

Antéhypophyse

L'antéhypophyse a un double rôle glandulaire : d'une part, elle fabrique l'hormone de croissance ou GH (growth hormone) et la prolactine (PRL) ; d'autre part, elle sécrète des stimulines qui ont pour rôle d'agir sur des glandes " périphériques » : thyroïde, gonades, surrénales.

Les hormones hypophysaires

A - Somatohormone (STH) ou growth hormone (GH)

Localisation

Les cellules somatotropes forment environ 50% de l'antéhypophyse. Elles sont situées principalement dans les parties latérales du lobe antérieur.

Sécrétion

La sécrétion de STH est sous la dépendance d'un GRF (growth hormone-releasing factor) hypothalamique et inhibée par un polypeptide. Elle est augmentée en cas d'hypoglycémie et pendant les moments de sommeil.

Elle est mise au repos par l'hyperglycémie.

Mode d'action

la STH permet la synthèse et l'action de facteurs de croissance: les somatomédines, encore appelés IGF (insulin-like growth factors) I et II qui agissent sur tous les tissus possédant des récepteurs spécifiques, plus particulièrement les cartilages de croissance, les os et les muscles.

B - Prolactine (PRL)

Structure

La prolactine est sécrétée par des cellules à PRL représentant 20 à 25% des cellules antéhypophysaires. Elles se multiplient pendant la grossesse.

Sécrétion

La sécrétion de prolactine est faible car elle est inhibée par le tonus dopaminergique hypothalamique. Elle reste au-dessous de 30 ng/ml. Elle n'augmente notablement qu'au cours de la grossesse.

Effets biologiques

Au niveau de la glande mammaire, sécrétion de deux enzymes clés de la fabrication du lait: la lactosynthétase et l' α -lactalbumine.

Les stimulines hypophysaires

A - Corticotrophine (ACTH)

Sécrétion

L'ACTH est sécrétée de façon continue mais à des taux variables suivant les heures. Il existe un **rythme nyctéméral**, avec un minimum entre 22 h et 2 h, les taux plasmatiques étant alors pratiquement indétectables. Puis l'ACTH est ensuite sécrétée par pulses toutes les 15 minutes en moyenne. Les taux maximaux se situent vers 8 h du matin, atteignant 60 à 80 pg/ml.

Régulation

L'ACTH est physiologiquement sous la dépendance du cortisol. La sécrétion basale de l'hormone est freinée par l'augmentation des taux circulants de cortisol, et stimulée en cas de baisse de l'hormone surrénale.

Mode d'action

• Sur la surrénale

L'ACTH agit sur les cellules des couches réticulée et fasciculée de la corticosurrénale. Elle stimule la production de l'ensemble des hormones.

• les actions extra surrénaliennes

L'ACTH mobilise la graisse à partir des adipocytes. Elle exerce une action antiedémateuse au cours de tumeurs malignes neurologiques.

B • Hormones gonadotropes : FSH et LH

FSH

Sécrétion

Les variations de niveau de FSH sont rythmées au cours du cycle menstruel: la FSH augmente dans la première partie du cycle, jusqu'à un pic avant le déclenchement de l'ovulation. Elle diminue ensuite dans la phase postovulatoire.

La GnRH hypothalamique assure la pulsativité normale de la sécrétion de FSH.

Effets biologiques

- Sur l'ovaire

Intervient dans le processus de recrutement des follicules primordiaux. Le follicule sécrète des inhibines qui inhibent la sécrétion de FSH, empêchant ainsi la croissance d'autres follicules primordiaux.

- Sur le testicule

Développer la spermatogénèse et stimuler la testostérone.

LH

Sécrétion

• Chez la femme

Sous l'influence de l'horloge hypothalamique, la LH est sécrétée, à partir de la puberté. C'est le rétrocontrôle de l'oestradiol qui va moduler la sécrétion de la LH.

- Chez l'homme

La spermatogénèse est continue ainsi que la sécrétion androgénique

Effets biologiques

L_aLH a une action majeure sur la stéroïdogénèse.

- Chez la femme

Elle stimule les cellules de la thèque interne de l'ovaire qui produit les androgènes et provoque l'activation de l'aromatase qui transforme les androgènes en oestrogènes dans les cellules de la granulosa.

Elle déclenche l'ovulation et elle stimule la synthèse des hormones par le corps jaune après la ponte ovulaire.

• Chez l'homme

Elle entraîne la production de testostérone par les cellules de Leydig du testicule.

- Dans les deux sexes

La LH provoque la synthèse des récepteurs des lipoprotéines, de la prolactine, et des récepteurs B-adrénergiques.

Régulation de la sécrétion

• Chez la femme

Le principal régulateur de la sécrétion de LH est le 17 B-oestradiol qui agit lui-même sur la GnRH (d. Ovaires).

- Chez l'homme

Les androgènes ont une action suppressive sur la sécrétion de LH.

C - Thyroïdostimuline (TSH)

Sécrétion

La TSH a un taux plasmatique de 1 à 4 nm/ml, réglé par le niveau des hormones thyroïdiennes et sous la dépendance de la TRH hypothalamique.

Effets biologiques

Son action est double : elle entraîne une importante prolifération du nombre et de la taille des cellules thyroïdiennes et elle provoque une sécrétion de T3 et T4.

I. Généralités :

Les adénomes hypophysaires se développent à partir des cellules de l'antéhypophyse. Il s'agit de tumeurs bénignes dans la plupart des cas, sécrétant ou non des hormones.

On distingue :

- Les micro-adénomes (< 10 mm)
- Les macro-adénomes (> 10 mm)

II. Rappel Anatomique :

- L'hypophyse est située dans la cavité osseuse de la selle turcique
- Elle est située en avant de la post-hypophyse et sous l'hypothalamus auquel elle est reliée par la tige pituitaire par laquelle passent des signaux de nature humorale, nerveuse et hormonale.
- Ses rapports (vers lesquels peut se faire l'extension d'un adénome) sont :
 - o Vers le haut, après le diaphragme sellaire : le chiasma optique
 - o Vers le bas, après le plancher sellaire : le sinus sphénoïdal
 - o Latéralement, se trouvent les sinus caverneux qui contiennent les nerfs crâniens 3, 4, 5 et 6 ainsi que les artères carotides.
- L'hypophyse contient 5 lignées de cellules (lactotrope, somatotrope, corticotrope, gonadotrope et thyrotrope). La présence d'un adénome développé aux dépens d'une de ces lignées peut avoir 3 conséquences :
 - o Un syndrome d'hypersécrétion de la lignée concernée (ou syndrome sécrétant)
 - o Un syndrome tumoral suite à la compression de l'hypophyse et des structures avoisinantes par la tumeur.
 - o Un syndrome d'insuffisance anté-hypophysaire conséquence de l'atteinte des cellules saines par la tumeur ou de l'interférence d'une hypersécrétion sur une autre lignée.

⇒ Hypophyse : 3 syndromes, 5 lignées

III. Diagnostic d'Adénome hypophysaire :

A. Généralités :

- Circonstances de découvertes : (x3)
 - o Syndrome tumoral
 - o Syndrome sécrétant
 - o Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire
 - + Découverte fortuite = incidentalome

B. Syndrome sécrétant :

- Ce syndrome regroupe des signes endocriniens d'hypersécrétion pituitaire. On distingue les adénomes mono-sécrétants des adénomes mixtes.
 - Adénomes mono-sécrétants : 5 lignées
 - o Prolactine (lactotrope) => Hyperprolactinémie
 - o GH (somatotrope) => Acromégalie
 - o FSH/LH (gonadotrope)
 - o ACTH (Corticotrope) => Maladie de Cushing
 - o TSH (thyrotrope) => Hyperthyroïdie
 - Adénomes mixtes :
 - o GH + PRL
 - o GH + TSH (rare)
 - Adénomes non sécrétants sont plus rares
- Le bilan repose sur le dosage hormonal hypothalamo-hypophysaire et la recherche des complications propres au syndrome sécrétant.

C. Le syndrome tumoral :

- Lié à l'envahissement ou à la compression des structures avoisinantes par un macro-adénome (plus rarement, un micro-adénome)
- Associe de façon inconstante :
 - o Céphalées
 - o Troubles du champ visuel bitemporaux
 - o Atteinte des paires crâniennes 3, 4, 5 et 6.
 - o Syndrome d'hypertension intracrânienne (HIC)
 - o Susceptibilité aux infections du SNC

Le bilan repose sur l'IRM hypophysaire et le bilan ophtalmologique complet, incluant un champ visuel et un examen de l'oculomotricité.

D. Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire :

- Par destruction, des cellules hypophysaire ou compression / envahissement de la tige pituitaire
- Fonctionnelle : hypersécrétion de certaines hormones peut freiner les autres axes.
- 5 lignées :
 - o Déficit Gonadotrope (atteinte la plus précoce et la plus fréquente) : différent selon le sexe
 - o Déficit somatotrope : hausse de la masse grasse + retard de croissance
 - o Déficit thyroïdote : Tableau d'hypothyroïdie sans myxoedème
 - o Déficit Corticotrope : Tableau d'insuffisance surrénale sans mélanodermie
 - o Déficit en Prolactine : absence de montée laiteuse en post-partum

1. Déficit gonadotrope (hypogonadisme hypogonadotrope)

a. Signe cliniques :

- o Perte de la libido, troubles sexuels, Stérilité
- o Ostéoporose

→ Hypogonadisme masculin :

- o Organes génitaux : testicules atrophiés.
- o Caractères sexuels secondaires – signes de carence en testostérone :
 - Diminution de la musculature
 - Diminution de la pilosité
 - Peau fine ridée avec cheveux fins et soyeux
 - Gynécomastie

→ Hypogonadisme féminin :

- o Aménorrhée secondaire ou troubles des règles
- o Organes génitaux : atrophie vulvaire, sécheresse vaginale
- o Caractères sexuels secondaires – signes de carence en œstrogènes :
 - Diminution de la pilosité
 - Peau fine ridée avec cheveux fins et soyeux
 - Involution et atrophie mammaire
- o Absence de bouffées de chaleur

b. Diagnostic biologique et bilan des complications :

- Dosages statiques :
 - o Homme : testostérone abaissée avec FSH-LH inadaptées (basses ou dans la normale)
 - o Femme : œstradiol abaissé avec FSH-LH inadaptées (basses ou dans la normale)
 - o Peuvent être normaux en cas d'insuffisance gonadotrope partielle
- Test à la GnRH (LHRH) : dosage de FSH-LH après stimulation :
 - o Inutile si dosages statiques perturbés
 - o Permet de distinguer IG totale et partielle
 - o Permettrait de distinguer IG hypothalamique (réponse de FSH-LH) et hypophysaire (pas de réponse)
- Bilan de complication :
 - o Recherche d'une ostéoporose : ostéodensitométrie et autres FDR d'ostéoporose (tabac, alcool, sédentarité, IMC, faible, corticothérapie)
 - o Bilan d'infertilité ou d'impuissance

2. Déficit somatotrope :

a. Signes cliniques :

- Déséquilibre masse grasse (augmentation surtout abdominale)/ masse maigre (diminution)
- Hypoglycémie à jeun ou à l'effort
- Fatigabilité musculaire à l'effort
- Troubles de l'humeur
- Chez l'enfant :
 - Retard de croissance statural ; Harmonieux

b. Diagnostic biologique et bilan des complications :

- Le diagnostic doit être certain car il débouche alors sur la prescription d'hormone de croissance, médicament d'exception.
- Les dosages statiques étant peu valides, le diagnostic repose sur les tests dynamiques (ou équivalents)
 - IGF-1 chez l'enfant
 - Hypoglycémie insuliniq (GH = hormone de contre-régulation) : épreuve de référence mais mal tolérée
 - Bolus d'acides aminés : ornithine ou arginine
 - Test à la GHRH
 - Test couplé : glucagon + β -bloquant (propranolol)
- ⇒ 2 test dynamiques réalisés après substitution des autres déficits. ?

3. Déficit corticotrope :

a. Signes cliniques :

- Dépigmentation \neq ISC
 - Asthénie physique, psychique et sexuelle à prédominance vespérale
 - Hypotension artérielle
 - Hypoglycémie à jeun et à l'effort (surtout si insuffisance somatotrope associée)
 - Hyponatrémie
- Ces signes surviennent progressivement et sont beaucoup moins marqués que dans la forme basse. De plus n'y a pas d'atteinte de la fonction minéralocorticoïde.

b. Diagnostic biologique et bilan des complications :

- Dosages statiques – peuvent être normaux en cas de déficit partiel (inadaptation au stress) :
 - Cortisol à 8h abaissé ou normal
 - ACTH inadapté (bas ou normal)
- Tests dynamiques (systématiques en cas de normalité des dosages statiques) :
 - Test de Synacthène ordinaire négatif (inertie des surrénales)
 - Test au synacthène retard positif (surrénales inertes mais stimulables tout de même)
 - Tests de stimulation négatifs (axe non stimuable : origine haute) : test CRH, Métopirone, ADH, hypoglycémie insuliniq.

4. Déficit thyroïdienne :

a. Signes cliniques :

- Syndromes d'insuffisance thyroïdienne incluant les signes biologiques (anémie, dyslipidémie, hyponatrémie, élévation des CPK)
- Absence de myxœdème
- Absence de goitre

b. Diagnostic biologique :

- Dosages statiques :
 - T4L/T3L basses
 - TSH inadaptée (normale ou basse)
- Bilan des complications : identique à l'hypothyroïdie périphérique

Anomalies biologiques non spécifiques de l'insuffisance antéhypophysaire :

- Anémie : déficit thyroïdienne
- Hypoglycémie : déficit somatotrope et corticotrope (surtout si associés)
- Dyslipidémie : déficit thyroïdienne
- Hyponatrémie : déficit corticotrope et thyroïdienne (surtout si associés)

5. Etiologies :

- Déficiences isolées :
 - o Pour chaque lignée : déficit génétique familial ou non
 - o Gonadotrope : hémochromatose, anorexie mentale, hyperprolactinémie et hypercorticisme (inhibent la pulsativité de GnRH)...
 - o Corticotrope : corticothérapie au long cours
- Insuffisance anté-hypophysaire globale :
 - o Tumeurs de la région sellaire
 - o Traumatismes crâniens
 - o Toxiques/iatrogènes : chirurgie – radiothérapie
 - o Infections : Abscesses
 - o Inflammatoires : hypophysite auto-immune, sarcoïdose, histiocytose X
 - o Vasculaire : syndrome de Sheehan (nécrose hypophysaire due à un choc hémorragique durant l'accouchement)

Synthèse :

- Suspecter l'IAH en présence de signes cliniques et biologiques d'appel ou de l'une de ses étiologies (tout patient ayant eu un traumatisme crânien, une sarcoïdose...)
- Compléter l'examen clinique à la recherche d'une atteinte de toutes les autres lignées
- Réaliser les explorations hormonales de chaque lignée :
 - o Dosages statiques en 1^{ère} intention (sauf pour l'axe somatotrope chez l'adulte)
 - o Dosages dynamiques en 2^{ème} intention si les dosages statiques sont normaux (systématiques pour l'axe somatotrope, après correction des autres déficits)
- Rechercher une cause si le contexte n'est pas évocateur
 - o Rechercher un adénome (bilan hormonal + IRM hypophysaire)
 - o Recherche d'une autre cause en l'absence de celle-ci
- Rechercher les complications et faire un bilan pré-thérapeutique selon les déficits trouvés :
 - o Gonadotrope : ostéoporose, infertilité, impuissance
 - o Corticotrope : Hyponatrémie
 - o Thyroïdienne : Anémie, hyponatrémie, dyslipidémies, apnées du sommeil, bilan cardiovasculaire.
- Traiter les déficits retrouvés :
 - o La priorité est au traitement de l'insuffisance corticotrope (risque de décompensation +++): identique à l'ISC sans fludrocortisone.
 - o Traitement de l'insuffisance thyroïdienne : identique à l'hypothyroïdie périphérique, surveillance sur les taux de T4L et T3L.
 - o L'insuffisance somatotrope se traite par injection quotidienne d'hormone de croissance.
 - o L'insuffisance gonadotrope se traite par hormonothérapie.

Adénome à prolactine et hyperprolactinémie

La démarche consiste à distinguer l'adénome à prolactine des autres causes.

I. Quelques mots sur la prolactine (PRL)

- La prolactine est une hormone synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. C'est la seule hormone hypophysaire à ne pas servir d'intermédiaire avec une autre glande endocrine. En effet, elle agit directement sur son tissu-cible : la glande mammaire où elle joue son rôle de stimulation de la lactation.
- • L'hyperprolactinémie altère la pulsatilité de GnRH et crée ainsi une insuffisance gonadotrope fonctionnelle.
- • Contrôle de la sécrétion de la PRL :
 - La dopamine inhibe la sécrétion de prolactine.
 - La TRH et les œstrogènes stimulent la sécrétion de PRL.
- ⇒ Une élévation prolongée de la prolactine mène à une sécrétion inappropriée de lait et à une insuffisance gonadotrope.
- ⇒ Outre la grossesse, l'allaitement et l'adénome à prolactine, plusieurs circonstances peuvent mener à l'élévation de prolactine : Inhibition de la dopamine, élévation de TRH et des œstrogènes, insuffisance hépatique ou rénale.

II. Dépistage : suspicion clinico-biologique d'hyperprolactinémie

Le tableau le plus typique d'hyperprolactinémie est le syndrome aménorrhée-galactorrhée.

- **Devant un syndrome sécrétant :**
 - Les adénomes à prolactine asymptomatiques sont fréquents.
 - Galactorrhée bilatérale, multipore, spontanée ou provoquée.
 - Signes de déficit gonadotrope.
- **Devant un syndrome sécrétant associé (adénomes mixtes) :** toute acromégalie doit faire rechercher une hyperprolactinémie (et vice-versa). *GA + HPR*
- **Devant un syndrome tumoral**
- **Devant un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire.**

III. Diagnostic : dosage de prolactine

- En dehors du stress.
- Norme: 20 ng/mL (15 à 25).

Le taux plasmatique peut déjà orienter ou non : vers un adénome car la prolactinémie est proportionnelle à la masse tumorale tandis qu'elle reste modérée dans les autres causes :
- ⇒ 200 ng/mL : signe souvent un macro-adénome hypophysaire à prolactine
- ⇒ 100-200 ng/mL : signe souvent un micro-adénome hypophysaire à prolactine
- ⇒ 20-100 ng/mL : refaire un dosage et rechercher une autre cause avant IRM
- Les tests dynamiques ont peu d'intérêt

Dans la plupart des cas, un dosage de prolactine effectué dans de bonnes conditions suffit à orienter la suite de la démarche :

- ⇒ bilan d'adénome en 1^{ère} intention si PRL > 100 ng/ml ou autres signes
- ⇒ nouveau prélèvement et recherche d'autres causes en 1^{ère} intention dans le cas contraire.

IV. Repérage de l'hypersecretion et bilan des complications

1. Les étiologies

- Différentes situations peuvent être responsables d'une hyperprolactinémie :
 - Situations physiologiques : grossesse, allaitement
 - Inhibition de la dopamine : médicaments antidopaminergiques, lésion de la tige pituitaire (OTR, tumeur ou infiltration).
 - Elévation de TRH : hypothyroïdie (par rétrocontrôle négatif)
 - Hyperoestrogénie : contraception hormonale, SOPK
 - Défaut d'élimination : insuffisances rénale et hépatique.
 - Adénome à prolactine
- ⚠ L'association d'un syndrome tumoral, d'un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire, d'une hyperprolactinémie modérée doit faire suspecter une hyperprolactinémie de déconnexion par compression tumorale. Il s'agit alors d'un adénome ne sécrétant pas la prolactine, voire une tumeur d'une autre nature.

2. La démarche

- En présence d'arguments évoquant un adénome hypophysaire :
 - Bilan du syndrome sécrétant : rechercher une acromégalie (adénome mixte) par dosages d'IGF-1 et test de freinage de GH sous HGPO.
 - Bilan du syndrome tumoral : IRM hypophysaire +/- bilan ophtalmologique
 - Bilan d'insuffisance antéhypophysaire.
- En l'absence d'arguments évoquant un adénome hypophysaire :
 - Effectuer un nouveau prélèvement
 - Rechercher un médicament hyperprolactinémiant (tableau)
 - Rechercher une autre cause
 - L'IRM hypophysaire ne sera réalisée qu'en cas de négativité du précédent bilan ou de suspicion d'hyperprolactinémie de déconnexion (Tumeur, OTR, Inflammation, Chirurgie et radiothérapie)
- Dans tous les cas, ne pas oublier le bilan des complications propres au syndrome sécrétant : ostéoporose, infertilité, troubles sexuels.

Les médicaments hyperprolactinémiant :

- 1- Les neuroleptiques (effet antidopaminergique) : Psychiatriques et cachés
- 2- Les antidépresseurs (surtout tricycliques)
- 3- Les anti-H2
- 4- Les antihypertenseurs
- 5- Les oestrogènes
- 6- Les opiacés

Adénome somatotrope - l'Acromégalie

En pratique, contrairement à l'hyperprolactinémie et au syndrome de Cushing l'adénome somatotrope est quasiment la seule cause d'acromégalie.

1. Dépistage de l'acromégalie : tableau clinico-biologique

1. Circonstances de découverte :

- Devant un syndrome sécrétant qui associe 4 éléments :
 - Syndrome dysmorphique
 - Troubles métaboliques
 - Manifestations cardiovasculaires
 - Susceptibilité aux tumeurs
- Devant un syndrome sécrétant associé (adénomes mixtes) : toute acromégalie doit faire rechercher un hyperprolactinémie (et vice-versa). Il existe également d'exceptionnels adénomes mixtes GH-TSH.
- Devant un syndrome tumoral (témoignant de la présence d'un macro-adénome)
- Devant un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire.

L'apparition des signes cliniques est lente ce qui fait que le diagnostic est souvent porté tardivement.

2. Le syndrome dysmorphique :

- Peau épaissie avec séborrhée et hypersudation +++
- Tête et cou :
 - Peau épaissie et rides profondes
 - Épaississement des lèvres et du nez, macroglossie
 - Saillie des arcades sourcilières
 - voix rauque.
 - Prognathisme avec perte de l'articulé dentaire, écartement des dents
- Extrémités :
 - Elargissement des pieds.
 - Elargissement des mains avec doigts boudinés.
 - Radios (mains et pied) : épaississement et aspect en houppe des phalanges.
- Tronc : aspect en « polichinelle » :
 - Elargissement du thorax et projection du sternum par prolifération des cartilages chondro-costaux.
 - Cyphose dorsale
- Viscéromégalie :
 - Cardiomégalie
 - Hépto-splénomégalie
 - Goitre
 - Dolichocôlon

3. Les troubles métaboliques

- Hypertension artérielle par action directe de la OH
- Intolérance au glucose voire diabète
- Hypercalciurie et hyperphosphorémie avec risque de lithiases urinaires

4. Les manifestations cardiovasculaires

- Forme la plus courante : cardiomyopathie hypertrophique éventuellement compliquée d'une Insuffisance cardiaque.

5. La susceptibilité aux tumeurs

- La GH, de façon directe ou via l'IGF1, est un facteur de croissance tumorale.
- En particulier le cancer du côlon et les polypes coliques précancéreux => Coloscopie, tous les 3 ans

II. Diagnostic d'acromégalie : dosages hormonaux

- Le dosage de la GH de base n'a aucune valeur diagnostique car sujet à de trop nombreuses variations sur le nyctémère (stress). Il est possible, ainsi, de retrouver des taux de GH normaux chez un acromégale.
- Dosages statiques :
 - Dosage plasmatique de GH
 - Dosage plasmatique d'IGF-1 : la demi-vie d'IGF-1 est longue et son taux reflète plus précisément la production journalière que les autres dosages.
- Test dynamique :
 - On utilise le test de freinage par le glucose (dosage de GH après HGPO)
 - Dosage plasmatique de GH à différents temps durant 3h après absorption de glucose
 - Résultat : normalement, la GH est freinée. Une absence de freinage, voire une augmentation paradoxale, signent l'acromégalie.
- Rechercher une hypersécrétion associée (Prolactine, TSH, FT3, FT4).

III. Repérage de l'hypersécrétion et bilan des complications :

- Bilan du syndrome tumoral : IRM hypophysaire +/- bilan ophtalmologique
- Bilan du syndrome d'insuffisance antéhypophysaire
- Recherche et surveillance des complications propres au syndrome sécrétant :
 - Cardiaques :
 - o ECG, échographie cardiaque
 - o +/- Holters ECG et tensionnels
 - Glucidiques : glycémies avec le test HGPO initial, HbA1c puis glycémies à jeun régulières.
 - Dépistage du syndrome d'apnées du sommeil
 - Bilan phosphocalcique avec urée, créatinine et échographie rénale si suspicion de lithiase
 - Coloscopie régulière à la recherche d'un cancer du côlon+++
 - Selon le contexte : échographie thyroïdienne (goitre), examen stomatologique...

ADENOME GONADOTROPE

• Plus fréquents chez l'homme, les adénomes gonadotropes sont développés aux dépens des cellules gonadotropes, qui sécrètent les gonadotrophines (FSH et LH) ainsi que leur sous-unité alpha libre.

• Cependant, ils sont rarement à l'origine d'une hypersécrétion hormonale, ils sont donc révélés tardivement par des signes davantage en rapport avec l'extension tumorale.

I. Tableau clinique

- Le syndrome sécrétant est rare et atypique, peu d'intérêt pour la pratique
- Le syndrome tumoral (dont l'hyperprolactinémie de déconnexion)
- Le syndrome d'insuffisance antéhypophysaire

II. Examens complémentaires

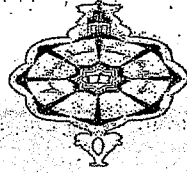
Mise en évidence du syndrome sécrétant :

- Les dosages hormonaux sont aussi peu utiles au diagnostic que le tableau clinique.
- Le diagnostic d'adénome gonadotrope repose sur l'analyse immuno-histochimique de la tumeur avec prolifération des cellules sécrétant FSH, LH et la sous-unité alpha..

- Bilan du syndrome tumoral avec recherche d'une hyperprolactinémie de déconnexion
- Bilan d'insuffisance antéhypophysaire associée

ADENOME THYREOTROPE

(Voir le chapitre « Hyperthyroïdie »)



Le syndrome de Cushing

I. Définition – Généralités :

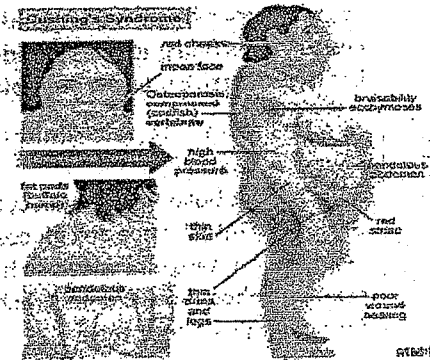
Il s'agit d'une hyperproduction d'hormones glucocorticoïdes par les glandes surrénales. Le syndrome de Cushing recouvre en fait la maladie décrite par Harvey Cushing et les autres causes d'hypersecrétion d'hormones surrénales.

- La maladie de Cushing est liée à un adénome corticotrope (sécrétant de l'ACTH) de l'antéhypophyse.
- Les syndromes de Cushing sont des hypersecrétions surrénales dues à plusieurs types de causes :
 - tumeurs bénignes (adénomes) ou malignes (corticosurrénales)
 - tumeurs malignes d'autres organes sécrétant des produits ACTH-Like
 - Les syndromes de Cushing idiopathiques.

Physiopathologie

Elle est relativement simple, liée à la production en masse de glucocorticoïdes et d'androgènes.

- L'hyperproduction de glucocorticoïdes : *cortisol*
 - L'action sur les glucides provoque un diabète cortisonique modéré.
 - L'action sur les protéides provoque un catabolisme intense responsable de :
 - l'atrophie cutanée avec vergetures et difficultés de cicatrisation,
 - l'atrophie musculaire,
 - la déminéralisation osseuse.
 - L'action sur les lipides provoque une répartition anormale des graisses (mais liée surtout à l'action de l'ACTH).
 - L'action sur le sang et le système immunitaire provoque éosinopénie et lymphopénie avec polynucléose.
 - L'action minérale est due aux glucocorticoïdes : rétention hydrosodée avec hypertension.
- L'hyperproduction androgénique acné ; modifications des phanères ; hirsutisme.



II. Le syndrome clinique d'hypercorticisme

1. La forme typique

C'est le syndrome de Cushing de la femme d'âge moyen.

Il se manifeste par quatre signes essentiels : changement progressif de la morphologie, hypertension artérielle, diabète et ostéoporose, et par deux signes importants mais moins fondamentaux : troubles sexuels et troubles psychiques.

a) Les modifications de la morphologie

Ces changements progressifs ne sont pas toujours remarqués par la malade, et des photos antérieures préciseront mieux les différents éléments.

Trois ordres de troubles sont frappants : l'obésité facio-tronculaire, l'amyotrophie et les signes cutanés.

❖ L'obésité facio-tronculaire donne un aspect caractéristique :

- Visage bouffi, arrondi « pleine lune », érythrose des pommettes avec hypertrophie des boules de Bichat
- Cou court, épais ; il existe au niveau de la nuque une boule de graisse dure (formant la bosse de bison)
- Tronc est épais, infiltré de graisse au niveau du dos, des épaules, comblement des creux axillaires et sus-claviculaires.
- la racine des membres est encore épaisse ;
- les fesses sont plates, ainsi qu'avant-bras et jambes.

Au total, plus que d'une obésité (la prise de poids n'est pas très importante), il s'agit d'une répartition anormale des graisses.

❖ L'amyotrophie est souvent considérable, très visible au niveau des membres (mollets en particulier). Elle entraîne une asthénie musculaire importante. Elle contraste avec la pléthore facio-tronculaire.

❖ Les signes cutanés :

- Peau mince et fragile
- Les vergetures pourpres siègent surtout sur l'abdomen, à la racine des cuisses, à la partie supérieure des seins, à la racine des bras. Elles sont : Horizontales, longues de plusieurs centimètres, larges et bifides à leurs extrémités
- Fragilité capillaire : Ecchymose spontanées et taches purpuriques.
- L'hyperpilosité est rarement un véritable hirsutisme.

Elle se caractérise par l'apparition d'un duvet fin au niveau du visage (formant des « pattes », des « rouflaquettes »), tandis qu'un peu de barbe peut pousser. Elle peut atteindre les membres, la poitrine.

Mais ce n'est que rarement qu'il s'agit d'un virilisme vrai avec calvitie des golfes temporaux et hypertrophie du clitoris (dans ces cas, on doit plutôt suspecter une tumeur surrénale).

doisance de cheveux

- L'acné est, en revanche, fréquente, surtout au niveau du dos, avec séborrhée grasse.
- Les troubles de la cicatrisation sont souvent très importants.

b) L'hypertension artérielle

permanente, stable, systolo-diastolique, souvent résistante au traitement.

c) Le diabète

Il peut être évident, avec polyurie, polydipsie, polyphagie. En règle, il est latent.

d) L'ostéoporose

Douleurs vertébrales, pelviennes, parfois fractures spontanées.

e) Les autres signes

- Les troubles sexuels : Aménorrhée, troubles de la libido (dyspareunie, frigidité).
- Les troubles psychiques
Syndromes dépressifs sévères, états mélancoliques, parfois des syndromes d'excitation (états maniaques, délires hallucinatoires).

2. Etiologie

- L'adénome hypophysaire corticotrope est en cause dans 70 à 90 % des cas.
- Les tumeurs bénignes des glandes surrénales sont habituellement unilatérales.
- Les tumeurs malignes des glandes surrénales donnent des symptômes d'imprégnation par les androgènes.
- Les hypercorticismes paranéoplasiques.

III. Les examens paracliniques :

1. Signes biologiques :

- NFS : polyglobulie, hyperleucocytose à PNN, thrombocytose
- Glycémie : Intolérance aux glucoses, diabète.
- Ionogramme sanguin : alcalose hypokaliémique.
- Examens phosphocalciques : recherche de déminéralisation osseuse.
- Dyslipidémie de tout type

2. Les examens affirmant le diagnostic :

a. La mise en évidence des anomalies du cortisol :

◆ Les dosages statiques :

- Cortisol libre urinaire CLU des 24 heures sur 3 jours : élevé
- Cortisol salivaire nocturne sur 3 jours
- Cycle nyctéméral du cortisol plasmatique (chaque 4 heures pendant 24 H) :
 - Normalement il existe une baisse du cortisol avec un minimum vers 22H
 - En cas de Cushing, il existe une abolition du cycle nyctéméral.

◆ Les épreuves dynamiques

Elles permettent de montrer que la glande surrénale échappe à sa régulation.

- Le test de freinage minute à la Dexaméthasone :

- On donne 1 mg de DXM à minuit, puis on dose le cortisol plasmatique à 8h
- Absence de freinage en cas de Cushing
- Le test de freinage « faible » se fait avec 2 mg/j de dexaméthasone pendant 2 jours.
- Absence de freinage en cas de Cushing

IV. Diagnostic étiologique :

1. Dosage de l'ACTH en 1^{ère} intention :

- Cushing ACTH-dépendant
- Cushing ACTH-indépendant

2. ACTH-indépendant (cause surrénalienne) : TDM/IRM des surrénales

3. ACTH-dépendant (Maladie de Cushing ou sécrétion paranéoplasique) :

- Test de freinage Fort à la DXM (8mg/j pdt 2j)
 - Freinage dans la maladie de Cushing
 - Sans effet sur la sécrétion paranéoplasique

• Tests de stimulation :

- Réponse explosive dans la maladie de Cushing
- Sans effet sur la sécrétion paranéoplasique

• IRM hypophysaire ou imagerie thoraco-abdominale

V. Traitement :

Anticortisoliques de synthèse / Op/DDD ou Mitotane (cp 500mg)

Chirurgie

Radiothérapie

	Maladie de Cushing	Syndrome paranéoplasique	Adénome surrénalien	Corticosurréalome malin
Fréquence	70 %	10 %	10 %	10 %
Clinique	- Mélanodermie - Absence d'hyperandrogénie - Bon état général - Signes d'adénome hypophysaire	- Mélanodermie - Hyperandrogénie - Altération de l'état général - Signes en rapport avec la tumeur	- Absence de mélanodermie - Absence d'androgénie - Bon état général - Pas de signes tumoraux	- Absence de mélanodermie - Hyperandrogénie - Altération de l'état général - Syndrome tumoral abdominal
Biologie et test Hormonaux	- Androgènes = - Parfois effet minéralocorticoïde - ACTH ↑ - Tests dynamiques positifs	- Androgènes ↑ - Effet minéralocorticoïde (+) - ACTH ↑↑↑ - Tests dynamiques négatifs	- Androgènes = - Effet minéralocorticoïde (-) - ACTH ↓ - Tests dynamiques inutiles	- Androgènes ↑ - Effet minéralocorticoïde (+) - ACTH ↓ - Tests dynamiques inutiles
Imagerie et examens spécifiques	- IRM hypophysaire - Cathétérisme sélectif des sinus pétreux avec dosage comparatif d'ACTH	- Selon la tumeur (radio thorax, TDM thorax ou abdominale)	- TDM surrénalienne - Echographie abdominale - Scintigraphie	- TDM surrénalienne - Echographie abdominale - Scintigraphie

HTA + hypo kaliémie :

- S^d de Cushing
- Pseudo hyperaldostéronisme
- hyperproduction de rénine
- pseudo hyperaldostéronisme

Causes HTA secondaire

- * cause rénale (sténose de l'artère rénale)
- * " endocrinienne :
 - S^d de Cushing
 - hyperthyroïdie
 - acromégalie
- * cause iatrogène :
 - Alcoolisme
 - œstrogènes
 - corticoïdes et AINS
- * Coarctation aortique
- * S^d d'apnée de sommeil

aldosterone → absorption d'eau et du sodium

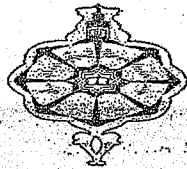
Incrémentome & masse surrénalienne ⇒ peut provoquer le path de la surrénal.

[HTA, hypokaliémie] : phéochromocytome

Potassium est intra ϕ , si on place un garo, éclatement et libération de potassium.

lipolyse
hypoinnobilisme } amaigrissement.

produit de dégradation de l'adrénaline et noradrénaline = méthoxyyl
(sécrétion mineure).



L'insuffisance surrénale

I. Définition - généralités :

L'insuffisance surrénale se définit par un déficit plus ou moins complet de production et de sécrétion des hormones corticosurréaliennes : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et androgènes surréaliens. Ce déficit peut être primitif par atteinte lésionnelle directe des glandes surréales (IS périphérique), ou secondaire à un déficit de la commande hypothalamo-hypophysaire (Insuffisance corticotrope). Le mode d'installation peut être brutal ou au contraire très progressif. Dans tous les cas, l'insuffisance surrénale expose aux risques de décompensation aiguë, complication majeure menaçant le pronostic vital et dont il faut prévenir l'apparition.

II. Signes cliniques

1. **L'asthénie** : Constante, Vespérale, majeure et Globale (musculaire, psychique et sexuelle)

2. **La mélanodermie** : C'est un signe majeur pour le diagnostic.

a) **La pigmentation cutanée** : faite de **nappes bronzées** Siège :

- les zones découvertes exposées à la lumière (décolleté par exemple) ;
- les zones de frottement (bretelles, ceinture, zone d'appui de l'avant-bras, genoux) ;
- les régions normalement pigmentées : les mamelons des seins.

Typique aux mains => La main « addisonienne » :

- à sa face palmaire, pigmentée au niveau des plis de flexion
- à sa face dorsale, pigmentée au niveau des plis de flexion-extension interphalangiens.
- Les ongles sont entourés d'un halo brun et souvent striés de traînées brunes.

Les cicatrices se pigmentent et permettent, par l'interrogatoire, de déterminer l'ancienneté approximative de la maladie.

b) **La pigmentation muqueuse** :

Faite de petites **taches ardoisées** elle siège au niveau des gencives, des joues, du palais.

3. **L'amaigrissement** : Important (plusieurs kilos), rapide (en quelques mois) avec fonte musculaire.

4. **L'hypotension** : systolique ≤ 90 mmHg et diastolique ≤ 50 mmHg. Le pouls est faible mais régulier.

5. **Les troubles digestifs** : Anorexie (sauf pour le sel), Douleurs abdominales, diarrhées, nausées et vomissements, font craindre l'imminence d'une crise aiguë.

III. Examens complémentaires

1. Signes non spécifiques :

- NFS : Anémie normochrome, normocytaire, leuconéutropénie et hyperéosinophilie ;
- glycémie à jeun : hypoglycémie (se majore à l'effort+++)
- ionogramme sanguin : hyponatrémie et hyperkaliémie font craindre une crise aiguë ;

2. Les dosages hormonaux

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'effondrement des sécrétions surréaliennes et l'absence de réponse de la glande après stimulation par l'ACTH.

a) **Dosages statiques** : Effondrement des sécrétions surréaliennes

Le déficit porte sur les trois lignées : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et androgènes.

- **Cortisolémie** à 8 heures du matin effondrée (ne pas retenir les valeurs)⊙
 - o < à la valeur basse (83 nmol/dl) => certitude
 - o > à la valeur haute (525 nmol/dl) => Elimination
 - o Entre 83 et 525 => Rien de concluant (cas le plus fréquent).
- **ACTH** : Elevé en cas d'ISC basse, Abaissée ou « anormalement normal » (inadapté) en cas d'insuffisance corticotrope

b) **Test dynamique (test au Synacthène®)** : Absence de réponse des glandes surréales

- synACTHène = ACTH synthétique ;
- Injection de Synacthène® 0,25 mg, IM (test immédiat) à 8h, le matin à jeun
- On prélève le cortisol à 0, 30 et 60 min
- Pas d'élévation notable du taux de cortisol plasmatique, qui normalement double en 1 heure.

En pratique **cortisol de 8H effondré + ACTH augmenté = Diagnostic d'ISC**; En cas de doute test au Synacthène.

IV. Etiologies

- L'atrophie corticale auto-immune :

Etiologie la plus fréquente

Rechercher une comorbidité (Polyendocrinopathie type 1 et 2, Schmidt++)

Anticorps anti-surrénaux : inconstant et transitoires

Rétraction bilatérale des surrénales (TDM abdominale)

- La tuberculose des surrénales :

Antécédents de TBC (10 à 15 ans auparavant)

ASP - TDM : Calcifications bilatérales des surrénales

Radio - scanner thoracique : séquelles de tuberculose.

- Vasculaires :

Thrombose ou embolie des vaisseaux surrénaux,

Hémorragie bilatérale : purpura fulminans, Coagulopathies, traumatismes ou chirurgie

iatrogène : chirurgie, radiothérapie, corticothérapie prolongée, traitement par OP'DDD « Cushing »

Infection : VIH++

Envahissement / infiltration : lymphome, sarcoïdose, amylose, métastases

- Génétique

- Blocs enzymatiques :

Déficit en 21-hydroxylase (Participe à la biosynthèse des hormones surrénales)

Augmentation de l'ACTH et hyperandrogénie

Hyperplasie des surrénales

Insuffisance corticotrope (voir chapitre adénome antéhypophysaire)

V. Traitement :

1. Hormonothérapie substitutive à vie :

• Hydrocortisone : 30 mg/j en 2 à 3 prises

• Fludrocortisone : 50-100 ug/j (minéralocorticoïde)

2. Traitement étiologique si possible

3. Education et règles hygiéno-diététiques :

• Régime normosodé

• Pas d'automédication : pas de diurétiques ou laxatifs.

• Connaître les situations et les signes de décompensation (Stress, chirurgie, infections, OTR, coup de chaleur, médicaments, régime sans sel, mauvaise observance...)

• Doubler ou tripler sa dose d'hydrocortisone lors de ces situations!

• Port d'une carte d'insuffisant surrénal

4. Surveillance : Poids, TA, Kaliémie

VI. L'insuffisance surrénalienne aigue :

Toute suspicion d'ISA = traitement en urgence +++

1. Clinique :

- Signes digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées

- Déshydratation extracellulaire sévère

- Collapsus, choc hypovolémique

- Confusion, coma

- Douleurs diffusés (myalgies, crampes, lombalgies)

2. Les investigations complémentaires ne doivent pas retarder le traitement !!!

- NFS : Hémococoncentration

- Ionogramme sanguin : Hyponatrémie, hyperkaliémie

- Insuffisance rénale fonctionnelle

- Hypoglycémie

- Rechercher une cause de décompensation : Bilan infectieux, IDM....

3. Traitement d'urgence : à commencer à domicile si possible

- Rééquilibrage hydro-électrolytique : remplissage vasculaire, supplémentations sodée et glucidique

- Hormonothérapie :

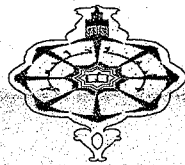
• Hydrocortisone bolus de 100 mg puis 400 mg /24 H IVSE

• Poursuivre 3 à 4 jours avec baisse progressive puis passage à la forme orale

- Mesures associées : coma...

- Recherche et traitement du facteur déclenchant

- Surveillance



Hyperaldostéronisme primaire

I. Définition généralités :

Il s'agit d'un hyperminéralocorticisme primaire dû à une hypersécrétion d'aldostérone par la zone glomérulée de la corticosurrénale. Cette sécrétion n'est pas contrôlée par la rénine

stimule la sécrétion d'aldostérone

POUR COMPRENDRE

- L'aldostérone est l'hormone de la réabsorption du sel.

Tout déficit en aldostérone provoque une insuffisance surrénale avec perte de sel aboutissant, en l'absence de traitement, à la mort par collapsus. En revanche, l'excès d'aldostérone a pour conséquence une rétenion sodée avec fuite potassique majeure. Les symptômes et les signes de gravité sont liés à cette fuite potassique majeure : les symptômes sont musculaires (cardiaques ++ +) et généraux. Les signes biologiques sont dominés par la fuite potassique.

Etiologies :

- Adénome de Conn (unilatéral avec perte totale de la sensibilité de la sécrétion d'aldostérone à l'angiotensine 2.
- Hyperplasie bilatérale (de la glomérulée) des surrénales : sensibilité partielle de la sécrétion d'aldostérone à l'angiotensine 2.

II. Cliniques et paraclinique :

1. Clinique :

- HTA permanente résistante au traitement (trithérapie bien conduite)
- Signes d'hypokaliémie :
 - Syndrome polyuro-polydipsique
 - Des troubles neuromusculaires : Crampes, paralysies, tétanie

*HTA + hypokaliémie |
- Cushing
- hyperaldostéronisme*

2. Les signes biologiques

- Hypokaliémie ou kaliémie inadaptée (prélèvement sans garrot) avec Alcalose métabolique
- Natrémie normale
- Kaliurèse normale ou augmentée
- Rapport Na/K urinaire supérieur à 1

3. ECG :

- Peut être normal
- Signes d'hypokaliémie :
 - Aplatissement de l'onde T ou négativation (dans toutes les dérivations)
 - Sous-décalage du segment ST
 - Apparition d'une onde U
 - Troubles du rythme ventriculaires et supraventriculaire,

III. Diagnostic positif :

Mesure couplée de l'aldostérone et de la rénine => La dissociation rénine-aldostérone :

La signature biologique de l'hyperaldostéronisme primaire est une **aldostérone élevée** en présence d'une **rénine basse** (activité rénine plasmatique ou concentration plasmatique de rénine active), avec **élévation du rapport aldostérone/rénine**

Repose sur l'exploration du système rénine angiotensine par les dosages suivants :

- Rénine plasmatique activée
- Aldostérone plasmatique
- Aldostérone urinaire des 24 heures

1. Conditions de prélèvement :

- Arrêt des médicaments interférant avec le SRAA :
 - B-bloquants, diurétiques (2 semaines avant)
 - IEC, ARA-2 (4 semaines)
 - Anti-aldostérone (6 semaines)
 - Peuvent être utilisés durant cette période : les antagonistes calciques et les anti-hypertenseurs centraux
- Contrôle et correction des troubles ioniques : Na^+ , K^+
- Le jour du prélèvement :
 - le matin à jeun
 - Après 1 H de décubitus (l'orthostatisme stimule le SRAA) puis nouvelle série de dosages après 1 heure d'orthostatisme
 - Dosages hormonaux sous réserve d'une kaliémie et d'une natriurèse normales

2. Résultats :

- En cas d'HAP : *hyperaldostéronisme 1^{ère} aie*
 - Aldostéronémie \uparrow
 - Rénine plasmatique active \downarrow
 - Aldostérone urinaire des 24 H \uparrow
 - Rapport aldostérone / rénine active $\uparrow\uparrow\uparrow$
- Hyperaldostéronisme secondaire :
 - Aldostéronémie \uparrow
 - Rénine plasmatique active \uparrow ou inadaptée (anormalement normale)
 - Aldostérone urinaire des 24 H \uparrow ou normale
 - Rapport aldostérone / rénine active peu \uparrow
 - \Rightarrow Rechercher la cause : sténose de l'artère rénale, médicaments, hypovolémie...

IV. Repérage de l'hypersécrétion : (Diagnostic étiologique)

- **Adénome de Conn ou Hyperplasie bilatérale des surrénales**

1. Scanner (ou IRM) des surrénales sans et avec injection de produit de contraste :

- Examen de référence, en 1^{ère} intention
- En cas d'adénome de Conn :
 - Nodule isolé bien individualisé environ 10 mm de diamètre, Hypodense, Unilatéral
- En cas d'hyperplasie bilatérale des surrénales :
 - Hyperplasie des 2 surrénales sans image de nodule

2. Exploration dynamique :

- Test d'orthostatisme (stimulation)
- Test de charge sodée (inhibition)
- Test au captopril (inhibition)
 - \Rightarrow L'adénome est autonome et l'hyperplasie est sensible au SRAA

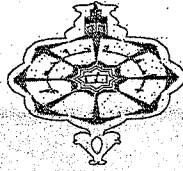
* HTA avec hypokaliémie sous
KCl, K₂CO₃
* sujet jeune
* résistante
* HTA + hypok
* résistante
hypokaliémie

3. Cathétérisme veineux surrénal :

- Recherche une asymétrie sécrétoire par dosage de l'aldostérone dans les veines surrénales.

V. Traitement :

- **Adénome de Conn** :
 - Chirurgie : surrénalectomie unilatérale
 - Préparation à la chirurgie : Aldactone, arrêt des médicaments hypokaliémnants
 - Si contre-indication ou échec \rightarrow Aldactone à vie
- **Hyperplasie bilatérale des surrénales** : Aldactone à vie



Le phéochromocytome

I. Définition – généralités :

Le phéochromocytome est une tumeur issue des cellules chromaffines de la médullosurrénale.

- Cette tumeur siège dans 90% des cas au niveau de la médullosurrénale mais parfois ailleurs, partout où se trouve du tissu chromaffine (ganglions du système sympathique).
- Parfois isolée, parfois intégrée dans une pathologie plus vaste, peut être bénigne ou maligne
- Cette tumeur sécrète les catécholamines (Adrénaline, noradrénaline)
- Les catécholamines agissent sur la pression artérielle et le métabolisme glucido-lipidique via les récepteurs du système sympathique :
 - $\alpha 1$: Vasoconstriction (VC) et glycogénolyse
 - $\alpha 2$: VC, inhibition de l'insulinosécrétion
 - $\beta 1$: Inotropisme, chronotropisme, mise en jeu du SRAA, lipolyse
 - $\beta 2$: Bronchodilatation, VD sélective

II. Les signes cliniques :

1. Hypertension artérielle :

- L'hypertension peut être permanente ou paroxystique
- La crise débute brutalement.
- La pression artérielle au cours des crises atteint des chiffres très élevés.
- La crise peut se compliquer d'accidents (œdème aigu du poumon, hémorragie cérébrale ou cérébroméningée).
- Elle ne répond pas aux traitements conventionnels.

2. Les accès paroxystiques :

- Les paroxysmes, de quelques minutes à quelques heures, génèrent un syndrome critique fait de :
- La triade de MENARD : Céphalées, sueurs, palpitations.
 - Les sueurs sont constantes, succédant à la phase douleur-pâleur. Elles s'accompagnent souvent alors d'une vasodilatation avec rougeur du visage.
 - Les palpitations sont à début brutal, s'accompagnant d'angoisse.
- Pâleur impressionnante.
- Douleurs épigastriques + nausées
- Pression artérielle pouvant atteindre des chiffres alarmants
- La crise est souvent déclenchée par un effort, une émotion, un changement brusque de position (passage en décubitus latéral), la palpation douce de l'abdomen (augmentation de la pression intra-abdominale)

3. Manifestations gastro-intestinales :

- Amaigrissement, constipation, douleurs abdominales diffuses, nausées et vomissements qui peuvent se manifester indépendamment d'accès paroxystiques.

4. Autres manifestations :

- Hypotension orthostatique : (dérèglement des barorécepteurs).
- Collapsus : Souvent provoqué (chirurgie, grossesse et accouchement). Il est grave (souvent mortel autrefois).
- Manifestations cardiaques : angine de poitrine et même infarctus du myocarde, troubles du rythme cardiaque
- Manifestations métaboliques : Hyperglycémie - diabète

III. Diagnostic positif :

- Le diagnostic du phéochromocytome repose sur les dosages hormonaux :
- On utilise le dosage sur les urines des 24 heures des **dérivés méthoxylés** des catécholamines :
 - o **Métanéphrines** urinaires des 24 H
 - o **Normétanéphrines** urinaires des 24 H

IV. Diagnostic topographique :

- Surrénalien (90%)
- Extra-surrénalien (10%)
- Localisations multiples

2 examens sont indispensables (localisation + rechercher des métastases)

1. Scanner thoraco-abdominal
2. Scintigraphie au MIBG

V. Formes cliniques :

• Formes associées :

- NEM2
- Phacomatoses :
 - Maladie de Von-Recklinghausen
 - Maladie de Von-Hippel-Lindau.

• Formes malignes : 10%

La malignité ne peut être affirmée sur l'examen anatomopathologique. Seule la présence d'une extension loco-régionale ou d'une métastase (hépatique ou pulmonaire) le peut.

VI. Traitement :

- Chirurgie + examen anatomopathologique
- Préparation à la chirurgie +++ : Réhydratation, α et β -bloquants.
- Surveillance prolongée



Pathologies de la Post-Hypophyse

Rappels :

La post Hypophyse ne représente qu'une petite partie de l'hypophyse, séparée de la partie antérieure glandulaire par une ligne intermédiaire virtuelle.

Elle est formée par des ronflements de la partie terminale des axones provenant des noyaux supraoptiques et paraventriculaire.

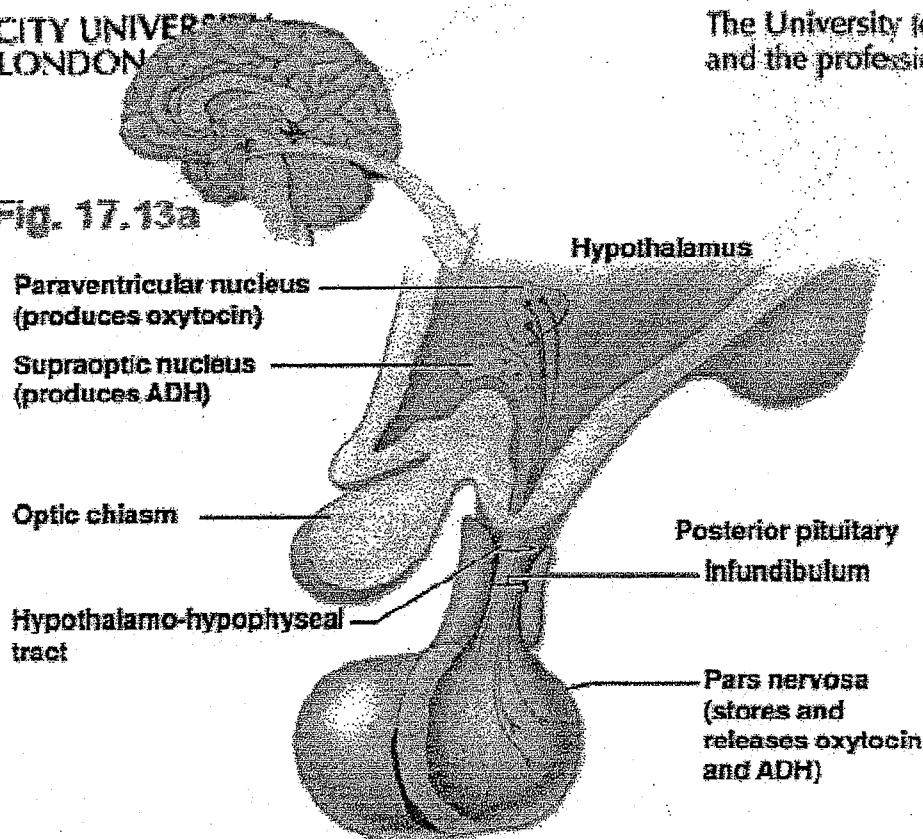
La post-hypophyse n'est en fait qu'un relais permettant de stocker et de libérer l'hormone antidiurétique et, à un moindre degré, l'ocytocine dont les origines sont hypothalamiques.

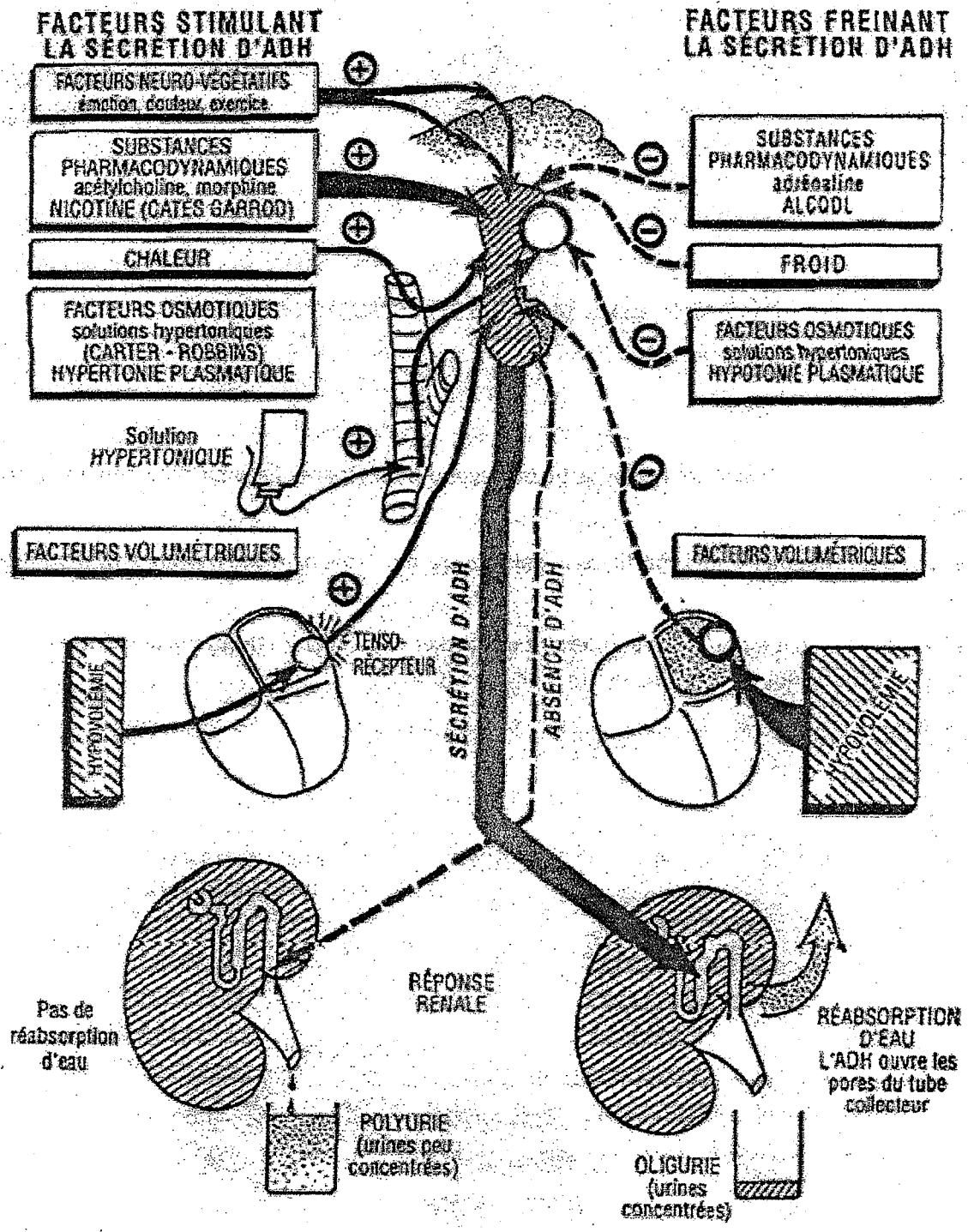
L'essentiel des effets physiologiques de l'ADH s'exerce sur le rein. L'ADH a pour rôle d'économiser l'eau libre, c'est-à-dire celle qui n'est pas liée aux solutés (Na⁺, K⁺, HC0₃, sulfates, etc.).

CITY UNIVERSITY
LONDON

The University for business
and the professions

Fig. 17.13a





Diabète insipide

Le diabète insipide résulte de l'impossibilité de réabsorber l'eau au niveau rénal, ceci étant la conséquence d'une carence absolue ou relative en hormone antidiurétique.

I. Signes cliniques :

Les signes cliniques du diabète insipide apparaissent brutalement ou de façon rapidement progressive. Ils sont marqués par deux éléments : la polyurie et la polydipsie.

1. Polyurie

Maître symptôme, elle est importante et permanente. Le volume des urines atteint facilement 8 à 10 L/24 heures parfois plus.

Dans d'autres cas, le volume urinaire est moins important, mais l'aspect des urines est très caractéristique. Ce sont des urines « comme de l'eau », peu concentrées.

2. Polydipsie

Accompagne toujours la polyurie. Elle a trois caractéristiques : elle est impérieuse, insatiable et ininterrompue.

Au total, le SPUPD est très caractéristique mais dans l'ensemble contraste avec une conservation de l'état général. L'examen clinique est particulièrement pauvre et ne retrouve aucun élément pathologique susceptible d'expliquer cette polyuro-polydipsie.

Ce contraste entre l'absence de signes généraux et physiques et l'importance des manifestations fonctionnelles est très évocateur de diabète insipide.

En cas d'atteinte antéhypophysaire associée, la polyurie peut être masquée. (opsurie due au déficit thyroïde et corticotrope).

II. Biologie :

1. Examens courants :

- Lorsque le malade est en état d'équilibre hydrique (apports suffisants et équilibrent les pertes), il n'y a pas de manifestations biologiques. Cependant, si les pertes ne sont pas strictement compensées, on peut voir s'installer un état de déshydratation.
- L'ionogramme sanguin peut être tout à fait normal ou retrouver une hypernatrémie associée à une hyperosmolalité sanguine.
- La densité urinaire le matin basse ne dépasse pas 1002. L'osmolalité urinaire est basse, < 200 mOsm/kg.

2. Test de restriction hydrique :

- Epreuve faite en milieu hospitalier ++
- Normalement, le débit urinaire diminue rapidement et les urines se concentrent progressivement pour atteindre, au bout de 16 heures, une densité supérieure à 1 015 (1 200 mOsm/kg.)
- Au cours du diabète insipide, on observe que la densité urinaire reste inférieure à 1 005 (250 mOsm/kg). C'est cette association entre unedéshydratation obligatoire et l'impossibilité pour le rein de concentrer les urines qui est caractéristique du diabète insipide.

3. Test à la desmopressine (DDAVP) :

Analogue de l'AVP, réalisé en fin de restriction hydrique, si elle est active cela signifie que le rein est indemne, pour faire le diagnostic différentiel avec le diabète insipide néphrogénique.

4. Test d'hyperosmolarité provoquée (test de surcharge saline) :

- Perfusion de sérum salé hypertonique.
- Normalement la natrémie peut atteindre 150 mmol/L et l'AVP peut atteindre 10 x la concentration initiale.
- Au cours du diabète insipide il n'y a pas de réponse hypothalamique à l'hyperosmolarité.

III. Etiologies :

- A. Les causes acquises (de loin les plus fréquentes) : tout diabète insipide doit faire entreprendre une exploration complète de la région hypothalamo-hypophysaire avec IRM :
1. Tumeurs de la région hypothalamique
 2. Maladie de système avec localisation hypophyso-hypothalamique (sarcoïdose..)
 3. Séquelles de méningite
 4. Atteinte ischémique ou hypoxique (état de choc, syndrome de Sheehan)
 5. Traumatisme ou chirurgie.
- B. Diabète insipide primitif : caractère familial, révélé dans l'enfance.
- C. Idiopathiques

IV. Diagnostic différentiel :

1. Potomanie : Trouble du comportement qui provoque un besoin impérieux de boire avec SPUPD variable d'un jour à l'autre +++ , terrain psychologique particulier
Restriction hydrique entraîne une baisse de la diurèse, concentration des urines avec augmentation de la densité urinaire.

N.B :

- Diabètes insipides auto-entretenus : Diabète insipide guéri mais Habitudes !!
- Diabète insipide induit : potomanie prolongée => inhibition de l'ADH
- Perturbations primitives du centre de la soif

2. Diabète insipide néphrogénique :
Insensibilité rénale à l'action de l'ADH (pyélonéphrite chronique, polykystose...)
ADH élevée

Diagnostic du SPUPD	Restriction hydrique		Desmopressine
	Osmolalité (mOsm/kg)		Osmolalité (mOsm/kg)
	Plasma	Urines	Urines
- Normal	> 750	>750	
- Diabète insipide	> 293	< 300	> 750
- Potomanie	> 293	300-750	< 300
- Diabète néphrogénique	293	< 300	>750

V. Traitement :

- Dans le diabète insipide par carence absolue en ADH :
Administration d'analogue synthétique de l'hormone manquante=>desmopressine – Minirin
 - o Pulvérisations dans chaque narine 3 à 6 fois par jour
 - o Comprimés : 3 x jour (cp de 0,1 ou 0,2 mg)
- Dans les diabètes insipides partiels :
Carbamazépine (Tégréтол) 200 à 600 mg/j (stimule la sécrétion d'ADH).

Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (Syndrome de Schwartz-Barter)

I. Définition :

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est caractérisé par une sécrétion trop importante et inadaptée d'ADH par rapport à l'osmolalité sanguine, ce qui entraîne l'impossibilité pour le rein de diluer les urines. Il s'ensuit une hyperhydratation de l'organisme avec hyponatrémie.

↑ *liquide*
(urines concentrées)

II. Clinique :

1. Circonstances de découverte :

- Devant des manifestations cliniques (nerveuses/digestives) : rare
- La recherche systématique au cours de certaines maladies susceptibles de se compliquer de SIADH (exp : Cancer bronchique à petites cellules)
- Hyponatrémie profonde

2. Signes cliniques :

Inconstants mais d'autant plus importants que l'hypotonie plasmatique est sévère « Intoxication par l'eau ». Les signes ne sont pas spécifiques.

- Signes généraux : asthénie, anorexie
- Signes digestifs : Nausées, vomissements
- Signes nerveux :
 - o Irritabilité, confusion, désorientation, obnubilation et somnolence.
 - o Si troubles biologiques profonds : parésies, syndrome bulbaire, convulsion, coma.

3. Signes biologiques :

a. Ionogramme sanguin : **Hyponatrémie ++**, baisse des protides et de l'hématocrite
Osmolalité plasmatique basse ($P_{osm} = 2 \times [Na \text{ (mmol/l)} + 10] + \text{glycémie (mmol/l)}$)

b. Ionogramme urinaire :

- o Hypernatriurie avec osmolalité urinaire élevée

c. **Clairance de l'eau libre est constamment négative :**

Epreuve de restriction hydrique (500 à 800 ml / 24H) diagnostique et thérapeutique => Amélioration de l'état clinique, ascension de la natrémie puis la natriurèse baisse.

d. Dosage de l'ADH : **excès d'ADH plasmatique**. NB : un taux normal n'élimine pas le diagnostic

III. Etiologies :

— Cancer bronchique à petites cellules (fréquent, substance ADH like) — *Sarcoidose*

- Autres tumeurs : cancer de l'estomac, pancréas, lymphosarcome, réticulosarcome, etc.
- les affections du système nerveux :

- o Tumorales : bénignes et surtout malignes ;
- o Infectieuses : méningites purulentes ou tuberculeuses, encéphalite herpétique
- o Polyradiculonévrite de Guillain-Barré ;
- o Vasculaires : hémorragies sous-arachnoïdiennes ;
- o Traumatiques ;
- o « essentielles » : épilepsies ;

— parmi les affections métaboliques : la porphyrie aiguë intermittente.

— parmi les causes iatrogènes : les anesthésiques généraux, les barbituriques, surtout les opiacés

— La cause la plus pure est évidemment réalisée par le traitement énergique du diabète insipide analogues de l'hormone post-hypophysaire (lysine-vasopressine), chlorpropamide (*Diabinèse*), ou la carbamazépine (*Tégréto*).

IV. Diagnostic différentiel :

1. Insuffisance surrénalienne
2. Hypopituitarisme
3. Myxœdème
4. Insuffisance cardiaque
5. Cirrhose
6. Fausses hyponatrémies (hyperlipidémies, hyperprotidémies, hyperglycémie)

V. Traitement :

- Restriction hydrique +/- Furosémide (*Lasix*)
- Traitement étiologique

Dear Mr. [Name],

I am writing to you regarding the [subject]...

The [subject] is currently in progress...

We are pleased to inform you that...

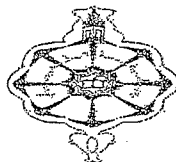
Should you have any questions, please contact...

Very truly yours,

[Signature]

[Address]

[Phone Number]



N E M

Néoplasies endocriniennes multiples

Les néoplasies endocriniennes multiples (NEM) sont des affections rare, héréditaires, de transmission autosomique dominante, la forme sporadique est rare. Elles se caractérisent par la sûrvenue, chez un même patient ou chez les sujets d'une même famille, de proliférations hyperplasiques et /ou tumorales de plusieurs glandes endocrines éventuellement associées à des atteintes d'autres organes.

Caractérisées par l'hyperfonctionnement de plus de 2 glandes endocrines différentes qui peut être dû à un adénome, une hyperplasie ou un carcinome.

Le caractère ectopique, multifocal et récidivant de ces tumeurs est en faveur de la présence d'une NEM sous-jacente

- L'expression de la maladie est extrêmement variable.

Les NEM sont de 2 types :

- NEM de type I (ex syndrome de Wermer),
- NEM de type II subdivisé en IIa et IIb (respectivement ex-syndrome de Sipple, ex syndrome de Gorlin).

NEM I	NEM 2a	NEM 2b
Mutation du gène de la Menine	Mutation du proto-oncogène RET	Mutation de RET différente de NEM 2a
<ul style="list-style-type: none"> • Hyperparathyroïdie (85%) • Tumeurs du pancréas endocrine (80%) • Adénome hypophysaire (55%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Phéochromocytome (60%) • Hyperparathyroïdie (30%) • Cancer médullaire de la thyroïde (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Phéochromocytome (60%) • Aspect Marfanoïde avec nevrômes sous-muqueux • Cancer médullaire de la thyroïde

NEM 1 :

- Principalement : les 3 glandes 'P' :
 - Pancréas *très très rare*
 - Parathyroïde *fréquent*
 - Pituitaire (hypophyse) *pas très fréq*
- L'hyperparathyroïdie primitive :
 - HPP est une affection fréquente et seulement 5% sont en rapport avec une NEM I
 - Pratiquement constante dans les NEM I
 - Souvent asymptomatique, parfois lithiases urinaires ou fractures
 - Secondaire à une hyperplasie (55%) ou à un adénome (45%), Peut être multifocale, ectopique et récidivante
 - => En présence d'une lésion endocrinienne pancréatique, hypophysaire ou surrénale, la recherche d'une HPP est systématique
 - => En présence d'une HPP isofée (pas de contexte clinique de NEM I ou d'affection familiale) : Il n'est pas légitime d'entreprendre une recherche d'une autre atteinte endocrinienne.
- Les tumeurs du pancréas endocrine :
 - Gastrinomes (60%) : Syndrome de Zollinger Ellison (ulcères multiples et récidivants, diarrhée et stéatorrhée)
 - insulinoïdes (25%) *hypoglycémie*
 - autres (vipome, glucagonome...)
 - => Bénignes ou malignes. D'évolution lente dans tous les cas.
- Les adénomes hypophysaires :
 - Prolactinome (+/- GH) *associe au pos*
 - GH
 - Rarement les autres lignées

NEM 2 :

Un mot d'ordre ; Traquer le phéochromocytome

- **Le phéochromocytome :**
 - A rechercher systématiquement (clinique + dosages)
 - Peut être multifocal, ectopique et récidivant
 - Rarement malin dans ce cas. *NB N. sur la langue*
- **L'atteinte thyroïdienne :**
 - Constante
 - Touche les cellules C à stroma amyloïde (sécrétant la calcitonine)
 - Peut aller de l'hyperplasie simple au cancer médullaire métastaté
- **L'hyperparathyroïdie primitive :**
 - Présente uniquement dans le sous-type a. *(de sup.)*
 - Peut être multifocale, ectopique et récidivante
 - Remplacée par un aspect marfanôïde et la présence de névromes sous-muqueux dans le sous-type b. *(langue)*

En pratique :

1. Quand effectuer un dépistage de NEM ?

- Systématique si :
 - Tumeur endocrine du pancréas (NEM 1)
 - Cancer médullaire thyroïdien (NEM 2)
 - Phéochromocytome (NEM 2)
 - Seulement en cas d'antécédent familial ou d'une atteinte multifocale, ectopique ou récidivante si
 - Adénome hypophysaire
 - Hyperparathyroïdie primitive

2. Quels dosages réaliser pour le dépistage de NEM ?

NEM 1
Recherche de la mutation du gène de la ménine <ul style="list-style-type: none">- Calcémie – Phosphorémie – PTH 1, 84 (hyperparathyroïdie)- Gastrinémie, Insulinémie, VIP, Glucagon (tumeur du pancréas endocrine)- Bilan d'adénome hypophysaire (voir cour) +/- IRM
NEM 2
Recherche de la mutation du proto-oncogène RET (<i>Cancer Médullaire Thyroïde</i>) <ul style="list-style-type: none">- Calcémie – Phosphorémie – PTH 1, 84 (hyperparathyroïdie)- Calcitonine basale et sous pentagastrine (cancer médullaire)- Métanéphrines et normétanéphrines urinaires des 24 heures (phéo)

Si une mutation est retrouvée, quelle est la conduite à tenir chez le cas index et sa famille ?

- L'analyse génétique est indispensable
- Lorsque la mutation est retrouvée, sa recherche chez les membres de la famille du cas index à l'aide d'un arbre généalogique est l'examen de 1^{ère} intention
 - Chez les membres porteurs de la mutation, le bilan complet de la NEM est à réaliser.
 - Chez les membres indemnes, il n'y a pas lieu de poursuivre les explorations.

LES POLYENDOCRINOPATHIES AUTO-IMMUNES (PEAI)

Les polyendocrinopathies auto-immunes (PEA) sont définies par l'atteinte, secondaire à une perte de la tolérance immunitaire, d'au moins deux glandes endocrines chez un même patient

Près de 20% des patients présentant une atteinte auto-immune présentent, parfois de façon parfaitement asymptomatique, une autre atteinte auto-immune (connectivite ou spécifique d'organe).

Schématiquement, on distingue 3 tableaux :

Polyendocrinopathie auto-immune de type I (APECED, rare)

Décrite initialement par Whitaker, elle est caractérisée par la coexistence chez un même sujet d'au moins deux éléments de la triade : candidose cutanéomuqueuse, hypoparathyroïdie et insuffisance surrénalienne, complétée par d'autres atteintes auto-immunes, endocriniennes ou non.

Elle correspond à l'*Autosomal Endocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy (AECED)* des Anglo-saxons.

La forme familiale de PEA 1 a une transmission autosomale récessive. Première maladie auto-immune dont la cause est la mutation d'un seul gène : AIRE (Auto-Immune REgulator)

Polyendocrinopathie auto-immune de type II (fréquente+++)

Syndrome décrit par Schmidt, comprenant une insuffisance surrénalienne et une dysthyroïdie (Thyroïdite auto-immune ou Basedow) souvent accompagnées d'un diabète. Il n'y a jamais d'hypoparathyroïdie et de candidose. D'autres atteintes auto-immunes, endocriniennes ou non, peuvent s'y associer.

PEAI type 1 (APECED)	PEAI type 2
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HYPOPARATHYROIDIE (80%) ▪ INSUFFISANCE SURRENALE (70%) ▪ CANDIDOSE DIFFUSE (70%) ▪ ALOPECIE (30%) ▪ AUTRES (10%) Biermer, Diabète, Dysthyroïdies 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ INSUFFISANCE SURRENALE (100%) ▪ DYSTHYROIDIE (70%) ▪ DIABETE DE TYPE 1 (50%) ▪ VITILIGO (5%) ▪ CONNECTIVITE : LED, myasthénie, Gougerot-Sjogren, PTAI, PR

Polyendocrinopathie auto-immune de type III

Proche du type II, associe une atteinte thyroïdienne auto-immune et une endocrinopathie endocrinienne qui n'est ni insuffisance surrénalienne, ni une hypoparathyroïdie.

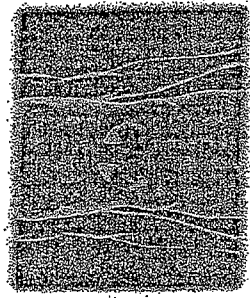
Auto-anticorps détectables au cours des polyendocrinopathies auto-immunes	
Atteinte surrénalienne	Anticorps anti-surrénales (ACA) dirigés seulement contre les 3 couches du cortex surrénalien Anticorps anti-cellules productrices de stéroïdes (SCA) également dirigés contre d'autres tissus (testicules, ovaires, placenta) Anticorps dirigés contre les enzymes du cytochrome P450 impliquées dans la synthèse des stéroïdes : - anticorps anti-21 hydroxylase (spécifique de la surrénale) - anticorps anti-17 α -hydroxylase (surrénale et gonades) - anticorps anti-20,22 desmolase (surrénale et gonades)
Atteinte gonadique	Anticorps anti-ovaire Anticorps anti-17 α -hydroxylase et anti-20,22 desmolase
Atteinte thyroïdienne	Anticorps anti-peroxydase (anti-TPO) Anticorps anti-thyroglobuline (anti-TG) Anticorps anti-récepteur de la TSH (T.RAK)
Atteinte parathyroïdienne	Anticorps anti-parathyroïde Anticorps anti-récepteur du récepteur du calcium
Atteinte du pancréas endocrine	Anticorps anti-îlots de Langerhans (ICA) Anticorps dirigés contre la décarboxylase de l'acide glutamique (anti-GAD) Anticorps anti-tyrosine phosphatase (IA2) Anticorps dirigés contre la décarboxylase des acides aminés L-aromatiques (anti-A AOC) Anticorps anti-insuline
Atteinte hypophysaire	Anticorps anti-hypophyse
Atteintes non-endocriniennes	Maladie de Biermer : anticorps anti-cellules pariétales gastriques et antifacteur intrinsèque Maladie coeliaque : anticorps anti-gliadine et anti-réticuline Hépatite chronique : anticorps anti-muscles lisses et anti-mitochondries

Autres syndromes familiaux de néoplasies multiples à composantes endocriniennes

A lire :

1. La maladie de von Hippel-Lindau associe des hémangioblastomes du système nerveux central (plus de 70 % des cas), des angiomes rétiens, des carcinomes rénaux et des kystes viscéraux.
Les composantes endocriniennes du syndrome sont le phéochromocytome (30 % des cas), le plus souvent multifocal et des tumeurs des îlots de Langerhans (20 % des cas).
La maladie est transmise selon un mode autosomique dominant. Le gène VHL est un gène suppresseur de tumeur.
2. La neurofibromatose de type 1 ou maladie de von Recklinghausen, autosomique dominante, associe des neurofibromes cutanés et des nerfs périphériques, des macules cutanées " café au lait ", des anomalies (dysplasie) osseuses, des tumeurs endocriniennes variées : phéochromocytome, hyperparathyroïdie, cancer médullaire de la thyroïde, carcinoïdes. On observe aussi des hamartomes ophtalmiques, des tumeurs hypothalamiques et des gliomes...
La maladie s'exprime par l'une de ces manifestations dès la petite enfance.
L'affection se complique de troubles psychiatriques, d'épilepsie ou autres troubles neurologiques.
Le gène NF1 est un proto-oncogène.
3. Le complexe de Carney est lié au chromosome 2p ; il est fait de myxomes cardiaques, des seins et de la peau, de taches pigmentaires multiples, d'adénomes pituitaires (à GH), surrénaliens et de schwannomes des nerfs périphériques. Les patients présentent également des tumeurs des cellules de Sertoli et de Leydig pouvant entraîner une pseudo-puberté précoce. Les femmes peuvent développer des cystadénomes ovariens. La maladie est autosomique dominante.

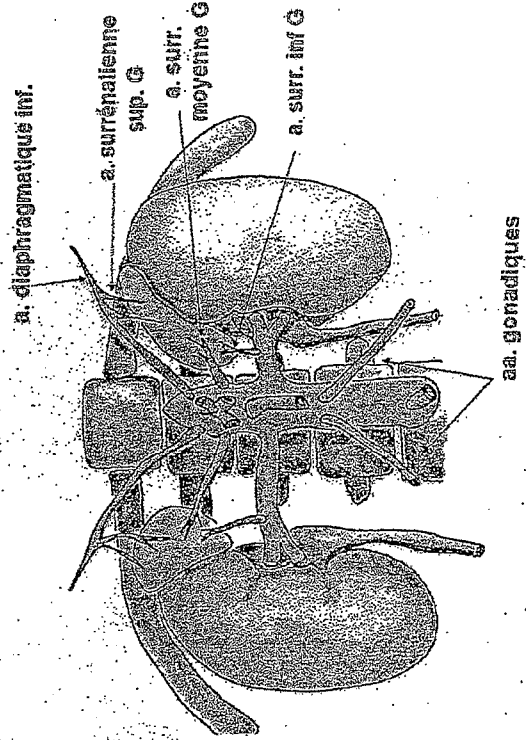
Les glandes Surrénales



D'ALLAL S.

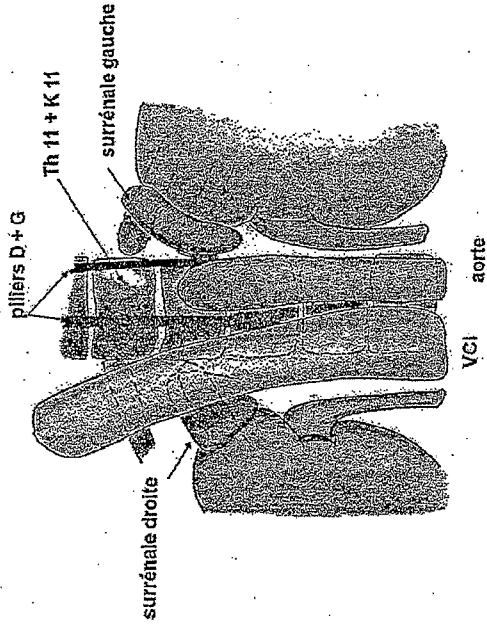
Module d'endocrinologie

Anatomie

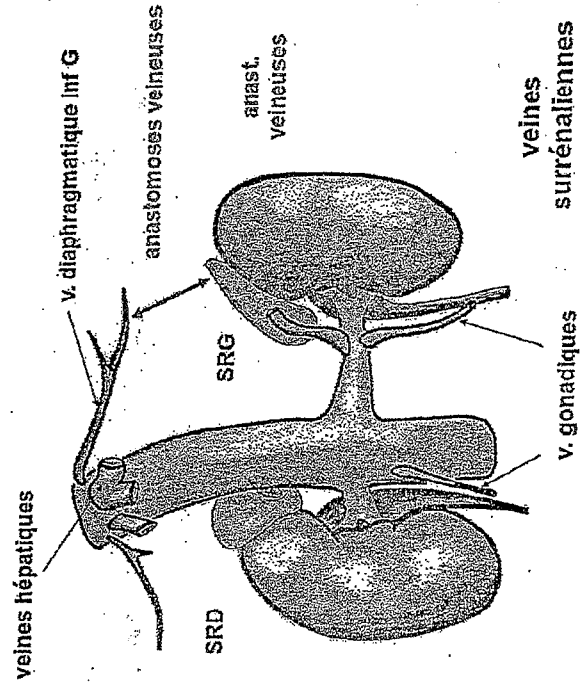


Anatomie

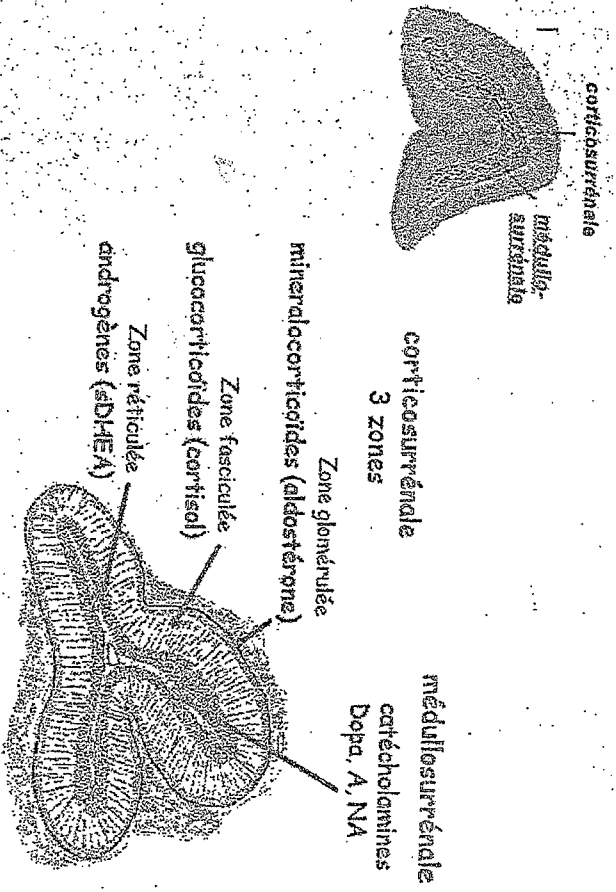
- Couffent le pôle supérieur des reins
- Derrière le péritoine
- Glandes aplaties, forme de virgule (4,5/3/1 cm) ; poids = 8g



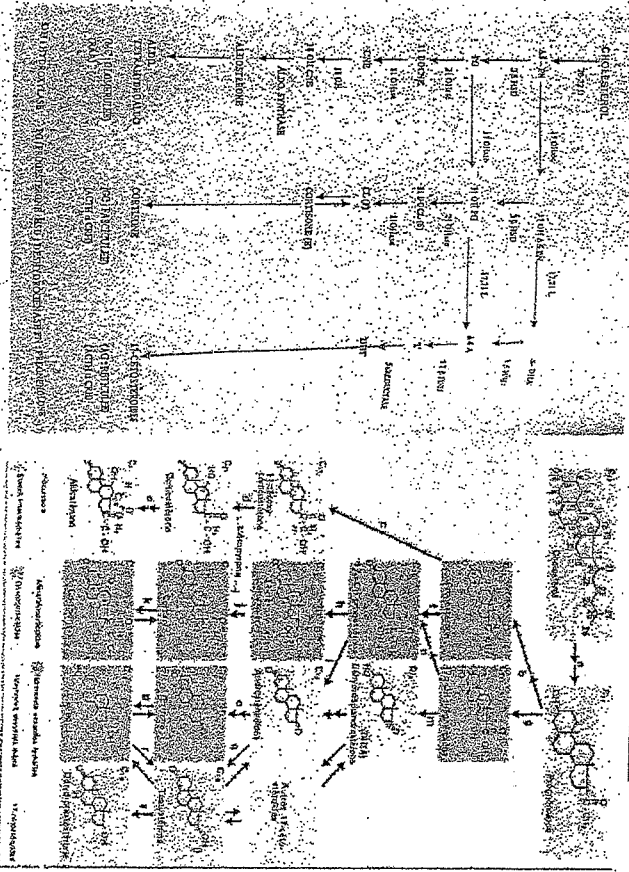
Anatomie



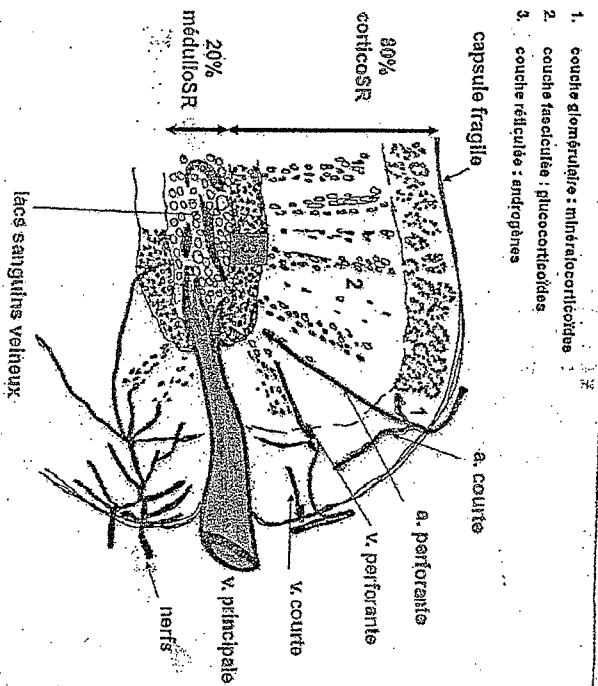
Histologie



Biosynthèse des Hormones



Histologie



Hormones Stéroïdes

3 groupes **Stéroïdes sexuels**

androgènes, estrogènes, progestogènes

Glucocorticoïdes (cortisol)

Minéralocorticoïdes (aldostérone)

sites de production

testicules: androgènes (+ estrogènes)

ovaires: estrogènes, progestérone (+ androgènes)

cortico-surrénales

glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, androgènes

cas particuliers: placenta (unité foeto-placentaire)

conversions périphériques de précurseurs

Hormones Stéroïdes

Hormones stéroïdes: des rôles importants

caractères sexuels
reproduction
gametogénèse
maintien grossesse
développement osseux

Stéroïdes sexuels
(androgènes, estrogènes, progestogènes)

métabolismes
protides, glucides, lipides
système immunitaire
inflammation

Glucocorticoides
(cortisol)

homéostasie hydrique

Mineralocorticoides
(aldostérone)

Hormones Stéroïdes

Régulation de la synthèse de testostérone par le testicule

2 grands niveaux de régulation :

- endocrine : l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire: LH ++

LH hypophysaire = principal facteur de contrôle de la production de testostérone par la cellule de Leydig

pendant la période embryonnaire d'organogénèse: c'est l'HCG placentaire (pas la LH) qui stimule la production de testostérone par le testicule. LH et HCG agissent via le même récepteur membranaire: le récepteur de LH.

- local : régulations paracrine et autocrine: modulation de l'activité de LH

Hormones Stéroïdes

principales actions des androgènes

Différenciation sexuelle

organogénèse, vie fœtale
caractères sexuels secondaires, spermatogénèse, puberté
comportement masculin, libido ?, SNC

Action trophique

muscles squelettiques
os (masse osseuse et cartilage de croissance)
cutanée (glande sébacée, follicule pileux)

Modes d'action

- action directe de la Testostérone (T)
organes génitaux internes (OGI), spermatogénèse, muscle...
 - action après conversion en dihydrotestostérone (DHT)
organes génitaux externes (OGE), glande sébacée, poil...
- T et DHT agissent via le récepteur des androgènes
- dans certains tissus (SNC, os) action directe et/ou après transformation en estrogènes

Hormones Stéroïdes

pathologies des androgènes

chez l'homme

défaut de synthèse ou d'action des androgènes
pendant la vie fœtale → défaut de virilisation/ambiguïté génitale
puberté/adulte → hypogonadisme masculin

excès de synthèse des androgènes
enfance → puberté précoce

chez la femme

excès de synthèse des androgènes
pendant la vie fœtale → virilisation/ambiguïté génitale
puberté/adulte → hirsutisme et virilisation

défaut de synthèse ou d'action des androgènes
→ pas d'estrogènes
→ retard pubertaire, impuberisme

Hormones Stéroïdes

glucocorticoïdes - actions principales

- métabolisme protidique: ↓ synthèse, ↑ catabolisme
signes des hypercorticisismes:
osseux (destruction trame protéique)
cutanés (fragilité, perte trophicité, vergetures pourpres)
musculaires (diminution masse musculaire=amyotrophie)
- métabolisme glucidique: effet hyperglycémiant
↑ néoglucogénèse hépatique et ↓ consommation périph de glucose
↑ Résistance
- métabolisme lipidique:
↓ lipogénèse
↑ libération AGI du T. adipeux
redistribution des graisses (obésité facio-tronculaire)

Hormones Stéroïdes

minéralocorticoïdes - actions principales

- rein: homéostasie hydroélectrolytique
tube contourné distal + branche ascendante anse de Henlé
réabsorption Na (vs K et H) et H₂O
- effets analogues sur épithéliums: colon, gl. salivaires, gl. sudoripares
- cellules musculaires lisses des gros vaisseaux:
↑ tonus vasculaire

Hormones Stéroïdes

glucocorticoïdes - actions principales

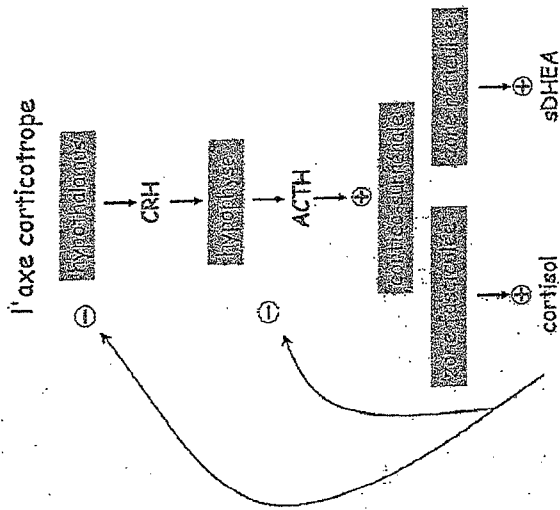
- métabolisme hydroélectrolytique:
forte dose: effets minéralocorticoïde: rétention Na, excrétion U de K
- métabolisme calcique et osseux: négativation bilan calcique
↓ absorption intestinale de calcium (effet antagoniste de la vit. D)
↑ calcémie
- effets anti-inflammatoires, anti-immunitaires anti-allergiques
- SNC: excitabilité, stimulation appétit

Hormones Stéroïdes

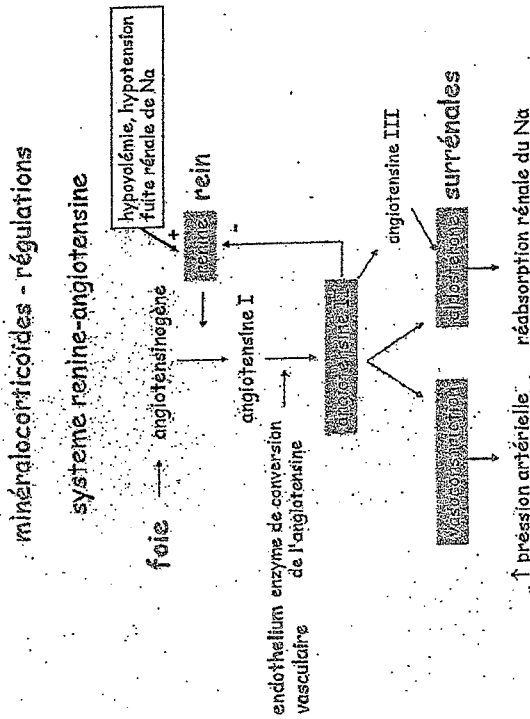
glucocorticoïdes régulation endocrine de la synthèse

- CRH
stimule la production d'ACTH par l'antéhypophyse
- ACTH: rythme nycthéméral (++)
stimule la production de cortisol (et DHEA) par la surrénale
- cortisol: rythme nycthéméral (++)
concentration sanguine:
maximale le matin au réveil (8h)
minimale vers minuit
- le cortisol exerce un retro contrôle négatif sur l'hypophyse (ACTH)
et sur l'hypothalamus (CRH)

Hormones Stéroïdes



Hormones Stéroïdes



Hormones Stéroïdes

minéralocorticoïdes: régulation de la synthèse
système renine-angiotensine

rénine appareil juxta glomérulaire rénal
prorénine (inactive) → rénine (active)
⇒ angiotensinogène (foie) → angiotensine I

↑ rénine quand : ↓ débit sanguin rénal, hypovolémie, fuite de Na

enz de conversion de l'angiotensine (endothélium vasculaire)
⇒ angiotensine I → angiotensine II

angiotensine II: ↑ aldostérone
action vaso-constrictive (pression artérielle)

(effet mineur de l'ACTH sur sécrétion de l'aldostérone)

Exemples de pathologies

hypercortisolismes: syndrome de Cushing
hypersécrétion non freinable de cortisol

quelques signes cliniques

morphologie "obésité" facio-tronculaire, "bosse de bison", amyotrophie

manifestations cutanées

erythrose faciale, vergetures pourpres
± signes d'hyperandrogénie

cardiovasculaire: HTA

ostéoporose

manifestations psychiques insomnie, anxiété, dépression...

Exemples de pathologies

hyperaldostéronisme primaire (syndrome de Conn)

principaux signes

HTA

signes musculaires

faiblesse musculaire, asthénie

hyperexcitabilité

syndrome polyuro-polydipsique

hypokaliémie \Rightarrow insensibilité à l'hormone antidiurétique

hyperaldostéronismes secondaires

contexte clinique (et rénine élevée)

hypovolémies + œdèmes

Insuffisance cardiaque, cirrhose, Syndrome néphrotique..

Exemples de pathologies

insuffisance surrénale lente

apparition progressive

asthénie

amaigrissement (+ signes déshydratation)

troubles digestifs

hypotension artérielle

troubles pigmentation cutanée

mélanodermie: IS primitive (maladie d'Addison)

dépigmentation: IS secondaire

autres signes

hypoglycémies, crampes, dysménorrhée, impuissance

Exemples de pathologies

insuffisances surrénaliennes

association variable déficit en aldostérone, cortisol (et androgènes)

primatives, atteinte glande surrénale = maladie d'Addison

ACTH élevé

secondaires, déficit corticotrope

origine hypothalamique, ou hypophysaire

ACTH bas avec + ou - atteinte d'autres fonctions hypophysaires

corticothérapie au long cours ++

deux tableaux: Insuffisances surrénales aiguë et lente

Exemples de pathologies

insuffisance surrénale aiguë

- décompensation insuffisance chronique
- iatrogène
- causes vasculaires
- collapsus cardio vasculaire
- troubles digestifs
- troubles neurologiques
- signes de déshydratation
- hypo Natrémie
- Hyper Kaliémie (modifications de l'électrocardiogramme ECG)
- ↓ cortisol et aldostérone

Exploration de l'axe corticotrope

Les grands principes :

- On demande les dosages statiques avant les tests dynamiques.
- On dose les hormones hypophysaires en même temps que les hormones périphériques d'un même axe.
- On tient compte des conditions particulières (cycle du cortisol).
- On demande les tests de freinage pour étudier les hypersécrétions
- On demande les tests de stimulation pour étudier les insuffisances de sécrétion.
- Toute suspicion d'une cause hypophysaire doit mener au bilan d'un adénome hypophysaire

Exploration de l'axe corticotrope

Les tests dynamiques

L'hypoglycémie insulémique :

- Test de stimulation d'ACTH (le cortisol est une hormone de contre-régulation) : recherche une insuffisance corticotrope.
- Normalement : l'hypoglycémie entraîne une élévation de l'ACTH et de cortisol.
- Résultats du test :
 - Chez une personne normale : élévation de l'ACTH et du cortisol
 - En cas d'insuffisance corticotrope : l'ACTH ne s'élève pas, ni le cortisol
 - En cas de maladie de Cushing :
 - o Réponse explosive de l'ACTH (les cellules hypophysaires sont fonctionnelles : l'ACTH ne vient pas d'ailleurs car, en cas de syndrome paranéoplasique, l'hypersécrétion ectopique d'ACTH induit une sécrétion de cortisol qui inhibe la sécrétion hypophysaire d'ACTH, rendant ce test négatif).
 - o Réponse explosive du cortisol

Exploration de l'axe corticotrope

Les dosages statiques

- Le cortisol libre urinaire des 24 heures (rapporté à la créatinurie) :
 - Reflète bien la production quotidienne de cortisol.
 - Augmenté en cas de syndrome de Cushing.
 - $N < 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ mais pas de seuil inférieur significatif (non utilisable pour ISC)
- Le cycle nyctéméral du cortisol plasmatique :
 - Dosages à partir de 8 h du matin du cortisol plasmatique, toutes les 4 heures.
 - Abolition du cycle en cas de syndrome de Cushing.
- Cortisol salivaire : en ambulatoire
- Le dosage d'ACTH :
 - Augmenté :
 - o En cas de syndrome de Cushing dans la maladie de Cushing et les syndromes paranéoplasiques (hyperproduction)
 - o En cas d'insuffisance surrénale dans les insuffisances surrénales périphériques (rétrocontrôle négatif)
 - Diminué ou normal :
 - o En cas de syndrome de Cushing dans l'adénome ou le corticosurrénaome (rétrocontrôle négatif)
 - o En cas d'insuffisance surrénale dans l'insuffisance corticotrope (déficit de production).

Exploration de l'axe corticotrope

Les tests dynamiques

Le test à la métopirone

- Test de stimulation d'ACTH : recherche une insuffisance corticotrope.
- Normalement : le cortisol est synthétisé à partir du composé S. La métopirone bloque la synthèse du cortisol au niveau de la 11- β -HSD. L'administration de MTP provoque donc :
 - Une chute du cortisol plasmatique
 - Donc une élévation de l'ACTH plasmatique qui stimule la synthèse de cortisol.
 - Donc une élévation du composé S.
- Résultats du test :
 - Chez une personne normale :
 - o Chute du cortisol
 - o Elévation de l'ACTH
 - o Elévation du composé S.
 - En cas d'insuffisance corticotrope :
 - o Cortisol bas
 - o ACTH peu élevée (les cellules ne sont pas stimulables)
 - o Composé S peu élevé
 - En cas de maladie de Cushing :
 - o Réponse explosive de l'ACTH
 - o Réponse explosive du composé S

Exploration de l'axe corticotrope

Les tests dynamiques

Le Test au CRH

- Test de stimulation d'ACTH. Le CRH est le facteur hypothalamique qui stimule la sécrétion d'ACTH.
- Résultats :
 - En cas d'insuffisance corticotrope : pas de réponse d'ACTH et du cortisol.
 - En cas d'adénome corticotrope : réponse explosive.

Le Test à l'ADH

- L'ADH (ou AVP : arginine-vasopressine) a une activité comparable à la CRH à doses pharmacologiques du fait de la présence de récepteurs à la surface des cellules corticotropes.

- Technique : dosage d'ACTH à TO puis injection d'ADH (M puis dosage de l'ACTH à TO, 30, 60, 90).

Résultats :

- Normal : l'ACTH double
- En cas d'adénome corticotrope : réponse explosive
- Dans les autres cas de Cushing : pas de réponse (car ... rétrocontrôle négatif des cellules corticotropes).

Exploration de l'axe corticotrope

Les tests dynamiques

Le Test de freinage à la DEXAMETHASONE :

- La DXM est un analogue des glucocorticoïdes qui permet d'inhiber un rétro-contrôle négatif sur l'ACTH et, donc, sur la sécrétion de cortisol
- On administre de la DXM à différentes doses, selon différents protocoles, et on regarde la réaction du taux de cortisol plasmatique:
 - Le test à la DXM : est utilisé dans la démarche devant un syndrome de Cushing. Il a 2 buts :
 - Prouver qu'à doses faibles ou normales (tests de freinage minute et faible), il existe une sécrétion non freinable de cortisol (= Diagnostic positif de syndrome de Cushing)
 - Aider au diagnostic étiologique : test de freinage fort :
 - o Il montre un freinage en cas d'adénome corticotrope (maladie de Cushing). Il existe une sensibilité des cellules de l'adénome au rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes sur la sécrétion hypophysaire d'ACTH. Ainsi, lors de l'administration d'une forte dose de corticoïdes (test fort à la dexaméthasone), il existe un freinage de la sécrétion d'ACTH, donc de cortisol, ce qui est caractéristique de la maladie de Cushing.
 - o Il ne montre pas de freinage dans tous les autres cas car les cellules tumorales de la tumeur sécrétrice, en cas de syndrome paraneoplasique, ne sont pas du tout sensibles à un quelconque rétrocontrôle. Quant aux tumeurs surrénaliennes, leur sécrétion étant indépendante de l'ACTH, il est facile de comprendre la négativité de ce test qui ne sera normalement pas demandé dans ce cas.

Exploration de l'axe corticotrope

Les tests dynamiques

Le Test au SYNACTHÈNE®

- Test de stimulation du cortisol : Il permet d'étudier les insuffisances surrénales périphériques et la capacité de réponse d'une surrénale après mise au repos du fait d'une insuffisance corticotrope.

- Normalement, l'injection de Synacthène (ACTH synthétique) provoque une hausse du cortisol plasmatique

Résultats :

- En cas d'insuffisance surrénale périphérique : pas de réponse.
- En cas d'insuffisance corticotrope : réponse limitée mais présente (du fait de l'inertie des surrénales longtemps mises au repos).