GONADES

INTRODUCTION (EMBRYOLOGIE, ANATOMIE ET HISTOLOGIE)

La différenciation des gonades primitives en testicules ou en ovaires *in utero* est génétiquement déterminée. La différenciation testiculaire dépend principalement de la présence du chromosome Y. La formation des organes génitaux masculins nécessite la présence d'un testicule fonctionnel et sécréteur. En l'absence de tissu testiculaire, le développement est féminin.

L'axe gonadotrope est actif pendant la vie fœtale et cette activité persiste pendant les trois à six premiers mois suivant la naissance afin de permettre la différenciation de l'appareil génital. Une période de quiescence débute entre le 4ème et le 6ème mois postnatal et dure toute l'enfance. La réactivation progressive des pics pulsatiles de GnRH hypothalamique apparait en début de la puberté et permet une sécrétion des gonadotrophines (FSH puis LH) avec notamment une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pics de LH. Les gonadotrophines vont stimuler le développement des organes reproducteurs et la sécrétion des stéroïdes sexuels (œstrogènes et androgènes), et donc l'apparition des caractères sexuels secondaires.

Ainsi, dans les deux sexes, ***les gonades ont une double fonction*** :

- une fonction **endocrine = sécrétion d'hormones sexuelles** (testostérone chez l'homme; estradiol et progestérone chez la femme);
- une fonction **exocrine = production de gamètes** à partir des cellules germinales (spermatozoïdes chez l'homme et ovocytes chez la femme).

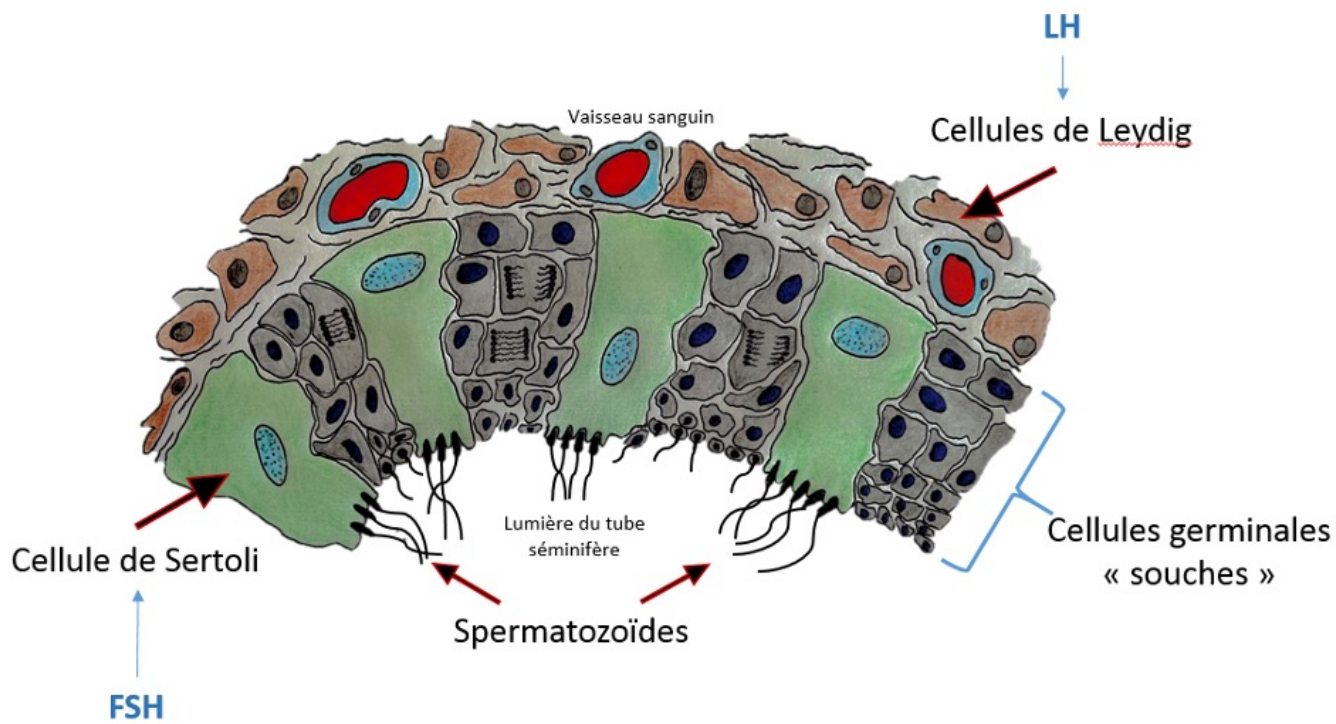


Figure 31 - Histologie testiculaire (Crédit: Valentin Brusseau)

Chez l'homme, la gonade est le **testicule**. Il s'agit d'un organe pair ovoïde, situé dans le scrotum, d'un volume de 15 à 20mL. Au niveau histologique (***Figure 31***), les tubes séminifères permettent la formation et la libération des spermatozoïdes. Ils sont composés de cellules germinales permettant la spermatogenèse et de **cellules de Sertoli**, cellules de soutien, stimulées par la FSH. Le tissu interstitiel est composé de **cellules de Leydig**, stimulées par la LH, qui permettent la production de testostérone. La testostérone et les cellules de Sertoli sont indispensables à la production des spermatozoïdes. Chez l'homme, la fonction endocrine gonadique décline lentement avec l'âge, mais la capacité à produire des gamètes viables persiste.

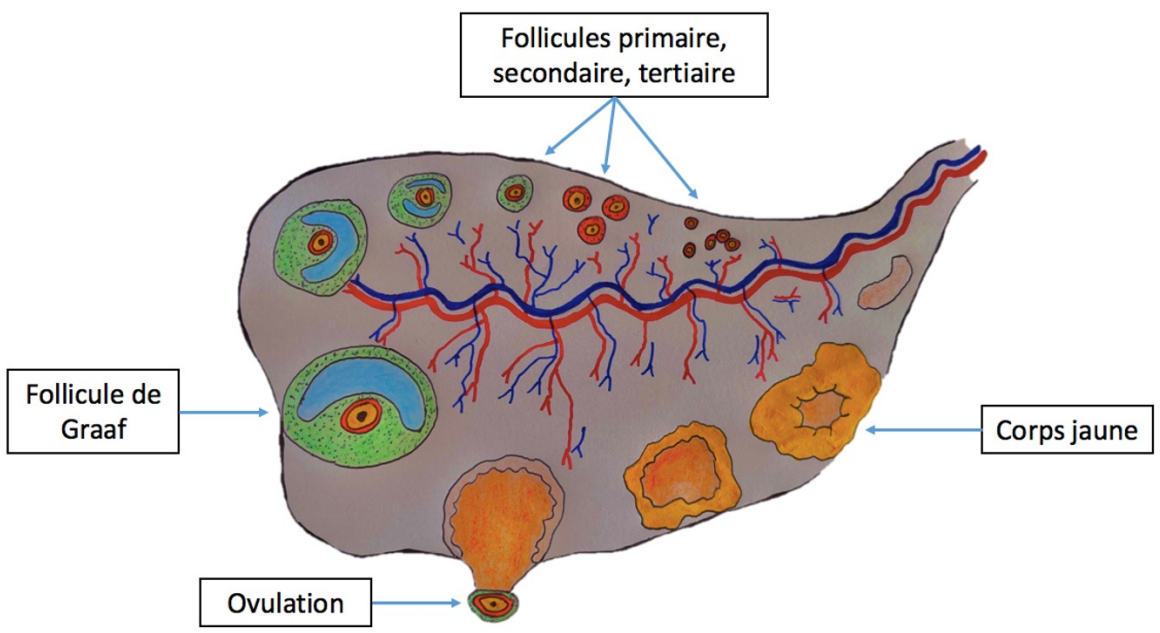


Figure 32 - Histologie ovarienne (Crédit: Valentin Brusseau)

Chez la femme, la gonade est l'**ovaire**. Il s'agit d'un organe pair ovoïde, de localisation intra-péritonéale, attaché à l'utérus par le ligament ovarien. Au niveau histologique (***Figure 32***), l'ovaire contient des **follicules** à différents stades de la folliculogenèse en première phase du cycle. En second phase du cycle, l'ovaire contient un **corps jaune**. Les fonctions ovariennes endocrine et exocrine régressent après un certain nombre d'années (ménopause).

PHYSIOLOGIE ET BIOCHIMIE

La **GnRH** est une hormone hypothalamique sécrétée par les neurones à GnRH dans le système porte hypophysaire. De nombreux signaux influencent l'activité des neurones à GnRH (***Figure 33***), tels que les neurones à GABA ou à glutamate et les kisspeptines. Parmi

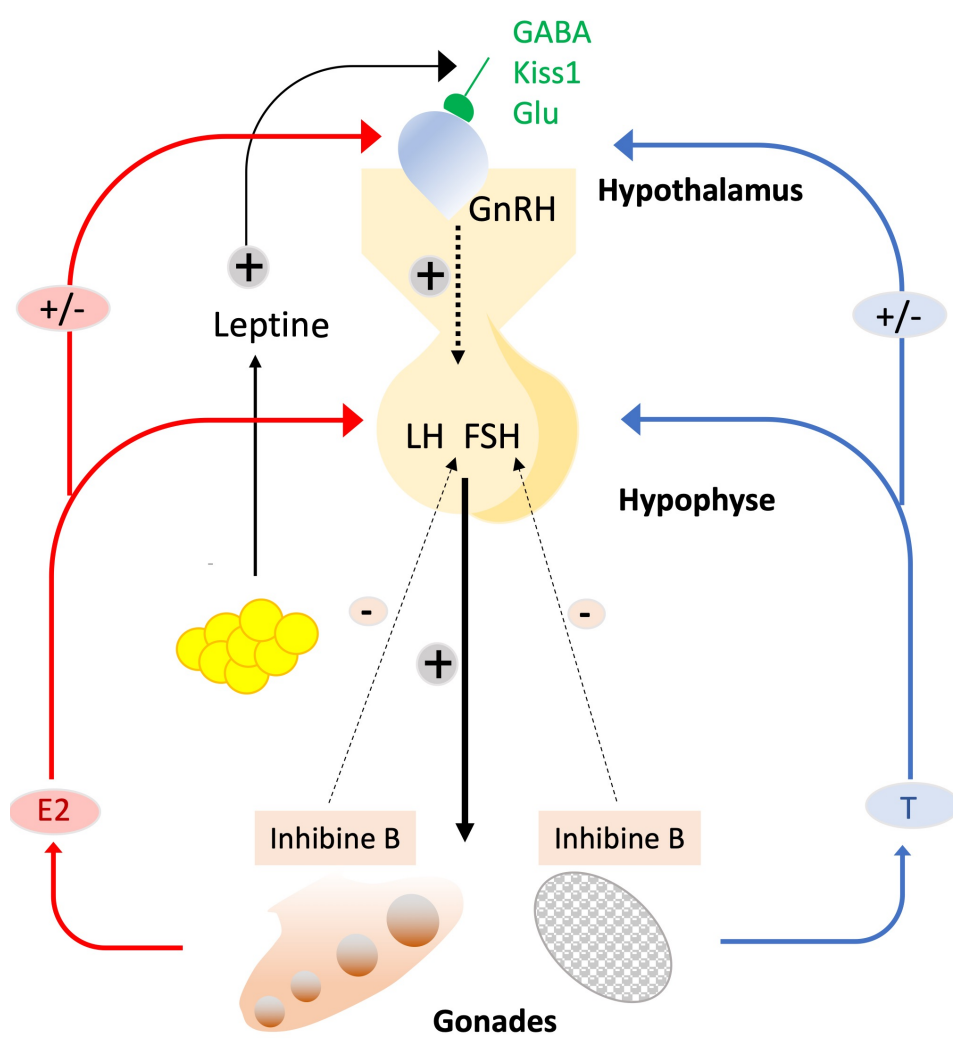


Figure 33 - Mécanismes impliqués dans le contrôle neuro-endocrine de l'axe gonadotrope (Crédit: Eva Feigerlova)

les régulateurs périphériques, il est à noter l'effet permissif indirect de la leptine sécrétée par le tissu adipeux blanc.

La sécrétion de GnRH est pulsatile et induit une libération, également pulsatile, de **LH** et **FSH** à partir des cellules gonadotropes hypophysaires. La pulsatilité de la GnRH est nécessaire pour la maturation de l'hypophyse et la sécrétion pulsatile de la FSH et de la LH, qui stimulent la maturation des gonades.

Les stéroïdes gonadiques influencent, par des mécanismes de rétrocontrôle négatif (**testostérone** [T]) chez le garçon et, selon le cycle ovarien chez la fille, de rétrocontrôle négatif ou positif (œstrogènes, **17-β estradiol** [E2]), la sécrétion de GnRH et donc de gonadotrophines. Dans les deux sexes, l'**inhibine B** (sécrétée par les cellules de Sertoli testiculaires ou les cellules folliculaires ovariennes) exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH par action essentiellement hypophysaire.

Chez l'homme, à partir de la puberté, la LH stimule la sécrétion leydigienne de testostérone via des précurseurs androgéniques (déhydroépiandrostérone, DHEA ; et androstènedione) (***Figure 34***). La FSH contrôle principalement la fonction exocrine des testicules et donc la spermatogenèse.

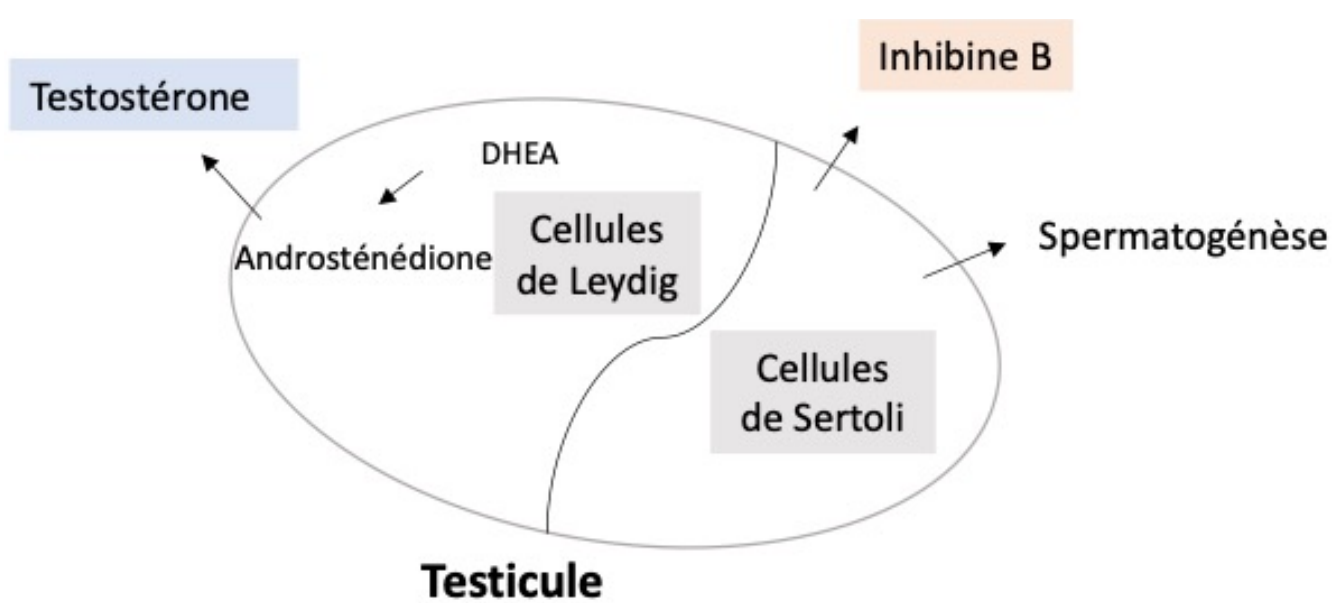


Figure 34 - Fonctions endocrine et exocrine du testicule (Crédit: Eva Feigerlova)

La testostérone est une hormone stéroïdienne liposoluble ayant de multiples actions et de nombreux tissus cibles :

- appareil génital : rôle dans la spermatogenèse et la production du sperme (prostate, vésicules séminales), les érections, l'apparition des caractères sexuels secondaires (virilisation);
- cerveau : libido, activité psychostimulante (moral, élan vital);
- muscles : effet anabolisant ;
- os : préservation de la masse osseuse ;
- tissu adipeux : répartition androïde;
- peau : pilosité, sébum;
- moelle osseuse : stimulation de l'érythropoïèse;
- hypophyse : rétrocontrôle négatif.

Chez la femme, la LH stimule la synthèse d'androgènes (delta-4-androsténédione) par les cellules de la thèque interne du follicule ovarien. La FSH stimule, quant à elle, la folliculogénèse et la production d'œstrogènes (E2) dans les cellules de la granulosa par aromatisation des androgènes produits dans la tchèque interne. L'activité des ovaires en période d'activité génitale (puberté à la ménopause) est cyclique, sur 28 jours, et coordonnée au reste de l'appareil génital, en particulier à l'endomètre et la glaire cervicale.

Le **cycle féminin se décompose en deux phases, folliculaire et lutéale,** séparées par l'ovulation (***Figure 35***):

- J1 : premier jour des menstruations (règles) ;
- J1 à J14 : phase folliculaire, phase de coopération cellulaire pour la synthèse hormonale et le développement d'un follicule:
    - sélection et développement d'un follicule jusqu'au stade pré-ovulatoire, sous le contrôle de la FSH;
    - les cellules de la thèque sécrètent des androgènes, sous dépendance de la LH;

- les cellules de la granulosa transforment les androgènes en estradiol sous stimulation de la FSH;

- J14: ovulation avec rupture du follicule et expulsion de l'ovocyte II, déclenchée par un pic de LH ;

- J14 à J28: phase lutéale (en l'absence de fécondation), où les restes folliculaires se transforment en corps jaune, qui sécrète de la progestérone et de l'estradiol.

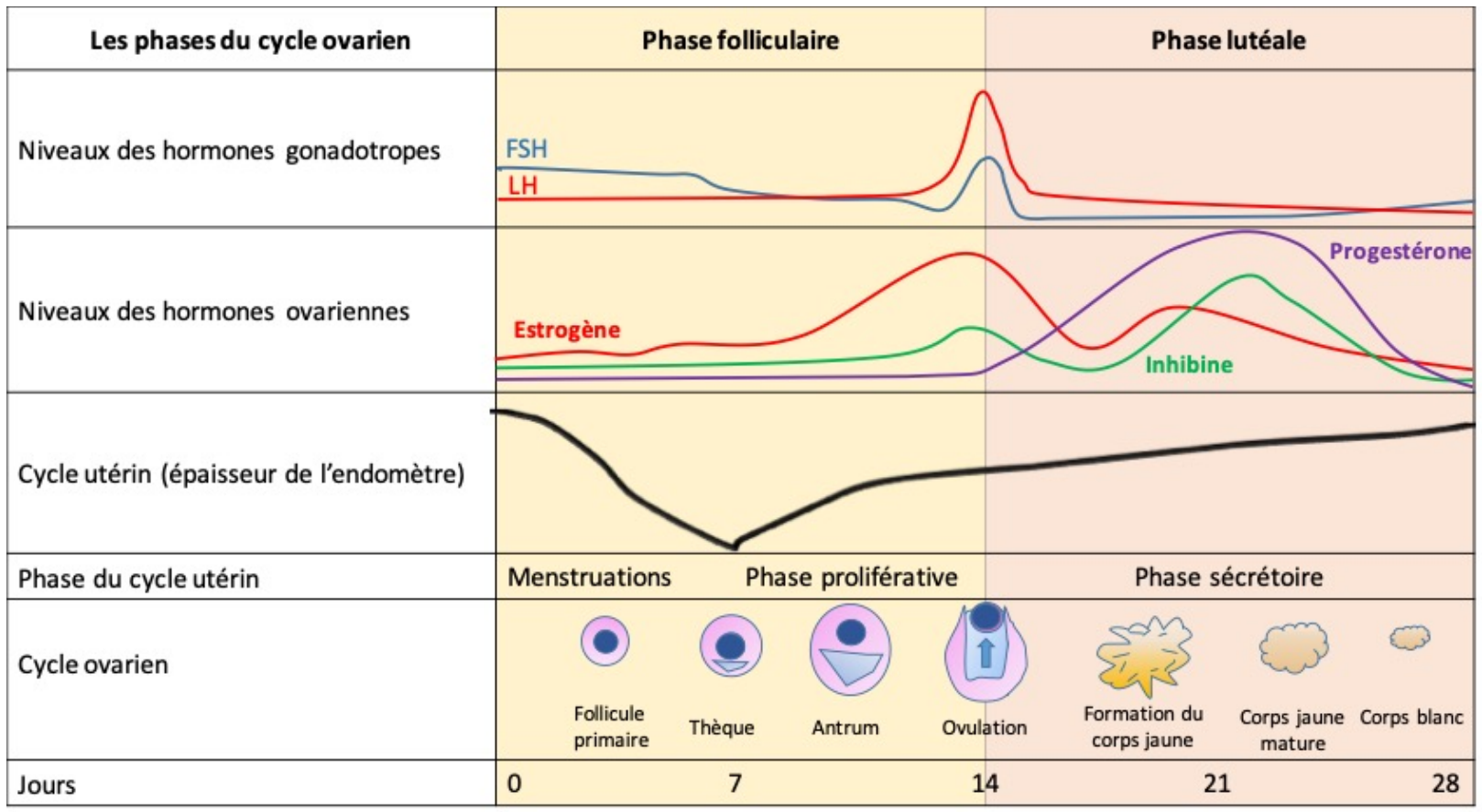


Figure 35 - Cycle ovarien et cycle menstruel (Crédit: Valentin Brusseau)

Les hormones ovariennes sont des hormones stéroïdiennes qui vont permettre un maintien des caractères sexuels secondaires, une préparation à la fécondation de l'ovocyte par les spermatozoïdes en période péri-ovulatoire et favorisent l'implantation de l'embryon en phase lutéale.

- *Estradiol :*

  - utérus: développement de la muqueuse utérine (endomètre), contractilité du muscle utérin (myomètre) et des trompes;

- col utérin: modification de la glaire pour la rendre perméable au passage des spermatozoïdes;
- vagin et seins: effet trophique;
- hypophyse: effet diphasique en stimulant la sécrétion de FSH et LH en milieu de cycle (permettant l'ovulation) et en inhibant la sécrétion gonadotrope aux autres temps;
- autres effets: protection contre les maladies cardiovasculaires, augmentation du taux de HDL-cholestérol, acquisition et maintien de la masse osseuse, répartition gynoïde du tissu adipeux, effet trophique sur la peau et les phanères.

• *Progestérone*:

- utérus: transformation de la muqueuse utérine (endomètre) pour permettre l'implantation et la nidation de l'embryon, diminution de la contractilité du muscle utérin (myomètre);
- col utérin: modification de la glaire pour la rendre infranchissable au passage des spermatozoïdes;
- vagin et seins: effet trophique.

SÉMIOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

<u>Puberté normale:</u>

La période pubertaire représente une transition entre l'immaturité sexuelle et la fertilité potentielle, au cours de laquelle les caractères sexuels secondaires se développent. La progression pubertaire est appréciée selon les ***stades de Tanner*** (***Tableau 4***).

Tableau 4 - Stades de Tanner du développement pubertaire (d'après le dictionnaire de l'Académie de Médecine, version 2022 & Marshall-Tanner, Stages of sexuel development, 1969-1970)		
Chez le garçon	**Volume testiculaire**	**Pilosité pubienne**
	G1: Volume testiculaire < 4 ml (20x10 mm)	*P1*: Pas de pilosité
	G2: Entre 4 et 6-8 ml (30x15 mm). Pigmentation du scrotum.	*P2:* Quelques poils droits à la racine du pénis
	G3: Entre 8 et 12 ml (35x20 mm). Début d'allongement de la verge (13 ans).	*P3:* Poils plus denses, épais et bouclés
	G4: Entre 12 et 16 ml (40x25 mm). Forte pigmentation du scrotum (14 ans).	*P4:* Pilosité triangulaire fournie, ne s'étendant pas au-délà des plis inguinaux
	G5: Morphologie adulte avec volume testiculaire > 20ml (15 ans).	*P5:* Pilosité adulte s'étendant à la ligne ombilico-pubienne et à la racine des cuisses
Chez la fille	**Développement mammaire**	**Pilosité pubienne**
	S1: Pas de tissu glandulaire, stade infantile	*P1:* Pas de pilosité
	S2: Bourgeon mammaire, soulèvement et augmentation du diamètre de l'aréole	*P2:* Quelques poils droits sur les grandes lèvres
	S3: Augmentation de la saillie du sein et de l'aréole, pigmentation de l'aréole	*P3:* Poils plus denses, épais et bouclés
	S4: Saillie de l'aréole et du mamelon en avant du sein	*P4:* Pilosité triangulaire fournie
	S5: Morphologie adulte	*P5*: Extension à la partie interne des cuisses

La puberté s'accompagne d'une **accélération de la vitesse de croissance**. Chez le garçon, elle survient après le démarrage pubertaire. Chez la fille, cette accélération est associée ou précède de quelques mois les premiers signes pubertaires.

Chez le garçon, la chronologie du développement pubertaire se fait en quatre étapes :

- *1ère étape : l'augmentation du volume testiculaire,* qui est consécutive à la multiplication des cellules de Sertoli et à la croissance des tubes séminifères sous l'influence de la

FSH. L'examen testiculaire peut être réalisé à l'aide d'un orchidomètre de Prader (***Figure 36***). ***La puberté est dite précoce si le développement testiculaire débute avant 9 ans et retardée s'il débute après 14 ans;***

- *2ème étape : la pilosité pubienne,* qui apparaît dans l'année après le développement testiculaire et évolue en 2-3 ans;

- *3ème étape : le développement de la verge*. L'augmentation de la verge au-delà de 5-6cm débute vers 13 ans, soit un an après l'augmentation du volume testiculaire;

- *4ème étape : la pilosité axillaire et faciale*. La pilosité axillaire débute 12-18 mois après l'augmentation du volume testiculaire et la pilosité faciale est encore plus tardive, inconstante, vers 15 ans et s'accompagne de la modification de la voix (mue).

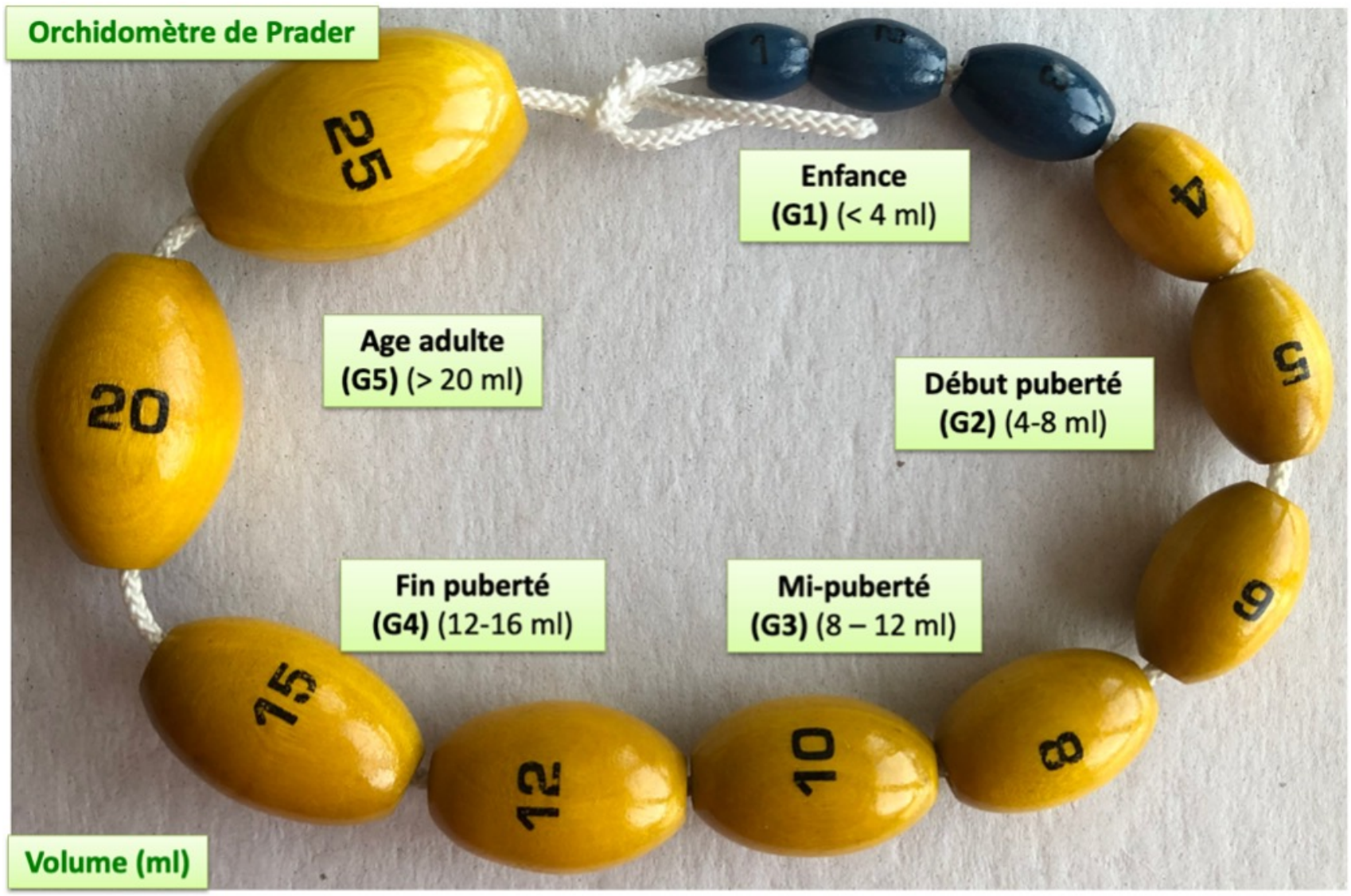


Figure 36 - Orchidomètre de Prader (Crédit: Eva Feigerlova)

<u>Chez la fille,</u> la chronologie du développement pubertaire se fait en trois étapes (***Figure 37***).

- *1ère étape : le développement mammaire* (de 8,5 à 13,3 ans). ***La puberté est dite précoce si le développement mammaire débute avant 8 ans et retardée s'il débute après 13 ans;***

- *2ème étape : la pilosité (de 9 à 14 ans)*. La pilosité pubienne apparaît vers 12 ans et est suivie de la pilosité axillaire ; la pilosité reflète la synthèse des androgènes d'origine surrénalienne et non l'activité de l'axe gonadotrope;

- *3ème étape : l'apparition des règles ou ménarche (de 10 à 15 ans),* qui survient en moyenne 2 à 2,5 ans après l'apparition des premiers signes pubertaires, vers 12-13 ans. L 'aménorrhée primaire se définit par l'absence de survenue de menstruations après l'âge de 15 ans ou 3 ans après le début du développement mammaire.

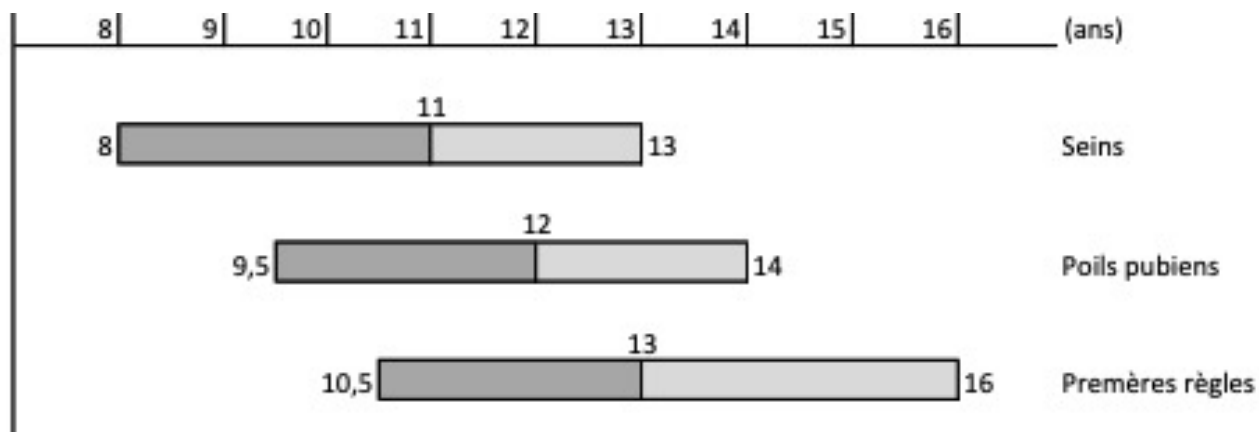


Figure 37 - Chronologie des signes pubertaires chez la fille (Crédit: Valentin Brusseau)

<u>Insuffisance gonadique, ou hypogonadisme:</u>

L'hypogonadisme peut être **secondaire** (central, ou hypogonadotrope) à un déficit gonadotrope (<u>cf. chapitre Hypophyse</u>) ou **primaire** (périphérique, ou hypergonadotrope) du à une altération de la gonade.

- ***Hypogonadisme primaire masculin:*** il est caractérisé par des taux de LH et de FSH élevées, des taux bas de testostérone associés à un taux bas d'inhibine B. Les symptômes et les signes suggestifs de déficit en androgènes sont résumés dans le ***Tableau 5***. Il existe des **causes acquises,** dont la plus fréquente est le ***déficit androgénique lié à l'âge*** (DALA, improprement appelé andropause), qui est fréquent sur le plan biologique (25% des hommes de 40-79 ans), mais rarement parlant cliniquement. Lorsque ce déficit a une traduction clinique, elle associe des symptômes sexuels (perte de l'érection matinale complète, baisse de la libido), des symptômes physiques (baisse de la force musculaire)

Tableau 5 - Signes et symptômes du déficit en androgènes, adapté de Bhasin et al. Guidelines for Testosterone Therapy in Men JCEM 2018;103(5):1715-44.
Symptômes spécifiques
- Développement incomplet ou retardé des caractères sexuels secondaires - Absence de la répartition pilosité masculine - Aspect infantile des organes génitaux externes
Symptômes et signes généraux suggestifs de déficit en androgènes
- Diminution de la libido et de l'activité sexuelle
- Diminution des érections spontanées, nocturnes
- Troubles de la fertilité
- Gynécomastie
- Habitus eunuchoïde
- Fragilité osseuse
- Bouffées de chaleur
Symptômes et signes non spécifiques
- Diminution de l'énergie, asthénie
- Symptômes dépressifs
- Troubles de concentration / de mémoire
- Troubles de sommeil
- Anémie inexpliquée (normocytaire, normochrome)
- Perte de la masse musculaire, diminution de la force musculaire
- Augmentation de la masse grasse, augmentation de l'indice de masse corporelle

et/ou des symptômes psychologiques (dépression, perte d'énergie, asthénie). Il existe d'autres causes acquises notamment les séquelle de cancers dans l'enfance traités par irradiation testiculaire et/ou chimiothérapie, et les séquelles de chirurgie testiculaire.

Parmi les **causes congénitales,** l'étiologie la plus fréquente est le ***syndrome de Klinefelter***, caractérisé par un caryotype 47XXY. Les signes cliniques de ce syndrome sont :

- l'atrophie testiculaire (volume <4mL);
- le développement incomplet des caractères sexuels secondaires;
- la gynécomastie bilatérale;
- la grande taille avec macroskélie (développement exagéré des membres inférieurs par rapport au tronc);
- des difficultés d'apprentissage inconstantes, parfois associées à des troubles du comportement;
- une infertilité (azoospermie).

Il existe d'autres causes congénitales d'hypogonadisme primaire masculin comme l'anorchidie, en général diagnostiquée à la naissance devant l'absence de tissu testiculaire palpable, ou des causes syndromiques plus rares: syndrome de Noonan (associant petite taille, cardiopathie droite), certaines formes de trisomie 21…

- ***Hypogonadisme primaire féminin:*** il est est caractérisé par des taux de LH et de FSH élevées en regard de taux bas d'œstrogènes. Il existe des **causes acquises,** dont la plus fréquente est la ***ménopause***. Elle représente le type même de l'insuffisance gonadique primaire acquise. Elle résulte d'un arrêt définitif du fonctionnement ovarien se traduisant par une carence oestrogénique et donc une aménorrhée secondaire irréversible et un cortège de symptômes et signes cliniques évoluant dans le temps. A court terme, se développe un syndrome climatérique qui est lié à la carence oestrogénique récente et principalement dominé par les troubles végétatifs à type de bouffées de chaleur et sueurs nocturnes. Il existe également des symptômes neuropsychologiques (asthénie, insomnie, état dépressif, irritabilité, anxiété), une sécheresse cutanée, une prise de poids, frilosité et des douleurs articulaires. A moyen terme, après plusieurs mois de carences oestrogéniques, on peut observer des troubles génito-urinaires (dyspareunie, incontinence urinaire, sécheresse vulvo-vaginale), des troubles cutanés (amincissement et perte d'élasticité de la peau, chute des cheveux), des troubles oculaires(photophobie, sensation de sécheresse oculaire) et des troubles de l'appareil bucco-dentaire (augmentation de la fréquence des parondotites, perte des dents). A plus long terme, la carence hormonale expose au risque majoré d'ostéoporose (et ses complications) et à une augmentation de la fréquence des pathologies cardiovasculaires. Lorsque la ménopause survient avant l'âge de 40 ans, on parle d'***insuffisance ovarienne précoce***, en lien avec des facteurs génétiques (pas tous identifiés) et d'environnement. Il existe d'autres causes d'hypogonadisme d'origine acquise, comme les causes iatrogènes (post-irradiation, post-chimiothérapie, post-chirurgie) ou encore les causes auto-immunes (anticorps anti-ovaire). Il existe également des **causes congénitales,** dont la plus fréquente est le ***syndrome de Turner***, caractérisé par un caryotype 45X, et qui associe classiquement:

  - une petite taille ;
  - un impubérisme avec un retard de développement statural constant, une pilosité peu développée, une absence de développement mammaire, une aménorrhée primaire et des organes génitaux internes hypotrophiques.;
  - une atteinte dysmophiques (repérable dès l'inspection) avec un pterygium colli (brièveté du cou avec implantation basse des cheveux et des oreilles), un

thorax arrondi en bouclier, une voute palatine ogivale, des troubles cutanés (naevi multiples) et des malformations squelettiques (cubitus valgus, genu valgum, brièveté des 4ème métacarpiens).

Les autres causes d'hypogonadisme primaire féminin d'origine congénitale sont plus rares, et donnent souvent lieu à des dysgénésies ovariennes (syndrome d'ataxie-télangiectasie, syndrome BPES, syndrome APECED…).

Hypersécrétions hormonales d'origine gonadique:

- ***Hypersécrétions hormonales d'origine testiculaire:*** dans certaines situations pathologiques, principalement lors des pathologies tumorales, les testicules peuvent sécréter des stéroïdes sexuels en excès (androgènes ou œstrogènes). Pendant la période prépubertaire, il s'agit en particulier d'une sécrétion anormale d'androgènes responsable d'une puberté précoce. Les tumeurs testiculaires à l'âge adulte peuvent sécréter des œstrogènes provoquant l'apparition d'une gynécomastie. Cliniquement, on peut observer une asymétrie ou de façon inconstante une masse testiculaire.

- ***Hypersécrétions hormonales d'origine ovarienne:*** **l'hirsutime** correspond à un développement excessif de la pilosité dans les régions où elle est normalement absente chez la femme (visage, thorax, ligne blanche, région fessière, région intergénitocrurale) et résulte soit d'une élévation du taux des androgènes circulants, soit d'une sensibilité accrue du follicule pileux aux androgènes. L'hirsutisme est à différencier de l'hypertrichose qui se définit comme un développement excessif de la pilosité dans des zones normalement pourvues chez la femme. L'interrogatoire permettra de rechercher:

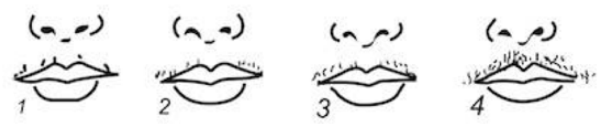
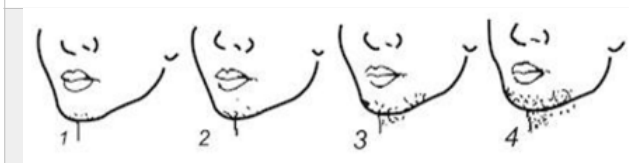
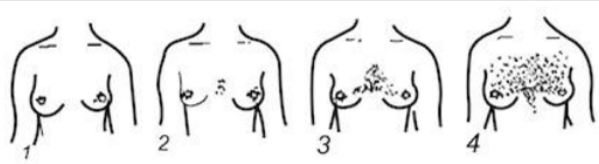
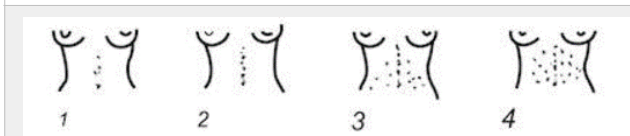
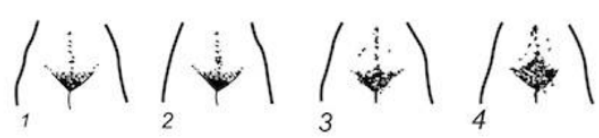
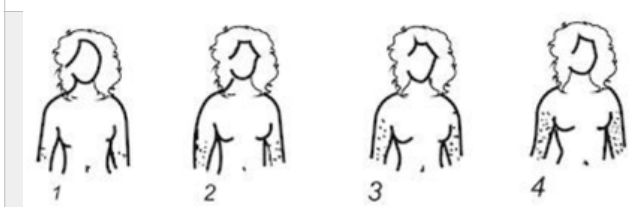
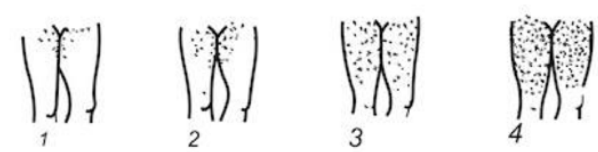
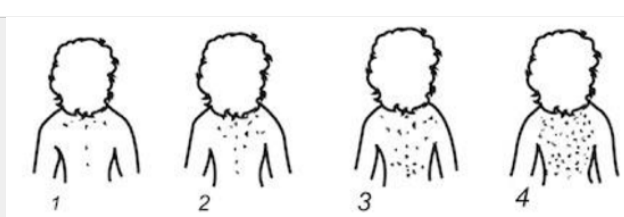
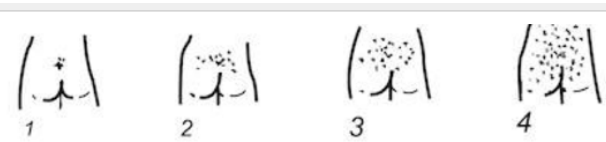
  - une prise médicamenteuse (androgènes, anabolisants, ciclosporine, …);
  - les antécédents familiaux;
  - l'ancienneté et l'évolutivité de l'hirsutisme: un hirsutisme d'apparition récente orientera plus volontiers vers une origine tumorale, alors qu'un hirsutisme ancien orientera vers un syndrome des ovaires polykystiques ou un déficit enzymatique surrénalien;
  - des signes/symptômes associés (notamment des troubles du cycle menstruel).

L'examen clinique permettra :

  - de distinguer l'hirsutisme de l'hypertrichose;

- d'évaluer la sévérité de l'hirsutime grâce au score de Ferriman-Gallway (***Tableau 6***) qui assigne à chacune des neuf régions les plus androgéno-sensibles une cotation de 0 à 4. Un score supérieur à 8 définit arbitrairement l'hirsutisme;

Tableau 6 - Score de Ferriman et Gallway adapté de R. L. Rosenfield: Clin Endocrinol Metab 15: 341–362, 1986.

LOCALISATION - ZONE	**STADE**	**DÉFINITION**	**SCORE**
	1 2 3 4	Quelques poils sur le bord externe Petite moustache sur le bord externe Moustache s'étendant sur la moitié externe Moustache s'étendant jusqu'à la ligne médiane	
	1 2 3 & 4	Quelques poils dispersés Poils dispersés avec des zones plus denses Complètement recouvert, légers et épais	
	1 2 3 4	Quelques poils péri-aréolaires Avec quelques poils médians en plus Les ¾ de la surface sont recouverts Pilosité recouvrant toute la poitrine	
	1 2 3 & 4	Quelques poils médians Plus fournis et toujours médians Partie supérieure complètement recouverte	
	1 2 3 4	Quelques poils médians Une raie médiane de poils (trainée) Une bande médiane de poils Pilosité en losange	
	1, 2, 3, 4	Couverture complète de la face postérieure 2 stades pour pilosité légère 2 stades pour pilosité dense	
	1 2 3 & 4	Pilosité clairsemée ne touchant pas plus du ¼ de la surface du segment de membre Un peu plus étendue : la couverture reste incomplète Entièrement recouverte (3 pour légère, 4 pour dense)	
	1 2 3 & 4	Quelques poils dispersés Un peu plus mais encore dispersés Recouvrant complètement la moitié supérieure du dos, légers et épais	
	1 2 3 4	Touffe de poils sacrée La même avec extension latérale Les ¾ de la surface sont recouverts Pilosité diffuse sur toute la surface	
Hirsutisme si score ≥ 8 (sur 32)		**TOTAL**	

- de rechercher d'autres signes d'hyperandrogénie : acné, hyper-séborrhée et troubles du cycle menstruels (par effet des androgènes sur la régulation gonadotrope);
- de rechercher des signes de virilisation associée :
    - alopécie dans les zones androgéno-dépendantes (golfes temporaux);
    - hypertrophie des masses musculaires avec parfois un morphotype masculin;
    - raucité de la voix ;
    - atrophie mammaire par carence oestrogénique et action directe des androgènes ;
    - modifications du comportement sexuel (libido exacerbée) et social (agressivité);
- de rechercher d'autres signes cliniques pouvant orienter le diagnostic étiologique (syndrome cushingoïde, acanthosis nigricans…).

Sur le plan étiologique, il existe plusieurs causes ovariennes d'hypersécrétion androgénique responsable d'hirsutisme. Le **syndrome des ovaires polykystiques** (SOPK) en est la cause la plus fréquente. Il associe des signes d'hyperandrogénie (hirsutime, acné, hyperséborrhée) et une oligo-anovulation chronique (troubles du cycle menstruel allant de la spanioménorrhée à l'amnorrhée; infertilité). Il est souvent associé une obésité et un hyperinsulinisme secondaire à une insulinorésistance pouvant donner lieu à un acanthosis nigricans (pigmentation noirâtre localisée au niveau de la nuque, des aisselles). Le diagnostic de ce syndrome repose sur l'existence de 2 sur 3 des critères de Rotterdam, après avoir exclu les autres diagnostics :

- troubles du cycle (spanioménorrhée, aménorrhée, infertilité) ;
- hyperandrogénie clinique et/ou biologique ;
- aspect échographique : ovaires augmentés de volume >10 mL avec présence de plus de 20 follicules pré-antraux par ovaire.

Les autres causes ovariennes d'hypersécrétion androgénique responsable d'hirsutisme sont beaucoup plus rares : tumeurs virilisantes de l'ovaire (se révélant avec un hirsutisme et une virilisation), hyperthécose ovarienne (hyperplasie du stroma ovarien

post-ménopausique avec sécrétion d'androgènes par les cellules résiduelles de la thèque), exceptionnel syndrome HAIRAN. Il existe enfin d'autres causes d'hypersécrétion androgénique responsable d'hirsutisme qui ne sont pas d'origine ovarienne mais d'origine surrénalienne (tumeurs virilisantes de la corticosurrénale, hyperplasie congénitale des surrénales, syndrome de Cushing).

LIPIDES

INTRODUCTION

Les ***lipides*** (cholestérol non estérifié, esters de cholestérol, triglycérides et phospholipides) sont des composés hydrophobes. Leur transport à travers les milieux aqueux de l'organisme (plasma, lymphe, liquide interstitiel) est assuré par les lipoprotéines.

Les ***lipoprotéines*** sont des particules sphériques dont le cœur hydrophobe est composé d'esters de cholestérol et de triglycérides et dont la surface est constituée de phospholipides, de cholestérol libre et d'apolipoprotéines (***Figure 38***).

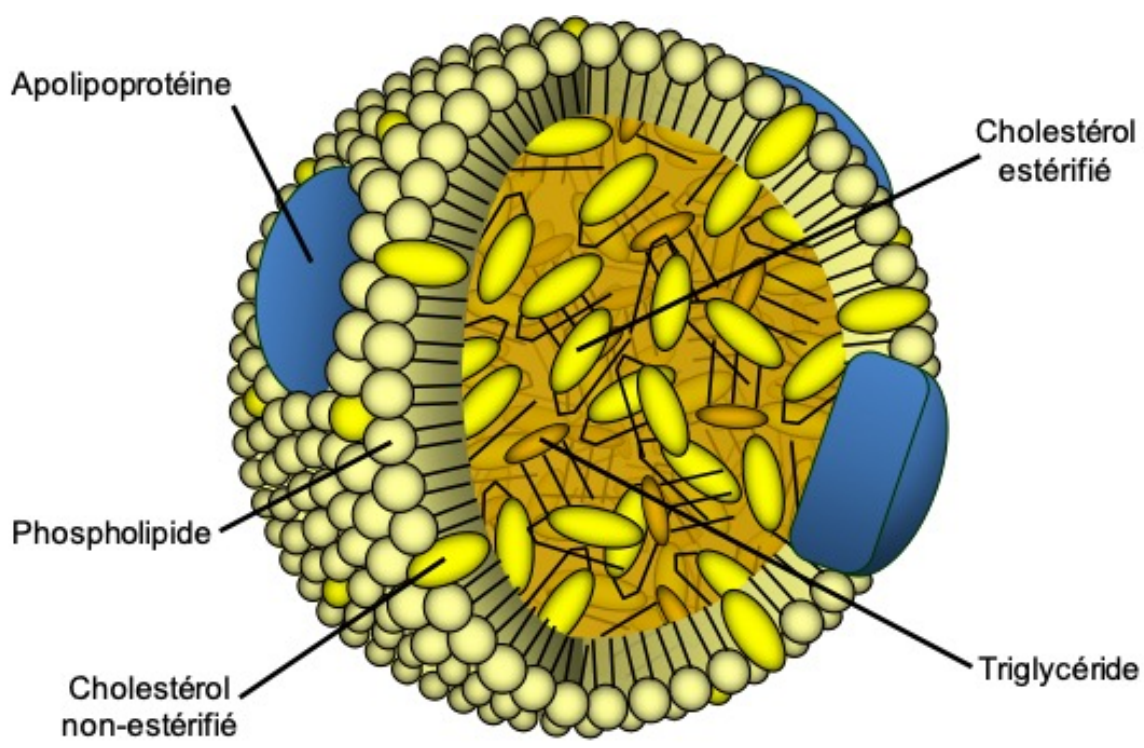


Figure 38 - Structure générale d'une lipoprotéine

Les ***apolipoprotéines***, constituants protéiques des lipoprotéines, jouent un rôle stabilisateur essentiel. Elles déterminent également le devenir métabolique des lipoprotéines en permettant le transport et le ciblage des lipides des sites d'absorption/production vers les tissus d'utilisation, de stockage ou de transformation. Les lipoprotéines ont connu un intérêt grandissant à partir des années 1940, date à laquelle les études de population ont montré que le cholestérol des lipoprotéines plasmatiques était un facteur hautement prédictif du risque cardio-vasculaire.

MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Cinq types de lipoprotéines, différant par leur densité et leur contenu lipidique, peuvent être individualisés (***Figure 39***) :

- ***Les chylomicrons :*** très riches en triglycérides (85-90%), ils sont synthétises dans la cellule intestinale à partir des lipides alimentaires (cholestérol libre, acides gras et phospholipides). Ils sont sécrétés dans la lymphe d'où ils rejoignent la circulation sanguine. Ils sont hydrolysés dans la circulation par la lipoprotéine lipase responsable de leur appauvrissement en triglycérides et de la formation de résidus, les chylomicrons-remnants qui sont captés par le foie;

- ***Les VLDL (Very Low Density Lipoproteins):*** riches en triglycérides et contenant un peu de cholestérol, elles sont synthétisées dans le foie par l'hépatocyte, puis sécrétées dans la circulation sanguine. Dans la circulation, elles subissent à leur tour l'action de la lipoprotéine-lipase qui les transforme en IDL;

- ***Les IDL (Intermediate Density Lipoproteins):*** elles contiennent environ 50% de triglycérides et de cholestérol. Particules intermédiaires, elles sont transformées en LDL sous l'action de la lipoprotéine lipase et de la lipase hépatique;

- ***Les LDL (Low Density Lipoproteins):*** elles sont le transporteur majoritaire du cholestérol dans l'organisme. Elles sont constituées d'un cœur comprenant du cholestérol estérifié et d'une zone périphérique composée de cholestérol libre, de phospholipides et d'une molécule d'ApoB100. Elles sont captées (grâce à l'apoB100)

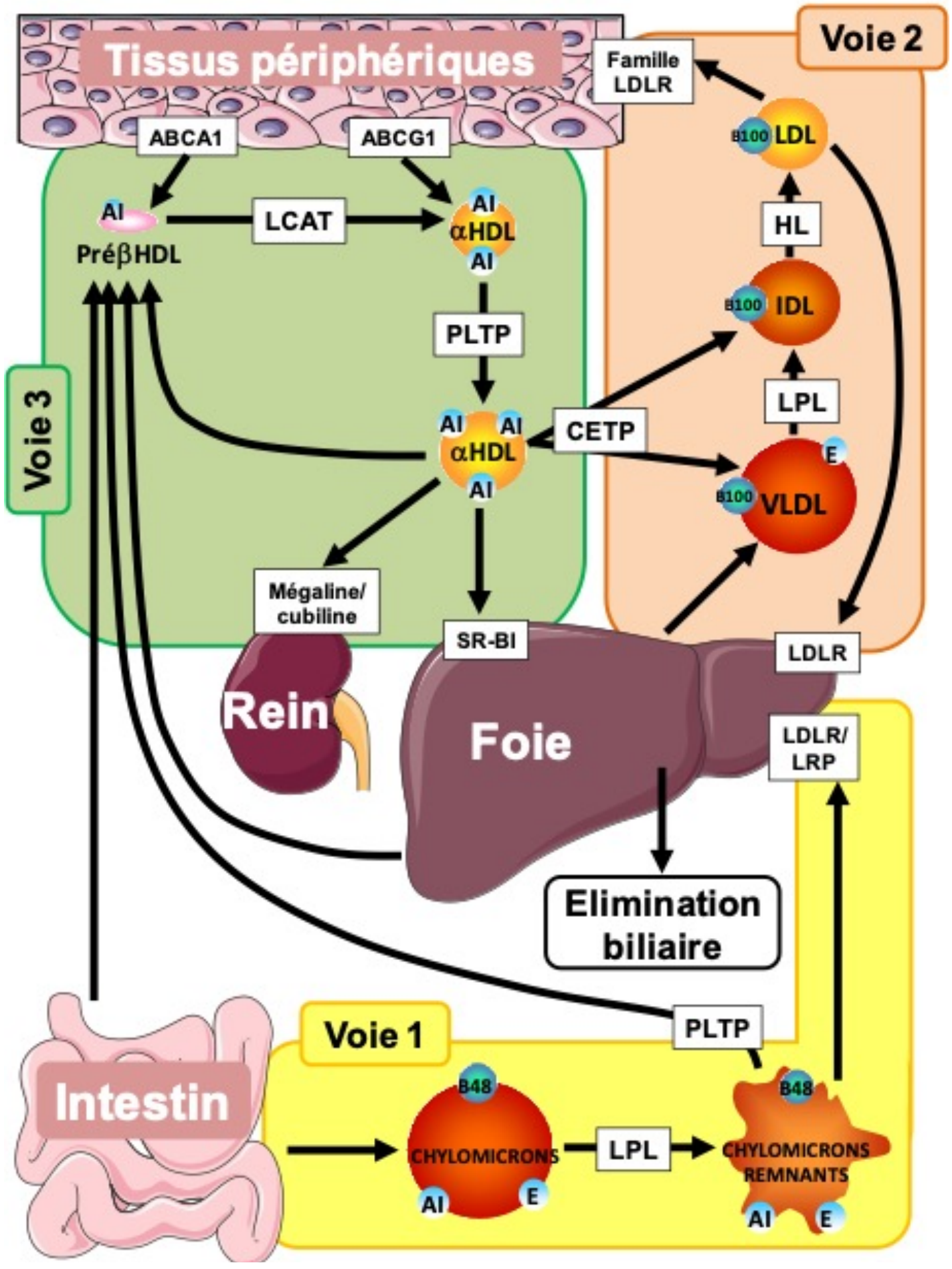


Figure 39 - Schéma simplifié du métabolisme des lipides

par les cellules après fixation à un récepteur spécifique, les LDL-récepteurs, dont 70% sont localisés sur les hépatocytes et 30 % sur les autres cellules de l'organisme. Après fixation sur son récepteur, la lipoprotéine LDL est internalisée dans la cellule avec son récepteur. Le LDL-récepteur est soit recyclé et redirigé vers la membrane cellulaire, soit dégradé dans les lysosomes. Une suite de réactions aboutit également

au stockage intracellulaire de cholestérol estérifié. L'internalisation des LDL a pour conséquence d'inhiber la synthèse intracellulaire de cholestérol par la voie dépendant de l'HMG-CoA-réductase et de réduire le nombre de récepteurs des LDL exprimés à la surface de la cellule. La proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) joue un rôle majeur dans la régulation du LDL-récepteur, en favorisant sa dégradation par les lysosomes dans la cellule plutôt que son recyclage vers la membrane cellulaire.

- ***Les HDL (High Density Lipoproteins):*** elles sont synthétisées par le foie sous forme de petites particules (HDL naissantes) qui vont capter le cholestérol libre dans l'organisme pour le rapporter au foie en vue de sa dégradation. Il sera catabolisé en acide biliaire et éliminé par le cycle entéro-hépatique. Les HDL jouent un rôle essentiel dans la voie de retour du cholestérol vers le foie. Elles ont aussi des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, antiapoptotiques, antithrombotiques et vasodilatatrices. C'est pour toutes ces raisons qu'elles sont considérées comme antiathérogènes et cardioprotectrices.

SÉMIOLOGIE CLINIQUE

L'excès sanguin de cholestérol (**hypercholestérolémie**) ou de triglycérides (**hypertriglycéridémie**) est responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire. L'hyperlipidémie peut concerner le cholestérol, les triglycérides ou les deux (**hyperlipidémie mixte**). L'hypertriglycéridémie constitue un facteur de risque cardiovasculaire moins puissant que l'augmentation du cholestérol.

La diminution du HDL-cholestérol est un marqueur de risque cardiovasculaire indépendant puissant. En revanche, des données récentes suggèrent que ce ne serait pas un facteur de risque indépendant. On insiste de plus en plus sur la fonctionnalité des HDL, qui peut être altérée dans certaines situations cliniques (diabète, par exemple) et favoriser la morbi-mortalité cardiovasculaire.

L'origine d'une hyperlipidémie peut être idiopathique ou primitive (anomalie innée du métabolisme) ou secondaire à d'autres maladies (hypothyroïdie, atteinte hépatique, syndrome néphrotique, etc…) ou à une prise médicamenteuse.

L'interrogatoire est donc une étape indispensable. Il doit rechercher l'existence de facteurs de risques cardiovasculaires, ce qui permettra de déterminer le niveau de risque cardiovasculaire. Il doit également rechercher des prises médicamenteuses ou des pathologies qui peuvent entrainer une hyperlipidémie.

Hypercholestérolémies:

Les symptômes évocateurs d'hypercholestérolémie sont peu retrouvés car ils dépendent de la sévérité de l'hypercholestérolémie. Ils sont présents lors d'élévations plasmatiques importantes du cholestérol.

Parfois, des dépôts lipidiques banals sont observés. Ils n'ont de valeur en faveur d'une hypercholestérolémie qu'avant l'âge de 60 ans:

- arc cornéen (anneau blanchâtre situé autour de la cornée) (***Figure 40***);

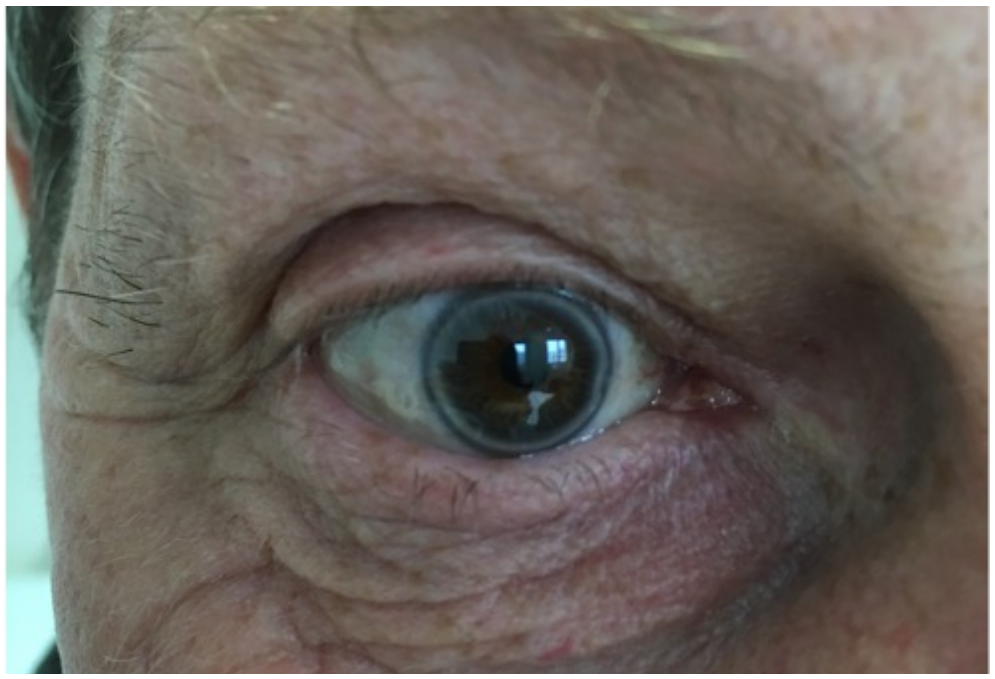


Figure 40 - Arc cornéen

- xanthélasma (dépôt de couleur jaune pâle ou beige situé à l'angle interne de la paupière supérieure ou inférieure) (***Figure 41***).

Plus rarement, des xanthomes (tumeur bénigne cutanée) sont retrouvés :

- xanthomes tendineux :
  - au niveau des tendons extenseurs des doigts (***Figure 42***) ;

Figure 41 - Xanthélasma

Figure 42 - Xanthome tendineux d'un doigt

- au niveau des tendons d'Achille (***Figure 43***) qui sont le plus souvent asymptomatiques en dehors des complications de tendinite du tendon

Figure 43 - Xanthome tendineux du tendon d'Achille

d'Achille ;

- xanthomes plans cutanés, xanthomes tubéreux (***Figure 44***).

Figure 44 - Xanthome tubéreux

<u>Hypertriglycéridémies:</u>

Les hypertriglycéridémies sont le plus souvent asymptomatiques. Les signes cliniques sont exceptionnels :

- hépatomégalie, liée à un foie stéatosique;
- douleurs abdominales, évocatrices de pancréatite aiguë;

- xanthomatose éruptive (éruption jaunâtre, entourée d'un halo congestif, préférentiellement localisée sur les lombes), qui est un signe transitoire témoignant d'une hypertriglycéridémie majeure.

Au-delà de 10 g/l, l'hypertriglycéridémie est dite majeure et expose au risque de **pancréatite aiguë**.

Dyslipidémies mixtes:

Elles partagent les caractéristiques sémiologiques de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie.

Complications cardiovasculaires:

L'hyperlipidémie, en premier lieu l'hypercholestérolémie, expose à l'athérome. Le cholestérol en excès se dépose dans les parois artérielles, dont il obstrue la lumière progressivement. Au début, il n'existe aucune manifestation clinique, elles n'apparaissent que dans les formes évoluées. Les complications sont l'aboutissement de ce processus :

- au niveau des coronaires (voir sémiologie de l'angor ou de l'infarctus du myocarde);
- des carotides (source d'accident vasculaire cérébral);
- des artères rénales (source d'hypertension artérielle);
- des artères des membres inférieurs (artérite);
- des artères à destinée digestive (insuffisance ou infarctus mésentérique);
- des artères à destinée pelvienne (dysfonction érectile).

La symptomatologie emprunte donc ces signes à l'ischémie de chacun de ces territoires.

SÉMIOLOGIE BIOLOGIQUE

Comme les symptômes sont souvent absents, le diagnostic d'une hyperlipidémie est biologique et repose sur l'exploration d'une anomalie lipidique (réalisée après 12 heures de jeune) qui comporte :

- une mention de l'aspect du sérum (les hypertriglycéridémies comportent systématiquement un aspect trouble du sérum);
- le dosage du cholestérol total, des triglycérides (TG) et du HDL-cholestérol (HDL-C);
- le calcul du LDL-cholestérol (LDL-C) avec la formule de Friedewald :
  - LDL-C = Cholestérol total – HDL-C – TG/5 (en g/L)
  - La formule n'est pas utilisable si les TG sont >3,4 g/L et le LDL-c devra alors être mesuré.

Le taux de LDL-cholestérol permettant de définir l'hypercholestérolémie correspond au seuil d'intervention thérapeutique qui dépend du niveau de risque cardiovasculaire du patient.

Une hypertriglycéridémie est définie par une triglycéridémie à jeun > 1,5 g/L.

ÉVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

L'évaluation du risque cardiovasculaire est indispensable pour déterminer s'il existe une hypercholestérolémie. Il correspond à la probabilité de présenter en prévention primaire une complication cardiovasculaire en 10 ans. Il existe deux façons d'évaluer le risque cardiovasculaire : les équations multifactorielles et l'addition des facteurs de risques cardiovasculaires.

Équations européennes SCORE 2 (Systematic COronary Risk Evaluation) et SCORE-OP (SCORE-Old People):

Elles sont basées sur la concentration sérique de cholestérol non-HDL, le tabagisme, la pression artérielle systolique, l'âge, le sexe.

Elles évaluent le risque de survenue à 10 ans d'une ischémie coronarienne ou d'un accident vasculaire cérébral, mortels ou non mortels (***Tableau 7***).

Elles ne doivent pas être utilisées en cas de diabète, d'insuffisance rénale chronique d'hypercholestérolémie familiale ou de pathologie athéromateuse.

Tableau 7 - Risque de survenue à 10 ans d'une ischémie coronarienne ou d'un accident vasculaire cérébral en fonction de l'âge et du risque estimé.

	Moins de 50 ans	**50 à 69 ans**	**70 ans et plus**
Risque faible à modéré	< 2,5%	< 5%	< 7,5%
Risque élevé	2,5 à < 7,5%	5 à < 10%	7,5 à < 15%
Risque très élevé	≥7,5%	≥ 10%	≥ 15%

<u>L'addition des facteurs de risques cardiovasculaires:</u>

Les facteurs pris en compte sont:

- l'âge (≥ 50 ans chez l'homme, ≥ 60 ans chez la femme);
- les antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire ischémique (≤ 55 ans chez le père ou un parent du premier degré, ≤ 60 ans chez la mère ou une parente du premier degré);
- le tabagisme (actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans);
- l'existence d'une hypertension artérielle;
- un taux de HDL-cholestérol ≤ 0,4 g/L [≤ 1,0 mmol/L].

Elle permet ainsi de définir le niveau de risque cardiovasculaire:

- ***risque faible :*** 0 ou 1 facteur de risque cardiovasculaire;
- ***risque modéré :*** 2 facteurs de risque cardiovasculaire;
- ***risque élevé :*** ≥ 3 facteurs de risque cardiovasculaire;
- ***risque très élevé :*** ATCD cardiovasculaires (prévention secondaire).

Il existe néanmoins des situations particulières :

➡ ***Au cours du diabète de type 2 ou de type 1,*** le niveau de risque est défini de la façon suivante :

- *Risque très élevé* si au moins un des critères suivants :
    - antécédent cardiovasculaire;
    - LDL-cholestérol >1,90 g/L sous traitement;
    - albuminurie> 300 mg/24h;
    - débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 mL/min;
    - présence d'ondes Q à l'ECG;
    - présence d'anomalies du ventricule gauche à l'échographie cardiaque;
    - sténose d'artère périphérique ≥ 50%;
- *Risque élevé* si au moins 2 critères parmi les suivants :
    - durée de diabète ≥ 10 ans (diabète de type 2) ou ≥ 20 ans (diabète de type 1);
    - antécédent familial de maladie coronarienne (H<50 ans, F< 60 ans);
    - hypertension artérielle ;
    - tabagisme;
    - présence d'une microalbuminurie ou d'un DFG < 60 mL/min;
    - rétinopathie sévère ou neuropathie végétative ou dysfonction érectile;
- *Risque modéré* dans toutes les autres situations.

➡ ***En cas d'insuffisance rénale,*** le niveau de risque est défini de la façon suivante :

- *Risque modéré* si DFG ≥ 60 mL/min/1,73m² et albuminurie < 300 mg/j;
- *Risque très élevé* si DFG < 30 mL/min/1,73m² ou 30 ≤ DFG < 45 et/ou albuminurie > 30 mg/24h;
- *Risque élevé* dans toutes les autres situations.

➡ ***En cas d'hypercholestérolémie familiale,*** le risque cardiovasculaire est d'emblée classé comme élevé.

➡ ***Un patient en prévention secondaire cardiovasculaire*** a un niveau de risque cardiovasculaire très élevé (de faire un nouvel événement cardiovasculaire).

Objectif de LDL-cholestérol:

Le niveau de risque cardiovasculaire permet de définir l'objectif de LDL-cholestérol.

- en cas de **risque cardiovasculaire très élevé :** objectif de LDL-cholestérol< 0,55 g/L (1,4 mmol/L);
- en cas de **risque cardiovasculaire élevé**, objectif de LDL-cholestérol< 0,70 g/L (1,8 mmol/L) ;
- en cas de **risque cardiovasculaire intermédiaire**, un objectif de LDL-cholestérol < 1,00 g/L (2,6 mmol/L) est conseillé (Consensus Européen ESC 2019);
- en cas de **risque cardiovasculaire faible,** l'objectif de LDL-cholestérol est moins clair, les recommandations françaises fixant une valeur < 1,90 g/L (4,9 mmol/L).

DIABÈTE SUCRÉ

PHYSIOPATHOLOGIE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

<u>Comment est régulée la glycémie ?</u>

Le glucose est le principal substrat énergétique de l'organisme. Il entre dans les cellules des tissus par l'aide de transporteurs, les plus abondants sont ceux de la famille des GLUT (certains d'entre eux sont sous la dépendance de l'insuline comme le GLUT4 présent au niveau du tissu adipeux et des muscles).

La glycémie (concentration de glucose au niveau sanguin) est la conséquence de la consommation de glucose par les tissus, de son absorption alimentaire et de la production endogène de glucose par le foie (glycogénolyse et néoglucogenèse).

Pour maintenir une homéostasie glucidique (maintien de la glycémie dans des zones normales), plusieurs organes sont mobilisés (***Figure 45***) :

- ***le pancréas endocrine*** qui constitue 1% du tissu pancréatique total. Il est composé de plusieurs types cellulaires regroupés au sein des ilots de Langerhans. Les deux principaux sont les cellules béta (majoritaires), qui synthétisent l'insuline, et les cellules alpha, qui synthétisent le glucagon. L'insuline a une action hypoglycémiante : par le biais de la liaison à son récepteur (hépatique, adipocytaire, musculaire), elle autorise la captation du glucose par les tissus cibles (tissu adipeux et muscles) et freine la production hépatique de glucose. L'insuline est également une hormone de stockage : elle freine la lipolyse (dégradation des triglycérides du tissu adipeux) et la protéolyse. Le glucagon a une action inverse, c'est une hormone hyperglycémiante qui permet, au contraire de l'insuline, la mobilisation des réserves de glucose ;

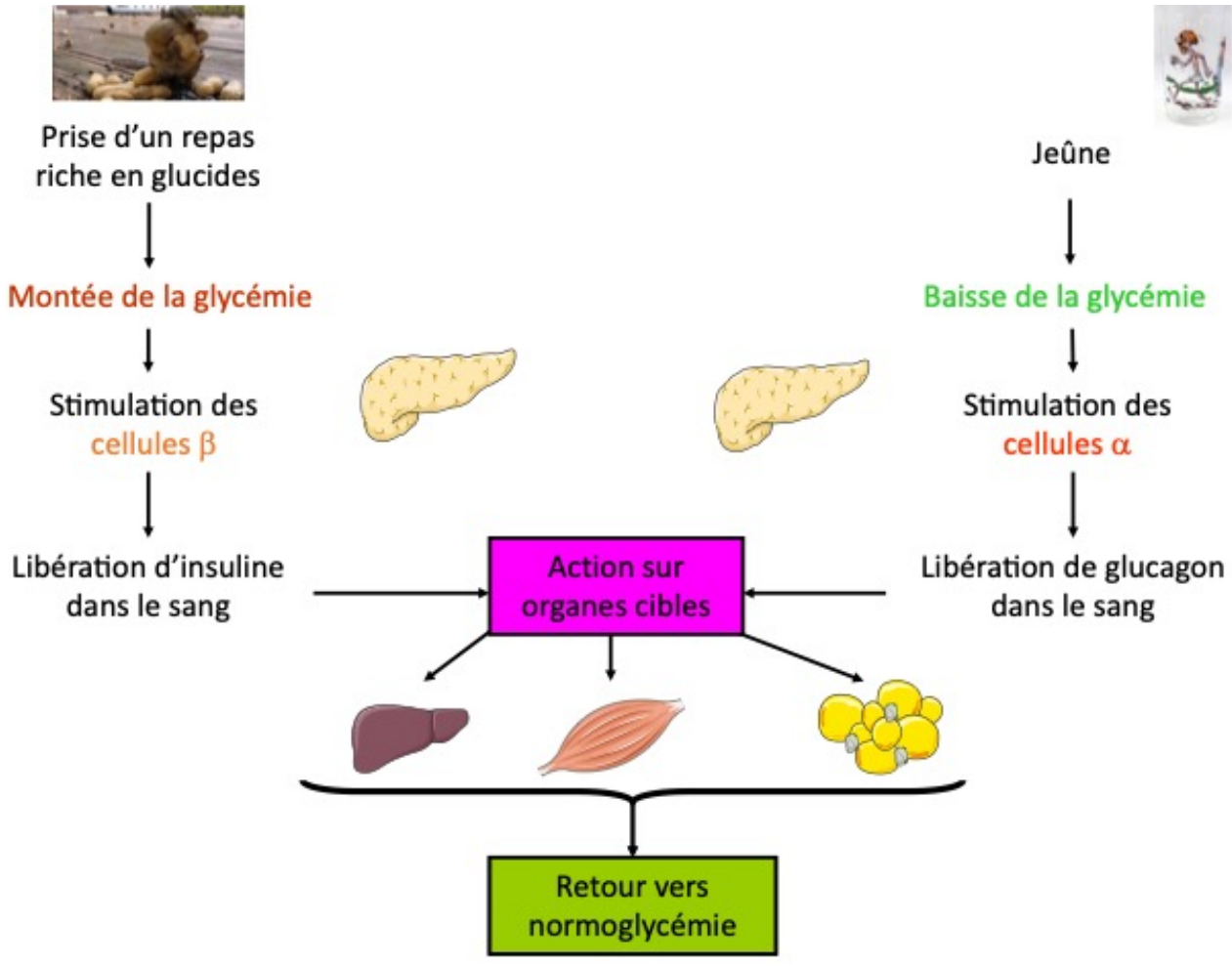


Figure 45 - Représentation schématique de la physiologie du métabolisme glucidique

- ***le foie*** qui est le lieu de stockage du glucose sous forme de glycogène. C'est le principal organe capable de produire du glucose en cas de nécessité (particulièrement la nuit ou en cas de jeûne), en activant la néoglucogenèse (néo-production de glucose par le foie à partir de différents substrats) et/ou la glycogénolyse ;

- ***les muscles et le tissu adipeux:*** le transport de glucose dans ces tissus (par le transporteur GLUT4) est sous la dépendance de l'insuline. Ces organes participent au maintien de la glycémie en post-prandial en captant abondamment le glucose.

Il faut retenir que ***physiologiquement, en journée,*** notamment au moment et après les repas, ***c'est la sécrétion d'insuline qui prédomine,*** son objectif étant de faire baisser la glycémie (baisse de la production endogène de glucose hépatique et augmentation de la captation de glucose par les muscles et le tissu adipeux). La baisse de la glycémie s'accompagne automatiquement d'une réduction de la sécrétion d'insuline.

La nuit, c'est la sécrétion de glucagon qui prédomine, son objectif étant de maintenir la glycémie dans des valeurs normales en l'absence d'apport de glucose alimentaire, et ce en stimulant la production endogène de glucose par le foie. Si le jeûne se prolonge (la sécrétion d'insuline reste donc très basse), le tissu adipeux devient la principale source de substrat énergétique. Les acides gras libérés sont métabolisés en acétyl-coenzyme A (pour produire de l'ATP) et, pour une partie, en acide acétique. A partir de cette étape sont formés les corps cétoniques (cétogenèse hépatique). Cette étape reste cependant très limitée en l'absence de carence en insuline (même une faible quantité d'insuline est capable de freiner la lipolyse) : c'est ce qu'on appelle la cétose de jeune.

En situation physiologique, tout le glucose qui est filtré par le rein est réabsorbé au niveau du tube contourné proximal par un cotransporteur sodium/glucose (SGLT2) : il n'y a donc pas de glycosurie. En situation pathologique d'hyperglycémie, au-delà de 1,80 g/L (ou bien dans certaines conditions physiologiques particulières, comme la grossesse), les capacités de ces cotransporteurs de glucose sont dépassées et une certaine quantité de glucose n'est pas réabsorbée : une glycosurie apparait.

En pathologie, en cas de déficit en insuline ou en cas d'insulinorésistance non compensée, la glycémie va donc s'élever. Lorsque la carence en insuline devient plus importante, en plus de l'hyperglycémie, les réserves de triglycérides et de protéines vont s'amenuiser (par levée du frein qu'exerce l'insuline sur la lipolyse et la protéolyse) : on maigrit ! Et rapidement, si la carence se prolonge, la voie de la cétogenèse hépatique va s'emballer (absence de frein sur la lipolyse) : c'est la décompensation acido-cétosique.

Définition du diabète

Le diabète est défini par une ***élévation chronique de la glycémie*** (*Organisation Mondiale de la Santé*). Son diagnostic repose sur l'existence d'une :

- glycémie veineuse à jeun ≥ 1,26 g/L (7 mmol/L) à deux reprises;
- ou d'une glycémie veineuse ≥ 2,00 g/L (11 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée chez un patient qui a des symptômes de l'hyperglycémie (soif et polyurie), ou bien 2 heures après une charge orale de 75 grammes de glucose (hyperglycémie provoquée par voie orale, ou HGPO).

Une HbA1c supérieure à 6,5% (48 mmol/mol) permet également de porter le diagnostic de diabète dans certains pays (dont les USA), cependant ce critère n'est pas reconnu en France à ce jour.

On parle de « prédiabète » lorsque la glycémie s'élève modérément (sans atteindre les seuils du diabète). Il s'agit soit d'une hyperglycémie à jeun modérée (glycémie veineuse à jeun comprise entre 1,10 g/L et 1,26 g/L (6 à 7 mmol/L) et/ou d'une intolérance au glucose (glycémie veineuse comprise entre 1,40 g/L et 2,00 g/L [7,7 à 11 mmol/L] 2 heures après la prise de 75 grammes de glucose).

L'*hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)* est un test de laboratoire constitué de trois mesures de la glycémie, à jeun puis une heure et deux heures après l'ingestion orale de 75 grammes de glucose (sous forme liquide). Son objectif est d'analyser la tolérance de l'individu à une prise orale de glucose, selon des seuils bien précis (***Tableau 8***). Elle n'est plus réalisée de manière systématique pour porter le diagnostic de diabète, en dehors de la période de grossesse.

Tableau 8 - Seuils glycémiques utilisés pour porter le diagnostic de diabète au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à 75 grammes de glucose.

	Glycémie à jeun (g/L)	**Glycémie à 2 heures post-charge (g/L)**
Valeurs normales	0,80 - 1,10	< 1,40
« Prédiabète »	1,10 - 1,25	1,40 - 1,99
Diabète	≥ 1,26 (à deux reprises)	≥ 2,00

Épidémiologie

En 2020, le diabète traité touchait 5,3% de la population Française (soit plus de 3,5 millions de Français). Il existe des disparités territoriales importantes (***Figure 46***).

Le diabète de type 2 est prédominant (plus de 90% des diabètes). Le diabète de type 1 représente environ 6% des diabètes (enfants et adultes), cependant sa survenue a augmenté de 4% par an chez les enfants entre 2013 et 2017.

Les différents types de diabète

Il existe plusieurs types de diabète, aux mécanismes physiopathologiques différents, et de ce fait, aux présentations cliniques diverses.

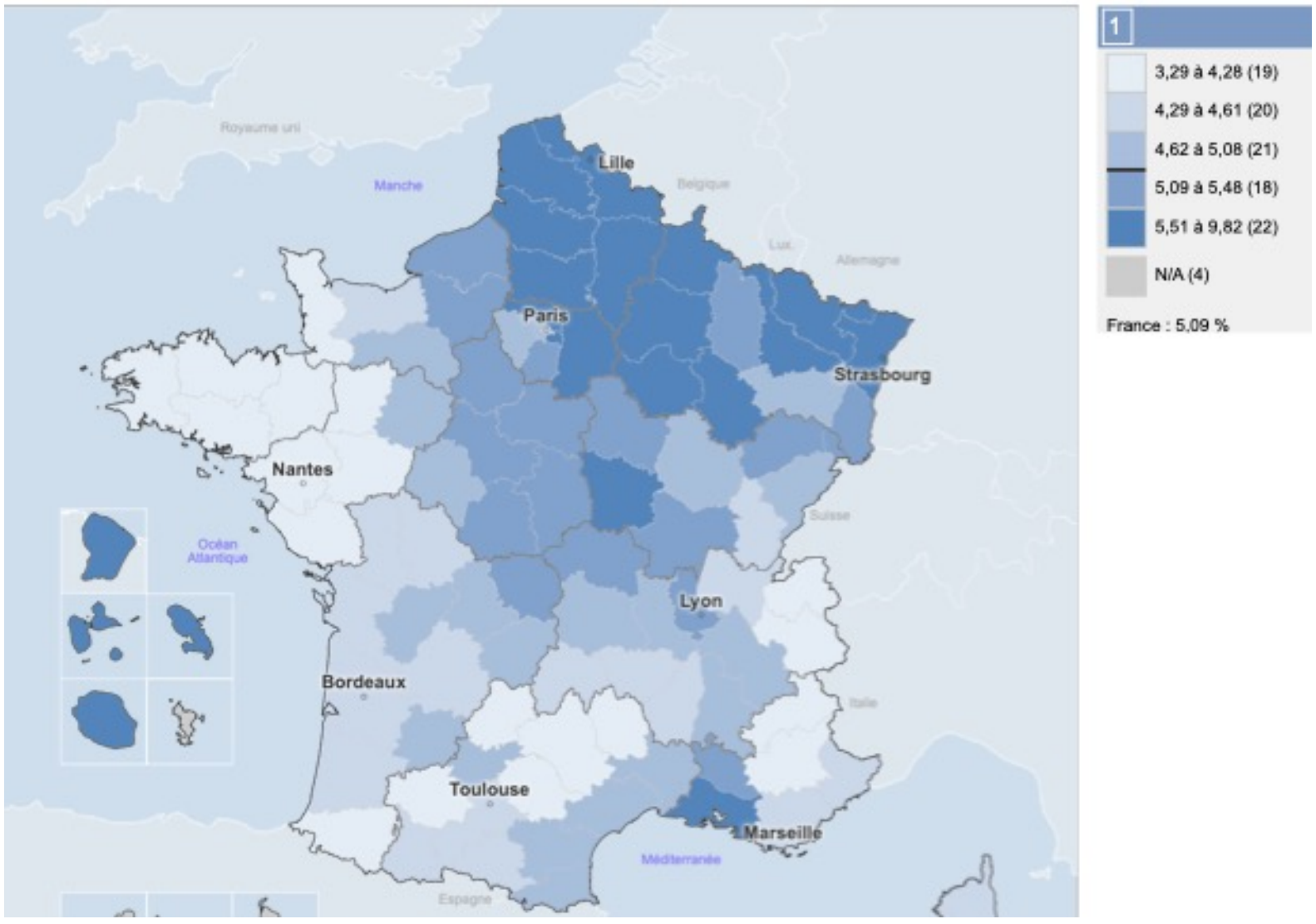


Figure 46 - Taux de prévalence standardisé du diabète traité pharmacologiquement en France en 2020 (données issues de Santé Publique France)

- le ***diabète de type 1 (DT1)*** est lié à la destruction insulaire pancréatique par atteinte auto-immune. Le mécanisme physiopathologique à l'origine du DT1 est donc une carence totale en insuline;

- le ***diabète de type 2 (DT2)*** associe une insulino-résistance des tissus périphériques (foie, muscle, tissu adipeux) et un défaut de sécrétion d'insuline par le pancréas.

Les autres types de diabète sont minoritaires (moins de 5% des diabètes) :

- le ***DT2 cétosique*** (anciennement appelé diabète « africain ») est une entité de diabète qui se rapproche du DT2 mais qui va présenter ponctuellement des épisodes de carence en insuline fluctuants, mimant à ce moment-là un DT1;

- le ***diabète gestationnel*** est un diabète diagnostiqué lors de la grossesse (qui régresse après l'accouchement);

- les ***diabètes iatrogènes*** sont secondaires à des traitements : corticoïdes, immunothérapie cancéreuse, antipsychotiques… et peuvent être liés à plusieurs mécanismes physiopathologiques associés ;

- les ***diabètes monogéniques*** (appelés aussi MODY, pour *Maturity Onset Diabetes of the Young*) sont secondaires à une mutation d'un gène (une quinzaine de gènes sont identifiés en 2022). La présentation clinique de ces diabètes se rapproche plus du DT2 mis à part que le diagnostic du diabète se fait en général chez des enfants ou des sujets jeunes, minces, aux nombreux antécédents familiaux de diabète. Certains types de MODY s'intègrent dans le cadre d'une atteinte syndromique (qui touche de multiples organes);

- les ***diabètes secondaires à des maladies pancréatiques*** : pancréatite chronique, pancréatectomie, cancer du pancréas, hémochromatose primitive, mucoviscidose;

- les ***diabètes secondaires à des endocrinopathies*** : hypercortisolisme (syndrome de Cushing), acromégalie, phéochromocytome, hyperthyroïdie;

- le ***diabète avec insulino-résistance primitive*** (extrêmement rare) : anomalie ou absence de récepteurs de l'insuline, anomalie située fonctionnellement en aval du système de réception à l'insuline, diabète lipo-atrophique.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Lorsque l'hyperglycémie est modérée, elle est asymptomatique. *Lorsque la glycémie dépasse un seuil de 1,80 g/L, une glycosurie apparait*. La polyurie qui en découle, qui est une polyurie osmotique, induit une polydipsie compensatrice. Le patient va alors présenter un s***yndrome polyuro-polydipsique*** (SPUPD).

En cas de carence en insuline, au-delà de l'hyperglycémie qui en résulte, les réserves périphériques (tissus adipeux et muscles) vont commencer à s'amenuiser (par levée du frein qu'exerce l'insuline sur la lipolyse et la protéolyse) alors que le patient n'a pas réduit son apport alimentaire (bien au contraire !). Le patient présente donc :

- des signes d'hyperglycémie (SPUPD);

- et de carence en insuline (amaigrissement et polyphagie compensatrice);

- à ce tableau s'associe souvent une asthénie intense.

Diabète de type 2

Le DT2 est ***souvent asymptomatique*** (l'hyperglycémie modérée s'élève progressivement sur plusieurs années), ce qui implique de le rechercher chez les patients à risque. Les facteurs de risque démontrés de diabète de type 2 sont (selon la Haute Autorité de Santé) :

- l'âge supérieur à 45ans ;
- l'origine géographique (personne d'origine non caucasienne et/ou migrante ayant adopté un mode de vie occidental) ;
- un surpoids (indice de masse corporelle de plus de 25 kg/m^2) ;
- la sédentarité ;
- un antécédent familial de diabète de type 2 chez un apparenté du premier degré ;
- un antécédent de diabète induit de manière iatrogène (ou la prise au long cours d'un traitement diabétogène) ;
- un état de prédiabète.

Chez les femmes, se rajoutent par ailleurs les facteurs de risque suivants:

- un antécédent de diabète gestationnel ;
- un antécédent d'accouchement d'un ou plusieurs enfants de poids de naissance de plus de 4 kg.

Le DT2 s'intègre dans un ***syndrome métabolique*** qui associe, aux troubles de la glycémie, d'autres atteintes :

- une obésité ou un surpoids à prédominance abdominale (tour de taille supérieur à 94 cm pour les hommes et 80 cm pour les femmes) ;
- une hypertension artérielle ;
- une dyslipidémie caractéristique (hypertriglycéridémie [> 1,50 g/L] et HDL-cholestérol < 0,4 g/L).

En grande majorité le diagnostic du DT2 se fait donc de façon fortuite par un bilan sanguin de routine. Cependant, du fait de son caractère asymptomatique, le diagnostic est parfois tardif et il arrive que le diabète devienne alors « plus parlant ». On peut le découvrir :

- sur une décompensation aiguë : le patient présente des signes d'hyperglycémie (SPUPD) voire de carence en insuline (amaigrissement);
- lors de l'apparition d'une complication du diabète (20% des cas au diagnostic de DT2).

Le rattachement du trouble glycémique à un DT2 reposera alors sur une association de plusieurs facteurs :

- des antécédents familiaux du même type ;
- une survenue après 50 ans ;
- un début lent et insidieux ;
- l'association à un syndrome métabolique: surcharge pondérale (androïde), hypertension artérielle, dyslipidémie;
- la présence de complications (notamment cardiovasculaires) au moment du diagnostic.

<u>Diabète de type 1</u>

A l'inverse du DT2, le DT1 se caractérise par un **début plus brutal** (l'hyperglycémie s'élève rapidement). Le tableau clinique évocateur associe des ***signes d'hyperglycémie et de carence en insuline*** :

- asthénie intense,
- amaigrissement (rapide et important),
- polyphagie,
- polyurie,
- polydipsie.

Biologiquement, la mise en évidence d'une hyperglycémie constante confirme le diagnostic. Il s'y associe de manière inconstante de la ***cétone*** (mesurée soit dans le sang : cétonémie, ou dans les urines : cétonurie) qui, le cas échéant, en fait un caractère urgent de prise en charge. En effet, si la carence en insuline n'est pas rapidement traitée, une <u>acidocétose</u> peut

survenir et induire à l'extrême un coma. Il n'est pas rare que l'acidocétose soit inaugurale du DT1.

Le rattachement de cette symptomatologie à un DT1 repose sur :

- le jeune âge du patient;
- l'absence d'antécédent familial de diabète;
- la présence de signes de maladies auto-immunes;
- la présence d'une cétonémie ou cétonurie;
- la célérité de l'installation de la symptomatologie;
- l'amaigrissement;
- la présence d'anticorps anti-GAD, anti-IA2 ou anti-ZnT8 qui confirme le caractère auto-immun de l'affection;
- et s'il était mesuré : le peptide C (reflet de la sécrétion endogène de l'insuline) serait effondré.

COMPLICATIONS AIGUËS

<u>Acidocétose</u>

Elle est la conséquence d'une carence en insuline. Cette complication aiguë peut se voir :

- en grande majorité chez les patients diabétiques de type 1 (au diagnostic, en cas de rupture thérapeutique ou en cas de facteur déclenchant comme une infection);
- beaucoup plus rarement en cas de diabète de type 2.

Comme nous l'avons vu précédemment, lorsque l'insuline vient à manquer, la lipolyse s'emballe (par levée du frein) et une quantité importante d'acides gras libres est libérée dans

le sang. L'insuline absente, le rapport insuline/glucagon s'inverse. Les acides gras libres vont servir de substrats énergétiques aux tissus, l'excès va être métabolisé au niveau hépatique en corps cétoniques sous l'influence du glucagon (qui est maintenant dominant). Les corps cétoniques en grande quantité sont de puissants acides. L'élimination rénale des ions acides (mesure des corps cétoniques possible au niveau des urines et du sang) s'accompagne d'une perte importante de potassium et de sodium. Il existe en outre un transfert de potassium du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire en raison de l'acidose et du déficit en insuline. Si le processus métabolique n'est pas stoppé, l'acidification de l'organisme va rapidement être à l'origine du coma.

Cliniquement, la décompensation cétosique s'installe sur un tableau clinique d'hyperglycémie et de carence en insuline :

- le patient présente déjà depuis plusieurs jours un ***syndrome polyuro-polydipsique***, un amaigrissement avec polyphagie et une asthénie (dit ***syndrome cardinal***) ;
- à cela s'ajoutent des symptômes secondaires à la présence de cétone : nausées, vomissements et ***haleine de « pomme reinette »*** ;
- puis apparaissent les signes d'acidose : ***douleurs abdominales***, crampes, ***dyspnée de Kussmaul*** (accélération irrégulière du rythme respiratoire), troubles de la conscience à type de stupeur ou confusion, mais pouvant aller jusqu'au coma (calme, profond, sans signe de localisation neurologique) ;
- la déshydratation globale est majeure en cas de décompensation acidocétosique: elle est extracellulaire (avec risque de collapsus) et surtout intracellulaire.

Il s'agit d'une **urgence médicale**, suspectée sur le tableau clinique, dont le diagnostic est confirmé par la biologie qui associe:

- une hyperglycémie (> 11 mmol/L) mais ce critère est parfois inconstant ;
- la présence de cétone en urinaire (plus de 2 croix) et en sanguin (plus de 3 mmol/L) ;
- une acidose : pH < 7.30 ou bicarbonates < 15 mmol/L.

D'autres anomalies biologiques peuvent se voir comme une hyponatrémie (majorée par l'hyperglycémie et parfois l'hyperlipidémie) et une insuffisance rénale fonctionnelle.

Coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire est une complication extrêmement sévère du diabète de type 2, survenant essentiellement chez le sujet âgé. Elle se caractérise par une déshydratation intracellulaire majeure, conséquence d'un déficit de compensation des pertes hydriques liées à une hyperglycémie importante. C'est une complication beaucoup moins fréquente que l'acidocétose diabétique.

Il s'agit de la décompensation classique du sujet âgé diabétique de type 2 insuffisant rénal, ou inaugurale du diabète lorsque la polyurie a été compensée par des boissons sucrées ou insuffisamment compensée (rôle de l'inaccessibilité aux boissons). C'est aussi une forme de présentation chez les patients traités par de fortes doses de glucocorticoïdes (décompensation d'un diabète connu ou révélation d'un diabète non diagnostiqué).

Comme pour toute décompensation hyperglycémique, il est essentiel de rechercher un facteur déclenchant (infection notamment).

- ***Terrain :***
  - sujets âgés ;
  - troubles de la soif : soif non ressentie (sujet âgé, démence), non exprimée (sujet isolé, handicap), non étanchée (handicap, démence) ou mal étanchée (boissons sucrées) ;
- ***Facteurs favorisants :***
  - pathologie aiguë (infection +++) à l'origine de la décompensation hyperglycémique ;
  - prise de diurétiques (qui favorisent la déshydratation) ;
  - corticothérapie (décompensation glycémique) ;
  - chaleur (canicule, fièvre,… qui sont des causes de déshydratation) ;
- ***Symptomatologie clinique :***
  - installation très progressive sur plusieurs jours voire semaines ;
  - déshydratation intra et extra-cellulaire ;
  - troubles profonds de la conscience ;
  - hyperthermie ;
  - oligoanurie succédant à une diurèse initialement conservée ;

- insuffisance rénale fonctionnelle ;
- hypotension artérielle ;

- ***Sémiologie biologique :***
  - hyperglycémie > 30 mmol/L (soit 5,70 g/L) ;
  - hypernatrémie entraînant une osmolarité plasmatique > 320 mmol/L, calculée selon la formule : [(Na + 13) × 2] + glycémie (sodium et glycémie exprimés en mmol/L) ;
  - pH > 7,20 ;
  - absence de cétose ;

Le ***pronostic du coma hyperosmolaire est plus mauvais*** que celui de l'acidocétose avec une **mortalité de 20 à 40 %**, très dépendante de l'état clinique antérieur et de la pathologie causale.

COMPLICATIONS CHRONIQUES DU DIABÈTE

<u>Généralités</u>

Les complications dégénératives du diabète peuvent schématiquement être groupées en complications macroangiopathiques et microangiopathiques.

Les complications chroniques du diabète ***sont la conséquence de l'exposition chronique (plusieurs années) à l'hyperglycémie*** qui caractérise le diabète. Elles **ne sont pas spécifiques d'un type de diabète en particulier**. En revanche, les complications microangiopathiques sont spécifiques du diabète alors que les complications macrovasculaires, liées au développement de l'athérome dans les artères de moyens et gros calibres, surviennent également chez les sujets non diabétiques en présence des autres facteurs de risque cardiovasculaires.

Les déterminants principaux des complications chronique du diabète sont :

- la durée d'exposition à l'hyperglycémie (durée du diabète) ;

- le niveau d'exposition à l'hyperglycémie (contrôle glycémique insuffisant durant toute la durée du diabète).

Cela signifie que ***plus le diabète est ancien et/ou plus le niveau de glycémie est élevé, plus le risque de voir survenir ces complications est grand***. Les complications chroniques du diabète surviennent de manière progressive après plusieurs années d'exposition à l'hyperglycémie (5 à 10 ans en moyenne).

<u>Complications macrovasculaires</u>

La macroangiopathie diabétique correspond à l'**atteinte sténosante des artères de moyens et gros calibres par l'athérome associé à la médiacalcose** (coronaropathie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs [AOMI], atteinte cérébrale artérielle).

Hyperlipémie, hyperglycémie, résistance à l'insuline, anomalies rhéologiques et hémostatiques concourent à la physiopathologie complexe de la macroangiopathie diabétique.

L'athérome n'est pas spécifique du diabète qui est un facteur de risque cardiovasculaire parmi les autres. Cependant, **l'atteinte artérielle au cours du diabète présente des particularités :**

- ***précoce*** (survient à un âge plus jeune pour une même association de facteurs de risque) ;
- ***diffuse*** (plaques étendues plutôt que des sténoses localisées) ;
- ***distale,*** particulièrement dans l'AOMI (plutôt au-delà de l'artère poplitée, au niveau des axes jambiers, que de l'artère fémorale superficielle) ;
- ***plus sévère*** (mortalité ou morbidité associées plus grandes que dans la population générale).

Les manifestations cliniques de l'atteinte artérielle au cours du diabète ne se distinguent pas, pour l'essentiel de leur présentation, de celles observées dans la population générale. Cependant, les ***signes de coronaropathie (angor) sont parfois cliniquement silencieux***. Il faut donc penser à un syndrome coronarien aigu devant des symptômes indirects :

- un déséquilibre inexpliqué du diabète ;
- une dyspnée d'effort ;
- des accidents emboliques, par le biais de troubles aigus du rythme cardiaque ;

- une symptomatologie vague inexpliquée (par exemple, des douleurs abdominales ou des vomissements peuvent révéler un infarctus du myocarde dans le territoire inférieur).

A noter que l'AOMI, quant à elle, participe à aggraver les plaies du pied diabétique.

L'examen cardiovasculaire d'un patient diabétique doit donc être annuel et particulièrement rigoureux. Il comprendra :

- la recherche des autres facteurs de risque cardiovasculaires ;
- la recherche de signes fonctionnels (angor, claudication) ;
- une auscultation cardiaque et vasculaire ;
- la palpation des pouls ;
- la mesure de l'indice de pression systolique (IPS) ;
- la réalisation d'un ECG de repos.

L'évaluation du risque cardiovasculaire est essentielle dans la prise en charge du diabète afin d'adapter au mieux les stratégies de prévention, et répond aux recommandations de la HAS. Celle-ci se fait sur le recensement du nombre de facteurs de risque parmi les suivants:

- un antécédent personnel de maladie cardiovasculaire athéromateuse ;
- un âge de plus de 50 ans pour les hommes, et 60 ans pour les femmes ;
- l'existence d'une hypertension artérielle ;
- un tabagisme actif (ou sevré depuis moins de 3 ans) ;
- une dyslipidémie ;
- des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce ;
- une microalbumiurie confirmée (a fortiori une protéinurie) ;
- une durée d'évolution du diabète supérieure à 10 ans.

Complications microvasculaires

La microangiopathie désigne les complications chroniques du diabète qui **touche les petits vaisseaux capillaires.** Elle traduit la souffrance de l'endothélium vasculaire en réponse à l'hyperglycémie, suivant des mécanismes complexes aboutissant à la production de radicaux libres (voie des polyols, oxydation des protéines, activation de la voie de la protéine kinase C, glycation non enzymatique des protéines). Ces lésions cellulaires conduisent à une dysfonction endothéliale se traduisant à la longue par la perte de fonction, puis de structure, des micro-vaisseaux avec des anomalies de perfusion tissulaire locale (insuffisance ou excès dysfonctionnel selon les tissus).

Les complications microangiopathiques touchent principalement ***deux organes : l'œil et le rein*** et se caractérisent par :

- une évolution concomitante (survenue en parallèle des 2 types de complications) ;
- une évolution lente et progressive (sur plusieurs années) ;
- une apparition après au moins 5 à 10 ans d'exposition à l'hyperglycémie ;
- une évolution asymptomatique jusqu'au stade terminal ;
- la **nécessité d'un dépistage systématique et annuel**.

- ***Complications ophtalmologiques:*** la rétinopathie diabétique (RD) est une conséquence spécifique de l'hyperglycémie chronique qui touche la vascularisation rétinienne. L'atteinte microvasculaire conduit à 2 types d'atteintes cliniquement décelables de la **rétinopathie diabétique** (***Figure 47***):

  - occlusion des capillaires rétiniens (prédominant dans la région périphérique de la rétine) → ischémie rétinienne → ***rétinopathie diabétique proliférante*** ;
  - hyperperméabilité capillaire (prédominant dans la région centrale de la rétine) → ***oedème maculaire***.

  Ces deux atteintes sont très longtemps asymptomatiques et évoluent ainsi à bas bruit durant de nombreuses années jusqu'à ce que surviennent une baisse d'acuité visuelle. Le diagnostic de la RD se fait par l'**examen du fond d'œil** (FO), examen ophtalmologique permettant l'examen de la rétine. Il est donc indispensable chez tous sujets diabétiques de pratiquer annuellement un fond d'œil de dépistage à la recherche d'une RD.

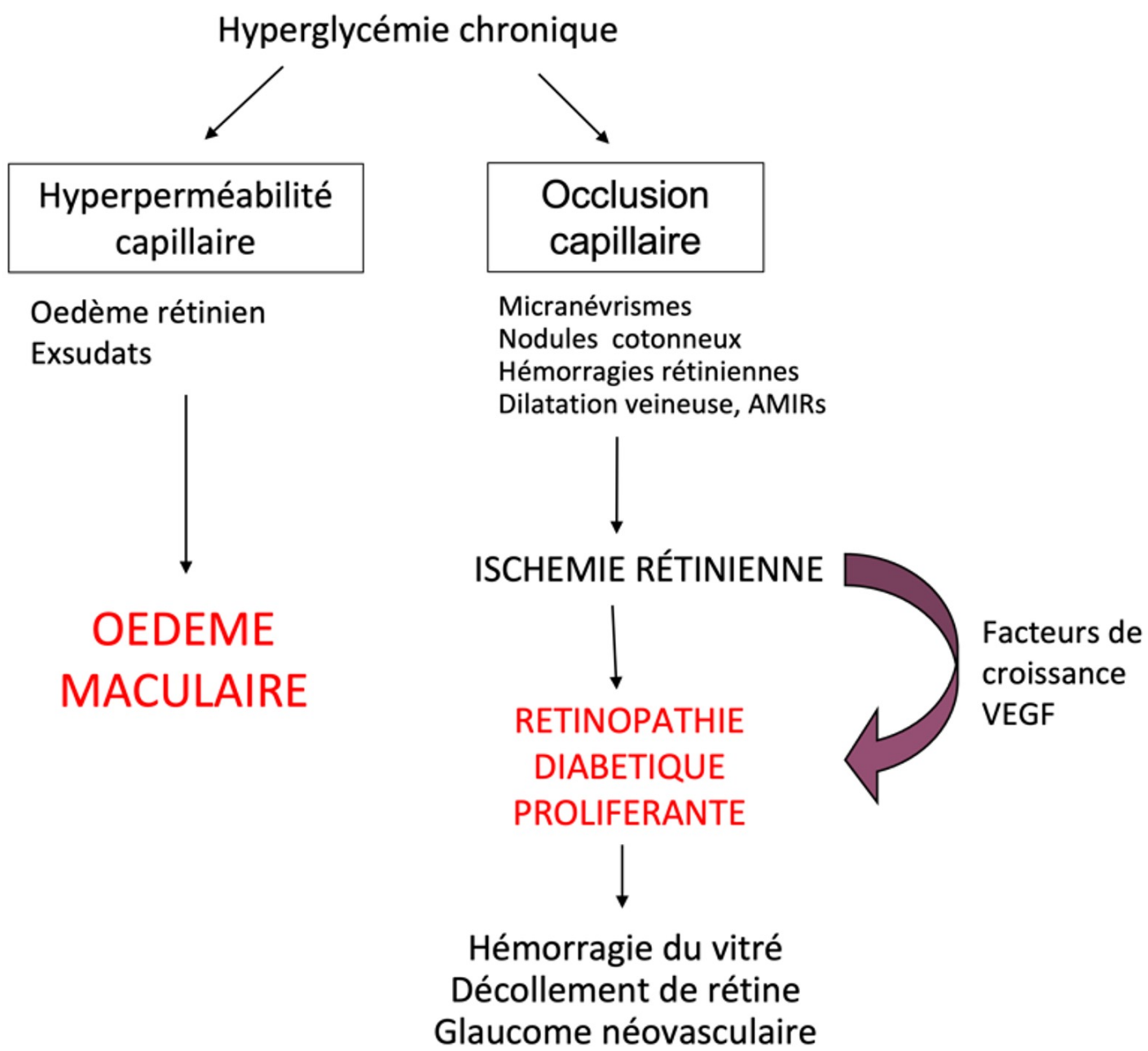


Figure 47 - Physiopathologie simplifiée de la rétinopathie diabétique

Les anomalies visibles au FO de la RD ischémique (ou proliférante) (par ordre d'apparition dans le temps) sont:

- ➡ les *microanévrismes* (premiers signes): dilatations capillaires, punctiformes, rouges. L'augmentation globale du nombre des microanévrismes est un bon indice de progression de la RD ;
- ➡ les *hémorragies rétiniennes punctiformes* ;
- ➡ les *nodules cotonneux* (non spécifiques de la RD): petits foyers blancs d'infarctus localisé de la rétine interne ;
- ➡ les *hémorragies intrarétiniennes en tâches* ;
- ➡ les *dilatations veineuses irrégulières en chapelet* ;

- ➡ les *anomalies microvasculaires intrarétiniennes* (AMIR) : proliférations capillaires intrarétiniennes développées autour des territoires d'occlusion capillaire ;
- ➡ les *néovaisseaux prérétiniens et prépapillaires* qui prolifèrent à la limite postérieure des territoires ischémiques.

L'autre forme de rétinopathie est l'œdème maculaire qui conduit à une **maculopathie diabétique**.

Selon le type de lésions et leur densité, on classe la RD en différents stades :

- ➡ *RD non proliférante :*
  - RD non proliférante minime : microanévrysmes isolés ;
  - RD non proliférante modérée: nombreux microanévrysmes, hémorragies rétiniennes punctiformes, nodules cotonneux ;
  - RD non proliférante sévère (ou RD préproliférante): hémorragies intra-rétiniennes étendues en tâches, anomalies veineuses et AMIRs ;
- ➡ *RD proliférante ;*
- ➡ *RD proliférante compliquée :*
  - glaucome néovasculaire ;
  - décollement de rétine tractionnel ;
  - hémorragie intravitréenne.

Ces lésions présentent une sémiologie ophtalmologique très précise, dont une iconographie détaillée vous est fournie sur ce site internet.

Habituellement, la RD ischémique n'est pas responsable d'une baisse d'acuité visuelle (BAV), sauf en cas de complications (glaucome néovasculaire, décollement de rétine, hémorragie intravitréenne) où la BAV est habituellement brutale et sévère. ***A l'inverse, la maculopathie diabétique oedémateuse est responsable d'une BAV lente et progressive***.

Le diabète favorise également le **glaucome chronique**, la **cataracte** et les **paralysies oculomotrices,** mais qui sont non spécifiques du diabète.

- ***Complications rénales:*** la néphropathie diabétique (ND) est une **atteinte glomérulaire**, s'accompagnant d'une élévation de la pression intraglomérulaire, secondaire à la souffrance endothéliale. On constate un déséquilibre du tonus des artères afférentes et efférentes, et les glomérules sont moins à l'abri de la pression artérielle systémique. Sous l'augmentation de la pression intraglomérulaire, les glomérules se dilatent — les reins des diabétiques sont gros et filtrent plus à court terme : les diabétiques ont initialement une hyperfiltration. Mais, progressivement, les qualités fonctionnelles du filtre glomérulaire s'altèrent : il laisse passer de plus en plus d'albumine, elle-même toxique pour les segments distaux du néphron. Les glomérules se sclérosent, la filtration glomérulaire, jusque-là élevée, s'abaisse.

  La ND est la ***première cause d'insuffisance rénale terminale***, environ au même niveau que l'HTA, dans les pays occidentaux ; elle rend compte de près d'un quart des cas d'insuffisance rénale terminale en France. L'incidence de l'insuffisance rénale terminale liée au diabète augmente également en raison de l'allongement de la survie cardio-vasculaire dû à l'amélioration de la prise en charge et au vieillissement de la population.

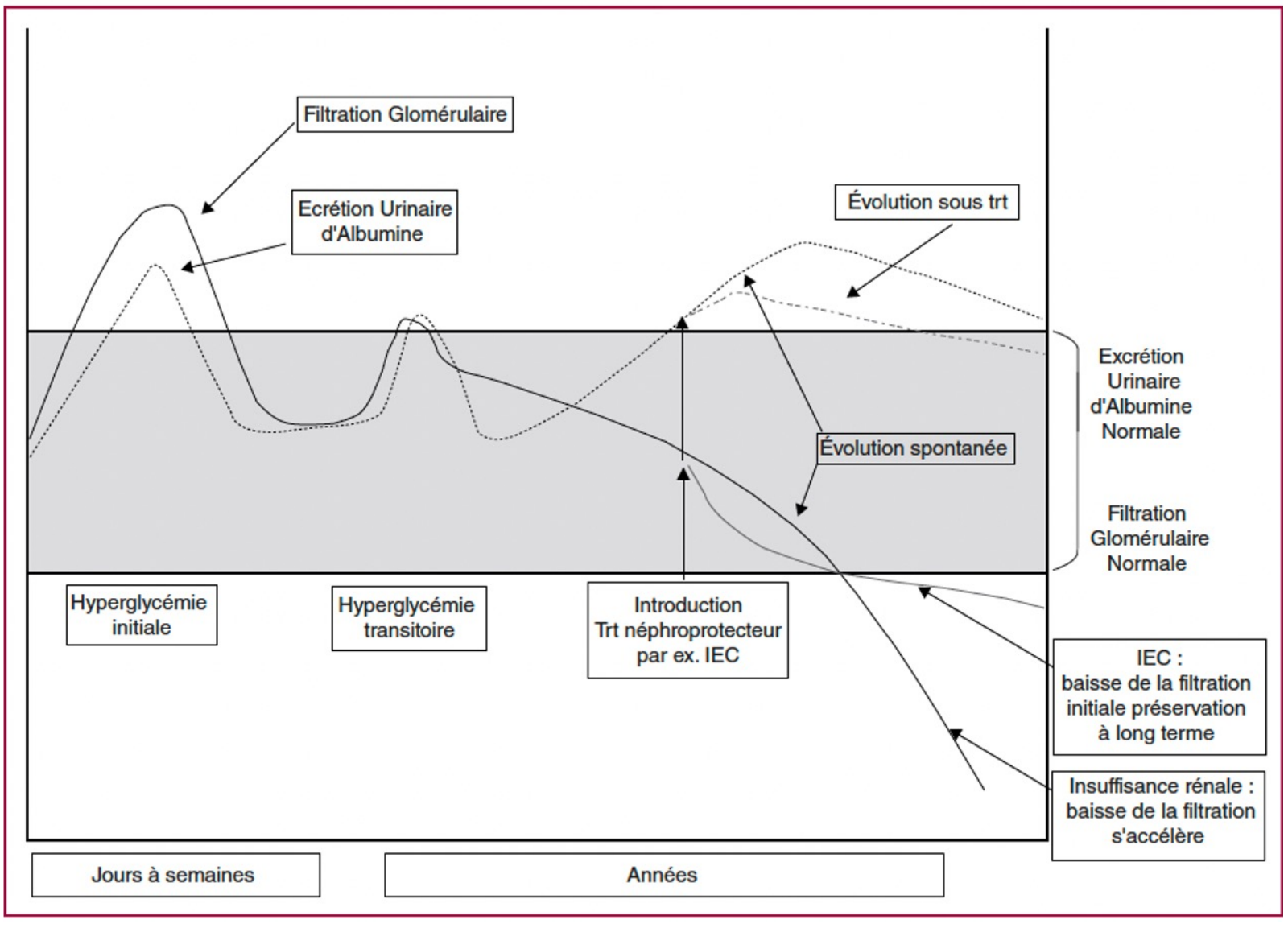


Figure 48 - Évolution de l'excrétion urinaire d'albumine et de la filtration glomérulaire au cours du diabète, spontanément ou sous l'influence de traitements néphroprotecteurs (trt: traitement; IEC: inhibiteurs de l'enzyme de conversion), d'après Roussel R. (Médecine des Maladies Métaboliques, 2020)

Si *la durée et le contrôle du diabète sont les principaux facteurs de risque de ND*, le niveau de tension artérielle joue un rôle majeur ainsi que des facteurs génétiques qui modulent ce risque (agrégation familiale, groupes ethniques à risque : noirs américains, hispanique, asiatique).

L'atteinte rénale du DT1 et du DT2 ont beaucoup d'aspects communs mais diffèrent par quelques points, notamment du fait que dans le DT1 l'hyperglycémie est souvent le seul facteur de risque d'atteinte rénale, contrairement au DT2 (HTA, obésité, vieillissement, iatrogénie…). Au cours du DT1, on observe donc classiquement cinq stades qui dépendent de l'existence d'une albuminurie et de l'évolution du débit de filtration glomérulaire (***Figure 48***). En effet, ***l'apparition d'une albuminurie chez un sujet diabétique est associée à une augmentation importante du risque cardiovasculaire***. Dans le diabète de type 2, la physiopathologie et l'évolution sont similaires, avec les nuances suivantes :

- l'ancienneté du DT2 n'est souvent pas connue ; au moment du diagnostic, de nombreux patients ont déjà une HTA et une microalbuminurie ;
- dans le DT1, une protéinurie en présence d'une rétinopathie traduit presque toujours une glomérulosclérose diabétique. En revanche, l'atteinte rénale du DT2 est beaucoup plus hétérogène :
  - un tiers seulement des patients développent isolément des lésions caractéristiques de glomérulosclérose diabétique ;
  - un tiers des patients ont des lésions vasculaires prédominantes de type néphroangiosclérose ou sténose de l'artère rénale ;
  - un tiers n'a pas d'atteinte diabétique mais une néphropathie d'autre nature survenant de façon coïncidente ou surajoutée avec le diabète, justifiant la réalisation d'une biopsie rénale.

Comme la rétinopathie, la ND est une ***maladie chronique d'évolution lente, très peu symptomatique jusqu'au stade tardif*** : HTA habituelle quand la protéinurie est établie, œdèmes accompagnant la protéinurie quand elle est abondante et quand l'insuffisance rénale s'installe. Une rétinopathie est en général présente au diagnostic de néphropathie, surtout chez le diabétique de type 1, mais cela n'est pas constant. L'absence de manifestation clinique rend donc nécessaire le **dépistage systématique** de la ND. Ce dépistage est basé sur deux examens biologiques simples à faire au moins **annuellement** chez tous les diabétiques :

- calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) ;
- mesure de l'excrétion urinaire d'albumine (rapport albuminurie/ créatininurie sur échantillon).

Complications neurologiques

L'hyperglycémie chronique est le facteur étiologique principal des atteintes neurologiques liées au diabète mais il existe des facteurs de susceptibilité imparfaitement connus :

- l'âge,
- le sexe masculin,
- la grande taille,
- un alcoolisme associé,
- l'insuffisance rénale (via l'effet neurotoxique de l'hyperurémie),
- l'artérite,
- des facteurs nutritionnels (carences vitaminiques, dénutrition), ou métaboliques (surcharge pondérale androïde et obésité, dyslipidémie).

Enfin, la baisse rapide de la glycémie chez un patient chroniquement déséquilibré peut être à l'origine d'une neuropathie aiguë, le plus souvent une mononeuropathie multiple aiguë motrice et/ou douloureuse.

L'hyperglycémie chronique va classiquement activer les voies pathologiques du stress oxydant, de la protéine kinase C, des polyols, des hexosamines, des produits avancés de la glycation et de l'inflammation, aboutissant à la ***dégénérescence axonale*** des fibres myélinisées et non myélinisées, à la ***destruction de la myéline*** et au fractionnement des gaines de myéline ainsi qu'à la ***dysfonction des cellules de Schwann***.

Mais il s'y associe également un épaississement de la membrane basale des vasa nervorum qui assurent la vascularisation des différentes fibres nerveuses présentes dans le nerf périphérique. Cet épaississement de la membrane basale s'accompagne d'un ***dysfonctionnement des cellules endothéliales*** et de thromboses locales aboutissant à l'oblitération du fin réseau des vasa nervorum (*composante microangiopathique de la neuropathie diabétique*). La neuropathie diabétique touche aussi bien les voies sensitives, motrices que les voies neurovégétatives.

Les neuropathies diabétiques sont hétérogènes et on distingue ***trois grands entités nosologiques*** : les polyneuropathies diabétiques, les mononeuropathies et mononeuropathies multiples et, finalement, la neuropathie végétative (isolée ou associée aux autres atteintes neurologiques). Leur ***prévalence est très variable et croît avec la durée du diabète et le niveau d'équilibre glycémique chronique***. On peut retenir qu'elles concernent **50 % des patients diabétiques après 20 ans d'évolution** de la maladie. Les polyneuropathies diabétiques sont les plus fréquentes des atteintes neurologiques associées au diabète. Elles représentent 80 à 85 % des neuropathies diabétiques. Les mononeuropathies et les mononeuropathies multiples ne représentent que 10 à 15% des neuropathies diabétiques. La neuropathie végétative pourrait toucher jusqu'à 60 % des patients diabétiques.

La présence d'une neuropathie peut être associée à des atteintes neurologiques graves (neuropathie végétative et risque podologique). Le dépistage de la neuropathie diabétique doit être annuel et repose essentiellement sur l'interrogatoire et l'examen clinique, notamment si c'est la neuropathie sensitive qui prédomine, le patient ne se plaignant de rien. Ce dépistage permettra de mettre en place si besoin une prise en charge thérapeutique adaptée pour éviter les complications graves de la neuropathie.

- ***Les polyneuropathies diabétiques:*** il s'agit de la forme clinique **la plus fréquente**, avec la classique perte de sensibilité en « chaussettes ». Elle doit être recherchée systématiquement par l'examen annuel des pieds car elle prédispose au risque podologique.

  Leur topographie est habituellement **distale, bilatérale et symétrique, longueur-dépendante**, touchant préférentiellement les membres inférieurs (atteinte « ***en chaussettes*** ») et plus rarement les membres supérieurs (atteinte « en gants ») lorsque l'atteinte aux membres inférieurs atteints le tiers inférieur des cuisses. L'atteinte touche d'abord les petites fibres (sensibilité thermo-algique) puis les grosses fibres (sensibilité épicritique au tact et à la proprioception). Un ***test au monofilament normal (qui ne teste que la sensibilité épicritique) n'est donc pas un argument contre le diagnostic*** de polyneuropathie ni de neuropathie diabétique douloureuse.

  Elles se caractérisent <u>initialement par une atteinte des petites fibres</u> amyéliniques ou myéliniques, qui s'exprime par :

  - une ***diminution de la sensibilité thermo-algique*** que l'on peut rechercher par l'application de tubes d'eau glacée et d'eau très chaude au niveau de la plante et du dos du pied. Cette hypoesthésie au chaud/froid peut être responsable de brûlures indolores. L'insensibilité à la douleur peut

Questionnaire DN4

Répondez au quatre questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure		
2. Sensation de froid douloureux		
3. Décharges électriques		

Question 2 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements		
5. Picotements		
6. Engourdissements		
7. Démangeaisons		

EXAMEN DU PATIENT

Question 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact		
9. Hypoesthésie à la piqûre		

Question 4 : La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement		

Oui = 1 point Non = 0 point Score du patient = /10

Figure 49 - Questionnaire DN4 (un score supérieur à 4 est en faveur d'une neuropathie algique)

paradoxalement s'associer à une hyperpathie au tact, à des douleurs pour un stimulus qui ne cause habituellement pas de douleur comme le simple frottement des draps (on parle alors d'allodynie) ;

- des ***douleurs*** qui sont habituellement fréquentes et touchent principalement la distalité des membres inférieurs. Elles sont *bilatérales et symétriques, à prédominance nocturne*, souvent au repos et parfois soulagées par la marche

pieds nus, à type d'allodynie, de brûlures, de sensation de chaud ou de froid, de décharges électriques. Ces douleurs sont souvent associées à des dysesthésies comme les fourmillements, des engourdissements, des démangeaisons ou bien des picotements. Elles peuvent être évaluées à l'aide du questionnaire DN4 (***Figure 49***).

Plus tardivement, il existe une atteinte des grosses fibres myéliniques responsable:

- de ***troubles de la sensibilité superficielle*** (sensibilité au tact). Le monofilament (***Figure 50***) est un outil de dépistage simple et efficace, qui permet de détecter la perte de sensibilité épicritique. Le monofilament se présente sous la forme d'un stylet constitué d'un support plastique auquel est fixé un filament de nylon calibré. Posé perpendiculairement sur la peau du patient, il se courbe lorsqu'une force de 10 grammes est appliquée. La perception de ce monofilament est considérée comme le niveau de sensibilité plantaire « protectrice », c'est-à-dire le niveau de sensibilité plantaire pour lequel le patient n'est pas exposé au risque de lésion ulcérée ;

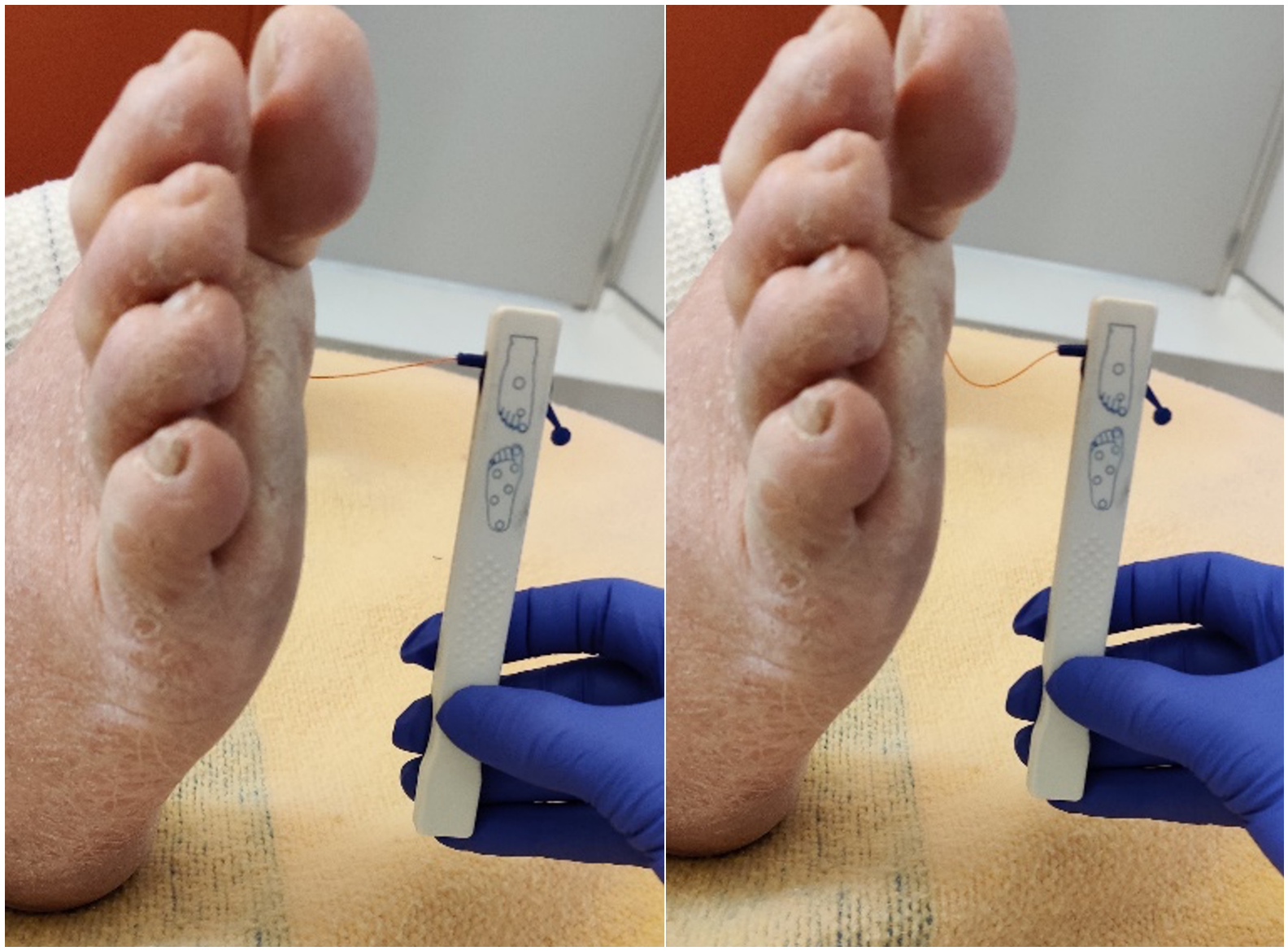


Figure 50 - Test de dépistage par le monofilament d'un trouble de la sensibilité superficielle du pied

- d'une ***aréflexie ostéotendineuse*** achilléenne puis rotulienne ;

- d'une ***diminution de la sensibilité profonde*** (pallesthésie), d'une réduction de la sensibilité vibratoire du diapason, d'une altération de la perception de la position du gros orteil, de troubles de la perception du sens de position segmentaire avec, au maximum, une *ataxie proprioceptive*. Cette ataxie peut être responsable de troubles de l'équilibre et de la marche ;

- d'une ***atteinte motrice le plus souvent asymptomatique***, accompagnant le plus souvent une atteinte sensitive marquée et responsable d'une amyotrophie caractéristique au niveau des pieds et des mains. L'atteinte motrice aux pieds participe au développement des troubles morphostatiques du pied et l'atteinte motrice aux mains est particulièrement visible au niveau des espaces interosseux, des éminences thénars et hypothénars.

L'examen de la sensibilité à l'aide d'un monofilament est recommandé de façon annuelle. Il doit s'effectuer le patient allongé, de la façon suivante :

➡ appliquer d'abord le monofilament sur les mains du patient et exercer une pression afin qu'il sache ce qu'il doit ressentir ;

➡ demander au patient de fermer les yeux pendant le test ; le patient ne doit pas voir si l'examinateur applique ou non le filament, ni où il l'applique ;

➡ les trois sites à tester sur chaque pied sont : la face plantaire de la tête du premier métatarsien, de la tête du cinquième métatarsien et la pulpe de l'hallux ;

➡ appliquer le filament perpendiculairement à la surface de la peau avec une force suffisante pour le faire bomber, pendant environ 2 secondes ;

➡ ne pas faire le test sur une callosité, une cicatrice ou du tissu nécrotique ;

➡ ne pas faire glisser le filament sur la peau ou faire des contacts répétés au niveau de la zone explorée ;

➡ ne pas faire de mouvements rapides. L'approche, le contact avec la peau et le retrait du filament doivent durer approximativement 2 secondes ;

- ➡ demander au patient s'il ressent la pression appliquée et si elle est située à gauche ou à droite ;
- ➡ répéter l'application deux fois au même site en intercalant un « test factice » au cours duquel le filament n'est pas appliqué (au total : 3 questions par site).
- ➡ le test est positif si la sensibilité est insuffisante, c'est-à-dire lorsque 2 des 3 réponses sont fausses sur au moins 1 site. Le patient est alors considéré comme sujet à risque d'ulcération car la protection de son pied n'est plus assurée.

- ***La mononeuropathie simple ou multiple:*** la mononeuropathie simple ou multiple est caractérisée par l'atteinte isolée d'un ou plusieurs nerfs. Le début est brutal. Ces mononeuropathies se traduisent souvent par des ***signes moteurs déficitaires***, des ***douleurs caractérisées par leur exacerbation nocturne***. Tous les territoires peuvent être touchés. L'atteinte du nerf fémoro-cutané donne une méralgie très caractéristique avec des dysesthésies et des douleurs de la face externe de la cuisse. La cruralgie amyotrophiante associe douleur de la face antéro-interne de cuisse et amyotrophie.

  L'***atteinte des nerfs oculomoteurs est parmi les plus fréquentes***, en particulier celle des nerfs III et VI. La paralysie est souvent précédée de douleurs vives. La mononévrite faciale (paralysie de Bell) survient aussi plus fréquemment en cas de diabète. Les mononeuropathies simples ou multiples ***sont en règle réversibles spontanément*** en quelques semaines à quelques mois.

- ***La neuropathie végétative:*** la neuropathie végétative, ou **dysautonomie**, est responsable de symptômes qui peuvent gravement altérer la qualité de vie, voire engager le pronostic vital (mort subite dans de rares cas). Dans ses formes cliniques sévères, elle est presque toujours associée à une polyneuropathie. Des tests cliniques de dépistage peuvent porter le diagnostic de dysautonomie cardiaque avec certitude. Il s'agit des ***tests d'Ewing*** qui ont pour objectif d'étudier la régulation cardiovasculaire par le système neurologique autonome cardiaque au travers de 3 épreuves de stimulation du système sympathique/ parasympathique: le test de respiration profonde, l'épreuve d'orthostatique et l'épreuve de Valsalva.

  La neuropathie végétative est ***à rechercher systématiquement***. Ses manifestations cliniques sont :

- l'*hypotension orthostatique* (témoignant d'une dénervation sympathique et définie après 1 minute, 3 minutes ou 5 minutes d'orthostatisme, par une chute de 20 mmHg de la pression artérielle systolique et/ou de 10 mmHg de la pression artérielle diastolique sans augmentation de la fréquence cardiaque) ;

- la *neuropathie cardiaque* qui touche d'abord le parasympathique. Elle peut être responsable d'une tachycardie permanente ou d'une mauvaise adaptation cardiaque à l'effort ;

- une *diarrhée motrice* (éventuellement associée à une incontinence fécale) ;

- une *gastroparésie* (caractérisée par une satiété précoce, des nausées voire des vomissements post-prandiaux, la présence à jeun d'un clapotis gastrique) ;

- une *dysphagie* ;

- une *impuissance érectile* pouvant être précédée d'une phase d'éjaculation rétrograde ;

- des *difficultés à uriner*, à ressentir la fin de la miction, une vidange vésicale incomplète sont également fréquents et exposent au risque majeur de la rétention d'urine, de résidu post-mictionnel et d'infection urinaire avec reflux vésico-urétéral menaçant le haut appareil (pyelonéphrite). Une atonie du détrusor entraine des fuites urinaires ;

- des *accès sudoraux* ou, à l'inverse, une *xérose cutanée* ;

- des *troubles pupillaires* ;

- une *ostéo-arthro-neuropathie diabétique,* ou pied de Charcot, pouvant être compliquée de troubles morphostatiques majeurs.

LE PIED DIABÉTIQUE

Physiopathologie

Le pied diabétique regroupe l'ensemble des affections atteignant le pied et directement liées aux répercussions du diabète.

La ***neuropathie avec l'altération du signal d'alarme douleur est le facteur de risque principal*** de plaie du pied. La neuropathie motrice et les troubles proprioceptifs sont responsables de troubles morphostatiques (pieds creux, orteils en griffe ou en marteau) et d'appuis anormaux qui favorisent le développement d'une hyperkératose (***Figure 51***). Cette **hyperkératose**, tel un caillou collé en permanence à la peau, blesse le tissu sous-cutané, provoque la formation d'une ***phlyctène interne*** qui va finir par s'aboucher à la peau et former

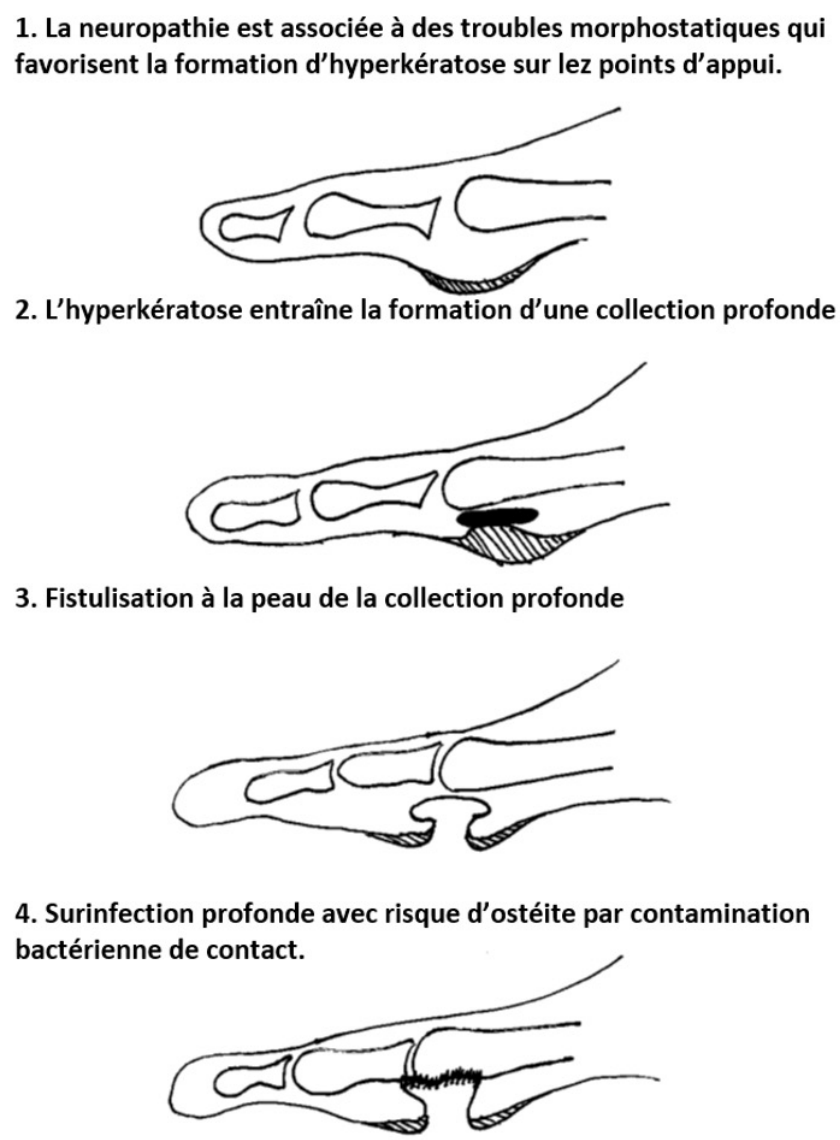


Figure 51 - Histoire naturelle du mal perforant plantaire

le classique **mal perforant plantaire entouré de sa couronne d'hyperkératose** (***Figure 52***).

Très fréquemment, un ***facteur traumatique*** est responsable de la survenue de la plaie. Ces traumatismes sont favorisés par les troubles morphostatiques liés à la neuropathie. La

Figure 52A- Pied neuro-ischémique
a: hyperkératose isolée sur un point d'appui pathologique sur trouble morphostatique (saillie de la tête du 4ème métatarsien).

Figure 52B - Pied neuro-ischémique
b: hyperkératose sévère avec probable début de mal perforant plantaire sous-jacent.

Figure 52C - Pied neuro-ischémique
c: mise en évidence d'un début de mal perforant plantaire après l'excision de l'hyperkératose plantaire.

Figure 52D - Pied neuro-ischémique
d: mal perforant plantaire typique.

neuropathie végétative est aussi responsable d'une xérose cutanée et d'une hyperkératose, qui peuvent être le siège de fissures, elles-mêmes à l'origine de possibles surinfections. **L'artérite des membres inférieurs et l'infection sont les facteurs de risque majeurs d'amputation de membres.** La précarité sociale constitue aussi un facteur important de risque de plaie du pied et d'amputation.

La neuropathie végétative peut aussi être à l'origine du classique mais néanmoins très rare ***pied de Charcot***. Il s'agit de fractures-nécroses-luxations des os du pied, avec le typique effondrement de l'arche plantaire médiale, secondaire à l'ouverture pathologique de shunt artério-veineux. A la phase aiguë (***Figure 53***), le pied est inflammatoire (chaud, rouge, oedématié, la douleur étant inconstante du fait de la neuropathie sensitive associée). Il est important de faire le diagnostic rapidement pour pouvoir immobiliser le membre avant que le pied de Charcot ne se chronicise avec la constitution d'un pied plat élargi, source de

Figure 53 - Pied de Charcot aigu à droite
Le pied est inflammatoire, chaud, plus rouge, oedématié, douloureux (mais la douleur est inconstante), avec des pouls habituellement très bien perçus voire bondissants.

Figure 54A - Pied de Charcot chronique typique au stade d'inversement de l'arche plantaire
(convexe vers le bas, exposant à un très haut risque de plaies du pied - risque podologique de grade 3).

Figure 54B - Pied de Charcot chronique typique au stade d'inversement de l'arche plantaire
(convexe vers le bas, exposant à un très haut risque de plaies du pied - risque podologique de grade 3).

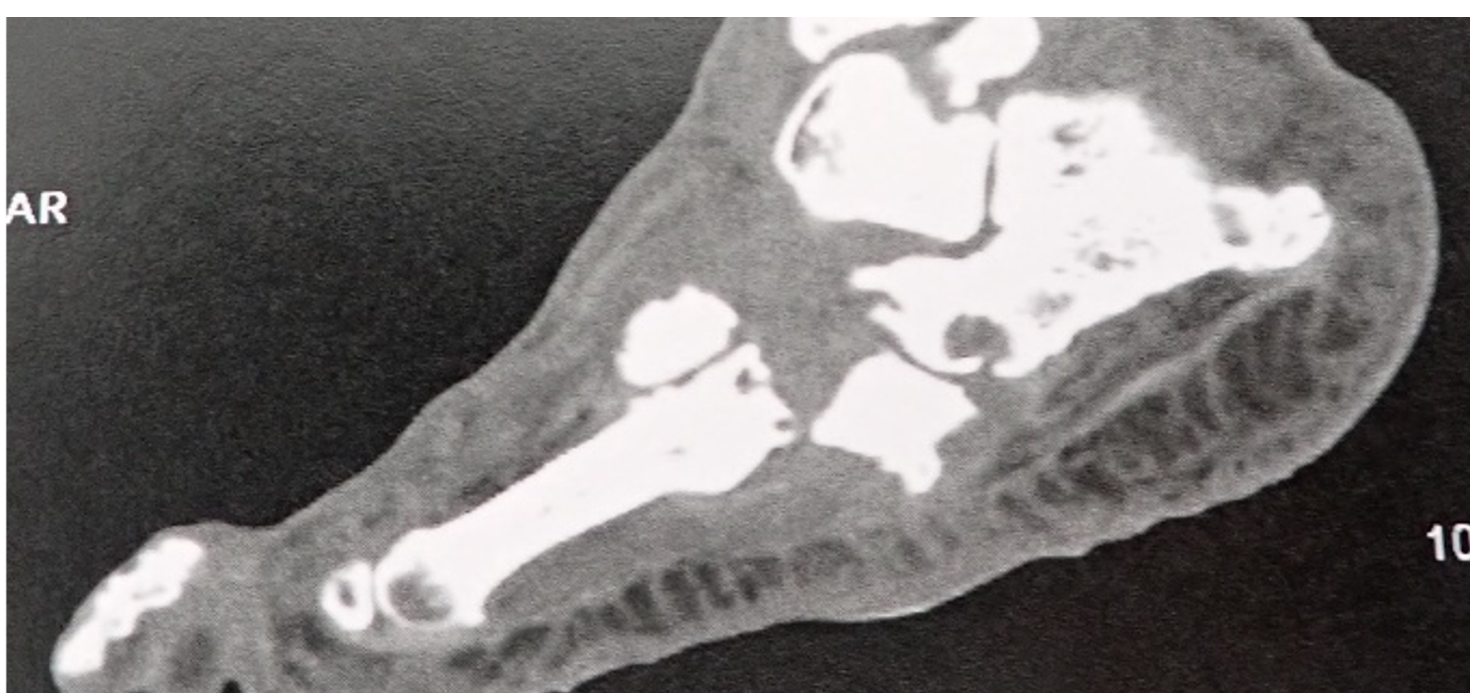


Figure 54C - Pied de Charcot chronique typique au stade d'inversement de l'arche plantaire
(convexe vers le bas, exposant à un très haut risque de plaies du pied - risque podologique de grade 3).

troubles morphostatiques majeurs associés à un risque majeur de plaies du pied et d'amputation (***Figure 54***).

Épidémiologie

En l'absence de la mise en place de mesures préventives adaptées, 1 ***à 2 patients diabétiques sur 10 développeront une plaie du pied*** et 5 à 10 patients diabétiques sur 100 auront une amputation de membre inférieur.

Près de 10% des patients diabétiques hospitalisés le seraient pour une lésion du pied. Près de 8000 amputations de membres inférieurs sont réalisées chaque année en France, faisant du ***diabète la première cause d'amputation non traumatique, soit un risque relatif 7 fois plus élevé que dans la population non diabétique***.

Signes cliniques

Le dépistage d'un pied à risque podologique repose sur l'examen clinique, à la recherche d'une neuropathie, de troubles morphostatiques et d'une artérite des membres inférieurs. Celui-ci doit être réalisé au moins une fois par an. En fonction de cet examen, on détermine un grade de risque podologique (qui intervient, notamment, dans la prise en charge financière des soins de podologie) (***Tableau 9***).

Tableau 9 - Graduation du risque podologique

Grade	Conditions cliniques
Grade 0	Absence de neuropathie
Grade 1	Neuropathie isolée
Grade 2	Neuropathie associée à une déformation et/ou une artérite
Grade 3	Antécédent de plaie, ou pied de Charcot

Savoir examiner les pieds d'un patient diabétique, c'est savoir dépister les patients à risque podologique et ainsi pouvoir proposer aux patients concernés les mesures préventives adéquates pour éviter la survenue de plaies du pied. Les complications du pied diabétique ne sont pas une fatalité. On peut éviter les plaies, et en évitant les plaies, on

prévient l'amputation. En cas de plaie du pied, savoir examiner un pied diabétique, c'est savoir repérer les critères de gravité (infection et/ou artérite associée) pour adapter la prise en charge thérapeutique et ainsi limiter le risque d'amputation.

- ***Le pied neuropathique*** (***Figure 55***)***:*** il se caractérise par une *chaleur conservée*, des pouls parfois bondissants, une *peau épaisse et sèche*, une **hyperkératose** favorisée par les troubles morphostatiques souvent présents, des *anomalies sensitives* (troubles de la sensibilité épicritique au monofilament, troubles de la pallesthésie, troubles de la sensibilité thermo-algique) et des *réflexes achilléens abolis*. L'interrogatoire pourra mettre en évidence des douleurs de neuropathie associée.

Figure 55 - Pied neuropathique pur
Bonne trophicité cutanée mais troubles morphostatiques importants (orteils en griffe avec hyperappui pulpaire et frottement dorsal, saillie des têtes des 2ème, 3ème et 4ème têtes métatarsiennes avec hyperappui en regard, hallux valgus, saillie de la styloïde du 5ème métatarsien) et dyshidrose responsable d'une xérose cutanée. Les troubles morphostatiques, et en particulier ici les orteils en griffe, sont à l'origine d'une plaie inflammatoire donc infectée.

- ***Le pied artéritique*** (***Figure 56***)***:*** l'interrogatoire peut mettre en évidence, mais de manière inconstante du fait de l'association fréquente à une neuropathie, la présence de *douleurs à la marche* (claudication intermittente) ou de repos. Cette symptomatologie est associée à

Figure 56 - Pied diabétique avec composante ischémique marquée
Peau fine, atrophique, dépilée, sèche et froide; le pied présente des rougeurs d'ischémie.

des formes non compensées d'artérite des membres inférieurs. L'examen clinique retrouve des **pouls abolis ou diminués**, une peau fine, atrophique, fragile, dépilée et une hyperonychie. Le *pied est froid, pâle*, le temps de recoloration cutanée est augmenté. Il peut y avoir des troubles trophiques avec lésions cyanosées, un livedo reticularis, une rougeur d'ischémie (qui disparaît lors du pole test, lorsqu'on étend à 60° le membre inférieur), une nécrose sèche (à l'opposé de la nécrose humide qui signe l'infection) ou une plaie atone. Il est à noter que l***a classification de Leriche et Fontaine est non adaptée au patient diabétique*** (la neuropathie peut masquer les symptômes et il peut survenir une plaie chronique sans artérite chez le patient diabétique).

La ***mesure de l'IPS*** (index de pression systolique, rapport de la pression artérielle de cheville à la pression humérale) se fait chez un patient en décubitus strict avec la mesure des pressions systoliques au niveau des artères pédieuse et tibiale postérieure à l'aide d'un Doppler de poche et un brassard à pression (***Figure 57***). La valeur de la pression systolique à la cheville correspond à la pression pour laquelle le flux artériel réapparaît au Doppler lors de la dépression progressive du brassard. La valeur la plus basse des deux (entre pédieuse et tibiale postérieure) est retenue. La pression artérielle aux 2 bras est mesurée et la valeur la plus élevée est retenue pour le calcul du rapport de la pression de cheville sur la pression humérale. On parle d'artérite lorsque l'IPS est inférieur à 0,9, d'artérite non compensée si l'IPS est < 0,5 et de *médiacalcose* si l'IPS est > 1,3, la normale étant donc comprise entre 0.9 et 1.3.

L'***ischémie critique*** est définie par une pression de cheville inférieure à 50 mmHg associée à un trouble trophique du pied et/ou à des douleurs de repos persistantes pendant au moins 15 jours.

Figure 57 - Mesure de l'index de pression systolique à la cheville

- ***Comment examiner un pied avec plaie du pied chez un patient diabétique:***

➡ **éliminer une urgence infectieuse** en recherchant :

- des *signes d'inflammation* (rougeur, chaleur, œdème, douleur inconstante compte tenu de la neuropathie possiblement associée) ;
- des *signes d'abcédation* (masse fluctuante) (***Figure 58***) ;

Figure 58 - Abcès plantaire typique du pied gauche chez un patient déjà amputé de deux orteils
Présence d'une masse fluctuante blanche avec inflammation périphérique (rougeur, chaleur, œdème, douleur) ; à noter que la douleur peut être absente même en cas d'abcès du fait de la neuropathie, par contre, la présence d'une douleur, chez un patient neuropathe qui a une plaie, est un signe de gravité.

- un *écoulement purulent* ;
- une *gangrène gazeuse* (crépitements à la palpation douce) ;
- une *dermo-hypodermite nécrosante* (inflammation des parties molles associées à une nécrose humide des tissus mous) (***Figure 59***) ;

Figure 59 - Dermo-hypodermite nécrosante

- une *mauvaise tolérance systémique* (tachycardie, hypotension, marbrures, froideur des extrémités, fièvre avec frissons faisant suspecter une bactériémie) ;

➡ **rechercher une artériopathie des membres inférieurs,** la plaie artéritique étant souvent due aux frottements du pied dans la chaussure ou à un ongle incarné ou mal taillé. La plaie siège donc souvent au pourtour du pied. Les plaies artéritiques se localisent aussi préférentiellement au point de pression interdigitale et sur la pulpe des orteils ;

➡ **rechercher une neuropathie,** la plaie neuropathique typique correspondant au mal perforant plantaire qui siège au niveau de points d'appuis plantaires pathologiques avec une hyperkératose bien visible en périphérie de la plaie ;

➡ **rechercher un facteur causal** à la plaie (corps étranger, traumatisme avec la chaussure, hyperkératose, intertrigo, ongles…) ;

- **rechercher une ostéite clinique** en utilisant un *stylet* qui correspond à une tige en métal que l'on introduira dans l'orifice de la plaie à la recherche d'un contact osseux en profondeur. L'absence de contact osseux a une très bonne valeur prédictive négative d'ostéite. Le stylet est un outil utile au diagnostic clinique d'ostéite avec une sensibilité de 66% et une spécificité de 85%.

HYPOGLYCÉMIE CHEZ L'ADULTE

DÉFINITION

La définition de l'hypoglycémie diffère suivant que le patient présente un diabète ou non.

Le diagnostic d'hypoglycémie repose sur la présence de signes cliniques d'hypoglycémie associés à une glycémie veineuse basse, ainsi que sur la correction des symptômes lors de la normalisation de la glycémie. Bien qu'il n'y ait pas de relation entre le chiffre absolu de la glycémie et les manifestations cliniques, des seuils glycémiques ont été proposés pour définir l'hypoglycémie. Le niveau seuil de glycémie veineuse habituellement retenu pour le diagnostic d'une hypoglycémie en dehors du diabète est de 0,50 g/L (2,75 mmol/L).

Chez les patients diabétiques, le seuil retenu pour définir l'hypoglycémie est de 0,70 g/L (3,9 mmol/L). Ce seuil correspond à un seuil de « sécurité » en rapport avec la marge d'erreurs des lecteurs de glycémie et du temps nécessaire pour que les mesures mises en place pour faire monter la glycémie fassent leur effet. Le seuil de perception des signes d'hypoglycémie peut être modifié par la vitesse de baisse de la glycémie. En cas d'hypoglycémies récurrentes, les seuils glycémiques de perception de l'hypoglycémie s'abaissent et les signes adrénergiques tendent à s'estomper, voire à disparaître, laissant place d'emblée aux signes neuroglucopéniques, voire au coma.

Le diagnostic d'une hypoglycémie est avant tout clinique. Comme les signes cliniques sont aspécifiques, il convient de penser à une hypoglycémie, notamment chez le patient diabétique, devant une symptomatologie inhabituelle. ***En particulier, chez tous patients, diabétiques ou non diabétiques, présentant des troubles de conscience de quelque profondeur que ce soit, il est impératif de mesurer immédiatement la glycémie.***

PHYSIOPATHOLOGIE

Lorsque la glycémie baisse, des mécanismes de défense physiologique vont être mis en place pour contrer la baisse des concentrations plasmatiques de glucose. Cette réponse physiologique comprend:

1) la diminution de la sécrétion d'insuline;

2) la sécrétion de glucagon ;

3) la sécrétion de catécholamines;

4) la sécrétion d'autres hormones hyperglycémiantes comme l'hormone de croissance (sécrétée en même temps que le glucagon et les catécholamines) et le cortisol (sécrété plus tardivement) ;

5) la défense comportementale, motivée par la perception des symptômes adrénergiques, avec l'ingestion de glucides;

Tous ces mécanismes de défense sont altérés à des niveaux variables au cours du diabète et ce, quel que ce soit le type de diabète. Par exemple, dans le diabète de type 1, les niveaux d'insuline circulante, liés à l'insuline exogène, ne diminuent pas à mesure que la glycémie diminue. La réponse du glucagon cellulaire à l'hypoglycémie est également perdue. La réponse adrénergique est souvent altérée. La réduction, ou même la perte de l'avertissement par les symptômes adrénergiques qui stimulaient la défense comportementale, aboutit à une hypoglycémie « inconsciente » exposant au risque d'hypoglycémie sévère (définie par la nécessité de l'intervention d'une tierce personne pour la résolution de l'épisode hypoglycémique) (***Tableau 10***).

Tableau 10 - Classification des hypoglycémies au cours du diabète.

Les hypoglycémies sont stratifiées en 3 groupes en fonction de la valeur de la glycémie ou de la nécessité de l'intervention d'une tierce personne pour la prise en charge de l'épisode hypoglycémique (0,54 g/L = 3mM; 0,70 g/L = 3,9mM).

	Seuils glycémiques - Signes cliniques
Hypoglycémie de **niveau 1**	**0,54 g/L ≤** glycémie **<0,70 g/**L
Hypoglycémie de **niveau 2**	Glycémie **<0,54 g/L**
Hypoglycémie de **niveau 3**	**Hypoglycémie sévère** définie par des troubles cognitifs et la nécessité d'intervention d'une tierce personne pour le resucrage / indépendamment de la valeur de la glycémie

ÉTIOLOGIES

On distingue habituellement :

- les *hypoglycémies organiques*, se manifestant surtout à jeun;
- les hypoglycémies *fonctionnelles, ou « post-stimulatives »*, se manifestant 3 à 5 heures après les repas;
- les hypoglycémies *iatrogènes*.

<u>Hypoglycémies organiques:</u>

- ***Par hyperinsulinisme:***
  - <u>adénome (ou carcinome) des cellules β langerhansiennes</u> : insulinome; hyperplasie diffuse ou prolifération diffuse des cellules β (nésidioblastose, surtout chez l'enfant). Les épisodes d'hypoglycémie associés à ces étiologies surviennent souvent à jeun ou à l'effort. Les malaises nocturnes sont assez

évocateurs. L'association d'une prise de poids modérée à ces épisodes hypoglycémiques est également assez évocatrice ;

- hyperinsulinisme du nouveau-né de mère diabétique ;

- ***Sans hyperinsulinisme:***

  - maladies hépatiques:

    - insuffisance hépatique grave ;
    - déficits enzymatiques congénitaux (glycogénoses);
    - hypoglycémie alcoolique, par diminution des stocks hépatiques de glycogène et inhibition de la néoglucogenèse, ainsi que par effet potentialisateur de l'alcool sur la réponse insulinique à une charge en sucre;

  - maladies endocriniennes :

    - insuffisance hypophysaire (déficit en GH et ACTH) ;
    - insuffisance surrénalienne (insuffisance surrénalienne aiguë);
    - insuffisance thyroïdienne (exceptionnellement observée lors du très rare coma myxoedémateux);

  - tumeurs hypoglycémiantes extra-pancréatiques (mésenchymomes, leiomyosarcomes) par production d'IGF-1 ou d'IGF-2;

  - auto-immunes (anticorps anti-insuline ou anticorps anti-récepteur de l'insuline), très rares;

  - cachexie, jeûne prolongé (grèves de la faim), exercice musculaire intense et prolongé (marathon).

Hypoglycémies fonctionnelles :

- ***Après chirurgie digestive (gastrectomie, gastro-entérostomie, vagotomie) :*** l'accélération de la vidange gastrique des aliments est responsable d'une absorption rapide du glucose et d'un pic insulinique précoce pouvant induire une hypoglycémie modérée et généralement limitée aux signes adrénergiques;

- ***Hypoglycémie fonctionnelle idiopathique :*** il s'agit d'un trouble très fréquent, survenant 2 à 5 heures après un repas ou la prise de sucre, mais dont la réalité est loin d'être certaine. Mesurée au cours d'un malaise, la glycémie est le plus souvent normale et l'HGPO prolongée sur 5 heures ne met pas en évidence de glycémie inférieure à 0,50 g/l. Elle se manifeste surtout chez des sujets anxieux. Il est possible que ce « syndrome adrénergique post-prandial » soit lié à une élévation du seuil de déclenchement de la sécrétion des hormones de contre-régulation.

<u>Hypoglycémies iatrogènes :</u>

- ***Insuline et sulfamides hypoglycémiants :***
  - <u>chez un patient diabétique traité</u> par insuline et/ou sulfamides hypoglycémiants:
    - posologie d'insuline inadaptée à la glycémie, au repas ingéré ou à l'activité physique pratiquée;
    - posologie de sulfamides hypoglycémiants inadaptée ; absence d'adaptation des doses au niveau de fonction rénale;
    - non-respect des contre-indications des sulfamides, potentialisation de leur action par les médicaments se liant à l'albumine (anti-inflammatoires, anti-vitamine K, aspirine…) ou par association à des inhibiteurs du cytochrome P450 (gemfibrozil, clarythromycine, trimethoprime, kétoconazole…) par lequel sont dégradés les sulfamides hypoglycémiants;
  - <u>chez un patient non diabétique</u> : hypoglycémies factices (prise cachée d'insuline ou de sulfamides hypoglycémiants) de diagnostic difficile;
- ***Autres médicaments responsables d'hypoglycémies :***
  - <u>anti-arythmiques</u> (cibenzoline, disopyramide, quinine, flécaïne) : effet insulino-sécréteur ;
  - <u>béta-bloquants</u> (masquent les symptômes adrénergiques d'hypoglycémie);
  - <u>anti-inflammatoires</u> (aspirine, AINS) : effet insulino-sécréteur;

- anti-infectieux : sulfamide antibactérien, fluoroquinolones : effet insulino-sécréteur ; pentamidine (utilisée dans le traitement des infections à *Pneumocystis carinii*): effet toxique sur le pancréas avec libération brutale d'insuline suivie de diabète;

- anti-dépresseurs : IRS, IMAO;

- antalgiques : tramadol qui augmente l'utilisation du glucose par les tissus périphériques via un mécanisme non insulinodépendant et inhibe la néoglucogenèse.

SIGNES CLINIQUES

Les symptômes de l'hypoglycémie sont classés en ***signes adrénergiques*** et ***signes de neuroglucopénie***.

Les signes cliniques adrénergiques sont dus à la libération réactionnelle des hormones de contre-régulation (glucagon et surtout catécholamines, d'où la terminologie de signes adrénergiques). Ce sont généralement les premiers signes d'alerte.

Les signes de neuroglucopénie sont la conséquence de la carence cérébrale en substrat énergétique (glucose) et se traduisent par des signes neurologiques plus ou moins marqués. Ils correspondent le plus souvent à une hypoglycémie plus profonde, inférieure à 0.40 g/L (2.2 mmol/L) mais aucun seuil précis ne peut être retenu.

Signes adrénergiques :

- anxiété, irritabilité ;

- tremblements ;

- sueurs ;

- pâleur ;

- palpitations et tachycardie, angor chez le coronarien ;
- fringale ;
- céphalées.

Ces signes sont bien sûr non spécifiques, mais disparaissent rapidement après resucrage.

Signes neuro-glucopéniques :

- céphalées ;
- asthénie intense ;
- troubles de l'accommodation, diplopie ;
- paresthésies péribuccales et linguales ;
- sensation de froid ;
- confusion, incoordination, hallucinations, troubles du comportement +++ avec souvent une agressivité (voire conduite médico-légale) ou une désinhibition, troubles psychiatriques aigus;
- déficit neurologique transitoire systématisé ou non (hémiplégie, aphasie, diplopie, paralysie faciale…);
- crise comitiale généralisée ou focalisée;
- au maximum, coma.

La triade de Whipple :

Cette triade est très évocatrice d'hypoglycémie organique chez le patient non diabétique et associe :

- des symptômes ou signe(s) clinique(s) compatible(s) avec le diagnostic d'une hypoglycémie ;
- une glycémie plasmatique < 0,50 g/L (2,75 mmol/L) ;
- une résolution rapide des signes ou des symptômes après apport de sucre.

Le coma hypoglycémique :

Typiquement, il s'agit d'un coma :

- qui peut s'installer progressivement, précédé de certains signes cliniques avant-coureurs d'hypoglycémie, ou brutalement, sans que les signes prémonitoires aient existé ou aient été reconnus ;
- souvent agité ou tonique ;
- associé ou non à des crises convulsives ;
- sans signe de localisation ;
- chez un patient pâle avec des sueurs profuses ;
- avec signe de Babinski bilatéral ;
- avec réflexes ostéo-tendineux normaux ou abolis ;
- parfois associé à une hypothermie ;
- rapidement résolutif avec l'injection IV de sérum glucosé hypertonique ;
- avec des séquelles possibles si le coma s'est prolongé ou chez le sujet âgé (encéphalopathie post-hypoglycémique et troubles cognitifs non spécifiques).

Achevé en Novembre 2023.

Tous droits de reproduction, d’adaptation et de traduction, intégrale ou partielle réservés pour tous pays. L’auteur est seul propriétaire des droits et responsable du contenu de ce livre.

Le Code de la propriété intellectuelle interdit les copies ou reproductions destinées à une utilisation collective. Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite par quelque procédé que ce soit, sans le consentement de l’auteur ou de ses ayant droit ou ayant cause, est illicite et constitue une contrefaçon, aux termes des articles L.335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.