

[Tapez le texte]

EPSN – Pathologie

2016-2017



Cours de pathologies
endocriniennes

Table des matières

1. Pathologies thyroïdiennes	4
1.1. Hyperthyroïdie	4
1.1.1. Introduction	4
1.1.2. Physiopathologie et clinique	4
1.2. Hypothyroïdie	5
1.2.1. Physiopathologie	5
1.2.2. Signes cliniques	6
1.2.3. Traitement	6
2. Pathologies Hypothalamo-hypophysaires	6
2.1. Déficit anté-hypophysaire	6
2.1.1. Insuffisance somatotrope	7
2.1.2. Insuffisance thyrotrope	7
2.1.3. Insuffisance corticotrope	8
2.1.4. Insuffisance gonadotrope	9
2.1.5. Insuffisance en prolactine	9
2.2. Hypersécrétions hormonales anté-hypophysaires	10
2.2.1. Hyperprolactinémie	10
2.2.2. Hypersécrétion de GH : Acromégalie	11
2.2.3. Hypersécrétion d'ACTH	12
2.2.4. Hypersécrétion de TSH	12
2.2.5. Hypersécrétion de gonadotrophines	12
2.3. Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique	12
2.3.1. Signes cliniques	13
2.3.2. Etiologie	13
2.3.3. Traitement	13
3. Maladies surrénaliennes	13
3.1. Pathologies d'insuffisance surrénalienne	14
3.1.1. Maladie d'Addison	14
3.2. Insuffisance corticotrope	15
3.2.1. Etiologie	15
3.2.2. Signes cliniques	15
3.3. Pathologies d'excès de sécrétion surrénalienne	16
3.3.1. Hypercorticisme : syndrome de Cushing	16
3.3.2. Hyperaldostéronisme	16
3.3.3. Phéochromocytome	16
4. Pathologies pancréatiques	17
4.1. Diabète type 1	17
4.1.1. Introduction	17
4.1.2. Physiopathologie	18
4.1.3. Diagnostic	18
4.1.4. Traitement	19
4.1.5. Evolution	20
4.2. Diabète type 2	20
4.2.1. Introduction	20
4.2.2. Physiopathologie	20
4.2.3. Facteurs de risque	21
4.2.4. Diagnostic	22
4.2.5. Prévention	22
4.2.6. Traitement	23

[Tapez le texte]

EPSN – Pathologie

2016-2017

1. Pathologies thyroïdiennes

1.1. Hyperthyroïdie

1.1.1. Introduction

La thyrotoxicose est le syndrome clinique qui traduit l'élévation de la concentration des hormones thyroïdiennes libres. Elle a presque toujours une origine primitivement thyroïdienne. La sécrétion de TSH est donc freinée par rétrocontrôle : le taux de TSH est en dessous de la limite de détection du dosage (« TSH indosable »). Les exceptions à cette règle sont caractérisées par une sécrétion inappropriée de TSH.

1.1.2. Physiopathologie et clinique

Une thyrotoxicose peut être due à trois mécanismes :

1.1.2.1. Augmentation de la synthèse d'hormones thyroïdiennes

➤ Maladie de Basedow

Maladie auto-immune qui touche préférentiellement la femme, caractérisée par la présence d'anticorps anti-récepteur de la TSH (appelés aussi TRAK).

Ces anticorps sont des agonistes du récepteur de la TSH : ils se lient au récepteur de la TSH et l'activent, entraînant une stimulation de la captation iodée, de la synthèse hormonale (hyperthyroïdie), de la prolifération cellulaire (goitre), et de la vascularisation (caractère vasculaire du goitre vasculaire qui est parfois soufflant).

Dans environ 30% des cas les patient(e)s ont aussi une exophtalmie, qu'il est plus exact d'appeler orbitopathie. Il s'agit d'une pathologie qui touche initialement les muscles orbitaires, qui sont épaissis, et la graisse rétro-orbitaire dont la prolifération est stimulée. On observe également une perte de poids avec conservation de l'appétit, tachycardie, irritabilité, instabilité, thermophobie, soif, moiteur cutanée, diarrhée motrice.

L'évolution spontanée de la maladie de Basedow se caractérise par des « poussées », dont le nombre et la durée sont variables. 50% des patient(e)s ne font qu'une seule poussée, d'une durée inférieure à 18 mois

Traitement par antithyroïdien de synthèse (carbimazole)

➤ Nodule toxique

Tumeur vésiculaire thyroïdienne « autonome » elle est capable de sécréter des hormones thyroïdiennes et de proliférer en l'absence de TSH. Ceci s'explique par la présence dans les

cellules tumorales d'une mutation activatrice du récepteur de la TSH. Lorsque la tumeur est suffisamment volumineuse (généralement >2cm) la sécrétion d'hormones thyroïdiennes est suffisante pour entraîner une thyrotoxicose.

1.1.2.2. Destruction de vésicules thyroïdiennes avec libération d'hormones thyroïdiennes préformées

Ce phénomène survient au cours de certaines thyroïdites. L'inflammation de la thyroïde est d'origine virale fait suite à un épisode infectieux, le plus souvent ORL, accompagné de signes généraux (hyperthermie, courbatures, asthénie) et syndrome inflammatoire biologique (VS et CRP élevée).

1.1.2.3. Administration exogène d'hormones thyroïdiennes

Hormones thyroïdiennes prescrites dans un but amaigrissant (faute médicale).

Traitement « freinateur » par levothyroxine (T4), prescrit à tort à un patient porteur d'un goitre « autonome » (produisant des hormones thyroïdiennes de façon indépendante de la TSH).

1.2. Hypothyroïdie

Les hypothyroïdies sont des affections fréquentes dont la prévalence est de l'ordre de 1 à 2 % dans la population occidentale, avec un sexe-ratio F/H = 10. Elles sont encore plus fréquentes dans les zones de grande carence iodée et d'endémie goitreuse où elles constituent un véritable problème de santé publique, entraînant notamment des dégâts irréversibles chez l'enfant.

1.2.1. Physiopathologie

Elle est liée à :

- Cause auto-immune :
 - Des anticorps anti peroxydase (peroxydase permet la fixation d'iode sur la tyrosine) : Thyroïdite de HASHIMOTO

EPSN – Pathologie

2016-2017

– Des anticorps bloquant le récepteur de la TSH

- Carence iodée
- Cause iatrogène : médicamenteuse (excès d'iode, Ces hypothyroïdies induites par l'iode révèlent le plus souvent une thyropathie auto-immune sous-jacente), chirurgie (thyroïdectomie pour cancer ou maladie de Basedow))

1.2.2. Signes cliniques

Ils associent :

- des troubles cutané-phanériens avec infiltration cutané-muqueuse → myxoedème¹
- des signes d'hypométabolisme (frilosité, constipation, syndrome dépressif, bradychardie, hypotension, diminution des ROT....)

1.2.3. Traitement

Substitution de la déficience hormonale par la prise orale de T4L (lévothiroxine) et de bêta-bloquants à vie.

2. Pathologies Hypothalamo-hypophysaires²

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

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

2.1. Déficit anté-hypophysaire

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

¹ <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.6.html>

² http://www.endocrino.net/download/CEEDMM_Poly09_semiologie.pdf

2.1.1. Insuffisance somatotrope

Il correspond au déficit hypophysaire le plus fréquent.

2.1.1.1. Signes cliniques

- Chez l'enfant

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

- Chez l'adulte

L'absence de sécrétion de GH n'a pas de conséquence clinique évidente. On peut retrouver :

- asthénie physique et psychique,
- tendance dépressive,
- altération de la trophicité cutanée,
- modification de la répartition de la masse grasse (en inflation) par rapport à la masse maigre musculaire (en réduction).
- une diminution de la densité osseuse.

2.1.1.2. Signes biologiques

- tendance à l'anémie,
- tendance à l'hypoglycémie, surtout à l'effort et à jeun (d'autant plus qu'il existe

un déficit corticotrope associé). Injection d'insuline IV (0,1 U/kg) sous surveillance clinique et glycémique. Ce test est le test de référence.

2.1.2. Insuffisance thyroïdienne

2.1.2.1. Symptômes et signes cliniques

Ce déficit entraîne une carence en hormones thyroïdiennes d'intensité variable, mais très souvent moins sévère que celle observée au cours des hypothyroïdies périphériques. Les signes d'hypothyroïdie sont par conséquent d'intensité modérée.

On retrouve les signes d'hypothyroïdie à l'exception du myxoedème. Peuvent être présents : pâleur, apathie, indifférence, lenteur d'idéation et de la parole, frilosité, chute des cheveux, dépilation de la queue du sourcil.

Chez l'enfant, elle se manifeste par un ralentissement plus ou moins marqué de la croissance et une lenteur psycho-motrice.

2.1.2.2. Signes biologiques

- anémie
- hyponatrémie de l'insuffisance antéhypophysaire.

L'affirmation du déficit thyroïdienne se fait:

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

2.1.3. Insuffisance corticotrope

2.1.3.1. Symptômes et signes cliniques

- Asthénie dès le réveil s'accroissant au cours de la journée, amaigrissement
- Hypotension artérielle avec hypotension orthostatique (un choc hypovolémique vrai n'est pas rencontré comme dans l'insuffisance surrénalienne étant donné la normalité de l'aldostérone, le système rénine-angiotensine n'étant pas altéré),
- Il n'existe pas de mélanodermie contrairement à l'insuffisance surrénale mais au contraire une dépigmentation des zones normalement pigmentées (auréoles mammaires, organes génitaux, cicatrices) (déficit de sécrétion de MSH ? et ? et LPH, ayant une action mélanostimulante).
- Les épisodes d'hypoglycémie sont rares, survenant lors d'épisodes de jeûne.
- La diminution des androgènes surrénaliens contribue à la dépilation axillo-pubienne

De survenue progressive, et beaucoup moins sévères que dans l'insuffisance surrénalienne, ces signes peuvent passer inaperçus et ne se démasquer que lors d'épisodes de stress

2.1.3.2. Signes biologiques

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

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

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

2.1.4. Insuffisance gonadotrope

2.1.4.1. Symptômes et signes cliniques

Il s'agit de l'atteinte la plus clairement identifiable sur le plan clinique.

- Chez l'enfant et l'adolescent

Elle se manifeste par l'absence de signes de développement pubertaire.

- Chez l'homme adulte elle se manifeste par:

- une impuissance avec perte de la libido.

- La régression des caractères sexuels secondaires (diminution de la pilosité, régression de la musculature, etc...) et la réduction du volume testiculaire sont rares et ne survient en tout état de cause, qu'après une évolution prolongée.

- Chez la femme en période d'activité génitale,

Le diagnostic repose sur la constatation de troubles du cycle (spanioménorrhée, aménorrhée) avec infertilité satellite mais

- sans bouffées de chaleur.

- Il existe également une perte de la libido, sécheresse vaginale, dyspareunie,

- une hypotrophie mammaire

- et une atrophie vaginale si la carence oestrogénique se prolonge.

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

2.1.4.2. Signes biologiques

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

- des gonadotrophines LH FSH (dont le taux plasmatique est normal ou bas),

- associée à un effondrement de celui des stéroïdes sexuels (testostéronémie ou estradiolémie).

2.1.5. Insuffisance en prolactine

Le plus souvent, quels que soient les autres déficits hormonaux hypophysaires, la concentration de PRL est soit normale, soit élevée, par diminution du tonus hypothalamique dopaminergique inhibiteur (par exemple, en présence d'une tumeur provoquant une déconnexion hypothalamo-hypophysaire ou d'une atteinte hypothalamique avec diminution des stocks de dopamine).

2.2. Hypersécrétions hormonales anté-hypophysaires

2.2.1. Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est une pathologie fréquente (1 à 1,5 % des adultes). La découverte d'une hyperprolactinémie fait chercher (et parfois trouver) un adénome hypophysaire (qu'il s'agisse d'un adénome à prolactine ou qu'il s'agisse d'un adénome d'une autre nature, responsable d'une hyperprolactinémie dite de déconnexion). Mais n'oublions pas que, dans la majorité des cas, l'hyperprolactinémie est d'origine médicamenteuse.

Le contrôle hypothalamique inhibiteur exercé par la dopamine sur la sécrétion de prolactine est l'élément physiologique dominant. Elle inhibe la sécrétion pulsatile de GnRH et consécutivement de LH et de FSH, action d'autant plus marquée que le taux de prolactine est plus élevé (figure 15). Ceci explique l'hypogonadisme dont l'hyper-prolactinémie est responsable.

2.2.1.1. Symptômes et signes cliniques

- Chez la femme (période d'activité génitale):
 - Troubles du cycle. Ils s'étendent de la spanioménorrhée à l'aménorrhée (le plus souvent secondaire) avec leur conséquence d'infertilité
 - galactorrhée qui correspond à un écoulement lacté mammelonnaire spontané ou provoqué survenant en dehors de la lactation. Elle peut être uni ou bilatérale.
- Chez l'homme :
 - impuissance
 - stigmates cliniques d'hypogonadisme
 - Une gynécomastie est possible

➤ Chez l'enfant :
Absence ou l'arrêt du développement pubertaire.

2.2.1.2. Etiologie

Dans tous les cas, lorsque l'origine de l'hyperprolactinémie est un adénome.

2.2.1.3. Signes biologiques

L'affirmation de l'hyperprolactinémie repose sur la mesure de son taux plasmatique. Le diagnostic d'adénome hypophysaire à prolactine doit être envisagé quelque soit le taux de prolactine plasmatique mais d'autant plus que le chiffre est élevé.

Un traitement par neuroleptiques écarté, un taux de prolactine plasmatique supérieur à

100 ng/ml, rend une tumeur hypophysaire tout à fait vraisemblable. Son affirmation reposera sur les données anamnestiques (excluant notamment les prises médicamenteuses responsables) et l'imagerie hypophysaire

2.2.2. Hypersécrétion de GH : Acromégalie

La sécrétion de GH, telle qu'elle peut être mesurée dans la circulation générale, est la résultante de ces influences hypothalamiques contradictoires où la somatostatine (GHIH), capable de s'opposer à l'effet stimulant de la GHRH, a une priorité hiérarchique.

De nombreux facteurs viennent moduler le fonctionnement de ce contrôle primordial.

Parmi eux, citons:

- le stress,
- l'activation noradrénergique,
- la chute glycémique,
- le jeûne, vraisemblablement par le biais de la sécrétion gastrique de GHRéline,
- l'inflation du taux plasmatique de certains amino-acides,
- l'effort musculaire, qui, par des mécanismes complexes, stimule la sécrétion de GH.

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

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

2.2.2.1. Syndrome dysmorphique

Le syndrome dysmorphique de l'acromégalie peut amener à évoquer le diagnostic.

- Les *extrémités* (mains, pieds) sont élargies, en « battoir », les doigts sont élargis, épaissis, boudinés et la peau de la paume des mains et de la plante des pieds est épaissie. Le patient a dû faire élargir bague ou alliance et a changé de pointure.
- Le *visage* est caractéristique : le nez est élargi, épaissi. Les pommettes sont saillantes, le front bombé, les lèvres épaisses, les rides sont marquées. Il existe une tendance au prognathisme. La transformation est lente, insidieuse sur plusieurs années (à l'anamnèse, les premiers troubles de la maladie remontent généralement à 5 à 10 ans auparavant).
- Si l'acromégalie est ancienne, les déformations peuvent aussi toucher le reste du squelette : cyphose dorsale, sternum projeté en avant, voire aspect exceptionnel du polichinelle.

2.2.2.2. Signes fonctionnels et généraux

Au syndrome dysmorphique s'associent des signes fonctionnels et généraux tels que :

- sueurs, surtout nocturnes, malodorantes ;
- céphalées (que l'adénome hypophysaire en cause soit volumineux ou non) ;
- paresthésies des mains, voire authentique syndrome du canal carpien ;
- douleurs articulaires pouvant conduire à consulter ;
- asthénie fréquente ; il existe parfois un syndrome dépressif.
- Une HTA est trouvée chez près d'un acromégale sur deux.
- La viscéromégalie touche le foie, le colon (constipation), la rate, les reins, la
- thyroïde (goitre).

Autres signes comme diabète, Apnée du sommeil ou goitre sont fréquents.

2.2.2.3. Diagnostic

Il repose sur le dosage de la GH et la concentration plasmatique d'IGF-1.

2.2.3. Hypersécrétion d'ACTH

Le syndrome de Cushing est l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques engendrées par un excès chronique de glucocorticoïdes. En dehors des causes iatrogènes (corticothérapie), les adénomes hypophysaires corticotropes (maladie de Cushing) sont la cause la plus fréquente du syndrome de Cushing.

2.2.4. Hypersécrétion de TSH

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

2.2.5. Hypersécrétion de gonadotrophines

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

2.3. Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

La dénomination «diabète insipide» (DI) se compose des termes «diabète» (polyurie) venant du grec et «insipide» du latin, pour le différencier du diabète sucré dans lequel une urine

sucrée est émise. Il faut toujours rechercher d'abord un diabète sucré par une anamnèse dirigée.

Il est lié soit à une diminution de la sécrétion d'ADH soit un défaut de réponse de l'organe cible.

2.3.1. Signes cliniques

Les symptômes cardinaux (polyurie et polydipsie³) du diabète insipide sont aspécifiques, raison pour laquelle un diabète sucré doit toujours être exclu.

2.3.2. Etiologie

2.3.2.1. Diabète insipide central/neurohypophysaire

Il est alors d'origine génétique ou tumorale (2/3 des cas).

2.3.2.2. Diabète insipide néphrogénique

Dans le DI néphrogénique, le rein ne répond pas ou insuffisamment à l'ADH. Il y a souvent une lésion réversible du système tubulaire en cas de nécrose tubulaire aiguë.

2.3.2.3. Diabète insipide et grossesse

Un DI peut se manifester au cours d'une grossesse ainsi que des formes cliniquement peu marquées hors contexte de la grossesse. L'étiologie de cette entité clinique est la production placentaire d'une vasopressinase qui dégrade l'hormone antidiurétique et provoque de ce fait une carence relative en ADH. Ce DI est réversible.

2.3.3. Traitement

Le traitement du diabète insipide est hormonal. Il s'agit d'administrer au patient une hormone de synthèse, la desmopressine, qui remplace l'hormone manquante. Ce traitement est dans la plupart des cas donné à vie.

3. Maladies surrénaliennes

Les maladies de la surrénales sont des maladies rares. Il existe des pathologies d'excès de sécrétion ou au contraire d'insuffisance de sécrétion.

³ 8 à 10 l/j

3.1. Pathologies d'insuffisance surrénalienne

3.1.1. Maladie d'Addison

3.1.1.1. Définition

Insuffisance surrénalienne primaire provoquée par une lésion des 2 surrénales d'origine auto-immune (70%), infectieuse (tuberculose (20%), SIDA, ...), tumorale, congénitale.

3.1.1.2. Physiopathologie

Les troubles cliniques et biologiques sont la conséquence du défaut des sécrétions corticosurréaliennes :

- *L'insuffisance en aldostérone* entraîne une perte sodée urinaire avec tendance à la déshydratation extracellulaire et à l'hyperhydratation intracellulaire par transfert de l'eau vers le secteur intracellulaire, une hyperkaliémie (échange Na/K au niveau du rein)
- *L'insuffisance en cortisol* est responsable de l'asthénie et de la tendance hypoglycémique (diminution des réserves glycogéniques du foie et du muscle)
- *L'insuffisance en androgènes surrénaliens* n'a aucune conséquence connue.
- *L'élévation de l'ACTH* est responsable de la mélanodermie.

3.1.1.3. Signes cliniques

- Troubles digestifs : anorexie avec amaigrissement (100% des cas), douleurs abdominales, vomissements
- Asthénie, hypotension artérielle (90% des cas), vertiges, palpitation
- Goût prononcé pour le sel
- des nausées très fréquentes : l'apparition de vomissements, de diarrhée et de douleurs abdominales doit faire craindre l'insuffisance surrénale aiguë ;
- La mélanodermie (80 % des cas) : pigmentation prédominant sur les zones exposées au soleil, les zones de frottement, les plis palmaires et les ongles ; taches ardoisées sur la muqueuse buccale

3.1.1.4. Examen complémentaire

Dosage des différentes hormones.

3.1.1.5. Traitement

Il est simple : remplacement des stéroïdes manquants.

Le patient doit être averti :

- du danger d'interrompre le traitement : il s'agit d'un traitement à vie
- de la nécessité de doubler les doses en cas de fatigue anormale
- de ne pas faire de régime sans sel

3.2. Insuffisance corticotrope

D'origine hypophysaire ou hypothalamique, elle est due à la carence en ACTH et ne comporte pas de déficit minéralocorticoïde, l'aldostérone restant stimulée par la rénine. Il n'y a donc pas de risque d'insuffisance surrénale aiguë.

3.2.1. Etiologie

- Toutes les causes d'insuffisance ante hypophysaire peuvent être retrouvées. Le déficit corticotrope s'associe généralement à des déficits plus ou moins marqués des autres lignées.
- Des insuffisances corticotropes isolées sont possibles dans les hypophysites auto-immunes, dues à des anticorps dirigés contre les cellules sécrétant de l'ACTH. Il s'agit d'une pathologie rare.
- L'insuffisance corticotrope due à une corticothérapie au long cours est constante sous traitement, la prise de corticoïdes freinant l'axe corticotrope (il est inutile de doser le cortisol sous traitement corticoïde). Dans ces cas, l'insuffisance surrénale est masquée par des signes d'imprégnation cortisolique.

Elle ne se manifeste que lors d'une agression, ou lorsque les doses de corticoïdes deviennent inférieures à 5 mg de prednisone/j (dose équivalente à 20 mg d'hydrocortisone). Elle se manifeste par une asthénie intense, une hyponatrémie de dilution (due à l'opsiurie créée par le déficit glucocorticoïde) qui peut être très importante, mais il n'y a pas d'hyperkaliémie ni de fuite sodée (pas de déficit minéralocorticoïde).

Des précautions doivent donc être prises lors de l'arrêt d'une corticothérapie au long cours : remplacement par 20 mg d'hydrocortisone, vérification de la réactivité surrénalienne par le test au Synacthène* (la récupération des possibilités sécrétoires de la surrénale est parallèle à celle de l'hypothalamo-hypophyse).

3.2.2. Signes cliniques

L'insuffisance corticotrope se manifeste essentiellement par une asthénie et se différencie de l'IS par l'absence de mélanodermie : au contraire le patient est pâle, dépigmenté. Selon les lignées atteintes, il existe également des signes témoignant d'un déficit gonadotrope, thyrotrope, somatotrope (voir le texte sur l'insuffisance hypophysaire).

3.3. Pathologies d'excès de sécrétion surrénalienne

3.3.1. Hypercorticisme : syndrome de Cushing

3.3.1.1. Définition

Ensemble des manifestations clinico-biologiques résultant de l'augmentation de sécrétion par la zone fasciculée corticosurrénalienne de glucocorticostéroïdes, ou d'une corticothérapie. Seule l'individualisation d'une étiologie précise permet l'application d'une thérapeutique appropriée, en sachant que l'évolution spontanée est mortelle.

3.3.1.2. Etiologie

➤ Syndrome de Cushing ACTH-dépendant

- Maladie de Cushing (65-70%)

Il correspond à la présence d'un adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH

- Sécrétion ectopique d'ACTH (10-15%) ou de CRF (<1%)

= syndrome de Cushing paranéoplasique : sécrétion d'ACTH like par certaines tumeurs (bronche, thymus, pancréas ...)

- Perte du rétro-contrôle du cortisol sur la sécrétion d'ACTH

➤ Syndrome de Cushing ACTH-indépendant

- Adénome surrénalien (15%)

Sécrétion isolée de cortisol

- Cortico-surréalome (5%)

Sécrétion de cortisol et d'androgènes

➤ Hyperplasie ou dysplasie primitive (1-2%)

3.3.2. Hyperaldostéronisme

Les hyperaldostéronismes primaires sont responsables d'au moins 1 à 2 % des hypertensions artérielles, en fait probablement plus, et doivent être évoqués devant toute hypertension artérielle accompagnée d'une hypokaliémie.

3.3.3. Phéochromocytome

Les phéochromocytomes sont des tumeurs issues des cellules chromaffines (phéochromocytes) de la médullosurrénale (= phéochromocytomes) ou extra-surrénales (=

EPSN – Pathologie

2016-2017

paragangliomes), sécrétant des catécholamines. Bien que rares, ils doivent être dépistés précocément :

- Ils représentent une cause curable d'hypertension artérielle,
- Ils peuvent être mortels à l'occasion d'une poussée hypertensive

La prévalence du phéochromocytome est faible, présent chez seulement 0,05 à 2 % des patients atteints d'HTA.

4. Pathologies pancréatiques

Le diabète est la 4^{ème} cause de mortalité dans le monde. Le nombre des personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014. En 2014, 8,5% de la population adulte (18 ans et plus) était diabétique.

	Prédiabète	Diabète de type 2
Glycémie, à jeun	Entre 6,1 et 6,9 mmol/L (anomalie de la glycémie à jeun)	7,0 mmol/L et plus
A1C	Entre 6,0 et 6,4 %	6,5 % et plus
Glycémie, 2 heures après avoir bu un liquide contenant 75 g de glucose (<u>hyperglycémie</u> provoquée par voie orale)	Entre 7,8 et 11,0 mmol/L (intolérance au glucose)	11,1 mmol/L et plus
Glycémie, à tout moment de la journée	-	11,1 mmol/L et plus, avec les symptômes classiques

4

4.1. Diabète type 1

4.1.1. Introduction

L'incidence du diabète de type 1 ne cesse de progresser dans tous les pays du monde. En Europe le diabète de type 1 touche 0,38 % de la population totale et environ 10 % des diabétiques (il existe cependant un gradient nord-sud). Il peut apparaître à tout âge, même si dans la majorité des cas il débute avant l'âge de 35 ans.

⁴ A1C → Hémoglobine glyquée, partie de l'hémoglobine liée au glucose, permettant d'évaluer le contrôle du diabète lors des deux à trois derniers mois lors d'une prise de sang analysée en laboratoire.

<http://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/types-de-diabete/le-prediabete>

4.1.2. Physiopathologie

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune correspondant à la destruction progressive des cellules β des îlots de Langerhans, qui normalement synthétisent l'insuline, aboutissant à une carence absolue en insuline.

L'hyperglycémie apparaît lorsqu'environ 90 % des cellules β ont été détruites.

La survenue d'un diabète de type 1 nécessite :

- des facteurs génétiques prédisposant

Le déterminisme de la maladie est polygénique. Cependant, ces facteurs génétiques ne peuvent expliquer à eux seuls le déclenchement du processus auto-immun, seuls 10% des cas de diabète de type 1 sont familiaux, et le taux de concordance entre jumeaux n'est « que » de 50%.

- des facteurs environnementaux déclenchant le processus autoimmun⁵

Nombreux sont évoqués, aucun n'est absolument prouvé :

- infection virale : virus de la rubéole, CMV, virus ourlien, coxsackie
- facteurs diététiques : introduction précoce du lait de vache dans l'alimentation du nouveau-né.
- facteurs toxiques

- le développement du processus auto-immun

Le processus auto-immun est étalé sur plusieurs années avant et après l'apparition du diabète.

- Il a pour cible les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, où se développe une insulite avec infiltration lymphoplasmocytaire et réaction inflammatoire.
- L'immunité cellulaire joue un rôle prépondérant, notamment par l'activation des lymphocytes T4, responsables de l'initiation de la réponse immunitaire, et par l'effet destructeur sur les cellules β des lymphocytes T8 cytotoxiques.

4.1.3. Diagnostic

4.1.3.1. Circonstances

- Forme classique : syndrome cardinal : il associe polyurie, polydipsie (deux signes d'hyperglycémie), polyphagie, amaigrissement rapide et massif, cétonurie franche (deux signes d'insulinopénie franche). A l'extrême, tableau de coma acido-cétosique

⁵ Il ne faut pas les confondre avec les facteurs déclenchants immédiats de l'hyperglycémie révélatrice du diabète : facteurs émotionnels (choc affectif), pathologie intercurrente (grippe), retrouvés dans les semaines précédant la découverte de la maladie. Il s'agit alors d'un facteur de "décompensation", révélateur de la maladie, mais pas d'un facteur déclenchant le processus auto-immun, celui-ci étant probablement en cours depuis plusieurs mois voire plusieurs années.

EPSN – Pathologie

2016-2017

(cf. cours complications métaboliques aiguës). Typiquement, c'est un début explosif, en quelques semaines

- type 1 lent ou LADA : Début tardif et progressif comme un diabète de type 2, mais anticorps positifs (10% des diabétiques de type 2 seraient en fait des diabétiques de type 1 lent, selon les données de l'UKPDS)
- Découverte systématique d'une hyperglycémie, l'examen clinique étant normal. Le caractère insulino-dépendant est alors difficile à affirmer : l'absence de surcharge pondérale et d'antécédents familiaux, le jeune âge du patient sont des éléments d'orientation.
- Découverte d'une glycosurie chez un sujet jeune en collectivité amenant à un contrôle glycémique.

4.1.3.2. Diagnostic positif

Les 2 seuls signes caractéristiques de l'insulino-dépendance sont un amaigrissement rapide et l'association à l'hyperglycémie d'une cétonurie⁶ importante.

- glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l, contrôlée à 2 reprises
- ou - glycémie 2 heures après une charge orale de 75g de glucose : ≥ 2 g/l
- ou - glycémie à n'importe quel moment de la journée : > 2 g/l. avec des symptômes

4.1.4. Traitement

Le traitement du diabète de type 1 repose sur des injections sous-cutanées d'insuline, plusieurs fois par jour, pour compenser son défaut de production endogène.

Des analogues d'insuline humaine (insulines génétiquement modifiées) ont considérablement amélioré la qualité des traitements au cours des 20 dernières années. Des analogues "rapides" présentent une action quasiment immédiate et de courte durée, utile pour faire redescendre rapidement le taux de glucose en cas de prise alimentaire. D'autres analogues d'action ultra lente (insulines basales) sont actifs pendant 24 heures et assurent la présence permanente d'insuline dans le sang tout au long de la journée, comme chez un individu non diabétique. Les deux types d'insulines sont complémentaires. Un traitement bien suivi permet le plus souvent d'obtenir des profils glycémiques qui se

⁶ La cétonurie se définit par la présence de corps cétoniques dans l'urine. Les corps cétoniques sont des métabolites fabriqués au niveau du foie à la suite de la destruction des graisses (lipides) et du glucose. Une cétonurie peut résulter d'un jeûne prolongé et de vomissements importants. Toutefois, elle est essentiellement associée à l'acidocétose (acidification du sang par augmentation de la concentration de corps cétonique) et se rencontre par conséquent chez les diabétiques. Lorsque les réserves en sucre sont insuffisantes, les acides gras sont alors davantage utilisés, libérant de grandes quantités de corps cétoniques dans le sang. Si l'insuffisance en insuline est prolongée, la production de corps cétoniques dépasse la capacité d'élimination par l'organisme.

rapprochent de glycémies normales, et d'éviter le développement des complications macro et microvasculaires à long terme.

4.1.5. Evolution

A long terme, un contrôle glycémique insuffisant entraîne en outre des complications graves qui surviennent plusieurs années après le début de ce déséquilibre (souvent après 10 à 20 ans). Ces complications concernent principalement le cœur et les vaisseaux qui sont les premiers lésés par la concentration excessive et permanente de glucose dans le sang. Le diabète entraîne ainsi des lésions vasculaires qui augmentent le risque d'athérosclérose, d'infarctus du myocarde⁷, d'AVC ou encore d'artérite des membres inférieurs. Le diabète altère également les reins, les nerfs des membres inférieurs et les rétines.

4.2. Diabète type 2

4.2.1. Introduction

Le diabète de type 2, anciennement nommé diabète non insulino-dépendant (DNID), est de loin le type de diabète le plus fréquent (environ 90% des diabètes connus) et pose un important problème de santé publique. L'épidémie croissante est liée à l'augmentation de l'espérance de vie, de l'obésité, du manque d'activité physique, et du fait d'une alimentation déséquilibrée particulièrement riche en graisses et en sucres raffinés. Par conséquent, la découverte d'un diabète est fréquente en médecine ambulatoire et occupe une part non négligeable de l'activité du médecin de premier recours.

De plus, la prévalence du diabète de type 2 est sous estimée car cette anomalie glycémique asymptomatique peut évoluer de façon insidieuse et silencieuse pendant de nombreuses années avant que le diagnostic ne soit porté.

En Europe, on estime qu'il y a un peu plus de 21 millions de diabétiques de type 2. En Suisse, on compte environ 250 000 diabétiques, soit une prévalence de 4% (15% aux USA)

4.2.2. Physiopathologie

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des

⁷ Le diabète (type 1 et type 2) multiplie par trois à cinq le risque d'infarctus du myocarde.

tissus périphériques (foie, muscles) à l'action de l'insuline (L'insulinorésistance est secondaire à l'excès de graisse au niveau du muscle et du tissu adipeux viscéral⁸. Elle se traduit par une diminution de la sensibilité à l'insuline qui s'exerce au niveau périphérique, mais également hépatique), une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion postprandiale de l'insuline.

4.2.3. Facteurs de risque

4.2.3.1. Génétiques

Il existe un facteur génétique indéniable dans la transmission du diabète de type 2, faisant intervenir probablement des mécanismes polygéniques. D'après les études familiales, 30% environ des diabétiques de type 2 ont au moins un parent diabétique dans leur famille.

4.2.3.2. Obésité

Près de 90% des sujets diabétiques de type 2 présentent ou ont présenté un excès pondéral. Ainsi, on considère qu'une obésité modérée multiplie le risque d'apparition d'un diabète de type 2 par un facteur 2, une obésité moyenne par un facteur 5 et une obésité sévère par un facteur 10⁹.

Dans tous les cas, il est certain que les facteurs environnementaux favorisant la constitution d'un surpoids (sédentarité, alimentation hypercalorique ou hyperlipidique) jouent un rôle majeur dans la genèse du diabète de type 2.

4.2.3.3. Antécédent personnel d'hyperglycémie transitoire

La notion d'une hyperglycémie ou d'un diabète vrai survenue de façon transitoire à l'occasion de circonstances favorisantes peut également être considérée comme un facteur de risque de développer ultérieurement un diabète de type 2. Parmi ces situations révélatrices, citons par exemple une grossesse (diabète gestationnel), une corticothérapie, une intervention chirurgicale.

4.2.3.4. Enfants de poids de naissance supérieur à 4 kg

⁸ <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.3.html>

⁹ de 30 à 35 : obésité modérée / de 35 à 40 : obésité sévère/ supérieur à 40 : obésité morbide (poids/taill²)

4.2.4. Diagnostic

4.2.4.1. Circonstances du diagnostic :

➤ Découverte fortuite :

Compte tenu du caractère asymptomatique, le diagnostic est souvent porté à l'occasion d'un examen de santé pratiqué à titre systématique (recherche de glycosurie dans le cadre de la médecine du travail, glycémie systématique ou chez un sujet à risque).

➤ Hypoglycémies réactionnelles :

L'insulinosécrétion retardée et inadéquate par rapport au stimulus glucidique peut favoriser l'apparition d'hypoglycémies réactionnelles survenant 3 à 4 heures après la prise d'un repas. Ce type d'hypoglycémie survient le plus souvent durant la période d'hyperglycémie modérée ou d'intolérance au glucose.

➤ Complications :

Le diagnostic de diabète de type 2 est souvent porté à l'occasion de complications dégénératives microangiopathiques (rétinopathie, protéinurie, insuffisance rénale) ou macroangiopathiques (HTA, infarctus du myocarde...). Des complications infectieuses récidivantes ou sévères peuvent également révéler l'existence d'un diabète (infections urinaires, génitales, dentaires).

➤ Symptomatologie clinique :

Le diabète de type 2 peut être révélé par des manifestations fonctionnelles et cliniques traduisant l'hyperglycémie : syndrome polyuro-polydypsique, asthénie.

4.2.5. Prévention

Les principaux conseils sont les suivants :

- Limiter et contrôler la ration calorique
- Eviter les sucres rapides et limiter la consommation de graisses, principalement d'origine animale.
- Pratique régulière d'une activité physique
- Limiter la consommation d'alcool

Le médecin traitant doit se préoccuper de la prévention de la maladie chez les enfants et petits enfants des diabétiques de type 2 en leur prodiguant des conseils diététiques afin de réduire ou prévenir la surcharge pondérale et surtout en encourageant la pratique de l'activité physique.

4.2.6. Traitement

- La **metformine** (Glucophage® ou Glumetza®) est la pierre angulaire du traitement chez la grande majorité des diabétiques de type 2. Son action permet de diminuer la résistance à l'insuline, ce qui aide l'organisme à utiliser plus efficacement le glucose, sans risque d'hypoglycémie. Elle favorise aussi la perte de poids;
- Les **médicaments augmentant la sécrétion d'insuline** (ou insulinosécréteurs) comprennent les sulfonylurées (Diabeta®, Diamicron®, Diabeta®) et les glinides (Starlix®, GlucoNorm®). Ils stimulent directement la production d'insuline par le pancréas par différents mécanismes. Ils sont très efficaces pour contrôler la glycémie, mais avec le risque potentiel de causer des hypoglycémies;
- Les **thiazolidinédiones** (ou glitazones), une classe de médicaments qui comprend la rosiglitazone (Avandia®) et la pioglitazone (Actos®), améliorent la glycémie en diminuant la résistance à l'insuline. Ces médicaments sont de moins en moins prescrits au Canada et des mises en garde ont été émises par les organismes de surveillance à cause du risque d'accidents cardiaques et du risque de fracture noté chez certaines populations. À noter que les médicaments à base de rosiglitazone ont été retirés du marché européen fin 2010 en raison de leurs effets cardiovasculaires indésirables;
- L'**acarbose** qui est un **inhibiteur de l'alpha-glucosidase** (Glucobay®) a pour effet de diminuer l'absorption des glucides dans l'intestin. Ils doivent être pris au moment d'un repas pour être efficaces et peuvent entraîner des ballonnements et des flatulences causés par les sucres non absorbés;
- Les **incrétino-mimétiques** (ou **incrétines**) sont une nouvelle famille de médicaments dont font partie Januvia® (sitagliptine), Byetta® (exénatide), Onglyza® (saxagliptine) et Victoza® (liraglutide). Ils agissent en augmentant la sécrétion d'insuline après un repas, sans causer d'hypoglycémie. Les médicaments administrés par voie orale (sitagliptine et saxagliptine) ont un effet neutre sur le poids. Le Victoza® est nouvellement apparu sur le marché, il s'administre par injection et est associé à une perte de poids. Toutefois, il n'est pas indiqué en première ligne et ses effets et sa sécurité à long terme sont inconnus.