiennes, il faut traiter :

- Le *déficit corticotrope* : avant d'initier les hormones thyroïdiennes.
- Le *déficit somatotrope* : enfants seulement (GH, GRF).
- Le *déficit gonadotrope* :
 - * Homme : testostérone IM ou dihydrotestostérone percutanée.
 - * Femme : association estroprogestative (estrogène naturel percutané ou *per os*).
 - * CI : les estrogènes sont contre-indiqués en cas d'adénome à prolactine.
- Une *tumeur hypophysaire ou suprasellaire* : traitement adapté (chirurgie, radiothérapie, médicaments).

b) *Coma myxœdémateux*

- Le traitement, en urgence, en milieu de réanimation associe celui de l'insuffisance surrénale.

le (hémisuccinate d'hydrocortisone IV puis hydrocortisone *per os*) et de l'insuffisance thyroïdienne (LT3 par la sonde gastrique ou LT4 par voie veineuse).

- Le traitement inclut également oxygénothérapie, réchauffement passif progressif pour lutter contre l'hypothermie, voire ventilation assistée, remplissage et rééquilibrage électrolytique (hyponatrémie fréquente à traiter par une restriction hydrique).
- Une cause déclenchante éventuelle doit être traitée (par exemple, infectieuse).
- L'emploi des bêtabloquants est fonction de l'existence de complications (insuffisance cardiaque, etc). ■

POINTS FORTS

Diagnostic :

● Clinique :

- Hypothyroïdie primaire : apathie, frilosité, infiltration cutanéomuqueuse, bradycardie, hypothermie, troubles des phanères.
- Hypothyroïdie secondaire : pas de myxœdème, ralentissement psychomoteur intriqué avec d'autres signes d'insuffisance antéhypophysaire.

● Paraclinique :

- Hypothyroïdie primaire : TSH augmentée, FT3 et FT4 diminuées.
- Hypothyroïdie secondaire : TSH normale ou diminuée, FT3 et FT4 diminuées.
- La scintigraphie est blanche en cas de surcharge iodée.

● Étiologies :

- Hypothyroïdie primaire (thyroïdite de Hashimoto, surcharge iodée, troubles de l'hormonosynthèse, carence en iode, thyroïdectomie totale et traitement par iode radioactif).
- Hypothyroïdie secondaire : processus expansif hypothalamo-hypophysaire (sarcoïdose, histiocytose X, tuberculose, craniopharyngiome, adénome hypophysaire, abcès, métastase) ou nécrose antéhypophysaire (syndrome de Sheehan).

Complications :

- Coma hypothyroïdien.

Traitement :

- Traitement substitutif à vie par le Lévothyrox.
- Hospitalisation, si TSH supérieure à 40 mUI/l débuter avant la substitution thyroïdienne un traitement par hydrocortisone pendant quelques jours ; la substitution thyroïdienne est débutée progressivement augmentation de la posologie de lévothyrox par paliers de un mois. sous contrôle ECG répété = risque de décompensation coronarienne
- Si surcharge iodée, arrêter la surcharge, substitution thyroïdienne si hypothyroïdie symptomatique.
- Si hypothyroïdie secondaire, la substitution thyroïdienne est associée au traitement spécifique de la maladie causale.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

ENDOCRINOLOGIE

MÉTABOLISME

RÉANIMATION-URGENCES

Insuffisance surrénale

11-255

Dr Gérard RAVEROT
Ancien Interne des Hôpitaux

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Insuffisance surrénale

Objectifs :

- Diagnostiquer une insuffisance surrénale aiguë et une insuffisance surrénale chronique.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

- Les surrénales sont deux formations glandulaires situées à la partie supérieure et antérieure de chaque rein.
- Elles sont composées d'une partie centrale, la médullosurrénale, structure neuro-endocrine, siège de la synthèse de catécholamines.
- En périphérie, le cortex corticosurrénale est le siège de la synthèse d'hormones stéroïdiennes de différents types :
 - **Minéralocorticoïdes**, dont le produit final est l'aldostérone dans la zone glomérulée.
 - **Glucocorticoïdes**, dont le produit final est le cortisol dans la zone fasciculée.
 - **Androgènes** faibles : déhydroépiandrostérone (DHEA) et delta 4 androsténédione dans la zone réticulée.
- Les zones fasciculées (glucocorticoïdes) et réticulées (androgènes) sont stimulées par l'ACTH hypophysaire, elle-même synthétisée sous l'effet de la CRH hypothalamique (axe corticotrope à trois niveaux).
- Il existe un *rétrocontrôle négatif du cortisol* au niveau hypothalamo-hypophysaire.
- Les androgènes surrénaux n'exercent pas de rétrocontrôle de ce type.
- La zone glomérulée subit une régulation plus complexe dépendant essentiellement *du système rénine-angiotensine* : effet stimulant de l'angiotensine II sur la synthèse des minéralocorticoïdes.
- L'insuffisance surrénale correspond à un déficit de la synthèse des hormones corticostéroïdes, complet (touchant les trois secteurs) ou dissocié selon les étiologies.
- Il faut distinguer l'insuffisance surrénale (IS) proprement dite, ou *IS primitive*, conséquence directe d'une lésion du tissu surrénalien ; et *l'insuffisance corticotrope*, ou IS secondaire d'origine hypothalamo-hypophysaire correspondant à l'absence de stimulation du tissu surrénalien (lui-même normal) par carence en ACTH.

INSUFFISANCE SURRENALE PRIMITIVE (OU MALADIE D'ADDISON)

A/Physiopathologie

- Le déficit hormonal concerne les trois secteurs, parfois de façon dissociée, au début ou dans certaines étiologies particulières (blocs enzymatiques).
- Il s'agit le plus souvent d'une destruction du tissu surrénalien relevant de diverses étiologies.
- La perte de plus de 90 % des deux cortex surrénaliens entraîne des manifestations cliniques d'IS.
- La destruction est la plus souvent lente et progressive (IS chronique) mais peut être rapide, précocement compliquée d'une crise aiguë (IS aiguë).

1. Le déficit en aldostérone

- Il entraîne une diminution de la réabsorption rénale du sodium et une diminution de l'élimination urinaire de K^+ et H^+ (altération de l'échange Na^+/K^+-H^+), d'où :
 - Cliniquement : une hypovolémie responsable d'une baisse de la tension artérielle et d'une perte de poids.
 - Biologiquement : hyponatrémie de déplétion avec natriurèse élevée, hyperkaliémie, acido-se métabolique, hémococoncentration et insuffisance rénale fonctionnelle.

2. Le déficit en cortisol (F) entraîne :

- Une diminution de la néoglucogénèse hépatique avec risque d'*hypoglycémie*.
- Une diminution de la lipogénèse avec fonte du tissu adipeux.
- Une diminution de l'excrétion de H_2O libre avec opsiurie et hyponatrémie de dilution (F augmente la filtration glomérulaire et a un effet anti-ADH au niveau du tube rénal).
- D'autres signes – asthénie, anorexie, douleurs abdominales, douleurs articulaires, fièvre – sont certainement liés au déficit en cortisol mais moins bien expliqués.
- *L'hypotension artérielle* est également une conséquence de l'hypocortisolisme.
- Perte du rétrocontrôle négatif avec augmentation du CRH entraînant une augmentation de la sécrétion hypophysaire de POMC : précurseur commun qui sera clivé en ACTH et b-MSH. Cette augmentation de MSH entraîne une hyperpigmentation (*mélano-dermie*) par son action sur les récepteurs cutanés à la mélanocortine.

3. Déficit en androgènes

sans grande conséquence clinique.

B/Signes cliniques

1. Insuffisance surrénale lente

- La forme chronique est révélatrice dans 75 % des cas par des signes peu spécifiques mais fréquents.
- *Asthénie physique* : dès le réveil et augmentant au cours de la journée (100 %).
 - Au début intermittente puis devient permanente.
 - S'associe à une asthénie psychique et sexuelle.
- Amaigrissement constant, précoce mais très progressif.
- Signes digestifs souvent révélateurs : anorexie (50 %) ; nausées et dégoût de l'eau ; « inconfort » abdominal, douleurs abdominales et vomissements sont plus tardifs et doivent faire craindre une crise aiguë.
- Hypotension artérielle orthostatique, puis clinostatique. Elle est très évocatrice mais peut manquer au début. Les lipothymies posturales du matin sont parfois révélatrices.

- **Mélanodermie :**
 - Acquisie.
 - Fréquente (92 %).
 - C'est une teinte foncée, brune, diffuse sur laquelle se surimposent des tâches lenticulaires plus sombres.
 - Elle siège surtout au niveau :
 - * Des zones découvertes exposées au soleil.
 - * Des zones de frottement (coude-genou).
 - * Des cicatrices récentes.
 - * Des plis de flexion, face palmaire.
 - * Des zones normalement pigmentées (aréoles des seins, organes génitaux externes).
 - * Des muqueuses (« taches ardoisées » au niveau des lèvres, langue, marge gingivale, face interne des joues).
 - * Au minimum, il s'agit de la persistance trop prolongée d'un hâle solaire.
 - * Elle ne sera pas confondue avec une pigmentation ethnique ou une hémochromatose.
- Les autres signes sont plus rares :
 - Appétence pour le sel : souvent méconnue, masquant le déficit en aldostérone.
 - Douleurs articulaires, myalgies, crampes.
 - Hypoglycémie surtout de jeûne ou après exercice (ou révélatrice chez un diabétique traité et jusque-là équilibré).

2. Insuffisance surrénale aiguë

Accident aigu grave, urgence thérapeutique.

a) Circonstances de survenue :

- Stade final d'une ISL méconnue.
- Situation où il existe une augmentation des besoins en cortisol : infection, traumatisme, intervention chirurgicale, grossesse ; soit en cas d'ISL méconnue, soit par non-respect des consignes thérapeutiques (absence d'adaptation de la dose d'hydrocortisone, arrêt du traitement, prise de diurétiques, régime sans sel...).
- Arrêt de l'hormonothérapie substitutive.

b) Tableau complet

- Troubles digestifs :
 - * Nausées, vomissements, diarrhée.
 - * Douleurs abdominales diffuses.
 - * Mimant parfois un tableau pseudo-chirurgical.
- Troubles de conscience :
 - * Asthénie, adynamie ou au contraire agitation majeure.
 - * Syndrome confusionnel, au maximum : coma addisonien.
- Collapsus hypovolémique.
- Signes de déshydratation extracellulaire, puis globale.
- **Autre signes :**
 - * Hyperthermie d'origine centrale ou due à une infection surajoutée.
 - * Myalgies et crampes, arthralgies.
 - * Manifestations d'hypoglycémie (sueurs).
- Dans les formes d'apparition rapide, la mélanodermie n'a pas le temps d'apparaître. Elle est en revanche de grande valeur diagnostique lorsqu'il s'agit de la décompensation aiguë d'une ISL.

c) Les formes monosymptomatiques

- Fréquentes et trompeuses, pouvant faire méconnaître le diagnostic et retarder le traitement de cette urgence médicale.
- Collapsus isolé et inexpliqué.

- Symptôme neurologique, psychiatrique ou méningé en rapport avec l'hypoglycémie, ou l'hyponatrémie ou la déshydratation.
- Tableau de gastro-entérite aiguë ou d'urgence chirurgicale abdominale (une laparotomie exploratrice serait catastrophique achevant de décompenser l'insuffisance surrénale).
- Lorsque l'on retrouve la notion ou des signes d'ISL antérieure, le diagnostic est aisé. Sinon il faudra savoir penser systématiquement à l'ISA, voire à la traiter sur une présomption.

C/Signes biologiques non hormonaux

1. Absents dans les formes modérées

2. Peu marqués dans les formes chroniques

- Tendance à l'hyponatrémie avec natriurèse élevée.
- Tendance à l'hyperkaliémie.
- HCO₃⁻ plasmatiques abaissés.
- Hypoglycémie à jeun.
- NFS : anémie normochrome, neutropénie, hyperéosinophilie.

3. Caractéristiques dans la forme aiguë

- Hyponatrémie avec natriurèse élevée.
- Hémococoncentration (par DEC) : élévation de la protidémie et de l'hématocrite.
- Insuffisance rénale fonctionnelle (IRF). La coexistence d'une IRF et d'une natriurèse restant élevée est typique du diagnostic.
- Hyperkaliémie (penser à faire l'ECG ++) avec kaliurèse basse.
- Acidose métabolique hypochlorémique.
- Hypoglycémie.

D/Diagnostic hormonal

- La suspicion clinique d'IS doit toujours être confirmée par les examens hormonaux.
- En cas d'ISA, on prélève des échantillons sanguins pour dosage de cortisolémie, et de l'ACTH, dont on n'attend pas le résultat pour traiter.
- Le test au synacthène peut être réalisé après résolution de l'épisode aigu (+++).

1. Déficit glucocorticoïde

- Dosages statiques :
 - Cortisolémie à 8 heures basse (< 10 µg/dl),
 - Cortisol libre urinaire (CLU)/24 heures bas.
 - Mais ces valeurs basales peuvent être normales en cas d'IS modérée.
- Test de stimulation indispensable :
 - Test au synacthène (analogue synthétique de l'ACTH) immédiat (ou ordinaire) : 0,25 mg en injection IM ou IV avec dosage de la cortisolémie à T0, T30, T60.
 - L'absence d'élévation de la cortisolémie à 30 minutes (au-delà de 18 µg/dl) affirme l'IS : test négatif.
- ACTH plasmatique de base : taux élevés.

2. Déficit minéralocorticoïde

- Aldostéronémie basse et ne s'élevant pas à l'orthostatisme.
- Rénine plasmatique haute.

E/Étiologies

1. Destruction anatomique de la glande

a) Rétraction corticale : insuffisance surrénale auto-immune

- Actuellement, c'est la première cause d'insuffisance surrénale (55 % des cas).
- C'est une destruction auto-immune des deux corticosurrénales respectant la médullaire. Elle atteint des sujets jeunes (surtout les femmes), avant 25 ans et même des enfants.
 - Il existe un terrain génétique prédisposant : haplotype HLA B 8 et DR 3 expliquant les cas familiaux de transmission autosomique récessive.
 - Le diagnostic repose sur :
 - * La présence d'anticorps circulants antisurrénaux, rarement mis en évidence.
 - * La coexistence avec d'autres affections auto-immunes, personnelles ou familiales.
 - * En l'absence d'autres étiologies identifiées, on recherchera des anticorps antithyroïdiens, anti-îlots de Langerhans.
 - Le scanner surrénalien montre deux surrénales atrophiques.
 - 50 % des patients ayant une insuffisance surrénale auto-immune ont d'autres maladies auto-immunes associées.

- Le syndrome de *polyendocrinopathie auto-immune de type I* est rare, à transmission autosomique récessive avec prédominance féminine. Une des premières manifestations est l'hypo-parathyroïdie ou la candidose cutanéo-muqueuse survenant dans l'enfance ou l'adolescence. L'insuffisance surrénale apparaît plus tardivement. Le diabète est rare, de même que l'existence d'autres maladies auto-immunes.
- Dans le syndrome de *polyendocrinopathie auto-immune de type II*, l'insuffisance surrénale primitive est la première manifestation. L'existence d'une autre pathologie auto-immune – Hashimoto, vitiligo, Basedow, DID, insuffisance ovarienne primitive – est fréquente.

b) Tuberculose

- Prédominait en France jusque vers les années 1960.
- Actuellement, elle représente un peu moins de la moitié des cas.
- C'est la destruction progressive des glandes CS suivant une tuberculose pleuro-pulmonaire ou urogénitale souvent ancienne.
- Le diagnostic est certain si on met en évidence sur la radio sans préparation de l'abdomen des calcifications CS paravertébrales (en regard de D12 L1), mais elles ne sont présentes que dans 10 % des cas.
- On s'aidera des arguments classiques : antécédents, IDR, BK dans les urines, séquelles radiologiques pulmonaires.

c) Adrénoleucodystrophie

- Pathologie congénitale liée à l'X. À évoquer systématiquement en cas d'IS chez un garçon.
- Le tableau clinique associe les signes d'IS et des signes en rapport avec l'atteinte neurologique :
 - * Forme précoce (enfant) avec atteinte centrale : déficits sensoriels, convulsions, démence.

- * Forme plus tardive (adulte jeune) avec atteinte médullaire : paraparésie, troubles sphinctériens.
 - Elle correspond à un défaut du métabolisme des acides gras à très longue chaîne (AGTLC), dont le taux plasmatique est très élevé.
 - *Le dosage du taux plasmatique des AGTLC* doit être systématique dans le bilan étiologique d'une IS chez le garçon.
- d) Infections survenant dans un contexte d'immunodépression :**
- Contexte fréquent de SIDA
 - Mycoses :
 - Histoplasmosse.
 - Cryptococcose.
 - Coccidioidomycose.
 - Blastomycose (USA surtout).
 - Virales (CMV), HIV.
 - Le scanner montre une augmentation de volume des deux surrénales.
- e) Localisations tumorales surrénaliennes bilatérales**
- Métastase d'un cancer bronchique, du sein... (mais l'ISL est rare).
 - Lymphome.
 - L'aspect des surrénales au scanner est évocateur.
- f) Maladies « de surcharge »**
- Amylose.
 - Maladie de Wilson.
- g) Hémorragie bilatérale des surrénales**
- Le tableau débute par une ISA dans un contexte évocateur.
 - Chez l'enfant : septicémie à pseudomonas et méningococcémies.
 - Chez l'adulte : traitement anticoagulant ou anomalie de la coagulation.

2. Insuffisance de production

- a) Hyperplasie congénitale des surrénales**
- Par déficit enzymatique responsable d'un « syndrome de perte de sel » néonatal.
 - Le plus fréquent est le déficit en 21 hydroxylase ; le déficit en gluco- et minéralocorticoïdes s'associe à une hyperproduction d'androgènes responsable d'une virilisation chez la petite fille.
 - Plus rarement, il s'agit d'un déficit en 11 β -hydroxylase responsable d'un pseudo hermaphrodisme et d'une HTA.
 - Diagnostic lors du test au synacthène avec un taux de base élevé et une réponse explosive de la 17 OH progestérone lors des déficits en 21 OH-ase ; et du composé S et de la DOC lors d'un déficit en 11 β -OH ase.
- b) Hypoplasie congénitale des surrénales**
- Mutations inactivatrices du gène DAX-1 (lié à l'X) responsable d'un défaut de développement embryonnaire des surrénales révélé habituellement par une insuffisance surrénale dès l'enfance (rarement adolescence ou adulte jeune) et associé à un hypogonadisme hypogonadotrope à l'adolescence.
- c) Causes iatrogènes**
- Surrénalectomie chirurgicale.
 - Surrénalectomie chimique par anticortisoliques de synthèse : OP'DDD, kétoconazole, métopirone, aminogluthétimide, RU 486.

3. Cas exceptionnels de mutations inactivatrices du récepteur de l'ACTH

Déficit glucocorticoïde isolé.

Examens nécessaires dans le bilan étiologique d'une insuffisance surrénalienne de l'adulte

- | | |
|---|--|
| • Échographie et/ou scanner surrénalien : recherche de calcifications ou de masses surrénaliennes | – glycémie à jeun |
| • ASP debout de face | – glycémie à jeun |
| • Radio pulmonaire | Calcémie |
| • IDR tuberculine | • Si sexe masculin : |
| • Recherche urinaire de BK | – taux plasmatique des AGTLC, |
| • Ac antisurrénaliens | – recherche d'un hypogonadisme hypogonadotrope (mutation de DAX 1) |
| – Ac anti-îlots, | • En fonction du contexte : sérologie HIV, ferritinémie |
| – Ac antithyroïdiens, x | |

F/Traitement

1. Insuffisance surrénale lente

a) Régime normosodé

b) Traitement hormonal substitutif

- Substitution glucocorticoïde : **hydrocortisone** (cp de 10 mg) 15 à 20 mg/jour *per os* ; 30 mg/j maximum si poids du patient élevé à prendre en 2 fois (2/3 le matin — 1/3 le midi).
- Substitution minéralocorticoïde : **fludrocortisone** (9 α - fluorocortisone) distribué en France par les pharmacies centrales des hôpitaux (ordonnance séparée). Comprimés à 50 μ g. 1 comprimé par jour (le plus souvent).
- L'efficacité du traitement est appréciée sur :
 - * Cliniquement :
 - Poids, bien-être.
 - Absence d'hypotension orthostatique.
 - Régression de la mélanodermie.
 - Absence de signe de surdosage (œdème, HTA).
 - * Biologiquement :
 - Ionogramme sanguin normal.
 - Rénine plasmatique normale.

c) Prévention d'une décompensation :

ÉDUCATION

- LISA peut survenir de façon inopinée lors d'une destruction brutale des surrénales (hémorragie ou thrombose, par exemple) mais, le plus souvent, elle survient chez un insuffisant surrénalien connu, dans un contexte évocateur.
- L'éducation du patient est donc fondamentale :
 - * Le patient doit porter en permanence une carte d'addisonien précisant le nom de l'hôpital, la personne à prévenir, le diagnostic, les doses de gluco- et minéralocorticoïdes.
 - * Traitement à vie sans interruption.
 - * Le régime doit être normosodé.

- * Le patient doit être informé des situations à risque nécessitant des modifications de traitement à savoir : doubler ou tripler les doses d'hydrocortisone lors d'une fatigue anormale, avant une intervention chirurgicale, une extraction dentaire, en cas d'infection, de stress, de séjour en pays chaud. Le patient doit savoir augmenter la dose de fludrocortisone lors d'exercices physiques intenses (sueurs), forte chaleur et troubles digestifs.
- Le patient doit être prévenu du danger de certains médicaments : laxatifs, diurétiques (perte sodée).
- Le patient doit disposer d'une ampoule d'hydrocortisone injectable à utiliser en cas de troubles digestifs et de suspension de l'alimentation orale.

d) Traitement étiologique :

Notamment traitement antituberculeux.

2. Insuffisance surrénale aiguë

- Cette urgence thérapeutique nécessite un transport rapide en milieu hospitalier.
- Le traitement est à débiter dès que le diagnostic est suspecté.
- Une meilleure éducation des patients ISL devrait permettre diminuer son incidence par une prévention de la crise.

a) Perfusion de macromolécules en cas de choc hypovolémique (ex. : Eloes = 500 ml en 20 minutes).

b) Réhydratation IV pour compenser un déficit hydrosodé pouvant atteindre 10 à 15 % du poids du corps.

- Soluté :
 - * Soit sérum salé isotonique 9 ‰.
 - * Soit sérum glucosé isotonique avec adjonction de NaCl (6 g/l), s'il existe une tendance hypoglycémique.
 - * Sans adjonction de KCl.
- Quantité :
 - * 2 litres dans les deux premières heures.
 - * Ex. : déficit 5 à 7 litres, dont la moitié sera compensée dans les 6 à 8 premières heures.
- Quand la gravité initiale a disparu, la réhydratation est poursuivie *per os* : boissons sucrées et salées, eau de Vichy.

c) Hormonothérapie

- Hydrocortisone
 - * Par voie veineuse, en bolus ou en perfusion continue à la seringue électrique 100 mg toutes les 2 à 4 heures.
 - * Puis en injection intramusculaire : 100 mg toutes les 6 heures, lorsque la gravité initiale a été maîtrisée.
 - * Les jours suivants, les doses quotidiennes sont progressivement diminuées et le traitement *per os* repris ; la posologie d'entretien est reprise 4 à 5 jours plus tard.
- Minéralocorticoïde :
 - * Acétate de désoxycorticostérone = DOCA = syncortyl : 5 à 10 mg 2 fois/jour en IM.
 - * Pour certains, les fortes doses d'hydrocortisone sont suffisantes initialement, car elles ont un effet minéralocorticoïde ; le traitement par minéralocorticoïde est alors repris *per os* secondairement.

d) Recherche et traitement d'un facteur déclenchant : infection...

e) Surveillance soigneuse de la tolérance du traitement

Pouls, TA, température, diurèse, bases pulmonaires...
ECG

Ionogramme sanguin/4 heures (évolution de la kaliémie + + +)

f) À l'issue de la phase aiguë

- Diminuer progressivement les apports hydriques.
- Passer par voie orale
- Diminuer progressivement la dose d'hydrocortisone jusqu'à une posologie substitutive (15 à 20 mg/j).

INSUFFISANCE CORTICOTROPE

- Elle est liée à un déficit corticotrope (ACTH) total ou partiel d'origine hypophysaire ou hypothalamique, souvent associé à d'autres déficits (gonadotrope, thyrotrope, GH).
- La conséquence essentielle du déficit en ACTH est un déficit sécrétoire du cortisol, la sécrétion d'aldostérone étant en revanche préservée, restant stimulée par la rénine.

A/Signes cliniques

- Le tableau est moins sévère que dans l'IS primitive du fait du respect des minéralocorticoïdes.
- Asthénie + + + .
- Douleurs : myalgies, arthralgies.
- Hypotension artérielle (orthostatique).
- Signes négatifs :
 - Absence de mélanodermie (parfois même dépigmentation).
 - Absence de signes de déshydratation.
- LIC peut s'associer à d'autres signes d'insuffisance antéhypophysaire (IAH)
- On peut observer des épisodes de décompensation aiguë en cas de « stress » majeur (plus rarement que dans l'IS primitive)

B/Signes biologiques non hormonaux

- Hyponatrémie de dilution (urée plasmatique basse).
- Kaliémie normale.

C/Diagnostic

- Dosages statiques :
 - Cortisolémie et cortisolurie des 24 heures basses C.
 - ACTH non élevée, voire basse.
- Tests dynamiques :
 - **Test au synacthène ordinaire** : habituellement négatif du fait de l'absence prolongée de stimulation de la surrénale. Mais il existe des faux positifs.
 - Test explorant *directement* la réserve hypophysaire en ACTH (à discuter dans un deuxième temps quand il existe une vraie suspicion d'insuffisance corticotrope) :
- **Hypoglycémie insulinique** : injection sous-cutanée de 0,1UI d'insuline par kg, de poids corporel (en cas de suspicion d'insuffisance corticotrope, la dose d'insuline doit être divisée par deux). Mesure de la glycémie et de la cortisolémie toutes les 30 minutes. Ce test permet d'explorer la réponse de l'axe corticotrope à un stress. La cortisolémie doit au moins doubler par

rapport à son niveau de départ lors de l'hypoglycémie (< à 2,5 mmol/l).

- **Test à la CRH** : précise le niveau d'atteinte hypothalamique (élévation de l'ACTH et du cortisol) ou hypophysaire (non-réponse).
- **Test à la métopyrone** (molécule inhibant la 11 β -hydroxylase, enzyme surrénalienne transformant le composé S en cortisol) : élévation insuffisante du composé S en cas d'insuffisance corticotrope (chez un sujet normal, la baisse du cortisol entraîne une élévation de l'ACTH qui vient stimuler la synthèse surrénalienne). C'est un test très fiable mais moins utilisé au profit de l'hypoglycémie insulinique (celle-ci permettant également d'explorer l'axe somatotrope).

D/Étiologies

1. Traitement prolongé par corticoïdes de synthèse

- L'insuffisance corticotrope (par freination) est d'autant plus importante que le traitement a été long et à fortes doses. La diminution progressive de la dose ne l'évite pas toujours.
- En pratique, à l'arrêt du traitement, la fonction corticotrope doit être évaluée : test au synacthène ordinaire.
- En cas de réponse insuffisante, un traitement par hydrocortisone est instauré et maintenu jusqu'à récupération d'une fonction normale.

2. Lésions hypothalamo-hypophysaires

- Causes habituelles d'insuffisance anté hypophysaire, dissociée ou complète :
 - Tumorales :
 - * adénomes hypophysaires.
 - * craniopharyngiomes, etc.
 - Infectieuses : tuberculose.
 - Inflammatoires.
 - Hémochromatose.
 - Syndrome de Sheehan : nécrose hypophysaire du post-partum.
 - Hypophysite auto-immune.

3. Après traitement d'un hypercorticisme

- Adénomectomie hypophysaire pour maladie de Cushing
- Surrénalectomie unilatérale pour adénome ou corticosurréalome

4. Exceptionnel : idiopathique

E/Traitement

1. Hormonothérapie substitutive

- Hydrocortisone : 10 à 30 mg/jour en fonction de la profondeur du déficit.
- Pas de minéralocorticoïde.

2. Éducation : cf. Supra. ■

POINTS FORTS

- Clinique :
 - ISL :
 - Asthénie, amaigrissement.
 - Mélanodermie.
 - Hypotension artérielle.
 - Anorexie, nausées.
 - Douleurs abdominales et douleurs diffuses, (signes d'alerte d'ISA).
 - ISA :
 - Déshydratation EC puis globale, collapsus hypovolémique.
 - Douleurs abdominales + vomissements + diarrhée.
 - Troubles de la conscience.
 - Hyperthermie.
 - Biologie : caractéristique dans l'ISA :
 - Hyponatrémie + natriurèse conservée ou élevée.
 - Hyperkaliémie + kaliurèse basse.
 - Acidose métabolique.
 - DEC avec hémococoncentration et IRF.
 - Hypoglycémie.
 - Diagnostic hormonal
 - En cas d'ISA : prélèvements analysés secondairement.
 - IS périphérique
 - Cortisolémie basse, ne s'élevant pas lors du test au Synacthène.
 - ACTH basse.
 - Aldostérone basse.
 - Réninémie haute.
 - I Corticotrope.
 - Cortisolémie basse, ne s'élevant habituellement pas lors du test au synacthène.
 - ACTH haute.
- Étiologies :
 - Auto-immune : femme jeune, autres pathologies, auto-Ac.
 - Tuberculose : antécédents, calcifications à l'ASP, IDR, BK.
 - Hyperplasie congénitale des surrénales : déficit 21 OH-ase...
 - Adrénoleucodystrophie chez l'homme : signes neurologiques, AGTLC plasmatiques.
 - Hypoplasie congénitale des surrénales par mutation du gène DAX-1 chez l'homme associé à un hypogonadisme hypogonadotrope.
 - Localisations bilatérales de :
 - Tumeurs.
 - Infections chez HIV +.
 - Maladie de surcharge.
 - Hémorragies (méningococcémies, anti-coagulants.).
 - Traitement :
 - ISA :
 - Remplissage vasculaire.
 - Réhydratation IV : sérum salé NaCl 9 %, ou SG 5 % + 6 g NaCl/l.
 - Hormonothérapie :
 - Hydrocortisone IV = 100 mg IVD puis 100 mg/4 heures, puis diminution progressive.
 - ± DOCA = 5 mg/12 heures IM
 - Traitement de la cause.
 - ISL :
 - Régime normosodé.
 - Hydrocortisone : 15 à 20 mg/jour (maxi 30) en 2 (ou 3) prises.
 - Fludrocortisone : 50 µg/jour.
 - ÉDUCATION.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

ENDOCRINOLOGIE MÉTABOLISME

Obésité de l'enfant et de l'adulte

11-267

Dr Gérard RAVEROT
Ancien Interne des Hôpitaux

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Obésité de l'enfant et de l'adulte

Objectifs :

- Diagnostiquer une obésité de l'enfant et de l'adulte.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

- L'obésité est devenue la pathologie de la nutrition la plus fréquente dans les pays industrialisés, largement dépendante du style de vie, de la sédentarisation et des comportements de consommation et doit être considérée comme une maladie.
- L'obésité cause un véritable problème de santé publique, en raison de ses conséquences individuelles somatiques et psychosociales, de son coût économique et de sa prévention.
- Sous le terme d'obésité se trouve réunie une grande variété de situations cliniques. Le travail du clinicien est donc de définir le type d'obésité et ses conséquences.

ÉPIDÉMIOLOGIE

- En France, sa prévalence est estimée à 8 à 10 % de la population adulte et 10 % des enfants.
- Ce chiffre global reflète des disparités selon :
 - La région :
 - * Prévalence plus grande dans l'est de la France ; minimale en région parisienne.
 - * Au niveau mondial : prévalence beaucoup plus importante aux États-Unis (1 adulte sur 3 environ), particulièrement fréquente dans les pays en mutation économique.
 - Le sexe : les femmes sont plus atteintes que les hommes.
 - L'âge : la prévalence augmente pour chaque tranche d'âge. Cependant, on note actuellement un accroissement de l'incidence dans la population infantile.
- En dix ans le risque d'obésité a été multiplié par 1,2 chez le garçon et 1,6 chez la fille.

PHYSIOPATHOLOGIE

- Le poids est un paramètre stable. La régulation s'effectue normalement à deux niveaux : l'équilibre entre les entrées et les sorties et le pondérostas.
- Le tissu adipeux représente la forme principale de stockage énergétique et reflète la différence entre les apports et les dépenses énergétiques.
- La prise alimentaire cherche à court terme à maintenir l'homéostasie glucidique et à long terme à maintenir la masse grasse puis la masse maigre.

A/Données physiologiques

1. Régulation des apports alimentaires : rôle de la « boucle leptine-neuropeptide Y »

- Le NPY est un neuropeptide hypothalamique ; c'est le plus puissant stimulant de la prise alimentaire.
- Sa libération est en partie régulée par la leptine qui l'inhibe.
 - La leptine est une hormone sécrétée par le tissu adipeux, « informant » l'hypothalamus sur l'importance de la masse adipeuse dont elle constitue un marqueur.
 - Il a été rapporté, dans quelques cas exceptionnels d'obésité familiale, des mutations du gène de la leptine ou de son récepteur.

2. Régulation des dépenses énergétiques

- Elle fait intervenir les récepteurs β_3 adrénergiques.
- L'élévation de la leptine, sous l'effet de l'augmentation de la masse adipeuse, entraînerait, par le biais de neuromédiateurs (en particulier la baisse du NPY), la stimulation du système nerveux sympathique, responsable d'une augmentation de la lipolyse et de la thermogénèse.

B/Déterminants de l'obésité humaine

- L'obésité évolue en plusieurs phases :
 - La phase initiale de constitution : augmentation de la masse grasse résultant d'une mise en réserve d'un apport énergétique excessif, inadapté aux besoins.
 - La phase d'entretien : pour des apports stables, il existe donc une augmentation des dépenses énergétiques (par rapport à un sujet non obèse ayant les mêmes apports) de base, et liés à l'activité physique ; d'où une stabilisation du poids.

1. Excès d'apport énergétique

- Un faible excédent énergétique quotidien suffit à engendrer une prise de poids.
- En particulier, la diminution de la consommation de glucides complexes et une consommation lipidique excédentaire.
- En effet, les lipides :
 - Induisent une thermogénèse moindre.
 - Induisent faiblement la satiété.
 - Sont très énergétiques (9 Kcal/gramme).
 - Ont un métabolisme orienté vers le stockage, d'autant plus en cas d'association à l'alcool.

2. Baisse des dépenses énergétiques

- Dans un contexte d'augmentation de la consommation calorique, la stabilité pondérale implique une augmentation des dépenses énergétiques.
- L'activité physique en préservant la masse maigre permet de compenser la diminution avec l'âge de la dépense énergétique de repos.
- Au contraire, la sédentarité entraîne une diminution de la masse musculaire, d'où une diminution de la dépense énergétique.

3. Génétique

- Le risque d'être obèse est plus élevé dans les familles de sujets obèses.
- Un certain nombre de syndromes associent obésité et troubles du développement : syndrome de Willy Prader (hypotonie musculaire, retard mental), syndrome de Bardet-Biedl (retard mental, rétinite pigmentaire)...
- De rares causes d'obésité monogéniques avec anomalies endocriniennes ont été identifiées : mutation du gène de la leptine ou de son récepteur, de la POMC, du récepteur MCR4 (pourrait exister chez 2 % des enfants obèses) ou de la proconvertase 1. Ces mutations sont habi-

tuellement associées à des obésités morbides.

- Interaction gène/environnement : la génétique détermine une susceptibilité à l'obésité et l'environnement joue un rôle majeur dans l'expression phénotypique.

DIAGNOSTIC

A/Définition

L'obésité est définie comme l'excès de masse grasse entraînant des inconvénients pour la santé.

1. Indice de masse corporelle : principal indice utilisé

- Les méthodes de mesures directes de la masse grasse (densitométrie corporelle, absorptiométrie, tomodynamométries) ne sont pas disponibles en routine.
- En pratique clinique, on a recours à l'**indice de masse corporelle (IMC)**.

$$P \text{ (en kg)} / T^2 \text{ (en mètre)} = \text{indice de Quételet ou BMI (body mass index)}$$
- Il apparaît bien corrélé à la masse grasse.

2. Définition de l'obésité de l'adulte

- L'augmentation de la mortalité et de la morbidité liée à l'obésité se produit significativement à partir d'un **IMC** de 30.
- Le surpoids se définit par un IMC entre 25 et 29,9.
- On parle d'obésité massive ou morbide pour un IMC supérieur à 40.
- La mesure de l'IMC à cependant quelques limites, car il ne tient pas compte de la répartition de la masse grasse. En effet, l'excès de dépôts adipeux abdominaux est associé à une prévalence de maladies métaboliques et vasculaires.
- Le **tour de taille**, mesuré à mi-distance entre l'épine iliaque antérosupérieure et le rebord costal sur la ligne médioaxillaire, est le critère le plus simple pour évaluer l'adiposité abdominale.

La définition de l'obésité abdominale est un tour de taille supérieur à 90 chez la femme (hors grossesse) et supérieur à 100 cm chez l'homme.

3. Définition de l'obésité de l'enfant

- Il n'est pas possible d'établir un seuil d'IMC définissant l'obésité de l'enfant.
- Est considéré obèse un enfant dont l'IMC est supérieur au 97^e centile de la distribution pour une classe d'âge.
- Une nouvelle définition a été proposée. Les seuils définissant les degrés 1 et 2 de surpoids chez l'enfant sont constitués par les courbes de centiles de l'IMC atteignant à 18 ans les valeurs 25 et 30 qui correspondent aux seuils de surpoids et d'obésité chez l'adulte.

B/Clinique

1. Interrogatoire

a) Histoire du poids avec réalisation d'une courbe pondérale

- Poids de naissance.
- Âge de début et ancienneté de la prise de poids.
- Circonstances déclenchantes ou aggravantes.
- Périodes de prise de poids rapide (grossesse, dépression...).
- Phases stables.
- Poids pris à l'âge adulte.
- Poids maximal et minimal à l'âge adulte.
- Nombre, nature et effet des précédentes tentatives d'amaigrissement.

- Le nombre et l'amplitude de fluctuations pondérales
- État actuel :
 - * Écart entre le poids maximal et le poids actuel.
 - * Phase ascendante, descendante, stable.

b) Circonstances déclenchantes

- Arrêt du sport.
- Événements hormonaux : puberté, grossesse, ménopause.
- Choc affectif, syndrome dépressif.
- Changement d'environnement relationnel ou professionnel.
- Sevrage tabagique.
- Prise médicamenteuse (stéroïdes, neuroleptiques ou antidépresseurs).

c) Enquête alimentaire (et son évolution au cours du temps)

- Elle est indispensable pour prévoir l'efficacité du régime et doit être intégrée dans une analyse globale du comportement alimentaire.
- Bilan quantitatif des apports :
 - * Souvent normal.
 - * Peut être élevé en période d'obésité dynamique.
 - * Peut être faible lors des obésités statiques, fixées, donc de pronostic plus sombre.
- Bilan qualitatif. Anormal dans deux tiers des cas, il montre :
 - * Des anomalies de la répartition : trop de lipides saturés en général.
 - * Un grignotage interprandial, parfois compulsif, portant surtout sur les glucides.
 - * Des troubles du comportement alimentaire (non spécifiques de l'obésité).
 - * Des crises de boulimie, avec angoisse et culpabilité, quelquefois cachées, ± vomissements.
 - * Une hyperphagie prandiale.

d) Dépenses énergétiques

- Elles sont grossièrement évaluées selon l'activité socioprofessionnelle.
- Les besoins énergétiques minimaux d'un adulte ne sont jamais inférieurs à 1 200 kcal/jour.

e) Profil psychologique et social

- Il est déterminant pour prévoir la compliance au régime :
 - * Tout se voit, depuis l'obésité, symptôme psychiatrique d'un état en voie de décompensation, jusqu'à l'absence d'interférence de l'obésité avec l'état psychologique.
 - * Possibilité d'obésité hystérique, rare, et d'obésité psychosomatique, avec dépression s'aggravant au cours de l'amaigrissement.
 - * Nature réelle de la demande d'amaigrissement.
- Social :
 - * Intégration.
 - * Moyens financiers.

f) Antécédents personnels

En particulier, les autres facteurs de risque cardio-vasculaires.

g) Antécédents familiaux

- Évaluation des facteurs génétiques.
- Obésité, HTA.
- Troubles métaboliques liés à l'obésité.

h) Demande de perte de poids

- Reconnaître la nature réelle de la demande d'amaigrissement : pour résoudre des problèmes médicaux, pour être comme les autres, pour perdre réellement un surpoids.

2. Examen clinique

- Affirme le diagnostic (poids, taille) et quantifie l'importance de l'obésité.
- Élimine les fausses obésités : rétention hydrosodée, dysmorphophobie, sujet très musclé.
- Précise le type de l'obésité (TT et rapport T/H).
- Mesure de la tension artérielle (avec brassard adapté).
- Recherche des complications (cf. infra).

C/Examens complémentaires

- Les examens complémentaires de base comportent :
 - Glycémie à jeun.
 - Cholestérol total et HDL, triglycérides, calcul du LDL-cholestérol.
 - Uricémie.
 - Créatininémie.
 - ECG.
- En fonction de l'examen clinique :
 - Si une endocrinopathie est évoquée (non responsable à elle seule d'une obésité) :
 - * TSH.
 - * Freinage minute à la dexaméthasone.
 - * Épreuve de jeûne (en cas de suspicion d'hyper-insulinisme organique).
 - À la recherche d'une complication.

COMPLICATIONS

Elles sont dues à l'obésité et/ou à l'association à d'autres facteurs de risque.

A/Complications cardio-vasculaires

- HTA, facteur majeur d'athérome : le poids et la TA évoluent de façon parallèle.
- Insuffisance coronarienne (angor, mort subite, infarctus du myocarde) : l'obésité isolée constitue un facteur de risque indépendant.
- Insuffisance cardiaque :
 - Gauche : secondaire à l'obésité elle-même, mais aussi à l'HTA, et l'insuffisance coronarienne.
 - Droite : en cas d'insuffisance respiratoire (la dyspnée d'effort est beaucoup plus fréquente).
- Les AVC sont plus fréquents ; en revanche l'artérite des membres inférieurs semble peu favorisée par l'obésité.
- Insuffisance veineuse (d'origine mécanique) : surtout dans l'obésité gynoïde, prédisposant aux phlébites, aux embolies pulmonaires et aux troubles trophiques des MI (ulcères variqueux).

B/Complications métaboliques

- Complications particulièrement importantes en cas de répartition abdominale du tissu adipeux.
- Diabète non insulino-dépendant le plus souvent, avec hyperinsulinisme dû à une insulino-résistance.
- Hyperlipoprotéïnémie de type IV, en règle modérée, répondant bien au traitement.
- Diminution du HDL-cholestérol ;
- Hyperuricémie s'aggravant lors des régimes.
- Stéatose hépatique fréquente, conséquence de ces désordres métaboliques.

C/Complications mécaniques

1. Respiratoires

- Syndrome restrictif avec, au maximum, hypoventilation alvéolaire responsable d'hypoxie et d'hypercapnie chronique.
- Syndrome d'apnées du sommeil : à rechercher systématiquement (oxymétrie nocturne) dans les obésités majeures (présent dans 50 % des cas) ; responsable d'une somnolence diurne, de céphalées matinales et d'une polyglobulie.

2. Ostéo-articulaires

- Coxarthrose et gonarthrose.
- Fréquence accrue des nécroses ischémiques des têtes fémorales.
- Dorsalgies, lombalgies, sciatiques plus fréquentes.

D/Complications cutanées

Infection cutanée des plis, en particulier mycotiques.

E/Complications diverses

- Retard à certains diagnostics (hernie étranglée).
- Chirurgie et anesthésie plus risquées.
- Risques carcinologiques :
 - Accroissement de la fréquence des cancers du sein et de l'endomètre par transformation au sein du tissu adipeux des androgènes en estrogènes, d'où une hyperestrogénie relative.
 - Facteur de risque de cancer colique.
- Retentissement psychosocial.
- Chez la femme : syndrome des ovaires polykystiques et hypofertilité.

TRAITEMENT

A/Objectifs

- L'objectif thérapeutique est de permettre au sujet de perdre du poids.
- La perte de 10 % du poids initial est considérée comme un objectif de première intention réaliste.
- Les objectifs peuvent s'élargir :
 - Stabilisation d'un poids.
 - Atténuer le risque de complications ou les traiter.
 - Corriger les erreurs thérapeutiques antérieures.
 - Traiter les troubles du comportement alimentaire.
- L'objectif thérapeutique doit inclure le traitement et la prévention des complications.

B/Thérapeutiques

1. Moyens

a) *L'activité physique*

- La reprise ou l'augmentation régulière de l'activité physique est indispensable à la réussite du traitement.

- La pratique régulière favorise la perte de poids en préservant la masse maigre, elle améliore les facteurs de risques cardiovasculaires et prévient ou retarde l'apparition d'un diabète de type 2.
- L'objectif prioritaire est de lutter contre la sédentarité en proposant une marche régulière de 20 à 40 minutes par jour.
- Son emploi doit être adapté à l'âge et aux complications.

b) Apports alimentaires

- Correction d'erreurs diététiques grossières : rythme alimentaire, répartition des nutriments.
- En l'absence d'erreurs, réduction de l'apport calorique global d'1/4 à 1/3 mais toujours plus de 1 200 Kcal/jour.
- La perte de poids doit être de 2 à 3 kg/mois.
- Les régimes habituels sont hypoglucidiques, hypolipidiques et hyperprotidiques.
- Trois repas par jour au moins sont nécessaires, avec d'éventuelles collations « contrôlées » s'il existe des fringales.
- La ration est large en eau.
- Une éducation doit être associée à la prescription du régime.
- La surveillance (+++) est essentielle : elle doit être fréquente ; la perte de poids doit être le plus souvent lente et progressive. La surveillance permet un soutien psychothérapeutique.
- Lorsque la courbe pondérale se stabilise, une nouvelle restriction alimentaire n'est proposée que si elle est possible et utile.
- Prévenir le patient du risque d'effet « plateau » dans cette perte de poids qui ne doit pas le décourager au risque d'échec et de rebond pondéral. Cette phase correspond à l'adaptation de l'organisme aux nouveaux apports alimentaires.

c) Méthodes adjuvantes

- Elles devraient améliorer l'adhésion au régime.

- Médicaments

- * Le traitement médicamenteux est envisagé en cas d'échec des mesures thérapeutiques habituelles chez des patients dont l'IMC est supérieur à 30 (ou 28 en cas de complications).
- * La pharmacothérapie de l'obésité est limitée :
 - Orlistat : Xenical : inhibiteur des lipases digestives, réduit l'absorption des graisses.
 - Sibutramide : Sibutral : inhibiteur de la recapture de la sérotonine, agit en augmentant la sensation de satiété.
- * Les anxiolytiques sont utiles lors des troubles du comportement alimentaire.

- Thérapies comportementales

Les psychothérapies, indispensables, ne passent pas toujours par l'intermédiaire d'un spécialiste ; la véritable nature de la demande apparaît au cours des consultations répétées ; les thérapeutiques de groupe peuvent se révéler utiles.

- Chirurgie :

- * Interventions de réduction gastrique (gastroplastie) : les indications sont limitées aux obésités massives. L'indication en est l'obésité morbide résistant aux traitements conventionnels (IMC > 40 ou > 35 s'il existe des complications).
- * Courts-circuits digestifs : responsables de nombreuses complications, indication exceptionnelle.
- * Lipectomies : de réalisation difficile, à visée uniquement plastique, après perte de poids stabilisée.

d) Traitement des facteurs de risque associés

Essentiel.

2. Stratégies

La stratégie thérapeutique se construit au cas par cas.

a) Règles générales

- La plus grande prudence est de rigueur devant :
 - * Les obésités anciennes, stables, sans complications ni facteurs de risque, sans antécédents familiaux métaboliques.
 - * Les demandes urgentes de patients fragiles, déprimés, ou lors des conflits affectifs aigus.
- Les méthodes dépendent de la nature de l'obésité, des facteurs de risque associés et de la demande.
- Il faut fixer un poids souhaitable, qui peut être différent du poids idéal, et la vitesse à laquelle il doit être atteint. L'urgence est à réserver à l'insuffisance cardiaque et respiratoire, ou à l'imminence d'une intervention chirurgicale.
- Le plus souvent, les modifications de l'hygiène de vie suffisent.
- La prise en charge nécessite une surveillance régulière (en général mensuelle) pouvant entraîner des adaptations de traitement.

b) Indications particulières

- BMI entre 25 et 30 : mesures hygiéno-diététiques afin d'éviter une prise de poids supplémentaire.
- Obésité massive : après échec d'une prise en charge diététique et médicamenteuse bien conduite, on peut discuter une gastroplastie.

3. Le suivi

- Juger de l'efficacité du traitement.
- Évaluer la contrainte imposée et sa tolérance.
- Chercher à obtenir une perte de 0,5 à 1 kg par semaine initialement pour viser une perte régulière de 1 à 2 kg par mois.
- Après 3 à 6 mois, la courbe de poids tend à se stabiliser (réduction des dépenses énergétiques de bases et moindre suivi du régime). Un palier inférieur sera envisagé lorsque le sujet sera prêt à une prescription plus restrictive.

C/Résultats

- Une perte de poids de 10 % améliore de façon significative la situation métabolique, tensionnelle, cardiaque.
- Les critères de succès sont la disparition ou le contrôle avec des moyens pharmacologiques ou mécaniques des complications somatiques et métaboliques, une amélioration de la situation psychosociale.
- Le pronostic reste mauvais à moyen terme :
 - entre 5 et 20 % des patients conservent une perte de poids de 10 % à 3-5 ans ;
 - 95 % des patients ont retrouvé leur poids initial 10 ans après un régime efficace !
- L'hyperplasie adipeuse, les apports alimentaires faibles avant régime et une demande ambiguë semblent de mauvais pronostic. ■

POINTS FORTS

- **Épidémiologie :**
10 à 15 % de la population française.
- **Définition :**
 - BMI (poids/taillé²) > 30
 - Le tour de taille est un facteur pronostique majeur, l'obésité abdominale étant associée au risque de complications métaboliques et cardio-vasculaires.
 - * > à 90 chez la femme (hors grossesse)
 - * > à 100 cm chez l'homme
- **Complications :**
 - Cardio-vasculaires :
 - * HTA
 - * Coronaropathie
 - * Insuffisance cardiaque
 - * AVC ischémiques
 - * Phlébite, embolie pulmonaire
 - Métaboliques :
 - * DNID
 - * Hyperlipidémie de type IV
 - Mécaniques :
 - * Insuffisance respiratoire restrictive, syndrome d'apnées du sommeil
 - * Coxarthrose, gonarthrose
 - Cutanées :
 - * Mycose des plis, ulcère variqueux
 - Risque carcinologique :
 - * Sein, endomètre, côlon
 - Psychosociales
 - * Prise en charge :
 - Mesures diététiques :
 - * Réduction des apports caloriques d'1/3
 - * Perte de poids souhaitable : 1 à 3 kg/mois
 - Activité physique 20 à 40 minutes de marche par jour
 - Psychothérapie
 - Médicaments parfois nécessaires
 - Chirurgie :
 - * Gastroplastie à réserver aux cas d'obésité majeure
 - Lutte (+ + +) contre les facteurs de risque cardio-vasculaires associés.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

ENDOCRINOLOGIE MÉTABOLISME

Prescription d'un régime diététique

I-11-179

Dr Gérard RAVEROT
Ancien Interne des Hôpitaux

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Prescription d'un régime diététique

Objectifs :

- Argumenter les facteurs favorisant l'adhésion aux régimes diététiques.
- Principes de prescription des principaux régimes diététiques.

- La prescription d'un régime diététique nécessite une prise en charge globale du patient et de préciser l'indication médicale (obésité, diabète, dyslipidémie...) ou esthétique de ce régime.
- Il est indispensable de bien préciser la demande du patient ainsi que son profil psychologique. En effet, la prescription d'un régime, contrairement à un traitement médical « classique », impose une participation active du patient.
- L'enquête alimentaire est le second point essentiel sur lequel repose la prescription.
- L'examen clinique complet à la recherche de complications dans le cadre d'indications médicales permettra d'adapter les consignes diététiques.
- Tous ces éléments aboutiront à une explication claire et motivée du régime. Associés à un suivi médical proche et éventuellement à une psychothérapie, ils permettront une bonne observance du régime.

ÉVALUATION DE L'APPORT ALIMENTAIRE

Les enquêtes alimentaires sont des méthodes destinées à évaluer la consommation alimentaire

A/Méthodes de recueil des données

- L'évaluation des apports doit s'intégrer dans une démarche éducative du patient.
- Quatre groupes de méthodes sont utilisables pour le recueil des données nutritionnelles. Bien qu'aucune ne soit parfaite, ces enquêtes permettent un dépistage rapide d'erreurs nutritionnelles et interviennent dans l'éducation des patients.

1. Enregistrement alimentaire

- On demande au patient de noter les aliments et boissons consommés sur une période donnée, en précisant les quantités.
- La durée varie entre 3 et 7 jours. Un enregistrement trop court ne permet pas une bonne éva-

luation du fait des variabilités intra-individuelles. Une saisie trop longue sélectionne les sujets les plus motivés ou s'associe à une mauvaise compliance.

- Cette méthode est fondée sur l'alimentation réelle et apporte des renseignements précis, surtout lorsque l'on y associe la pesée des aliments.

2. Rappel des 24 heures

- On demande au sujet de se rappeler et de rapporter tous les aliments et boissons consommés pendant les 24 heures qui ont précédé l'entretien.
- L'information obtenue dépend de la qualité des questions.
- L'interrogatoire doit préciser le mode de préparation des aliments et rechercher d'éventuelles prises alimentaires non reconnues.
- Cette méthode a l'avantage d'être rapide et très simple pour le sujet mais est soumise à la capacité de mémorisation du patient.

3. Questionnaire de fréquence de consommation

- Contrairement aux deux méthodes précédentes, celle-ci s'intéresse non pas à la consommation réelle mais à la consommation habituelle.
- Elle consiste à demander au sujet de rapporter la fréquence habituelle de consommation de chaque aliment d'une liste préétablie.
- Cette méthode n'apporte pas d'information sur le mode de préparation des aliments. Elle est surtout utilisée dans le cadre d'études de populations.

4. Histoire alimentaire

- L'histoire alimentaire consiste à estimer l'apport habituel sur une période donnée.
- Elle comporte trois éléments :
 - un interrogatoire détaillé sur la répartition habituelle de l'alimentation ;
 - une liste d'aliments sur les fréquences et les quantités consommées habituellement ;
 - un carnet alimentaire de 3 jours.
- Méthode lourde peu employée, des méthodes simplifiées ont été adaptées.

B/Exploitation des données

- Soit sous forme de nutriments consommés ; il est alors nécessaire de passer par une table de composition des aliments qui comprend, pour chaque aliment, sa description et sa composition en nutriments pour 100 g d'aliments (cf. annexe).
- Soit sous forme d'aliments non transformés ; on s'intéresse alors aux profils de consommation alimentaire.

ÉVALUATION DE LA DEMANDE

- Cet interrogatoire tient une grande place dans la prise en charge du patient et permettra d'orienter l'exploration clinique et éventuellement paraclinique.
- Motif de consultation :
 - patient venant de lui-même ou bien adressé par un médecin traitant ;
 - prise en charge de problèmes nutritionnels entrant dans le cadre d'une maladie métabolique ou simple problème d'apparence.
- Recherche de prise en charge antérieure :
 - notion de prises en charges multiples ;
 - résultats des prises en charges antérieures.
- Mode de vie afin d'évaluer les dépenses énergétiques quotidiennes.
- Évaluation psychologique :
 - préciser la personnalité du patient ;

- recherche de troubles du comportement alimentaire et leur signification ;
- présence d'une dépression latente ou manifeste pouvant contre-indiquer une prise en charge nutritionnelle au risque d'aggraver le tableau psychiatrique.
- Au terme de cet examen, on pourra reconnaître la nature réelle de la demande.

EXAMEN CLINIQUE

- Le rôle de cet examen est de rechercher des complications (*cf. Question N° 267*) ou des facteurs de risques présents afin d'adapter la prise en charge.
- Le résultat de cet examen va servir de base de discussion avec le sujet afin de lui faire prendre conscience de son état clinique actuel.

La présence de complications lors de cet examen initial sera un argument supplémentaire pour bien suivre le régime prescrit. En effet, aucune de ces complications n'est une fatalité, et la prise en charge du problème diététique permettra au moins de ralentir l'évolution (athérome) et même, dans certain cas, de faire régresser ses complications (respiratoires, mécaniques, dyslipidémie, diabète...).

L'absence de complication est également un élément d'encouragement, et une prise en charge précoce en préviendra l'apparition.

PRESCRIPTION DU RÉGIME

- Après cette analyse clinique complète et après avoir éliminé tout trouble du comportement alimentaire, un régime diététique pourra être prescrit.
- Le régime doit être adapté au mode de vie et notamment à l'activité professionnelle du patient.
- Le conseil nutritionnel doit viser la durée et donc être supportable. Il doit éviter les interdits et être suffisamment souple pour s'adapter aux différents goûts et habitudes socioéconomiques des patients.
- Il n'existe pas de prescription standard ni de régime « miracle » ; cependant certains points sont incontournables :
 - Mise en place d'un **programme structuré d'augmentation régulière de l'activité physique**. L'activité physique est une clé du succès et de la prévention de la rechute pondérale à long terme, de complications cardio-vasculaires et même prévient ou retarde l'apparition d'un diabète non insulino-dépendant chez les sujets à risque. On conseillera au patient une marche régulière de 30 à 45 minutes par jour (ou tous les deux jours) en plus de son activité habituelle ; de limiter les déplacements en voiture, d'éviter les ascenseurs ou les escaliers mécaniques et de privilégier les escaliers « classiques ».
 - **Rythmes alimentaires** : il est indispensable de corriger ce point en priorité, en prescrivant trois repas par jour et éventuellement deux collations, mais à heures précises et avec auto-surveillance du comportement.
 - **Réduction de l'apport calorique global** en l'absence d'erreur qualitative lors de l'enquête diététique. La ration calorique nécessaire sera calculée en tenant compte des apports habituels, de son comportement et d'une évaluation approximative des dépenses. La réduction calorique doit être de l'ordre de un tiers des apports antérieurs ou de 600 kcalories en moins que l'apport total sans descendre au-dessous de 1 200 kcalories.

En cas de troubles du comportement alimentaire, avant même d'intervenir sur les apports caloriques, il faut convaincre le patient de reprendre un rythme alimentaire.

- **Ration calorique équilibrée** :
 - L'apport glucidique doit représenter 50 à 55 % de la ration calorique globale.
 - L'apport lipidique doit représenter moins de 35 % de la ration totale, dont moins de 10 % constitués par les acides gras saturés, 10 à 15 % par les acides gras mono-insaturés et 5 à 7 %

par les acides gras polyinsaturés. L'apport de cholestérol total doit être inférieur à 300 mg/jour.

- L'apport protidique doit représenter 15 % de la ration calorique globale.
 - **Conseils qualitatifs :**
- Privilégier la consommation de poisson à celle de viande rouge, éviter la charcuterie.
- Préférer l'huile d'olive ou de colza (sans abus) pour la cuisine ou les assaisonnements aux autres matières grasses.
- Consommer au minimum deux fruits crus, un plat de légume et une part de crudités par jour.
- Éviter la consommation d'alcool du fait de l'apport calorique important et inutile. ■

POINTS FORTS

- **Il n'existe pas de régime standard, chaque régime doit être adapté au patient.**
- **Enquête alimentaire – 4 méthodes :**
 - enregistrement alimentaire sur 3 à 7 jours ;
 - rappel des 24 heures ;
 - questionnaire de fréquence de consommation ;
 - histoire alimentaire.
- **Conversion à partir de tables de l'enquête sous forme de nutriments consommés et calcul de l'apport calorique global et de la répartition des nutriments.**
- **Évaluation de la demande du patient.**
- **Recherche de complications ou de contre-indications.**
- **Prescription du régime :**
 - traiter en priorité d'éventuels troubles du comportement alimentaire ;
 - toujours associer une reprise de l'activité physique (30 à 45 minutes de marche/jour) ;
 - 3 repas par jours + si besoin 2 collations mais à heures fixes ;
 - réduction de l'apport calorique global habituel de un tiers ou de 600 kcal ;
 - pas de régime hypocalorique à moins de 1 200 kcal/jour ;
 - ration calorique équilibrée :
- **glucides 50 à 55 %**
- **lipides < 35 % : < 10 % A G saturés ; 10 à 15 % A G mono-insaturés, 7 % A G polyinsaturés**
- **Protides : 15 % ;**
 - conseils qualitatifs : fruits, légumes, poissons, pas d'alcool...

ANNEXES

	P	L	G
Viande rouge maigre	20	10	
Charcuterie (saucisson)	20	30	1,5
Poisson maigre	17	2	
Œuf	7	6	
Lait demi-écrémé	3	1,5	5
Pain	7		55
Pommes de terre cuites à l'eau	2		20
Huile		100	
Beurre		84	
Margarine		84	
Pâtes et riz cuits	2		20
Pâtes et riz crus			70
Légumes verts	1		7
Pommes (fruits)	1		15
Confitures			70
Boissons non alcoolisées			30
Fromage	24	25	8,5

Tableau I. Teneur moyenne (en grammes) glucides (G), lipides (L) et protéines (P) des aliments (pour 100 g).

Huile	AG saturés (athérogènes) (%)	AG mono-insaturés (%)	AG polyinsaturés (%)
Arachide	21	60	19
Colza	9	57	34
Mais	14	30	56
Noix	11	17	72
Olive	14	80	6
Pépins de raisin	11	22	67
Soja	15	24	61
Tournesol	12	27	61

Tableau II. Teneur en AG saturés et insaturés des huiles.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

OPHTALMOLOGIE ENDOCRINOLOGIE

Rétinopathie diabétique

HP-21

Dr Larry BENSOUSSAN
Praticien Hospitalier

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gratuitement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Rétinopathie diabétique

- La rétinopathie diabétique est une microangiopathie, comme la neuropathie et la néphropathie diabétique.
- Elle reste une cause importante de cécité et de mal-voyance dans le monde.
- La prévention des complications repose sur la réalisation d'un laser rétinien sur des zones ischémiques, ainsi que sur un bon équilibre glycémique et tensionnel.

ÉPIDÉMIOLOGIE

- La rétinopathie diabétique fait partie des cinq premières causes de cécité en Europe (avec la DMLA, le glaucome, la cataracte et la myopie dégénérative).
- La prévalence de la RD et de la maculopathie diabétique augmente avec :
 - l'ancienneté du diabète ;
 - un mauvais équilibre glycémique (taux élevé d'hémoglobine glyquée) ;
 - un mauvais équilibre tensionnel ;
 - l'existence d'une protéinurie ou d'une insuffisance rénale.

PHYSIOPATHOLOGIE

- La rétinopathie diabétique est l'association de deux phénomènes : hyperperméabilité et occlusion des capillaires rétiniens responsables respectivement des manifestations œdémateuses et ischémiques de la rétine.

CLINIQUE

- Un examen ophtalmologique est proposé à tout patient diabétique une fois par an en l'absence de problèmes intercurrents.
- Il permet de faire le diagnostic et d'évaluer la gravité de la RD.

1. Circonstances de découverte d'une RD

- Fortuite le plus souvent lors des consultations de surveillance d'un patient diabétique.
- Baisse de l'acuité visuelle par hémorragie intravitréenne, cataracte, maculopathie diabétique (exsudats foveolaires, œdème maculaire cystoïde ou non) et glaucome néovasculaire.

2. Examen clinique

- L'examen ophtalmologique ne représente qu'une partie de la prise en charge d'un patient diabétique.
- L'examen ophtalmologique est réalisé par un ophtalmologiste avec une lampe à fente de façon bilatérale et comparative.

a) Interrogatoire

- Histoire du diabète (date de début, type de diabète, type de traitement).
- Équilibre glycémique (taux d'hémoglobine glycosylée).
- Existence de complications diabétiques (rénales avec la recherche d'une microalbuminurie, cutanées, neurologiques et cardio-vasculaires).
- Existence d'une hypertension artérielle.
- Recherche d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires (tabagisme, dyslipidémie, surcharge pondérale, HTA).

b) Mesure de l'acuité visuelle

- Avec correction optique de près et de loin.
- Œil par œil, puis en vision binoculaire.

c) Examen de la mobilité oculaire

- Dépiste une paralysie oculomotrice du VI.
- Tous les autres nerfs oculomoteurs peuvent également être atteints.

d) Recherche d'une infection oculaire

- Blépharite.
- Conjonctivite.

e) Mesure du tonus oculaire

- À l'air ou à l'aplanation.
- Dépiste un glaucome chronique ou néovasculaire.

f) Examen de l'iris

- Recherche une rubéose irienne, qui débute typiquement au niveau du sphincter irien.

g) Examen du cristallin

- Recherche une cataracte sous-capsulaire postérieure.

h) Examen du vitré et du FO après dilatation pupillaire

- Il se fait à la lampe à fente, avec un verre à trois miroirs au mieux.
- L'examen du FO doit être complet, en examinant la papille, la macula, les vaisseaux et la rétine périphérique.
- Il permet le diagnostic d'une rétinopathie diabétique et précise son degré de gravité.
- Anomalies rétinienne :
 - * microanévrismes :
 - ce sont les premiers signes de RD,
 - ils apparaissent comme des lésions ponctiformes rouges de petite taille et sont majoritairement situés au pôle postérieur,
 - ce sont des ectasies des parois capillaires par prolifération des cellules endothéliales en réponse à une ischémie localisée. Leurs parois sont tapissées par des cellules endothéliales, mais dont la barrière hémato-rétinienne est déficiente. Ils sont donc un facteur d'œdème rétinien ;
 - * nodules cotonneux ou nodules dysoriques :
 - lésions blanchâtres, superficielles, de petite taille et perpendiculaires à l'axe des fibres optiques,
 - ils traduisent l'occlusion d'une artériole précapillaire rétinienne et sont la conséquence d'une accumulation de matériel axoplasmique dans les fibres optiques ;
 - * signes d'ischémie rétinienne :
 - hémorragies intrarétiniennes, rondes « en taches », plus profondes et plus étendues. Elles sont différenciées des micro-anévrismes par l'angiographie, car les hémorragies ne prennent pas le contraste, alors que les anévrismes se colorent,

- anomalies veineuses : dilatation veineuse irrégulière « en chapelet »,
- anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) : dilatations et télangiectasies vasculaires développées en périphérie des territoires d'occlusion capillaire ;
- * néovaisseaux pré-rétiniens et prépapillaires :
 - ils témoignent d'une ischémie rétinienne étendue,
 - leur apparition marque un tournant dans le pronostic de la rétinopathie diabétique,
 - ils se présentent sous la forme d'un lacis vasculaire à la surface de la rétine ou de la papille, à partir des zones veineuses ischémiques postérieures,
 - ils peuvent se compliquer d'hémorragies intravitréennes (HIV) ou intrarétiniennes et de décollement de rétine tractionnel.
- Anomalies de la macula :
 - * œdème maculaire :
 - il se présente comme un épaissement rétinien,
 - s'il est très important, il prend l'aspect d'un œdème maculaire cystoïde ;
 - * exsudats :
 - ils sont blanchâtres ou jaunâtres, parfois disposés en couronne et prenant alors le nom « d'exsudats circinés »,
 - ils traduisent l'accumulation de lipoprotéines, issues des capillaires perméables, dans l'épaisseur rétinienne.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

1. Angiographie à la fluorescéine

- C'est l'examen de référence pour la prise en charge d'une RD.
- Elle est indiquée dès qu'il existe une RD au FO et ne doit en aucun cas être pratiquée systématiquement chez tout patient diabétique +++.
- En cas de RD cliniquement avérée, elle confirme le diagnostic et précise au mieux l'étendue de l'ischémie rétinienne et donc l'heure du laser.

2. Échographie

- Elle est indiquée en cas d'HIV pour dépister un décollement de rétine tractionnel ou une déchirure.

3. Tomographie à cohérence optique (OCT)

- Elle permet de quantifier l'épaississement rétinien.
- Elle diagnostique et permet la surveillance d'un œdème maculaire.

CLASSIFICATION DE LA RÉTINOPATHIE ET DE LA MACULOPATHIE DIABÉTIQUES

1. La rétinopathie diabétique

- On différencie cliniquement et angiographiquement trois stades (absence de rétinopathie diabétique, la rétinopathie diabétique non proliférante et la rétinopathie diabétique proliférante) subdivisés en plusieurs groupes.

a) Rétinopathie diabétique non proliférante

- Minime :
 - * les hémorragies rétiniennes ponctiformes et les microanévrismes sont en petit nombre ;
 - * angiographie : micro-occlusions capillaires et diffusions intrarétiniennes localisées.

- Modérée :
 - * les microanévrismes et/ou les hémorragies en flammèches ou ponctuées sont nombreux ;
 - * existence de nodules cotonneux (quel que soit leur nombre...) ;
 - * présence d'AMIR peu nombreuses situées dans un quadrant de la périphérie rétinienne ;
 - * anomalies veineuses dans moins de deux quadrants de la périphérie rétinienne ;
 - * hémorragies intrarétiniennes en taches dans moins de quatre quadrants de la périphérie rétinienne ;
 - * angiographie : zones d'ischémie rétinienne localisées de petite taille, au pôle postérieur et/ou en périphérie, associées à une dilatation et à une diffusion étendue des capillaires rétiniens.
- Sévère (rétinopathie diabétique préproliférante) :
 - * présence d'un des trois critères :
 - hémorragies rétiniennes en taches dans les quatre quadrants de la périphérie rétinienne,
 - anomalies veineuses en chapelet dans au moins deux quadrants de la périphérie rétinienne,
 - AMIR nombreuses dans un quadrant de la périphérie rétinienne,
 - * angiographie : zones étendues d'ischémie rétinienne périphérique.

b) Rétinopathie diabétique proliférante

- Débutante ou minime :
 - * néovaisseaux prérétiniens de petite taille (inférieure à la moitié de la surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne.
- Modérée :
 - * néovaisseaux prérétiniens de plus grande taille (supérieure ou égale à la moitié de la surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne ;
 - * et/ou néovaisseaux prépapillaire de petite taille (inférieure ou égale à un quart, voire un tiers de la surface papillaire).
- Sévère :
 - * néovaisseaux prépapillaire de grande taille (supérieure ou égale à un quart, voire un tiers de la surface papillaire).
- Complicquée :
 - * hémorragie intravitréenne ou prérétinienne ;
 - * décollement de rétine tractionnel ou rhexmatogène ;
 - * rubéose irienne et glaucome néovasculaire.

2. Maculopathie diabétique

- Cette classification est indépendante de la classification de la RD.

a) Maculopathie œdémateuse

- Œdème maculaire (épaississement rétinien maculaire) localisé, entouré d'exsudats.
- Œdème maculaire diffus de la région centrale :
 - * cystoïde (visible à l'examen du FO sous forme de kystes à la surface rétinienne et confirmé par l'angiographie) ;
 - * non cystoïde (objectivé le plus souvent par l'angiographie).

b) Maculopathie ischémique

- Occlusion étendue des capillaires maculaires.

ÉVOLUTION

- L'évolution de la RD est le plus souvent progressive tout au long de la vie d'un diabétique.
- L'équilibre glycémique et tensionnel permet de prévenir l'apparition ou de ralentir l'évolution d'une RD.
- L'apparition d'une maculopathie ou d'une néovascularisation constitue un tournant dans le pronostic visuel d'une RD.
- Une surveillance régulière ophtalmologique permet :
 - de diagnostiquer précocement la rétinopathie diabétique ;
 - de prévenir la survenue de complications de la RD.

TRAITEMENT

1. Traitement médical

- Il repose sur un contrôle strict de l'équilibre glycémique et tensionnel + + +.
- Le praticien doit dépister d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires et les traiter.

2. Laser

- Il est indiqué dans la RD proliférante et dans la maculopathie diabétique.

a) Traitement de la rétinopathie diabétique : photocoagulation panrétinienne (PPR)

- Le laser est réalisé sur toute la rétine périphérique. Cette coagulation étendue des zones ischémiques de la rétine est appelée photocoagulation panrétinienne. La PPR diminue les risques de cécité liés aux néovaisseaux pré-rétiniens et prépapillaires, car ces néovaisseaux régressent dans 90 % des cas après une PPR.
- Le laser est un laser argon (bleu-vert ou vert).
- Cette PPR s'effectue en ambulatoire, sous anesthésie topique, à l'aide d'un verre à trois miroirs, au mieux, sur plusieurs séances dont le rythme et la rapidité dépendront de la gravité de la RD proliférante.
- Les deux principaux effets secondaires du laser sont :
 - * une destruction du CV périphérique ;
 - * une aggravation, le plus souvent transitoire, de l'œdème maculaire qui accentue la baisse de l'AV.

b) Traitement de la maculopathie diabétique

- On traite :
 - * les couronnes d'exsudats circinés. On lasérise le centre de ces couronnes, qui est le plus souvent le siège d'anomalie microvasculaire ;
 - * l'œdème maculaire associé à une baisse importante et prolongée de l'AV sans tendance à l'amélioration. Le laser consiste à réaliser une photocoagulation en quinconce, non confluyente, périfovéale, sur toute la surface de l'œdème maculaire ;
- actuellement, on propose également au patient ayant un œdème maculaire résistant au laser des injections de corticoïdes retard en intravitréen (Kénacort), malgré les risques d'hypertonie oculaire, de décollement de rétine et d'endophtalmie iatrogènes. Les résultats sont satisfaisants mais transitoires (environ trois mois).

3. Traitement chirurgical : la vitrectomie.

- Indications :
 - hémorragie intravitréenne (HIV) :
 - * une échographie en mode B recherchera un décollement de rétine tractionnel sous-jacent, qui imposera un traitement plus précoce ;
 - * deux cas sont à envisager :

- l'HIV permet un accès au fond d'œil : on réalise une PPR en urgence des deux yeux en alternance, et, si l'HIV persiste trois mois après une PPR efficace, on préconise alors une vitrectomie avec endolaser sur 360°.
 - l'HIV ne permet pas d'accéder au FO : la vitrectomie doit être programmée rapidement afin de réaliser dans le même temps l'endolaser sur 360°.
- décollement de rétine :
- * décollement de rétine mixte rhéghmatogène (déchirure) et tractionnel ;
 - * œdème maculaire cystoïde persistant après laser maculaire et existence de traction maculaire visible sur l'OCT.

SURVEILLANCE

- Elle est effectuée par l'ophtalmologiste, en collaboration avec le médecin généraliste et l'endocrinologue.
- L'examen ophtalmologique sera complet, bilatéral, comparatif et comportera une surveillance dont le rythme dépendra de la gravité de la RD :
 - absence de RD : on réalise une acuité visuelle (AV), un tonus oculaire (TO) et un fond d'œil (FO) dilaté tous les ans ;
 - RD non proliférante minime ou modérée : AV, TO, FO et angiographie tous les ans ;
 - RDNP sévère (ou préproliférante) : FO et angiographie tous les six mois ;
 - RD proliférante : photocoagulation panrétinienne en urgence, puis FO et angiographie tous les trois mois. ■

La Collection Hippocrate
Épreuves Classantes Nationales
GERIATRIE - REEDUCATION
ENDOCRINOLOGIE
METABOLISME

**Troubles nutritionnels
chez le sujet âgé**

I-5-6I

Dr Laurence LUQUEL
Praticien Hospitalier

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferecehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Troubles nutritionnels chez le sujet âgé

Objectifs :

- Diagnostiquer un trouble nutritionnel chez le sujet âgé.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi de l'évolution.

- L'avancée en âge s'accompagne de modifications métaboliques. Celles-ci peuvent être dues au vieillissement et/ou à des modifications métaboliques surajoutées au cours des maladies. L'hypermétabolisme est quasiment toujours impliqué dans les pathologies.
- Les réserves nutritionnelles chez le sujet âgé sont amoindries par la fonte musculaire (sarcopénie). Identifier les différents troubles nutritionnels et les corriger sont des préoccupations permanentes en gériatrie.
- La dénutrition est un marqueur de fragilité.

A/ Évaluation de l'état nutritionnel

- La fréquence de la dénutrition chez les patients âgés institutionnalisés et les risques d'insuffisance de prise alimentaire doivent être dépistés. L'évaluation nutritionnelle doit faire partie de tout bilan clinique gériatrique.
- Des paramètres simples et peu coûteux peuvent être utilisés pour l'évaluation de l'état nutritionnel. Ils doivent répondre aux questions suivantes :
 - Y a-t-il dénutrition ?
 - Quel en est le type ? carence d'apports, dénutrition associée à un hypercatabolisme ou les deux types ?
 - Quel en est le degré, et donc la gravité ?
 - Quelle est l'urgence d'une thérapeutique renutritive ?

1. Paramètres d'évaluation

a) Les *ingesta*

L'analyse d'un relevé des *ingesta* par un tiers permet de dépister les patients à risque d'insuffisance d'apports.

b) *Anthropométrie*

Les mesures globales de masse corporelle :

- Le poids : une perte de 2 kg en 1 mois ou de 4 kg en 6 mois doit alerter le praticien ;
- La taille : n'a d'intérêt que pour calculer l'indice de masse corporelle (IMC) de Quételet (poids [kg]/taille² [m]) ; au-dessous de 22 (le seuil est plus élevé chez l'adulte), il faut considérer le malade comme dénutri ;
- La circonférence brachiale permet d'estimer la masse musculaire maigre, le pli cutané tricipital, la masse grasse. Ces deux derniers paramètres sont dépendants de la qualité de la mesure.

En pratique, le poids et l'index de masse corporelle sont les plus utiles.

c) Biologie

En pratique, il faut quantifier :

- des protéines nutritionnelles (protéines de transport) : albumine (durée de vie 21 jours) et préalbumine (1,9 jour) sont les plus utilisées ;
- des protéines inflammatoires : CRP (protéine C réactive) et orosomucoïde.

Ces protéines permettent de dissocier les dénutritions par simple insuffisance d'apport (diminution des protéines de transport et valeurs normales des protéines inflammatoires) des dénutritions associées à un hypercatabolisme (diminution des protéines de transport et augmentation des protéines inflammatoires).

2. Critères de dénutrition

- Les critères suivants évoquent la dénutrition :
 - ingesta réduits ;
 - amaigrissement d'au moins 2 à 4 kg en quelques mois ;
 - IMC \leq 20 ;
 - albuminémie \leq à 35 g/l ;
 - préalbumine < 200 mg/l.
- La déshydratation fréquente avec l'âge entraîne une hémococoncentration et donc une augmentation des protéines sériques ; la dénutrition est dépistée après correction de la déshydratation.
- La dénutrition est considérée comme grave si l'albuminémie est inférieure à 30 g/l, et la préalbumine à 150 mg/l. La dénutrition est associée à un hypercatabolisme en cas d'augmentation des protéines (CRP > 20 g/l et orosomucoïde > 1,2 g/l).

3. Échelle de dépistage

L'association de différents paramètres, diagnostiques et pronostiques, a conduit à la création d'échelles de dépistage de la dénutrition.

Le Mini Nutritionnal Assessment (MNA) repose sur un score de 30 points. Il existe un risque de malnutrition pour un score compris entre 17 et 23,5, et un mauvais état nutritionnel au-dessous de 17 points. Le sujet dépisté doit bénéficier d'un examen visant à préciser le type de la malnutrition, ses causes et sa sévérité.

B/ Causes de dénutrition

Les situations favorisant la dénutrition chez le sujet âgé sont multiples. Les causes sont souvent intriquées, en particulier à l'hôpital ou en institution. Habituellement, c'est la présence d'un hypercatabolisme qui précipite la survenue d'une dénutrition, d'autant plus facilement qu'il avait auparavant des apports alimentaires insuffisants.

1. Les modifications physiologiques liées à l'âge**a) Modifications d'organe**

- Le vieillissement sensoriel s'accompagne d'une élévation du seuil des goûts. L'altération de la denture est responsable d'une insuffisance masticatoire imposant une alimentation monotone, mal équilibrée et peu appétissante.
- La muqueuse gastrique s'atrophie avec l'âge. Il en résulte une baisse de la sécrétion d'acide chlorhydrique, source de retard de l'évacuation gastrique. L'achlorhydrie favorise une pullulation de bactéries consommatrice de folates.
- Au niveau de l'intestin grêle, la diminution des sécrétions enzymatiques est responsable d'un retard de l'assimilation des nutriments.
- Le ralentissement du transit intestinal avec l'âge est responsable de stase intestinale, de constipation et de pullulation microbienne.

b) Modifications métaboliques

Protéines : La masse maigre (réserve protéique) diminue avec l'âge (50 % entre 20 et 70 ans). En revanche, le rendement du métabolisme protéique n'est que légèrement diminué. La réduction de l'activité physique aggrave la perte de la masse maigre.

Glucose : La régulation glycémique se modifie : retard de sécrétion du pic insulinaire à la suite d'une ingestion de sucres et diminution du captage du glucose par le muscle ; la glycémie post-prandiale s'élève.

Lipides : La cholestérolémie augmente avec l'âge sans conséquences physiologiques. En revanche, la présence d'une hypocholestérolémie traduit un état de dénutrition de mauvais pronostic.

Eau : La masse hydrique diminue avec l'âge (perte de 20 % à 60 ans). Cela est d'autant plus grave que les mécanismes régulateurs de la balance hydrique peuvent être perturbés.

Cependant, le vieillissement n'est pas à lui seul une cause de dénutrition. Celle-ci ne s'installe que lorsque le vieillissement s'accompagne de pathologies dégénératives, infectieuses ou inflammatoires multiples, intriquées ou en cascade.

2. La dénutrition exogène : les insuffisances d'apports alimentaires

- L'isolement social ou familial.
- La diminution des ressources financières.
- La diminution des capacités physiques :
 - capacité masticatoire en relation avec l'édentation ou un appareillage mal adapté ;
 - difficultés à la marche (diminution des possibilités d'approvisionnement) ;
 - déficits moteurs et tremblements (difficultés de préparation des repas et d'alimentation) ;
 - en institution, perte d'autonomie rendant le sujet totalement dépendant de la qualité et de la quantité du personnel soignant.
- Les détériorations intellectuelles, telles que les démences.
- L'accumulation des idées fausses sur l'alimentation : phobie de l'hypercholestérolémie, ignorance des besoins nutritionnels de la personne âgée par elle-même ou son entourage.
- Les maladies du tube digestif : les mycoses buccales et œsophagiennes, les maladies ulcéreuses gastriques.
- Les régimes diététiques anorexigènes (ex. : sans sel strict).
- L'hospitalisation est en soi une cause de malnutrition en ne proposant que trop rarement une alimentation attractive.
- La consommation de médicaments en début de repas est source d'anorexie.
- L'abus d'alcool.
- La dépression.

3. La dénutrition endogène : les hypercatabolismes

- L'hypercatabolisme est déclenché au cours des pathologies infectieuses, des destructions tissulaires ou de la cicatrisation et de la réparation tissulaire, comme c'est le cas lors de fractures ou d'escarres.
- Les sujets âgés sont particulièrement menacés au cours des états d'hypercatabolisme, car leurs réserves musculaires et la régulation du métabolisme hydrique sont diminuées.
- Les causes d'hypercatabolisme sont les infections, les cancers et tous les états inflammatoires aigus ou chroniques (rhumatismes, escarre...). Certaines défaillances d'organes (insuffisance cardiaque ou respiratoire) augmentent les dépenses énergétiques. L'hyperthyroïdie augmente le catabolisme musculaire.
- Au total, les causes d'insuffisance d'apports sont presque toutes accessibles à la thérapeutique. Chez un sujet déjà fragilisé par une dénutrition « exogène », les maladies génèrent une malnutrition « endogène ». C'est l'association et la répétition dans le temps des causes de dénutrition qui font la gravité du tableau clinique.

C/ Les conséquences de la dénutrition

1. Sur les grandes fonctions

a) Sur la fonction immunitaire

- La malnutrition protéino-énergétique entraîne une dysfonction du système immunitaire se traduisant par une lymphopénie ($< 1\ 500 /\text{mm}^2$). Il Tous les secteurs de l'immunité sont touchés (immunité à médiation cellulaire, immunité humorale et immunité non spécifique).
- La malnutrition favorise les infections. Si une infection survient, elle aggrave la dénutrition par l'anorexie et l'hypercatabolisme.
- Au décours de son infection, le sujet âgé est plus dénutri, donc plus immunodéprimé, donc plus susceptible d'avoir une nouvelle infection, parfois d'origine nosocomiale, difficile à traiter.

b) Sur la fonction digestive

Le ralentissement du péristaltisme intestinal induit une stase digestive, conduit souvent à la constitution d'un fécalome et accroît les risques infectieux par pullulation microbienne.

c) Sur la synthèse des protéines circulantes

La dénutrition entraîne une hausse du taux d'albumine circulante. Les risques de toxicité sont accrus notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (AVK et digitaliques)

d) Sur les sécrétions hormonales

- La stimulation des sécrétions de cortisol et des catécholamines peut induire une hyperglycémie.
- Le taux circulant de T3 totale est diminué, mais la TSH est normale (interleukine 1, TNF, IL6).
- Les cytokines sécrétées en périodes d'hypercatabolisme déclenchent et entretiennent les phénomènes hormonaux.

2. Conséquence des déficits en micronutriments

- Les déficits en vitamines du groupe B (surtout folates) peuvent être à l'origine d'asthénie, de troubles psychiques, d'anémie.
- Les carences en vitamines D et C aggravent l'ostéopénie et peuvent se compliquer de fractures et de tassements vertébraux.
- La carence en zinc entraîne une perte de goût.

3. Conséquences globales de la dénutrition sur l'individu

- La dénutrition augmente de 2 à 6 fois la morbidité infectieuse chez les patients âgés et multiplie le risque de mortalité par 2 à 4.
- Quand un hypercatabolisme s'installe et n'est pas rapidement traité par un apport nutritionnel adapté, un cercle vicieux s'installe :
– hypercatabolisme R dénutrition R nouvel hypercatabolisme plus grave R dénutrition plus sévère R etc.
- Les conséquences en sont l'épuisement des réserves de l'organisme, une perte d'autonomie et parfois le décès du malade.
- Les troubles psychiques sont constants, de l'apathie à un syndrome dépressif. Ils peuvent également simuler un syndrome démentiel.

D/ Les bases du traitement

1. Chez le malade âgé en situation d'agression métabolique

- La sévérité de la maladie et l'intensité de l'anorexie peuvent être telles que les techniques

utilisées pour renforcer l'alimentation orale ne suffisent pas pour obtenir des rations protéino-énergétique et hydrique suffisantes.

- Dans ces conditions, il faut mettre en œuvre les moyens capables d'apporter les nutriments nécessaires pour couvrir les besoins de base du malade et les besoins supplémentaires occasionnés par la maladie (2 100 à 2 700 kcal/j pour 60 kg).
- Au cours des états d'hypercatabolisme, il faut donc augmenter les apports en eau et en protéines. Les apports énergétiques recommandés sont de 40 à 50 kcal par kilo de poids corporel par jour dont 1,5 à 2 g de protéines par kilo. Il faut également augmenter les apports en eau de 0,3 l/C au-dessus de 37 °C et les apports en vitamines et oligoéléments.

a) *Les suppléments oraux*

Fractionnement des prises et collations plus larges (à 10 h, au goûter ou avant le coucher). Les préparations commerciales complètes (glucides, lipides, protides) sont d'utilisation simple mais coûteuse.

b) *La nutrition entérale et parentérale*

- La nutrition entérale est la technique la plus adaptée et la mieux tolérée chez le sujet âgé.
- La nutrition parentérale expose aux risques d'hypervolémie, de pneumopathie d'inhalation et de troubles hydro-électrolytiques.
- Ces alimentations artificielles ne peuvent pas être prescrites sans être accompagnées d'une réflexion éthique prenant en compte le pronostic et la qualité de vie.

c) *L'hypodermolyse*

- Désigne la perfusion de liquides dans le tissu cutané à des fins de réhydratation.
- C'est une technique employée quasi exclusivement en gériatrie.
- Le liquide perfusé ne dépasse pas 1,5 litre par site par jour et doit être isotonique ou faiblement hypotonique, sans potassium.

Quel que soit le support nutritionnel adopté, la tolérance et l'efficacité doivent être évaluées par la surveillance régulière du poids, de la pression artérielle, de l'état d'hydratation, du transit digestif, de la position de la sonde gastrique ou du point d'insertion du cathéter. La biologie contrôle la glycémie, l'équilibre hydro-électrolytique et les protéines nutritionnelles du plasma.

L'efficacité de la réalimentation est évaluée sur :

- l'appétit ;
- la guérison des infections ;
- la cicatrisation des escarres ;
- la récupération de la force musculaire ;
- l'augmentation du taux plasmatique de l'albumine et de la préalbumine, la diminution de la CRP, de l'orosomucoïde. ■

POINTS FORTS

Le vieillissement abaisse les réserves corporelles et de ce fait rend le sujet âgé plus vulnérable à la dénutrition protéino-énergétique, surtout quand il existe des pathologies chroniques.

La surveillance de la nutrition est importante chez tous les sujets âgés et particulièrement chez les sujets fragiles. Le clinicien doit reconnaître ces patients à risques : chuteurs ou à mobilité réduite, isolés socialement, dépressifs, édentés, déments.

Il faut peser tous les patients âgés systématiquement et, en cas de perte de poids, pratiquer un MNA et un bilan nutritionnel complet.

La dénutrition est un marqueur de fragilité et de mauvais pronostic