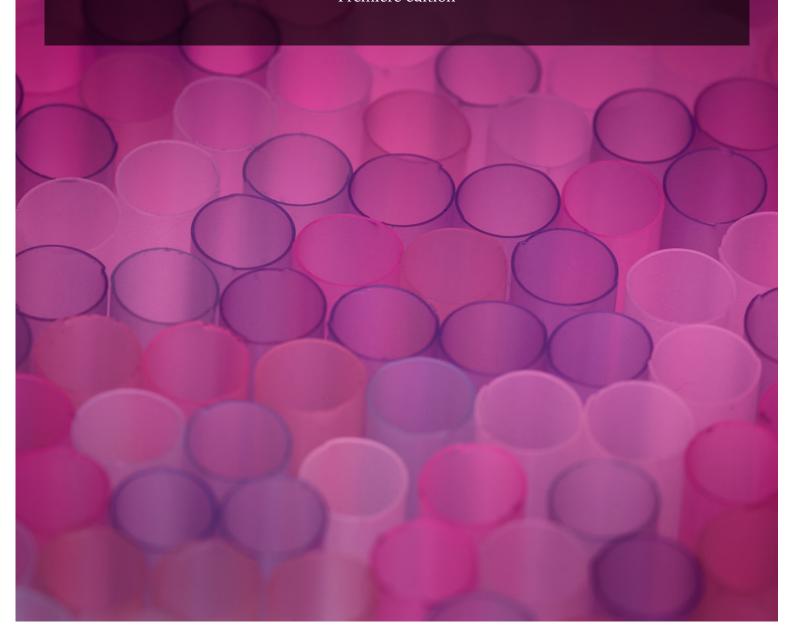


Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques

SÉMIOLOGIE ENDOCRINIENNE

Première édition



Avant-propos	4
Liste des Auteurs	5
THYROÏDE	6
Généralités	
Sémiologie des goitres	
Sémiologie des nodules thyroïdiens	
Sémiologie de l'hypothyroïdie	
Sémiologie de l'hyperthyroïdie	
Sémiologie clinique de l'ophtalmopathie Basedowienne	31
PARATHYROÏDES & DYSCALCÉMIES	33
Introduction	33
Rappels physiologiques	
Hypercalcémie	
Hypoparathyroïdie	
HYPOTHALAMO-HYPOPHYSE	
Introduction	47
Physiologie hypophysaire	
Approche sémiologique des pathologies de l'antéhypophyse	
Approche sémiologique des pathologies de la post-hypophyse	
Imagerie de la région hypophysaire	65
SURRÉNALES	68
Introduction (anatomie, histologie)	68
Physiologie surrénalienne	
Approche sémiologique des pathologies de la surrénale	
GONADES	
Introduction (embryologie, anatomie et histologie)	91
Physiologie et biochimie	
Sémiologie clinique et biologique	
LIPIDES	
Introduction	
Métabolisme lipidique	
morabonomo mprarquo	

Sémiologie clinique	110
Sémiologie biologique	114
Évaluation du risque cardiovasculaire	115
DIABÈTE SUCRÉ	119
Physiopathologie et épidémiologie	119
Symptomatologie clinique	124
Complications aiguës	127
Complications chroniques du diabète	130
Le pied diabétique	144
HYPOGLYCÉMIE CHEZ L'ADULTE	156
Définition	156
Physiopathologie	157
Étiologies	158
Signes cliniques	161

AVANT-PROPOS

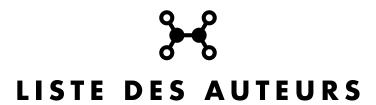
La sémiologie constitue, pour tout étudiant en médecine, le premier contact avec son futur métier de soignant. En 2009, les Prs Kuhn (Rouen), Sadoul (Nice) et Tauveron (Clermont-Ferrand) ont rédigé, sous l'égide du collège des enseignants, une première version du polycopié de sémiologie endocrine.

Bien que plus lente à évoluer, la sémiologie se modifie. Et surtout la pédagogie change. En 2023, il a donc été proposé une seconde version du polycopié de sémiologie en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Rédigé par les jeunes universitaires de la discipline, ce document a été entièrement réécrit et profondément modernisé. Pour chaque chapitre, vous retrouverez une brève introduction s'appuyant sur des rappels d'anatomie et de physiologie, puis le texte de sémiologie ainsi que qu'une iconographie récente.

Cet ouvrage est proposé comme une référence en sémiologie dans la spécialité. Toutefois, chaque enseignant pourra le personnaliser et en adapter le contenu.

Nous tenions à remercier chaleureusement l'ensemble des jeunes universitaires d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques ayant contribué à cet ouvrage

Pr Anne BACHELOT, Présidente du CEEDMM Paris **Pr Igor TAUVERON,**Responsable du Polycopié de Sémiologie
Clermont-Ferrand



Coordonnateur et Relecteur de l'ouvrage

Igor TAUVERON, Clermont-Ferrand

Rédacteurs

Abdallah AL SALAMEH, Amiens

Chloé AMOUYAL, Paris

Benjamin BOUILLET, Dijon

Olivier BOURRON, Paris

Claire BRIET, Angers

Valentin BRUSSEAU, Clermont-Ferrand

Camille BUFFET, Paris

Laure CAZABAT, Suresnes

Thomas CUNY, Marseille

Stéphanie ESPIARD, Lille

Eva FEIGERLOVA, Nancy

Magalie HAISSAGUERRE, Bordeaux

Louis POTIER, Paris

Philippe THUILLIER, Brest

Fritz-Line VELAYOUDOM, Pointe-à-Pitre

Edition, mise en page et diffusion électronique

Nicolas CHEVALER, Nice



GÉNÉRALITÉS

a thyroïde est une glande endocrine, située à la base du cou, constituée de 2 lobes latéraux, réunis par un isthme comportant parfois un vestige embryonnaire, la pyramide de l'alouette.

Le parenchyme tissulaire thyroïdien comprend 2 types de cellules (Figure 1) :

• cellules folliculaires, encore appelées cellules vésiculaires ou thyréocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes (à partir d'iode/iodure et de la thyroglobuline);

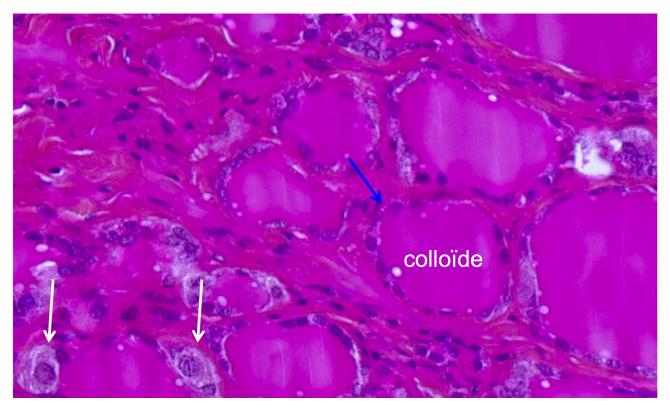


Figure 1 - Histologie normale de la thyroïde

Les cellules épithéliales (nommées vésiculaires ou folliculaires ou thyréocytes, flèche bleue) sont organisées en vésicule au centre desquelles se trouvent la colloïde; elles sont majoritaires. Les cellules parafolliculaires (encore appelées cellules C, flèches blanches) sont situées entre les follicules thyroïdiens et sont minoritaires.

• cellules para-folliculaires ou cellules C, moins nombreuses, sécrétant la calcitonine, impliquée dans l'homéostasie phosphocalcique (favorisant la fixation du calcium sur les os).

La thyroïde sécrète des hormones thyroïdiennes: la tétra-iodothyronine ou thyroxine (T4) et la tri-iodothyronine (T3). Cette sécrétion est régulée par la sécrétion hypophysaire de TSH, elle-même sous le contrôle d'hormones hypothalamiques (*Figure 2*).

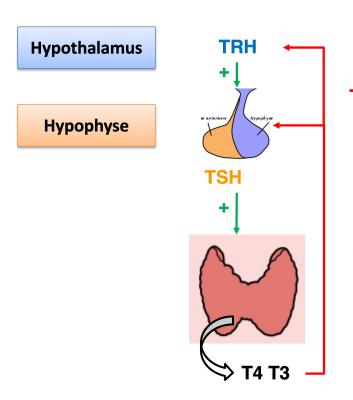


Figure 2 - Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien La sécrétion de TSH est sous contrôle hypothalamique stimulant par la TRH. La T4 et la T3 exercent un rétrocontrôle négatif, préférentiellement hypophysaire, sur la sécrétion thyréotrope.

Régulation de la sécrétion de TSH:

La sécrétion de TSH est sous un double contrôle hypothalamique : stimulant par la TRH et inhibiteur par la somatostatine. La T4 et la T3 exercent un rétrocontrôle négatif, préférentiellement hypophysaire, sur la sécrétion thyréotrope.

Régulation des hormones thyroïdiennes :

La synthèse et la sécrétion de T4 et de T3 sont régulées par une hormone antéhypophysaire, la TSH. Elle active toutes les étapes du métabolisme iodé depuis le captage de l'iode jusqu'à la sécrétion hormonale ainsi que la synthèse de l'enzyme clef de la synthèse hormonale, la thyro-peroxydase et de la thyroglobuline. Elle exerce également un effet mitogène sur les cellules vésiculaires/folliculaires thyroïdiennes.

Synthèse et libération des hormones thyroïdiennes :

La T4, hormone majoritaire au niveau plasmatique, est la forme dite de réserve, alors que la T3 représente la forme active, qui se fixe au niveau des récepteurs tissulaires des organes cibles. Elles sont formées à partir de MIT et de DIT (mono et di-iodotyrosines), après

organification de l'iode sur la thyroglobuline (TG) dans la colloïde, sous la dépendance de la thyro-peroxydase (TPO). Elles rejoignent la circulation sanguine après endocytose de la thyroglobuline et son hydrolyse lysosomale (*Figure 3*).

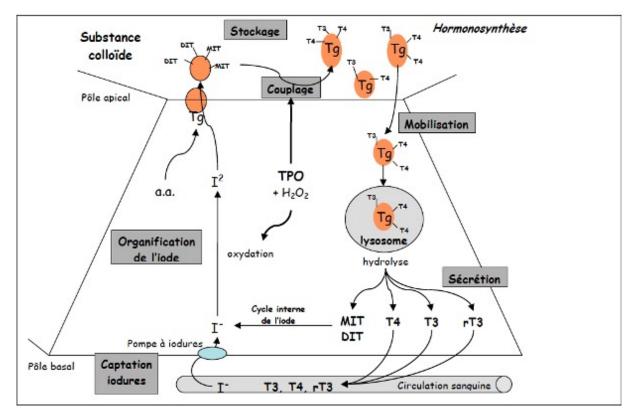


Figure 3 - Synthèse des hormones thyroïdiennes

Au sein des thyréocytes, les iodures vont être captés par un symporteur iode/sodium (NIS) puis orientés vers la colloïde où ils vont être organifiés sur la thyroglobuline (TG) pour donner les mono- et di-iodotyrosines (MIT et DIT), qui seront ensuite couplés pour donner la T4 et la T3 grâce à la thyroperoxydase (TPO). La TG sera ensuite internalisée par endocytose et hydrolysée dans les lysosomes pour libérer la T4 et la T3 vers la circulation sanguine et recycler les autres éléments, dont les iodures.

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

La T4 est exclusivement produite par les cellules thyroïdiennes alors que 75% de la T3 sont produits à partir de la conversion périphérique de T4 par des désiodases (seulement 25% de la T3 sont donc produits par les cellules thyroïdiennes).

Action périphérique des hormones thyroïdiennes :

La T3 se fixe sur des récepteurs nucléaires spécifiques pour exercer ses actions spécifiques tissulaires périphériques.

Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires et comportent 2 sous-types codés par 2 gènes différents : TR alpha et TR béta. L'activation des récepteurs nucléaires par les hormones thyroïdiennes entraine leur liaison à l'ADN des cellules cibles permettant l'activation ou la régulation des gènes cibles au niveau des tissus.

Effets tissulaires des hormones thyroïdiennes :

• Au niveau du cœur et des muscles :

- régulation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope)
- régulation de la contractilité des fibres myocardiques (effet inotrope)
- régulation de la vitesse de conduction (effet dromotrope)
- régulation des résistances vasculaires systémiques
- régulation de la contractilité des muscles lisses, notamment au niveau digestif (accélération du transit)
- production de masse musculaire

• Au niveau de l'os :

- développement, maturation et croissance du tissu osseux
- remodelage osseux (action sur les ostéoblastes et les ostéoclastes)
- rôle central au cours de l'embryogénèse

• Au niveau du système nerveux central :

- développement et maturation du système nerveux
- rôle central au cours de l'embryogénèse

• Au niveau somatotrope/gonadotrope:

- rôle dans la croissance staturale
- rôle potentiel dans la fertilité

• Au niveau métabolique :

- modulation de la consommation d'oxygène
- modulation de la thermogenèse
- modulation de la lipolyse et de la lipogenèse
- modulation de la production et de l'utilisation de glucose

Il y a 2 principaux types de pathologies thyroïdiennes :

- les goitres et les nodules thyroïdiens (anomalies morphologiques)
- les dysfonctions thyroïdiennes (anomalies fonctionnelles)

Un patient peut avoir un goitre ou un nodule avec une fonction thyroïdienne normale ou non, et inversement un patient avec une hypo- ou une hyperthyroïdie n'a pas forcément de goitre.

SÉMIOLOGIE DES GOITRES

Le goitre simple correspond à une augmentation isolée du volume de la thyroïde. L'existence d'un goitre ne préjuge pas du fonctionnement thyroïdien.

La **prévalence** est importante, estimée à environ 10% de la population générale, touchant 3 fois plus souvent les femmes que les hommes ; la prévalence augmente avec l'âge.

Facteurs étiologiques:

Le principal facteur favorisant la formation d'un goitre est la déficience iodée, même modérée. Elle augmente, en effet, la sensibilité du parenchyme thyroïdien à l'effet trophique de la TSH et favorise aussi la production intrathyroïdienne de facteurs de croissance tissulaire. La France est désormais considérée comme une zone de suffisance iodée, en dehors de certaines circonstances qui restent à risque d'apports insuffisants en iode, comme la grossesse.

Les goitres seraient aussi favorisés par une prédisposition génétique avec l'existence de formes familiales. Plusieurs gènes de prédisposition ont été identifiés mais il s'agit d'une affection multigénique qui ne justifie pas de dépistage.

Un rôle des œstrogènes dans la formation des goitres est classiquement retenu. Les follicules thyroïdiens ont des récepteurs pour les œstrogènes et les goitres apparaissent en général à la puberté, augmentent pendant la grossesse et en cas de multiparité, surtout en cas de carence iodée.

Les substances qui contiennent des thiocyanates sont goitrigènes, tel que le tabac (qui n'augmente toutefois pas le risque de cancer thyroïdien) ou certaines molécules d'environnement (comme les crucifères).

Enfin, le lithium, un médicament prescrit en psychiatrie, qui se comporte comme un antithyroïdien de synthèse, peut favoriser la survenue d'un goitre.

Conduite de l'interrogatoire:

L'interrogatoire recherchera des signes de compression :

- *dysphonie*, pouvant être une fatigabilité de la voix (orientant plutôt vers la bénignité) ou réelle modification permanente de la voix (orientant plutôt vers la malignité surtout si apparition récente);
- *dysphagie*, souvent modérée à type de gêne à la déglutition;
- dyspnée, en particulier en position allongée, en lien avec des goitres volumineux;
- sensation d'oppression cervicale, en particulier aggravée en position allongée.

Conduite de l'examen physique:

Le **volume thyroïdien** normal varie suivant l'âge et la surface corporelle. A l'examen clinique, on parle de goitre lorsque la palpation de la surface de chacun des lobes excède celle de la dernière phalange du pouce (définition OMS).

La palpation cervicale s'effectue en se positionnant derrière le patient, doigts situés de part et d'autre du cou, juste au-dessus de la fourchette sternale. Elle retrouve l'hypertrophie thyroïdienne ascensionnant à la déglutition (*Figure 4*). La mobilité à la déglutition confirme la nature thyroïdienne de la masse. La palpation apprécie également :

- l'importance du goitre ;
- son caractère homogène ou hétérogène (irrégulier), ou nodulaire (bosselé) ;

- son caractère plongeant dans le médiastin ou non, selon que les pôles inférieurs des lobes thyroïdiens sont perçus ou non, lors de la déglutition ;
- la présence d'adénopathies cervicales ainsi que leur caractère douloureux ou non, leur caractère éventuellement induré, et mobile ou non.



Figure 4 - Goitre thyroïdien

En cas de goitre ancien plongeant, il est possible d'observer une circulation collatérale veineuse au niveau du cou et du thorax (signe de compression chronique, parfois visible en cas de goitre très ancien d'évolution lente).

Plus rarement, on peut également mettre en évidence un signe de Pemberton qui traduit une obstruction veineuse intra-thoracique, possible en cas de goitre plongeant très volumineux : l'élévation bilatérale des bras par le patient provoque en quelques secondes l'apparition d'une congestion de la face avec des pétéchies et une dilatation des veines superficielles du cou. Ces anomalies sont très rares de nos jours.

Conduite diagnostique:

L'interrogatoire et l'examen clinique cherchera de principe des signes d'hypothyroïdie ou de thyrotoxicose associés au goitre.

Un dosage de TSH est systématique devant un goitre et permettra d'affirmer l'euthyroïdie.

L'échographie thyroïdienne peut être utile d'autant plus que le volume du goitre est important et qu'il y a un doute sur son caractère nodulaire à la palpation. A l'échographie, on parle de goitre en cas de volume thyroïdien > 16 ml chez l'adolescent, > 18 ml chez la femme et > 20 ml chez l'homme.

Un scanner cervico-thoracique sans injection (Figure 5) ne sera réalisé que pour les très volumineux goitres plongeant en endothoracique, afin d'apprécier :

- le retentissement trachéal : déviation ou rétrécissement de la trachée ;
- les rapports anatomiques, en particulier au niveau médiastinal, utiles pour guider le geste chirurgical.

La scintigraphie thyroïdienne est un examen inutile en cas de goitre à TSH non basse.

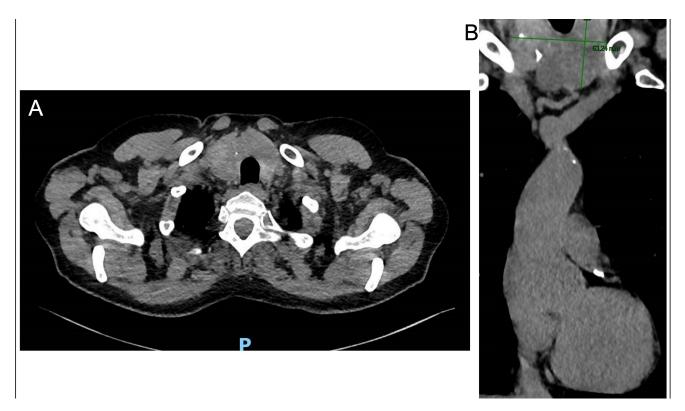


Figure 5 - Scanner cervico-thoracique d'un patient présentant un goitre (A: coupe transversale; B: coupe longitudinale).

SÉMIOLOGIE DES NODULES THYROÏDIENS

Epidémiologie:

Les nodules thyroïdiens sont fréquents, touchant 3 à 4 fois plus souvent les femmes que les hommes. La prévalence clinique des nodules palpables est de 4 à 7 % chez la femme et 1 à 2 % chez l'homme. La prévalence échographique est beaucoup plus élevée, de l'ordre de 20 %.

La prévalence des nodules augmente avec l'âge et, au-delà de 50 ans, plus de 50 % des femmes ont un ou des nodules thyroïdiens à l'échographie. Il n'est donc pas licite de demander une échographie en l'absence d'anomalie à la palpation ou d'hyperthyroïdie associée.

Circonstances de découverte:

Le nodule peut être découvert à la palpation cervicale par le patient ou son médecin (40 à 50 % des cas) mais, de plus en plus souvent (30 à 40 % des cas), de manière fortuite lors d'un examen d'imagerie (échographie, scanner, scintigraphie, TEP) et cette proportion est en constante augmentation. Une dysthyroïdie est révélatrice seulement dans 10 à 15 % des cas.

Evaluation clinique:

La nature thyroïdienne d'une lésion cervicale nodulaire unique est affirmée sur sa situation cervicale antérieure et inférieure, et sur la mobilité lors de la déglutition.

L'interrogatoire doit, comme dans les goitres, rechercher des signes évoquant une possible compression des organes de voisinage (gène cervicale, dysphonie, dysphagie, dyspnée), et le caractère plongeant ou non du ou des nodules.

La recherche de signes cliniques évocateurs de dysfonction thyroïdienne (hypo- ou hyperthyroïdie) est également systématique.

Il faut, en outre, recueillir les éléments sémiologiques qui pourront plaider en faveur de la nature bénigne ou maligne de cette masse. L'interrogatoire recherchera ainsi :

- l'ancienneté et l'évolutivité du nodule en précisant si augmentation rapide du volume ou non ;
- les antécédents personnels d'irradiation cervicale (notamment radiothérapie dans l'enfance);

• les antécédents familiaux de nodules ou de cancers thyroïdiens, ou de pathologies familiales favorisant les cancers thyroïdiens.

La palpation cervicale doit préciser :

- la consistance et l'éventuelle dureté du nodule (évocateurs de malignité);
- la présence d'adénopathies satellites indolores, plus ou moins indurées, qui seront en faveur de la malignité.

Examens complémentaires:

L'examen initial clé devant un nodule thyroïdien est l'échographie thyroïdienne (*Figure 6*), réalisée par un opérateur entrainé, afin de préciser la localisation, la taille et les caractéristiques des nodules permettant de préciser leur risque échographique de malignité, exprimé selon le score Eu-TIRADS.

Les nodules seront représentés sur un schéma et numérotés pour faciliter le suivi ultérieur.

L'examen des aires ganglionnaires de la partie centrale du cou et des aires jugulocarotidiennes est systématique.

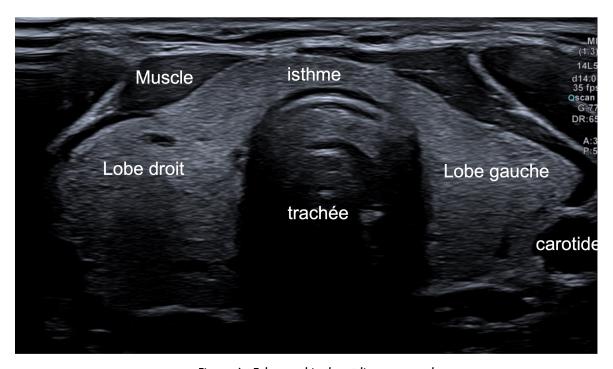


Figure 6 - Echographie thyroïdienne normale (Vue transversale).

Les critères échographiques de forte suspicion de malignité échographique, faisant classer le nodule Eu-TIRADS 5, score associé au risque de malignité maximal (*Figure 7A*) dès que l'un d'entre eux est présent, sont :

- la forte hypoéchogénicité;
- la présence de microcalcifications;
- la forme plus épaisse que large et/ou plus épaisse que haute;
- les bords irréguliers (lobulés, spiculés).

A l'opposé, les nodules liquidiens/kystiques (anéchogènes) sont bénins (soit un score Eu-TIRADS 2) (*Figure 7B*). Les nodules tissulaires iso- ou hyperéchogènes (soit un score Eu-TIRADS 3) (*Figure 7C*) ont une probabilité faible, voire très faible de malignité. Les nodules tissulaires modérément hypoéchogènes (soit un score Eu-TIRADS 4) (*Figure 7D*) ont une probabilité intermédiaire de malignité.

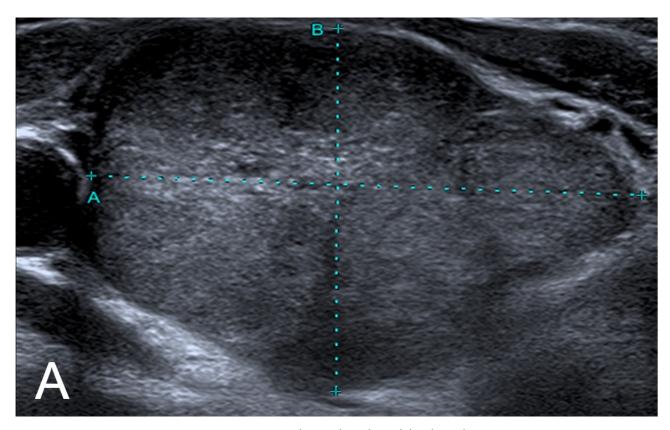


Figure 7A - Aspects échographies de nodules thyroïdiens
A: Eu-TIRADS 5 fortement hypoéchoéchogène par rapport au parenchyme thyroïdien, contours lobulés - suspect.

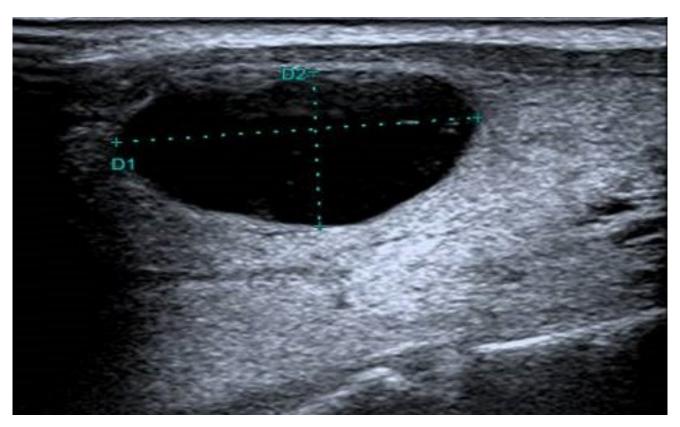


Figure 7B - Aspects échographies de nodules thyroïdiens B: Eu-TIRADS 2 anéchogène - bénin.



Figure 7C - Aspects échographies de nodules thyroïdiens C: Eu-TIRADS 3 isoéchogène par rapport au parenchyme thyroïdien – très probablement bénin.

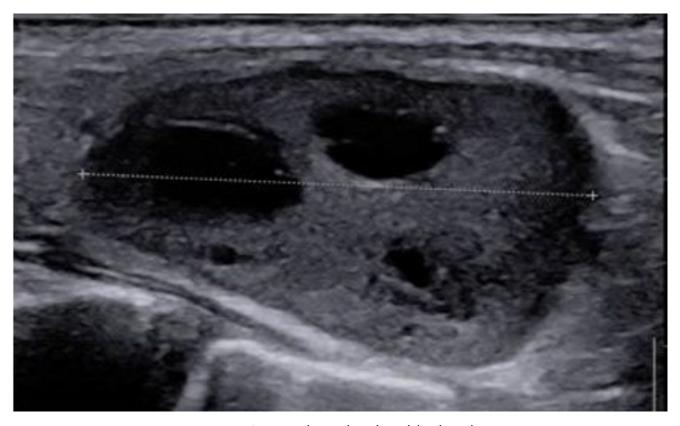


Figure 7D - Aspects échographies de nodules thyroïdiens
D: Eu-TIRADS 4 modérément hypoéchogène par rapport au parenchyme thyroïdien – probabilité intermédiaire de malignité.

Le dosage plasmatique de la TSH est systématique pour préciser le caractère sécrétant éventuel d'un ou de plusieurs nodules thyroïdiens (TSH basse).

La scintigraphie thyroïdienne ne sera envisagée qu'en cas de nodule(s) thyroïdien(s) associés à une TSH basse.

Le dosage de la calcitonine peut être envisagé dans le but de dépister précocement un cancer médullaire de la thyroïde (CMT). L'intérêt d'un dosage systématique de calcitonine devant tout nodule est controversé en raison de la faible fréquence des CMT et de la possibilité de faux positifs. Les recommandations actuelles (françaises et américaines) sont de le pratiquer systématiquement dans un contexte héréditaire connu de CMT, en cas de suspicion de malignité à la cytoponction et, de principe, avant toute chirurgie pour goitre ou nodule.

Le dosage de la thyroglobuline sérique n'a pas d'intérêt devant un goitre ou un nodule thyroïdien. Il ne permet pas de distinguer les nodules malins des nodules bénins.

SÉMIOLOGIE DE L'HYPOTHYROÏDIE

Définition:

L'hypothyroïdie primaire est le résultat d'une atteinte pathologique de la thyroïde (maladie de Hashimoto, thyroïdite, médicaments, surcharge iodée) alors que l'hypothyroïdie centrale ou secondaire traduit une atteinte pathologique hypophysaire (insuffisance antéhypophysaire) ou fonctionnelle (médicaments, situation de réanimation, dénutrition extrême), résultant toutes en une diminution de production et/ou de libération des hormones thyroïdiennes dans la circulation périphérique.

Il s'agit d'une pathologie relativement fréquente, notamment chez les femmes (7,5% des femmes ; 3% des hommes) et d'apparition progressive dans le temps.

Ces dernières années, la fréquence des dosages plasmatiques de TSH lors d'examen de routine a permis un dépistage plus fréquent des dysthyroïdies symptomatiques et asymptomatiques. Les hypothyroïdies profondes ou sévères sont devenues rares. Désormais, les hypothyroïdies sont généralement découvertes à un stade cliniquement asymptomatique ou paucisymptomatique.

Présentation clinique:

- Signes cliniques évocateurs d'hypothyroïdie : la symptomatologie clinique dépend de la profondeur et de l'ancienneté de l'hypothyroïdie. Les symptômes possibles sont très variables selon les individus et peu spécifiques. C'est l'association de plusieurs de ces symptômes qui doit faire éliminer/évoquer le diagnostic d'hypothyroïdie. Les signes cliniques possibles en cas d'hypothyroïdie profonde sont exposés ci-dessous, mais le tableau clinique complet n'est que rarement observé en pratique.
- Signes généraux avec un syndrome d'hypométabolisme :
 - une prise de poids, si elle est habituelle, est modérée et contraste avec un certain degré d'inappétence;
 - une asthénie physique et psycho-intellectuelle est fréquente avec un risque de syndrome dépressif tandis qu'un ralentissement idéomoteur et des troubles de la mémoire sont possibles mais plus rares de nos jours;
 - une frilosité acquise;

- une constipation acquise ou un ralentissement du transit inhabituel;
- une hypothermie est possible en cas d'hypothyroïdie très sévère.

• Signes cutanéo-muqueux :

- une peau froide, sèche, d'une pâleur jaunâtre;
- une diminution de la transpiration;
- les cheveux sont secs, cassants et les ongles striés et fragiles;
- une dépilation de la queue des sourcils, voire de la pilosité sexuelle (axillaire et pubienne) dans les atteintes extrêmement sévères (rarissimes);
- une infiltration cutanéo-muqueuse est possible avec une peau épaissie, une infiltration des paupières (œdème péri-orbitaire le matin au réveil), des creux sus-claviculaires, de l'ensemble du visage qui s'arrondit avec un « faciès lunaire », de la face dorsale des mains (risque de canal carpien) et des pieds. Ce myxœdème peut rarement s'étendre aux viscères : voix rauque ou changement de voix (atteinte laryngée), macroglossie, ronflements nocturnes, hypoacousie (par atteinte des trompes d'Eustache).

• Signes neuro-musculaires:

- un enraidissement musculaire, des crampes et des myalgies sont possibles;
- des myopathies proximales prédominant au niveau des quadriceps sont rarement décrites;
- des tendinites, des arthralgies, des neuropathies périphériques ont également été observées dans des formes sévères;
- un syndrome confusionnel ou un tableau de démence sont possibles chez les sujets âgés.

• Signes cardiaques:

une bradycardie est rare mais possible dans les formes sévères avec une diminution de la force contractile (diminution de l'action chronotrope et inotrope des hormones thyroïdiennes);

- des épanchements péricardiques, des insuffisances cardiaques et des cardiomégalies ont également été décrites dans les formes historiques graves avec, à l'ECG, un aspect de microvoltage diffus et un aplatissement des ondes T;
- l'insuffisance coronarienne, souvent latente et initialement asymptomatique, est favorisée par l'hypercholestérolémie induite par l'hypothyroïdie. Elle peut être démasquée lors de l'introduction du traitement par hormones thyroïdiennes et justifie une introduction progressive du traitement substitutif chez les patients très âgés ou coronariens déjà connus.
- Signes endocriniens rarement décrits : une galactorrhée liée à une hyperprolactinémie modérée, des troubles des règles (oligoménorrhée, ménorragies et anovulation) et de la libido sont possibles dans les hypothyroïdies sévères.

• Formes cliniques particulières:

- <u>Coma myxoedémateux</u>: complication exceptionnelle d'une hypothyroïdie très profonde et ancienne, avec un facteur déclenchant, à évoquer devant un coma calme, hypotonique, hypothermique, avec hypotension artérielle, bradycardie, ROT lents et décomposés et devant une hyponatrémie de dilution. Cette forme clinique a un pronostic sévère.
- <u>Chez l'enfant</u>: l'hypothyroïdie primaire acquise est rare et comprend un ralentissement plus ou moins profond de la croissance staturale en l'absence de traitement.
- Chez le sujet âgé: il est recommandé d'éliminer une hypothyroïdie devant une hypercholestérolémie, l'apparition d'une frilosité, l'apparition d'une lenteur d'idéation, un syndrome dépressif, une démence, une décompensation cardiaque/coronarienne ou une constipation inhabituelle.

• Conduite de l'examen physique:

L'examen clinique dans le cadre d'une hypothyroïdie comprend la palpation de la thyroïde, qui peut être:

- augmentée de volume (maladie de Hashimoto),

- de taille normale,
- ou atrophique (thyroïdite chronique auto-immune).

Elle est souvent ferme et hétérogène.

La palpation permet de vérifier qu'il n'y a pas de nodules thyroïdiens associés à l'hypothyroïdie (association non obligatoire).

Sémiologie biologique:

En cas d'hypothyroïdie périphérique avérée, les anomalies biologiques suivantes peuvent être présentes :

- apparition d'une hypercholestérolémie (prédominant sur le LDL cholestérol),
- dans les formes sévères (rares), on pourra observer une insuffisance rénale possible, une hyponatrémie de dilution, une anémie (généralement normochrome normocytaire), ainsi qu'une augmentation des enzymes musculaires (CPK) voire des ASAT.

Le diagnostic d'hypothyroïdie primaire repose sur la seule mesure du taux de TSH plasmatique qui s'élève compte tenu de la levée du rétrocontrôle négatif normalement exercé par les hormones thyroïdiennes. Les normales de TSH sont généralement comprises entre 0,4 et 4 mU/L. Il est habituellement recommandé de contrôler une valeur anormale de TSH à 6 ou 8 semaines du premier dosage, car une normalisation spontanée est fréquente, en particulier lorsque la TSH est modérément élevée (entre 0.4 et 10 mU/L). En cas de TSH très élevée et/ou chez un patient symptomatique, ce dosage doit être contrôlé plus précocement.

La mesure des concentrations plasmatiques de la T4 libre (T4L) évalue la profondeur de l'hypothyroïdie et permet d'éliminer certaines étiologies (médicamenteuses, origine centrale hypophysaire). Le dosage de la T3 libre (T3L) n'est pas utile en raison de sa faible sensibilité et faible spécificité. Chez les patients présentant une maladie aiguë ou chronique sévère, un syndrome de basse T3L est souvent observé en lien avec un stress somatique et sans lien avec un dysfonctionnement thyroïdien.

Il existe 2 catégories d'hypothyroïdies périphériques selon la présence de symptômes et l'intensité des anomalies biologiques :

- *Hypothyroïdie avérée patente*: en cas d'augmentation de la concentration de TSH (généralement > 10 mU/L) associée à une diminution de T4L plasmatique. Les patients présentent généralement des symptômes d'intensité variable.
- *Hypothyroïdie infraclinique (ou fruste) :* en cas d'augmentation modérée de la TSH entre 4 et 10 mU/L, confirmée sur 2 prélèvements, associée à une concentration normale de T4L. Les patients ne présentent pas ou peu de symptômes (forme paucisymptomatique).

Dans le cadre du bilan étiologique de l'hypothyroïdie primaire/périphérique, outre la recherche de médicaments favorisants (amiodarone, certains anti-cancéreux, interféron, lithium), le dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) peut être utile pour identifier une origine auto-immune thyroïdienne (maladie de Hashimoto). Si les anticorps anti-TPO sont élevés, le diagnostic de maladie de Hashimoto est retenu et il n'y a pas lieu de répéter le dosage.

Explorations d'imagerie:

L'échographie thyroïdienne n'est pas indispensable au diagnostic étiologique et à la prise en charge d'une hypothyroïdie. Elle peut s'avérer utile lorsque l'hypothyroïdie est associée à un goitre ou lorsque la palpation identifie des nodules.

La scintigraphie thyroïdienne est un examen totalement inutile devant une hypothyroïdie et ne doit pas être prescrite.

Cas particulier de l'hypothyroïdie secondaire (ou centrale) ou insuffisance thyréotrope :

L'hypothyroïdie centrale, ou insuffisance thyréotrope, est beaucoup plus rare que l'hypothyroïdie périphérique/primaire. Elle résulte d'une sécrétion insuffisante d'hormones thyroïdiennes secondaire à une anomalie quantitative et qualitative de la sécrétion de TSH, avec une glande thyroïde normale. Elle peut résulter de différents mécanismes physiopathologiques selon l'étiologie : les causes congénitales et les causes acquises (dysfonction antéhypophysaire ou dysfonction hypothalamique).

Les signes cliniques sont comparables à ceux de l'hypothyroïdie périphérique, souvent moins symptomatiques (persistance possible d'une sécrétion à minima des hormones thyroïdiennes) et peu spécifiques. Des signes cliniques évocateurs d'autres insuffisances antéhypophysaires co-existent souvent (insuffisance corticotrope, gonadotrope, somatotrope).

La TSH est souvent normale. Le diagnostic biologique est évoqué devant une diminution de la T4L sans augmentation en regard de la TSH, ce qui témoigne de la perte du rétrocontrôle habituel hypothalamo-hypophysaire, et donc d'une anomalie de sécrétion hypophysaire de la TSH qui est alors inadaptée/insuffisante.

Le diagnostic est difficile à évoquer car les symptômes cliniques sont peu spécifiques et la TSH normale. C'est le dosage de la T4L et le contexte (pathologie hypophysaire par exemple, chirurgie ou radiothérapie hypophysaire, rétinoïdes, mitotane) qui permet le diagnostic. Les causes d'hypothyroïdie centrale ou insuffisance thyréotrope seront abordées dans le chapitre sur les pathologies hypophysaires.

SÉMIOLOGIE DE L'HYPERTHYROÏDIE

Définitions:

L'hyperthyroïdie correspond à une **augmentation de la synthèse et de la sécrétion** d'hormones thyroïdiennes et peut résulter d'une maladie thyroïdienne (maladie de Basedow par exemple) ou beaucoup plus rarement d'une augmentation de sécrétion de la TSH (adénome thyréotrope).

La thyrotoxicose correspond à l'ensemble des manifestations cliniques résultant d'une **augmentation des concentrations plasmatiques** d'hormones thyroïdiennes, quelle qu'en soit la cause (ce qui inclut l'hyperthyroïdie, les thyroïdites, les médicaments, la prise cachée d'hormones thyroïdiennes).

Ainsi, toutes les thyrotoxicoses (= état clinique liée à un excès d'hormones thyroïdiennes circulantes) ne sont pas liées à une hyperthyroïdie (= une cause fréquente de thyrotoxicose par augmentation de synthèse des hormones thyroïdiennes).

<u>Diagnostic clinique de la thyrotoxicose :</u>

Sa traduction clinique associe de nombreux signes et symptômes variables selon les patients et selon les concentrations d'hormones thyroïdiennes périphériques :

- une tachycardie constante ou de repos et une augmentation du volume systolique.
 A un stade plus avancé, peut apparaître une fibrillation auriculaire;
- une thermophobie;
- une vasodilatation périphérique avec une peau chaude et moite;
- une hypersudation et une polydipsie consécutive;
- un amaigrissement, contrastant avec une polyphagie;
- une fonte musculaire, prédominant aux racines des membres;
- un tremblement des extrémités (potentialisation de l'effet des catécholamines sur les tissus périphériques);
- des troubles neuropsychiques à type de labilité psycho-affective, irritabilité et insomnie;
- l'apparition d'une diarrhée (diarrhée motrice), d'une accélération du transit ou la disparition d'une constipation antérieure;
- une oligoménorrhée ou une aménorrhée sont possibles chez les femmes, et une gynécomastie est possible chez les hommes (1/3 des hyperthyroïdies masculines)

• Complications possibles:

- <u>La cardiothyréose</u>, qui apparaît en cas d'affection cardiaque sous-jacente ou chez le sujet âgé, se manifeste le plus fréquemment par un trouble du rythme supra-ventriculaire (fibrillation auriculaire), au risque thromboembolique non négligeable (15% des cas), et par une insuffisance cardiaque, survenant parfois même sur cœur sain. Elle peut être révélatrice de l'hyperthyroïdie notamment chez le sujet âgé.
- La crise aiguë thyréotoxique, qui résulte de la décompensation d'une thyrotoxicose le plus souvent méconnue ou insuffisamment traitée. Elle inclut une tachyarythmie, de la fièvre, une déshydratation, des signes neuropsychiques initialement à type d'agitation puis d'obnubilation, voire un coma.

• Formes cliniques particulières:

- <u>Chez l'enfant</u>: des troubles du comportement ou de la concentration, une tachycardie, une accélération de la vitesse de croissance et une avance de maturation osseuse sont possibles.
- <u>Chez le sujet âgé:</u> une anorexie, une apathie, une dépression ou des troubles cognitifs peuvent être au premier plan, de même qu'une faiblesse musculaire inhabituelle avec un risque de chute.
- <u>Chez la femme enceinte:</u> des signes cliniques évocateurs de thyrotoxicose, associés à une absence de prise de poids doivent faire éliminer une hyperthyroïdie (risque de fausses couches, pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin, prématurité). Les vomissements à répétition de début de grossesse peuvent être liés à une hyperthyroïdie.

Au final, certains symptômes sont plus spécifiques que d'autres comme la tachycardie, la perte de poids malgré un appétit conservé et le tremblement fin des extrémités. Il est important de retenir que la présence d'un goitre n'est pas obligatoire en cas de thyrotoxicose mais peut être un élément d'orientation étiologique (goitre nodulaire ou Basedow).

Certaines caractéristiques séméiologiques orienteront vers une étiologie particulière de thyrotoxicose :

• *Maladie de Basedow* :

- La présence d'une orbitopathie (*Figure 8*) orientera vers une maladie de Basedow (cf .chapitre dédié). Il ne faut pas hésiter à demander à la patiente des photographies antérieures pour évaluer l'état ophtalmologique;
- La présence d'un goitre homogène diffus souple et vasculaire (thrill ou frémissement à la palpation, souffle à l'auscultation) orientera également vers une maladie de Basedow;
- Le myxoedème prétibial décrit historiquement dans les maladies autoimmunes thyroïdiennes est devenu exceptionnel;
- La présence d'antécédents personnels ou familiaux de maladie autoimmune thyroïdienne (Basedow, Hashimoto) ou autres (vitiligo...).

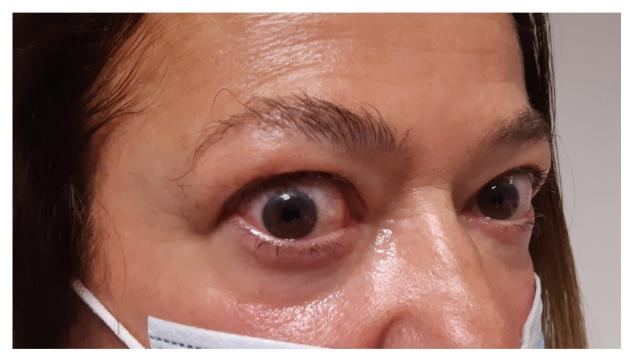


Figure 8 - Orbitopathie Basedowienne

- <u>Thyrotoxicose iatrogène</u>: l'interrogatoire systématique peut révéler l'existence de prises médicamenteuses potentiellement responsables de thyrotoxicose (amiodarone, immunothérapie, produits de contraste iodés, lithium).
- Nodule toxique ou goitre multinodulaire toxique : la palpation d'un ou plusieurs nodules orientera vers le diagnostic de nodule "toxique" ou de goitre multinodulaire "toxique" (c'est à dire responsable d'une sécrétion supra-physiologique d'hormones thyroïdiennes).
- Thyroïdite subaiguë de De Quervain : devant un goitre douloureux associé à un épisode viral ORL récent.
- <u>Thyrotoxicose gestationnelle transitoire</u>: à évoquer durant le premier trimestre de grossesse, après avoir éliminé une maladie de Basedow, devant notamment des vomissements incoercibles.

<u>Sémiologie biologique :</u>

En cas d'hyperthyroïdie périphérique avérée, le retentissement biologique est souvent modéré avec parfois :

- une diminution du cholestérol total et de la fraction LDL;

- une relative leuconeutropénie (en l'absence de tout traitement);
- une tendance à l'hypercalcémie modérée et à la microcytose est possible;
- une augmentation des phosphatases alcalines et des gammaGT est fréquente ; une cytolyse modérée est également possible;
- une majoration de l'hyperglycémie est possible (augmentation de la production hépatique de glucose).

Le diagnostic d'hyperthyroïdie primaire repose sur la seule mesure du taux de TSH plasmatique qui diminue en réponse à une augmentation des hormones thyroïdiennes circulantes. Les normes de TSH sont généralement comprises entre 0,4 et 4 mU/L.

- *En cas de TSH modérément diminuée* (entre 0.1 et 0.4 mU/L), ce dosage anormal doit être confirmé par un second prélèvement à 6 semaines d'intervalle;
- En cas de TSH indosable et/ou chez un patient très symptomatique, il est possible de doser d'emblée la TSH avec la T4L et la T3L afin de proposer un traitement sans délai.

La mesure des concentrations plasmatiques de T4L évalue la sévérité de l'hyperthyroïdie et représente un dosage de seconde intention, sauf en cas de symptômes cliniques très évocateurs de thyrotoxicose, auquel cas un dosage de T5H et T4L peut être prescrit d'emblée. Le dosage de T3L est réalisé en cas de T5H effondrée avec une T4L normale.

Il existe 2 catégories d'hyperthyroïdies périphériques :

- *Hyperthyroïdie avérée* : en cas de TSH diminuée avec des hormones thyroïdiennes élevées ; elle est souvent associée à des symptômes cliniques d'intensité variable.
- *Hyperthyroïdie infraclinique (ou fruste)*: dans ce cas, la TSH est basse avec des hormones thyroïdiennes normales; elle est souvent peu symptomatique voire totalement asymptomatique.

Dans le cadre du bilan étiologique de l'hyperthyroïdie primaire/périphérique, le dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH permet de confirmer le diagnostic de maladie de Basedow. La iodurée des 24 heures n'est habituellement pas utile à réaliser.

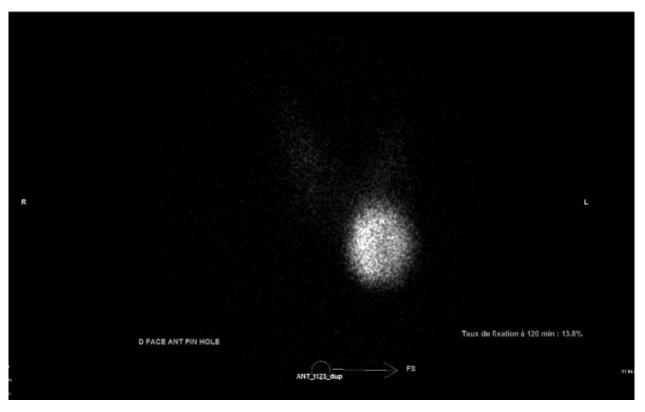


Figure 9A - Scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123 montrant un nodule toxique

La fixation de l'iode 123 est concentrée sur le nodule hyperfonctionnel. Le nodule éteint le reste du parenchyme thyroïdien adjacent qui est mis au repos et ne synthétise plus d'hormones thyroïdiennes. Le nodule est dit « extinctif ».

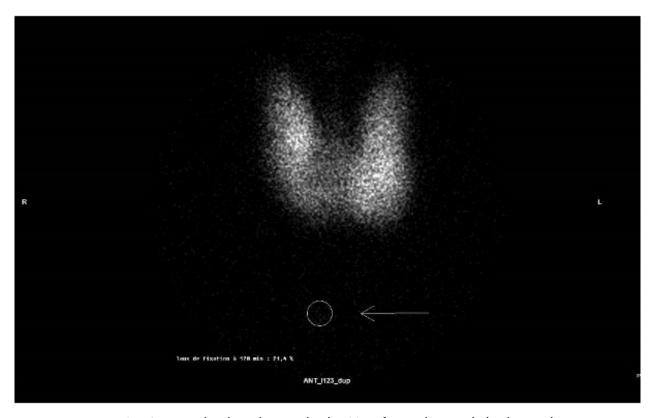


Figure 9B - Scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123 en faveur d'une maladie de Basedow

La fixation de l'iode 123 est diffuse dans l'ensemble du parenchyme thyroïdien, en rapport avec l'activation diffuse de la glande par la fixation des anticorps anti-récepteurs de la TSH sur le récepteur de la TSH à la surface des cellules thyroïdiennes épithéliales.

Explorations d'imagerie:

Lorsque les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont positifs, l'échographie thyroïdienne n'est pas obligatoire pour le diagnostic de maladie de Basedow. En revanche, lorsque les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont négatifs ou en cas de goitre nodulaire à la palpation, l'échographie thyroïdienne permet de rechercher la cause de l'hyperthyroïdie:

- en cas de maladie de Basedow, elle montre un parenchyme hétérogène hypervascularisé;
- en cas de goitre nodulaire toxique, elle permet de caractériser les nodules et de vérifier l'absence de nodule suspect de cancer (association fortuite).

La réalisation d'une *scintigraphie thyroïdienne* ne fait pas partie du bilan de première intention. Elle est utile en seconde intention, dans les indications suivantes:

- en cas d'hyperthyroïdie associée à un goitre nodulaire : elle montre une fixation nodulaire du traceur (*Figure 9A*);
- lorsque les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont négatifs : elle montre une fixation intense de tout le parenchyme thyroïdien en cas de maladie de Basedow (*Figure 9B*) ou, au contraire, une hypofixation globale en cas de thyroidite médicamenteuse ou d'autre étiologie.

Au total, en cas d'hyperthyroïdie confirmée associée à des anticorps anti-récepteurs de la TSH négatifs ou en cas de goitre nodulaire, l'échographie thyroïdienne et la scintigraphie thyroïdienne permettent d'orienter le diagnostic étiologique de l'hyperthyroïdie.

Cas particulier de l'hyperthyroïdie secondaire (ou centrale):

Il existe une cause rare d'hyperthyroïdie dite centrale, liée à une sécrétion excessive de TSH par l'hypophyse, induite soit par un adénome thyréotrope. Le diagnostic clinico-biologique est difficile à évoquer et les causes d'hyperthyroïdie centrale seront abordées dans le chapitre sur les pathologies hypophysaires.

SÉMIOLOGIE CLINIQUE DE L'OPHTALMOPATHIE BASEDOWIENNE

La maladie de Basedow est une forme d'hyperthyroïdie, induite par la production d'autoanticorps anti-récepteurs de la TSH stimulant la synthèse et la sécrétion d'hormones thyroïdiennes.

Elle représente la principale cause d'hyperthyroïdie et se caractérise par l'association d'un syndrome de thyrotoxicose (précédemment décrit) associé à une hypertrophie diffuse et homogène de la thyroïde et, dans la moitié des cas, à une ophtalmopathie Basedowienne parfois cliniquement latente, à rechercher systématiquement.

L'ophtalmopathie Basedowienne découle de l'augmentation du volume des tissus de l'orbite (hypertrophie des muscles oculomoteurs et prolifération des tissus graisseux et conjonctifs rétro orbitaires). Elle serait liée à la présence de récepteurs à la TSH au niveau orbitaire.

Elle résulte de l'auto-immunité thyroïdienne et non pas de l'hyperthyroïdie. Le tabagisme actif représente le principal facteur de risque de survenue et d'aggravation de l'ophtalmopathie Basedowienne, justifiant un sevrage tabagique immédiat chez les patients avec une maladie de Basedow.

Souvent l'orbitopathie évolue durant une première phase dite « active » de durée variable (6 à 18 mois) (*Figure 8*) ; puis vers une phase séquellaire de durée variable, parfois prolongée voire définitive.

Elle est mineure chez 60 à 70% des patients mais des formes sévères existent chez 5% des patients.

L'orbitopathie est généralement diagnostiquée pendant la phase d'hyperthyroïdie ou après le traitement de celle-ci, mais elle peut aussi plus rarement la précéder.

La sémiologie clinique de l'ophtalmopathie Basedowienne peut associer :

• **une exophtalmie** (protrusion des globes oculaires) qui est souvent bilatérale, asymétrique et d'intensité variable;

- une atteinte inflammatoire des tissus mous de la région orbitaire : œdème palpébral ou inflammation cornéenne (chemosis ou œdème de la conjonctive), avec rougeur conjonctivale, larmoiement, douleur, inconfort, sensation de brulures oculaire;
- une atteinte palpébrale, en lien avec une rétraction de la paupière supérieure et un élargissement de la fente palpébrale. Une rareté du clignement, une difficulté de l'eversion de la paupière supérieure et une asynergie oculo-palpébrale lors du regard vers le bas sont possibles de même qu'un œdème palpébral et une rougeur palpébrale;
- **une atteinte cornéenne :** l'irritation de la cornée est source de sensation de corps étranger et de larmoiement. Le risque évolutif est l'ulcération et la kératite;
- une atteinte musculaire avec apparition de troubles oculo-moteurs liés à une myopathie, avec une augmentation de leur volume et une perte de leur élasticité par fibrose musculaire pouvant entraîner une diplopie verticale ou oblique;
- à un stade avancé, la compression du nerf optique par l'hypertrophie des muscles du cône orbitaire, peut apparaître, entrainant d'abord une altération de la vision des couleurs, puis une réduction du champ visuel et au maximum une diminution de l'acuité visuelle.

Il existe un *score d'activité clinique* (SAC) pour mesurer l'activité de l'orbitopathie Basedowienne et son évolution.

L'importance de la symptomatologie clinique peut nécessiter la réalisation d'examens complémentaires : champ visuel, évaluation de l'acuité visuelle, scanner orbitaire sans injection ou IRM orbitaire.



PARATHYROÏDES & DYSCALCÉMIES

INTRODUCTION

Embryologie:

Les glandes parathyroïdes sont d'origine endodermique et dérivent de la 3^{ème} poche branchiale pour les parathyroïdes inférieures (P3) et le thymus, et de la 4^{ème} poche pour la parathyroïde supérieure (P4) (*Figure 10*).

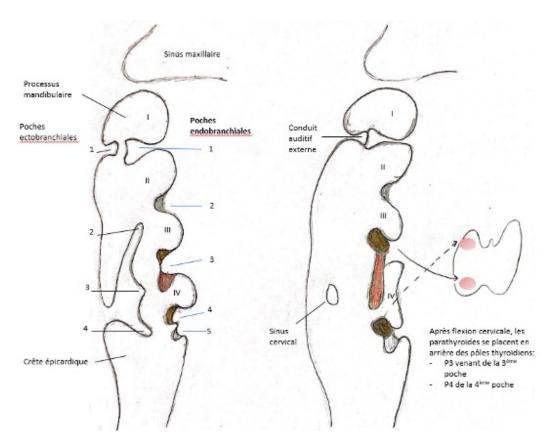


Figure 10 - Embryologie des parathyroïdes

Migration des parathyroïdes à partir des 3ème et 4ème poches endobranchiales lors de la flexion cervicale.

Anatomie:

Les parathyroïdes sont de forme allongée, de couleur brun chamois et bien différenciées de la glande thyroïde de couleur rose violacée. Elles mesurent environ 4 à 6 mm de long, 2 à 4mm de large et 0,5 à 2 mm d'épaisseur. Elles pèsent environ 40 mg.

Dans 80% des cas, il y a 4 parathyroïdes (2 inférieures et 2 supérieures), accolées à la face postérieure des pôles thyroïdiens :

- P3 est à la paroi postérieure du pôle inférieur du lobe thyroïdien, en dehors du récurrent et au-dessous de la bifurcation de l'artère thyroïdienne inférieure, mais elle peut être dans le médiastin supérieur (40% des cas);
- P4 est derrière le pôle supérieur du lobe thyroïdien, à la hauteur du cartilage cricoïde et peut se placer en arrière du récurrent, au contact de l'œsophage ou dans le médiastin antérieur.

Les parathyroïdes sont extracapsulaires donc clivables de la capsule thyroïdienne. Chaque parathyroïde est vascularisée par une artère unique et terminale : l'artère thyroïdienne inférieure pour P3 et aussi P4 (dans 88% des cas et dans 10% par l'artère thyroïdienne supérieure).

<u>Histologie:</u>

Les cellules qui prédominent sont les cellules principales, riches en adipocytes. Les cellules oxyphiles sont rares (4 à 5% chez le sujet âgé) et peu riches en adipocytes. Avec l'âge, les cellules principales se regroupent en travées irrégulières.

<u>Anatomie pathologique:</u>

On différencie:

• *l'adénome*, qui est une tumeur unique ovalaire, encapsulée, bi ou polylobée, de couleur brun orangé, constituée de cellules principales associées à des cellules oxyphiles et appelé adénome oncocytaire si celles-ci prédominent. Les cellules principales sont de grande taille, avec des noyaux volumineux irréguliers sans adipocytes. L'architecture peut être folliculaire ou nodulaire. Les adénomes à cellules claires sont rares;

- *l'hyperplasie primitive* qui concerne les quatre parathyroïdes de façon plus ou moins symétriques. On distingue 2 formes :
 - → *l'hyperplasie à cellules claires* (décrite en 1943 par Albright): les 4 glandes sont de couleur chocolat, volumineuses, irrégulières, majoritairement constituées de cellules hyperclaires à cytoplasme vide ou vacuolaire sans adipocytes.
 - → *l'hyperplasie à cellules principales*, plus fréquente (décrite en 1958 par Cope et Carpenter) avec des glandes asymétriques, régulières, de couleur brun rouge avec parfois des zones nodulaires ou kystiques, oncocytaires et la persistance d'îlots d'adipocytes.
- *le cancer parathyroïdien*, qui est rare: la tumeur est dure, de couleur blanc grisâtre, adhérente à la thyroïde, infiltrant les structures avoisinantes (œsophage, récurent...) avec des adénopathies satellites métastatiques en histologie et confirmant la malignité.

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

Bilan du calcium:

La grande majorité du calcium est contenu au niveau de l'os et la faible partie restante (1%) est contenue au niveau du liquide extra-cellulaire. Le remodelage osseux entraîne un flux de calcium équilibré entre la résorption osseuse et la minéralisation.

En situation normale, la quantité de calcium absorbée au niveau digestif est éliminée au niveau rénal permettant de maintenir un bilan du calcium nul (*Figure 11*). Cependant, quand les apports calciques sont insuffisants (< 600mg/jour chez l'adulte) ou en cas d'altération de l'absorption intestinale, le bilan calcique devient négatif.

<u>Calcémie corrigée :</u>

La calcémie totale comprend deux fractions principales :

- une fraction ionisée ou libre (50%) qui bénéficie de mécanisme de régulation;
- une fraction liée à l'albumine (50%);

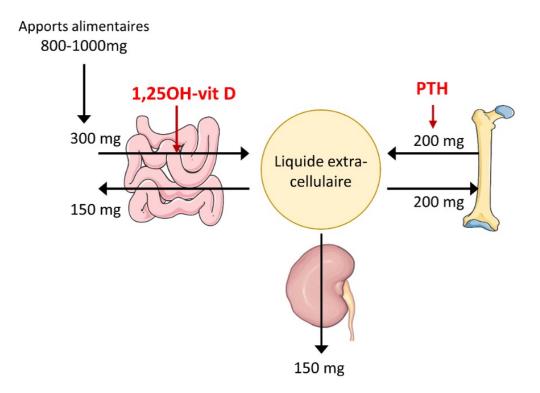


Figure 11 - Bilan du calcium

La parathormone stimule la résorption osseuse. En condition normale, le remodelage osseux entraîne un flux de calcium équilibré entre la résorption osseuse et la minéralisation : il n'existe donc pas de flux net de calcium entre le liquide extracellulaire. Sur les 800 à 1000 mg d'apport de calcium recommandés par jour pour un adulte, seuls 30 à 35% sont absorbés au niveau de l'intestin grêle par voie paracellulaire (mécanisme passif) et voie transcellulaire (mécanisme actif), ce dernier étant stimulé par la 1,25 dihydroxyvitamine D. Compte-tenu d'un passage d'environ 150 mg de calcium du liquide extracellulaire vers la lumière intestinale, c'est finalement un flux net de 150 mg qui est absorbé. Le rein adapte son excrétion urinaire de calcium à ce flux net et le bilan du calcium est ainsi nul.

- (et une petite fraction du calcium lié aux anions qui dépend du PH).

Le calcium ionisé constitue le calcium ultrafiltrable.

En situation normale, la calcémie totale est comprise entre 2,20 et 2,60 mmol/L et reflète une concentration de calcium ionisée comprise entre 1,15 et 1,30 mmol/L.

En cas d'anomalie de la concentration de l'albumine, le calcium total peut ne pas être un bon reflet du calcium ionisé : si les concentrations en albumine diminue, alors le calcium total diminue et sous-estime les concentrations de calcium ionisé. La mesure du calcium ionisé n'étant pas toujours disponible partout, et étant soumise à des variations techniques, il est possible alors d'interpréter la calcémie en regard des concentrations d'albumine en calculant un taux de calcémie corrigée :

Calcémie corrigée (mg/L) = Calcémie mesurée (mg/L) + [40 – albuminémie (g/L)]

Calcémie corrigée (mmol/L) = Calcémie mesurée (mmol/L) + $(0,025 \times [40 - albuminémie (g/L)])$

Pour comprendre le facteur 0,025, il faut savoir que 1 mmol/L de calcium = 40 mg/L donc la calcémie en mmol/L = calcémie en mg/L x 0,025 (1/40).

Régulation de la calcémie :

La calcémie est régulée par deux principales hormones :

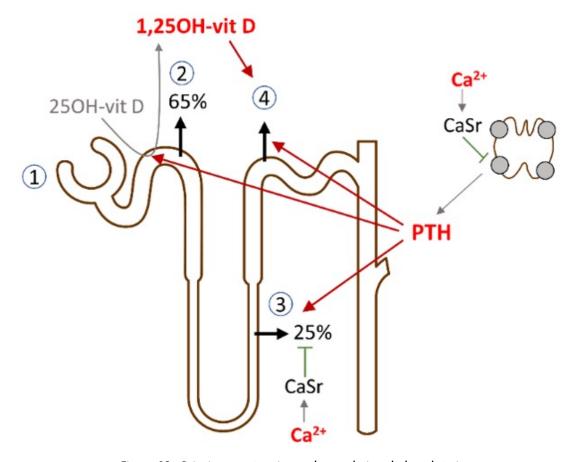


Figure 12 - Principaux mécanismes de régulation de la calcémie

La sécrétion de PTH est régulée par le calcium via son récepteur, le Calcium Sensing receptor (CaSr).

- 1) Le calcium ionisé est filtré au niveau du glomérule rénal.
- 2) Au niveau du tube contourné proximal, il existe une réabsorption de 65% de calcium filtré. Par ailleurs, la transformation sous l'action de la PTH de la 25 vitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D, la vitamine active, se fait à ce niveau.
- 3) Au niveau de la branche ascendante de Henlé, 25% du calcium sont réabsorbés. Cette réabsorption est régulée par la PTH et le calcium lui-même via le CaSr.
- 4) Au niveau du tube contourné distal, une réabsorption complémentaire de calcium sous l'action de la PTH peut avoir lieu.

- *la parathormone* (PTH) : au niveau rénal, elle stimule la réabsorption de calcium. Au niveau osseux, elle active les ostéocytes qui permettent une libération rapide de calcium. La PTH stimule aussi au niveau rénal l'hydroxylation de la 25 hydroxyvitamine D en 1,25 dihydroxy-vitamine D (calcitriol) qui est la forme active (*Figure 11*) (*Figure 12*);
- *la 1,25 dihydroxy-vitamine D* stimule l'absorption digestive active de calcium ainsi que la réabsorption rénale de calcium au niveau du tube contourné distal (*Figure 11*) (*Figure 12*).

Enfin d'autres paramètres participent à la régulation de la calcémie :

- *le volume extra-cellulaire et le pH* : une diminution du volume extra-cellulaire ou une alcalose vont stimuler la réabsorption rénale de calcium;
- la calcémie elle-même: la calcémie active son récepteur, le Calcium Sensing receptor (CaSr). Le CaSr est exprimé au niveau de la parathyroïde et son inhibition en cas de baisse des taux de calcium permet la sécrétion de PTH. Il est aussi exprimé au niveau de la branche ascendante de Henlé et, en cas de baisse du calcium, son inhibition stimule la réabsorption de calcium et diminue la calciurie (*Figure 11*).

HYPERCALCÉMIE

Signes cliniques des hypercalcémies :

Le seuil de calcémie totale habituellement retenu pour parler d'hypercalcémie est 2,60 mmol/L(104 mg/L). On parlera aussi d'hypercalcémie pour un calcium ionisé supérieur à 1,30 mmol/L.

Les manifestations cliniques vont dépendre de la *rapidité d'installation* de l'hypercalcémie et de sa *sévérité* :

- les hypercalcémies modérées (>2,60 et <3,00 mmol/L), d'installation progressive et d'évolution chronique, sont souvent asymptomatiques. La majorité de ces hypercalcémies sont de découverte fortuite;

- les hypercalcémies plus importantes (>3,00 et <3,50 mmol/L), quand elles sont chroniques, sont souvent responsables de manifestations cliniques modérées résumées dans le *Tableau 1*. Ces manifestations sont indépendantes de l'étiologie de l'hypercalcémie. Elles seront plus sévères si l'hypercalcémie s'est installée rapidement;
- les hypercalcémies massives (>3,50 mmol/L) sont responsables de symptômes encore plus marqués. En cas d'installation rapide, on parlera de crise aiguë hypercalcémique ou d'hypercalcémie maligne. Il pourra alors être observé des manifestations cliniques pouvant engager le pronostic vital (*Tableau 1*).

Tableau 1 - Signes cliniques des hypercalcémies		
Signes cliniques	Hypercalcémies chroniques importantes	Hypercalcémies aiguës
Généraux	Asthénie, anorexie, amaigrissement	Déshydratation, fièvre
Digestifs	Constipation, épigastralgies, douleurs abdominales, nausées, vomissements	Pancréatite aiguë
Neuropsychiques	Céphalées, syndrome dépressif, troubles mnésiques ou de l'idéation (éventuellement aggravation d'un trouble psychique préexistant)	Agitation, confusion, délire ou épisodes hallucinatoires, convulsions, coma
Rénaux	Polyurie osmotique et polydipsie compensatrice	Déshydratation extra cellulaire, insuffisance rénale fonctionnelle
Cardiovasculaires	Tachycardie sinusale, hypertension artérielle	Mort subite par fibrillation ventriculaire Troubles du rythme: tachycardie ou bradycardie sévère
ECG	Raccourcissement et sous-décalage du segment ST Raccourcissement de l'espace QT	Troubles du rythme ventriculaire: extrasystole, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire Bloc atrioventriculaire

Sémiologie de l'hyperparathyroïdie primaire (ou primitive):

• Mécanismes:

L'hypercalcémie survient lorsque le bilan du calcium devient positif. Elle peut-être en lien avec :

- une perte osseuse de calcium,
- une entrée digestive de calcium augmentée,
- une diminution des sorties rénales de calcium.

Ces mécanismes peuvent être intriqués en fonction de l'étiologie.

La cause la plus fréquente de l'hypercalcémie est l'hyperparathyroïdie primaire (ou primitive). Elle est causée par un excès de production de parathormone en lien avec un adénome parathyroïdien (tumeur bénigne, les lésions malignes étant très rares) ou une hyperplasie des glandes parathyroïdiennes.

L'hyperparathyroïdie entraîne (Figure 13):

- une anomalie du remodelage osseux avec une déminéralisation osseuse et donc une perte osseuse de calcium;
- une augmentation de la production de 1,25 dihydroxy-vitamine D par le rein qui va ainsi augmenter l'absorption digestive de calcium.

Au niveau rénal, l'hyperparathyroïdie va stimuler la réabsorption rénale de calcium. Il existe néanmoins une hypercalciurie en raison d'une augmentation de la charge filtrée de calcium et de capacités de réabsorption limitées : l'excès de calcium est aussi éliminé dans les urines.

• Signes cliniques:

Les signes cliniques spécifiques de l'hyperparathyroïdie primaire sont en lien avec les complications qu'elle peut induire :

- au niveau osseux :
 - <u>ostéoporose</u> : douleurs osseuses liées à fractures spontanées, diminution de taille liée à des tassements vertébraux et l'apparition d'une cyphose;

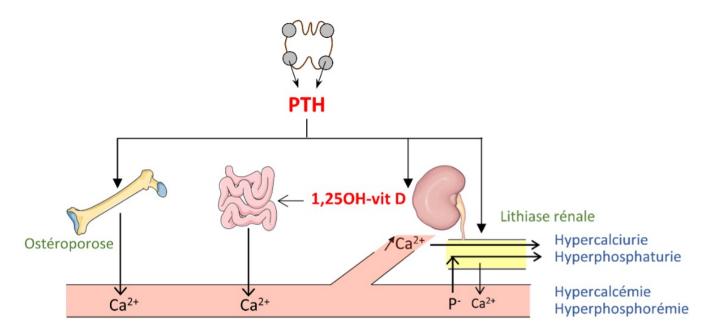


Figure 13 - Mécanismes physiopathologiques de l'hyperparathyroïdie primaire

L'excès de production de PTH conduit à une déminéralisation osseuse conduisant à de l'ostéoporose et une libération de calcium contribuant à l'hypercalcémie.

Au niveau rénal, il existe une augmentation de la production de vitamine D active, la 1,25-dihydroxyvitamine D qui stimule l'absorption intestinale de calcium et ainsi contribue à l'hypercalcémie.

Si l'action de la PTH est de stimuler la réabsorption de calcium, l'hypercalcémie augmente entraînant une augmentation de la charge filtrée de calcium qui dépasse les capacités de réabsorption rénale, conduisant ainsi à une hypercalciurie. Cette hypercalciurie peut se compliquer par la survenue de lithiase rénale. Il existe en revanche une augmentation de l'excrétion rénale de phosphore conduisant à l'hypophosphorémie et l'hyperphosphaturie.

• <u>autres manifestations rares voir exceptionnelles</u> : tumeurs brunes ou ostéite fibrokystique, ostéite fibrokystique de von Recklinghausen associant douleurs osseuses et différents signes radiologique osseux en plus des tumeurs brunes;

- au niveau rénal :

- <u>lithiase rénale et colique néphrétique</u> : douleur abdominale, pollakiurie, hématurie;
- <u>néphrocalcinose</u> : calcifications du parenchyme rénal asymptomatique sauf quand elles sont responsables d'une insuffisance rénale sévère;
- au niveau articulaire : <u>chrondrocalcinose</u> (épisodes d'arthrite du poignet ou du genou).

Par ailleurs, l'hypophosphorémie peut conduire à une fatigabilité musculaire.

• Signes biologiques:

L'hyperparathyroïdie primaire associe le profil biologique suivant :

- hypercalcémie
- hypophosphatémie
- hypercalciurie
- hyperphosphaturie
- élévation de la PTH ou PTH normale (ce qui est inadapté devant une hypercalcémie qui devrait la freiner).

HYPOPARATHYROÏDIE

Définition :

Il s'agit d'une diminution ou de l'absence de sécrétion de la PTH, responsable d'une hypocalcémie par diminution de la résorption osseuse et de la réabsorption tubulaire rénale de calcium, associée à une hyperphosphorémie liée à l'augmentation de la réabsorption tubulaire rénale de phosphates.

Mécanismes :

Ils sont multiples, d'origine acquise ou héréditaire. Trois mécanismes sont responsables de l'hypocalcémie:

- hypocalcémie d'origine parathyroïdienne (sécrétion de PTH inadaptée, basse ou normale);
- hypocalcémie extra-parathyroïdienne en lien avec une résistance à la PTH des organes cibles (rein, os);
- hypocalcémie en lien avec une carence ou une résistance à la vitamine D.

Symptômes de l'hypocalcémie :

- Manifestations neuro-musculaires et psychiques :
 - Crise de tétanie (90% des cas) : elle débute par des paresthésies (ou fourmillements) péribuccaux et des doigts, puis apparait une contracture musculaire douloureuse, spontanée et persistante aux membres. Elle est liée à l'augmentation de l'excitabilité neuronale en raison de la diminution de la concentration de calcium dans le liquide extracellulaire. Les neurones ont une réponse répétitive à un stimulus unique avec décharges spontanées des fibres sensitives et motrices des nerfs périphériques:
 - spasme carpopédal au niveau de la main, qui entraine une déformation en « main d'accoucheur » (flexion des articulations métacarpo-phalangiennes et du poignet);
 - aux membres inférieurs, hyperflexion plantaire du pied et des orteils;
 - aspect en museau de carpe en péribuccal;
 - d'autres muscles peuvent être affectés et responsables de bronchospasme, de spasmes gastriques, intestinaux ou diaphragmatiques. Chez le nourrisson, le laryngospasme peut entrainer une mort subite;

Ces crises sont spontanées mais peuvent être déclenchées par un effort, par l'hyperventilation responsable d'une alcalose respiratoire avec diminution brutale de la concentration de calcium ionisé.

Cette hyperexcitabilité neuromusculaire est mise en évidence cliniquement par :

- le signe de Chvostek : contraction réflexe de la commissure labiale à la percussion du nerf facial à mi-distance entre le lobule de l'oreille et cette commissure (*Figure 14*). Il est à noter que ce signe peut être retrouvé chez les sujets normocalcémiques;
- le signe de Trousseau : « main d'accoucheur » déclenchée par l'ischémie locale induite par la compression du bras par un sphygmanomètre gonflé à 20 mm au-dessus de la pression artérielle systolique pendant au moins 3 minutes (*Figure 15*) ; toutefois, il

n'est pas recommandé de rechercher ce signe systématiquement en pratique.

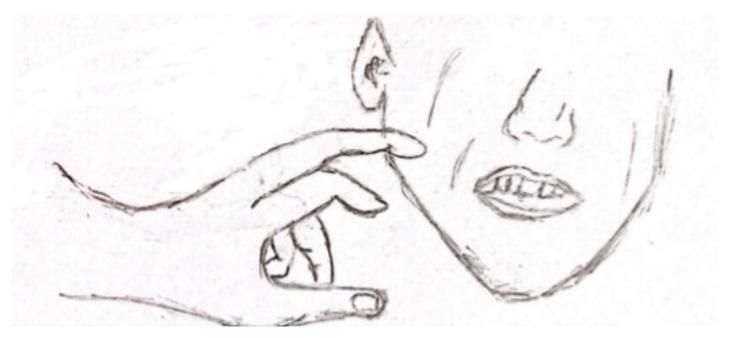


Figure 14 - Signe de Chvostek

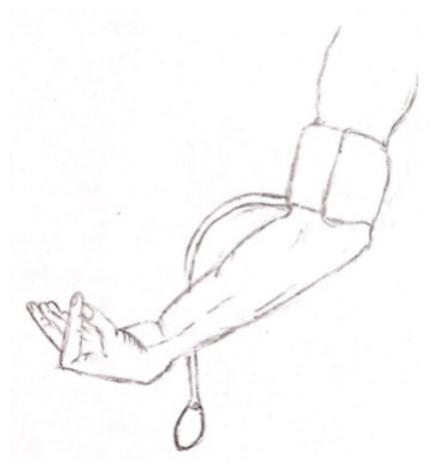


Figure 15 - Signe de Trousseau (ou spasme carpopédal induit)

- *Comitialité* : crises d'épilepsie classique avec spasme clonique, sans perte de connaissance ni obnubilation post critique, résistantes aux traitements antiépileptiques mais améliorées par la correction de l'hypocalcémie;
- Signes extrapyramidaux (rares) : dystonie, torticolis, dyskinésie, ataxie;
- Signes psychiques: changement d'humeur, agitation, insomnie;
- Syndrome de Fahr : calcifications intracérébrales (des noyaux gris centraux) correspondant à des dépôts de sels de calcium et de fer dans les parois vasculaires et le parenchyme nerveux (noyaux caudés, lenticulaires, thalamus...).
- *Manifestations cardiovasculaires :* l'hypocalcémie augmente le temps de repolarisation ventriculaire et allonge le segment QT à l'ECG (> 450 ms chez l'homme et > 460 ms chez la femme) (*Figure 16*). Une cardiomyopathie hypocalcémique est possible avec insuffisance cardiaque.

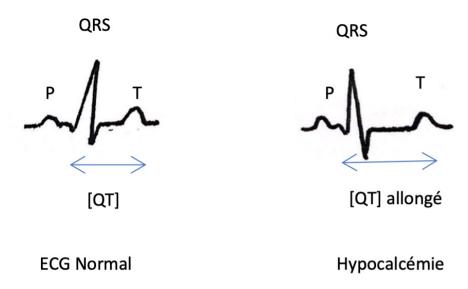


Figure 16 - Allongement du segment QT à l'ECG en cas d'hypocalcémie

• *Manifestations cutanée-muqueuses et troubles des phanères*: elle sont visibles uniquement dans les formes chroniques non traitées comme : peau sèche ou desquamation, ongles striés et cassants, cheveux secs et fins, alopécie, hypoplasie de l'émail dentaire dépoli et strié, caries fréquentes, dysplasie dentaire. Dans les formes auto-immunes, une candidose cutanéomuqueuse est possible en lien avec un déficit immunitaire associé.

- *Manifestations osseuses* : liées à l'hypoparathyroïdie avec réduction du remodelage osseux et augmentation de la minéralisation de l'os trabéculaire, responsable d'une densité minérale osseuse trabéculaire majorée.
- Manifestations digestives : stéatorrhée possible.
- *Manifestations oculaires :* œdème papillaire dont le mécanisme est encore mal connu; cataracte dans 50% des cas, localisée en sous-capsulaire postérieure majoritairement, parfois en antérieur mais toujours en respectant le cristallin, détectée à la lampe à fente. Le mécanisme évoqué est un trouble de l'hydratation des fibres du cristallin ou de l'utilisation du glucose suite à l'hypocalcémie intracellulaire.

Diagnostic positif:

Il repose sur l'interrogatoire, l'examen physique et la conformation biologique de l'hypocalcémie.

Etiologies de l'hypoparathyroïdie:

- Causes acquises:
 - post-chirurgicale (la plus fréquente), définitive par retrait ou lésion lors d'une chirurgie cervicale étendue (thyroïdienne), ou transitoire après altération de leur vascularisation;
 - post-irradiation cervicale;
 - dans le cadre de pathologies de surcharge ou infiltratives;
 - en lien avec une intoxication alcoolique;
 - en cas d'hypomagnésémie;
 - auto-immune;
- Causes congénitales (génétiquement déterminée) : rare.

HYPOTHALAMO-HYPOPHYSE

INTRODUCTION

L'hypophyse est une glande endocrine, dont la taille n'excède pas 1 cm de diamètre, se situant à la base du crâne, dans la selle turcique de l'os sphénoïde. Elle est reliée à une structure cérébrale, l'hypothalamus, par la tige pituitaire et on lui décrit deux lobes distincts:

• Le lobe antérieur, ou adénohypophyse, siège de la synthèse puis de la sécrétion des hormones qu'elle contient. La sécrétion s'opère grâce à un mécanisme d'exocytose dans la circulation sanguine.

L'adénohypophyse sécrète 6 hormones principales (GH, prolactine, gonadotrophines [LH et FSH], TSH et ACTH) qui, à une exception, sont placées sous l'influence stimulante (+) de facteurs hypothalamiques véhiculés dans le système porte hypothalamo-hypophysaire. Seule la prolactine est soumise à l'influence inhibitrice (-) de la dopamine hypothalamique véhiculée par la même voie (*Figure 17*).

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

• Le lobe postérieur, ou neurohypophyse, siège de la libération d'ocytocine et de l'hormone antidiurétique (ADH) dont la synthèse s'effectue dans les neurones des noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. Les terminaisons axonales de ces derniers constituent la neurohypophyse et libèrent leur contenu hormonal grâce à des jonctions neuro-humorales.

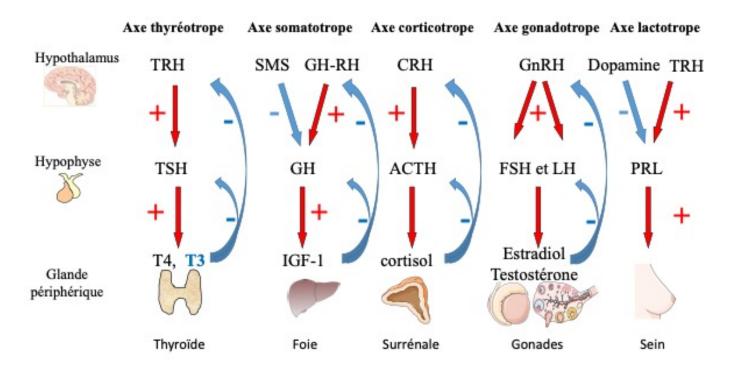


Figure 17 - Les cinq axes hypothalamo-antéhypophysaires

PHYSIOLOGIE HYPOPHYSAIRE

Les axes hypothalamo-hypophysaires de l'antéhypophyse :

On distingue 5 axes hypothalamo-hypophysaires : axes corticotrope, somatotrope, thyréotrope, gonadotrope et lactotrope dont le fonctionnement repose, pour les 4 premiers sur l'existence de boucles de rétrocontrôle négatif entre l'hormone périphérique et les stimulines hypothalamo-hypophysaires (*Figure 17*).

• Axe corticotrope: à l'étage hypothalamique, c'est la sécrétion de CRH (Corticotrophin Releasing Hormone, ou corticolibérine) qui va stimuler les cellules hypophysaires corticotropes pour secréter l'ACTH (adrénocorticotrophine). Cette dernière va activer la sécrétion de cortisol et des androgènes par les glandes surrénales. Le cortisol (et non les androgènes), s'il est en excès, exerce un rétro-contrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse, freinant la sécrétion de CRH et d'ACTH.

- Axe somatotrope: à l'étage hypothalamique, c'est la somatolibérine (ou GHRH, pour Growth Hormone Releasing Hormone) qui est sécrétée pour stimuler les cellules hypophysaires somatotropes et assurer la sécrétion de l'hormone de croissance (ou GH, pour Growth Hormone). Cette dernière, a contrario, est inhibée localement par l'action d'une hormone antagoniste, la somatostatine (SMS), dont découlent les traitements médicaux de l'acromégalie (excès d'hormone de croissance): les analogues somatostatinergiques. La GH est sécrétée de façon pulsatile, particulièrement la nuit, et va stimuler le foie qui produira l'IGF1 (Insulin-like Growth Factor 1). Cette dernière, dès lors qu'elle est produite en excès, exercera un rétrocontrôle négatif freinant la sécrétion de GH et de GHRH.
- Axe thyréotrope: à l'étage hypothalamique, c'est la thyrolibérine (ou TRH, pour *Thyrotropin Releasing Hormone*) qui est sécrétée et qui va stimuler les cellules hypophysaires thyréotropes pour secréter de la thyréostimuline (ou TSH, pour *Thyroid Stimulating Hormone*). La TSH stimule à son tour la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes, T3 et T4. La T3, si elle est en excès, va exercer un rétro-contrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse freinant la sécrétion de TRH et de TSH.
- Axe gonadotrope: à l'étage hypothalamique, c'est la gonadolibérine (ou GnRH, pour Gonadotropin Releasing Hormone) qui est sécrétée de façon pulsatile avec, comme conséquence, la stimulation des cellules hypophysaires gonadotropes qui assurent la sécrétion de folliculostimuline (ou FSH, pour Follicle-Stimulating Hormone) et de l'hormone lutéinisante (ou LH, pour Luteinizing Hormone). LH et FSH sont communément appelées gonadotrophines. Elles agissent au niveau des gonades :
 - testicules chez l'homme, qui vont sécréter la testostérone et produire des spermatozoïdes (spermatogénèse);
 - ovaires chez la femme, qui vont sécréter de l'estradiol et produire des ovocytes (folliculogénèse).
- Axe lactotrope: les cellules hypophysaires lactotropes produisent de la prolactine mais la sécrétion de cette dernière est freinée en continu, à l'état basal, par l'action d'un tonus inhibiteur qu'exerce la dopamine produite dans les neurones hypothalamiques. Une stimulation de la sécrétion de prolactine peut s'observer sous l'effet de la TRH ou des oestrogènes (notamment pendant la grossesse pour préparer la lactation). En situation pathologique, l'élévation de la prolactine dans le sang résulte d'une levée du tonus inhibiteur dopaminergique.

La post-hypophyse, ou neurohypophyse:

L'hormone antidiurétique (ou ADH) est sécrétée au niveau des noyaux supra-optiques et paraventriculaires. Elle transite le long des axones de la tige pituitaire et est stockée dans la post-hypophyse, d'où elle sera libérée dans la circulation sanguine.

L'ADH se lie à son récepteur V2 au niveau du tubule rénal et entraine une réabsorption de l'eau via des aquaporines membranaires. L'ADH est également appelée vasopressine car elle peut exercer un puissant effet vasopresseur en cas de chute brutale de la pression artérielle.

APPROCHE SÉMIOLOGIQUE DES PATHOLOGIES DE L'ANTÉHYPOPHYSE

Les pathologies hypothalamo-hypophysaires se déclinent en deux grands groupes:

- ► Les hypersécrétions hormonales résultant d'une tumeur de l'hypophyse (bénigne dans 99% des cas) qui, outre les symptômes d'hypersécrétion hormonale (syndrome d'hypersécrétion hormonale), peut conduire, selon sa taille, à l'existence d'un syndrome tumoral hypophysaire;
- **► Les déficits hormonaux**, dont les étiologies sont nombreuses, en tête desquelles on retrouve les tumeurs hypothalamo-hypophysaires, et responsables du <u>syndrome d'insuffisance antéhypophysaire</u>.

De la sorte les signes cliniques inhérents aux trois syndromes décrits peuvent s'associer à des degrés variables.

Syndrome tumoral hypophysaire:

Le **syndrome tumoral hypophysaire** définit un ou plusieurs signes cliniques en rapport avec la compression des structures anatomiques situées à proximité de la selle turcique par un processus expansif dont le point de départ est intrasellaire. Il peut s'associer ou non à un syndrome d'insuffisance hypophysaire et/ou d'hypersécrétion hormonale. Il se traduit par :

- <u>des troubles visuels</u> par compression des voies optiques qui se déclinent en :

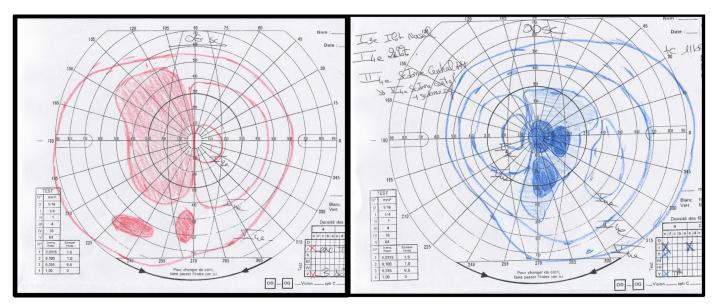


Figure 18 - Champ visuel d'une patiente de 47 ans ayant un macroadénome hypophysaire responsable d'une hémianopsie bitemporale

- → amputation du champ visuel par effet de masse sur le chiasma optique : classiquement quadranopsie bitemporale ou hémianopsie bitemporale (Figure 18);
- ⇒ baisse de l'acuité visuelle par effet de masse sur le nerf optique;
- → troubles de l'oculomotricité par compression d'un ou plusieurs nerfs oculomoteurs qui cheminent dans le sinus caverneux (III, IV et VIèmes paires crâniennes);
- des céphalées qui sont classiquement bitemporales, rétro-orbitaires ou en arrière de l'épine nasale, chroniques. Beaucoup plus rarement, les patients peuvent présenter des céphalées aiguës (coup de poignard dans un ciel serein), possiblement associées à un tableau d'hypertension intracrânienne, de syndrome méningé et de troubles visuels (amputation du champ visuel, trouble oculomoteur et/ou ptosis): c'est l'apoplexie hypophysaire (nécrose hémorragique d'un adénome hypophysaire). C'est uniquement dans ce contexte d'apoplexie qu'un adénome peut être associé à une symptomatologie de diabète insipide.

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

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

Syndrome d'hypersécrétion hormonale :

• *Hypersécrétion d'hormone de croissance (GH):* l'acromégalie, qui signifie littéralement « élargissement des extrémités » (du grec -acros- extrémité et -megalos-élargisssement-), fut décrite pour la première fois en 1886 par Pierre Marie. Elle est consécutive à une hypersécrétion de GH, et consécutivement d'IGF1, responsables d'une prolifération cellulaire qui touche, chez l'adulte, les os des extrémités et les parties molles.

<u>Sur le plan clinique</u>, les symptômes, résultant de l'action de la GH et de l'IGF1 sur la croissance osseuse et viscérale, conduisent à un syndrome dysmorphique d'installation progressive (pour lequel une documentation chronologique à l'aide de photos anciennes permet parfois d'estimer le début de la maladie : réseau social, photos du téléphone, pièces d'identité...). Les signes cliniques de l'acromégalie (*Figure 19A*) les plus fréquents sont :

- *au niveau de la face* : augmentation globale du visage qui devient plus carré, saillie des arcades sourcilières, nez épaté avec des plis naso-géniens épaissis, des oreilles hypertrophiées, un prognathisme avec perte de l'articulé dentaire, écartement des dents (diastème), béance incisive;
- au niveau des extrémités : élargissement des mains avec doigts dit « en battoir », avec la contrainte de retirer ou d'agrandir sa bague (« signe de la bague »), et des pieds qui peut s'accompagner d'une difficulté à se chausser, à laquelle peut s'associer une augmentation de la pointure liée à un élargissement des pieds et non d'un allongement de celui-ci;
- une hypertrophie des parties molles qui touche aussi bien les téguments que les viscères (organomégalie), avec une peau épaisse d'aspect cuivré (particulièrement visible sur les sillons nasogéniens), des rides épaisses, des lèvres et un nez épais ; présence possible d'un goitre;
- une hypersudation malodorante, avec des mains moites, à laquelle peut s'associer une hypertrichose (et non un hirsutisme);

- *une macroglossie* qui contribue, à son tour, à entretenir le syndrome des apnées du sommeil dont souffrent fréquemment ces patients.



Figure 19A - Acromégalie chez un patient de 65 ans

La taille est le plus souvent normale chez un patient acromégale. Cependant, La survenue de l'hypersécrétion de GH avant la soudure des cartilages de croissance conduit au gigantisme (taille cible > 3DS): on parle alors d'acromégalo-gigantisme

(*Figure 19B*). Si l'acromégalie survient après la fin de la croissance, la survenue d'une hypersécrétion de GH ne conduit pas à une modification de taille.



Figure 19B - Acromégalo-gigantisme chez un patient de 33 ans

Les signes d'une acromégalie active sont les sueurs, les céphalées (indépendantes de la taille de l'adénome) et les douleurs articulaires.

<u>Sur le plan biologique</u>, le diagnostic se confirme sur une valeur d'IGF1 élevée (par rapport à la norme adaptée pour l'âge et le sexe du patient) avec, en cas de doute, un dosage de GH sous hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à 75 grammes de glucose (utilisée comme test dynamique de freination). Un seuil de GH ≥ 0.4 ng/mL (1mUI/L) confirme le diagnostic (absence de freination). L'intolérance au glucose est plus fréquente que le diabète vrai. L'hyperphosphorémie et l'hypercalciurie traduisent l'effet de l'hormone de croissance sur le tubule rénal.

<u>Sur le plan de l'imagerie morphologique</u>, la radiographie du crâne peut montrer une hypertrophie des sinus ainsi qu'un occiput épaissi (dit signe du chignon) ; les clichés des mains retrouvent une hypertrophie du sésamoïde du pouce et des phalanges élargies, les dernières pouvant prendre un aspect en ancre de marine ; enfin l'aspect en polichinelle peut être retrouvé sur le rachis (hypercyphose et hyperlordose).

- *Hypersécrétion de prolactine:* elle se traduit cliniquement chez la femme en période d'activité génitale par :
 - des troubles du cycle menstruel dans 90 % des cas: oligoménorrhée (moins de 4 cycles par an), spanioménorrhée (allongement progressif des cycles) ou aménorrhée secondaire. Plus rarement, si l'adénome à prolactine survient avant la puberté, on pourra observer une aménorrhée primaire. Dans de rares cas (5%) les cycles seront réguliers mais anovulatoires;
 - une galactorrhée, le plus souvent bilatérale mais asymétrique, multigalactophorique. Elle est, dans 80% des cas, provoquée par la pression du mamelon (d'arrière en avant), mais peut également être spontanée;
 - plus rarement, la patiente pourra présenter des *signes de carence oestrogénique* : dyspareunie liée à une sécheresse vaginale.

Chez l'homme seront retrouvées une dysfonction érectile, une gynécomastie (*Figure 20*) et, très exceptionnellement, une galactorhée. Dans les deux sexes, l'hyperprolactinémie peut être responsable d'une baisse de la libido et/ou d'une infertilité.

<u>Sur le plan biologique</u>, le diagnostic est confirmé par un dosage de prolactine au repos, après avoir écarté les causes connues pour élever la prolactine:



Figure 20 - Gynécomastie bilatérale en rapport avec une insuffisance gonadotrope chez un homme de 76 ans

- physiologiques (grossesse, allaitement);
- iatrogènes (médicaments [avant tout les psychotropes], toxiques);
- pathogéniques (hypothyroïdie profonde, insuffisance rénale terminale);
- ou analytiques (interférence de dosage [nécessité de contrôle du dosage dans un autre laboratoire, avec une autre technique de dosage], et macroprolactinémie par présence de formes de prolactine de haut poids moléculaire, dites big ou big big prolactine).

Avec une imagerie compatible à l'IRM hypophysaire, une valeur inférieure à 100 ng/mL est plutôt évocatrice de microadénome à prolactine, alors qu'une valeur supérieure à 200 ng/mL fait évoquer un macroadénome à prolactine. En cas de tumeur hypothalamo-hypophysaire supracentimétrique et de prolactine modérément élevée (< 200 ng/mL), le diagnostic d'hyperprolactinémie de déconnexion par levée du tonus inhibiteur dopaminergique est à évoquer de principe, liée à une compression de la tige pituitaire par la tumeur.

• Hypersécrétion d'ACTH (maladie et syndrome de Cushing): cette pathologie rend hommage à Harvey Cushing, neurochirurgien américain ayant exercé au début du XXème siècle au Massachussetts General Hospital (Boston), et connu comme le père fondateur de la neurochirurgie moderne. La maladie de Cushing définit un adénome hypophysaire à ACTH tandis que le syndrome de Cushing définit l'ensemble des signes cliniques en rapport avec un hypercortisolisme, quelle qu'en soit sa cause (tumeur surrénalienne par



Figure 21 - Syndrome de Cushing lié à un adénome corticotrope chez une patiente de 56 ans Avant (photos du haut) et 3 mois après (photos du bas) la chirurgie hypophysaire.

exemple). Sur le plan sémiologique, les signes cliniques sont acquis, les photos antérieures peuvent donc être utiles au diagnostic. Les signes spécifiques sont liés à l'action catabolique des glucocorticoïdes sur le métabolisme protéique (*Figure 21*) :

- amyotrophie des ceintures et abdominale (signe du tabouret);
- atrophie cutanée et sous-cutanée, se traduisant par:
 - → fragilité cutanée, peau fine, cicatrisation lente;
 - → vergetures larges et pourpres abdominales, sur les flancs et à la racine des membres (bras et cuisses), verticales <u>et</u> horizontales;
 - → peau du visage érythrosique avec télangiectasies;
- fragilité capillaire: ecchymoses faciles au moindre choc;
- mycoses cutanées et infections opportunistes.

Il existe des signes peu spécifiques, parmi lesquels:

- une prise pondérale qui est de 10 kg environ, avec une répartition faciotronculaire des graisses:
 - → visage lunaire (bouffi, arrondi);
 - **→** comblement des creux sus-claviculaires;
 - **⇒** bosse de bison (ou *buffalo neck*);
 - → augmentation du rapport taille/hanche qui contraste avec l'amyotrophie des cuisses et des bras;
- une hyperandrogénie chez la femme: hirsutisme, hyperséborrhée, acné, alopécie des golfes temporaux (consécutive à la stimulation de la synthèse des androgènes surrénaliens par l'ACTH en excès);
- des oedèmes des membres inférieurs;
- des signes d'insuffisance gonadotrope (cf. ci-dessous);
- une hypertension artérielle;

- *des troubles psychiatriques*: irritabilité, anxiété, insomnie nocturne, syndrome dépressif, avec exceptionnellement des tableaux aigus à type de psychose hallucinatoire ou de tendance suicidaire.

<u>Sur le plan biologique</u>, il existe de manière inconstante des perturbations sur les examens « standard » : hypokaliémie, hyperglycémie (voire diabète sucré), hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. En cas de suspicion de syndrome de Cushing, deux de ces trois tests pourront être utilisés pour confirmer le diagnostic :

- → cortisol libre sur les urines des 24 heures;
- ⇒ test de freinage minute à la dexaméthasone (1 mg de dexaméthasone administré à 23h avec dosage du cortisol plasmatique le lendemain à 8h);
- → cortisol libre salivaire à minuit (non remboursé).

Un syndrome de Cushing avec un ACTH normal ou élevé à 8h signera le caractère ACTH-dépendant de l'hypersécrétion, pouvant être soit d'origine hypophysaire (adénome corticotrope ou maladie de Cushing), soit d'origine ectopique (sécrétion paranéoplasique d'ACTH). On réalisera alors une imagerie hypophysaire (IRM) ou une recherche de tumeur (bronches, pancréas...). Dans le cas contraire (ACTH effondré), l'origine surrénalienne du syndrome de Cushing est certaine et requiert la réalisation d'une imagerie surrénalienne dédiée (scanner ou IRM).

- *Hypersécrétion de TSH*: elle est rare et peut être en rapport avec un adénome sécrétant de la TSH en excès. Les signes cliniques sont identiques à ceux de l'hyperthyroïdie périphérique, mais souvent plus modérés à sécrétion égale (cf. chapitre dédié à la sémiologie de l'hyperthyroïdie). Elle sera suspectée dès lors qu'un syndrome de thyrnotoxicose s'accompagne de concentrations de T4 libre élevées avec une TSH inadaptée (c'est-à-dire normale ou élevée).
- *Hypersécrétion de LH et/ou de FSH*: elle est exceptionnellement responsable d'un tableau clinique parlant, les adénomes gonadotropes sécrétant surtout des hormones immatures et non biologiquement actives. Le tableau clinico-biologique est donc celui d'une insuffisance gonadotrope (cf. ci-dessous le chapitre dédié à l'hypogonadisme).

Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire (IAH):

L'expression clinique et biologique d'une IAH dépend de nombreux paramètres, en tête desquels se situent la rapidité d'installation, le niveau lésionnel, le nombre et la

profondeur des déficits hormonaux. L'installation classique d'une IAH est insidieuse et lente et la symptomatologie, en général, peu spécifique. L'exemple type est celui d'une tumeur hypophysaire évoluant lentement dont les manifestations cliniques sont surtout celles du syndrome tumoral (céphalées, troubles visuels) ou de l'hypersécrétion hormonale.

En cas de déficit de l'ensemble des lignées antéhypophysaires (panhypopituitarisme), la symptomatologie est classiquement parlante et les diagnostics simplifiés. La peau est pâle, fragile, froide, dépilée, les rides sont fines et les zones mélaniques (aréoles et organes génitaux externes) sont dépigmentées. Les cheveux sont fins et soyeux. Le triptyque clinique classique de l'IAH complète associe donc pâleur, dépilation et dépigmentation. L'indifférence du patient vis-à-vis de sa maladie peut être surprenante.

Sur le plan biologique, le diagnostic d'insuffisance hypophysaire est évoqué devant des hormones périphériques basses en regard d'hormones hypothalamo-hypophysaires anormalement normales, plus rarement basses.

- *Insuffisance corticotrope (ACTH):* le déficit corticotrope, aussi appelé insuffisance surrénalienne secondaire, se manifeste habituellement par:
 - une asthénie physique et psychique;
 - une anorexie avec amaigrissement;
 - une pâleur cutanéo-muqueuse;
 - une **hypotension artérielle** essentiellement orthostatique.

Peuvent s'observer également, dans les formes décompensées de façon aigüe, un tableau digestif associant **nausées** et **vomissements** et, à l'extrême, des troubles hémodynamiques (hypotension artérielle) ou coma. Contrairement à l'insuffisance surrénalienne primaire, la symptomatologie est, la plupart du temps, plus fruste. Il n'existe jamais de mélanodermie, plutôt au contraire une dépigmentation, qui s'explique par un défaut de sécrétion d'alpha-MSH (pour *Melanocyte Stimulating Hormone*), issue du clivage protéolytique équimolaire de la pro-opiomélanocortine (POMC), précurseur de l'ACTH et de l'alpha-MSH.

<u>Sur le plan biologique</u>, 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'hypoglycémie est plus fréquemment observée chez l'enfant que chez l'adulte. L'hyponatrémie, modeste, est la traduction biologique de

l'opsiurie (retard à l'élimination de l'eau), elle-même témoin d'une sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (cf. ci-dessous). On parle ainsi d'hyponatrémie de dilution.

Le diagnostic se confirme par :

- la mesure du cortisol plasmatique, inférieure à la norme à 8 heures;
- le dosage de l'ACTH (cette mesure est délicate et ne doit être réalisée que dans un laboratoire d'hormonologie), affirmera le caractère hypothalamo-hypophysaire de l'insuffisance s'il est « anormalement normal » ou bas.

Dans certaines situations où le cortisol n'est pas effondré, mais inférieur au seuil de 18 μ g/dL (550 nmol/L), le recours à des tests dynamiques sera nécessaire :

- **l'hypoglycémie insulinique** consiste à doser le cortisol et l'ACTH avant, puis après l'injection d'insuline en intraveineux. Ce test induit une hypoglycémie et représente un stress suffisant pour stimuler les axes corticotrope et somatotrope. La réponse normale et attendue nécessite une hypoglycémie inférieure à 0.40 g/L, avec une élévation de la cortisolémie supérieure à 500 nmol/L (18 μg/dL).
- **le test au Synacthène**® classique (ou immédiat) consiste en l'injection parentérale de 250 microgrammes de Synacthène® (β_{1 24} ACTH ou tétracosactide) avec dosage de la cortisolémie basale, à 30 et à 60 minutes. Dans le cas de l'insuffisance corticotrope, son fonctionnement repose sur le fait qu'une déprivation prolongée des cellules de la zone fasciculée de la corticosurrénale à l'ACTH résulte en une atrophie du parenchyme qui, en cas de stimulation par l'ACTH, n'est pas (plus) capable de satisfaire une réponse hormonale intègre. Il est admis qu'une réponse supérieure à 500 nmol/L (18 μg/dL), après stimulation, est considérée comme normale.
- *Insuffisance gonadotrope (LH, FSH):* la symptomatologie, en lien avec la baisse des gonadotrophines, est mixte, associant dysfonction endocrine (stéroïdes sexuels) et exocrine (gamétogenèse).

Chez la femme non ménopausée et sans contraception hormonale, le tableau clinique est celui d'une irrégularité menstruelle puis d'une aménorrhée secondaire et d'une infertilité. Les bouffées de chaleur sont habituellement non présentes, permettant de distinguer d'une cause périphérique (ovarienne). L'hypogonadisme peut également se

manifester par des signes de carence oestrogénique comme une baisse de la libido, une atrophie et une sécheresse vulvo-vaginales, une dépilation axillo-pubienne et, au long cours, une diminution de la masse minérale osseuse.

Chez l'homme, la symptomatologie associe une asthénie, une fatigabilité à l'effort, une perte de l'élan vital, une diminution de la fréquence de rasage, une baisse de la libido, une dysfonction érectile, une diminution du volume testiculaire (testicules petits et de consistance plus molle), parfois une gynécomastie (*Figure 20*), et une infertilité, cette dernière résultant d'un défaut de stimulation de la spermatogenèse. Un déficit prolongé peut également se traduire par une diminution de la masse minérale osseuse, toutefois asymptomatique et donc dépisté à l'aide d'une ostéodensitométrie.

Sur le plan biologique, chez la femme en âge de procréer, le déficit gonadotrope se manifeste par la mise en évidence de concentrations plasmatiques d'œstradiol basses ,voire indétectables, dans un contexte d'aménorrhée secondaire, sans élévation des gonadotrophines (LH et FSH). Après la ménopause, le diagnostic de déficit gonadotrope est biologique, avec l'absence d'élévation physiologique de la FSH. Chez l'homme, le diagnostic repose sur le dosage de la testostéronémie totale et des gonadotrophines. L'insuffisance gonadotrope sera affirmée par une testostéronémie basse eu regard de laquelle les gonadotrophines (LH et FSH) ne sont pas élevées (ou anormalement normales).

Dans les deux sexes, une *hyperprolactinémie* peut être source d'une insuffisance gonadotrope fonctionnelle par inhibition de la pulsatilité de la GnRH hypothalamique. Il est donc indispensable de rechercher et de corriger une éventuelle hyperprolactinémie associée avant d'affirmer l'existence d'un déficit gonadotrope lésionnel.

- Insuffisance thyréotrope (TSH): la symptomatologie en lien avec le déficit thyréotrope est sensiblement la même que celle d'une hypothyroïdie périphérique mais moins franche, associant asthénie, frilosité, ralentissement psychomoteur, xérose cutanée, prise de poids, dépilation et fragilité des phanères, bradycardie, constipation (cf. chapitre dédié à la sémiologie de l'hypothyroïdie). On ne retrouve ni goitre, ni infiltration myxœdémateuse (qui sont des phénomènes secondaires à l'élévation de la TSH dans l'hypothyroïdie périphérique). Le diagnostic biologique d'une hypothyroïdie centrale repose sur la mise en évidence d'une T4 libre abaissée en regard d'une TSH normale le plus souvent, rarement abaissée.
- *Insuffisance somatotrope (GH):* chez l'enfant, le déficit somatotrope entraine un retard de croissance (voir Pédiatrie). Le déficit somatotrope chez l'adulte revêt des symptômes peu

spécifiques. Il sera suspecté dès lors que le patient manifestera une altération de sa qualité de vie, en lien avec une asthénie physique et psychique (retentissement neuropsychologique), une fatigabilité à l'effort, une diminution de la masse et de la force musculaires ou une anomalie de répartition masse maigre/masse grasse au profit de cette dernière. Bien que rares chez l'adulte (contrairement au tableau pédiatrique), des signes d'hypoglycémie peuvent s'observer en cas de déficit somatotrope associé à un déficit corticotrope.

La confirmation diagnostique d'une insuffisance somatotrope ne peut reposer exclusivement sur le dosage de l'IGF1 ou de la GH basale. En effet, le dosage d'IGF1 est normal dans plus de la moitié des cas d'authentiques insuffisances somatotropes et la sécrétion de GH se caractérise par sa pulsatilité. Le recours à des explorations dynamiques complémentaires est le plus souvent nécessaire pour affirmer le déficit en GH. L'hypoglycémie insulinique, dont les modalités ont été présentées plus tôt, représente le test de référence pour l'exploration d'une insuffisance somatotrope avec un seuil fixé à 3 ng/mL pour l'insuffisance complète et 6 ng/mL pour l'insuffisance partielle.

• *Insuffisance lactotrope (PRL):* rare, elle ne survient que lors de la destruction complète de l'adénohypophyse et se manifeste cliniquement uniquement dans le post-partum par une absence de montée laiteuse. Son exploration biologique repose sur un simple dosage basal de la prolactinémie qui, la plupart du temps, se situe en deçà des valeurs de la normale. Il n'y a pas de test de stimulation à proposer dans ce cas de figure.

APPROCHE SÉMIOLOGIQUE DES PATHOLOGIES DE LA POST-HYPOPHYSE

Hypersécrétion de vasopressine (SIAAH):

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH) se caractérise par une rétention d'eau dans le secteur intracellulaire: ainsi, il n'y a pas d'œdème. Le tableau clinico-biologique survient en l'absence d'insuffisance cardiaque, rénale ou hépato-cellulaire. Les signes cliniques, qui n'apparaissent que pour des natrémies basses <120 mmol/L, réalisent un tableau d'intoxication par l'eau associant:

- asthénie:

- anorexie;
- troubles neurologiques à type d'obnubilation, de somnolence ou de confusion, de désorientation, évoluant sans traitement vers le coma;
- s'y associent des signes digestifs à type de dégout de l'eau, puis des nausées, des vomissements et une possible constipation.

Les stigmates biologiques du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique sont dominés par une hyponatrémie (en règle générale très basse <120 mmol/L). La rétention d'eau est responsable de la baisse de l'osmolalité plasmatique, de l'hématocrite, de la protidémie et de l'uricémie. La perte de sel est constante et inappropriée au degré d'hyponatrémie. Le diagnostic positif repose sur l'épreuve de restriction hydrique qui est un test à la fois diagnostique et thérapeutique.

L'identification et l'éviction d'une étiologie reconnue pour entraîner un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (en particulier de nombreux médicaments mais aussi tumeurs responsables d'un syndrome paranéoplasique) confirmeront rétrospectivement le diagnostic.

Insuffisance de sécrétion en ADH, ou diabète insipide:

Ce syndrome se manifeste cliniquement par une polyurie primaire (> 3 litres/24 heures) qui marque le début de la maladie, avec polydipsie secondaire, compensatrice. La nycturie est constante.

Tant que les rapports hydriques ne sont pas restreints, on observe un équilibre entre les entrées et les sorties, l'état général est conservé ainsi que la natrémie, sans signes francs de déshydratation. Les stigmates biologiques sont les suivants: l'urine est diluée avec une densité urinaire de moins de 1005 et une osmolalité <200 mosmol/kg. L'osmolalité sanguine et la natrémie sont un peu augmentées lorsque les sorties sont supérieures aux apports. Lors de la restriction de l'apport hydrique, la natrémie s'élève et s'associe à des signes biologiques d'hémoconcentration (inflation du taux d'hématocrite et de la protidémie, hyperosmolarité).

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

diabète insipide, sauf en cas d'apoplexie, ou après une chirurgie hypophysaire. Un syndrome de masse hypothalamo-hypophysaire associé à un diabète insipide fera évoquer des diagnostics différentiels de l'adénome: hypophysite (inflammation de la glande hypophysaire), craniôpharyngiome, gliome du chiasma, méningiome, pathologie infiltrative, métastase...

IMAGERIE DE LA RÉGION HYPOPHYSAIRE

Elle est maintenant dominée par la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) centrée sur l'hypothalamus et l'hypophyse, sans et avec injection de gadolinium. Elle est préférable à la tomodensitométrie cérébrale en raison de sa meilleure résolution spatiale

Concernant les pathologies tumorales, elle permettra de préciser :

- la taille (Figure 22) d'un adénome hypophysaire en fonction de son diamètre maximal:
 - → microadénome < 10 mm,
 - **→** macroadénome ≥ 10 mm,

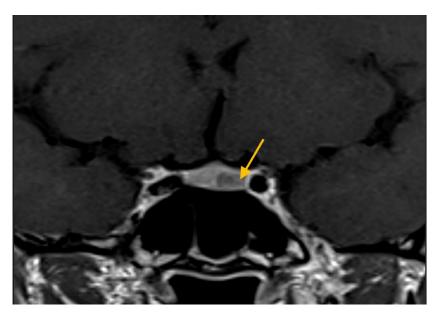


Figure 22A - Classification des adénomes hypophysaires en fonction de leur diamètre maximal en IRM

Microadénome (< 10 mm)

→ adénome géant > 40 mm;

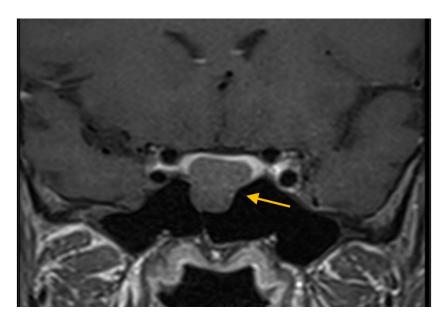


Figure 22B - Classification des adénomes hypophysaires en fonction de leur diamètre maximal en IRM Macroadénome (≥ 10 mm)

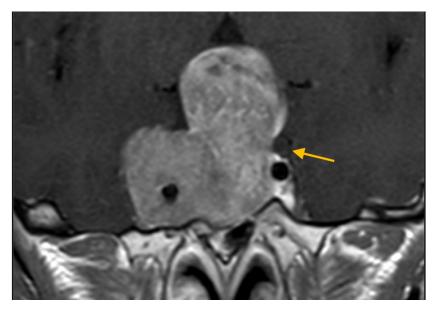


Figure 22C - Classification des adénomes hypophysaires en fonction de leur diamètre maximal en IRM

Adénome géant (≥ 40 mm)

- l'envahissement latéral des sinus caverneux;
- l'extension supra-sellaire : effet de masse sur le chiasma optique (*Figure 23*), voire très rarement une dilatation ventriculaire en cas de compression du trou de Monroe;

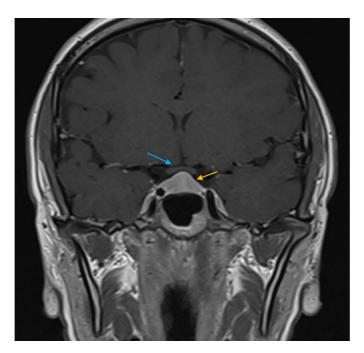


Figure 23 - Hypophysite
Inflammation de l'hypophyse caractérisée par un bombement de l'hypophyse (flèche jaune) avec contact sur le chiasma optique, légèrement refoulé vers le haut (flèche bleue).

- **l'extension infra-sellaire** dans le sinus sphénoïdal, avec un risque de rhinorrhée (fuite de LCR par les fosses nasales en cas de chirurgie ou de fonte de l'adénome suite à un traitement médical).

Pour les pathologies de la post-hypophyse, l'IRM s'attachera à analyser l'épaisseur de la tige pituitaire à la recherche d'une neuro-infundibulite ou d'une pathologie infiltrative.

SURRÉNALES

INTRODUCTION (ANATOMIE, HISTOLOGIE)

Les surrénales sont deux glandes situées dans le rétropéritoine, au-dessus des reins. Chez l'homme, la glande surrénale droite est de forme pyramidale, tandis que la gauche est semilunaire (ou en forme de croissant) et un peu plus grande. Les glandes surrénales mesurent environ 5 cm de long, 2-3 cm de large et jusqu'à 1 cm d'épaisseur. Leur poids combiné chez

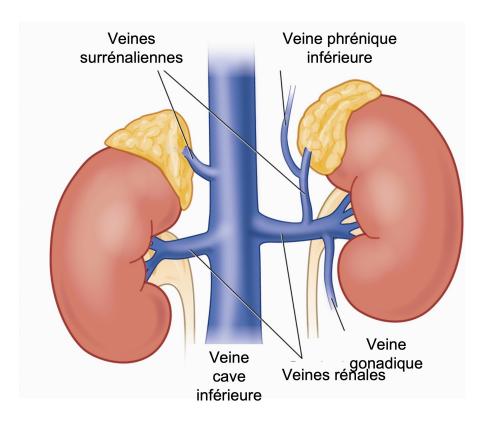


Figure 24 - Rapports anatomiques des glandes surrénales selon Sherlock M. et al. (Endocrine Reviews 2020)

un humain adulte varie de 7 à 10 grammes (\approx 4 g pour chaque surrénale). Les glandes sont de couleur jaunâtre (*Figure 24*).

Les glandes surrénales ont l'un des taux d'approvisionnement en sang, par gramme de tissu, les plus élevés de tous les organes. Trois artères alimentent généralement chaque glande surrénale. Le sang veineux est drainé par les veines surrénales, généralement une pour chaque glande. La veine surrénale droite se jette dans la veine cave inférieure. La veine surrénale gauche se draine dans la veine rénale gauche ou dans la veine phrénique inférieure gauche.

Chaque glande surrénale comporte deux parties distinctes, chacune ayant une fonction unique: le cortex surrénalien (externe) et la médulla (interne), qui produisent tous deux des hormones. Le cortex surrénalien est la région externe et la plus grande partie de la glande surrénale. À l'intérieur du cortex se trouvent trois couches distinctes, appelées "zones": la zone glomérulée, la zone fasciculée et la zone réticulée (*Figure 25*).

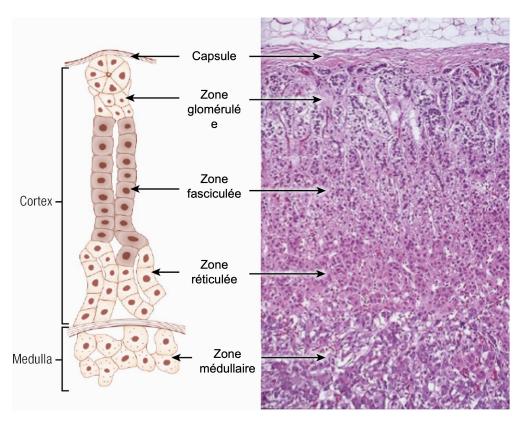


Figure 25 - Coupe de la glande surrénale humaine au microscope, montrant ses différentes couches: de la surface vers le centre, zone glomérulée, zone fasciculée, zone réticulée et médullaire, adaptée de Sherlock M. et al. (Endocrine Reviews 2020)

PHYSIOLOGIE SURRÉNALIENNE

Stéroïdogenèse:

Toutes les hormones corticostéroïdes ont pour précurseur commun le cholestérol. Par conséquent, la première étape de la stéroïdogenèse est l'absorption ou la synthèse du cholestérol. Les cellules qui produisent des hormones stéroïdiennes peuvent acquérir du cholestérol par deux voies :

- le cholestérol alimentaire, transporté par le sang sous forme d'esters de cholestérol dans les lipoprotéines de faible densité (LDL). Les LDL pénètrent dans les cellules par endocytose médiée par les récepteurs;
- la synthèse dans le réticulum endoplasmique de la cellule.

La partie initiale de la conversion du cholestérol en hormones stéroïdes fait intervenir un certain nombre d'enzymes de la famille du cytochrome P450 qui sont situées dans la membrane interne des mitochondries. Le transport du cholestérol de la membrane externe à la membrane interne est facilité par la protéine régulatrice aiguë stéroïdogène (StAR) et constitue l'étape limitant la vitesse de la synthèse des stéroïdes.

Les couches de la glande surrénale diffèrent par leur fonction, chaque couche possédant des enzymes distinctes qui produisent différentes hormones à partir d'un précurseur commun. La première étape enzymatique de la production de toutes les hormones stéroïdes est le clivage de la chaîne latérale du cholestérol, une réaction qui forme la prégnénolone comme produit et qui est catalysée par l'enzyme P450scc, également appelée cholestérol desmolase. Après la production de prégnénolone, des enzymes spécifiques de chaque couche corticale la modifient encore. Le détail de la stéroïdogenèse est illustré dans la *Figure 26*.

• Zone glomérulée: c'est la zone la plus externe du cortex surrénalien. Elle est le principal site de production de l'aldostérone, un minéralocorticoïde, par l'action de l'enzyme aldostérone synthase. Dans les reins, l'aldostérone agit sur les tubules contournés distaux et les canaux collecteurs en augmentant la réabsorption du sodium et l'excrétion

Stéroïdogenèse

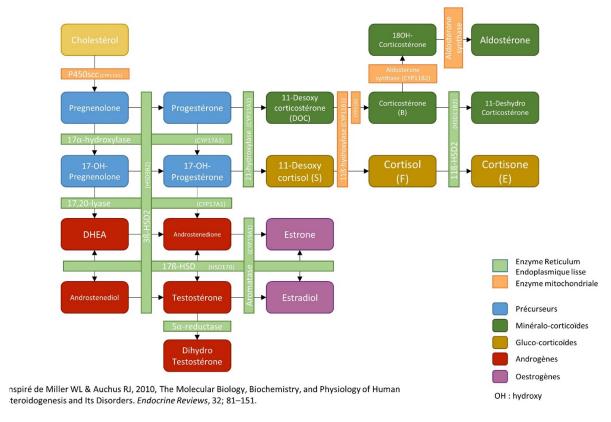


Figure 26 - Stéroïdogenèse dans les glandes surrénales

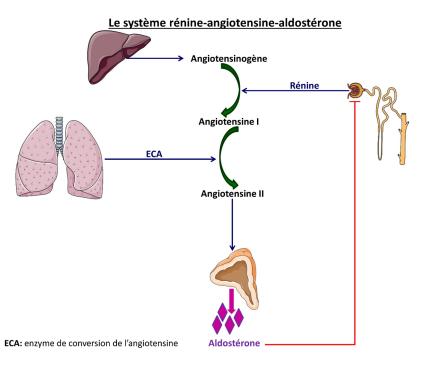


Figure 27 - Le système rénine-angiotensine-aldostérone

des ions potassium et hydrogène. Par conséquent, les effets de l'aldostérone sur la rétention du sodium sont importants pour la régulation de la pression artérielle. La sécrétion de minéralocorticoïdes est principalement régulée par le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et la concentration de potassium. L'appareil juxtaglomérulaire des reins libèrent l'enzyme rénine dans le sang, ce qui déclenche une cascade de réactions conduisant à la formation d'angiotensine II. Les récepteurs de l'angiotensine dans les cellules de la zone glomérulée reconnaissent la substance et, en se liant, ils stimulent la libération d'aldostérone (*Figure 27*).

- Zone fasciculée: la zone fasciculée est située entre la zone glomérulée et la zone réticulée. C'est la plus grande des trois couches, représentant près de 75 à 80 % du volume du cortex. Les cellules de cette couche sont responsables de la production de glucocorticoïdes tels que le cortisol. Le cortisol est le principal glucocorticoïde chez l'homme. Ses actions sont les suivantes :
 - stimulation de la néoglucogenèse, donc un effet hyperglycémiant ;
 - stimulation du catabolisme protidique;
 - stimulation de la lipogenèse (viscérale et de la région faciotronculaire);
 - inhibition de la sécrétion d'hormone antidiurétique ;
 - action stimulante sur le système nerveux central ;
 - effet anti-inflammatoire et antipyrétique ;
 - stimulation du tonus vasculaire ;
 - effet minéralocorticoïde à forte dose ;

La production de glucocorticoïdes est sous l'influence régulatrice de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). La synthèse des glucocorticoïdes est stimulée par l'ACTH, une hormone libérée dans la circulation sanguine par l'hypophyse antérieure. À son tour, la production d'ACTH est stimulée par la présence de CRH, qui est libérée par les neurones de l'hypothalamus. L'ACTH agit sur les cellules surrénales d'abord en augmentant les niveaux de StAR dans les cellules, puis de toutes les enzymes P450 stéroïdogènes et enfin en induisant une hyperplasie/hypertrophie surrénalienne en cas d'excès chronique d'ACTH. L'axe HHS est un exemple de système de rétroaction négative, dans lequel le cortisol lui-même agit comme un inhibiteur direct de la

synthèse de la CRH et de l'ACTH. L'axe HHS interagit également avec le système immunitaire par une sécrétion accrue d'ACTH en présence de certaines molécules de la réponse inflammatoire. Enfin, le cortisol n'est pas libéré de manière uniforme au cours de la journée. Ses concentrations dans le sang sont les plus élevées en début de matinée et les plus faibles le soir, en raison du rythme circadien de la sécrétion d'ACTH.

• Zone réticulée: couche corticale la plus interne, la zone réticulée est directement adjacente à la médulla. Elle produit des androgènes, principalement de la déhydroépiandrostérone (DHEA), du sulfate de DHEA (DHEA-S) et de l'androstènedione (précurseur de la testostérone) chez l'homme. La production des androgènes surrénaliens est dépendante de l'axe HHS.

Biosynthèse des catécholamines:

La médullosurrénale se trouve au centre de chaque glande surrénale et est entourée par le cortex surrénalien.

Les catécholamines sont produites, dans les cellules chromaffines de la médulla de la glande surrénale, à partir de la tyrosine, un acide aminé non essentiel dérivé de l'alimentation ou produit à partir de la phénylalanine dans le foie. L'enzyme tyrosine hydroxylase convertit la

AADC: décarboxylase des acides aminés L-aromatiques

DBH: dopamine β-hydroxylase

PNMT: phényléthanolamine N-méthyltransférase

TH: tyrosine hydroxylase

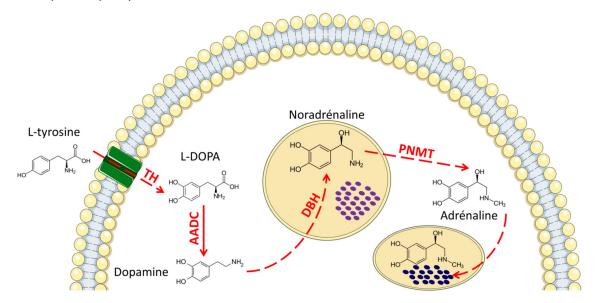


Figure 28 - Biosynthèse des catécholamines dans les cellules chromaffines

tyrosine en L-DOPA lors de la première étape de la synthèse des catécholamines. La L-DOPA est ensuite convertie en dopamine avant de pouvoir être transformée en noradrénaline. Dans le cytosol, la noradrénaline est convertie en adrénaline par l'enzyme phényléthanolamine N-méthyltransférase (PNMT) et stockée dans les granules (*Figure 28*).

Les glucocorticoïdes produits dans le cortex surrénalien stimulent la synthèse des catécholamines en augmentant les niveaux de tyrosine hydroxylase et de PNMT. Les cellules chromaffines de la médulla sont la principale source de catécholamines. Environ 10 à 20 % de noradrénaline et 80 à 95 % d'adrénaline sont sécrétées par la médullosurrénale.

La libération de catécholamines est stimulée par l'activation du système nerveux sympathique. Les nerfs splanchniques du système nerveux sympathique innervent la médullosurrénale. Lorsqu'il est activé, il évoque la libération de catécholamines à partir des granules de stockage en stimulant l'ouverture de canaux calciques dans la membrane cellulaire.

L'adrénaline et la noradrénaline interagissent avec les récepteurs adrénergiques dans tout le corps, avec des effets qui incluent une augmentation de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque. Les actions de l'adrénaline et de la noradrénaline sont responsables de la réaction de combat ou de fuite, caractérisée par une accélération de la fréquence cardiaque, une augmentation de la pression sanguine et une constriction des vaisseaux sanguins dans de nombreuses parties du corps.

APPROCHE SÉMIOLOGIQUE DES PATHOLOGIES DE LA SURRÉNALE

Hyperaldostéronisme primaire:

La production excessive d'aldostérone, qui n'est pas stimulée par la rénine et qui est inappropriée par rapport à l'état hydrosodé, définit l'hyperaldostéronisme primaire (HAP). Il s'agit d'une hypersécrétion autonome d'aldostérone qui n'est pas inhibée par la charge sodée, ce qui la différencie de l'hyperaldostéronisme secondaire qui résulte d'une hypovolémie extracellulaire, une diminution de la pression artérielle ou une diminution de

la perfusion rénale stimulant la sécrétion de la rénine et activant ainsi le système rénineangiotensine-aldostérone.

L'aldostérone sécrétée de manière autonome dans l'HAP va se fixer sur le récepteur des minéralocorticoïdes au niveau des cellules principales du tubule rénal distal entrainant une augmentation de la réabsorption du sodium via le canal sodique épithélial (ENaC) en échange du potassium et de l'hydrogène qui seront sécrétés dans les urines (*Figure 29*). L'augmentation de la réabsorption de sodium entraine une expansion volémique afin de garder une osmolarité normale, alors que l'excrétion rénale du potassium et des ions H⁺ déterminent une déplétion potassique et une tendance à l'alcalose métabolique. L'expansion volémique, à son tour, est responsable d'une mise au repos de la production de rénine et d'angiotensine II.

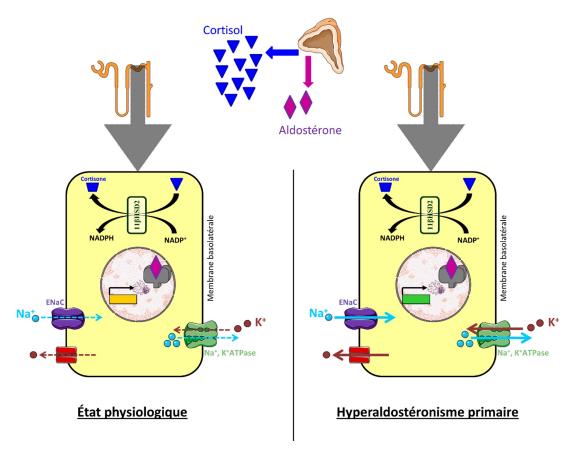


Figure 29 - Action de l'aldostérone au niveau des cellules principales du tubule rénal distal

<u>D'un point de vue clinique</u>, l'expansion couplée à l'augmentation de la charge sodique explique l'hypertension artérielle (HTA) qui représente la manifestation cardinale de l'HAP. En revanche, l'HAP est la cause la plus fréquente d'HTA secondaire. Ainsi, **l'expression**

clinique la plus habituelle de l'HAP est l'HTA systolo-diastolique qui n'est pas différentiable en soi de l'HTA essentielle. Cependant, les retentissements de l'HTA secondaire à l'HAP sont plus marqués par rapport à ceux de l'HTA essentielle, avec un risque plus élevé de complications cardiovasculaires (maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral, hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque et arythmie complète par fibrillation auriculaire), métaboliques (diabète de type 2 et syndrome métabolique) et rénales. La déplétion potassique peut se manifester par une fatigue musculaire, une constipation, des crampes, un syndrome polyuropolydipsique ou une arythmie en cas d'hypokaliémie sévère et/ou d'évolution rapide. Il faut noter que l'œdème ne fait pas partie du tableau clinique de l'HAP.

Puisque le tableau clinique de l'HAP ne diffère pas de celui de l'HTA essentielle, il faut savoir rechercher l'HAP dans les groupes de patients hypertendus à risque élevé d'HAP tels que les patients avec:

- HTA découverte à un âge jeune (avant 30 ans),
- HTA sévère (≥ 180 mmHg de systolique et/ou ≥ 110 mmHg de diastolique),
- HTA résistante (non contrôlée malgré au moins trois médicaments antihypertenseurs à dose optimale dont un diurétique thiazidique),
- HTA avec hypokaliémie (< 3,5 mmol/L) spontanée ou induite par un diurétique,
- HTA avec incidentalome surrénalien,
- HTA dont le retentissement sur les organes cibles ou la morbidité cardiovasculaire est disproportionnée avec le niveau et la durée d'évolution de l'HTA
- HTA avec antécédents familiaux d'HTA précoce, d'accident vasculaire cérébral avant l'âge de 40 ans ou d'HAP.

<u>D'un point de vue biologique</u>, on trouve une **hypokaliémie** qui n'est présente que dans 2/3 des cas **avec une kaliurèse conservée** témoignant d'une perte urinaire de potassium. La natrémie est généralement à la limite supérieure. Le dépistage de l'HAP repose sur la présence d'un rapport aldostérone/rénine élevé après dosages réalisés dans des conditions standardisées. Ainsi, ces dosages doivent être réalisés:

- le matin 2 heures après le lever (car l'aldostérone et la rénine s'élèvent à l'orthostatisme),
- en position assise depuis 5 à 15 minutes,
- sous régime normosodé (parce qu'un régime pauvre en sel stimule le système rénine-angiotensine-aldostérone),
- en normokaliémie (car l'hypokaliémie réduit la sécrétion d'aldostérone),
- et sous traitements antihypertenseurs dits neutres (ceux qui n'interfèrent pas avec les dosages de l'aldostérone et de la rénine).

Chez les femmes non ménopausées, les dosages doivent être réalisés après arrêt des contraceptifs oestro-progestatifs et de préférence dans la première partie de cycle.

Le diagnostic positif de l'HAP se fait en présence d'un rapport aldostérone/rénine élevé, une aldostérone élevée en valeur absolue et une rénine basse. Les patients avec un rapport aldostérone/rénine élevé et une aldostérone non élevée en valeur absolue, mais dans la partie supérieure de la normale, se verront proposer un test de confirmation afin d'éliminer l'HTA à rénine basse (faux positif du fait d'une baisse de la concentration de rénine sans élévation de la concentration plasmatique d'aldostérone). Il existe plusieurs tests de confirmation dont le principe général est de confirmer l'autonomie de l'hypersécrétion de l'aldostérone par une expansion volémique par charge sodée (supposée inhiber le système rénine-angiotensine-aldostérone à l'état physiologique), par administration de fludrocortisone ou par une inhibition de l'enzyme de conversion par captopril (un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui est censé diminuer l'aldostérone).

<u>D'un point de vue étiologique</u>, les HAP comportent deux grandes entités qui sont l'HAP idiopathique par sécrétion bilatérale de l'aldostérone (2/3 des cas) et l'HAP par sécrétion unilatérale habituellement en relation avec un adénome sécrétant de l'aldostérone (adénome de Conn; 1/3 des cas). Il existe d'autres entités mineures telles que les formes monogéniques rares et le carcinome corticosurrénal sécrétant l'aldostérone. Ainsi, une étape supplémentaire de latéralisation s'impose chez les patients avec HAP confirmé qui sont candidats pour une intervention chirurgicale. Cette étape vise à confirmer/infirmer l'origine unilatérale de l'hypersécrétion de l'aldostérone.

<u>D'un point de vue imagerie</u>, le scanner surrénalien est l'examen de première intention ; il permet de détecter le carcinome corticosurrénal et orienter vers une hypersécrétion

unilatérale en présence d'un nodule surrénalien compatible avec un adénome chez un sujet jeune, alors qu'il montre des surrénales normales ou hypertrophiées dans le cas d'une hypersécrétion bilatérale. L'examen de référence reste le cathétérisme des veines surrénales qui comporte une mesure de cortisol et d'aldostérone dans les deux veines surrénales (mesure simultanée ou séquentielle) et dans le sang veineux mêlé (veine cave inférieure ou veine périphérique) avec ou sans stimulation pharmacologique par l'ACTH. Le taux de cortisol dans la veine surrénale par rapport à celui mesuré dans la veine cave inférieure permet de confirmer une cathétérisation sélective de la veine surrénale alors que la comparaison entre le rapport aldostérone/cortisol de deux côtés permet de différencier une hypersécrétion unilatérale d'une hypersécrétion bilatérale.

Phéochromocytome:

Les tumeurs surrénaliennes qui se développent aux dépens des cellules chromaffines de la médullosurrénale sont appelées phéochromocytomes. Les phéochromocytomes sécrètent les catécholamines (l'adrénaline, la noradrénaline et plus rarement la dopamine) mais il existe d'authentiques phéochromocytomes non sécrétants. Les catécholamines sécrétées de manière excessive par les phéochromocytomes vont se fixer aux récepteurs adrénergiques, notamment les récepteurs $\beta 1$ au niveau cardiaque, entrainant un effet inotrope et chronotrope positif, et les récepteurs $\alpha 1$ au niveau des vaisseaux sanguins, entrainant une vasoconstriction.

D'un point de vue clinique, le tableau est déterminé par le type et la quantité de catécholamines sécrétées, et suit les fluctuations de la sécrétion hormonale. L'HTA représente la manifestation principale des phéochromocytomes. Elle est généralement permanente, de degré variable, mais elle peut être paroxystique avec des crises hypertensives déclenchées par la compression de la tumeur ou par la prise de certains médicaments. L'HTA peut être associée à des palpitations, des sueurs et des céphalées pulsatiles (c'est la triade de Ménard, présente dans environ 60% des cas), une constipation, une pâleur due à la vasoconstriction périphérique, une anxiété ou une perte pondérale. Parfois on constate une hypotension orthostatique en relation avec la diminution du volume intravasculaire à cause de la vasoconstriction, ou plus rarement en relation avec la sécrétion de la dopamine. Dans certains cas d'hypersécrétion massive de catécholamines, les patients peuvent développer une crise catécholaminergique caractérisée par un tableau de syndrome coronarien aigu sans lésion coronarienne (cardiomyopathie de stress), d'insuffisance cardiaque, de choc cardiogénique et collapsus.

Ainsi, il faut rechercher un phéochromocytome devant des signes et des symptômes adrénergiques évocateurs de phéochromocytome comme la triade de Ménard, devant un incidentalome surrénalien chez un patient hypertendu, devant un syndrome de prédisposition génétique au phéochromocytome et devant toute HTA labile. La découverte d'un diabète (non auto-immun) chez un sujet de moins de 50 ans ayant un IMC de moins de 25 kg/m² doit faire également rechercher un phéochromocytome.

D'un point de vue biologique, le diagnostic positif de phéochromocytome repose sur le dosage des dérivés méthoxylés qui sont les produits de dégradation des catécholamines (3-méthoxytyramine pour la dopamine, normétanéphrine pour la noradrénaline et métanéphrine pour l'adrénaline). En effet, alors que les catécholamines sont sécrétées de manière paroxystique, les dérivés méthoxylés sont produits en continu et peuvent être dosés dans les urines des 24 heures (avec créatininurie) ou dans le plasma. Le tableau clinique et biologique des phéochromocytomes est identique aux paragangliomes sécrétants qui sont des tumeurs extrasurrénaliennes développées aux dépens du système nerveux autonome sympathique (thorax, abdomen et pelvis ; généralement sécrétants) ou parasympathiques (tête et cou ; généralement non sécrétants). La différentiation entre les deux entités se fait par l'imagerie conventionnelle et fonctionnelle.

D'un point de vue diagnostique, le principal diagnostic différentiel est celui du syndrome carcinoïde en relation avec une tumeur neuroendocrine sécrétant de la sérotonine, qui peut donner une symptomatologie paroxystique évocatrice de phéochromocytome. Néanmoins, ce syndrome donne généralement des bouffées de chaleur avec flushs et diarrhée (en opposition à la pâleur et à la constipation observées dans le phéochromocytome). Par ailleurs, toute élévation des métanéphrines, surtout si elle est légère, n'est pas synonyme de phéochromocytome/paragangliome car il existe des faux positifs en relation avec le stress (affection grave aiguë...) ou la prise de certains médicaments ou de produits de l'alimentation.

<u>D'un point de vue d'imagerie</u>, une fois le diagnostic positif de phéochromocytome porté, une imagerie conventionnelle par scanner ou IRM doit être demandée afin de localiser la tumeur puis complétée par une imagerie fonctionnelle.

Excès de cortisol d'origine surrénalienne:

Les tumeurs surrénaliennes peuvent sécréter du cortisol entrainant un syndrome de Cushing dont le tableau clinique n'est pas différent de celui de la <u>maladie de Cushing</u>. Le diagnostic positif d'un hypercortisolisme se fait de la même manière que dans le syndrome de Cushing dépendant de l'ACTH. Le diagnostic étiologique est confirmé par une ACTH

basse ou à la limite inférieure de la normale chez un patient avec hypercortisolisme clinique et biologique (syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH).

Deux entités peuvent donner un syndrome de Cushing d'origine surrénalienne : **l'adénome** cortisolique et le corticosurrénalome. Dans le premier cas on trouve souvent une baisse du sulfate de DHEA parce que les androgènes surrénaliens sont sous contrôle de l'ACTH, alors que dans le deuxième cas on trouve une sécrétion d'androgènes surrénaliens et/ou d'estrogènes.

L'imagerie conventionnelle par scanner est primordiale pour différencier les deux entités. Dans le cas d'un adénome cortisolique, on trouve un nodule homogène de caractéristiques bénignes et généralement de moins de 4 cm de diamètre, alors que, dans le cas du corticosurrénalome, le nodule est souvent hétérogène, volontiers nécrotique, plus grand en taille (> 6 cm) et ne présente pas de caractéristique de bénignité. Une imagerie métabolique par TEP-TDM au 18-FDG est nécessaire en cas de suspicion de corticosurrénalome malin sur le scanner. Généralement les corticosurrénalomes sont intensément hypermétaboliques.

Excès d'androgènes et d'æstrogènes:

- Pathologies virilisantes: certaines lésions ou pathologies surrénaliennes peuvent être responsables d'une sécrétion anormale d'androgènes. Chez l'homme adulte, les pathologies extrêmement rares sont le plus souvent sans traduction clinique en dehors des autres manifestations de la pathologie surrénalienne responsable de l'hyperandrogénie. Chez la femme adulte apparaîtront, au contraire, des manifestations d'hyperandrogénie à la fois sur les plans clinique et biologique, et ne diffèrent pas des hyperandrogénies d'origine ovarienne.
- Tumeurs sécrétant des œstrogènes: de rares lésions des glandes surrénales sont susceptibles de sécréter des estrogènes. Chez l'homme adulte, elles se manifesteront par le développement d'une gynécomastie et de symptômes d'hypogonadisme. Chez la femme adulte, elles induisent des irrégularités menstruelles ou la réapparition de saignements d'origine utérine chez la patiente ménopausée.
- Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS): l'HCS est un trouble endocrinien héréditaire d'origine autosomique récessive causé par un déficit des enzymes de la stéroïdogenèse. Elle est due dans 95% des cas à une mutation du gène CYP21A2 situé sur le chromosome 6p21.3 et codant pour l'enzyme 21-hydroxylase contrôlant la production de cortisol et d'aldostérone. Elle est caractérisée par la possibilité d'un déficit en cortisol et d'une hyperandrogénie, accompagnés ou non d'un déficit en aldostérone.

La sévérité de l'hyperplasie congénitale des surrénales est dépendante du degré du déficit en 21-hydroxylase. On distingue ainsi les formes classiques (ou formes sévères), et non classiques (ou formes plus modérées) de la maladie.

- Dans le cas des formes sévères, le diagnostic est généralement fait chez le nouveau-né ou durant la petite enfance. Classiquement, les nourrissons de sexe féminin peuvent présenter un aspect atypique des organes génitaux, comme un clitoris hypertrophié qui peut ressembler à un pénis, et des lèvres partiellement fusionnées qui ressemblent à un scrotum. L'orifice urinaire (urètre) et le vagin peuvent ne former qu'une seule ouverture, au lieu de deux ouvertures distinctes. L'utérus, les trompes et les ovaires se développent en revanche de façon typique. Les nourrissons de sexe masculin ont quant à eux des organes génitaux d'apparence typique. En l'absence de diagnostic à la naissance, des signes d'insuffisance surrénalienne apparaissent les premières semaines de vie (vomissements, hypoglycémie, absence de prise de poids, déshydratation) avec hyponatrémie, hyperkaliémie et acidose, entrainant le décès rapide du nourrisson en l'absence de prise en charge adéquate. Cette situation est devenue exceptionnelle grâce au dépistage néonatal systématique en France réalisé au 3ème jour de vie (basé sur le dosage de la 17hydroxyprogestérone dans le test de Guthrie), permettant de prendre en charge très rapidement ces enfants dans un service d'endocrinologie pédiatrique. Pour les formes sévères où il persiste une activité résiduelle suffisante de la 21-hydroxylase, on pourra observer, chez le nourrisson ou durant la petite enfance, l'apparition de signes d'hyperandrogénie avec une hypertrophie clitoridienne uniquement chez la fille et, dans les deux sexes, l'apparition d'une pilosité pubienne précoce et une accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse (puberté précoce).
- Dans le cas des formes tardives (non classiques), leur diagnostic échappe au dépistage néonatal systématique et, généralement, aucun symptôme ne se manifeste à la naissance du bébé (les nourrissons de sexe féminin pouvant avoir des organes génitaux d'apparence normale à la naissance). Les premiers signes apparaissent habituellement, dans les deux sexes, durant l'enfance avec :
 - → apparition précoce des poils pubiens (pubarche) et autres signes de puberté précoce;

- ⇒ croissance rapide pendant l'enfance, avec un âge osseux avancé et une taille finale inférieure à la taille cible;
- ⇒ signes d'hyperandrogénie chez l'adolescente ou chez la jeune femme : acné sévère, hirsutisme, raucité de la voix, cycles menstruels irréguliers voire une aménorrhée, anovulation, difficultés pour concevoir.

Le diagnostic est confirmé par le dosage de la 17-hydroxyprogestérone (de base ou après test de stimulation par l'ACTH).

Incidentalome surrénalien:

La glande surrénale est le siège de nombreuses pathologies, et la détection d'un nodule surrénalien peut intervenir dans différentes situations :

- dans le cadre d'un syndrome sécrétant,
- chez un patient au terrain oncologique à l'occasion d'un bilan d'imagerie (bilan d'extension ou de suivi),
- soit de façon fortuite pour un examen réalisé dans le cadre d'une autre pathologie.

Dans cette dernière situation, la découverte fortuite d'une lésion surrénalienne renvoie à la définition d'**incidentalome surrénalien** qui concerne les lésions d'un diamètre de plus de 1 cm. De manière générale, les données épidémiologiques portant sur les pathologies tumorales surrénaliennes sont calquées sur l'épidémiologie des incidentalomes surrénaliens. La prévalence des lésions surrénaliennes est bien connue et établie à partir de très larges séries autopsiques et d'imagerie. Les incidentalomes surrénaliens sont observées dans environ 0,3 à 5,1% des cas d'imagerie dans la population générale et de 2 à 9% dans les séries autopsiques. La prévalence des incidentalomes surrénaliens augmente avec l'âge, étant d'environ 1% à l'âge de 30 ans et de 10% après 70 ans.

Les étiologies sont nombreuses et leurs fréquences respectives varient selon le type de population explorée. Il peut donc s'agir de tumeurs de la corticosurrénale, de tumeurs médullaires, de lésions tumorales malignes d'origine non surrénalienne, de tumeurs extrasurrénaliennes ou de lésions d'autres types (*Tableau 2*).

Tableau 2 - Etiologie des lésions surrénaliennes	
Etiologies	Prévalence (minimale-maximale)
Tumeurs corticales	22 04 9/
Adénomes Non sécrétant	33 - 96 % 71 - 84 %
Cortisol (syndrome de Cushing et adénome cortisolique)	1 - 29 %
Aldostérone (syndrome de Conn)	1,6 - 3,3 %
Carcinome (corticosurrénalome)	1,2 - 11 %
Tumeurs médullaires	
Phéochromocytome	1,5 - 14%
Autres lésions et tumeurs	
Métastases	0 - 18%

De manière générale, deux questions se posent lors de la découverte d'un incidentalome surrénalien. Est-il sécrétant ? Est-il bénin ou malin ?

• Recherche d'un syndrome sécrétant: l'exploration d'un incidentalome s'attachera à rechercher chez le patient des arguments cliniques pour une hypersécrétion (cortisol, aldostérone, androgènes ou catécholamines). Celles-ci seront affirmées par la réalisation d'examens complémentaires biologiques de 1ère intention (*Tableau 3*).

Tableau 3 - Principaux dosages à réaliser en première intention devant un incidentalome surrénalien pour dépister un syndrome sécrétant

(NB: le choix des examens proposés varie selon les recommandations et les auteurs)

Axe exploré	Dosages à réaliser
Hypercortisolisme	 Cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures, rapporté à la créatininurie Cortisol salivaire à minuit Test de freinage minute à la dexaméthasone (1mg)
Hyperaldostéronisme primaire	- Rapport aldostérone/rénine
Hyperandrogénie/hyperestrogénie	- SDHEA, testostérone totale, estradiol (selon la clinique) - SHBG
Phéochromocytome	- Métanéphrines et normétanéphrines (plasmatiques ou sur urines des 24 heures, rapportées à la créatininurie)

- Exploration morphologique : le caractère bénin ou malin d'une lésion surrénalienne dépend avant tout des circonstances de découverte de cette dernière, et surtout de la présence d'un antécédent de cancer ou non chez le patient. Même si, par définition, les lésions découvertes dans le contexte du bilan d'extension ou de suivi d'une néoplasie extrasurrénalienne évolutive ne sont pas considérées comme des incidentalomes, un incidentalome surrénalien « authentique » peut être découvert chez un patient ayant un antécédent néoplasique. La définition de l'incidentalome peut être, de ce fait, assez floue. Ainsi, chez les patients sans antécédents de cancer, les lésions surrénaliennes sont le plus souvent bénignes, mais nécessitent un bilan. Au contraire, chez les patients aux antécédents malins, environ 30 à 50% des masses surrénaliennes détectées sont malignes et correspondent le plus souvent à une métastase surrénalienne dont les primitifs les plus fréquents sont le lymphome, le cancer broncho-pulmonaire, les cancers digestifs, le cancer du rein, le carcinome mammaire et le mélanome. La tomodensitométrie (couplée ou non à une injection intraveineuse d'agent de contraste iodé par voie intraveineuse) est l'examen de première intention pour l'évaluation de la masse surrénalienne et permet d'apprécier 3 paramètres :
 - la taille de la lésion : 25% de malignité si la lésion mesure plus de 6 cm de grand axe, 6% entre 4 et 6 cm et moins de 2% si <4 cm ;
 - la densité spontanée qui exprime le contenu en graisse de l'incidentalome, exprimée en Unités Hounsfield (UH): une densité inférieure à 10 UH permet d'obtenir une sensibilité de 71% et une spécificité de 98% pour le diagnostic d'adénome surrénalien et donc de lésion bénigne;
 - le wash-out absolu (WOA) ou relatif (WOR) : un WOA de plus de 60% ou un WOR de plus de 40% sont évocateurs de la bénignité. Les formules pour les calculer sont les suivantes:
 - ♦ WOR = 100 x ((densité portale densité tardive)/densité portale)
 - ♦ WOA = 100 x ((densité portale densité tardive)/(densité portale densité spontanée))

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) surrénalienne présente un niveau de preuve faible pour différencier les incidentalomes surrénaliens bénins et malins. Elle peut être utilisée en alternative de la TDM surrénalienne lorsqu'il existe une contre-indication à ce dernier (insuffisance rénale, grossesse, population pédiatrique) mais n'apporte

généralement pas d'information supplémentaire au TDM surrénalien dans les autres situations. La réalisation d'une imagerie fonctionnelle par TEP-TDM au 18F-FDG peut être discutée au cas par cas en cas de lésion de nature indéterminée au TDM surrénalien.

<u>Insuffisance surrénalienne:</u>

L'insuffisance surrénalienne (antérieurement appelée maladie d'Addison) est un trouble décrit pour la première fois par Thomas Addison en 1855, qui se caractérise par un déficit de production ou une action déficiente des glucocorticoïdes et/ou des minéralocorticoïdes et des androgènes surrénaliens. Cette maladie potentiellement mortelle peut résulter de troubles affectant la corticosurrénale (primaire), l'antéhypophyse (secondaire) ou l'hypothalamus (tertiaire). On la distingue donc de l'insuffisance surrénalienne secondaire à un déficit de production d'ACTH hypophysaire ou de CRH hypothalamique (insuffisance corticotrope).

La prévalence de l'insuffisance surrénalienne primaire chronique en Europe a doublé, passant de 40-70 cas par million d'habitants dans les années 1960 à 93-144 cas par million d'habitants à la fin du siècle dernier et ces dernières années. L'incidence de ce trouble est actuellement estimée à 4 à 6 nouveaux cas par million d'habitants et par an. L'insuffisance surrénalienne primaire touche plus fréquemment les femmes, et les manifestations cliniques peuvent se présenter à tout âge, bien que le plus souvent entre 30 et 50 ans.

• *Manifestations cliniques de l'insuffisance surrénalienne:* elles dépendent de l'étendue de la perte de la fonction surrénalienne et de la préservation ou non de la production de minéralocorticoïdes.

Dans l'insuffisance surrénalienne primaire, les manifestations cliniques sont dues à des concentrations déficientes de toutes les hormones corticosurrénaliennes (minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes, androgènes surrénaliens).

Dans l'insuffisance surrénale secondaire ou tertiaire, le déficit en ACTH qui en résulte entraîne une diminution de la sécrétion de cortisol et d'androgènes surrénaliens, tandis que la production de minéralocorticoïdes reste normale. Aux premiers stades, la sécrétion basale d'ACTH est normale, tandis que la sécrétion d'ACTH induite par le stress est altérée. La perte de la sécrétion basale d'ACTH s'accompagne d'une atrophie des zones fasciculée et réticulée du cortex surrénalien. Par conséquent, la sécrétion basale de cortisol est diminuée, mais la sécrétion d'aldostérone par la zone glomérulée est préservée.

- Histoire naturelle: l'étiologie de l'insuffisance surrénalienne primaire a changé au fil du temps. Avant 1920, la cause la plus fréquente d'insuffisance surrénalienne primaire était la tuberculose alors que, depuis 1950, la majorité des cas (80-90%) sont attribués à une surrénalite auto-immune, qui peut être isolée (40%) ou observée dans un contexte de polyendocrinopathie auto-immune (60%). L'insuffisance surrénalienne auto-immune est donc la principale cause d'insuffisance surrénalienne primaire actuellement en France. Elle est caractérisée par la destruction du cortex surrénalien par des mécanismes immunitaires à médiation cellulaire. Les symptômes et les signes de la maladie apparaissent lorsque la perte de tissu surrénalien est supérieure à 90 %. Dans la phase initiale de destruction progressive chronique, la réserve surrénalienne est diminuée et, bien que la sécrétion basale de stéroïdes soit normale, la sécrétion en réponse au stress est sous-optimale. Ainsi, le début de l'insuffisance surrénalienne est souvent progressif et peut passer inaperçu jusqu'à ce qu'une maladie ou un autre stress précipite vers l'insuffisance surrénalienne aigue (« crise » surrénalienne). Par conséquent, tout facteur de stress majeur ou même mineur peut entrainer une insuffisance surrénalienne aiguë. En dehors de cette situation, si la perte de tissu corticosurrénalien se poursuit, alors la sécrétion basale de stéroïdes n'est plus assurée et on observe l'apparition des manifestations cliniques chronique de la maladie. Ainsi, les manifestations de l'insuffisance surrénalienne chronique comprennent :
 - une altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement. L'asthénie est majeure avec une asthénie à l'effort et une fatigabilité croissante dans la journée, mais aussi une asthénie sexuelle et psychique avec une note dépressive pouvant conduire à des errances et erreurs diagnostiques pouvant amener à poser une origine psychogène à la symptomatologie. L'anorexie et l'amaigrissement sont retrouvés mais ne sont pas spécifiques de la maladie. Il s'y associe parfois, mais de manière inconstante, une appétence pour le sel devant alerter;
 - une hypotension artérielle, ou une hypotension orthostatique isolée à un stade moins avancée de la maladie, qui s'explique par le déficit en glucocorticoïdes (lié à la réduction du tonus vasculaire et donc des résistances vasculaires périphériques), et surtout par le déficit en minéralocorticoïdes entrainant une perte sodée au niveau néphrologique avec déshydratation extracellulaire;
 - une **mélanodermie** (*Figure 30*) prédominant sur les zones découvertes, les zones de frottement, les plis et les cicatrices. Elle respecte les paumes, les plantes et le



Figure 30 - Mélanodermie chez une patiente de 65 ans hospitalisée pour découverte d'insuffisance surrénalienne chronique sur décompensation aiguë (main témoin à gauche du soignant)

cuir chevelu. Elle est absente chez le sujet blond ou roux. On pourra également retrouvées des tâches ardoisées au niveau de la muqueuse buccale. La mélanodermie s'explique par une augmentation de la concentration d'ACTH plasmatique. En effet, l'ACTH et la MSH sont produites à partir de la même molécule mère, la pro-opiomélanocortine (POMC). La MSH est l'hormone stimulant les mélanocytes aboutissant à la synthèse de mélanine. Ainsi, la mélanodermie est absente en cas d'insuffisance corticotrope secondaire à une atteinte hypothalamo-hypophysaire;

- des **signes digestifs peu spécifiques** associant nausées, vomissements, douleurs abdominales ou diarrhée, pouvant alterner avec une constipation;
- des **arthralgies et myalgies** liées à l'insuffisance en glucocorticoïdes sont également souvent présentes;
- une **impuissance** chez l'homme et une **aménorrhée** chez la femme;
- une diminution de la pilosité axillaire et pubienne chez la femme.

Dans le cadre de l'enquête étiologique, on recherchera des arguments pour une insuffisance surrénalienne auto-immune. La recherche d'antécédents personnels ou familiaux de pathologies auto-immunes est importante dans ce contexte : dysthyroïdie, diabète de type 1, maladie de Biermer, vitiligo, etc. La recherche d'un contage tuberculeux ancien sera importante en cas de suspicion d'insuffisance surrénalienne d'origine tuberculeuse.

• *Biologie*: en dehors du contexte aigu de l'insuffisance surrénalienne, les signes biologiques non spécifiques peuvent être absents. L'ionogramme peut être normal mais, en cas de suspicion clinique, on attachera une attention particulière à la recherche d'arguments pour une carence en aldostérone : tendance à l'hyponatrémie et à l'hyperkaliémie, réserve alcaline à la limite inférieure, fuite urinaire sodée (natriurèse augmentée en regard d'une natrémie limite basse). L'hypoglycémie est rare chez l'adulte en dehors des poussées. L'hémogramme peut montrer une anémie modérée, normochrome, normocytaire, une leucopénie et une hyperéosinophilie.

La confirmation de l'insuffisance surrénalienne primaire sera apportée par les dosages hormonaux (effectués au mieux à 8h le matin) qui montrent une cortisolémie basse associée à une élévation du taux d'ACTH plasmatique. Les concentrations sériques de cortisol sont normalement plus élevées dans les premières heures du matin (8h) et sont généralement comprises entre 10 et 20 μ g/dL. Une concentration sérique de cortisol à 8h inférieure à 5 μ g/dL (80 nmol/L) est fortement évocatrice d'une insuffisance surrénalienne, tandis qu'une valeur supérieure à 18 μ g/dL exclut le diagnostic. Les mesures simultanées des concentrations de cortisol et d'ACTH confirment dans la plupart des cas le diagnostic d'insuffisance surrénalienne primaire. Les valeurs normales des concentrations plasmatiques basales d'ACTH à 8 h se situent entre 20 et 52 pg/mL (4,5-12 pmol/L).

En cas d'insuffisance surrénalienne primaire, la concentration plasmatique d'ACTH à 8h est élevée et s'accompagne également d'une augmentation de la concentration ou de l'activité de la rénine plasmatique, en regard de faibles concentrations d'aldostérone, non stimulée par l'orthostatisme.

Dans les cas d'<u>insuffisance surrénalienne secondaire ou tertiaire</u>, les concentrations plasmatiques d'ACTH sont faibles ou normales, associées à des valeurs normales des concentrations plasmatiques de rénine et d'aldostérone.

En présence d'un tableau clinique évocateur et d'un cortisol dans la zone grise (entre 5 et $18 \mu g/dL$, la réalisation d'un test de stimulation à l'ACTH ou test au Synacthène[®] (β_1

 $_{24}$ ACTH ou tétracosactide) permet d'évaluer la capacité des glandes surrénales à répondre à l'administration intraveineuse ou intramusculaire de 250 μg d'ACTH en mesurant les concentrations sériques de cortisol 0, 30 et 60 minutes après la stimulation. Le test est défini comme normal si la concentration maximale de cortisol est supérieure à 18 μg /dL (500 nmol/L), ce qui exclut le diagnostic d'insuffisance surrénalienne.

Les anticorps anti-surrénaliens ou les anticorps dirigés contre la 21-hydroxylase peuvent être détectés chez plus de 90% des patients présentant une surrénalite auto-immune d'apparition récente. De plus, des anticorps réagissant contre d'autres enzymes impliquées dans la stéroïdogenèse (P450scc, P450c17) et des anticorps contre les cellules productrices de stéroïdes sont présents chez certains patients.

• *Imagerie:* les patients sans maladie auto-immune associée et avec un dépistage négatif des auto-anticorps doivent subir une tomodensitométrie (TDM) des glandes surrénales. En cas de surrénalite tuberculeuse, la tomodensitométrie montre initialement une hyperplasie des glandes surrénales, puis des calcifications ponctuelles au cours des stades tardifs de la maladie. Un lymphome surrénalien bilatéral, des métastases surrénaliennes ou une infiltration surrénalienne (sarcoïdose, amyloïdose, hémochromatose) peuvent également être détectés par le scanner. Il convient de noter que l'imagerie n'est pas nécessaire lorsque des auto-anticorps de la corticosurrénale sont détectés.

Si l'on suspecte une insuffisance surrénalienne secondaire ou tertiaire (origine centrale), il convient de réaliser une imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Cela peut permettre de détecter tout processus pathologique potentiel, comme des craniopharyngiomes, des adénomes hypophysaires, des méningiomes, des métastases et une infiltration par une histiocytose à cellules de Langerhans, une sarcoïdose ou d'autres maladies granulomateuses.

• *Crise surrénalienne:* la crise surrénalienne, ou insuffisance surrénalienne aiguë, peut compliquer l'évolution d'une insuffisance surrénalienne primaire chronique, et peut être précipitée par une infection grave, un stress aigu, un infarctus ou une hémorragie surrénalienne bilatérale. Elle peut être inaugurale et le mode d'entrée dans la maladie dans 20% des cas.

La principale manifestation clinique de la crise surrénalienne est le choc en rapport avec une déshydratation globale avec hypotension artérielle, tachycardie et pli cutané. Les patients présentent généralement des signes cliniques consistant en une exacerbation des symptômes cliniques de l'insuffisance surrénalienne lente : asthénie majeure, anorexie, fatigue et léthargie. Les symptômes digestifs sont souvent au premier plan et la présence d'une fièvre ou d'une fébricule est également classique dans ce contexte, ce qui peut induire un retard diagnostique comme la recherche d'une urgence abdominale telle une péritonite. En l'absence de prise en charge, l'évolution spontanée se fait vers le collapsus et le coma, puis le décès. Devant ce tableau clinique chez un patient dont le diagnostic d'insuffisance surrénalienne n'est pas connu, les signes biologiques non spécifiques sont alors d'une importance majeure pour évoquer le diagnostic et incluent :

- une hyponatrémie,
- une hyperkaliémie franche,
- une acidose métabolique,
- une tendance à l'hypoglycémie.

On retrouvera également des signes d'hémoconcentration liée à la déshydratation extracellulaire avec une insuffisance rénale fonctionnelle et une augmentation de l'urée, de l'acide urique, de l'hématocrite et de la protidémie. Au niveau urinaire, la natriurèse est élevée et inadaptée face à l'hyponatrémie et s'associe à une baisse de la kaliurèse.

Ainsi, le diagnostic d'insuffisance surrénalienne aiguë doit systématiquement être évoqué en présence d'un tableau abdominal aigu associé biologiquement à un tableau associant hyponatrémie et hyperkaliémie. La mise en route d'un traitement de cet accès aigu devra alors se faire sans retard, avant même d'avoir le résultat des dosages hormonaux pour lesquels un prélèvement sanguin peut être réalisé juste avant la mise en route de la thérapeutique