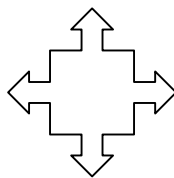

Cours d'ENDOCRINOLOGIE 2001

Chapitre 1 2^{ème} ANNEE IFSI



Chapitre 2 LES PATHOLOGIES

Affections de l'hypophyse

Tumeurs
Hyperfonctionnement hypophysaire
Insuffisance hypophysaire

Affections de la thyroïde

Hyperthyroïdie
Hypothyroïdie
Tumeurs

Affections des parathyroïdes

Hyperparathyroïdie
Hypoparathyroïdie

Affection des surrénales

Hypercorticisme :

- Syndrôme de Cushing
- Syndrôme de Conn

Insuffisance surrénalienne

Affections du pancréas

Le diabète insulino dépendant
Le diabète non insulino dépendant type 2
Les complications dégénératives du diabète

Chapitre 3 Diététique

Maigreur
Obésité

Chapitre 4 Traitements

hormones thyroïdiennes
Anti thyroïdiens de synthèse
Irradiation

TUMEUR HYPOPHYSAIRE

Acromégalie

I. Définition

- hypersécrétion d'hormone de croissance (GH)
- correspond le plus souvent à un adénome hypophysaire.
- évolution spontanée avec syndrome tumoral, insuffisance anté-hypophysaire, et complications cardio-vasculaires
- traitement le plus souvent chirurgical d'emblée

II. Physiopathologie

a) L'hormone de croissance

La sécrétion de GH:

- s'effectue par les cellules somatotropes de l'anté-hypophyse
- est influencée par le niveau glycémique, diminuant en hyperglycémie et augmentant en hypoglycémie
- est stimulée par l'arginine, la dopamine et par le GRF (GHRH)
- est freinée par la somatostatine

L'action de la GH est prédominante sur:

- la croissance: (os longs, tissu conjonctif (viscères, parties molles).
 - ↳ déficit congénital : nanisme (pers. naine)
- La GH est une hormone hyperglycémiant
- La GH augmente le bilan azoté
- sur la phosphorémie avec une hyperphosphorémie
- effet lactogène

* sur le plan des complications :

- les complications hormonales par rapport à ses propriétés (effet sur croissance, glycémie...)

- au niveau hypophysaire la présence d'un adénome hypophysaire:

- comprime les secteurs anté-hypophysaire, d'où un déficit hormonal
- entraîne un syndrome tumoral, avec hypertension intra-cranienne (HTIC) et des signes oculaires (oedème papillaire, atrophie optique)
- entraîne une compression du chiasma optique

III. Forme typique

1. Signes cliniques

A. Le syndrome dysmorphique

L'évolution est lente et passe le plus souvent inaperçue

Les motifs de consultation peuvent être donc totalement différents.

Les troubles dysmorphiques sont :

- acquis et évolutifs
- surtout osseux :
 - faciés bestial avec front bas, traits saillants, lèvres épaisses, nez volumineux,
 - développement important du maxillaire inférieur
 - perte de l'articulé dentaire, macroglossie
 - doigts larges, boudinés, infiltrés, rendant impossible la mobilité des bagues
 - pieds élargis, avec nécessité de changements de pointure
 - le gros orteil est hypertrophié
- affectant en priorité les extrémités: face, mains, pieds.
- cyphose dorsale avec saillie du sternum en avant
- splénomégalie, hépatomégalie, cardiomégalie
- hypertrophie laryngée (voix rugueuse).

B. Rentissements endocriniens

a) Sur le plan génital, en cas de déficit gonadotrope associé:

- *Chez l'homme*: atrophie testiculaire, impuissance, gynécomastie (10%)

- *Chez la femme*: aménorrhée, galactorrhée spontanée ou provoquée (15%)

b) Sur le plan thyroïdien

- goitre fréquent
- parfois hyperthyroïdie
- rarement insuffisance thyroïdienne d'origine hypophysaire

c) Sur le plan surrénalien

- parfois hypercortisolisme freinable
- rarement déficit corticotrope

d) Sur le plan métabolique

- fréquence du diabète, le plus souvent non-insulinodépendant
- insulino-résistance au prorata des taux circulants de GH
- parfois, aspect insulino-nécessitant

e) Sur le plan de l'équilibre phospho-calcique

- phosphorémie augmentant de façon parallèle avec les taux de GH
- hypercalciurie.

C. Les manifestations cardio-vasculaires

HTA souvent importante (25%)

Cardiomégalie et insuffisance cardiaque

Insuffisance coronarienne

Ces complications mettent parfois en jeu le pronostic vital

D. Autres troubles

- Asthénie
- Syndrome du canal carpien
- lombalgies, sciatalgies, ostéoporose
- Lithiases rénales (par hypercalciurie)

E. Le syndrome tumoral

- signalé par des céphalées antérieures (60%)
- retentissement sur le chiasma optique:

IV. Formes cliniques

Formes symptomatiques suivant l'âge:

chez l'enfant ou l'adolescent: acromégalo-gigantisme du fait de l'absence de fusion des épiphyses (du fait de l'âge mais aussi de l'hypogonadisme souvent associé)

Formes évolutives

HTIC ou insuffisance cardiaque au premier plan

formes latentes ou frustrées

Formes étiologiques

Tumeurs pancréatiques sécrétant du GRF ou de la GH

Formes associées avec d'autres endocrinopathies dans le cadre de MEN de type I (hyperparathyroïdie primitive, tumeurs endocrines pancréatiques)

V. Traitement

1. Les objectifs

- stopper la progression tumorale et améliorer les signes cliniques
- normaliser les valeurs de GH ($<5\mu\text{g/l}$), normaliser les tests de stimulation (hypoglycémie) et de freination (HGPO)
- normaliser les valeurs d'IGF-1

2. Les moyens

- méthodes chirurgicales : ablation de la tumeur
- méthodes médicales

parlodel (bromocriptine) parfois efficace avec doses importantes

analogues de la somatostatine administrée par voie sous-cutanée (pompe, multi-injections avec des doses d'environ $300\mu\text{g/j}$) ou analogues retard 1 inj/14jours

- radiothérapie par cobaltothérapie conventionnelle

Insuffisance anté-hypophysaire secondaire 5 à 15ans plus tard.

En résumé :

Déf :

C'est une tumeur hypophysaire développée au dépend des cellules somatotropes (cellule de croissance).

Avant la puberté → gigantisme

Après puberté → hypertrophie des massifs osseux (élargissement des mains, des pieds) + dévelpmt des massifs faciaux (arcades, machoires, nasal).

Dans les deux cas, apparition de céphalées en arrière des orbites.

Diagnostic se fait :

- par le dosage de l'hormone de croissance DRH (son augmentation dans sang donne 1 hyperglycémie)
- par dosage de l'effecteur de l'hormone de croissance au niveau de l'os → IGF1

INSUFFISANCES ANTE-HYPOPHYSAIRES

I. Definition

- C'est une mise en défaut de tout ou partie de l'anté-hypophyse d'origine hypophysaire ou supra-hypophysaire, primitive ou secondaire entraînant un déficit sécrétoire périphérique.
- révélation clinique très progressive
- pronostic lié à l'importance des déficits, à l'étiologie

II. Etude clinique

A. Insuffisance anté-hypophysaire globale de l'adulte

1. Aspect général évocateur:

- faciès pâle, de teinte albâtre, avec un visage peu expressif et juvénile
- peau fine, atrophique, sèche
- hypopilosité du visage des creux axillaires et des régions sexuelles
- cheveux fins, cassants
- aréoles des seins dépigmentées
- sujet adynamique, asthénique, indifférent, frileux
- chez l'homme, changement de la voix, faible, à tonalité féminine

2. Les autres signes endocriniens

- *le déficit gonadotrope* est précoce et constant avec:
 - chez l'homme, impuissance, baisse de la libido, atrophie testiculaire
 - chez la femme, aménorrhée sans bouffées de chaleur, frigidité, sécheresse des muqueuses et atrophie des seins
- *le déficit thyroïdienne* survient plus tardivement
- pas de goitre
- sujet ralenti et frileux

- le *déficit corticotrope* s'accompagne:

- d'une asthénie et d'une hypotension orthostatique
- pas de mélanodermie ni d'amaigrissement
- pas de choc cardio-vasculaire du fait de l'intégrité du système rénine-angiotensine.

- Chez l'adulte, le *déficit somatotrope* qui est fréquent passe inaperçu.

3. Signes généraux:

- anémie modérée
- hypoglycémie fréquente

4. L'évolution non traitée, se fait vers :

- la survenue d'hypoglycémies graves
- l'insuffisance surrénale aigüe
- le coma (hypothermie, collapsus cardio-vasculaire)

B. Formes cliniques

1. Chez l'enfant

- nanisme hypophysaire de type harmonieux
- Age statural < age osseux < age réel (il est plus petit)
- cassure de la courbe de croissance dès 1 an
- fonctions supérieures habituellement normales
- diagnostic parfois plus tardif à l'adolescence devant un impubérisme

2. Chez le sujet agé

- tableau neuropsychique, digestif, ou musculaire
- hypoglycémies ou hyponatrémies rebelles aux rééquilibrations ioniques

III. Etude biologique

Les signes biologiques concernent 4 niveaux différents:

- le secteur hypothalamique

- le secteur hypophysaire
- la glande périphérique
- le retentissement sur les tissus cibles

La biologie s'attachera à préciser trois critères communs

- - un déficit hormonal périphérique
- - l'intégrité de la glande périphérique, au cours de tests de stimulation
- - le déficit des hormones hypophysaires

Une insuffisance centrale de siège hypophysaire s'accompagne en plus d'une non réponse des hormones hypophysaires aux stimulations par les hormones hypothalamiques

1. Le déficit gonadique

Les hormones périphériques sont diminuées:

Testostérone, Testostérone libre abaissées

Estradiol, progestérone abaissées

LH, FSH diminuées

Le test LHRH précise le niveau de la lésion. En cas de lésion hypothalamique, la réponse de LH, FSH peut être faible du fait d'une désensibilisation. On peut alors recourir à une stimulation continue par pompe LHRH iv.

2. Le déficit thyroïdien

Diminution des hormones périphériques T3, T4

Baisse de la courbe de fixation de l'iode

TSH abaissée

Le Test TRH long indique:

- en cas de non réponse, une origine hypophysaire
- en cas de réponse faible avec un plateau au cours des temps tardifs (120'), une origine hypothalamique

3. Le déficit corticotrope

Cortisol, CLU abaissés

ACTH et β LPH sont basses

Le test de Thorn est normal

Le test CRF précise le niveau d'atteinte avec non-réponse d'ACTH en cas d'origine hypophysaire

La métopirone permet d'explorer l'ensemble de l'axe corticotrope

4. Secteur glucidique

très grande sensibilité aux hypoglycémies (défaillance du système contre-régulateur)

Dans la conduite des explorations, certains auteurs ont proposé l'administration simultanée des stimulines hypothalamiques CRF, LHRH, TRH, GRF (test combiné)

IV. Traitement

Il sera d'abord étiologique,

- ablation d'une tumeur
- traitement général d'une maladie inflammatoire, infectieuse

Il sera aussi symptomatique, en corrigeant les déficits hormonaux.

Avant tout les secteurs vitaux corticotrope et thyroïdien

- au niveau corticotrope: *Cortisone* (20-30mg/j). A la différence de l'insuffisance surrénale périphérique, il n'y a pas de nécessité d'un traitement minéralo-corticoïde. En cas d'insuffisance partielle, un traitement est proposé qu'en cas de stress.

- l'adaptation du traitement à visée thyroïdienne s'effectue sur les taux de T4 et non pas sur la valeur de TSH.

Le secteur gonadotrope:

- chez la femme, œstrogènes naturels et progestérone

Estraderm TTS, Estrogel et Utrogestan

Estrofem

en cas de déficit gonadotrope d'origine hypothalamique, possibilité d'induction d'ovulation par clomid ou pompe LHRH iv (injection pulsatile)

- chez l'homme, androgènes retard (Androtardyl IM)

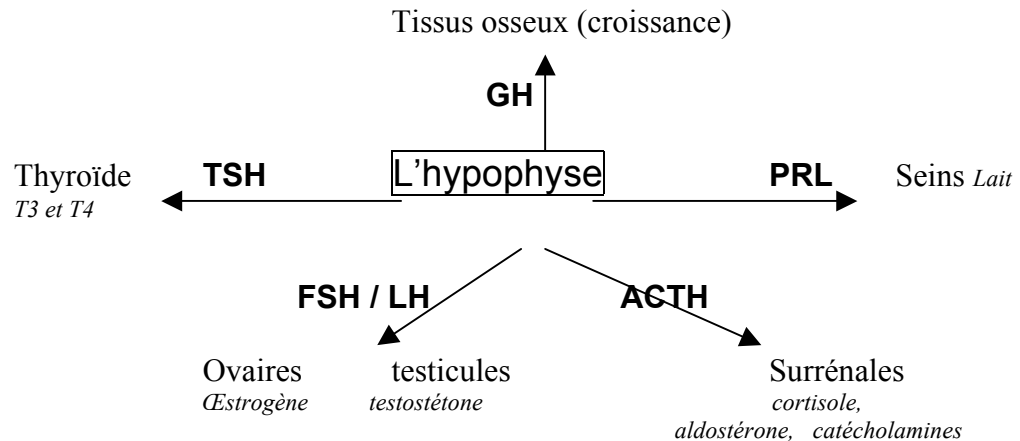
pour stimuler la spermatogénèse, on peut associer androgènes et HCG

(gonadotrophines chorioniques)

Le secteur somatotrope

Les déficits en GH chez l'enfant, ainsi que certains syndromes de petite taille bénéficient de traitements avec de la GH humaine recombinante. Chez l'adulte, le traitement n'est pas remboursé. Des indications sont possibles (contrôle du poids, réduction du risque vasculaire)

En résumé :



Def :

C'est un déficit sécrétoire progressif de l'hypophyse.

Signes cliniques :

- sujet adynamique, asthénique, indifférent, frileux
- chez l'homme, changement de la voix, faible, à tonalité féminine
- hypoglycémie fréquente (relation avec la GH qui est hyperglycémiant, à sa dim. engendre l'hypoglycémie)
- Chez enfant : nanisme et impubérisme
- Chez l'adulte : hypoglycémies ou hyponatrémies rebelles aux rééquilibrations ioniques

Evolution (non traitée) :

- la survenue d'hypoglycémies graves
- l'insuffisance surrénale aigüe
- le coma (hypothermie, collapsus cardio-vasculaire)

Bio :

Retentissement général :

- Thyroïde : dim. de la courbe de fixation de l'iode (puisque moins de TSH)
- Glycémique : + d'hypoglycémie (puisque moins de GH et de ACTH)
- Cardiaque : dim. de la TA (retentissement médullo surrénal).
- Sexuel : dim. des hormones sexuelles d'où féminité +++ chez l'homme et impubérisme.

TTT : Se fait sur une rééquilibration hormonale et le ttt de la cause (si tumeur = ablation ...)

Les Hyperthyroïdies

Introduction

Affection fréquente, l'hyperthyroïdie est la conséquence d'un hyperfonctionnement autonome de tout ou partie du parenchyme thyroïdien.

La maladie de Basedow

1. Définition

Hyperfonctionnement thyroïdien diffus de nature autoimmunitaire.

2. Physiopathogénie

- stimulation excessive de la thyroïde indépendante de l'antéhypophyse de nature autoimmune
- production d'autoanticorps anti-récepteurs
- terrain génétique prédisposant (groupes HLA B8-DR3)
- importance de l'environnement
- association à d'autres maladies autoimmunes endocriniennes (diabète insulino-dépendant)

3. Etiologie

- étiologie générale :
 - concerne 6 femmes pour 1 homme
 - survient à tout âge, avec un pic de fréquence autour de 20 et de 50 ans
 - fréquence des antécédents familiaux de thyroïdopathie
- facteurs déclenchants parfois retrouvés :
 - contrainte psychologique plutôt que choc émotif
 - surmenage
 - puberté, grossesse, ménopause
 - association exceptionnelle à un cancer thyroïdien

4. Signes cliniques

* début :

- manifestations non spécifiques: état pseudo-grippal, oedèmes des membres inférieurs, troubles digestifs.

- habituellement progressif en quelques semaines

*** quatre groupes de signes cardinaux :**

- l'amaigrissement:

rapide

important

paradoxal avec appétit conservé, voire une véritable boulimie.

prédominant sur les muscles proximaux avec fonte musculaire quadricipitale

détectée par le signe du Tabouret (un sujet assis ne peut se relever)

au maximum, forme pseudo-myasthénique

- la tachycardie:

constante (100-130 battements/mn)

de repos et aggravée par l'effort avec rythme sinusal parfois associée à une dyspnée d'effort

L'éréthisme cardio-vasculaire se manifeste par:

- des palpitations
- un pouls ample bien frappé
- des bruits éclatants
- des souffles artériels diffus
- le goitre:
 - diffus concernant les deux lobes
 - homogène
 - de développement contemporain aux autres symptômes

- les signes oculaires:

- précèdent parfois l'hyperthyroïdie
- uni ou bilatéraux
- avec éclat du regard
- sont présents dans 60% des cas

Ils sont classés sous deux rubriques:

*** signes palpébro-rétractiles :**

- approfondissement du pli marquant l'insertion du muscle releveur les yeux fermés (GIFFORD)
- rareté du clignement

*** l'exophtalmie simple :**

- est présente dans 85% des cas sans être spécifique de la maladie (présence dans 10% des cas de thyroïdite d'Hashimoto)

- due à un oedème des muscles rétro-orbitaires qui poussent en avant le globe oculaire, faisant apparaître le limbe sus et sous-cornéen
- plus ou moins associée à un oedème palpébral

Dans une forme évoluée, l'exophtalmie s'accompagne d'une inoclusion des paupières, source d'ulcérations cornéennes.

autres symptômes

- troubles du comportement (irritabilité - instabilité).
- tremblement et maladresse du geste
- aménorrhée chez la femme, asthénie sexuelle et/ou impuissance chez l'homme.
- thermophobie, soif, moiteur cutanée (par augmentation de la température cutanée)
- gynécomastie (hypertrophie des mamelles chez l'homme).
- ostéoporose notamment après la ménopause
- acropachie

5. Diagnostic biologique

- * La diminution de la TSH plasmatique est constante
- * le dosage de T4 libre permet à lui seul le diagnostic dans 95 % des cas
- * dans les cas difficiles (hyperthyroïdie discrète, exophtalmie isolée, hyperthyroïdie avec sécrétion prédominante de T3), on aura recours au test TRH qui sera de non réponse
- * les autres données biologiques n'ont qu'une valeur d'orientation.
- élévation de la SBP (sex Binding Protein)
- leuconeutropénie
- élévation de diverses enzymes (gamma GT, phosphatases alcalines)
- hypercalcémie

6. Evolution et complications

Evolution par poussées successives avec parfois rémissions spontanées, notamment lors du 3^e trimestre de la grossesse

Le plus souvent, l'évolution non traitée se fait vers les complications

- * **cardiaques** (cardiothyroïdose) en principe sur coeur lésé, (troubles du rythme, insuffisance cardiaque, cardiomégalie, résistance aux digitaliques, sensibilité aux bêta-bloquants).

* **oculaires** : exophtalmie maligne

- signes fonctionnels:

- larmoiement
- photophobie
- gêne oculaire (sensation de gravier dans l'oeil)
- douleurs
- diplopie

- signes physiques:

- protrusion irréductible
- inoclusion palpébrale
- oedème palpébral
- injection conjonctivale
- chemosis
- hernie du cul de sac conjonctival
- paralysie oculo-motrice partielle ou totale

- complications:

- ulcère de cornée
- névrite retro-bulbaire
- fonte purulente de l'oeil

Le scanner avec des coupes horizontales ou coronales ainsi que l'échographie orbitaire permettent de mettre en évidence l'hypertrophie des muscles orbitaires.

* **rhumatologique**

- periarthrite scapulo-humérale

- ostéoporose notamment chez la femme ménopausée

* Chez la femme enceinte

On distingue:

- le retentissement de la grossesse sur l'hyperthyroïdie

- fréquence des rémissions au cours du 2 et 3^e trimestre
- rebond après l'accouchement

- le retentissement sur le nouveau-né avec risque:

- d'hyperthyroïdies néonatales
- d'hypothyroïdies en cas de présence d'anticorps bloquants chez la mère

8. Principes thérapeutiques

- les moyens :

* traitement symptomatique : repos, sédatifs, bêta-bloquants (ralentissent le coeur et diminuent les signes neuro-végétatifs).

* traitement " curatif " : Il ne s'agit pas d'un traitement étiologique. Le but du traitement est de détruire ou bloquer la cible (la thyroïde) de la réaction autoimmune.

- Les antithyroïdiens de synthèse:

- bloquent l'hormonogénèse thyroïdienne
- peuvent agir en périphérie, en bloquant la conversion de T4 en T3
- ont une action immuno-suppressive à fortes doses

Produits:

NEOMERCAZOLE (5 ou 20mg)

PROPYLTHIOURACILE (PTU) (disponible dans les pharmacies centrales des hopitaux)

BASDENE agissant en outre sur la conversion périphérique de T4 en T3

Effets secondaires:

- hypothyroïdie iatrogène réversible
- goitrigénèse
- intolérance digestive, cutanée
- agranulocytose exceptionnelle mais grave habituellement vers la fin du premier mois de traitement

utilité d'un contrôle hématologique régulier, ainsi qu'en cas d'angine ou de fièvre

- rechute de l'hyperthyroïdie à l'arrêt de la cure. On peut estimer le risque de rechutes par le dosage des Immunoglobulines thyroïdiennes.

Conduite du traitement:

* phase d'attaque avec 40mg de Neomercazole. L'euthyroïdie est habituellement atteinte à la 4^e semaine.

* phase d'entretien.

- soit diminution des doses jusqu'à la dose minimale de Neomercazole pour obtenir l'euthyroïdie et traiter pendant 12 mois.

- soit poursuite de fortes doses de Néomercazole en introduisant vers 4-6 semaines des hormones thyroïdiennes (LEVOTHYROX 50 à 100µg/j) pour compenser l'hypothyroïdie sur une plus longue durée (18 mois).

- La chirurgie:

après retour en euthyroïdie et diminution du caractère vasculaire du goitre avec du lugol

chirurgie réductrice, avec lobectomie totale d'un côté, subtotale de l'autre

inconvénients fonctionnels:

- récurrence, crise aiguë toxique, exophtalmie oedémateuse

inconvénients anatomiques:

- hématome suffocant, paralysie récurrentielle (2%)
- tétanie parathyroïdienne (1-2%), hypothyroïdie (25%)

- L'iode radio-actif (iode 131)

- rayonnement bêta entraîné par l'iode 131 (8 000 rads délivrés à la glande)

- dose fixée en fonction du volume du goitre, de la courbe de fixation de l'iode

- effet débutant après un mois, maximal après 3 mois

- contre-indications chez la femme enceinte (dosage des β -HCG en cas de doute)

- impossibilité en cas de surcharge iodée exogène

Les complications comportent:

- le risque d'hypothyroïdie: 40 % des sujets traités après 10 ans de suivi

- la persistance ou la rechute de l'hyperthyroïdie nécessitant une deuxième dose

- **les indications**

schématiquement:

* sujet goitreux : chirurgie

* sujet sans goitre :

âgé = iode radio-actif

jeune = antithyroïdiens

- * sujet avec signes oculaires. L'iode radioactif risque d'aggraver l'exophtalmie
- * formes légères ou au début: anti-thyroidiens
- * chez la femme enceinte: anti-thyroidiens

L'adénome toxique

1. Définition

- thyroétoxicose pure (sans signes oculaires associés) = surabondance d'hormone thyroïdiennes.
- liée à un nodule thyroïdien en hyperfonctionnement autonome
- avec extinction du parenchyme adjacent

2. Etiologie

- 20 % des hyperthyroïdies
- affectant la femme (80 % des cas) surtout après 50 ans.
- parfois développé sur un nodule ancien, non hypersécrétant

3. Etude clinique

- nodule cervical en règle palpable, exceptionnellement multiple
- l'hyperthyroïdie est souvent dissociée avec amaigrissement isolé, troubles psychologiques
- toujours isolée.

4. Principes thérapeutiques

- Il s'agit plus volontiers d'une chirurgie de type lobectomie unilatérale qui entraîne la guérison définitive.
- l'iode radio-actif n'est réservée qu'aux contre-indications et aux refus de la chirurgie.

Les goitres secondairement toxiques

Le goitre diffus précède l'apparition de l'hyperthyroïdie. Cette forme d'hyperthyroïdie concerne surtout le sujet âgé et la femme.

Il peut s'agir :

- d'un goitre basedowifié
- d'un goitre multihétéronodulaire toxique (associant un ou des adénomes toxiques, et un ou des nodules froids).

La distinction n'est pas toujours possible en raison de l'hétérogénéité anatomique et fonctionnelle de tout goitre ancien.

Le traitement est de préférence chirurgical, après correction préalable de la thyrotoxicose en cas de goitre basedowifié ou de nosologie imprécise.

Les autres étiologies d'hyperthyroïdies

- Thyrotoxicose factice
- induite par la consommation (souvent clandestine) d'hormones thyroïdiennes, notamment pour régime
- la cartographie montre une hypofixation
- en cas de prise de T3, la T3 sérique sera élevée et la T4 sera basse
- la thyroglobuline est nulle
- Saturations iodées.
- traitements médicamenteux (cordarone), produits de contraste
- l'iode total est augmenté ainsi que l'iodurie des 24 heures
- il faut parfois plus d'un an pour éliminer l'iode
- le traitement peut consister en des antithyroïdiens de synthèse à fortes doses (notamment le PTU), les corticoides, voire la thyroïdectomie
- Thyroïdite silencieuse , thyroïdites après traitements par cytokines (cf chapitre thyroïdites)
- Causes rares:

- Sécrétion inappropriée de TSH avec ou sans adénome hypophysaire thyroïdienne
- métastase fonctionnelle d'un cancer thyroïdien différencié.
- mole hydatiforme
- mutations activatrices du récepteur de TSH

En résumé :

Clinique :

- Augm. de la sécrétion d'adrénaline
- Augm. du rythme cardiaque
- Diarrhée
- Stress
- Palpitation
- Tremblement

Hypothyroïdies de l'adulte

- conséquences d'une sécrétion insuffisante d'hormones thyroïdiennes
- gravité du fait
 - de l'importance physiologique des hormones thyroïdiennes
 - du risque cardiovasculaire
- conséquence soit :
 - d'une altération thyroïdienne anatomique ou fonctionnelle (forme périphérique)
 - d'un défaut de stimulation par TSH (forme centrale)
 - imposent après le diagnostic étiologique un traitement substitutif

I. PHYSIOPATHOLOGIE

L'insuffisance thyroïdienne peut être la conséquence:

- d'une destruction de la glande thyroïde

- après thyroïdectomie
- médicaments
- iode radio-actif
- processus autoimmunitaire avec thyroïdite
- processus de vieillissement avec sclérose tissulaire

- de troubles de l'hormonogénèse

- d'origine congénitale à révélation tardive (rare)
- lors de l'utilisation d'anti-thyroïdiens de synthèse

- d'une origine centrale

- atteinte hypophysaire avec défaut de sécrétion de TSH
- atteinte supra-hypophysaire avec un déficit sécrétoire de TRH

II. ETUDE CLINIQUE

1. L'hypothyroïdie est le plus souvent latente dépistée lors :

- du contrôle systématique d'un sujet à risque
- après traitement isotopique ou chirurgical d'une hyperthyroïdie
- du bilan d'une hypercholestérolémie
 - du bilan d'un excès pondéral, d'une asthénie, de troubles des phanères

2. A la phase d'état, on retrouve:

- une infiltration cutanéomuqueuse :

- peau sèche, froide notamment au niveau des extrémités
- oedème dur avec doigts boudinés, glacés
- visage, bouffi, oedématisé, arrondi, empâté
- paupières oedématisées et blanches
- lèvres violacées contrastant avec le teint jaunâtre
- rauçité de la voix et macroglossie
- hypoacousie
- ronflement

- des troubles des phanères

- ongles cassants
- chute des cheveux voire alopecie
- dépilation axillo-pubienne, disparition du 1/3 externe des sourcils

- une frilosité et une hypothermie

- des signes cardio-vasculaires :

- bradycardie, assourdissement des bruits du coeur, cyanose des lèvres.
- péricardite: gros coeur à la RxP, épanchement à l'échographie, microvoltage et troubles de la repolarisation à l'E.C.G.
- athérome coronarien latent.

- une dépression respiratoire avec hypoventilation alvéolaire

- des troubles neuro-psychiatriques :

- asthénie

- intellectuelle: le sujet répond lentement aux questions, perd la mémoire, est somnolent

- physique: le sujet est ralenti dans ses mouvements, devient sédentaire

- psychique: indifférence, passivité par rapport aux événements extérieurs, dépression fréquente, psychose hallucinatoire

- sexuelle

- paresthésies des extrémités, crampes, myxoedème

- myopathie hypertrophique (myo-oedème) avec réaction pseudo-myotonique à la percussion des muscles de l'avant-bras

- syndrome cérébelleux rare

- troubles digestifs :

- constipation
- ballonnement abdominal
- ileus paralytique.

- troubles génitaux chez la femme:

- ménorragies et plus rarement aménorrhée
- galactorrhée avec hyperprolactinémie

- épanchements des séreuses: isolés (ascite - pleurésie) ou généralisés (anasarque), ces épanchements sont le plus souvent asymptomatiques.

- coma myxoedémateux avec hypothermie, bradycardie, bradypnée.

- dans les formes de diagnostic très tardif, on peut observer une distension de la selle turcique par hyperplasie des cellules thyrotropes, avec parfois adénome thyrotrope secondaire

3. Le tableau clinique

- est très variable d'un patient à l'autre
- est toujours progressif et insidieux
- fréquence des formes latentes, des formes pauci-symptomatiques
- le tableau du myxoedème typique est rare, de même que le coma

L'examen clinique recherchera l'existence ou non d'un goitre qui guidera la recherche étiologique.

III. DONNEES BIOLOGIQUES

1. Les stigmates périphériques de l'hypothyroïdie

- hypercholestérolémie surtout
- anémie microcytaire, normocytaire ou parfois macrocytaire

2. Les éléments du diagnostic positif

- en cas d'hypothyroïdie périphérique:

- élévation de la TSH plasmatique constante (> 6 mU/L)
- laT4L est en principe diminuée mais peut-être normale avec diminution du rapport T4/T3 (insuffisance thyroïdienne de réserve)
- en cas d'hypothyroïdie d'origine centrale:

hormonémie thyroïdienne abaissée avec TSH plasmatique basse

le Test TRH permet de situer l'origine hypophysaire ou supra-hypophysaire

3. Le diagnostic étiologique est facilité:

- par la recherche:

- de prise médicamenteuse
- d'antécédents personnels ou familiaux thyroïdiens

- par l'examen clinique du corps thyroïde à la recherche d'un goitre

L'hypothyroïdie périphérique

est le plus souvent organique:

- congénitale, aujourd'hui dépistée à la naissance. Mais une ectopie linguale peut n'être reconnue qu'à l'âge adulte

- acquise :

* iatrogène (iode radioactif, thyroïdectomie, radiothérapie)

* auto-immune (thyroïdite d'Hashimoto)

est plus rarement fonctionnelle avec trouble de l'hormonogénèse:

- exceptionnellement congénitale révélée à l'âge adulte

- en règle acquise:

- surcharge en iode (amiodarone)
- antithyroïdiens de synthèse (goitre), lithium

L'hypothyroïdie centrale

- exceptionnellement isolée

- associée à d'autres manifestations d'hypopituitarisme

- d'origine hypophysaire (TSH insensible à l'injection de TRH)

- d'origine hypothalamique (TSH s'élevant après injection de TRH)

- peut être la conséquence d'une inertie thyroïdienne réversible

- après arrêt d'un traitement freinateur
- après exérèse d'un adénome toxique ou lors du traitement d'une maladie de Basedow

En résumé, on peut distinguer en fonction de l'examen clinique:

- les hypothyroïdies périphériques sans goitre:

- thyroïdectomies ou iode radio-actif
- thyroidites sub-aigues avec hypothyroïdie transitoire
- involution thyroïdienne autoimmune
- saturations iodées

- les hypothyroïdies périphériques avec goitre:

- thyroidites d'Hashimoto
- goitre endémique
- anti-thyroïdiens de synthèse
- trouble de l'hormonogénèse congénitaux à révélation tardive

- les hypothyroïdies centrales sans goitre

5. Le Traitement

Le traitement à visée étiologique est d'intérêt limité

Dans l'hypothyroïdie d'origine centrale:

- cure chirurgicale d'une tumeur de la région sellaire

ne guérit pas habituellement le trouble thyroïdien

Dans l'hypothyroïdie périphérique:

- arrêt d'une médication iodée

- addition d'hormones thyroïdiennes lors d'un traitement par antithyroïdiens de synthèse

- prévention difficile lors d'une thyroïdectomie ou lors des calculs de doses d'iode radio-actif

En fait, le traitement de l'insuffisance thyroïdienne se résume à l'opothérapie substitutive.

A. Les moyens thérapeutiques

Ce sont les hormones thyroïdiennes de synthèse :

- L-tri-iodothyronine (CYNOMEL) comprimés dosés à 25 µg

- L-thyroxine : L-THYROXINE : - gouttes : 1 goutte = 5 µg (à conserver à 4°C)

- comprimés dosés à 100 µg

- solution injectable : ampoule de 1 ml = 200 µg

- L-thyroxine : LEVOTHYROX :

comprimés dosés à 25 µg (blanc), 50 µg (orangé), 75 µg (mauve), 100 µg (rose), 150µg (bleu)

2. Hypothyroïdie d'origine centrale

- chirurgie éventuelle en fonction de l'étiologie

- hormonothérapie identique à l'hypothyroïdie périphérique

- corriger l'insuffisance surrénale associée

Cancers thyroïdiens

I. Introduction

Les cancers thyroïdiens sont remarquables par:

- leur fréquence chez des sujets jeunes
- leur bénignité relative en fonction toutefois de leur type histologique
- l'hormono-dépendance des cancers orthoplasiques
- l'intérêt de l'iode radio-actif pour le diagnostic et le traitement.

Seront exclues les métastases intra-thyroidiennes (hypernéphrome) et les localisations thyroïdiennes de processus malins (lymphomes).

II.  tiologie

- représente 1 à 2% des cancers
- observé à tout âge avec un sexe ratio femme/homme = 3/2.
- plus fréquent dans les zones d'endémie goîtreuse, chez les sujets aux antécédents de goître
- peut être associé à une thyroidite chronique.
- est favorisé par une irradiation cervicale iatrogène (thymus - angiome cutané - acné) ou accidentelle (Tchernobyl) dans la petite enfance avec un délai moyen de 8,5 ans

III. Anatomie pathologique

1. Macroscopie

- polymorphisme :
 - * cancer diffus
 - * cancer nodulaire
 - * micro-cancer (diamètre < 1 cm)
-  volution :
 - * intra-capsulaire
 - * extra-capsulaire : - locale (compressions)

- à distance (poumons - squelette - foie)

2. Microscopie (d'après l'OMS 1988)

Tumeurs épithéliales malignes

- carcinome vésiculaire

marquage anti-thyroglobuline (TG) positif

bien (C. adénomorphe) ou moyennement différencié (c. trabéculaire)

cellules proches de la normale, stroma réduit

présence constante d'une capsule

nécessité de la recherche d'une invasion capsulaire et/ou vasculaire

- carcinome papillaire

papilles (structure ramifiée avec axe conjonctivo-vasculaire) et vésicules TG+
cellules cubiques avec gros noyau en verre dépoli

stroma fibreux, abondant

calcosphérites

tumeur non encapsulée, multifocale

- carcinome médullaire

stroma fibro-hyalin avec substance amyloïde

cellules Grimélius et anti-calcitonine positives

- carcinome indifférencié ou anaplasique

- tumeurs rares :

carcinomes épidermoïde (ex " épithélioma d'Herrenschmidt ") et mucoépidermoïde

Tumeurs malignes non épithéliales

- sarcome

- Lymphome malin primitif

Tumeurs diverses

- Carcinome vésiculaire à cellules éosinophiles:

oncocytome, carcinome à cellules de Hürthle

- Carcinome vésiculaire à cellules claires

- Carcinome insulaire:

variante peu différenciée du carcinome papillaire ou plus rarement vésiculaire, évolutive et de mauvais pronostic.

Tumeurs secondaires

métastases intrathyroïdiennes

IV. Physiopathologie

1. Le tissu néoplasique dans les formes anatomiquement différenciées

- est fonctionnellement actif
- fixe l'iode radio-actif, ce qui permet la détection des métastases
- a une hormonogénèse et un contenu en thyroglobuline diminués par rapport au tissu normal
- contient des protéines iodées anormales

2. Le cancer thyroïdien orthoplasique

- est hormono-dépendant sous le contrôle de TSH
- nécessite la mise au repos de la thyroïde par une freination hormonale

V. Clinique

1. Aspects symptomatiques

a) cancer lobaire ou diffus :

* c'est un goitre ancien qui se modifie:

- augmentation de volume
- consistance plus dure
- signes fonctionnels locaux:
 - paralysie récurrentielle
 - syndrome de Claude Bernard Horner
 - compression trachéale
 - circulation collatérale

- * métastases simultanées ou secondaires (poumon - os - foie - cerveau)

b) nodule thyroïdien isolé:

- * représente 60% des cancers de la thyroïde

- * le plus souvent découvert chez le sujet jeune

- * 10 % des nodules thyroïdiens isolés cartographiquement " froids "

- * aucun caractère clinique ne permet de distinguer le cancer du nodule bénin

Parmi les éléments d'orientation:

- * la dureté du nodule est en faveur de la malignité

- * le contenu liquidien du nodule exclut la malignité

si le nodule est de petite taille (diamètre < 4 cms)

s'il disparaît totalement après ponction évacuatrice

- * la cytoponction permet le tri des cas devant être opérés

c) autres formes cliniques :

- * adénopathie cervicale isolée:

- l'examen cytologique après cytoponction révèle des cellules thyroïdiennes

- intérêt de l'échographie cervicale pour le bilan d'extension ou pour guider la cytoponction

- * métastase révélatrice:

- généralement osseuse et lytique, parfois vasculaire (souffle à l'auscultation)

- pulmonaire

- pouvant parfois fixer spontanément l'iode radioactif

- * cancer aigu fébrile:

- survenant chez le sujet âgé

- augmentation brutale de la thyroïde en quelques semaines

- thyroïde douloureuse, inflammatoire, dure, fixe

- signes de compression
- évolution rapide
- correspond au cancer anaplasique ou au sarcome thyroïdien
- * forme squirrheuse avec blindage cervical
- * goitre ancien
- augmentation récente de volume
- suspecter un anaplasique à évolution lente
- concerne des sujets âgés
- * association avec une hyperthyroïdie. Deux éventualités:
 - microcancer au sein d'un tissu hyperfonctionnel
 - cancer hypersécrétant

2. Variantes anatomo-cliniques.

Les carcinomes différenciés (orthoplasiques) sont volontiers multifocaux.

2.1 carcinome papillaire (> 50 % des cas):

- volontiers multifocal
- lymphophile (adénopathies cervicales et médiastinales)
- à récurrence locale
- c'est le cancer du jeune
- prédominance féminine (4 femmes pour 1 homme)

2.2 carcinome vésiculaire (20 % des cas):

- plus fréquent dans les zones de carence iodée
- observé surtout aux environs de la cinquantaine
- 1,5 femmes pour 1 homme
- en général sous forme d'un nodule isolé
- métastases fréquentes

2.3 carcinome anaplasique (< 5 % des cas):

- survenant après 50 ans
- cancer diffus d'évolution rapide

2.4 carcinome médullaire (5 à 10 % des cas):

* *étiologie* :

- développé aux dépens des cellules C parafolliculaires
- rare: incidence annuelle 2/106 habitants
- caractère parfois familial (30 % des cas)
- association à une néoplasie endocrinienne multiple (NEM):
- de type IIa (syndrome de Sipple)

transmission autosomique dominante

phéochromocytome souvent bilatéral : 30%

hyperparathyroïdie primitive: 50%

- de type IIb (ou syndrome de Gorlin):

idem + dysmorphie marfanoïde

ganglioneuromatose bucco-linguale et intestinale

* *traduction clinique* :

- goitre diffus ou nodule éventuellement douloureux à la pression
- diarrhée, flushes
- adénopathies fréquentes
- métastases

* *ses marqueurs biologiques*

- calcitonine plasmatique élevée

à l'état basal et/ou après injection de pentagastrine IV

si la CT basale est > à 100pg/ml, le diagnostic de CMT est quasi-certain

si la CT basale est >10 et $< 30\text{pg/ml}$

il s'agit d'un CMT ou d'une hyperplasie des cellules C

- antigène carcino-embryonnaire (ACE) élevé

Ces deux marqueurs sont utiles lors de la surveillance, permettant de détecter d'éventuelles rechutes.

* *hérédité*

- Transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète
- 30% des CMT surviennent dans un contexte familial
- mutations localisées de l'oncogène RET au niveau du chromosome 10
- Dépistage biologique (test à la pentagastrine) bientôt génétique

VI. Principes thérapeutiques

1. Les moyens

- chirurgie :

- * lobo-isthmectomie, geste bénin

- * thyroïdectomie totale :

- + grevée d'incidents (hypoparathyroïdies, paralysie récurrentielle)

- + permet la surveillance des carcinomes différenciés par:

- le dosage de thyroglobuline
 - la cartographie corporelle totale

- * curage ganglionnaire

- * résections étendues (jugulaires - sternocléido-mastoïdiens) invalidantes

- radiothérapie :

- * externe : cobalt

- * interstitielle : iode radioactif avec I131.

- médicaments :

- * hormones thyroïdiennes permettant de freiner l'activité thyroïdienne
- * L THYROXINE, LEVOTHYROX 100 à 150 µg/jour
- * triiodothyronine (CYNOMEL) 75 à 100 microgrammes/jour
- * anti-mitotiques (adriablastine - cis-platinum)

2. Les indications

- dans tous les cas, freinage thyroïdienne (contrôle par test TRH)
- selon la forme anatomo-clinique :
 - cancer différencié :
 - * nodule froid isolé: lobectomie
 - * cancer diffus, et tout carcinome vésiculaire après 50 ans:

thyroïdectomie totale + cure isotopique
 - * adénopathie: idem + curage cervical
 - cancer anaplasique: traitement symptomatique
 - cancer médullaire:
 - * thyroïdectomie totale élargie
 - * curage ganglionnaire systématique
 - métastase de carcinome orthoplasique:
 - * thyroïdectomie totale, cartographie corporelle totale, cure isotopique
 - * possibilité de résection de métastase unique (pulmonaire)
 - * radiothérapie, ou plus rarement chimiothérapie

3. Le pronostic est fonction

- de la forme anatomo-pathologique :
 - * carcinomes orthoplasiques les plus bénins (80 à 90% de survie à 10ans), particulièrement le cancer papillaire à récurrences surtout locales.
 - * carcinomes anaplasiques toujours mortels en quelques mois

* carcinomes médullaires d'évolution souvent prolongée, avec récides ou métastases dépistées par le dosage de calcitonine.

- de la forme anatomo-clinique

* micro-cancer bénin (100 % de survie à 20 ans)

* nodule isolé relativement bénin (88 % de survie à 20 ans quel que soit le type anatomopathologique)

* extension, métastases (50% de survie à 15ans)

* métastase révélatrice de mauvais pronostic (5 % de survie à 10 ans).

- de l'âge

Plus le malade est agé moins bon est le pronostic

4. La surveillance

- du patient: palpation cervicale 1 à 2 fois/ an, RxP annuelle

- En cas de cancer vésiculaire ou papillaire:

dosage de thyroglobuline

contrôle du traitement freinateur

T4L, Test TRH court ou TSH de 3° génération une fois par an

Le traitement freinateur peut s'accompagner d'effets secondaires:

signes d'hyperthyroïdie (palpitations)

ostéoporose chez les femmes ménopausées

surveillance par ostéodensitométrie, discussion d'un traitement quotidien par calcium

Hormones surrénaliennes
Anti inflammatoires stéroïdiens

Anti diabétiques oraux

Insuline

Chapitre 5 Moyens d'explorations (examens biologiques)

Hypophyses / surrénales

Thyroïde

Pancréas

Glycosurie

Glycémie

Acétonurie

Hémoglobine glycosylée

Fructosamine

Insulinémie

Hyperglycémie provoquée

Peptide C plasmatique

Chapitre 6 SOINS INFIRMIERS

Thyroïdectomie

Examens biologiques

LES HYPERPARATHYROIDIES PRIMITIVES

Définition

- Pathologie fréquente, le plus souvent asymptomatique
- caractérisée par une sécrétion autonome de parathormone par un adénome ou une hyperplasie parathyroïdienne
- grave par les complications liées à l'hypercalcémie et les complications osseuses

I. Physiopathologie

1°) Rappels physiologiques

Le calcium joue un rôle important:

- dans la plupart des activités cellulaires en tant que second messager hormonal
- en tant que facteur de minéralisation osseuse

La calcémie est la conséquence d'un équilibre dans les échanges calciques entre:

- le tube digestif et l'apport alimentaire
- l'os où le calcium est sous forme de cristaux d'hydroxyapatite
- le rein qui est un organe excréteur de calcium

Trois hormones sont impliquées dans l'équilibre calcique:

- la PTH peptide de 84aa d'origine parathyroïdienne
- le 1-25 OH D3 produite par le rein
- **la calcitonine** produite par les cellules C thyroïdiennes

Ces hormones agissent de façon intégrée au niveau des 3 organes cibles

- PTH et 1-25 OH D3 augmentent la concentration de calcium
- la calcitonine la diminue, en inhibant l'activité ostéoclastique de l'os

La PTH agit par 3 mécanismes pour augmenter la calcémie:

- stimulation de l'activité ostéoclastique au niveau osseux
- conversion de la 25-OHD3 en 1,25 OHD3, favorisant ainsi la

au niveau intestinal la réabsorption du calcium

- augmentation de la réabsorption du calcium au niveau rénal

2°) en cas d'hyperparathyroidie (HPT)

On distingue différentes étiologies:

- HPT 1°: hypersécrétion autonome de PTH
- HPT2°: hypersécrétion de PTH secondaires à des hypocalcémies chroniques réversible

- HPT3°: passage d'une hypo ou normocalcémie à une hypercalcémie avec hypersécrétion de PTH. Le plus souvent dépistées chez les insuffisants rénaux chroniques après greffe rénale.

L'HPT 1° est fréquente après 50 ans (prévalence de 1/1000)

notamment chez la femme avec un retentissement osseux

La forme du jeune est le plus souvent associée à des lithiases rénales

II. Clinique: l'hyperparathyroidie primitive de l'adulte

1°) Forme typique

Cliniquement

Le diagnostic peut être évoqué devant des symptômes:

* en relation avec l'hypercalcémie-hypercalciurie

- troubles de la concentration, somnolence, céphalées
- fatigue musculaire (muscles proximaux)
- douleurs articulaires, tendinites, chondrocalcinoses
- prurit
- douleurs abdominales, nausées
- soif, polyurie
- douleurs lombaires, coliques néphrétiques
- HTA

* plus rarement actuellement devant des signes osseux (osteïte fibro-kystique)

- douleurs osseuses ou fractures

A l'examen, les signes sont relativement non spécifiques

- fatigue musculaire et hypoexcitabilité tendineuse
- diminution de la sensibilité superficielle et profonde

Radiologiquement:

- résorption osseuse sous-périostée au niveau des phalanges distales ou de la lamina dura des alvéoles dentaires
- ostéopénie (crâne)
- kystes osseux (tumeurs brunes)
- calcifications:
 - tendinites, chondrocalcinoses
 - néphrocalcinose, lithiases rénales

Biologiquement

Le diagnostic repose sur la constatation:

- d'une hypercalcémie, d'une hypophosphorémie
- d'une hypercalciurie
- d'une augmentation de la PTH

2°) Formes cliniques

symptomatiques

Les signes cliniques sont habituellement modérés, et le diagnostic est le plus souvent fortuit à l'occasion:

- d'un bilan sanguin systématique
- du bilan d'une asthénie

étiologiques

- l'adénome hyperparathyroïdien soit isolé (85%) soit multiples (5%)

atteint l'adulte

incidence de 25 cas/105 sujets/ an

évolutives

- insuffisance rénale par néphrocalcinose
- formes cardiovasculaires avec HTA
- formes digestives
- ulcères gastro-duodénaux (parfois gastrinomes et syndrome de Zollinger-Ellison associé)
- pancréatites aiguës

IV. Traitement

A. Moyens

Traitement médical de l'hypercalcémie (>3mM/l)

- glucocorticoïdes, calcitonine
- réhydratation et diurétiques (furosémide)

Traitement chirurgical par un chirurgien entraîné

- exploration des 4 parathyroïdes
- une recherche au besoin de parathyroïde ectopique
- examen anapath extemporané au besoin

Dans certains cas, on peut discuter une autotransplantation de parathyroïde au niveau du deltoïde ou de l'avant-bras

B. Indications

La chirurgie est à considérer chez tout patient avec diagnostic formel, même si les examens morphologiques restent négatifs.

Les indications non discutables sont:

- les hypercalcémies menaçantes >2,8mM/l
- des complications rénales ou une hypercalciurie (>6mg/kg de poids idéal/jour)
- des lésions osseuses avec ostéopénie mesurée par ostéodensitométrie
- un âge inférieur à 50 ans

Chez les patients asymptomatiques sans indication opératoire:

- surveillance clinique et biologique tous les 6 mois
- éviter les diurétiques thiazidiques et les apports excessifs de calcium
- prévenir la déshydratation
- mettre en place un traitement substitutif chez les femmes ménopausées

LES HYPOPARATHYROIDIES

Définition

Insuffisance de sécrétion en PTH, caractérisée cliniquement par des signes d'hyperexcitabilité musculaire et biologiquement par une hypocalcémie ($<2,1\text{mM/l}$).

I. Physiopathologie

Il existe trois grandes étiologies d'hypoparathyroidies:

- les causes iatrogènes après chirurgie

après thyroïdectomie

après chirurgie parathyroïdienne ou de la région antérieure cervicale

- l'hypoparathyroidie primitive

* Chez l'enfant ou l'adulte jeune

étiologie auto-immune

- association (PEA de type I) avec:
- maladie d'Addison
- hypoparathyroidie
- moniliase ou candidose cutanée multiple
- anticorps anti-glande parathyroïde positifs

* Chez le nouveau-né

association avec une aplasie thymique et un déficit immunitaire

(syndrome de Di George)

* Chez l'adulte, il existe des formes idiopathiques

- l'hypoparathyroidie fonctionnelle
- après hypomagnésémie prolongée
- après chirurgie d'un adénome parathyroïdien
- chez des nouveaux nés de mères avec hyperparathyroidies primitives

II. Clinique

A. Forme typique chez l'adulte

Les manifestations dépendent de la sévérité de l'hypocalcémie

- manifestations neuro-musculaires
 - paresthésies
 - crises de tétanies
- souvent annoncées par des paresthésies des extrémités
- suivies par des crampes musculaires
- main d'accoucheur
- adduction du pouce
- flexion des métacarpo-phalangiennes
- flexion du poignet

en intercrise, on peut retrouver

le signe de Chvostek ou le signe de Trousseau

- hyperventilation avec alcalose et hypocapnie qui aggrave l'hypocalcémie
- réaction adrénergique avec anxiété, tachycardie, sueurs
- convulsions, avec risque de spasme laryngé
- signes extrapyramidaux dans les formes chroniques

Biologiquement:

- hypocalcémie
- hyperphosphorémie
- PTH et 1-25 OH D3 indosables

B. Formes cliniques

Chez l'enfant

- convulsions
- hypertension intra-cranienne
- moniliase dans le cadre de polyendocrinopathie autoimmune de type I

- troubles du développement dentaire et des ongles
- cataracte

Chez le nouveau-né

- formes transitoires
- formes chroniques (Di George)

III. traitement

Administration orale de calcium et de vitamine D

Calcium (500mg à 1g)

Calcium Forte, Sandocal

Vitamine D, sous forme:

1 alpha OH D3 (Un alpha) 0,5 à 2µg en une prise

1,25 OH D3 (Calcitriol)

Une surveillance régulière de la calcémie et de la calciurie est nécessaire.

Il existe un risque de sous-dosage mais surtout de sur-dosage avec hypercalcémies

Syndrome de Cushing

Définition

Les syndromes de Cushing sont la traduction clinique d'un excès de sécrétion de cortisol permanent et non réductible.

Ils peuvent correspondre à

- plusieurs types d'anomalies de l'hypophyse ou de la surrénale
- la conséquence d'une sécrétion d'ACTH d'origine extra-hypophysaire

dans le cadre de syndromes paranéoplasiques

Après la démarche du diagnostic positif, le diagnostic étiologique est donc essentiel. Il conditionne à la fois l'efficacité thérapeutique et le pronostic.

I. Physiopathologie

Classification

Parmi les causes principales d'hypercorticismes, on distingue les étiologies ACTH dépendantes, des étiologies ACTH indépendantes.

Etiologies ACTH-dépendantes

1. maladie de Cushing (70% des étiologies d'hypercorticismes)

stimulation anormale des 2 surrénales

- microadénome hypophysaire à ACTH d'environ 10mm de diamètre
- plus rarement suite à une sécrétion anormale de CRF

8 femmes pour 1 homme

2. sécrétion ectopique paranéoplasique d'ACTH ou de CRF (8-15% des étiologies)

stimulation anormale des cortico-surrénales avec hyperplasie

dans 50% des cas, présence d'un carcinome bronchique à petites cellules

Etiologies ACTH-indépendantes

1. tumeur bénigne sécrétante de la cortico-surrénale

- entraînant un hypercortisolisme échappant à la régulation physiologique
- habituellement unilatérale

- avec inhibition des cellules corticotropes de l'anté-hypophyse
- mise au repos de la surrénale contro-latérale

2. tumeur maligne ou corticosurrénalome

- production importante et anarchique de cortisol
- souvent associée à une hypersécrétion d'androgènes, parfois d'estrogènes
- 10 à 15% des cas, le plus souvent chez l'adulte
- Touche plutôt des femmes

Polymicroadénomatose surrénalienne

- soit primitive
- soit secondaire à une hypersécrétion d'ACTH et à une hyperplasie glandulaire s'étant autonomisée

II. Formes Cliniques

A. Forme typique

Sur le plan clinique:

début lent et insidieux avec:

- morphologie évocatrice
- obésité avec répartition androïde
- amyotrophie des quadriceps
- nuque en bosse de bison
- modifications cutanées
- atrophie cutanée avec fragilité capillaire (ecchymoses nombreuses)
- vergétures, larges, pourpres, diffuses dans des régions inhabituelles
- érythrose du visage
- acné, hirsutisme (chez 80% des femmes)
- éventuellement pigmentation
- hypertension artérielle
- autres signes:
- ostéoporose
- intolérance au glucose ou diabète
- dépression
- troubles sexuels

Sur le plan biologique:

1. Affirmer l'hypercorticisme

- cortisolémie élevée
- absence de freinage sur la cortisolémie

2. Signes indirects

- alcalose hypokaliémique
- hyperglycémie (diabète dans 20% des cas)
- polyglobulie

B. Formes cliniques

1) en fonction de l'âge

- chez l'enfant : retard de croissance associé

2) formes étiologiques

- le corticosurréalome
- virilisme (20%)
- douleurs abdominales (30%)
- parfois, métastase révélatrice (30%), notamment foie, poumon
- tumeur volumineuse (plus de 80% des tumeurs >5 cm)
- Cortisol très élevés, ACTH basse
- Testostérone élevés
- parfois, élévation de la DOC, de l'aldostérone et des estrogènes
- évolution rapide avec baisse de l'état général
- adénome surrénalien
- Cortisol haut, ACTH basse, SDHEA basse
- maladie de Cushing (70% des cas)
- évolution lente

- Cortisol et ACTH élevés avec perte du cycle nyctéméral
- excès d'androgènes parallèle à l'élévation de l'ACTH
- Test CRF positif
- freination incomplète par la Dexaméthasone (Liddle fort) (baisse <50% de la cortisolémie)
- l'hypercorticisme paranéoplasique
- complique ou révèle un cancer notamment bronchique ou thyroïdien
- fréquence de l'alcalose hypokaliémique
- formes rares GIP-dépendantes (post-prandiales)

En pratique la conduite du diagnostic étiologique repose sur:

* des éléments cliniques d'orientation

- chez le jeune, penser à une origine périphérique, le plus souvent maligne
- l'existence d'un cancer viscéral oriente vers le paranéoplasique
- la mélanodermie oriente vers une cause centrale de même qu'une galactorrhée
- la rapidité d'évolution, l'existence de signes d'hyperandrogénie oriente vers un corticosurrénalome

* des arguments biologiques

Tests statiques:

- des sécrétions stéroïdiennes très élevées avec des androgènes orientent vers le corticosurrénalome
- des valeurs d'ACTH ou de β -LPH abaissées oriente vers une origine périphérique (adénome ou cancer)
- une très forte augmentation d'ACTH ou une augmentation plus importante de β -LPH que d'ACTH oriente vers une origine paranéoplasique

Tests dynamiques:

- Le test de Liddle est négatif en cas de tumeurs surrenaliennes, mais peut entraîner un freinage partiel en cas de maladie de Cushing (baisse de 50%). Dans 90% des cas de syndrômes paranéoplasiques, il n'y a pas de freinage.

- Les tests de stimulations surrénaliens (Thorn, Métopirone, CRF) sont explosifs en cas de maladie de Cushing

- Au cours du test de Dexaméthasone IV, l'hypercortisolisme au cours de la maladie de Cushing est partiellement freinable alors que dans les formes paranéoplasiques il existe un échappement précoce.

Cathétérisme du sinus pétreux inférieur

ceci permet des dosages d'ACTH de base ou sous CRF

Permet de distinguer la maladie de Cushing des formes paranéoplasiques, mais ne permet pas un diagnostic topographique au niveau de l'anté-hypophyse du fait des anastomoses vasculaires.

* des arguments radiologiques

- la tomodensitométrie hypophysaire peut (inconstamment) mettre en évidence le microadénome hypophysaire en cas de maladie de Cushing. L'IRM a plus d'intérêt.

- La tomodensitométrie surrénalienne peut révéler une tumeur surrénalienne unilatérale. Le refoulement des organes de voisinage, l'existence de métastases hépatiques sont en faveur de la nature maligne.

- pour le paranéoplasique, on peut avoir recours au scanner thoracique avec coupes fines à la recherche d'un carcinome bronchique.

3) formes évolutives

- lentes
- rapides avec complications vasculaires (HTA)

4) formes latentes de découverte systématique: incidentalome surrénalien

Devant une masse surrénalienne, après avoir éliminé une cause extra-surrénalienne (métastases, kyste, abcès), un phéochromocytome, il faut penser au corticosurrénalome si la tumeur mesure plus de 5 cm de diamètre

III. Traitement

A. Méthodes

1) à visée hypophysaire

- hypophysectomie
- cobaltothérapie

2) à visée surrénalienne

- surrénalectomie uni ou bilatérale

- traitement médical: OP'DDD (Mitotane 500mg), aminoglutétimine (Orimétène)

Dans le cas de ces traitements médicaux, on bloque la synthèse de cortisol. On adjoint donc de l'hydrocortisone, pour éviter une insuffisance surrénale.

B. Indications

1) hypercortisolisme paranéoplasique

il faut traiter la tumeur primitive

2) adénome surrénalien

surrénalectomie unilatérale

surveiller les malades, car inertie corticotrope transitoire

3) corticosurrénalome

surrénalectomie unilatérale et traitement médical (OP'DDD 10g puis après 6 mois 3 à 4g). La récurrence est plus fréquente si le rein est laissé en place

Intérêt du traitement pré-opératoire par le mitotane

le pronostic est plus grave après 40ans

4) tumeur hypophysaire

hypophysectomie

cobaltothérapie éventuellement

rarement actuellement, une surrénalectomie bilatérale

C. Evolution

Va naturellement dépendre de l'étiologie

La guérison de l'hypercorticisme entraîne des modifications spectaculaires, notamment sur le plan général, de l'amyotrophie, de la tension artérielle, des signes cutanés (desquamation précoce de bonne valeur)

Se pose le problème de l'insuffisance corticotrope secondaire

- en cas d'adénome surrénalien, l'inertie corticotrope est transitoire mais requiert pour certains un traitement substitutif transitoire

- en cas de maladie de Cushing, une opothérapie substitutive est nécessaire

Hyperaldostéronismes

Syndrome de Conn

Définition

Augmentation de la sécrétion d'aldostérone pouvant correspondre:

- à une hypersécrétion autonome liée à:

- un adénome
- une hyperplasie de la glomérulée

- à une cause secondaire.

I. Rappels physiologiques

- L'aldostérone:
 - est sécrétée par la zone glomérulée de la corticosurrénale
 - agit principalement sur le tubule rénal
 - favorise la rétention sodée et la fuite potassique.
- La sécrétion d'aldostérone est régulée par:
 - l'ACTH qui stimule les précurseurs de l'hormone
 - le potassium qui stimule directement la synthèse hormonale
 - le système rénine-angiotensine avec hyperproduction de rénine en cas:
 - de déplétion sodée
 - d'hypovolémie
 - de baisse de perfusion rénale
 - une grande partie de l'aldostérone (100 à 200µg/j) est éliminée par le rein, sous forme principalement de tétrahydroaldostérone (THA)

II. Physiopathologie

1) Causes de l'hyperaldostéronisme

- au cours de l'HA 1°:
 - hypersécrétion autonome d'aldostérone
 - diminution de la synthèse de rénine
 - réabsorption excessive de sodium au niveau du tubule rénal
 - hypervolémie
 - hypernatrémie
- au cours de l'HA 2°

- soit baisse du volume plasmatique (hémorragies, oedèmes):

- hypovolémie
- hyponatrémie

- augmentation de l'aldostérone ET de la rénine plasmatique
- perturbation ou stimulation directe du système rénine-angiotensine
 - sténoses artères rénales
 - rénine plasmatique très élevée et hypervolémie
 - tumeurs à rénine
 - hyperplasie juxta-glomérulaire (syndrome de Bartter)
 - estro-progestatifs
- diminution de la clearance de l'aldostérone
 - insuffisances hépatiques
- HA 2° à plusieurs causes
 - insuffisance cardiaque
 - cirrhoses

2) conséquences

- déplétion potassique: asthénie musculaire, crampes, tétanie, insulino-résistance
- rétention sodée (HA 1°): HTA, mais échappement secondaire expliquant l'absence d'œdèmes

III. Clinique

A. L'hyperaldostéronisme primaire

1. Le syndrome de Conn

L'étiologie est tumorale par adénome corticosurrénalien en règle bénin et de petit volume (quelques g) survenant plutôt chez la femme entre 30 et 50ans

* Les signes cliniques comportent:

- l'HTA, précoce et constante
- asthénie musculaire, prédominant aux membres inférieurs
- pseudo-paralysies paroxystiques parfois déclenchés par la prise de diurétiques durant quelques heures
- crises tétaniques avec paresthésies ou contractures des extrémités
- entre les accès, signes de Chvostek ou de Trousseau
- syndrome polyuro-polydipsique modéré

* Le bilan biologique s'effectue à distance de tout traitement diurétique et d'IEC dans des conditions d'apports sodés et potassiques normaux.

- hypokaliémie et hyperkaliurèse
- alcalose hypokaliémique

- aldostérone élevée, non stimulable par l'orthostatisme (90%)
- ARP et rénine basses, non stimulables par l'orthostatisme
- THA urinaires élevés

* Signes indirects d'hypokaliémie

EMG, ECG, HGPO

* Sur le plan morphologique:

- tomodensitométrie surrénalienne
- scintigraphie au iodo-cholestérol marqué

* parmi les formes cliniques, il existe des formes sans hypokaliémie

2) les HA primaires d'origine non tumoral

- correspond à une hyperplasie bilatérale
- diagnostic parfois difficile par rapport au Conn
- stimulation habituelle de l'aldostérone en orthostatisme
- intérêt relatif du test au captopril qui inhibe l'HA dans l'hyperplasie

B. Les hyperaldostéronismes secondaires

1) avec HTA

- Tumeurs rénales à rénine, rares
- HTA réno-vasculaire par sténose de l'artère rénale
- HTA sévère avec parfois souffle artériel dans la région lombaire
- sujet après 40ans avec athérosclérose
- Aldostérone et rénine élevées
- petit rein unilatéral à l'échographie
- diagnostic lors de l'artériographie rénale
- néphropathies hypertensives avec fuites de sel (pyélonéphrites chroniques)
- HTA idiopathiques:
 - HTA maligne
 - HTA avec diurétiques responsables d'une déplétion sodée
 - HTA et oestro-progestatifs

2) sans HTA

- les syndromes oedémateux
- maladies rénales

- tubulopathies
- syndrome de Bartter

- la grossesse

III. Traitement

1. le syndrome de Conn

- exérèse chirurgicale de l'adénome
- l'effet sur l'HTA peut être imparfait

2. l'hyperplasie des surrénales: spironolactones

3. en cas d'HA 2°

traitement étiologique

à titre symptomatique, spironolactones

Insuffisance surrénale périphérique

Maladie d'Addison

Définition

Déficit sécrétoire de la corticosurrénale, le plus souvent d'origine auto-immune pouvant engager le pronostic vital dans sa forme aiguë du fait de l'importance des glucocorticoïdes en physiologie dans le contrôle de la glycémie et de la tension artérielle, imposant un traitement substitutif.

I. Physiopathologie

1) il existe plusieurs étiologies

- la rétraction corticale de nature autoimmunitaire (étiologie la plus fréquente).
- atrophie progressive, d'évolution centrifuge, respectant le plus souvent la glomérulée et toujours la médullaire
- présence d'anticorps anti-surrénale.
- associations à d'autres maladies auto-immunes
- la tuberculose
- tuberculose évolutive avec plusieurs foyers
- atteinte globale de la surrénale, y compris la médullosurrénale
- les causes iatrogènes
- traitement par OP'DDD (Mitotane)
- Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21OHase
- causes rares
- surrénalectomies
- parasitoses, CMV (HIV)
- hémorragies surrénaliennes
- amylose
- anticorps bloquants anti-récepteurs de l'ACTH
- formes congénitales (aplasie)

2) les symptômes relèvent:

- *de la carence en hormones cortico-surrénaliennes*

glucocorticoïdes: asthénie, hypotension artérielle, polyurie, hypoglycémie

androgènes: asthénie, troubles sexuels

minéralocorticoïdes: diabète sodé, rétention potassique, hypotension

- *de l'atteinte éventuelle de la médullo-surrénale*

hypotension artérielle, hypoglycémie

II. Clinique

A) Forme typique: Addison par rétraction corticale

1) Cliniquement, début insidieux, avec l'association:

- de la mélanodermie:

- coloration brunâtre des téguments
- de teinte variable
- avec sensibilité aux UV
- évolution par poussées
- localisation aux régions découvertes
- aux plis de flexion et aux points de frottements
- aux zones normalement pigmentées
- aux cicatrices
- aux muqueuses (buccale notamment, mais aussi génitales)

- de l'asthénie

- importante
- augmentant dans la journée
- dans tous les domaines
- avec effet réparateur du repos

- de signes cardio-vasculaires

- hypotension artérielle, avec parfois hypotension orthostatique
- coeur en goutte à la RP, et microvoltage à l'ECG
- pouls rapide, dépressible

- d'un amaigrissement

- précoce
- associé à des troubles digestifs (diarrhées, douleurs abdominales)

- d'autres signes

- troubles sexuels (impuissance, oligoménorrhée)
- troubles psychiques
- crampes musculaires

2) Biologiquement

- Signes indirects

- hémococoncentration
- Hypochloro-natrémie

- hyperkaliémie
- hypernatriurèse
- opsiurie (intérêt du test de Robinson lors de la surveillance)
- hypoglycémie à jeûn

- *déficit hormonal*

- dosages statiques
- Cortisol effondré, notamment dans sa valeur maximale au réveil
- ACTH et β -LPH très élevées
- aldostérone basse et rénine élevée

- *anticorps anti-21 OHase positifs*

- dosages dynamiques
- test de Thorn: pas de stimulation du cortisol

B. formes cliniques

1) formes symptomatiques

- frustres
- dissociées
- hypoglycémiques
- pendant grossesse

2) formes associées

- à une endocrinopathie
- Thyroïdite d'Hashimoto (syndrome de Schmidt)
- hypoparathyroïdie 1° et moniliase (syndrome de Whitaker)
- tableau de pseudo-panhypopituitarisme
- diabète de type I (dangers des hypoglycémies sous insuline)
- à un vitiligo

3) formes congénitales par déficit en 21OHase

- mutation du gène CYP21
- formes classiques avec perte de sel et non classiques
- signes de virilisme chez l'enfant de sexe féminin avec pseudo-hermaphrodisme

4) formes évolutives

- risque d'insuffisance surrénale aiguë
- le plus souvent provoquée (stress infectieux ou chirurgical)
- aggravation de tous les symptômes
- parfois tableau pseudo-chirurgical avec douleurs abdominales
- collapsus cardio-vasculaire
- tableau psychiatrique

IV. Diagnostic étiologique

- en faveur de la rétraction corticale:

- sujets jeunes
- contexte d'autoimmunité
- anticorps anti-surrénale
- respect de la médullo-surrénale

- en faveur de la tuberculose

- contexte et autres localisations
- calcifications des aires surrénaliennes

V. Traitement

1) Moyens

Hormones glucocorticoïdes

Per os: Hydrocortisone (10mg), Cortisone (5mg)

Injectable: Hémisuccinate d'hydrocortisone (100mg)

Minéralocorticoïdes

Per os: Fludrocortisone (50µg) en pharmacie hospitalière

Injectable: Syncortyl (5 à 10mg) DOCA

Androgènes

Androtardyl (250mg)

2) Indications

Cas habituel

- régime normosodé

- Glucocorticoïdes

en général en 2 prises (matin, midi) en respectant un cycle nycthémeral et une dose d'environ 30mg/j

- minéralocorticoïdes en cas d'hypotension artérielle persistante ou de diabète sodé

- androgènes chez homme si besoin

Surveillance

Clinique poids, TA

la mélanodermie ne régresse pas forcément

Biologique test à l'eau, iono urinaire

en cas de surdosage

aspect cushingoïde, oedèmes, HTA

en cas de sous-dosage ou d'inadaptation du traitement:

Insuffisance surrénale aigüe

En cas d'insuffisance surrénale aigüe

urgence thérapeutique

apport hormonal massif: 100mg d'hydrocortisone IV toutes les 4 à 6 heures

5 mg de Syncortil toutes les 6 heures

rééquilibration hydro-electrolytique (salé isotonique et glucosé)

antibiotiques

Traitement anti-tuberculeux si besoin

Chapitre 7 Le diabète insulino-dépendant

A. Introduction

Le diabète insulino-dépendant

- traduit un état de carence en insuline
- est secondaire à une destruction sélective des cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques
- est d'origine auto-immunitaire avec une prédisposition génétique
- survient chez l'enfant ou l'adulte jeune

Le pronostic de cette maladie dépend:

- du développement des complications dégénératives
- de la qualité du contrôle glycémique

Les recherches actuelles consistent dans:

- le dépistage précoce des complications afin d'en ralentir l'évolution
- le développement de nouveaux modes d'administration de l'insuline
- l'identification des sujets à très haut risque de développer la maladie dans une perspective thérapeutique de prévention.

B. Données épidémiologiques

Le diabète de type 1:

- représente environ 20% des cas de diabète sucré
- a une prévalence en augmentation depuis 10 ans
- a une incidence maximale en Finlande (40/105 habitants/an)
- a une incidence minimale en Asie (1.2/105 habitants/an)
- en France, 200000 cas soit 7 pour 1000.
- survient en l'absence de tout antécédent familial dans 90% des cas

C. Etiologie

1. Arguments en faveur de la nature auto-immune du diabète de type I

le terrain génétique

- susceptibilité liée en partie aux molécules HLA de classe II (DR et DQ)
- 40% d'entre eux sont hétérozygotes

La présence d'autoanticorps spécifiques anti îlots (ICA), autoanticorps anti-insuline (IAA), autoanticorps anti-protéine.

L'association à d'autres maladies auto-immunes d'organe: maladie de Basedow, thyroïdite d'Hashimoto, maladie d'Addison, vitiligo, maladie de Biermer.

Les facteurs déclenchant la réaction auto-immune sont peu connus:

- rôle de certains virus (Coxsackie B4, rubéole, oreillons...)?
- importance de l'alimentation (introduction précoce du lait de vache)?

Chapitre 8 2. L'histoire naturelle du diabète de type I

- fait apparaître une longue phase asymptomatique ou prédiabète où des autoanticorps spécifiques peuvent être mis en évidence

- Les symptômes de révélation clinique de la maladie, parfois à début brutal, surviennent en fait après la destruction latente de plus de 90% des cellules bêta. L'identification des sujets au stade de prédiabète avant l'apparition des signes cliniques, est une étape importante dans la perspective de préserver un capital de cellules bêta suffisant et prévenir ainsi l'insulinodépendance.

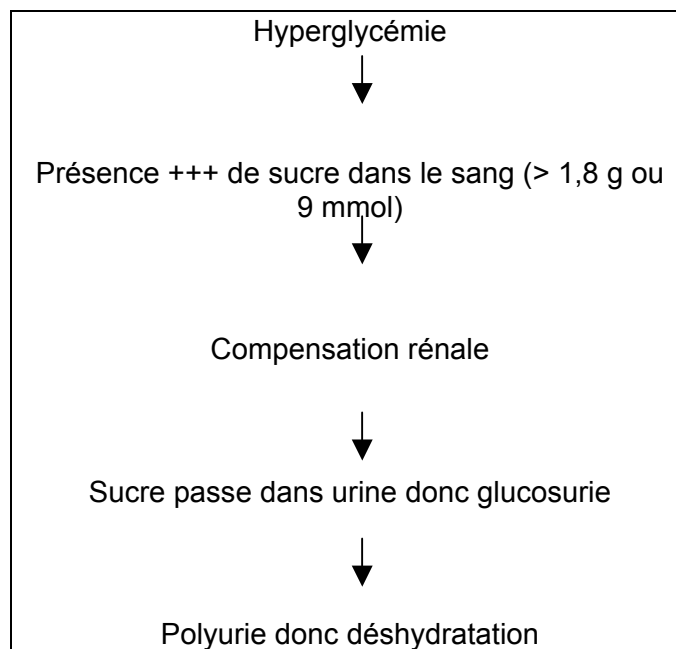
D. Physiopathologie des perturbations métaboliques

a) La carence profonde en insuline est responsable:

- d'une hyperglycémie

- augmentation de la production hépatique de glucose à la fois par augmentation de la néoglucogénèse (fabrication à partir de corps non glucosés : acides aminés, lipides) et de la glycogénolyse (glycogène => glucose)
- diminution de l'utilisation périphérique du glucose (dim. insuline, donc glucose non utilisé donc augm. dans sang).
- la glycosurie survient lorsque la glycémie dépasse le seuil rénal du glucose 1.8g/l (10mM/l), provoquant une polyurie osmotique compensée normalement par une polydipsie. L'hyperglycémie dépasse rarement 4g/l (22mM/l) en l'absence d'insuffisance rénale, du fait de cette fuite rénale de glucose.

- d'une augmentation de la lipolyse périphérique



- d'une diminution de l'anabolisme protéique, notamment musculaire responsable de l'asthénie

b) L'excès d'hormones hyperglycémiantes aggrave les troubles métaboliques

Le glucagon, l'hormone de croissance, les catécholamines, le cortisol favorisent la néoglucogénèse (**création de glucose partir de lipide et/ou ac.aminé**) mobilisant les substrats protéiques et lipidiques et en favorisant la glycogénolyse. (**formation de glucose à partir de la destruction du glycogène**).

Ce système contre-régulateur est activé au cours des situations de stress comme l'hypovolémie, la deshydratation, l'acidocétose.

E. Diagnostic positif

1. Tableau typique du diabète non compliqué du sujet jeune

Cliniquement, le diagnostic de diabète doit être retenu devant:

- une polydipsie, une polyurie (diurèse > 4L/24h), polyphagie.
- une asthénie, un amaigrissement malgré un appétit conservé
- Début en quelques semaines → syndrome polyuro-poludispisique
- Glycémie à 3g/L et glycosurie +++ et acétonurie (les graisses brûlées compensent le manque d'insuline)

Ces signes imposent la recherche de glucose et de corps cétoniques dans les urines par bandelettes réactives, ainsi que la recherche d'une hyperglycémie

L'interrogatoire s'attache à déterminer:

- l'ancienneté des symptômes
- un facteur déclenchant ou révélateur éventuel (syndrome grippal, stress)
- des antécédents familiaux de diabète de type I
- des antécédents personnels et familiaux de maladies auto-immunes

L'examen clinique est pauvre si le diagnostic est précoce, les signes de deshydratation n'apparaissant que tardivement.

Biologiquement on retient:

- des signes traduisant la carence en insuline:

hyperglycémie

- glycémie veineuse à jeûn supérieure à 7,8mM/l (1,4g/l)
- glycémie veineuse ou capillaire par bandelettes au dessus de 11mM/l (2g/l) à n'importe quel moment de la journée

Glycosurie massive

Cétose

- présence d'acétone dans les urines.
- diminution de la réserve alcaline (bicarbonate), mais dans cette forme de début, le pH sanguin n'est que modérément abaissé
- des signes rattachant le diabète à une destruction auto-immune des cellules bêta
- présence d'autoanticorps anti-ilôts, d'autoanticorps anti-insuline
- s'ils devaient être déterminés, des groupes tissulaires HLA évocateurs

Ce diagnostic impose rapidement un traitement par insuline.

2. Autres tableaux cliniques

Le diabète peut être découvert:

- devant un coma acido-cétosique (précédé d'un important syndrome polyuro-polydipsique, de douleurs abdominales, d'une dyspnée, il associe: troubles de conscience, deshydratation, collapsus cardio-vasculaire.)

- découverte lors d'un examen systématique
- identification d'un sujet à risque lors d'un dépistage familial
- surveillance d'un sujet avec hyperglycémies transitoires
- anomalies de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (prise de 75g de glucose pour les adultes, 1.75 g/kg pour les enfants) avec une glycémie à la 2^o heure du test supérieure à 11mM/l (2g/l).
- diabète à marche lente (slow-type I) chez l'adulte

E. Evolution

I. complications métaboliques

1.1 L'acido-cétose diabétique

a) Modes d'apparition

Survient le plus souvent chez des diabétiques de type I connus:

- au cours d'infections sévères (50%)
- de stress (infarctus, traumatismes)
- d'une corticothérapie
- d'un arrêt de l'insulinothérapie soit accidentel (pompe sous-cutanée) soit volontaire.

- Une autosurveillance défectueuse est fréquemment retrouvée

Parfois révélateur d'un diabète (30% des cas).

b) Tableaux cliniques

- Au début, cétose sans acidose.

Dans le cas d'un diabète connu, l'importance du tableau polyuro-podypsique, de l'asthénie et la découverte d'une forte glycosurie et d'une forte cétonurie, doit motiver le malade à pratiquer sans attendre des injections supplémentaires d'insuline rapide

- En l'absence de traitement, survient de façon progressive:
 - une dyspnée proportionnelle à la gravité de l'acidose (dyspnée de Kussmaul)
 - des troubles de conscience
 - une deshydratation extracellulaire avec collapsus cardio-vasculaire
 - des vomissements, des douleurs abdominales, une odeur acétonique de l'haleine

L'évolution non traitée se fait vers un coma profond

c) Le tableau biologique est constitué:

- d'une hyperglycémie franche
- d'une acidose métabolique, avec intense hypocapnie et cétonémie importante
- d'une kaliémie normale ou élevée, mais la déplétion potassique est constante. La natrémie est variable en fonction de l'importance des pertes hydrosodées. Il existe parfois une hyponatrémie factice conséquence d'une forte hypertriglycéridémie.
- une recherche bactériologique (hémocultures, CBU) doit être réalisée.

d) L'évolution est:

- habituellement favorable avec la réhydratation, l'insulinothérapie intensive, la correction de l'acidose, la correction des déplétions sodée et potassique
- parfois compliquée:
 - collapsus par deshydratation et acidose intenses
 - hypoglycémies
 - oedème cérébral favorisé par l'excès d'apport liquidiens hypotoniques ou la réduction trop rapide de l'hyperglycémie
 - accidents thromboemboliques.

1.2 Hypoglycémies, Coma hypoglycémique

Les malaises hypoglycémiques:

- sont parfois la rançon d'une recherche trop soigneuse de l'équilibre glycémique
- correspondent habituellement à des glycémies inférieures à 0.7g/l
- peuvent s'observer cliniquement chez un diabétique déséquilibré lors du retour brutal en normoglycémie

Les hypoglycémies peuvent survenir

- au cours d'un déséquilibre de la balance glucides-insuline-exercice physique avec:
 - ration glucidique trop faible (omission d'une collation, repas pris avec retard)
 - insuline résorbée trop importante (excès de dose, lipodystrophies, anticorps anti-insuline)
 - exercice physique trop important ou imprévu
- au cours de la prise d'alcool, de médicaments comme les β -bloquants ou les salicylés

On distingue plusieurs stades:

- L'hypoglycémie modérée
- pâleur, tremblements, palpitations, faim, sueurs

- les signes diminuent avec l'ancienneté du diabète
- certains signes sont moins perceptibles par le patient avec diplopie, troubles de l'élocution, difficultés à se concentrer, agressivité, attitudes bizarres.
- L'hypoglycémie sévère et le coma
- Fréquentes, nécessitant une aide extérieure
- parfois compliquées:
 - ischémie myocardique, accident vasculaire cérébral
 - crises comitiales
 - chute avec fractures, accidents de la circulation
 - évolution en l'absence de traitement vers le coma
 - risque de mort subite
- Dans tous les cas, un traitement s'impose rapidement:

prise de morceaux de sucre, voire glucagon intra-nasal en cas de malades conscients

1mg de glucagon IM, glucosé hypertonique par voie IV en cas de malades inconscients. Une collation glucidique doit être prise après le retour de la conscience, afin d'éviter une récurrence.

2. Complications dégénératives (cf chapitre correspondant)

3. retentissement psychologique

Pour le patient, être malade signifie être en état de faiblesse, d'infériorité ou de dépendance face aux autres: Chaque individu peut passer par une série de phases psychologiques ("travail de deuil") lui permettant de se protéger et n'entrer que progressivement dans l'acceptation de sa maladie.

La connaissance de ces phases est importante pour apprécier les capacités d'écoute et d'apprentissage du patient:

- choc et déni de la réalité ("non ce n'est pas vrai")
- révolte ("pourquoi moi?")
- marchandage ("d'accord, mais...")
- dépression avec espoir ("d'accord, mais vais-je m'en sortir?")
- acceptation active ("d'accord pour faire avec, pour m'adapter").

II. Evolution en fonction du terrain

- Chez la femme enceinte
- les hypoglycémies sont fréquentes pendant le 1^{er} trimestre
- les besoins en insuline augmentent en fin de grossesse

- complications maternelles potentielles:
- aggravation d'une rétinopathie évolutive
- apparition d'une hypertension artérielle et d'une toxémie
- complications foetales
- avortements spontanés ou malformations foetales en cas de mauvais équilibre glycémique au moment de la conception
- macrosomie foetale avec dystocie des épaules et hydramnios en cas de mauvais équilibre pendant la grossesse
- anomalies du septum interventriculaire, mort in utéro
- hypoglycémies, hypocalcémies néonatales

En conséquence, on propose:

- chez la femme enceinte diabétique, un traitement insulinique optimisé par multi-injections avec surveillance régulière du fond d'oeil, de la tension artérielle et de la protéinurie
- une surveillance foetale avec échographie, doppler du cordon
- une réanimation néonatale
 - Chez le nourrisson

risques de retentissement psycho-moteur, de comitialités secondaires aux hypoglycémies trop fréquentes, troubles de croissance.

F. Pronostic

La fréquence des complications et la mortalité liée au diabète sont difficiles à étudier. Les résultats proviennent des statistiques officielles de mortalité, des certificats de décès, des études prospectives. La fréquence et la gravité des complications ont un important facteur individuel.

- Après 15 ans de diabète, 80% des diabétiques de type I ont une rétinopathie, et 12% d'entre eux sont aveugles après 30 ans d'évolution. La prévalence de la rétinopathie proliférative est de 60% après 40 ans d'évolution.
- Un tiers des diabétiques ont une protéinurie après 20 ans d'évolution. La moitié des diabétiques insulino-dépendants décèdent par insuffisance rénale ou cardiaque, dans les 20 ans qui suivent la découverte de la néphropathie.
- 55 ans (6% chez les non diabétiques).

Le pronostic s'améliore actuellement avec:

- le dépistage et le traitement précoce des complications
- le traitement de l'hypertension artérielle et des autres facteurs de risque

- par l'intensification du contrôle glycémique (étude DCCT)
- une meilleure définition des objectifs glycémiques (HbA1C proche de 7%)

G. Principes thérapeutiques

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

Les preuves de la relation entre bon contrôle glycémique et complications dégénératives proviennent de l'étude DCCT (Diabetes control and complication trial).

1. L'insulinothérapie

a) Les différentes insulines

- en fonction de la composition: animale/ humaine
- les insulines animales vont probablement disparaître
- insulines humaines
 - recombinantes
 - hémi-synthétiques à partir de l'insuline porcine
 - analogues rapides avec substitution des acides aminés impliqués dans la les hexamères et les agrégats d'insuline (insuline ultra-rapide)
- en fonction de la durée d'action
 - ultrarapide (analogues) dès 5mn disparaît en 2h, limpide
 - rapide (dès 15mn, plateau de 1-4h, disparaît en 6h), sous forme limpide
 - intermédiaire (dès 1h, plateau de 5-10h, disparaît en 10-20h) sous forme d'une suspension blanchâtre, avec les insulines NPH et les insulines zinc
 - lente (jusqu'à 22-28h)
 - forme biphasique avec mélanges fixes d'insulines rapides et intermédiaires
- en fonction du conditionnement
 - flacons (10ml)
 - cartouche pour stylo à 100unités/ml (1.5 ou 3 ml)
 - système jetable prérempli à 100unités/ml (3ml) (Novolet ou Lilly pen)

NB L'examen urinaire sert:

- à la recherche d'une glycosurie signant l'ancienneté d'un déséquilibre
- à la recherche d'acétone, systématique en période d'hyperglycémies

Les examens sanguins et urinaires doivent figurer sur un carnet d'autosurveillance.

Des efforts maximaux peuvent être faits:

- sur de courtes périodes (grossesse)
- en présence de complications

Les objectifs sont alors les meilleurs possibles:

- en augmentant le nombre d'injections
- en renforçant l'autosurveillance glycémique et urinaire
- en encourageant les modifications des doses d'insuline en fonction :
 - des résultats
 - du régime
 - de l'activité physique

2. diététique et Exercice physique

Les objectifs du régime sont:

- de fournir un apport calorique stable et équilibré, adapté à l'activité physique
- de ne pas être hypocalorique en l'absence d'excès pondéral
- d'être volontiers hyperglucidique (50%) avec des sucres lents (pain, féculents) pour la prévention des hypoglycémies.
- d'avoir une ration lipidique contrôlée en évitant un excès de graisses saturées d'origine animale.

Il est recommandé:

- de ne pas sauter de repas
- de prendre des collations soit lors des chevauchements des insulines rapides et intermédiaires (10h, 22h) ou dans l'après-midi (16h).
- de prendre une collation à base de sucres lents avant et après l'effort en cas de sport, tout en diminuant les doses d'insuline.

Chez la femme enceinte, on ne doit pas proposer de régime inférieur à 1600kcal.

L'activité physique régulière est nécessaire. L'activité sportive est recommandée, avec une intensité fonction des complications du patient, notamment vasculaires.

3. Les autres voies thérapeutiques

les nouveaux modes d'administration de l'insuline rapide (voie nasale ou aérosol) sont à l'étude

la transplantation (double greffe rein-pancréas) est à réserver aux patients en insuffisance rénale terminale

perspectives: pompes implantables avec capteurs de glucose, pancréas bio-artificiel, greffes d'ilôts.

Chapitre 9 LE DIABETE SUCRE DE TYPE 2

Chapitre 10 DIABETE NON INSULINODEPENDANT (DNID)

1. Définition

- forme la plus fréquente de diabète (80 % des cas)
- concerne l'adulte des deux sexes après 50 ans
- problème majeur de santé publique
- caractère non indispensable à court terme de l'insulinothérapie
- responsable d'un pourcentage important de complications

Alors que l'insuline reste à tort une idée de gravité, il n'y a pas de "petit diabète".

2. Epidémiologie

- touche 2 à 5% de la population européenne
- fréquence variable selon les populations mais en augmentation du fait de la fréquence de l'obésité
- USA (6,6 %) et l'Italie du Sud (6,7 %)
- Indiens Pima d'Arizona (30 à 35 %).
- incidence difficile à préciser
- en France: 5,4 nouveaux cas pour 1000 habitants par an entre 1967 et 1972
- Indiens Pima: 26,5 / 1000 ha / an.

3. Physiopathologie

- maladie hétérogène
 - âge de survenue
 - influence de l'origine ethnique ou de l'obésité
 - variation de l'hyperglycémie et la concentration de l'insuline circulante
- mécanismes multiples mais le facteur initial reste inconnu.
- diminution quantitative et qualitative de la sécrétion d'insuline
- diminution des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinorésistance)
- hyperproduction de glucose par le foie à jeûn

La carence en insuline

- - en conditions basales ou de stimulation
- - l'insulinémie basale à jeun est en fait trop basse en regard de la glycémie
- - réduction du pic précoce d'insulinosécrétion au glucose IV
- - rôle toxique de l'hyperglycémie?
- - diminution de la masse des cellules bêta de l'ordre de 50%
- - rôle des dépôts amyloïdes dans les îlots et de l'amyline?

L'insulinorésistance

- - association d'une insulinémie normale ou élevée et d'une hyperglycémie
- - siège au niveau: - des tissus périphériques (utilisateurs de glucose)
- - du foie (capteur de glucose après le repas et assurant la production de glucose à jeun)
- - peut être mesurée à l'aide du clamp euglycémique hyperinsulinique
- - au niveau du muscle squelettique:
- - diminution de la captation du glucose
- - altération de l'oxydation et du stockage sous forme de glycogène
- - au niveau du tissu adipeux:
- - libération excessive d'acides gras, indice de lipolyse accrue, dont on suspecte le rôle pathogène dans le maintien de l'hyperglycémie
- - au niveau hépatique:
- - production hépatique de glucose augmentée contribuant à l'hyperglycémie à jeûn

Insulinorésistance et insulinopénie, coexistent et sont étroitement liées:

- l'hyperinsulinisme réduit la sensibilité périphérique à l'insuline en diminuant le nombre de récepteurs (phénomène de la "down-regulation")
- l'insulinorésistance impose une sécrétion accrue d'insuline par les cellules bêta
- le rôle respectif de ces deux perturbations peut être très variable d'un individu à l'autre, expliquant :

1. l'hétérogénéité de la maladie
2. la variation dans le temps du trouble glycémique chez un individu donné

4. Etiopathogénie: génétique et environnement

▪ L'hérédité

Jumeau 100%	90 à
Frère/sœur	< 40%
Pas de DNID connu 4%	2 à

▪ L'environnement

- L'association entre obésité et DNID est très nette

- 50 à 80 % des diabétiques de type 2 ont un excès pondéral supérieur à 10 %

mais il existe des obésités majeures sans diabète

- le risque dépend du type d'obésité notamment androïde

mesure de la circonférence de la taille au niveau de l'ombilic rapportée à celle des hanches mesurée au niveau de la symphyse pubienne et des grands trochanters.

rapport taille/hanches > 1 chez l'homme et 0,8 chez la femme

- Une alimentation hypercalorique riche en sucres rapides ne favorise l'apparition d'un diabète que lorsqu'elle s'accompagne d'une obésité.

- D'autres facteurs de susceptibilité peuvent intervenir:

- L'exercice physique régulier est un facteur protecteur
- antécédents de macrosomie foetale ou de retard de croissance in utéro
- découverte d'un diabète gestationnel
- rôle du stress?
- âge? l'incidence et la prévalence du DNID augmentent chez les sujets âgés

5. Aspects cliniques

Circonstances de découverte

- le plus souvent à un stade tardif devant une complication dégénérative (25% de rétinopathie lors du dépistage, pied diabétique...)
- lors d'un dépistage systématique.
- une complication cutanéomuqueuse
 - staphylococcie cutanée
 - prurit vaginal
- devant un syndrome polyuro-polydipsique après facteurs déclenchants:
 - complication infectieuse
 - traitement hyperglycémiant (corticoïdes)

Il est donc temps d'entreprendre **la prévention et le dépistage** de cette affection, notamment chez les sujets:

- ayant des antécédents familiaux de diabète de type 2
- avec une obésité androïde
- avec des antécédents de diabète gestationnel
- traités par des thérapeutiques diabétogènes
- dans les suites immédiates d'infarctus du myocarde
- hypertendus

Les moyens de dépistage dans la population générale reposent sur:

- la mesure de la glycémie à jeûn, avec la mise en évidence à au moins deux reprises, de glycémies supérieures à 1.4g/l (7.8mM/l).
- En cas de glycémies entre 6 et 7.8mM/l, ainsi que chez les sujets à très haut risque, une HGPO sera pratiquée.
- Les mesures de glycémies capillaires, ainsi que la détermination de l'hémoglobine glycosylée, ne sont pas des examens assez sensibles pour le dépistage.

Sur un terrain de susceptibilité génétique qu'il n'est pas possible de modifier, la prévention passe par:

- la réduction de l'obésité grâce à une éducation nutritionnelle adaptée
- la pratique d'une activité physique régulière

Symptômes cliniques

- signes d'appel :

- polyurie - polydipsie
- asthénie
- amaigrissement ou non

L'interrogatoire retrouve souvent dans les antécédents :

- la notion de cas analogues chez les ascendants ou les collatéraux
- une obésité (80 % des cas), particulièrement de type androïde
- des variations importantes de poids
- des anomalies du comportement gestationnel

* macrosomie foetale avec un risque maternel de diabète proportionnel au poids du nouveau-né:

- 30 % au delà de 5,250 kilos
- 100 % au delà de 6 kilos

* mortalité in utéro et périnatale

* hydramnios

* obésité gravidique

L'examen clinique

- précise l'importance de la surcharge pondérale par le calcul de l'index de masse corporelle ou BMI (rapport du poids en Kg sur la taille en m²), normalement inférieur à 24
- apprécie la distribution des graisses et la répartition androïde
- recherche les signes cliniques des complications

6. Données biologiques

- glycosurie permanente ou intermittente, à mesurer sur une diurèse de 24 heures
- hyperglycémie à jeûn et surtout post-prandiale
- absence de cétose même si la glycosurie est importante
- épreuve d'hyperglycémie provoquée orale :

effectuée en cas de glycémies à jeûn $< 7,8\text{mM/l}$

- constamment pathologique
- hyperglycémie au cours du test (Temps 120' $> 11,1\text{mM/l}$)
- réponse insulinémique retardée, exagérée en valeur absolue

7. Formes cliniques

Le diabète de la femme enceinte peut correspondre:

- à un diabète gestationnel (apparaissant généralement après la 26ème semaine de grossesse)
 - plus fréquemment, à un diabète préexistant méconnu
 - Il doit être dépisté précocément chez toutes les "femmes à risque" (obèses, antécédents familiaux de DNID, de macrosomie fœtale, de glycémies élevées sous œstro-progestatifs, ou de glycosurie lors d'une grossesse précédente...).
- Un contrôle glycémique parfait est indispensable afin d'éviter:
- les complications maternelles (aggravation de la rétinopathie et de l'HTA, retentissement obstétrical : hydramnios, accouchement prématuré)
 - les complications fœtales (malformations, macrosomie)

Le diabète non-insulinodépendant du sujet jeune :

- survient en général avant 30 ans
- patient normopondéral ou obèse
- a le même potentiel évolutif que le diabète découvert à l'âge mûr
- peut être associé à une mutation génétique (glucokinase) et avoir une transmission autosomique dominante

Le diabète du sujet âgé :

- incidence élevée des complications vasculaires et microangiopathiques
- gravité des accidents aigus (hypoglycémies iatrogènes et hyperosmolarité)

8. Evolution : Complications métaboliques aiguës :

1) Coma hyperosmolaire:

- apanage du diabétique non-insulinodépendant âgé
- à l'occasion d'un épisode infectieux ou autre facteur de décompensation
- hyperglycémie
- déshydratation aggravée par des diurétiques et une soif non ressentie
- pronostic redoutable (20 à 40 % de mortalité).

2) Acido-cétose:

- beaucoup moins fréquente que chez les diabétiques de type 1
- peut survenir à l'occasion d'un déséquilibre glycémique (infection aigue, stress, infarctus du myocarde, corticothérapie...)
- nécessite le recours à l'insulinothérapie
- est généralement transitoire, mais peut révéler une insulinodépendance
- révèle parfois une maladie intercurrente (infection, endocrinopathie...)

3) Acidose lactique:

- exceptionnelle, également redoutable
- prise de biguanides en cas d'insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique

4) Hypoglycémies iatrogènes:

- plus rares que sous insulinothérapie
- peuvent néanmoins s'observer avec les sulfamides à demi-vie longue en cas :
 - d'altération de la fonction rénale
 - d'irrégularité de la prise alimentaire
 - d'interactions médicamenteuses (AINS, AVK...)
 - de traitement par bêta-bloquants
- plus fréquentes chez les sujets âgés:

- alimentation réduite
- polymédication
- avec parfois accidents neurologiques ischémiques parfois irréversibles
- Complications dégénératives: voir chapitre correspondant

9. Traitement

1. Les objectifs:

- sont de normaliser la glycémie
- sont de réduire les facteurs de risque cardio-vasculaires
- doivent être modulés en fonction:
 - de l'âge et l'espérance de vie des patients
 - de l'existence ou non de complications
 - des conditions physiologiques particulières (désir de grossesse)
 - de l'activité physique

2. Moyens

Régime hypocalorique

- composé de 50g de glucides, 30 à 35 % de lipides et 15 à 20 % de protéines.
- limitation des aliments fortement hyperglycémiant qui ne doivent pas être absorbés isolément.
- réduction de la consommation de graisses animales
- utilisation préférentielle d'huiles végétales
- rapport de graisses saturées/mono-insaturées/poly-insaturées de 1/1/1)
- consommation de fibres alimentaires solubles (légumineuses)
- régularité de la prise alimentaire, répartie en trois repas (1/5 le matin;2/5 à midi et le soir) indispensable si des sulfamides hypoglycémiant sont associés

Anti-diabétiques oraux

a) les sulfamides (ex: Diamicron, Daonil, Glibénèse)

- stimulent la sécrétion d'insuline par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique à la surface des cellules bêta
- peuvent aussi agir sur le foie en réduisant la production hépatique de glucose
- sont métabolisés par le foie et éliminés par voie rénale
- peuvent avoir des 1/2 vies variées

- franchissent la barrière placentaire

- se méfier des interactions médicamenteuses:

→ augmentation de l'effet hypoglycémiant:

- salicylés

* diminution de l'effet hypoglycémiant:

- diurétiques thiazidiques diminuent la sécrétion d'insuline et augmentent l'insulinorésistance par le biais d'une hypokaliémie.

- alcoolisme chronique, la rifampicine, le phénobarbital augmentent le métabolisme hépatique des sulfamides

- effets secondaires:

- hypoglycémies, notamment en cas d'insuffisance rénale
- érythrodermie
- ictère parfois mortel
- effet antabuse

b) Les biguanides

- agissent plutôt en périphérie:

en augmentant la sensibilité à l'insuline

en diminuant la production hépatique de glucose

On dispose du Glucinan, du Glucophage, du Glucophage 850, du Stagid dérivés à partir de la Metformine.

- effets secondaires:

- troubles digestifs à type de diarrhées, nausées
- acidose lactique chez des sujets prédisposés avec insuffisance rénale,
- hépatique ou cardiaque. L'existence de douleurs et de crampes musculaires doit être considéré comme un signe d'hyperlactacidémie et faire interrompre le traitement

- contre-indications

- insuffisance coronarienne évolutive
- arrêt 48 heures avant l'utilisation de produits de contraste
- utilisation doit être limitée chez les sujets après 65ans
- contre-indiqués pendant la grossesse et la lactation

c) inhibiteurs des glucosidases (Glucor)

Ils entraînent un délai dans la digestion des sucres lents et réduisent l'hyperglycémie post-prandiale. Leur utilisation est parfois limitée par les effets secondaires digestifs.

d) autres produits

les dérivés de la thiazolidine dione (Troglitazone). Ces produits non disponibles en France agissent au niveau nucléaire sur la transcription des gènes et favorisent l'utilisation périphérique du glucose au niveau musculaire. Leur utilisation va être limitée du fait des effets secondaires hépatiques.

—→ L'insuline

sous forme d'une ou de deux injections quotidiennes, son inconvénient principal est de favoriser la prise de poids.

3. Indications

L'élément principal pour l'équilibre glycémique est la correction de l'excès pondéral

En cas d'échec du régime bien suivi, est mis en place un traitement oral: un biguanide si l'excès pondéral persiste, un sulfamide en cas de poids normal.

L'insuline est à discuter en cas d'échec du traitement oral:

- est parfois définitive en se méfiant de la prise de poids.
- peut être transitoire

après insulinothérapie intensive (pompe IV ou SC) pendant 10 jours

- améliore l'insulinosécrétion et la sensibilité périphérique
- restaure ensuite l'efficacité des antidiabétiques oraux

- est nécessaire chez la femme enceinte

- car la ration calorique ne peut être diminuée au dessous de 1600 Kcal/j
- car les antidiabétiques oraux sont contre-indiqués

- doit être souvent proposée chez le sujet âgé

4. Les preuves de la relation entre bon équilibre et prévention des complications

Résultats de l'UKPDS (United Kingdom prospective diabetic study), étude prospective sur 10 ans chez des diabétiques de type 2.

Un traitement optimisé (sulfamides, metformine, insuline ou association) qui permet une réduction de 11% de la glycémie et de 0,9% de l'HbA1c (valeur moyenne de 7%) réduit:

- de 12% les événements liés au diabète
- de 25% les complications de microangiopathie
- de 16% les complications de macroangiopathie (infarctus)

- de 33% l'albuminurie

Il faut remarquer dans cette étude que le contrôle tensionnel permet non seulement de réduire les complications de macroangiopathie (AVC, infarctus) mais réduit aussi de 37% les complications de microangiopathie.

Les complications dégénératives diabétiques

Les complications chroniques engagent souvent le pronostic vital du diabétique et mettent en cause des organes importants.

Il est important de comprendre les deux axes cliniques actuels:

- - meilleure détection
- - prévention ou traitement précoce

I. Physiopathologie

a) La microangiopathie. Plusieurs mécanismes ont été invoqués:

Au cours de l'hyperglycémie et de l'insulinopénie apparaissent :

une accumulation de sorbitol et de fructose responsable d'une augmentation de la pression osmotique intracellulaire et d'une accumulation de radicaux libres toxiques pour les cellules

b) Macroangiopathie et athérosclérose

Le diabète est un important facteur favorisant des lésions d'athérosclérose avec:

- une action délétère de l'hyperglycémie sur les cellules endothéliales
- un rôle favorisant sur l'aggrégation plaquettaire et la diminution de la synthèse endothéliale de prostacyclines
- une augmentation du LDL-cholestérol et des triglycérides (élévation des VLDL et diminution de l'activité lipoprotéine-lipase).

Le diabète est un des facteurs de risque vasculaire. Une prise en charge globale du risque vasculaire est nécessaire avec la réduction des autres facteurs de risque.

2. Etude Clinique

Les complications surviennent après plusieurs années d'évolution (en moyenne 10 ans), de façon plus fréquente chez les patients déséquilibrés mais avec une importante susceptibilité individuelle.

Les complications de type microangiopathiques (rein, rétine, nerfs) sont classiquement plus fréquentes chez le diabétique insulino-dépendant. Ces complications sont recherchées lors du bilan annuel.

2.1 La glomérulopathie diabétique

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale chronique. La glomérulopathie se développe avec plusieurs stades évolutifs de gravité croissante. Tous les diabétiques ne développent pas de néphropathie clinique.

La prévalence de cette complication est en baisse probablement du fait:

- de la correction de l'hyperglycémie
- du traitement de l'hypertension artérielle
- de l'éradication des infections urinaires par des antibiotiques
- de l'abstention ou de la surveillance des taux plasmatiques des drogues potentiellement néphrotoxiques.

- On distingue 5 stades d'évolution:

1° stade: hyperfiltration et néphromégalie dès la découverte du diabète

2° stade: latent mais constitution de lésions caractéristiques

- épaississement diffus des membranes basales des capillaires
- glomérulaires et formations nodulaires mésangiales (glomérulosclérose de Kimmelstiel-Wilson).

3° stade: apparition de la microalbuminurie (30-300mg/24h) et diminution de la filtration glomérulaire

Ce stade est celui où doivent se concentrer les efforts thérapeutiques, afin de prévenir l'aggravation des lésions.

4° stade: développement d'une protéinurie (>0.3g/24h)

- concerne 30% des patients
- syndrome néphrotique le plus souvent impur avec HTA et insuffisance rénale.

5° stade: insuffisance rénale terminale avec anurie nécessitant l'épuration extra-rénale ou une transplantation.

Le plus souvent, il est facile de rattacher les anomalies rénales au diabète

- devant la présence d'autres complications de microangiopathie comme les lésions rétiniennes

- la négativité du bilan immunologique

Parfois, il est nécessaire de pratiquer une biopsie rénale à des fins diagnostiques afin d'éliminer une pathologie de rencontre.

- **Le bilan général** s'attachera à évaluer les facteurs pouvant aggraver la fonction rénale. En effet,

l'HTA est une complication fréquente.

- recherche d'une cause curable (sténose de l'artère rénale, hypertensions d'origine endocrinienne)
- dépistage et traitement précoces
- tenir compte de la fonction rénale, de l'existence d'un syndrome hyporénine-hypoaldostérone fréquent chez le diabétique (hyperkaliémie) de l'état cardiaque et de l'existence éventuelle d'une hypotension orthostatique

les infections urinaires

- le plus souvent latentes
- favorisées par l'âge, la durée de diabète, l'hyperglycémie
- sont à rechercher systématiquement
- peuvent être à l'origine d'un déséquilibre glycémique
- évoluent parfois dans le cadre d'une vessie atone avec résidu vésical post-mictionnel.
- peuvent se compliquer sous forme:
 - de pyélonéphrites aiguës
 - de nécroses papillaires
 - d'une insuffisance rénale

Les infections récidivantes incitent à dépister une neuropathie vésicale, un rétrécissement urétral par sclérose du col (surtout chez la femme), une uropathie (malformations, lithiase) associée.

- **Dans tous les cas:**

- il est important de ralentir l'évolution des lésions rénales avec:
 - un contrôle glycémique strict (HbA1C à 7%)
 - une surveillance régulière de la protéinurie et de la fonction rénale
 - un contrôle de la pression artérielle et de la CBU
- Il faut limiter les facteurs d'aggravation:
 - infections urinaires à répétition
 - emploi d'antibiotiques potentiellement néphrotoxiques pouvant favoriser

l'apparition d'une néphropathie interstitielle

- utilisation de produits de contraste en l'absence de réhydratation chez un diabétique avec protéinurie à l'origine parfois d'insuffisance rénale aiguë

* Il faut prévenir l'ostéodystrophie rénale par la normalisation de la calcémie et l'utilisation d'analogues de la vitamine D.

2.2 complications oculaires

L'examen oculaire du diabétique doit comporter:

- une mesure de l'acuité visuelle avec si possible évaluation de la vision des couleurs
- l'examen du segment antérieur et la recherche d'une cataracte débutante
- un examen du fond d'oeil à l'ophtalmoscope y compris les régions rétinienne de la périphérie
- la prise de la pression oculaire à la recherche d'un glaucome
- un examen de la motricité oculaire
- des angiographies fluorescéiniques doivent être pratiquées régulièrement après 5 ans d'évolution.

A coté des atteintes rétinienne les plus fréquentes, on distingue les anomalies des autres constituants de l'oeil.

a) La rétinopathie diabétique est une atteinte spécifique du diabète, avec plusieurs facteurs de risque:

- l'ancienneté du diabète (faible avant 5 ans d'évolution, la prévalence de la rétinopathie est de 60 à 80% après 10 années)
- la qualité du contrôle glycémique
- la grossesse
- l'hypertension artérielle

On rencontre plusieurs formes anatomo-cliniques d'atteinte rétinienne :

- la rétinopathie non proliférante

On peut retrouver en périphérie ou dans la région maculaire:

- des micro-anévrysmes et/ou des hémorragies et des exsudats lipidiques
- des dilatations capillaires
- des troubles de la perméabilité (diffusion)
- des micro-exclusions

Certains patients présentent des signes plus sévères avec:

- des veines de calibre irrégulier

- des taches cotonneuses

- des groupements d'anomalies microvasculaires intra-rétiniennes (dilatations, micro-exclusions, micro-hémorragies, micro-anévrysmes) caractérisant la rétinopathie diabétique préproliférante, justifiant d'un traitement préventif par laser pour éviter l'apparition des néovaisseaux.

L'anomalie la plus importante à ce stade reste l'œdème rétinien maculaire

- diagnostiqué le plus souvent grâce à l'angiographie.
- d'apparition lente et fréquente
- cause majeure de la perte d'acuité visuelle chez le diabétique.
- localisé au niveau des microanévrismes ou des anomalies microvasculaires
- diffus non cystoïde habituellement réversible après un excellent contrôle métabolique et le traitement d'une HTA associée
- diffus cystoïde ou pseudo-kystique pouvant engager le pronostic visuel

- La rétinopathie proliférante

- complication tardive devant être prévenue
- se caractérise par des pelotons d'anses vasculaires source d'hémorragies du vitré
- nécessite une photocoagulation par laser de l'ensemble de la rétine à l'exclusion de la région maculaire (photocoagulation panrétinienne).

b) les autres complications oculaires peuvent comprendre :

- une cataracte sous-capsulaire pouvant faire sous-estimer les lésions rétiniennes
- un glaucome
- des paralysies oculo-motrices
- une myopie aiguë par troubles de la réfraction liée à une normalisation glycémique brutale au début de l'insulinothérapie
- des complications infectieuses: conjonctivites, blépharites.

2.3 La neuropathie diabétique

a) La neuropathie périphérique

- Les polynévrites

- forme la plus fréquente
- atteinte bilatérale et symétrique des membres inférieurs
- à début distal évoluant de façon ascendante
- touchant secondairement les membres supérieurs
- généralement à prédominance sensitive

atteinte précoce de la sensibilité profonde et vibratoire

plus tardivement thermoalgésique ou épicritique

reflexes ostéotendineux abolis dans les territoires atteints

- L'electromyogramme avec mesure des vitesses de conduction a peu d'intérêt au début, mais peut permettre de suivre l'évolution.

- Mononévrites et multinévrites

- doivent faire rechercher une autre étiologie que le diabète

- sont plus fréquentes chez le diabétique agé

- différentes atteintes:

- cruralgie

- paralysies oculomotrices (VI ou III) avec un facteur vasculaire expliquant leur début brutal

- amyotrophie proximale des membres inférieurs

- névralgies du cubital, du médian, intercostales

b) La neuropathie végétative, est multiforme

- l'atteinte cardiovasculaire associe:

- une tachycardie de repos
- l'absence de variation de la fréquence cardiaque au cours du cycle respiratoire et de l'orthostatisme
- une hypotension orthostatique, limitant les déplacements et compliquant le choix d'un traitement anti-hypertenseur

- l'atteinte digestive, constituée à des degrés variables:

- d'une diarrhée souvent nocturne
- d'une gastroparésie, le plus souvent latente, mais pouvant aussi se manifester par des vomissements, la constitution d'un phytobézoard, le retard dans la correction des hypoglycémies par voie orale. Intérêt de l'administration IV ou per os d'erytromicine (analogies structurales avec le GIP).

- l'atteinte urologique avec atonie vésicale et résidu post-mictionnel est importante à mettre en évidence du fait des risques d'infection urinaire

- l'impuissance est souvent plurifactorielle, avec des facteurs vasculaires et/ou psychologiques associés

c) Le syndrome du canal carpien, est fréquent nécessitant des infiltrations ou une décompression chirurgicale du nerf atteint.

2.4 Les complications artérielles:

- première cause de mortalité des diabétiques
- risque relatif accru, et plus précoce:
 - d'insuffisance coronarienne (x 1,8)
 - d'accidents vasculaires cérébraux (x 2,4)
 - d'artériopathie des membres inférieurs (x 4,5)
- localisations volontiers multiples
- facteurs de risque cardio-vasculaires liés au diabète

HTA, hyperlipémie, protéinurie, obésité androïde

- La coronaropathie

- sous forme d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde
- souvent indolore
- impose un dépistage systématique par:
 - un ECG d'effort
 - une scintigraphie myocardique et/ou une coronarographie
- peut aboutir à une insuffisance cardiaque
- impose une prise en charge globale des facteurs de risque (statines, aspirine, anti-hypertenseurs)

- Les artères périphériques sont parfois atteintes

- au niveau des membres inférieurs
- artères à destinée cérébrale avec risque d'accidents vasculaires cérébraux,
- impose l'auscultation des trajets artériels
- au besoin examen Doppler de façon régulière

2.5 Le pied diabétique

Complication est à prévenir par:

- un programme d'éducation personnalisé

- le dépistage et le traitement des lésions au début
- la correction des troubles de la statique du pied par des semelles

Cette complication est la conséquence:

- de la neuropathie périphérique avec des plaies indolores et une ostéoarthropathie
- de la neuropathie autonome avec ischémie distale et sécheresse du pied
- de l'artériopathie distale avec pied ischémique vasculaire douloureux
- de points de pression anormaux liés aux déformations osseuses et à l'atrophie musculaire avec ulcères ou maux perforants plantaires se surinfectant rapidement d'infections favorisées par l'ischémie, pouvant conduire à une gangrène sèche ou humide avec cellulite.

2.6 Les complications cutanées

- sont le plus souvent de nature infectieuse à staphylocoques favorisées par un portage nasal plus fréquent (folliculites, furoncles)
- parfois à candida (prurit vulvaire et vulvo-vaginite, balanite, stomatite, onyxis).
- fréquence accrue d'érysipèle (à streptocoques ou staphylocoques) avec parfois phlébite associée

sont parfois relativement spécifiques:

- nécrobiose lipoïdique au niveau de la région pré-tibiale
- granulome annulaire
- bullose diabétique

complications liées au traitement:

- allergie (urticaire ou réactions localisées)
- lipodystrophies:

atrophiques liées à la nature de l'insuline

hypertrophiques liées à une mauvaise technique d'injection

2.7 Les complications infectieuses

Bactériennes: pulmonaires, ORL, urinaires, cutanéomuqueuses, génitales

Nécessité de mise à jour de la vaccination anti-tétanique

Mycoses, notamment génitales et/ou digestives

3. Formes Cliniques

Chez le diabétique insulino-dépendant:

Nécessité de prise en charge précoce par une autosurveillance et un autocontrôle
difficile parfois à réaliser nécessite une prise de conscience sur les objectifs
glycémiques

Chez le diabétique non-insulino-dépendant

- fréquence de la macroangiopathie
- souvent déjà compliqué au moment du diagnostic
- difficultés de prise en charge du fait de la tendance à minimiser cette forme de diabète et des contraintes diététiques

MAIGREURS

DEFINITION

- insuffisances du poids corporel inférieur de 10 % au poids théorique soit un BMI < 18
- ne doit pas être confondu avec l'amaigrissement
- seules les maigreurs constitutionnelles appartiennent à ce cadre rigide
- est donc exclue toute cachexie progressive témoignant d'une affection générale (cancer - tuberculose), nutritionnelle (malabsorption) ou endocrinienne (diabète - hyperthyroïdie).

MAIGREURS IDIOPATHIQUES

I. SYMPTOMES

- la maigreur sthénique:

constitutionnelle, plus fréquente chez l'homme

sujets longilignes, à la musculature bien développée

appétit important

souvent très résistants à la fatigue

caractère familial de cette morphologie

- la maigreur asthénique:

plus volontiers acquise et féminine

s'associe souvent à l'insuffisance du pannicule adipeux

morphotype est plutôt gynoïde.

asthénie physique et psychique à prédominance matinale

tendance dépressive

troubles vaso-moteurs et fonctionnels digestifs

MAIGREURS PSYCHOGENES

- toujours acquises
- frappent presque exclusivement la femme
- ne font souvent qu'aggraver une tendance constitutionnelle

I. SYMPTOMES

- volontiers déclenchées:
 - par une perturbation psychologique
 - par un épisode de la vie génitale (ex: maigreur du post-partum)
- l'anorexie est constante et habituellement reconnue par la malade.
- retentissement sur l'état général variable
- signes fonctionnels dystoniques
- conservation constante des règles

II. PHYSIOPATHOLOGIE

- insuffisance d'apport alimentaire déterminante
- trouble psychologique bénin et réactionnel sur un terrain prédisposé

III. TRAITEMENT

- psychothérapie et anxiolytiques
- repos physique complet, volontiers hors du domicile.
- régime hypercalorique qui doit :
 - * atteindre très progressivement la ration d'au moins 3000 Kcalories par jour
 - * s'adapter aux habitudes alimentaires du malade
 - * éviter l'excès de lipides mal toléré
 - * être réparti en 5 prises quotidiennes
- on a recours parfois à des cures d'insuline ordinaire

Ce traitement entraîne une reprise pondérale rapide (en un à deux mois) et généralement durable dans la mesure où l'obstacle psychologique a été entre temps levé.

ANOREXIE MENTALE

I. SYMPTOMES

Trois symptômes sont associés :

- l'amaigrissement est rapide, intense (10 à 20 kilos) en apparence bien toléré (activité physique et intellectuelle conservée, voire exaltée). Mais la patiente examinée nue est cachectique, avec une peau sèche et froide, une hypotension artérielle, une température basse.
- l'aménorrhée est constante, parfois d'installation progressive, précédant rarement la chute pondérale, les caractères sexuels sont conservés, la pilosité souvent accrue de manière diffuse.
- le refus alimentaire volontaire est souvent nié par la malade, voire par son entourage, ou camouflé derrière des troubles dyspeptiques divers; les accès de boulimie, de vomissements post-prandiaux sont fréquents; la constipation est habituelle, pouvant entraîner un abus de laxatifs.

II. LE CONTEXTE ETIOLOGIQUE EST TRES PARTICULIER

On retrouve parfois:

- des difficultés de relation avec le couple parental
- une immaturité affective
- des aptitudes intellectuelles
- un mysticisme, un idéalisme, des scrupules

On peut retrouver un facteur déclenchant précis:

- déception
- cure d'obésité
- traumatisme psychique

L'activité physique est conservée voire augmentée

III. DONNEES BIOLOGIQUES

- la prolactinémie est normale
- la cortisolémie moyenne et le cortisol libre urinaire sont augmentés
- l'hormone de croissance plasmatique est élevée mais l'IGF-1 est basse.
- la triiodothyroninémie est diminuée, sans hypothyroïdie (TSH et thyroxinémie libre sont normales): syndrome de " basse T3 ".

- les gonadotrophines plasmatiques sont basses ; la réponse à LHRH est nulle ou diminuée pour LH, diminuée ou conservée pour FSH.

- la SBP est augmentée

- hyperlipémie

Dans les formes sévères, il peut exister :

- une hypokaliémie
- une insuffisance hépatique avec cytolyse
- des troubles de coagulation, avec baisse du taux de prothrombine

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

- l'anorexie mentale est d'abord un trouble psychologique dont la nature exacte est discutée : symptôme de conversion hystérique ou véritable maladie psychosomatique reflétant une crise du développement pubertaire. La structure psychique de ces maladies est variable (hystérie, névrose obsessionnelle, tendance dépressive).

- les anomalies biologiques métaboliques ou endocriniennes ne sont que la conséquence de l'état de maigreur. L'aménorrhée est liée à une insuffisance gonadotrope par involution hypothalamique fonctionnelle.

V. TRAITEMENT

L'isolement en particulier hospitalier, généralement nécessaire initialement, permet :

- l'éviction du milieu familial

- le contrôle diététique avec retour progressif à une ration normale

- la mise en train d'une psychothérapie, élément essentiel du traitement qui devra être prolongée plusieurs mois ou années.

Après un an d'aménorrhée, un traitement hormonal substitutif est indispensable de façon à prévenir l'ostéoporose

Le pronostic est aléatoire :

- une guérison complète est possible

- l'échec thérapeutique d'emblée est rare, mais témoigne de la profondeur du trouble psychiatrique.

- possibilité de rechute

- l'aménorrhée persiste parfois après stabilisation pondérale

- l'évolution est mortelle dans 10 % des cas

LIPOATROPHIE GENERALISEE

Maladie exceptionnelle, mais ubiquitaire, elle revêt deux formes:

- congénitale (à transmission probablement autosomique récessive)
- acquise, prédominant alors dans le sexe féminin

I. SYMPTOMES

- La lipoatrophie
- disparition quasi-totale du tissu adipeux sur l'ensemble du corps
- phlébomégalie
- saillie des masses musculaires
- Le diabète
- constant chez l'adulte
- absence d'acido-cétose
- résistance à l'insuline
- L'hyperlipémie
- constante
- volontiers importante
- sérum lactescent et hypertriglycémie glucido et lipido-dépendante
- L'hépatosplénomégalie peut être considérable
- Autres signes:
- accélération de la maturation staturale et osseuse.
- anomalies cutanées, neuropsychiatriques, osseuses, cardio-vasculaires (hypertension artérielle)

II. EVOLUTION

La mort est souvent prématurée du fait:

- de l'installation d'une cirrhose
- du retentissement vasculaire de la maladie

OBESITES

INTRODUCTION

L'obésité est le problème nutritionnel le plus fréquent dans les pays occidentaux industrialisés touchant 20 à 30% de la population adulte et doit être considérée comme une maladie. L'obésité se définit par index de poids corporel (Body Mass Index ou BMI pour les anglo-saxons) supérieur à 30kg/m².

La morbidité métabolique et vasculaire liée à l'obésité est plus importante:

- pour une distribution abdominale (rapport tour de taille/tour de hanches >0,9 chez la femme et >1 chez l'homme) et périviscérale du tissu adipeux

- lorsqu'elle débute dans l'enfance

Les thérapeutiques actuelles sont décevantes, puisque 90% des personnes qui perdent du poids le reprennent par la suite

Il est important d'envisager des mesures de prévention

PHYSIOPATHOLOGIE

1. Déséquilibre de la dépense énergétique

Le poids est un paramètre stable. La régulation s'effectue normalement à deux niveaux: l'équilibre entre les entrées et les sorties et d'autre part le niveau de régulation ou pondérostasie.

Le tissu adipeux représente la forme principale de stockage énergétique et reflète la différence entre les apports (alimentation) et les dépenses énergétiques (métabolisme basal et activité physique). L'accès à une alimentation calorique riche en graisses et la vie sédentaire favorise la prise de poids. Un déséquilibre minime entre prise alimentaire et dépenses énergétiques a un aspect cumulatif expliquant la prise moyenne de 9kgs entre 25 et 55ans.

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. Il existe un système intégré de régulation au niveau de l'hypothalamus soumis à l'influence de signaux neuro-endocrines provenant du tissu adipeux (leptine), d'hormones (insuline, cortisol, hormones sexuelles), du système nerveux central avec un puissant stimulant comme le neuropeptide Y et gastro-intestinal (glucagon, CCK).

Les centres hypothalamiques contrôlent la dépense énergétique et la prise alimentaire. Le neuropeptide Y augmenterait la prise alimentaire alors que la leptine l'inhiberait. La constatation d'une augmentation des taux de leptine chez l'obèse suggère une diminution de la sensibilité des récepteurs spécifiques.

2. Les causes du déséquilibre énergétique

* Alimentation

- La consommation de lipides contribue à l'augmentation des apports caloriques du fait de la densité calorique et du moindre pouvoir satiétogène. Les effets peuvent être particulièrement marqués chez les individus ayant une plus faible capacité à oxyder les lipides et à les stocker.
- Destructuration des rythmes alimentaires (repas sautés, grignotage, TV)
- Troubles du comportement alimentaire
- Prise d'alcool

* Sédentarité

- relation très nette
- l'exercice en préservant la masse maigre permet de compenser la diminution avec l'âge de la dépense énergétique de repos.

* Génétique

- maladie multigénique (hormis quelques rares syndromes de mutation de la leptine ou de son récepteur)
- le facteur génétique contribue pour 25 à 40% dans l'obésité (étude de jumeaux)
- correspond plus à une susceptibilité à la prise de poids dans un environnement donné expliquant les " injustices " pour un même apport alimentaire.
- le poids avant 3 ans à peu de valeur prédictive du poids adulte

* Déterminants sociaux et culturels

- relation inverse entre niveau de revenus et obésité (alimentation plus riche en lipides)
- réduction de la dépense énergétique liée à l'urbanisation
- rythme de vie scolaire laissant peu de place à l'activité physique
- évolution des modes alimentaires

3°) Conséquences

- les dépenses énergétiques basales de l'obèse sont augmentées par rapport à la masse maigre, du moins à la phase d'obésité constituée.
- la thermogénèse induite par l'alimentation est diminuée chez l'obèse, même après correction pondérale. Il existe donc un stockage accru sous forme de graisses.

I. CLINIQUE

1°) Bilan clinique

Mensuration et pesée sont les compléments indispensables de la simple inspection.

On individualise deux grandes formes cliniques en mesurant le rapport tour de taille (ombilic) sur tour de hanches (têtes fémorales et pubis). La valeur normale est de 0,9 chez l'homme, 0,7 chez la femme.

- l'obésité androïde, plus fréquente chez l'homme avec:

- faciès arrondi et coloré, ventre proéminent avec vergetures parfois rosées
- virilisme chez la femme

- l'obésité gynoïde, surtout féminine:

- prédominance de l'adiposité sur le bassin et les cuisses
- intensité de l'infiltration dite "cellulitique"
- peau blafarde et asthénie fréquente

Classification internationale (international obesity task force)

On distingue l'excès pondéral (BMI entre 25 et 29.9) de l'obésité comprenant 3 classes: I (BMI entre 30 et 34.9), II ou obésité sévère (BMI entre 35 à 39.9), III ou obésité morbide (BMI>40).

2°) Anamnèse

* établir la courbe de poids avec:

- l'âge de début
- les circonstances déclenchantes
- le poids maximal à l'âge adulte
- le poids le plus bas maintenu sous régime
- le nombre et l'amplitude des rechutes

* préciser les habitudes alimentaires

- densité calorique (matières grasses)
- prises alimentaires extra-prandiales
- troubles du comportement (compulsions, boulimie)

II.COMPLICATIONS

1° Il en existe quatre principaux types:

C'est l'obésité androïde qui expose aux complications métaboliques et cardio-vasculaires.

a) Diabète sucré

- Un obèse sur six devient diabétique
- 80 % des diabétiques adultes sont ou ont été obèses (surtout de type androïde).
- latence prolongée du diabète
- bénignité relative à court terme du fait de l'absence d'acido-cétose spontanée
- expose à moyen terme à toutes les complications du diabète
- résistance à l'insuline
- curabilité par le régime hypocalorique

b) Troubles cardio-vasculaires

L'obésité est un facteur de risque indépendant

- risque accru de coronaropathie (RR=3 pour BMI>29)
- associée avec l'hypertension artérielle (risque x3)
- augmentation du risque d'AVC

c) Troubles respiratoires

- dyspnée d'effort, puis de repos, cyanose
- syndrome de PICKWICK associant en plus des accès de somnolence
- syndrome d'apnée du sommeil (SAS) fréquent (25 à 40% des obésités massives) avec:

ronflement et pauses respiratoires nocturnes avec insomnies contrastant avec une somnolence diurne

intérêt de l'enregistrement polysomnographique nocturne

- trouble ventilatoire du type restrictif pur et modéré à l'EFR avec diminution du volume de réserve expiratoire et de la ventilation maxima minute.

- coeur pulmonaire chronique avec insuffisance ventriculaire droite, hypertension artérielle pulmonaire
- complications thromboemboliques (embolie pulmonaire) et broncho-pneumopathies chroniques

d) Dyslipidémies

- les hyperlipémies sont plus fréquentes (x5)
- le plus souvent hypertriglycéridémies
- en cas d'obésité abdominale, chute du cholestérol HDL et présence de petites LDL denses athérogènes, diminution de la fibrinolyse (syndrome X)

2° Diverses autres complications ont été décrites :

- mécaniques : troubles de la circulation veineuse, arthroses
- métaboliques : goutte, lithiase rénale
- endocrinienne : troubles des règles
- cutanées : intertrigo, acanthosis nigricans habituellement associé à une insulino-résistance et à une hyperandrogénie
- chirurgicales : risque opératoire accru, infection pariétale et lâchage des sutures
- carcinologiques : risque accru de cancer de l'endomètre ou de la prostate

III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- Détermination de la masse grasse:

- pli cutané
- impédancemétrie
- scanner abdominal
- Densitométrie corps entier

- Evaluation des dépenses énergétiques par calorimétrie indirecte

valeurs moyennes: 2400kcal/ jour chez l'homme, 2000kcal/ jour chez la femme

besoins minimums pour maintenir le poids > à 1200kcal/ jour

- Recherche de perturbations métaboliques:

- glycémie à jeun
- cholestérol et triglycérides plasmatiques
- uricémie

- Hypercortisolisme freinable par la dexaméthasone

IV. TRAITEMENT

LES MOYENS

1° Les mesures hygiéno-diététiques

- essentiel du traitement devant être expliquées en détail
- régime hypocalorique peu restrictif et personnalisé:
à adapter selon la ration antérieure avec réduction des apports de 300-600kcal
déterminé par rapport à l'enquête alimentaire et au mode de vie
réduction des matières grasses, maintien des sucres lents pour éviter les fringales
équilibré, normalement salé, réparti en 3 à 5 prises alimentaires
- boissons hydriques exclusivement, au moins un litre par jour
- exercice physique modéré mais régulier (30mn de marche rapide/ jour) favorisant la perte de poids en préservant la masse maigre, avec un effet préférentiel sur la graisse abdominale

2° La psychothérapie

Elle est toujours nécessaire sans qu'on puisse en systématiser les modalités.

Intérêt des approches comportementales avec adaptation aux situations déclenchant les excès alimentaires

3° Les mesures accessoires

- les médicaments:
- inutiles ou dangereux (hormones thyroïdiennes, diurétiques, anorexigènes).
- adjuvants parfois précieux : médicaments sédatifs simples, voire anxiolytiques ou antidépresseurs
- les fenfluramines (dérivés sérotoninergiques) ont été retirés de la vente (risque d'hypertension artérielle pulmonaire)
- l'Orlistat, inhibiteur des lipases digestives, a démontré une efficacité sur la perte de poids (environ 10% du poids initial). Effets secondaires digestifs (augmentation du volume des selles)

- la sibutramine, n'ayant pas encore l'AMM en France, a une action anorexigène avec un effet noradrénergique et sérotoninergique. Effets secondaires cardiaques (augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque)

- la chirurgie:

- chirurgie " bariatrique ": gastroplastie de réduction pour obésités " morbides " (définies par un excès de poids > 100 %)

- chirurgie plastique pour corriger certaines séquelles

après amaigrissement (ptose mammaire, tablier abdominal)

LES OBJECTIFS

D'un point de vue médical:

les objectifs doivent être adaptés aux situations individuelles

Il faut être très exigeant chez un sujet jeune de morphologie androïde

Il est raisonnable de se contenter d'une réduction plus limitée après 50 ans

dans les obésités gynoïdes

La stabilisation pondérale est le 1° objectif

Il faut privilégier la réduction pondérale modérée médicalement bénéfique, acquise à moyen et long terme, par rapport à l'utopie du retour au poids idéal, soit 10% du poids initial.

La restriction calorique sévère est inutile et peut entraîner des troubles du comportement alimentaire. Les échecs répétés sont la source de perte de confiance en soi.

La prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires est indispensable.

LES RESULTATS

Plusieurs facteurs laissent prévoir un résultat médiocre :

- morphologie gynoïde

- ancienneté du trouble

- échecs thérapeutiques antérieurs répétés

- contraintes professionnelles

- fragilité psychologique et syndrome dépressif grave

- absence de motivation

La perte de poids est bénéfique sur les complications de l'obésité

LES CAMPAGNES DE PREVENTION:

sont nécessaires du fait de l'augmentation de la prévalence de l'obésité, notamment chez l'enfant.

Elles doivent:

- promouvoir l'activité physique
- défendre la diversité alimentaire
- être relayées par l'éducation nutritionnelle à l'école
- être orientées vers les individus à risque: antécédents familiaux ou personnels de prise de poids, arrêt du tabac ou de l'activité physique, changements de mode de vie, traitements par corticoides, oestrogènes, insuline, anti-dépresseurs