

SOMMAIRE

- MISE AU POINT**
- 5** Classification et marqueurs théranostiques des tumeurs hypophysaires
- 12** Les craniopharyngiomes de l'enfant : stratégie de prise en charge
- ATELIER**
- 16** Le dosage des stéroïdes par spectrométrie de masse en tandem : une avancée majeure pour le diagnostic des endocrinopathies
- 23** Dénutrition chez le sujet obèse
- 30** Instabilité glycémique : démarche diagnostique et thérapeutique
- 35** Thyroïde et grossesse
- 40** Les hypogonadismes masculins
- MISE AU POINT : ANOMALIE DU CALCIUM**
- 50** Hyperparathyroïdie primaire : diagnostic et pièges
- 54** Traiter ou non l'hyperparathyroïdie primaire
- 59** Les effets non-classiques de la vitamine D : niveau de preuves et perspectives
- MISE AU POINT : SURRÉNALES**
- 62** Hyperaldostéronisme primaire, consensus de la SFE/SFHTA/AFCE
- 70** Hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales
- CONFÉRENCE**
- 74** Parlons de glucagon
- 79** Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule bêta

Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète

Rédacteurs en chef : Philippe Chanson – Pierre Bougnères

Directrice de la rédaction : Sophie Le Fur

Comité de rédaction : Jacques Young – Bertrand Cariou – Frédéric Castinetti – Bruno Fève – Jean Girard – Pierre Gourdy – Véronique Kerlan – Etienne Langer – Laurence Leenhardt – Gérald Raverot – Patrice Rodien – Jean-Louis Wémeau.

Secrétaire de rédaction : Nathalie Frament

Endocrinologie : Thierry Brue – **Reproduction** : Nathalie Chabbert-Buffer – **Thyroïde** : Philippe Caron

Comité francophone : Albert Beckers (Liège) – François Pralong (Lausanne) – André Scheen (Liège)

Breves : Sophie Le Fur – Pierre Bougnères – Philippe Chanson

Mise en page et réalisation graphique : Sophie Valtat

Editeur : Manner – 58 av de Wagram 75017 PARIS

Directrice de la publication : Sonia Litwin

Abonnements : Manner – 58 av de Wagram 75017 PARIS, abonnements@mced.fr

Fabrication : Inore Groupe – 4, rue Thomas Edison – 58641 Varennes-Vauzelles cedex

Prix au numéro : 35 € – Abonnement annuel : Individuel, France et export : 120 € – Internes, France et export : 60€ – Institutions, France : 240€ – Institutions, Export : 290€

ISSN : en cours – Dépôt légal : à parution – Commission paritaire : 0518 T 82474

CEEDMM Collège des endocrinologues et diabétologues de France

PEFC 10-31-1051
Certifié PEFC
Cet imprimé est issu de forêts gérées durablement et de sources contrôlées.
pelle.france.org

IMPRIM'VERT

MISE AU POINT

Classification et marqueurs théranostiques des tumeurs hypophysaires

Alexandre Vasiljevic¹, Julie Beauvy², Marion Lapoirie², Hélène Lasolle², Gérald Raverot^{2,3}

¹ Centre de Pathologie Est, Groupement Hospitalier Est-Lyon, Université de Lyon, Université Lyon 1

² Fédération d'Endocrinologie du Pôle Est, Groupement Hospitalier Est-Lyon, Université de Lyon, Université Lyon 1

³ INSERM U1052; CNRS UMR5286; Cancer Research Center of Lyon

Mots clés: tumeur hypophysaire, classification, pronostic, marqueurs

Les tumeurs hypophysaires dérivées de l'antéhypophyse représentent 15% des tumeurs cérébrales [1]. Toutefois, du fait de leur caractère généralement bénin, ces tumeurs ont longtemps été considérées uni-

quement comme une maladie endocrinienne et non pas tumorale. Il est certain que les métastases sont rares mais près de 40 % de ces tumeurs sont invasives pour les sinus caverneux, et un sous-groupe de ces tumeurs

sont considérées comme agressives nécessitant une prise en charge thérapeutique multimodale combinant chirurgie, traitements médicaux et radiothérapie [2].

La classification de l'OMS date de 2004 [3]

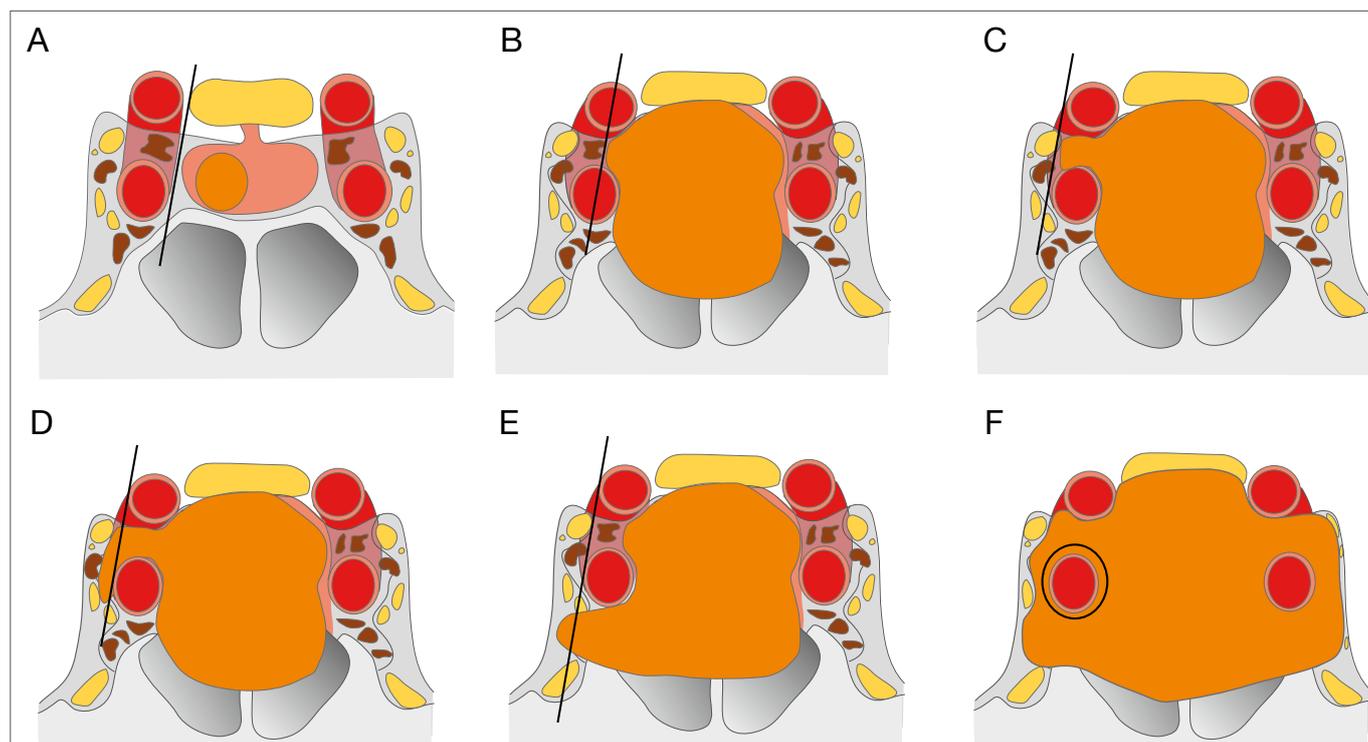


Figure 1. Classification de Knosp «revisitée» adaptée de [5]. (A) Grade 0: pas de contact avec le sinus caverneux. (B) Grade 1: la tumeur pousse la paroi médiane du sinus caverneux mais ne dépasse pas une ligne virtuelle passant par le centre des deux segments carotidiens. (C) Grade 2: la tumeur dépasse cette ligne mais ne dépasse pas la ligne tangente passant par les bords latéraux de ces deux segments artériels. (D) Grade 3A : la tumeur s'étend latéralement au-delà de la tangente latérale dans la partie supérieure du sinus caverneux. (E) Grade 3B la tumeur s'étend latéralement au-delà de la tangente latérale dans la partie inférieure du sinus caverneux. (F) Grade 4: englobement complet de la carotide interne.

et identifie un groupe de tumeurs nommées « atypiques », mais les critères de définition sont flous et surtout aucune étude n'a validé la valeur pronostique de cette classification. En l'absence de classification spécifique ou de marqueurs pronostiques, il est actuellement impossible de proposer une stratégie thérapeutique adaptée à chaque situation clinique.

L'objectif de cette revue est donc de reprendre les critères clinico-pathologiques qui nous permettraient de mieux prendre en charge ces patients.

Identifier les tumeurs invasives

La fréquence des tumeurs hypophysaires invasives dans la littérature est très variable en fonction des critères utilisés pour identifier l'invasion : i) imagerie pré-opératoire, (IRM en général) ; ii) constatation per-opératoire par le chirurgien ; iii) invasion anatomopathologique.

L'invasion radiologique du sinus caverneux est généralement évaluée en utilisant la classification de Knosp en 4 grades

en fonction du franchissement ou non de lignes virtuelles tracées entre la partie intra et supracaverneuse des carotides internes [4]. Les tumeurs de grade 3 et 4 sont généralement considérées comme invasives. Toutefois, avec le développement de la chirurgie endoscopique, qui permet une meilleure visualisation du sinus caverneux, le groupe de Knosp a revu la valeur prédictive de sa classification et a proposé de diviser le groupe 3 en 2 sous-groupes 3A et 3B en fonction de l'invasion de la partie supracarotidienne ou infracarotidienne du sinus caverneux [5] (Figure 1). Le grade 3B semble être associé à un fort risque d'invasion contrairement au grade 3A (26,5 % versus 70,6 %).

Il est important de souligner que l'extension suprasellaire ne doit pas être considérée comme un signe d'invasion. Par contre, l'invasion sphénoïdale, parfois difficile à évaluer lors de l'IRM préopératoire mais constatée par le chirurgien, est un signe d'invasion qui peut être confirmé par l'anatomopathologie avec l'invasion de la muqueuse respiratoire.

L'invasion du sinus caverneux reste le facteur pronostique principal des tumeurs hypophysaires. La limite anatomique que constitue le sinus caverneux ne permet pas au chirurgien de réaliser une résection complète de la tumeur. Ceci conduit à la persistance d'un résidu post-opératoire qui est associé à un haut risque de progression tumorale au cours du suivi (Tableau 1) [6].

Qu'est-ce qu'une tumeur hypophysaire agressive ?

Actuellement il n'y a pas de définition consensuelle de l'agressivité tumorale. En effet, de nombreux auteurs utilisent les termes « invasif » et « agressif » comme des synonymes, ce qui est faux. La définition d'agressivité est en fait clinique et correspond à une tumeur à croissance rapide, résistant aux traitements médicaux et qui présente de multiples récurrences ou une récurrence précoce malgré l'absence de résidu post-opératoire [7]. La limite de cette définition repose sur le fait que l'on doit suivre ces patients afin de classer leurs tumeurs

Tableau 1. Résultats post-opératoires des tumeurs gonadotropes et risque de récurrence associé à la persistance d'un résidu tumoral d'après Cortet-Rudelli et al [6].

Auteurs	Total/ sans RT	Suivi (années)	Type d'étude	Récidive en l'absence de résidu	Récidive en cas de résidu
Turner (1999)	65/65	6,3	Rétrospective	9/31 (20 %)	12/34 (35 %)
Woollons (2000)	72/22	5,3	Rétrospective	2/11 (18 %)	8/11 (73 %)
Soto-Ares (2002)	51/51	5,6	Prospective	0/17 (0 %)	13/34 (38 %)
Greenman (2003)	122/108	4,2	Prospective	6/30 (20 %)	41/78 (53 %)
Ferrante (2006)	226/150	8,1	Rétrospective	14/73 (19 %)	45/77 (58 %)
Dekkers (2006)	97/91	6,0	Rétrospective	1/27 (4 %)	9/64 (14 %)
van den Bergh (2007)	122/46	8,0	Rétrospective	1/18 (6 %)	16/28 (57 %)
Losa (2008)	436/355	4,5	Prospective	Suivi sans progression à 5 ans 87,1 %	Suivi sans progression à 5 ans 39,2 %
O'Sullivan (2009)	126/126	5,7	Rétrospective	0/26 (0 %)	53/100 (53 %)
Brochier (2010)	142/127	6,9	Rétrospective	10/42 (24 %)	46/85 (54 %)
Reddy (2011)	144/144	6,1	Rétrospective	2/29 (7 %)	49/115 (43 %)
Total	1603/1285			45/304 (15 %)	292/626 (47 %)

Tableau 2. Description des principales études évaluant la fréquence des tumeurs hypophysaires atypiques.

Référence	Année	Schéma de l'étude	Nombre de patients (%)	Age moyen (années)	Proportion de macroadénomes	Sous-type histologique (%)					Ki67 (moyenne)
						Null	GH	ACTH	PRL	FSH/LH	
Saeger	2007	Retro	12/451 (2,7)	NA	NA	3 (25)	4 (33,4)	3 (25)	1 (8,3)	1 (8,3)	NA
Scheithauer	2006	Retro	6/78 (14,7)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zada	2011	Retro	18/121 (14,8)	48 (16-70)	94 %	5 (27,8)	5 (27,8)	5 (27,8)	2 (11,1)	1 (5,5)	7 %
Yildirim	2013	Retro	13/146 (8,9)	52,7 (27-80)	100 %	9 (69,3)	1 (7,6)	0 (0)	3 (23,1)	0 (0)	4,7 %
Chilorio	2015	Retro	64/343 (18,7)	42	78,1 %	20 (31,2)	17 (26,6)	10 (15,6)	16 (25%)		3 %
Del Basso De Caro	2016	Retro	50/434 (11,5)	42,2 (9-86)	82 %	21 (42)	9 (18)	8 (16)	10 (20)	2 (4)	5,6 %
Total			163/1573 (10,3)		58	36	26	32	4		

comme agressives. Ainsi aucune adaptation thérapeutique préventive ou adjuvante n'est possible en période post-opératoire. Cette évolution chronique peut mettre en jeu le pronostic vital même en l'absence de métastase ce qui impose un suivi au long cours de tous les patients.

Classification de l'OMS 2004 : tumeurs atypiques

Selon cette classification, les adénomes atypiques sont des tumeurs qui présentent des « caractéristiques atypiques suggérant un comportement agressif tel que l'invasion tumorale » [3]. Ces caractéristiques comprennent « un index de mitose élevé, un ki67 supérieur à 3 % ou un immunomarquage étendu pour la p53 ». Le flou entourant cette classification rend son utilisation difficile par les anatomopathologistes. Depuis sa publication, seules 6 études ont essayé d'évaluer la fréquence de ces tumeurs atypiques (Tableau 2) et aucune n'a pu analyser sa valeur pronostique. A la relecture de ces études, on voit que la fréquence des tumeurs atypiques va de 2,7 % à 18,7 %. Ceci peut s'expliquer par la grande variété des critères utilisés entre les différents groupes et cela explique sa faible utilisation en routine [8-14]. De plus, aucune étude n'a évalué la valeur pronostique de cette classification sur le risque de récurrence à long terme.

Classification clinicopathologique pronostique des tumeurs hypophysaires

Le compte rendu anatomopathologique d'une tumeur hypophysaire doit permettre au clinicien d'optimiser la prise en charge de son patient. Il doit comprendre le type histologique de la tumeur mais aussi, idéalement, l'étude des marqueurs de prolifération avec au moins le ki67 mais aussi le nombre de mitoses et l'expression de la p53.

Le sous-type histologique

L'analyse histologique va donc permettre de confirmer le type sécrétoire mais également d'identifier des sous-types pouvant modifier le pronostic des tumeurs, en particulier les adénomes corticotropes silencieux et les adénomes somatotropes paucigranulaires.

Adénome somatotrope paucigranulaire (SG)

Ce sous-type de tumeurs somatotropes était historiquement caractérisé par des études de microscopie électronique. Actuellement l'analyse de l'expression de la cytokératine par immunohistochimie permet de différencier les adénomes paucigranulaires (SG) de ceux ayant une densité élevée (DG) [15].

Les adénomes SG seraient plus résistants aux traitements par analogues de la so-

matostatine. Ceci pourrait s'expliquer par une plus faible expression des récepteurs de somatostatine de type 2 [15].

Tumeurs hypophysaires "silencieuses"

Le diagnostic de tumeur silencieuse est généralement fait en post-opératoire lorsque l'analyse histologique révèle l'expression d'une hormone non identifiée en pré-opératoire du fait de l'absence de signe clinique. En l'absence de signe clinique les explorations biologiques préopératoires sont généralement limitées, mais dans certaines situations, il n'est pas rare d'identifier des sécrétions anormales, en particulier pour les adénomes corticotropes silencieux, avec une discordance entre des taux d'ACTH relativement élevés, et des taux de cortisol normaux et une absence de freinage de l'ACTH au test à la dexaméthasone minute [7, 16, 17]. L'identification de ces adénomes corticotropes silencieux est d'autant plus importante qu'ils semblent associés à un haut risque de récurrence au cours du suivi [18], et dans quelques cas à une transformation tumorale responsable d'une hypersécrétion cliniquement significative aboutissant à une maladie de Cushing typique. Bien que rare, la fréquence de ces tumeurs est très élevée dans les séries de carcinomes hypophysaires, justifiant une attention particulière [7].

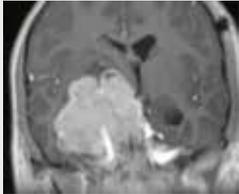
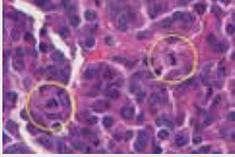
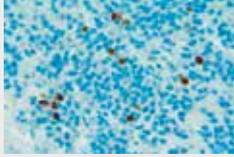
Invasion		Prolifération		
Sinus caverneux (Knosp > 3) Sinus sphénoïde		Mitose > 2	Ki67 > 3%	p53 +
				
Non	Oui	0 ou 1 marqueur		2 ou 3 marqueurs
1	2	A		B

Figure 2. Classification clinicopathologique des tumeurs hypophysaires (adaptée de Trouillas et al [22]).

Marqueurs de prolifération: Ki67 et mitoses

Le nombre de mitoses et les atypies cellulaires ne permettent pas de prédire à elles seules le pronostic tumoral. La valeur prédictive du comportement tumoral de l'index Ki67 est aussi controversée. De nombreuses revues soulignent l'absence de consistance quant à sa valeur prédictive [19, 20].

Étudié seul, ce facteur a donc des limites, ce qui encourage à l'utiliser au sein d'une classification prenant en compte l'association d'autres paramètres.

Expression de la p53

La surexpression de la p53 a été décrite dans quelques adénomes et carcinomes hypophysaires, suggérant son potentiel rôle pronostique. Dans une série de 77 adénomes, l'expression de la p53 était retrouvée dans 15% des tumeurs invasives, dans 100% des carcinomes hypophysaires et absente dans les tumeurs non invasives [21]. Toutefois, l'analyse de l'expression de la p53 est techniquement difficile et d'interprétation variable en fonction des pathologistes, ce qui explique sa faible utilisation en routine. Une expression nucléaire faible étant fréquente, il est maintenant admis que seul un fort signal nucléaire doit être considéré comme positif [22].

Vers une nouvelle classification clinicopathologique des tumeurs hypophysaires

L'invasion tumorale étant le facteur pronostique principal, nous avons voulu le combiner aux marqueurs pathologiques afin de proposer une classification en 5 grades en fonction de l'invasion et de la prolifération analysée par la combinaison des 3 facteurs que sont le nombre de mitoses, l'index Ki67 et l'expression de la p53 (Figure 2).

La valeur pronostique de cette classification a été prouvée par une étude cas témoins de 410 patients avec 8 ans de suivi post-opératoire. Les tumeurs de grade 2b sont associées à un risque de progression et de récurrence 12 fois plus élevé que les tumeurs de grade 1a [22].

Marqueurs théranostiques des tumeurs hypophysaires

Les marqueurs théranostiques sont des marqueurs qui permettent d'identifier les patients qui ont le plus de chance de répondre à un traitement. Dans le cadre des tumeurs hypophysaires, deux options thérapeutiques peuvent bénéficier de cette approche « en routine »: le traitement par analogues de la somatostatine et le traitement par un agent alkylant (le témozolomide). Il est important

de souligner que l'évaluation de la valeur pronostique de ces marqueurs est dépendante de la définition de ce que l'on considère comme une réponse (hormonale ou tumorale).

Prédiction de la réponse aux analogues de la somatostatine

Les analogues de la somatostatine exercent leur effet anti-sécrétoire et anti-tumoral sur les cellules antéhypophysaires par l'intermédiaire de leurs récepteurs. Les récepteurs de la somatostatine (SSTR) sont constitués de cinq sous-types (SSTR1 à SSTR5). Dans l'hypophyse humaine, SSTR1, 2, et 5 sont les récepteurs les plus fréquemment exprimés. Les analogues de la somatostatine de première génération (lanréotide et octréotide) agissent par l'intermédiaire de SSTR2 et ont l'AMM pour le traitement des adénomes somatotropes et thyrotropes. Pour l'heure, un seul analogue de deuxième génération de la somatostatine, ayant une affinité plus large avec les récepteurs SSTR1, 2, 3 et 5 est disponible (pasiréotide) pour le traitement des adénomes corticotropes et adénomes somatotropes résistants aux analogues de première génération [23-25]. Bien que SSTR2 soit exprimé dans certains adénomes gonadotropes, il n'existe

pas d'étude clinique démontrant l'efficacité des analogues de la somatostatine pour le traitement de ces adénomes. L'essentiel des données de la littérature concernant la relation entre l'expression des SSTRs et la réponse aux traitements repose sur l'évaluation de la réponse aux analogues de la somatostatine dans l'acromégalie. Les études cliniques récentes soulignent que les analogues de la somatostatine de première génération ne normalisent l'hypersecretion de GH que dans 30 à 45 % des adénomes somatotropes [26-28]. Les premières études de faibles effectifs reposant sur l'expression de l'ARNm des SSTRs, ont permis de montrer qu'il existait une corrélation positive entre l'expression de ces récepteurs et la sensibilité au traitement [29]. Le développement de nouveaux anticorps anti-SSTR2 et 5 permet une meilleure quantification de l'expression de ces récepteurs [15, 30] (Figure 3 A,B) et ainsi une évaluation reproductible de la corrélation clinique.

Une seule étude évaluant la réponse au pasiréotide en fonction de l'expression des SSTRs dans les adénomes somatotropes est disponible à ce jour. Cette étude confirme que les adénomes résistants aux analogues de première génération avaient une faible expression de SSTR2 et que seuls les adénomes ayant une expression forte de SSTR5 présentent une réponse favorable au pasiréotide [31].

Bien que l'étude de l'expression des SSTRs soit maintenant plus aisée, elle reste coûteuse. Une évaluation indirecte de cette expression et de la réponse aux analogues de la somatostatine pourrait être obtenue en évaluant la granulation tumorale à partir d'une étude immunohistochimique de la cytokératine (Figure 3 C, D). Ainsi, les adénomes faiblement granulaires (SG) expriment moins SSTR2 [15] et sont moins sensibles que les adénomes richement granulaire (DG) [32-34].

Cette évaluation de la granulation et donc de l'expression pourrait même être suspectée dès l'étude des séquences T2 de l'IRM hypophysaire. Ainsi les adénomes en hyposignal T2 seraient plus sensibles aux analogues de la somatostatine [35], et cela pourrait être lié à la densité granulaire asso-

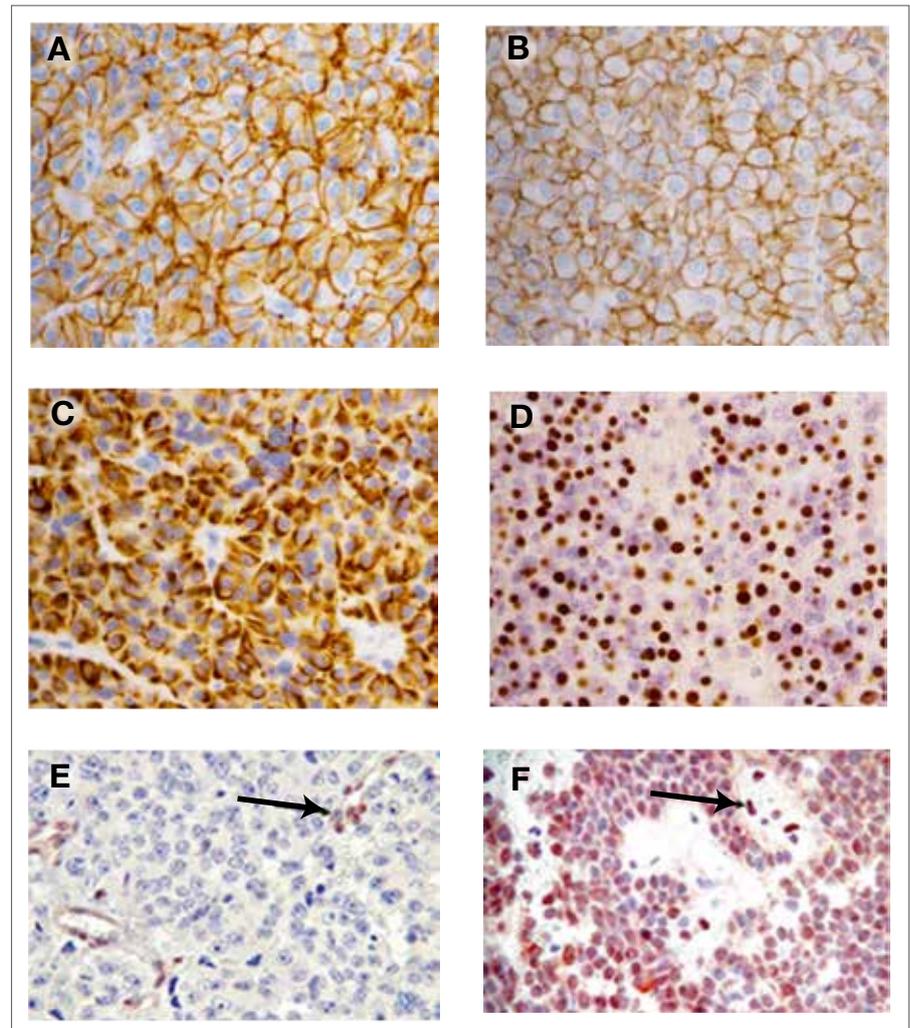


Figure 3. Marqueurs théranostiques : Adénome somatotrope, Immunomarquage SSTR2 et SSTR5. (A) Expression forte (>75%) SSTR2. (B) Expression forte (>75%) SSTR5. Immunomarquage CK 18. (C) Granulations denses. (D) Granulations faibles. Immunomarquage MGMT. (E) Absence d'expression en dehors des cellules endothéliales qui représentent un contrôle positif interne. (F) Forte expression de MGMT dans environ 100% des cellules tumorales. MGMT : O6-méthylguanine-DNA methyl-transferase; SSTR : Récepteurs de la somatostatine.

ciée à ce signal IRM [36]. L'impact clinique doit être pondéré par le fait que près de 30 % des adénomes somatotropes ont un signal intermédiaire ou non quantifiable (adénomes kystiques) rendant toute prédiction de réponse impossible. De plus ces données sont récentes et restent à confirmer.

Temozolomide et expression de l'O6-méthylguanine-DNA methyl-transferase (MGMT)

Le témozolomide (TMZ) est un agent alkylant utilisé dans les chimiothérapies des glioblastomes [37]. Depuis 2006, de

nombreux cas cliniques et de petites séries cliniques ont démontré l'efficacité d'un traitement par témozolomide chez environ 40 % des cas [38]. Dans cette indication, l'identification de marqueurs pronostiques de la réponse thérapeutique serait très utile afin de sélectionner les patients présentant une forte chance de répondre à cette chimiothérapie dont les effets secondaires ne peuvent pas être négligés. Dans le cadre des glioblastomes, il a été montré que l'étude de la méthylation du promoteur de la MGMT pourrait prédire l'expression de la MGMT et la réponse au témozolomide.

Une forte expression de MGMT et donc une absence de méthylation du promoteur serait associée à une résistance au traitement.

Certaines études suggèrent que l'expression de la MGMT (Figure 3 E, F) pourrait être également un marqueur prédictif de la réponse au traitement dans le cadre des tumeurs hypophysaires [39-41]. Toutefois, cela n'a pas été confirmé par l'ensemble des études, et l'étude de la MGMT ne doit donc pas être un critère unique permettant d'initier le traitement [42] ce d'autant plus qu'il existe également une grande variabilité interobservateurs [43].

L'étude de la méthylation du promoteur de la MGMT n'a pas permis de mettre en évidence une corrélation entre la méthylation et l'expression de la MGMT par immunohistochimie. La méthylation n'est pas non plus corrélée à la réponse au traitement par témozolomide. La régulation de l'expression de la MGMT ne dépend donc pas uniquement de la méthylation de son promoteur, et la réponse au traitement par témozolomide n'est pas uniquement dictée par le niveau d'expression de la MGMT.

D'autres marqueurs pronostiques, notamment MSH6 (*mutShomolog 6*, protéine impliquée dans la machinerie de réparation de l'ADN) [44], ont été proposés mais les études restent limitées. Les résultats suggérant qu'une perte d'expression serait associée à une résistance au traitement n'ont pas été confirmés par d'autres révélant que MSH6 était exprimé dans la majorité des tumeurs hypophysaires traitées, sans différence en fonction de leur réponse au témozolomide [41].

Conclusion

Pris séparément, les signes cliniques, les taux hormonaux, les données radiologiques et anatomopathologiques sont incapables de prédire le comportement tumoral et la réponse aux traitements. La classification tumorale prenant en compte l'invasion radiologique et les marqueurs anatomopathologiques est une première étape dans la personnalisation du traitement de chaque patient. Le développement et l'étude de nouveaux marqueurs théranostiques nous permettront d'optimiser cette prise

en charge dans le futur en proposant une thérapeutique plus intensive et un meilleur suivi aux patients ayant un plus mauvais pronostic, et au contraire un suivi allégé en cas de pronostic favorable.

A. Vasiljevic, J. Beauvy, M. Lapoirie, H. Lasolle, G. Raverot
gerald.raverot@chu-lyon.fr

RÉFÉRENCES

- Aflorei, E.D, Korbonits M. Epidemiology and etio-pathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2014; 117:379-94.
- Di Ieva A, Davidson JM, Syro LV, et al. Crooke's cell tumors of the pituitary. *Neurosurgery* 2015; 76:616-22.
- DeLellis RA. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 2004, Lyon; [Great Britain]: IARC Press.
- Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*, 1993; 33:610-17; discussion 617-18.
- Micko AS, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg* 2015; 122:803-11.
- Cortet-Rudelli C, Bonneville JF, Borson-Chazot F, et al. Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76:228-38.
- Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Management of endocrine disease: clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol* 2014; 170:R121-32.
- Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, et al. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. *J Neurosurg* 2011; 114:336-44.
- Del Basso De Caro M, Solari D, Pagliuca F, et al. Atypical pituitary adenomas: clinical characteristics and role of ki-67 and p53 in prognostic and therapeutic evaluation. A series of 50 patients. *Neurosurg Rev* 2016; May 23.
- Chiloiro S, Doglietto F, Trapasso B, et al. Typical and atypical pituitary adenomas: a single-center analysis of outcome and prognosis. *Neuroendocrinology* 2015; 101:143-50.
- Miermeister CP, Petersenn S, Buchfelder M, et al. Histological criteria for atypical pituitary adenomas - data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications. *Acta Neuropathol Commun* 2015; 3:50.
- Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, et al. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol*, 2007; 156:203-16.
- Yildirim AE, Divanlioglu D, Nacar OA, et al. Incidence, hormonal distribution and postoperative follow up of atypical pituitary adenomas. *Turk Neurosurg* 2013; 23:226-31.
- Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery* 2006. 59:341-53; discussion 341-53.

- Chinezu L, Vasiljevic A, Jouanneau E, et al. Expression of somatostatin receptors, SSTR2A and SSTR5, in 108 endocrine pituitary tumors using immunohistochemical detection with new specific monoclonal antibodies. *Hum Pathol* 2014; 45:71-7.
- Raverot G, Assié G, Cotton F, et al. Biological and radiological exploration and management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76:201-209.
- Raverot G, Wierinckx A, Jouanneau E, et al. Clinical, hormonal and molecular characterization of pituitary ACTH adenomas without (silent corticotroph adenomas) and with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:35-43.
- Jahangiri A, Wagner JR, Pekmezci M, et al. A Comprehensive Long-Term Retrospective Analysis of Silent Corticotrophic Adenomas versus Hormone-Negative Adenomas. *Neurosurgery* 2013; Mar 5.
- Salehi F, Agur A, Scheithauer BW, et al. Ki-67 in pituitary neoplasms: a review--part I. *Neurosurgery* 2009. 65:429-37; discussion 437.
- de Aguiar PH, Aires R, Laws ER, et al. Labeling index in pituitary adenomas evaluated by means of MIB-1: is there a prognostic role? A critical review. *Neurol Res* 2010; 32:1060-71.
- Thapar K, Scheithauer BW, Kovacs K, et al. p53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions. *Neurosurgery* 1996; 38:765-70; discussion 770-71.
- Trouillas J, Roy P, Sturm N, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol* 2013; 126:123-35.
- Fleseriu M. Medical treatment of Cushing disease: new targets, new hope. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44:51-70.
- Öberg K, Lamberts SW. Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23:R551-R566.
- Paragliola RM, Corsello SM, Salvatori R. Somatostatin receptor ligands in acromegaly: clinical response and factors predicting resistance. *Pituitary* 2016; oct 24.
- Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1282-90.
- Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:791-99.
- Gadella MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:875-84.
- Jaquet P, Savanu A, Gunz G, et al. Human somatostatin receptor subtypes in acromegaly: distinct patterns of messenger ribonucleic acid expression and hormone suppression identify different tumoral phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:781-92.
- Fougner SL, Borota OC, Berg JP, et al. The clinical response to somatostatin analogues in acromegaly correlates to the somatostatin receptor subtype 2a protein expression of the adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:458-65.
- Iacovazzo D, Carlsen E, Lugli F, et al. Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotrophic pituitary adenomas resistant to first-generation

- somatostatin analogues: an immunohistochemical study. *Eur J Endocrinol* 2016; 174:241-50.
32. Kiseljak-Vassiliades K, Carlson NE, Borges MT, et al. Growth hormone tumor histological subtypes predict response to surgical and medical therapy. *Endocrine* 2015; 49:231-41.
33. Fougner SL, Casar-orota O, Heck A, et al. Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76:96-102.
34. Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, et al. Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience. *Pituitary* 2013; 16:490-98.
35. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23: 871-81.
36. Heck A, Emblem KE, Casar-Borota O, et al. Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Endocrine* 2016; 52:333-43.
37. Wick W, Weller M, van den Bent M, et al. MGMT testing--the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nat Rev Neurol* 2014; 10:372-85.
38. Raverot G, Castinetti F, Jouanneau E, et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 769-75.
39. McCormack AI, McDonald KL, Gill AJ, et al. Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:226-33.
40. Kovacs K, Scheithauer BW, Lombardero M, et al. MGMT immunorexpression predicts responsiveness of pituitary tumors to temozolomide therapy. *Acta Neuropathol* 2008; 115:261-62.
41. Bengtsson D, Schroder HD, Andersen M, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:1689-98.
42. Raverot G, Sturm N, de Fraipont F, et al. Temozolomide Treatment in Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas: A French Multicenter Experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4592-99.
43. Bush ZM, Longtine JA, Cunningham T, et al. Temozolomide treatment for aggressive pituitary tumors: correlation of clinical outcome with O(6)-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation and expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:E280-90.
44. Hirohata T, Asano K, Ogawa Y, et al. DNA mismatch repair protein (MSH6) correlated with the responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: the national cooperative study by the Japan Society for Hypothalamic and Pituitary Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1130-36.

Les craniopharyngiomes de l'enfant : stratégie de prise en charge

Stéphanie Puget¹, Kevin Beccaria¹, Claire Alapetite², Dulanjalee Kariyawasam³, Michel Polak³, Delphine Zenaty⁴, Raphael Calmon⁵, Christian Sainte-Rose¹

¹ Hôpital Necker, Département de Neurochirurgie Pédiatrique, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité

² Médecin de centre, Institut Curie, Département de Radiothérapie

³ Hôpital Necker, Département d'Endocrinologie Pédiatrique, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité

⁴ Hôpital Robert Debré, Département d'Endocrinologie Pédiatrique

⁵ Hôpital Necker, Département de Radiologie Pédiatrique, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité

Mots clés : craniopharyngiome, pédiatrie, hypothalamus, protonthérapie, qualité de vie

La prise en charge des craniopharyngiomes de l'enfant est multidisciplinaire, de moins en moins controversée, mais reste un défi chirurgical. Pendant de nombreuses décennies, les neurochirurgiens considéraient que l'exérèse complète de cette lésion histologiquement bénigne était la meilleure option, mais un taux de récurrence proche de 50% et l'apparition de séquelles incompatibles avec une bonne qualité de vie pour certains d'entre eux ont modifié cette stratégie vers une approche moins agressive, dans le but de limiter les séquelles hypothalamiques.

Une tumeur pas si « bénigne »

Les craniopharyngiomes de l'enfant sont des tumeurs rares embryonnaires histologiquement bénignes dont l'incidence en France est d'environ 20-25 cas par an, avec un âge médian de 6 ans. Elles se développent à partir de reliquats de la poche de Rathke, dans l'axe hypothalamo-hypophysaire. Leur diagnostic est souvent fait tardivement [1] après l'apparition du premier signe qui n'est pas toujours reconnu : un ralentissement de la croissance [2]. Les signes les plus fréquents amenant à consulter sont constitués par une triade comportant (1) des signes en rapport avec une hypertension intracrânienne due à une hydrocéphalie (céphalées, nausées/vomissements, macrocrairie chez le plus petit), (2) des signes visuels (amputation du champ visuel, baisse d'acuité), pouvant passer inaperçus chez l'enfant et (3) une dysfonction hypothalamo-hypophysaire

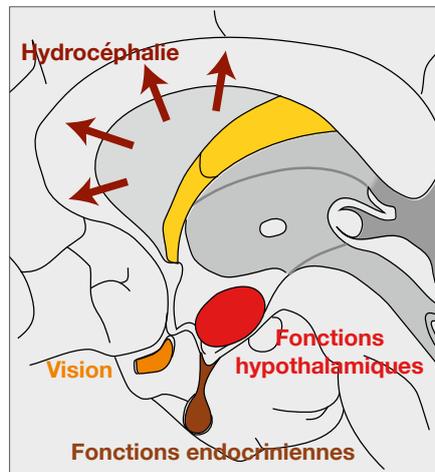


Figure 1. Vue schématique de la région hypothalamo-hypophysaire et du 3^{ème} ventricule (vue sagittale médiane), et signes cliniques en rapport avec un craniopharyngiome.

(déficit endocrinien, surpoids, hyperphagie...) [3]. Ces signes sont en rapport avec la localisation du craniopharyngiome dans un environnement anatomique riche (Figure 1).

La prise en charge d'un craniopharyngiome de l'enfant est par conséquent multidisciplinaire (neurochirurgien, endocrinologue, ophtalmologue, éventuellement radiothérapeute) et à vie. D'autres difficultés sont à souligner, comme les troubles des apprentissages et des troubles psychologiques avec une anxiété accrue et une perte de l'estime de soi nécessitant un suivi spécialisé adapté [4]. Il est ainsi important d'évaluer l'enfant au niveau scolaire et neuropsychologique, si possible au moment du diagnostic et durant son

suivi. Au diagnostic, il est idéal de pouvoir faire une évaluation la plus complète possible du statut visuel (fond d'œil, acuité et champ visuels) et endocrinien de l'enfant et d'obtenir une IRM avec au minimum des séquences T1 et T2 fines jointives.

Les principales séquelles qui interfèrent avec la qualité de vie de l'enfant sont en rapport avec une souffrance hypothalamique qui peut être due à la tumeur elle-même et/ou à son traitement, en particulier chirurgical [5-7]. Le syndrome hypothalamique associe essentiellement une obésité, une perte de la satiété, une perturbation des rythmes circadiens, des déficits endocriniens, des troubles du comportement et de la mémoire qui conduisent à une perte indéniable de la qualité de vie et à une réduction de l'espérance de vie [2, 5-9].

La stratégie de prise en charge (Figure 2)

Partout dans le monde et jusqu'à la fin des années 90, les neurochirurgiens recommandaient une exérèse totale de cette tumeur histologiquement bénigne, car on supposait que son exérèse chirurgicale complète devait permettre, en théorie, d'en obtenir la guérison. Cependant, la morbidité parfois incompatible avec une qualité de vie normale et le taux de récurrences malgré l'absence de reliquat évident [10-14] ont fait prendre conscience que dans certains cas l'exérèse complète pouvait entraîner des dommages hypothalamiques inacceptables [5, 15, 16].

A présent, la prise en charge optimale de ces enfants atteints de craniopharyngiome

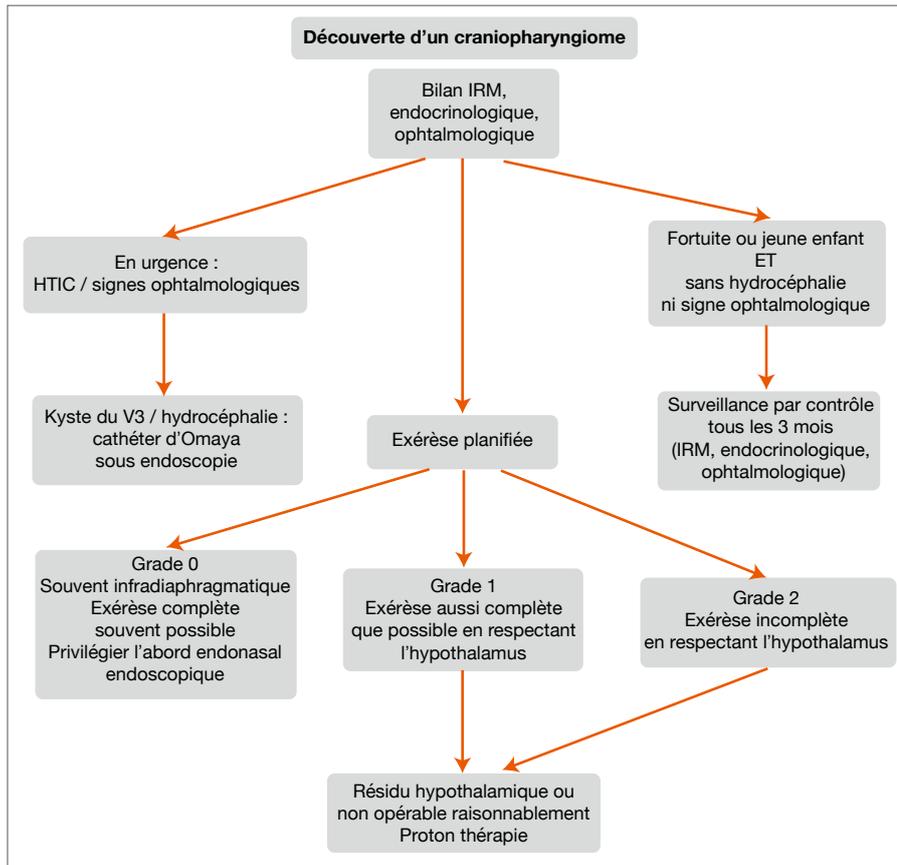


Figure 2. Algorithme de la stratégie de traitement dans les craniopharyngiomes pédiatriques.

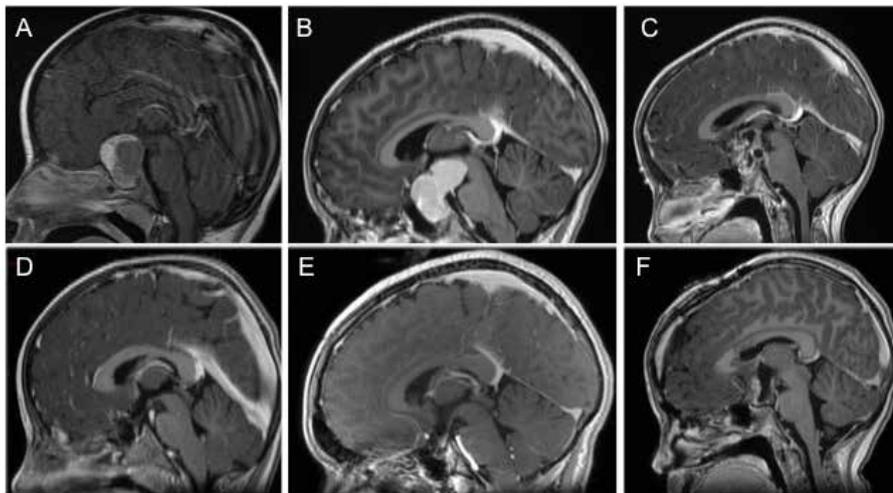


Figure 3. Grading pré-opératoire basé sur l'envahissement hypothalamique : (A) grade 0, (B) grade 1, (C) grade 2. Imagerie post-opératoire d'un craniopharyngiome grade 0 opéré par voie endonasale endoscopique (D), d'un grade 1 (E) et d'un grade 2 (F) après résection incomplète respectant l'hypothalamus.

comporte une stratégie multimodale par une combinaison de chirurgie(s) et parfois de radiothérapie, dont le but est de contrôler la maladie et de limiter la morbidité [17].

Au début des années 2000, l'équipe de neurochirurgie de l'hôpital Necker a proposé une classification de l'envahissement hypothalamique basée sur l'IRM préopé-

ratoire qui, associé aux données cliniques, guide le neurochirurgien pour la prise en charge du craniopharyngiome, dans le but de respecter l'hypothalamus [5, 17, 18] (Figure 3). L'évolution des techniques comme la neuronavigation, l'endoscopie (utilisée seule pour l'abord endonasal ou en combinaison avec le microscope pour les approches par le crâne) ainsi que l'imagerie per-opératoire (échographie, IRM per-opératoire) peuvent aider le neurochirurgien à faire une exérèse la plus complète possible tout en respectant l'hypothalamus. Il est reconnu que la rareté de ces tumeurs fait qu'elles doivent être prises en charge par des équipes spécialisées, offrant de meilleures chances à l'enfant [5, 19].

La stratégie doit donc prendre en compte (1) le degré d'urgence neurochirurgicale (2) l'âge de l'enfant [20] et (3) le degré d'envahissement hypothalamique estimé sur l'IRM pré-opératoire (grades 0, 1 et 2) [5]. A noter que nous recommandons d'être le moins invasifs possible si la découverte du craniopharyngiome est « fortuite » sans signe visuel, sans hydrocéphalie et *a fortiori* chez les plus jeunes enfants. On peut en effet raisonnablement surseoir à la chirurgie et à la radiothérapie dans ce cas, à condition de mettre en place un suivi clinique et radiologique rapproché (tous les 3 mois environ).

La prise en charge en urgence

Le diagnostic est parfois fait sur des signes d'hypertension intracrânienne menaçants et/ou des signes visuels. Dans ces cas, un geste de décompression neurochirurgicale en urgence est requis. Les signes cliniques sont le plus souvent en rapport avec un kyste de craniopharyngiome développé dans le 3^{ème} ventricule, venant obstruer les foramen de Monroe à l'origine d'une hydrocéphalie (Figure 4A). La mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale doit absolument être évitée (risque de dysfonction mais surtout d'hyperdrainage qui peut rendre un geste neurochirurgical d'approche transcalleuse quasiment impossible) et il est recommandé d'affaïsser le kyste, classiquement par la mise en place d'un réservoir d'Omayya

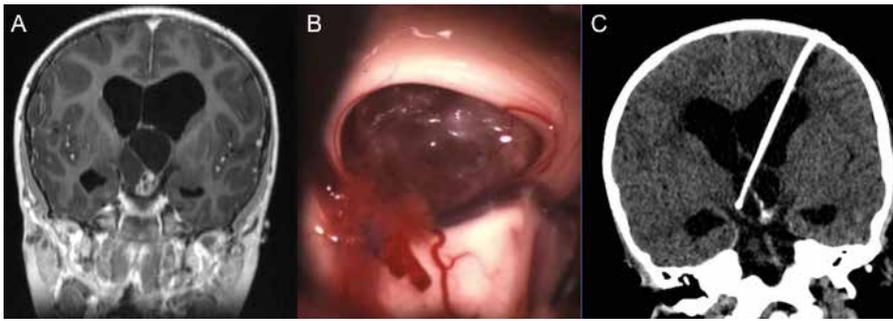


Figure 4. (A) Imagerie IRM au diagnostic d'un craniopharyngiome charnu et kystique obstruant les foramen de Monroe, à l'origine d'une hydrocéphalie. (B) Imagerie per opératoire lors d'une approche endoscopique visualisant le kyste de craniopharyngiome au niveau du foramen droit. (C) Imagerie scanner post opératoire (coupe coronale) après mise en place d'un cathéter dans le kyste permettant de rouvrir les voies d'écoulement du liquide cérébrospinal.

sous contrôle endoscopique (ou neuronavigation mais la capsule du kyste peut être épaisse et un contrôle visuel nous semble préférable) (Figure 4B et C). Il est à noter que l'affaissement du kyste peut permettre de mieux apprécier le degré d'envahissement de l'hypothalamus par le craniopharyngiome sur l'IRM post-opératoire [19]. Pour les formes purement kystiques qui sont rares, des équipes utilisent le cathéter pour l'injection d'agents de chimiothérapie ou de radiothérapie intra-kystiques (Yttrium-90, Phosphore-32, Rhénium ou Bleomycine), après un test de perméabilité car certains de ces agents peuvent être très toxiques en cas de fuite. Leur efficacité est controversée et aucune étude randomisée n'a, jusqu'à présent, montré leur supériorité par rapport à une simple ponction-aspiration [21, 22].

La chirurgie basée sur l'envahissement hypothalamique

Après un éventuel geste fait en urgence, le neurochirurgien va planifier le geste chirurgical en fonction (1) du degré d'envahissement hypothalamique (grades IRM 0,1 ou 2) (2) de la localisation du craniopharyngiome et de l'identification de repères importants pour le choix de la voie d'abord. Ceux-ci sont l'emplacement du diaphragme sellaire, la longueur des nerfs optiques et la localisation de l'artère communicante antérieure quasiment toujours contre le chiasma, la localisation des structures hypothalamiques (guidée par la forme du plancher du 3^{ème} ventricule et le déplacement des corps mamillaires), la

taille des ventricules et la présence éventuelle d'un septum pellucidum.

- **Craniopharyngiome Grade 0 préopératoire** : il s'agit des formes de craniopharyngiomes développées à distance de l'hypothalamus, le plus souvent un craniopharyngiome développé dans la selle turcique, en restant sous le diaphragme sellaire (parfois repoussé en supra sellaire). Dans ce cas, une voie endonasale endoscopique est idéale et l'âge pédiatrique n'est pas une limite à cette technique [23]. On peut être amené à utiliser les outils de neuronavigation pour se repérer, en particulier si le sinus sphénoïdal n'est pas pneumatifié. Une résection complète est possible sans risque hypothalamique, en essayant de préserver la tige pituitaire si celle-ci est identifiable.
- **Craniopharyngiome de grade 1 préopératoire** : il s'agit des formes de craniopharyngiomes qui viennent au contact de l'hypothalamus, ce dernier restant toujours identifiable. Celui-ci est déplacé ou comprimé par la tumeur. Dans certains cas, et selon l'habitude du chirurgien, une voie endonasale endoscopique peut être utilisée mais si le diaphragme sellaire est ouvert (par la tumeur ou le chirurgien), il faudra alors se méfier des adhérences aux artères perforantes et du risque de fuite post-opératoire de LCS par les voies nasales. Dans les autres cas, on optera pour une voie ptériorale ou sous fron-

taile bilatérale. Dans ce cas également une résection complète est possible, mais va dépendre des constatations peropératoires, et on essaiera toujours de préserver la tige pituitaire si celle-ci est identifiable.

- **Craniopharyngiome de grade 2 préopératoire** : il s'agit des formes de craniopharyngiomes qui envahissent /naissent de l'hypothalamus, souvent charnues et multi-kystiques et étendues dans le troisième ventricule.

Selon le déplacement des corps mamillaires on choisira une voie transcalleuse, ptériorale ou sous frontale bilatérale. On est parfois amené à combiner les voies d'abord au prix de plusieurs chirurgies, le but étant, dans ce cas, de ne pas enlever tout le craniopharyngiome et de respecter l'hypothalamus. Dans notre expérience, environ la moitié des craniopharyngiomes de l'enfant sont développés dans l'hypothalamus. Pour les mêmes raisons que citées plus haut, une voie endonasale n'a pas notre préférence dans cette forme de craniopharyngiome.

Cliniquement, nous avons remarqué que chez ces enfants avec un craniopharyngiome de grade 2, on note toujours un aspect de cellulite au niveau de l'abdomen au diagnostic et parfois déjà une augmentation de l'appétit. Même si les structures hypothalamiques sont préservées chirurgicalement, ces patients sont le plus à même de prendre du poids en post-opératoire et les parents ainsi que l'enfant doivent être bien conscients qu'il faudra faire très attention à suivre une hygiène de vie assez stricte, tout au moins la première année post opératoire (car la prise de poids et la sensation de faim diminuent ensuite dans la majorité des cas), combinant une activité physique régulière et un suivi diététique.

Traitement complémentaire et suivi

En cas de craniopharyngiome résiduel, on s'expose à un risque de reprise évolutive mais son incidence et son délai sont très

variables d'un enfant à l'autre et pour un même patient. De plus, aucune donnée ne permet à l'heure actuelle de l'anticiper (absence de facteurs pronostiques liés à l'âge et marqueurs biologiques d'agressivité). On discutera alors en réunion multidisciplinaire d'une décision de simple surveillance par IRM ou de l'indication d'une radiothérapie complémentaire et du moment où celle-ci doit être mise en œuvre. Chez l'enfant et dans ce type de pathologie, la protonthérapie est la technique de radiothérapie de choix, épargnant le mieux les tissus fonctionnels alentour. Il est important de savoir que la présence d'une composante kystique du craniopharyngiome est considérée dans notre équipe comme une « contre-indication » à la radiothérapie car le kyste répond mal initialement aux rayons et peut dans un premier temps progresser, parfois rapidement [24]. Cela entraînera parfois la nécessité d'un nouveau geste chirurgical qui retardera/interrompra le traitement.

En cas de résidu charnu volontairement laissé en place dans l'hypothalamus, la radiothérapie sera le plus souvent, chez l'enfant de plus de 5 ans, débutée dans les 2 mois après l'intervention. Chez les plus petits et en cas de résidu, on essaiera de « gagner du temps » et de surseoir à la radiothérapie quelques années. Chaque décision est prise au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en prenant en compte (1) l'âge de l'enfant et son statut endocrinien (2) le grade d'envahissement hypothalamique (3) la présence d'un résidu et son caractère charnu/kystique/opérable sans dommage hypothalamique. Cette approche conservatrice des structures hypothalamiques basée sur une stratégie guidée par l'envahissement estimée sur l'IRM préopératoire a montré dans une de nos études des résultats très encourageants avec une diminution de la prise de poids et des déficits endocriniens et un bon contrôle tumoral [2].

Le suivi par IRM, bilan visuel et endocrinien est recommandé tous les 3 à 4 mois les 2 premières années, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis une fois par an. Cela est bien sûr à adapter au caractère complet ou non de la chirurgie mais il faut bien

avoir conscience qu'une exérèse complète ne met pas à l'abri d'une récurrence, parfois plusieurs années après le diagnostic. Dans notre série d'enfants traités par chirurgie et protonthérapie, la récurrence médiane était de 44 mois.

Conclusion

Les craniopharyngiomes de l'enfant sont des tumeurs rares et devraient être discutés au cas par cas par des équipes multidisciplinaires spécialisées. Leur prise en charge optimale actuelle est basée sur le respect des structures hypothalamiques pour donner à l'enfant la meilleure qualité de vie possible. Leur traitement repose sur la chirurgie (respectant l'hypothalamus), parfois en plusieurs temps en association avec une protonthérapie s'il existe un résidu non opérable raisonnablement (multiples récurrences, accollement aux vaisseaux, envahissement hypothalamique). Pour les plus jeunes (moins de 5 ans) n'ayant pas d'atteinte visuelle et sans signe d'hypertension intracrânienne, on discutera de surseoir à la radiothérapie si celle-ci est indiquée, et de suivre régulièrement l'enfant par des IRM trimestrielles, afin de gagner du temps, toujours dans le souci de limiter la morbidité des traitements et de lui assurer la meilleure qualité de vie possible.

S. Puget, K. Beccaria, C. Alapetite, D. Kariyawasam, M. Polak, D. Zenaty, R. Calmon, Ch. Sainte-Rose
stephanie.puget@gmail.com

RÉFÉRENCES

- Müller HL, Emser A, Faldum A, et al. Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3298-305.
- Elowe-Gruau E, Beltrand J, Brauner R, et al. Childhood craniopharyngioma: hypothalamus-sparing surgery decreases the risk of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2376-82.
- Sklar CA Craniopharyngioma: endocrine abnormalities at presentation. *Pediatr Neurosurg* 1994; 21 (Suppl 1):18.
- Laffond C, Dellatolas G, Alapetite C, et al. Quality-of-life, mood and executive functioning after childhood craniopharyngioma treated with surgery and proton beam therapy. *Brain Inj* 2012; 26:270-81.
- Puget S et al. Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree

of hypothalamic involvement. *J Neurosurg* 2007; 106:3-12.

- Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, et al. Survival, hypothalamic obesity, and neuropsychological/psychosocial status after childhood-onset craniopharyngioma: newly reported long-term outcomes. *Neuro Oncol* 2015; 17:1029-38.
- Muller HL. Increased daytime sleepiness in patients with childhood craniopharyngioma and hypothalamic tumor involvement: review of the literature and perspectives. *Int J Endocrinol* 2010; 2010:519607.
- Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:397-409.
- Hoffmann A, Postma FP, Sterkenburg AS, et al. Eating behavior, weight problems and eating disorders in 101 long-term survivors of childhood-onset craniopharyngioma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28:35-43.
- Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, et al. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 1992; 76:47-52.
- Choux M & Lena G. Bases of surgical management of craniopharyngioma in children [proceedings]. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1979; 28:348.
- Pierre-Kahn A, Brauner R, Renier D, et al. [Treatment of craniopharyngiomas in children. Retrospective analysis of 50 cases]. *Arch Fr Pediatr* 1988; 45:163-67.
- Yasargil MG, Curcic M, Kis M, et al. Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg* 1990; 73:3-11.
- Zuccaro G. Radical resection of craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2005; 21:679-90.
- DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R. Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child* 1996; 75:108-14.
- Müller HL, Bruhnken G, Emser A, et al. Longitudinal study on quality of life in 102 survivors of childhood craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2005; 21:975-80.
- Puget S. Treatment strategies in childhood craniopharyngioma. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3:64.
- Sainte-Rose C, Puget S, Wray A, et al. Craniopharyngioma: the pendulum of surgical management. *Childs Nerv Syst* 2005; 21:691-95.
- Mallucci C, Pizer B, Blair J, et al. Management of craniopharyngioma: the Liverpool experience following the introduction of the CCLG guidelines. Introducing a new risk assessment grading system. *Childs Nerv Syst* 2012; 28:1181-92.
- Müller HL. Childhood craniopharyngioma: treatment strategies and outcomes. *Expert Rev Neurother* 2014; 14:18797.
- Bartels U, Laperriere N, Bouffet E, Drake J. Intracystic therapies for cystic craniopharyngioma in childhood. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3:39.
- Dastoli PA, Nicácio JM, Silva NS, et al. Cystic craniopharyngioma: intratumoral chemotherapy with alpha interferon. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69:50-55.
- Ali ZS, Lang SS, Kamat AR, et al. Suprasellar pediatric craniopharyngioma resection via endonasal endoscopic approach. *Childs Nerv Syst* 2013; 29:2065-70.
- Laminman K, Wong KK, Tamrazi B, et al. A quantitative analysis of craniopharyngioma cyst expansion during and after radiation therapy and surgical implications. *Neurosurg Focus* 2016; 41:E15.

ATELIER

Le dosage des stéroïdes par spectrométrie de masse en tandem : une avancée majeure pour le diagnostic des endocrinopathies

Najiba Lahlou¹, Lionel Groussin²

Service d'Hormonologie - Métabolisme¹ et Service d'Endocrinologie², Hôpital Cochin
Hôpitaux Universitaires Paris Centre
Université Paris Descartes - Paris

Mots clés : chromatographie liquide, urine, sérum, salive, cheveu

La spectrométrie de masse en tandem (Mass Spectrometer / Mass Spectrometer) comporte une chromatographie liquide à haute performance (LC), puis une sélection séquentielle des molécules ionisées par un premier spectromètre quadripole, puis une sélection des ions fils produits dans la cellule de collision par un deuxième quadripole. Cette technologie s'installe maintenant dans les laboratoires de biologie médicale sous le sigle LC-MS/MS. Les hormones stéroïdes en sont une cible privilégiée car les immuno-essais directs sur automate sont toujours affectés d'un certain degré de réaction croisée entre molécules de formes voisines, induisant une majoration de leurs taux réels.

Les hormones stéroïdes

Ce sont des molécules formées essentiellement dans les gonades et les surrénales à partir du cholestérol et constituées uniquement de carbone, hydrogène et oxygène. Elles ne sont pas naturellement antigéniques. La première étape est la conversion du cholestérol en prégnénolone dans les mitochondries, les étapes suivantes ont lieu dans les microsomes. Ce sont de petites molécules classées en trois familles selon le nombre d'atomes de carbone (Figure 1):

- les stéroïdes œstrogéniques à 18 atomes de carbone, dont le plus léger, l'estrone, a une masse de 270 daltons ;

- les stéroïdes androgéniques à 19 atomes de carbone, dont les plus lourds, déshydroépiandrosterone et testostérone, ont une masse de 288 daltons ;
- les minéralo- et gluco-corticoïdes et leurs précurseurs, à 21 atomes de carbone, d'origine exclusivement surrénalienne, dont le plus lourd, le cortisol, a une masse de 362 daltons.

De nombreux stéroïdes synthétiques sont aussi utilisés en thérapeutique, ou comme agents dopants, certains pouvant comporter un atome de fluor comme la fludrocortisone. Comme on le verra plus loin, la faible masse des stéroïdes les exclut des dosages immunologiques dits « sandwich », mais les rend tout à fait appropriés aux dosages par spectrométrie de masse.

Dosage des stéroïdes par immuno-essai

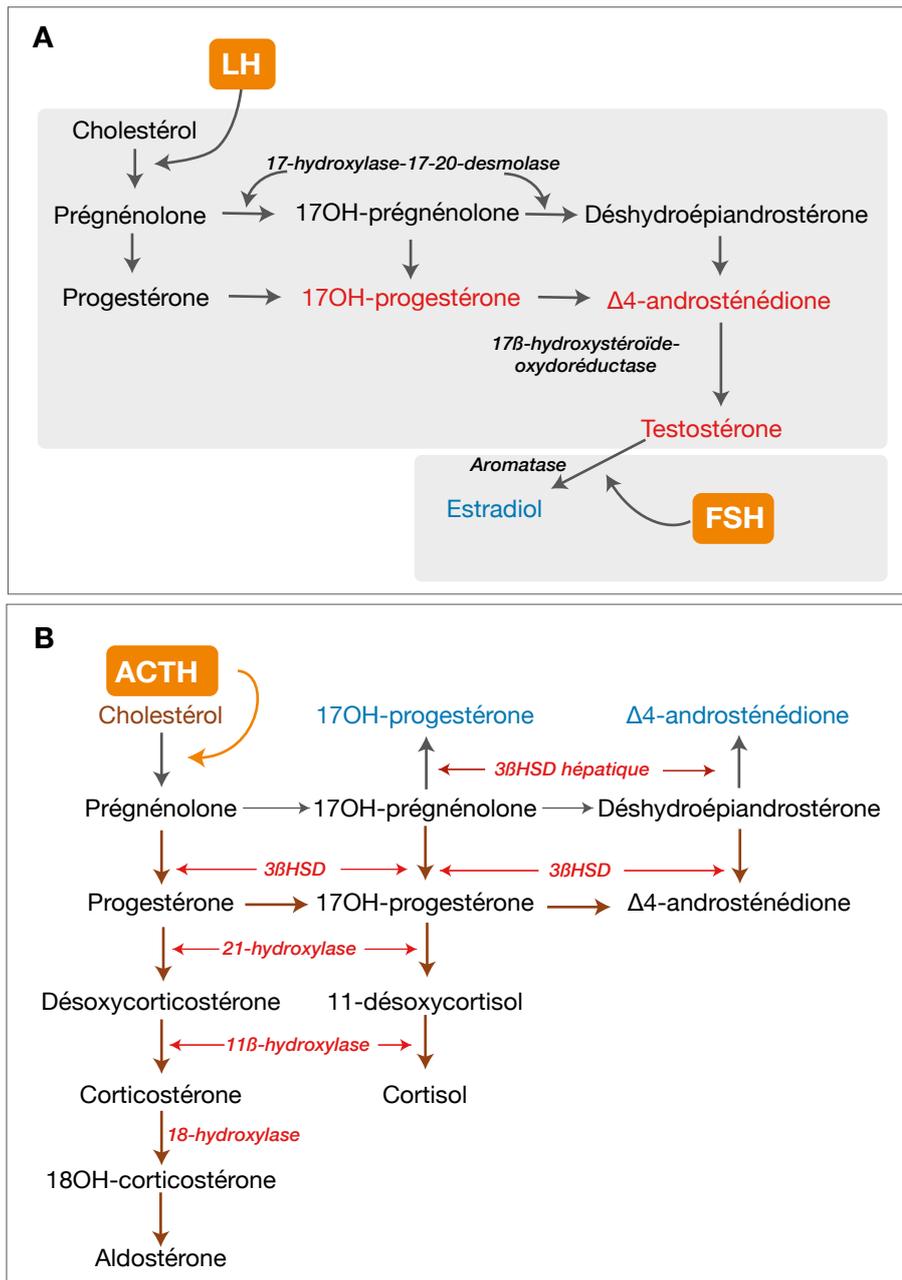
Les immuno-essais reposent sur la reconnaissance d'un épitope donné d'une chaîne peptidique par un anticorps. Dans les années 1950, Solomon Berson et Rosalyn Yalow (Prix Nobel 1977), étudiant la liaison de l'insuline marquée à l'iode 131 par des sérums de diabétiques traités par l'insuline bovine, observèrent qu'un volume donné de sérum fixait une quantité donnée de radioactivité et que cette radioactivité pouvait être déplacée par de l'insuline froide. Il existait une relation inverse, mais non linéaire, entre la quantité de radioactivité liée à l'antisérum

et la quantité d'insuline froide ajoutée au milieu d'incubation. L'immuno-essai par compétition était né [1].

Immuno-essai par compétition

C'est un système de dosage dans lequel l'hormone à mesurer est mise en présence d'un anticorps ou d'un antisérum en quantité limitée. L'hormone entre en compétition avec un traceur marqué, soit par un composé radioactif, luminescent ou fluorescent, soit par une enzyme, pour se fixer sur l'un des sites disponibles de l'anticorps (Figure 2).

Longtemps, on a exclusivement utilisé, pour les immuno-essais, des antisérums polyclonaux obtenus par immunisation d'un animal contre l'antigène hormonal préparé, c'est-à-dire l'hormone elle-même, s'il s'agit d'une protéine, ou un complexe formé d'une protéine comme par exemple l'albumine d'une autre espèce animale, et d'une hormone si celle-ci n'est pas naturellement antigénique comme c'est le cas des stéroïdes et des hormones thyroïdiennes. Mais cette méthode présente deux inconvénients majeurs. D'une part, l'antisérum animal obtenu est un mélange d'anticorps d'affinités et de spécificités différentes provenant de plusieurs clones de cellules immunitaires. D'autre part, un animal ne peut fournir qu'une quantité limitée d'antisérum, même s'il s'agit d'un gros animal comme un mouton ou une chèvre. C'est la



dans le dosage immunométrique, l'analyte est mis en présence de deux anticorps différents dont chacun est spécifique d'un épitope particulier. La molécule à doser est ainsi prise en sandwich entre les deux anticorps réactifs monoclonaux (Figure 2). On peut utiliser dans ce système de grandes quantités d'anticorps, à la différence des systèmes par compétition, car l'objectif est ici de lier la plus grande quantité possible de molécules de l'analyte au couple d'anticorps.

Mais ce système a une contrainte majeure : puisque la molécule doit se lier à deux anticorps différents pour être détectée et quantifiée, elle doit avoir une taille minimale pour éviter un encombrement stérique entre les deux anticorps. Ainsi la taille des st ro ides et des petits peptides comme la TRH (3 acides aminés) ou la LHRH (10 acides aminés) ne permet pas la construction d'un sandwich entre deux anticorps, la taille requise minimale étant de l'ordre de 2000 daltons, soit près de 20 acides aminés.

La dispersion des dosages par immuno-essai

L'analyse des résultats des contrôles de qualité inter-laboratoires montre que pour un même paramètre il existe une grande dispersion entre les méthodes de dosage (Table 1). Cette dispersion résulte de la plus ou moins grande précision des techniques, mais surtout de la plus ou moins grande spécificité des anti-s ra utilisés.

Ce problème de la spécificité des anticorps est particulièrement aigu en ce qui concerne les hormones st ro ides dont les différences de structure sont ténues. Nous avons vu précédemment que l'on ne pouvait obtenir un anticorps anti-st ro ide qu'en couplant l'hormone à une protéine d'une espèce étrangère à l'animal injecté pour former l'immunogène. Or la partie du st ro ide liée à la protéine immunogène est masquée et, en quelque sorte, invisible pour le système immunitaire de l'animal injecté. Aussi une chimie élaborée est-elle indispensable pour obtenir un bon immunogène en liant le st ro ide par l'intermédiaire d'un carbone sans groupement fonctionnel, comme le carbone 7 par exemple. Ce sont

Figure 1. Schéma des st ro dog n ses gonadiques (A) et surrénaliennes (B), montrant les différentes voies de biosynthèse avec mention des enzymes impliquées à chaque étape. 3 HSD = 3 -hydroxy-st ro ide déshydrogénase.

raison pour laquelle un antisérum polyclonal n'est jamais disponible indéfiniment.

Immuno-essai « sandwich » des hormones protéiques

La technologie développée en 1975 [2] par Kohler et Milstein (Prix Nobel 1984) surmonte les deux inconvénients exposés précédemment. Après immunisation d'un animal, en général une souris, les cellules

spléniques sont fusionnées avec des cellules tumorales pour former des hybridomes capables de produire des anticorps indéfiniment. On peut sélectionner un clone particulier produisant un anticorps de caractéristiques définies en termes de spécificité et d'affinité. Cette technologie est particulièrement adaptée à la construction de systèmes dits immunom triques qui sont très gourmands en anticorps. En effet

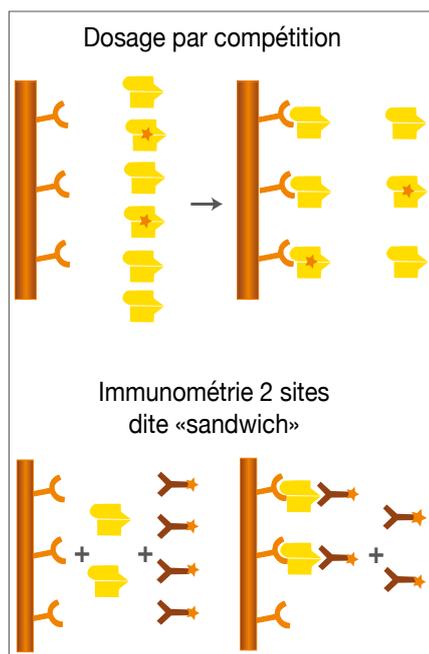


Figure 2. Schéma des immuno-essais par compétition (en haut) et par immunométrie (en bas). Dans les immuno-essais par compétition l'anticorps est en quantité limitée et l'hormone à doser et le traceur (radioactif ou non) sont en compétition pour s'accrocher à l'anticorps. Dans les dosages immunométriques, l'hormone est prise en sandwich entre deux anticorps, l'un et l'autre en excès, dont l'un est marqué par une molécule fluorescente ou luminescente, ou accroché à une enzyme qui entraînera une réaction colorée.

Seuls les systèmes par compétition sont appropriés au dosage des petites molécules comme les hormones stéroïdes.

alors l'ensemble des groupes fonctionnels, liés aux carbones 3, 11, 17, 21, et les méthyles 18 et 19, qui sont exposés en vue de la reconnaissance par l'anticorps, et la probabilité est grande d'obtenir alors un anticorps très spécifique. Finalement l'immuno-essai repose bien sur la reconnaissance de la forme dans l'espace de la molécule de stéroïde et si la différence de forme entre deux stéroïdes est faible, les anticorps générés contre l'un des stéroïdes pourront reconnaître l'autre stéroïde de forme proche, de façon non intentionnelle et non souhaitable, et c'est ce que l'on dénomme « la reconnaissance par réaction croisée » (Figure 3).

Les tableaux de réactions croisées fournis par les fournisseurs de réactifs commerciaux doivent être examinés avec un esprit critique, en tenant compte du contexte dans

Tableau 1. Dispersion des valeurs observées dans les contrôles inter-laboratoires du College of American Pathologists, exprimée par le rapport H / B de la valeur extrême la plus haute (H) à la valeur extrême la plus basse (B). Adapté d'après Soldin et Soldin [3].

Séroïde	H / B immuno-essais	H / B Spectrométrie de masse
Testostérone	2,8	1,2 – 1,4
Estradiol	9,0	1,0
Progestérone	3,3	1,1 - 1,3

lequel est prescrit le dosage. Par exemple, un antisérum anti-cortisol qui a une réaction croisée de 20 % avec le 11-désoxycortisol n'obère en rien le dosage du cortisol dans les situations courantes mais, chez un nouveau-né ayant un bloc complet de la 11 β -hydroxylase, et dont la concentration de 11-désoxycortisol est de 300 ng/ml, la concentration apparente du cortisol sera de 60 ng/ml alors que la vraie concentration peut être nulle.

D'où l'intérêt croissant des biologistes pour les dosages en spectrométrie de masse.

La spectrométrie de masse en tandem

Il y a une trentaine d'années, la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie gazeuse était recherchée pour le dosage des hormones stéroïdes, surtout plasmatiques, mais elle a été supplantée, provisoirement, par les progrès faits par les immuno-essais après les travaux princeps de Berson et Yalow.

Le principe de cette méthode physique est la détection des molécules en fonction de leur masse, et plus précisément du rapport masse/charge après ionisation et, éventuellement, fragmentation de la molécule.

Les avancées technologiques dont a bénéficié ce type de matériel l'a réinstallé au premier plan, non seulement pour les stéroïdes, mais aussi pour les peptides hormonaux, si l'on se limite à l'hormonologie. Le « nec plus ultra » est maintenant la spectrométrie de masse en tandem, c'est-à-dire deux spectromètres travaillant séquentiellement, précédés par une séparation en chromatographie liquide à haute pression / haute performance (HPLC) ou même ultra-haute pression (UPLC).

L'échantillon qui a subi une préparation

importante par « extraction » s'il s'agit d'une hormone stéroïde (prétraitement permettant d'extraire les stéroïdes tout en se débarrassant des protéines existantes dans le milieu à doser) puis HPLC, est introduit dans le spectromètre où les molécules sont d'abord ionisées par bombardement électronique (Figure 4). Le premier spectromètre de masse analyse les masses des molécules qui lui sont présentées en fonction de leur rapport masse sur charge (m/z), puis la molécule ionisée choisie est introduite dans la chambre de collision où elle est fragmentée. Le deuxième spectromètre de masse analyse les masses des ions fils qui lui sont présentées et les envoie vers le détecteur. Grâce à l'incorporation dans l'échantillon brut d'un standard interne deutéré (où l'hydrogène H1 a été remplacé par le Deutérium H2), il est possible d'évaluer les pertes survenues dans la séquence préparation-purification, ce qui confère à la spectrométrie de masse un haut niveau d'exactitude, pour peu que le standard interne soit stable, c'est-à-dire préparé par synthèse chimique [4] et non par simple échange isotopique.

Ce qu'apporte la spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse en tandem couplée à la chromatographie liquide haute performance (HPLC/MS-MS) est applicable à la détection et la quantification de la plupart des hormones stéroïdes naturelles, de même que des stéroïdes synthétiques [5, 6].

Les dosages par spectrométrie de masse en tandem ont pour qualité majeure une grande spécificité étant donné la succession de plusieurs opérations de purification : extraction, puis chromatographie, puis séparation des molécules ionisées, puis

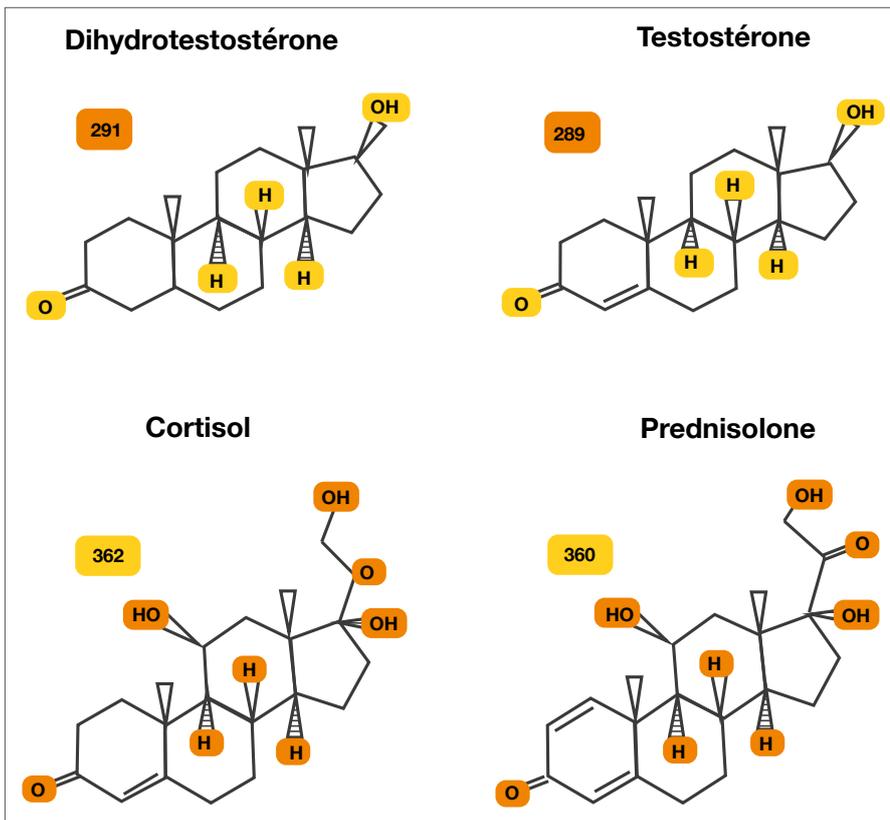


Figure 3. La parenté structurale entre dihydrotestostérone et testostérone d'une part, entre cortisol et prednisolone (métabolite du Cortancyl®) d'autre part, fait qu'il existe toujours dans les immuno-essais une interférence de l'un dans le dosage de l'autre, ce que l'on appelle une réaction croisée. En revanche la très faible différence de masse entre les éléments de chacun des couples, permet à la spectrométrie de masse de les distinguer sans ambiguïté.

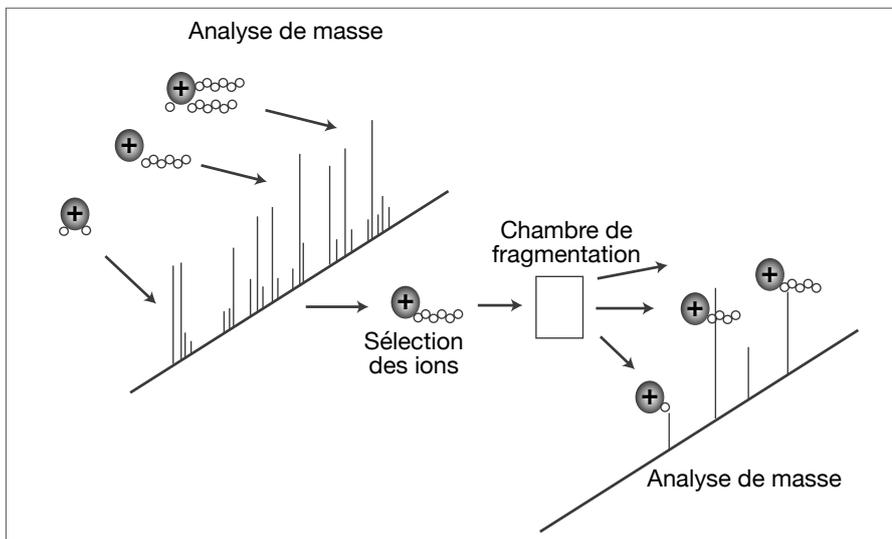


Figure 4. Spectrométrie de masse en tandem: le premier spectromètre quadripôle analyse les molécules qui lui sont présentées à la sortie de la chambre d'ionisation, puis la molécule ionisée choisie est introduite dans la chambre de collision où elle est fragmentée en ions fils. Les ions fils sont ensuite analysés dans le deuxième quadripôle et quantifiés par référence à une gamme étalon.

séparation des ions fils. Ainsi ils peuvent distinguer deux hormones très proches l'une de l'autre, comme par exemple cortisol et prednisolone (métabolite principal de la prednisone ou Cortancyl®), ou testostérone et dihydrotestostérone (Figure 3), ce qu'aucun immuno-essai ne réussit à 100%. Cette avancée en spécificité se traduit, lors des contrôles inter-laboratoires, par une moindre dispersion des résultats par rapport aux immuno-essais (Tableau 1). De plus il est possible de quantifier en une seule injection, et d'un volume très limité, 100µl en général, représentant un volume 10 à 20 fois inférieur que celui nécessité par les immuno-essais séquentiels, plusieurs hormones de la même famille [4], ceci permettant des diagnostics très rapides, voire en urgence, qu'il serait impossible de réaliser par des dosages séquentiels. Ces avantages : rapidité, multiplexage, économie de sérum, sont particulièrement recherchés en néonatalogie, où les situations d'accumulation excessive de l'un ou plusieurs stéroïdes, coexistant avec un déficit de certains autres stéroïdes que ce soit par bloc de la synthèse du cortisol, ou par hypersécrétion d'origine tumorale, sont mises en évidence de façon simultanée. La grande sensibilité permet par ailleurs le dépistage de pathologies encore frustes, ou de concentrations basales très basses qui ne seraient pas détectées par les immuno-essais.

Application au dosage des stéroïdes

C'est la raison pour laquelle le dosage par spectrométrie de masse en tandem passe progressivement en routine, notamment pour le dosage des précurseurs du cortisol pour lesquels on ne dispose pratiquement pas de dosages sur automate, et dont les réactifs pour RIA disparaissent progressivement.

Pour chaque stéroïde une transition « molécule mère - ion fils » est sélectionnée pour la quantification, comme par exemple dans le Tableau 2.

Les avantages de la spectrométrie de masse

Les avantages de la spectrométrie de masse

Tableau 2. Temps de rétention sur la colonne Acquity et transitions molécule > ion fils pour quelques stéroïdes (UPLC –MSMS Quattro Premier Waters).

	Temps de rétention mn	Transition
Cortisol	2,88	363,18 > 97,20
Corticostérone	3,94	347,18 > 121,10
11-désoxycortisol	4,20	347,18 > 97,15
Androstènedione	4,98	287,18 > 97,11
DOC	5,57	331,21 > 97,17
Testostérone	5,71	289,19 > 97,13
17-hydroxy-progestérone	6,27	331,21 > 97,17
Progestérone	8,45	315,21 > 97,21

moderne sont évidents :

1. La méthode est applicable à tous les milieux biologiques disponibles et sa très basse limite de détection en font une méthode de choix pour les milieux où les concentrations sont très faibles, comme la salive ou les cheveux.
2. Il est possible en un seul temps, de doser une dizaine de stéroïdes ou plus, ce qui est impossible pour un immuno-essai.
3. La spécificité de la MS en tandem permet de mesurer sans confusion des stéroïdes dont la différence de masse est seulement de une ou deux unités (Figure 3).
4. La chromatographie à ultra-haute pression permet d'obtenir des résultats en quelques minutes, ce qui rend la technique appropriée pour les dosages en urgence si la préparation (extraction + injection) est elle-même automatisée. En revanche le temps d'obtention des mêmes résultats se calcule toujours en jours si on fait appel à des techniques radio-immunologiques, considérées, avant le retour de la spectrométrie de masse, comme des techniques de référence pour les stéroïdes.

Les différents milieux

La préparation de l'échantillon par extraction liquide ou solide préalable rend le dosage par spectrométrie de masse adaptable à tous les milieux biologiques.

Les stéroïdes urinaires

Les hormones stéroïdes sont éliminées dans les urines, majoritairement sous la forme de métabolites hydrosolubles par conjugaison avec l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique. Ces conjugués sont formés dans les tissus périphériques, essentiellement foie et rein à partir des stéroïdes sécrétés. D'où la nécessité de pratiquer une hydrolyse des conjugués avant le dosage proprement dit, ce qui représente une perte de temps et un risque de sous-estimation si l'hydrolyse n'est pas complète.

D'autre part, un même métabolite peut être issu de plusieurs molécules différentes, par exemple les 17-cétostéroïdes urinaires peuvent être issus du métabolisme de la DHA, de l'androstènedione ou de la testostérone, d'où un résultat ambigu sur le plan sémiologique. Et il pourrait paraître paradoxal d'utiliser une technique aussi sophistiquée que la spectrométrie de masse pour fournir des résultats ambigus.

Reste le cas des stéroïdes urinaires libres, et notamment du cortisol urinaire libre, souvent symbolisé par le sigle FLU pour « composé F Libre Urinaire ». Il s'agit là d'un reflet direct du cortisol libre sérique transféré à travers le glomérule sans réabsorption dans le tubule. Effectivement la mesure du cortisol libre urinaire par LC-MS/MS a été rapportée comme étant la méthode la plus exacte pour le diagnostic d'hypercortisolisme [8], même si le cortisol

libre sérique dont dépend le cortisol libre urinaire n'est pas nécessairement un reflet fidèle de la production du cortisol puisqu'il dépend aussi de la concentration de la transcortine ou CBG [revue in 9].

En fait le dosage par immuno-essai automatisé, à l'aide de la méthode sérique adaptée pour les urines, s'il n'est pas précédé d'une extraction, fournit des valeurs doubles des résultats par LC-MS/MS [10]. En revanche si l'immuno-essai est précédé d'une extraction efficace, les différences s'abrasent la plupart du temps.

Un autre avantage de la LC-MS/MS par rapport aux immuno-essais est la possibilité de mesurer simultanément en une seule extraction plusieurs métabolites urinaires libres [11].

Les stéroïdes sériques

C'est ce même point fort qui invite à doser par LC-MS/MS les stéroïdes sériques et la technique par spectrométrie en tandem a été validée aussi bien pour le dosage des stéroïdes androgéniques [12-14], que pour les glucocorticoïdes [3, 5-7] et plus récemment pour l'aldostérone [15-18], comme pour l'ensemble de la voie dite « Delta5 » allant de la pregnénolone à l'androstènediol [19]. En fait, il est possible, si l'on dispose de l'équipement approprié, de doser simultanément 8 à 15 stéroïdes sériques différents. La Figure 5 et le Tableau 3 en sont un exemple et d'autres exemples pathologiques seront discutés en atelier.

Les stéroïdes salivaires

La sensibilité du dosage par spectrométrie de masse en fait un outil de choix pour le dosage des stéroïdes salivaires. Ils proviennent des stéroïdes libres sériques par transfert actif à travers l'épithélium salivaire. La vitesse de transfert des hormones stéroïdiennes de la circulation sanguine vers le liquide salivaire dépend de leur diffusion à travers les couches lipidiques des capillaires sanguins et des cellules épithéliales glandulaires. Grâce à leurs propriétés hydrophobes, elles passent beaucoup plus rapidement que les molécules hydrophiles telles que des peptides à travers la paroi capillaire, la membrane basale et les cellules acinaires [20].

Ainsi les concentrations salivaires des hormones stéroïdiennes reflètent les concentrations des mêmes formes libres que dans le sérum car il y a un maintien de l'équilibre entre les fractions sériques et les fractions salivaires selon un coefficient de perméabilité. Pour le cortisol, cela nécessite moins d'une minute pour que cet équilibre soit atteint. La concentration de cortisol salivaire est donc représentative de la fraction libre sérique même en situation de variation rapide. Le cortisol salivaire hydrophobe représente ainsi 10 p.100 de la concentration sérique en cortisol libre [20].

La salive est donc un milieu biologique intéressant car elle permet de doser les mêmes stéroïdes que dans le sérum c'est-à-dire non conjugués pour la plupart, contrairement aux stéroïdes urinaires. Il a été rapporté de façon répétée que le dosage dans la salive en fin de nuit est plus informatif, pour le diagnostic du syndrome de Cushing, que le cortisol libre urinaire [21] et que cette approche est particulièrement efficace pour le diagnostic des formes infracliniques d'hypercortisolisme [22].

Le dosage dans la salive s'avère aussi particulièrement approprié dans plusieurs circonstances, car il permet d'éviter une hospitalisation. C'est le cas notamment du test à la métyrapone avec dosages sériques du cortisol et du 11-désoxycortisol, habituellement pratiqué en hospitalisation, alors que le recueil de salive après prise de métyrapone peut être réalisé à domicile [23]. On peut ainsi doser simultanément cortisol et 11-désoxycortisol dans le prélèvement salivaire (Figure 5).

Les stéroïdes capillaires

Enfin, le dosage par spectrométrie de masse est particulièrement adéquat pour le dosage des hormones stéroïdes dans les cheveux. Comme le prélèvement salivaire, le prélèvement d'un échantillon de cheveux est peu invasif. De plus chaque segment d'un cheveu est représentatif d'une période de temps, d'autant plus éloignée du jour du prélèvement que le segment est plus loin de la racine. Un segment de 3 cm est représentatif d'environ 3 mois d'imprégnation. On peut donc obtenir une image rétrospective de l'imprégnation hormo-

Tableau 3. Concentration de 8 stéroïdes mesurés simultanément chez un nouveau-né mâle normal, correspondant au spectre de la figure 5.

	nmol/L	Références
Cortisol	275	276 - 552
Corticostérone	9,8	1,3 - 36,5
11-désoxycortisol	2,4	3,5 - 23
Androstènedione	1,20	1,05 à 4,19
DOC	0,105	0,073 - 0,358
Testostérone	2	0,35 - 3,12
17-hydroxy-progèstérone	1,8	1,8 - 33,3
Progèstérone	1,5	0,3 - 3,80

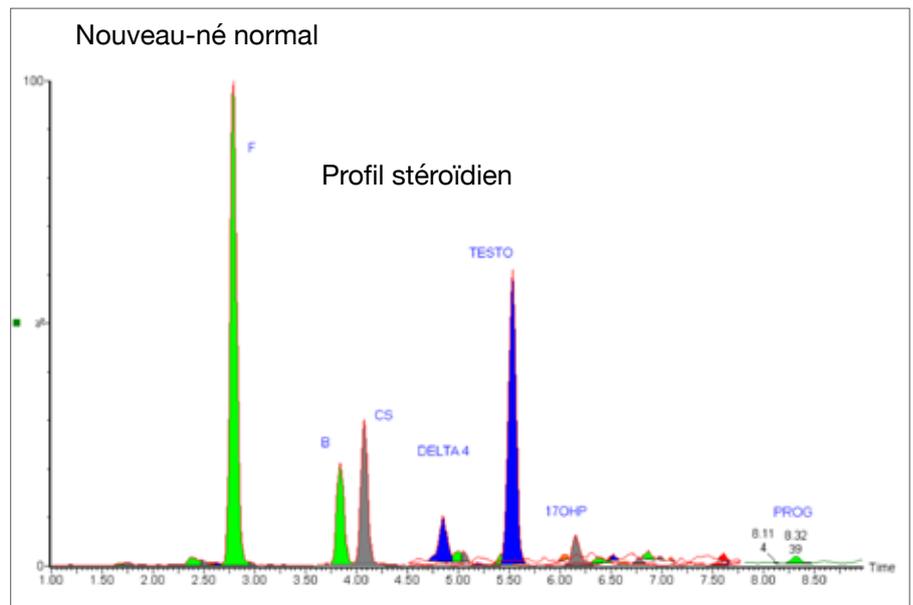


Figure 5. Profil stéroïdien d'un nouveau-né mâle normal montrant la quantification simultanée de 8 stéroïdes sur une prise d'essai de seulement 100 µL de sérum. Les concentrations obtenues sont représentées dans le tableau 3.

nale, ce que les prélèvements urinaires et encore moins sériques ou salivaires ne peuvent fournir. Le cheveu est aussi une matrice particulièrement stable car peu biodégradable. Enfin la couleur naturelle des cheveux, la fréquence des lavages, l'âge et le sexe ont peu d'influence sur la qualité du prélèvement.

Certes, un certain nombre de données où le cortisol a été dosé par immuno-essai,

notamment pour le diagnostic du syndrome de Cushing, ont été publiées [24-26]. Mais, là encore, la spectrométrie de masse apporte exactitude et sensibilité et permet le dosage de plusieurs stéroïdes simultanément, aussi bien les androgènes que le cortisol et ses précurseurs [27]. Nous montrerons au cours de l'atelier un exemple de profil stéroïdien dans les cheveux.

Applications cliniques

Au cours de l'atelier seront discutés des exemples de profil stéroïdien dans plusieurs situations cliniques :

1. Tel patient présente-t-il une hypersécrétion surrénalienne ? Au profit de quel(s) stéroïde(s) ? S'agit-il d'un corticosurrénalome ?
2. Tel enfant présente-t-il ou non un bloc enzymatique ou un autre trouble de la différenciation sexuelle ?
3. Tel patient présente-t-il un syndrome de Cushing ou un corticosurrénalome ?
4. Peut-on affirmer l'existence d'un syndrome de Cushing chez tel autre patient, ou pas ?
5. Tel sportif est-il dopé aux corticoïdes ou non ?

Conclusion : bénéfices /contraintes

La spectrométrie de masse, comme son nom l'indique, identifie les molécules par leur masse, après ionisation. Il n'est donc plus question de différence de forme, mais de différence de masse. Mais la sélection de la molécule à doser doit être précédée d'un traitement de l'échantillon biologique en vue de réaliser une « pré-sélection » : extraction et séparation par chromatographie liquide. L'automatisation de ce traitement préalable de l'échantillon, avant la mesure par spectrométrie de masse proprement dite, permettra certainement, à terme, une démocratisation de ces appareils dans les laboratoires d'hormonologie de routine.

Plaident en faveur de la spectrométrie de masse : sa sensibilité, sa spécificité, sa capacité de multiplexage, son économie du volume sanguin nécessaire, qui font que son application dans le domaine du diagnostic est une plus-value pour toute exploration des axes gonadique et surrénalien.

Mais son implantation dans les laboratoires d'hormonologie est lente (actuellement plus de 97 % des labos d'hormonologie utilisent encore les immuno-essais, contre moins de 3 % qui font appel à la spectrométrie de masse), car :

- l'investissement est lourd ;
- le coût des réactifs prêts à l'emploi, quand ils existent, est élevé ;

- la formation des opérateurs (techniciens, biologistes) est longue ;
- les étapes non automatisées sont encore trop nombreuses, notamment les extractions « maison » sont chronophages, etc...

Il est très vraisemblable qu'un autre saut technologique, permettant de mettre à disposition des laboratoires à grand débit une automatisation de la phase préanalytique, en l'occurrence la phase d'extraction, et permettant de s'affranchir pendant l'analyse elle-même, des étapes manuelles, vienne améliorer cette situation.

N. Lahlou, L. Groussin
najiba.lahlou@aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. Yalow RS, Berson SA. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* 1959; 184 (Suppl. 21):1648-49.
2. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256:495-97.
3. Soldin SJ, Soldin OP. Steroid hormone analysis by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2009; 55:1061-66.
4. Dehennin L, A Reiffsteck, R Scholler. Simple methods for the synthesis of twenty different, highly enriched deuterium-labeled steroids, suitable as internal standards for isotope dilution mass spectrometry. *Biomed Mass Spectrom* 1980; 7:493-99.
5. McWynney BC, Briscoe SE, Ungerer JP, Pretorius CJ. Measurement of cortisol, cortisone, prednisolone, dexamethasone and 11-deoxycortisol with ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application for plasma, plasma ultrafiltrate, urine and saliva in a routine laboratory. *J Chromatography* 2010; 878:2863-69.
6. Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, et al. Liquid chromatography tandem mass spectrometry for analysis of steroids in clinical laboratories. *Clin Biochem* 2011;44:77-88.
7. Abdel-Khalik J, Björklund E, Hansen M. Simultaneous determination of endogenous steroid hormones in human and animal plasma and serum by liquid or gas chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013; 928 :58-77.
8. Ceccato F, Barbot M, Zilio M, et al. Screening Tests for Cushing's Syndrome : Urinary Free Cortisol Role Measured by LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3856-61.
9. Raff H, Auchus RJ, Findling JW, Nieman LK. Urine free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome: is it worth doing and, if so, how? *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:395-97.
10. McCann SJ, Gillingwater S, Keevil BG. Measurement of urinary free cortisol using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: comparison with the urine adapted ACS :180 serum cortisol chemiluminescent immunoassay and development of a new reference range. *Ann Clin Biochem* 2005;

42:112-118.

11. Allende F, Solari S, Campino C, et al. LC-MS/MS Method for the Simultaneous Determination of Free Urinary Steroids. *Chromatographia* 2014; 77:637-42.
12. Licea-Perez H, Wang S, Szapacs ME, Yang E. Development of a highly sensitive and selective UPLC/MS/MS method for the simultaneous determination of testosterone and 5alpha-dihydrotestosterone in human serum to support testosterone replacement therapy for hypogonadism. *Steroids* 2008; 73 :601-610.
13. Janse F, Eijkemans MJ, Goverde AJ, et al. Assessment of androgen concentration in women: liquid chromatography-tandem mass spectrometry and extraction RIA show comparable results. *Eur J Endocrinol* 2011; 165:925-33.
14. Quanson JL et al. High-throughput analysis of 19 endogenous androgenic steroids by ultra-performance convergence chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2016; 1031 :131-138.
15. Meunier C, Blondelle D, Faure P, et al. Development and validation of a method using supported liquid extraction for aldosterone determination in human plasma by LC-MS/MS. *Clin Chim Acta* 2015; 447:8-15.
16. Van der Gugten JG, Holmes DT. Quantitation of Aldosterone in Serum or Plasma Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS). *Methods Mol Biol* 2016; 1378:37-46.
17. Eisenhofer G, Dekkers T, Peitzsch M, et al. Mass Spectrometry-Based Adrenal and Peripheral Venous Steroid Profiling for Subtyping Primary Aldosteronism. *Clin Chem* 2016; 62:514-24.
18. Travers S, Martinier L, Bouvattier C, et al. Multiplexed steroid profiling of gluco- and mineralocorticoids pathways using a liquid chromatography tandem mass spectrometry method. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 165:202-11.
19. Kulle AE et al. Determination of 17OHPreg and DHEAS by LCMSMS: Impact of Age, Sex, Pubertal Stage and BMI on the Δ5-steroid-pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 2017, sous presse.
20. Vining RF, McGinley RA, Symons RG. Hormones in saliva: mode of entry and consequent implications for clinical interpretation. *Clin Chem* 1983; 29:1752-56
21. Elias PC, Martinez EZ, Barone BF, et al. Late-night salivary cortisol has a better performance than urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:2045-51.
22. Palmieri S, Morelli V, Polledri E, et al. The role of salivary cortisol measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the diagnosis of subclinical hypercortisolism. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:289-96.
23. Lahlou et al. Mass spectrometry to assess the short metyrapone test with salivary 11-deoxycortisol. 2017 (Soumis à publication).
24. Gow R, Thomson S, Rieder M, et al. An assessment of cortisol analysis in hair and its clinical applications. *Forensic Sci Int* 2010; 196:32-37.
25. Thomson S, Koren G, Fraser LA, et al. Hair analysis provides a historical record of cortisol levels in Cushing's syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabets* 2010; 118:133-38.
26. Manenschijs L, Koper JW, van den Akker EL, et al. A novel tool in the diagnosis and follow-up of (cyclic) Cushing's syndrome: measurement of long-term cortisol in scalp hair. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E1836-43.
27. Noppe G, de Rijke YB, Dorst K, et al. LC-MS/MS-based method for long-term steroid profiling in human scalp hair. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83:162-66.

Dénutrition chez le sujet obèse

Pauline Faucher¹, Blandine Gatta Cherifi^{2,3}, Christine Poitou¹

¹ Service de Nutrition, Centre Intégré de l'Obésité Ile de France Centre, Institut de Cardiométabolisme et nutrition, ICAN, Hôpital Pitié- Salpêtrière

² Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Maladies métaboliques et Nutrition, Hôpital Haut Lévêque, CHU de Bordeaux,

³ Neurocentre Magendie, INSERMU1215, Université de Bordeaux

Mots clés : obésité, sarcopénie, dénutrition, chirurgie bariatrique

L'augmentation de la prévalence de l'obésité chez les sujets de plus de 65 ans a été constante ces dernières années, passant de 11,2% en 1997 à 18,7% en 2012 (Enquête Obepi 2012). De plus, l'essor considérable de la chirurgie bariatrique en France s'est accompagné d'une augmentation majeure des situations de perte de poids importante chez des sujets obèses. Le diagnostic et la prise en charge de la dénutrition chez le sujet obèse sont ainsi devenus des situations fréquentes à ne pas méconnaître. Nous aborderons dans cette revue les définitions, les éléments physiopathologiques, les situations à risque en s'intéressant particulièrement à la chirurgie bariatrique, et enfin la prise en charge de la dénutrition, notamment chez le sujet obèse.

Définitions et physiopathologie dans la population générale

La dénutrition est un problème majeur de santé publique mondiale, touchant 5% de la population européenne, particulièrement les populations fragiles (âges extrêmes de la vie, milieux défavorisés, maladies chroniques), et reste présente chez 30 à 40% des personnes hospitalisées [1] aggravant alors le pronostic en termes de morbi-mortalité et justifiant donc un dépistage précoce [2].

La dénutrition protéino-énergétique résulte d'une inadéquation entre les besoins métaboliques de l'organisme et les réserves énergétiques disponibles (notamment sous forme de protéines), par des apports alimentaires insuffisants (anorexie, malabsorption), et/ou par une

augmentation des besoins liés à une pathologie (inflammation, néoplasie, agression, pathologies du tube digestif, brûlures etc.). La définition de la dénutrition protéino-énergétique retenue par la Société Française de Nutrition Entérale et Parentérale (SFNEP) est la suivante : « (elle) résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères. Il s'agit d'une perte tissulaire involontaire. » (ANAES/Service des recommandations

professionnelles/Septembre 2003, et Révision 2012).

Quel que soit l'IMC, les conséquences de la dénutrition sont l'augmentation de la morbi-mortalité, de la durée d'hospitalisation, et les conséquences des déficits en micro-nutriments telles que la dépression (carence en B6), l'anémie (carence en fer, B9, B12), les malformations fœtales (carence en B9 et anomalie de fermeture du tube neural), les troubles neurologiques (carence en B12 et sclérose combinée de la moelle).

Tableau 1. Critères de diagnostic de la dénutrition (HAS 2003, révision 2012 pour les plus de 70 ans).

	Age < 70 ans	Age ≥ 70 ans
Dénutrition		
IMC	≤ 17 kg/m ²	< 21 kg/m ²
Perte de poids	≥10% en 6 mois ou ≥5% en 1 mois	
Albuminémie*	< 30 g/L	< 35 g/L
Pré-Albuminémie	< 0,11 g/L	
Dénutrition sévère		
IMC	/	< 18 kg/m ²
Perte de poids	≥ 15% en 6 mois ou ≥10% en 1 mois	
Albuminémie*	< 20 g/L	< 30 g/L
Pré-Albuminémie	< 0,05 g/L	

* en l'absence de syndrome inflammatoire défini par l'élévation concomitante de 2 des 3 paramètres suivants : VS ≥ âge/2 chez l'homme et VS > (âge + 10)/2 chez la femme ; CRP > 15mg/L ; haptoglobine > 2,5 g/L

Tableau 2. Critères de diagnostic de la dénutrition (HAS 2003, révision 2012 pour les plus de 70 ans).

	Tests	Description	Critères
Perte de masse musculaire	Bio-impédancemétrie (BIA)	Ratio masse musculaire/taille ²	H<8,51 F<5,76
	Absorption biphotonique à rayons X (DEXA)	IMM*	H < 7,26 kg/m ² F < 5,45 kg/m ²
Perte de force musculaire	Force de préhension (handgrip test)	Mesure par dynamomètre de la force maximale de contraction des muscles de la main conduisant à la flexion des articulations de la main	H<30 kg F<20kg
Diminution des performances physiques	Short physical performance battery (SPPB)	Examen des capacités de l'individu à se tenir debout les pieds côte à côte, en décalé et l'un devant l'autre, à effectuer une marche sur 8 pas et à se lever et s'asseoir 5 fois d'affilée	Score global <8
	Test de vitesse de marche sur 6 mètres	Mesure de la vitesse de marche	<1m/s sur 6 mètres

*IMM: index de masse musculaire squelettique = masse musculaire appendiculaire/taille²; H: hommes; F: femmes

En 2006, l'HAS a établi des outils de diagnostic de la dénutrition, à partir de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), c'est-à-dire le rapport entre le poids (kg) et la taille au carré (m), du pourcentage de perte de poids en 1 ou 6 mois, de l'albuminémie et de la trans-thyréinémie (ou préalbuminémie): ces critères sont présentés dans le Tableau 1.

La sarcopénie est définie par la perte de masse musculaire associée à la diminution de la force musculaire ou des performances physiques [3]. Elle est responsable de conséquences cliniques fonctionnelles (diminution de la vitesse de marche, difficultés à monter ou descendre des escaliers). Les critères définissant la sarcopénie avec leurs tests pratiques sont décrits dans la Tableau 2, issu du consensus du *European Working Group on Sarcopenia in Older, People (EWGSOP)* [3].

De nombreuses causes sont impliquées dans la sarcopénie, impliquant un déficit de synthèse protéique et/ou une augmentation de la protéolyse. La « sarcopénie primaire » liée à l'âge est expliquée notamment par :

- une augmentation de l'extraction splanchnique des acides aminés (c'est-à-dire une rétention des acides aminés alimentaires par l'intestin et le foie pour leurs besoins propres) [4] ;
- des modifications hormonales anabo-

liques (par exemple, défaut de synthèse en testostérone, ou résistance à l'insuline) au cours du vieillissement [5] ;

- une dénerivation ainsi qu'une perte de la fonctionnalité des unités motrices [6] ;
- des dysfonctionnements mitochondriaux entraînant la production d'espèces radicalaires, génératrices d'un stress oxydant [7].

La sarcopénie dite « secondaire » est liée à des pathologies graves (dysfonctions d'organes, inflammation chronique, néoplasies, maladies endocriniennes) entraînant une inadéquation entre les apports et les besoins protéiques, et/ou liée à des modifications des activités diminuant ainsi l'anabolisme protéique (immobilisation, maladies neuromusculaires, etc).

Définitions, mécanismes et causes de la dénutrition chez la personne obèse

Les outils diagnostiques cliniques et biologiques utilisés pour définir la dénutrition dans la population générale sont mis en défaut dans l'obésité [8] pour plusieurs raisons :

- L'IMC (par définition supérieur à 30 kg/m²) ne peut plus être utilisé comme critère diagnostique.
- Une perte de poids peut être perçue comme favorable, y compris si elle est

involontaire, alors même qu'elle est de mauvais pronostic en termes de morbi-mortalité [9].

- Le poids global peut rester stable malgré des modifications de la composition corporelle. Par exemple une prise de masse grasse peut masquer une perte de masse maigre, en particulier chez le sujet âgé [10].
- Enfin, l'albuminémie est abaissée dans de nombreuses situations telles que l'inflammation qui accompagne l'obésité, l'hémodilution, l'insuffisance hépatique ou les pertes urinaires parfois associées à l'obésité.

Il est donc important, pour appréhender la dénutrition chez la personne obèse en pratique clinique courante, de prendre en compte différents arguments cliniques :

- perte de poids rapide et importante ($\geq 10\%$ en 6 mois ou $\geq 5\%$ en 1 mois),
- contexte clinique : agression physique (infection par exemple), immobilisation,
- évaluation des *ingesta* à comparer avec la dépense énergétique de repos,
- diminution des capacités physiques,
- élargir le bilan nutritionnel (vitamines du groupe B, C, bilan martial, bilan vitamino-calcique) en plus des facteurs biologiques habituels comme l'albuminémie, la préalbuminémie et la CRP.

En outre, l'obésité peut s'accompagner d'une sarcopénie. L'obésité sarcopénique n'a pas de définition consensuelle, elle correspond à la perte de masse musculaire associée à une masse grasse augmentée, et sa prévalence est estimée entre 2 et 22% des personnes âgées [11-13]. L'obésité sarcopénique est un facteur pronostic péjoratif majeur en termes de morbi-mortalité [14], ainsi qu'en termes de capacités fonctionnelles motrices [13].

Les origines et situations cliniques menant à une dénutrition et/ou sarcopénie chez le sujet en obésité sont les mêmes que chez les personnes de corpulence normale. Néanmoins, certaines situations cliniques sont plus fréquentes chez la personne obèse [15]. Les principales causes sont listées dans le Tableau 3. N'oublions pas non plus que la prévalence de l'obésité est très nettement supérieure dans les catégories socio-professionnelles défavorisées et le contexte de précarité est un facteur de risque majeur de dénutrition.

Comme cela est déjà bien décrit, l'obésité et l'inflation de masse grasse s'accompagnent d'une inflammation de bas-grade, associée à une insulino-résistance, responsable d'une altération de la fonction musculaire avec une résistance anabolique musculaire [16]. En plus de la perte absolue de masse maigre, la modification de la composition de la masse maigre est aussi importante. L'infiltration de graisse dans le muscle au cours de l'obésité va diminuer les propriétés fonctionnelles du muscle. L'obésité et la sarcopénie peuvent ainsi se potentialiser l'une l'autre et entraîner, de façon synergique, une limitation physique et des troubles métaboliques [17].

De plus, la situation malheureusement très fréquente de répétition de régimes itératifs chez les personnes obèses constitue une situation particulièrement à risque. En effet, la perte de poids induite par ces régimes associe une perte de masse grasse mais aussi une perte de masse maigre. Or, la reprise de poids post-régime s'accompagne d'une récupération préférentielle de la masse grasse, constituant un facteur de risque d'obésité sarcopénique. La perte de masse maigre qui survient au cours de ces ré-

Tableau 3. Principales situations au cours desquelles la dénutrition devra être suspectée chez la personne obèse.

Situations à risque important de dénutrition chez la personne obèse
Situation d'agression, de stress aigu (infection, traumatisme, chirurgie)
Insuffisance rénale et respiratoire, chroniques
Pathologies digestives chroniques
Cancers, chimiothérapie
Troubles de la mastication, de la déglutition, troubles du comportement alimentaire
Régimes restrictifs répétés
Sédentarité importante
Précarité
Chirurgie (en particulier suite de chirurgie bariatrique)

gimes restrictifs est aussi liée à la nécessité de fournir du glucose au cerveau, ce qui va entraîner une utilisation d'acides aminés glucoformateurs mobilisés à partir de la masse maigre musculaire. L'importance de cette mobilisation d'acides aminés glucoformateurs sera fonction de la profondeur du déficit énergétique et de la répartition en macronutriments du régime (Évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement. Rapport d'expertise collective, ANSES 2010). De plus ces réponses métaboliques au déficit énergétique peuvent être altérées avec le vieillissement, ce qui incite à proscrire des régimes trop restrictifs chez le sujet âgé [18].

En outre, le comportement sédentaire, lié au gain de poids, et donc particulièrement prévalent dans l'obésité, est aussi un facteur de risque de sarcopénie. Il est à l'origine d'une faiblesse musculaire qui, à son tour, va conduire à une réduction de l'activité physique et à une perte de la masse et de la force musculaires. Cette sédentarité est particulièrement délétère lors de la perte de poids. Ainsi, dans une méta-analyse publiée en 2010, Weiheimer et al. montrent que l'association de l'exercice physique à la restriction calorifique produit une diminution de la part de perte de masse maigre de 24 % à 11 % [19].

Dénutrition, carence nutritionnelles et chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique, en plein essor ces dernières années en France, est une situation particulièrement à risque pour la personne en obésité. Les déficits nutritionnels peuvent être expliqués par différents mécanismes selon la technique utilisée. Ils associent une diminution de l'apport énergétique total (diminution des macronutriments) et des déficits en micronutriments et vitamines [20].

Tous les types de chirurgie sont responsables d'une carence d'apport liée à la restriction alimentaire et à l'intolérance possible à certains aliments (viande, lait, fibres). Les techniques incluant une exclusion d'une partie inférieure de l'estomac, comme le bypass gastrique ou la sleeve, entraînent une maldigestion des aliments ainsi qu'une diminution de la sécrétion d'acide gastrique nécessaire à l'absorption de certains micronutriments (B12 et fer). Les montages constitués d'un court-circuit digestif tels que le bypass gastrique entraînent une maldigestion et une malabsorption duodéno-jéjunale. Le duodénum est le site d'absorption principal du calcium, du fer et de la vitamine B1 (thiamine). Il se produit également une asynergie entre l'arrivée du bol alimen-

Tableau 4. Les principaux déficits nutritionnels après chirurgie bariatrique.

	Fréquence des déficits postopératoires			Facteurs favorisants	Conséquences cliniques
	DBP ± DS	BPG	AGA ou sleeve		
Protéines	0 - 18 %	0 - 1,4, jusqu'à 13 % si distal	0 - 2 %	Premières semaines Perte de poids importante Apports pauvres en protéines Vomissements Complications chirurgicales Maladie intercurrente	Faiblesse musculaire, perte de masse musculaire Troubles des phanères Oedème
Fer	100 % à 5 ans	13,1 - 52 %	0 à 32 %	Déficit préopératoire Saignement périopératoire Ménométrorragies Faible apport de viande rouge Malabsorption	Anémie, microcytose Asthénie Troubles des phanères
Vitamine D	17 - 63 %	10 - 51 %	Moindre que pour les chirurgies malabsorptives	Déficit préopératoire Faible exposition solaire Malabsorption	Hypocalcémie Hyperparathyroïdie second- aire, ostéomalacie Ostéopénie ou ostéopo- rose, fractures
Calcium	25 à 48 %	10 % (distal)		Apports faibles	
B12	12,5 - 22 %	33 - 70 %, en moyenne 30 %	Rarement	Apports faibles d'aliments d'origine animale (viande, produits laitiers) Absence de supplémentation Malabsorption	Macrocytose, anémie Atteintes neurologiques (myelopathie, myeloneu- ropathie, neuropathie pé- riphérique, manifestations neuropsychiatriques, neu- ropathie optique)
B9	NR	1 à 20 %	NR	Faibles apports en fruits et légumes	Macrocytose, anémie Anomalies de fermeture du tube neural (femme en- ceinte)
B1	NR	1 %	NR	Vomissements postchirurgicaux Perte de poids importante Déficit préopératoire Perfusion de glucose	Neurologiques (polyneuro- pathies, encéphalopathies de Gayet Wernicke)
A	12 - 69 %	10	NR		Visuelles (vision nocturne) rares
K	50 - 64 %	NR	NR	Malabsorption Perte de poids très importante	Troubles de la coagulation rares
E	4 - 5 %	NR	NR		Augmentation du stress oxydant (non décrits)
Sélénium	14,5 %	22 %	NR		Aucune décrite dans ces cas, atteinte cardiaque ?
Zinc	10,8 à 50 %		36 %	Perte de poids importante	Alopécie ?
Magnésium	0 - 5 %	0 - 34 %	NR	Perte de poids importante	Crampes
Potassium		6,3 - 56 %		Diurétiques, vomissements, diar- rhées	Hypokaliémie surtout si as- sociation avec diurétiques
Cuivre	NR	NR	NR	Perte de poids importante	Polyneuropathies, ataxie (non décrites dans le cadre de la chirurgie)

DBP : dérivation biliopancréatique, DS : duodéal-switch, BPG : bypass gastrique, AGA : anneau gastrique ajustable

Tableau 5. Suivi nutritionnel après chirurgie bariatrique.

	préopératoire	3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	Annuellement
Poids, recherche de signes cliniques de carences, enquête alimentaire	x	x	x	x	x	x	x
Ionogramme, calcémie, glycémie, bilan hépatique et lipidique	x	x	x	x	x	x	x
Hémogramme, plaquettes	x	x	x	x	x	x	x
Fer sérique, ferritine, coefficient de saturation	x	x	x	x		x	x
Albumine, préalbumine	x	x	x	x		xΔ	xΔ
B12	x			x		x	x
Vitamine D, PAL, PTH	x			x		x	x
Vitamines B1, B9	x			xΔ		xΔ	xΔ
DEXA	x			x		xΔ	xΔ
Ostéodensitométrie	x					x β	

β S'il existe une anomalie l'examen est à refaire tous les deux ans

Δ si la perte de poids > 10 % du poids, alimentation très déséquilibrée, présence de signes cliniques ou facteurs favorisant une carence

Des dosages supplémentaires sont à réaliser :

- à 3 mois et à 6 mois en cas de déficit préopératoire
- 3 mois après le début d'une supplémentation en cas de déficit spécifique.
- en cas de programmation de grossesse

taire et des sécrétions bilio-pancréatiques dans la portion commune d'intestin. Enfin des déficits nutritionnels notamment en fer, vitamine D, B12 et folates préexistent souvent à la chirurgie : il convient de les dépister et de les traiter afin d'éviter leur aggravation par la chirurgie. Les carences nutritionnelles, en particulier les vitamines du groupe B (B1, B6 et B12) peuvent avoir des conséquences cliniques graves comme, par exemple, des atteintes neurologiques irréversibles [21].

Compte tenu de la fréquence des déficits nutritionnels chez les patients obèses (vitamine D, B12, folates, fer), il est impératif de réaliser un bilan nutritionnel préopératoire complet. Une étude récente montre que malgré la prise de suppléments multivitaminiques, les carences nutritionnelles sont très fréquentes après un bypass gastrique [22]. Même après chirurgie restrictive, comme par exemple après anneau gastrique, surviennent des carences nutritionnelles [23]. Cela justifie, pour toute

intervention bariatrique, une surveillance clinico-biologique régulière, par exemple à 3 mois, puis tous les 6 mois dans les deux premières années puis au moins une fois par an au-delà de deux ans. Il faut rechercher les signes cliniques à chaque consultation avec une attention particulière vis-à-vis des troubles neurologiques périphériques ou centraux, des troubles sensoriels et psychiques et de la fatigue (Tableau 4). Un exemple des examens complémentaires à demander et du rythme de suivi est proposé dans le Tableau 5. Il s'agit des explorations minimales que l'on peut élargir en fonction des moyens à disposition. Par exemple, la composition corporelle par DEXA est importante à évaluer pour suivre l'évolution de la masse maigre (sarcopénie). En cas de suspicion clinique de carence ou de chirurgie malabsorptive type dérivation biliopancréatique, il est aussi nécessaire d'élargir le bilan (zinc, sélénium, cuivre, vitamine B6, vitamine A, E et K, INR, calcium, phosphore et ma-

gnésium sanguins, bilan phosphocalcique sur urines de 24h, citrate, acide urique et oxalate sur urines de 24h).

Aucun essai contrôlé n'a été mené pour déterminer quels sont les suppléments et les doses à prescrire après chirurgie gastrique. En fonction des études et de notre pratique clinique, nous recommandons de donner systématiquement un supplément multivitaminique à vie après une chirurgie malabsorptive et au moins pendant toute la période de perte de poids après chirurgie restrictive. Cependant, on ne connaît pas la proportion de chaque vitamine ou minéraux ingérés réellement absorbée, le site principal d'absorption restant le duodénum court-circuité. Il est donc important de connaître la composition des multivitaminiques disponibles. De plus, les suppléments multivitaminiques ne suffisent pas à couvrir les besoins tant en fer, qu'en vitamine B12 ou en calcium/vitamine D. Il est donc impératif d'ajouter à la prescription ces quatre éléments.

Il faut adapter la prescription en fonction des dosages réalisés au cours du suivi, de l'observance du patient à la forme galénique (comprimés, sirop, solution buvable) et à la situation clinique : pathologie intercurrente, statut martial (femmes réglées ou non) par exemple. Il faut également être attentif et rechercher des signes cliniques évocateurs de carences (troubles des phanères, amaigrissement très rapide, signes neurologiques, douleurs osseuses, fatigue persistante...), et tenir compte des éventuelles situations particulières pour adapter la supplémentation : vomissements (risque de carence en B1), complication chirurgicale nécessitant une nutrition entérale (carences multiples), grossesse (assurer la supplémentation en folates dès la période pré-conceptionnelle pour éviter le risque de malformations du tube neural), adolescent (veiller au statut vitamino-calcique et à l'observance, parfois difficile). Il est à noter que les suppléments multivitaminés et certaines vitamines (B1 par exemple) ne sont pas remboursés et représentent un coût mensuel non négligeable. Cette information doit être donnée au patient avant l'intervention.

Prise en charge de la dénutrition chez l'obèse

Le dépistage systématique de la dénutrition notamment en milieu hospitalier reste encore peu développé, d'autant plus chez les patients obèses. La prise en charge, quel que soit l'IMC du patient, doit donc débiter par l'évaluation de l'état nutritionnel à l'aide des outils établis (Tableau 1), en soulignant le fait qu'aucun outil ne s'adresse spécifiquement à la dénutrition chez l'obèse. La stratégie thérapeutique va dépendre de la sévérité de la dénutrition et des *ingesta* du patient : moins le patient va être capable de les augmenter, plus on se dirigera vers une nutrition artificielle en privilégiant la nutrition entérale (cf recommandations françaises de la SFNEP du patient hospitalisé) [24]. Il n'y a pas de consensus établi sur la prise en charge de la dénutrition spécifiquement chez le sujet en obésité.

En outre, notamment en cas de sarcopénie associée, l'exercice physique est primordial : l'activité physique doit être régulière et adaptée, alliant des exercices en endurance, permettant d'améliorer l'équilibre statural, l'appétit, l'augmentation des capacités respiratoires et l'augmentation de la synthèse protéique musculaire, et des exercices en force contre résistance permettant d'augmenter la force musculaire et la qualité musculaire [25]. L'activité physique a en outre un effet positif sur la qualité de vie, la diminution de l'asthénie et, chez la personne âgée, la prévention des chutes. La prise de vitamine D3 permet également de réduire le nombre de chutes en cas de sarcopénie, et est recommandée à la dose de 800UI/jour chez le sujet de 65 ans et plus [26].

Enfin, en cas de sarcopénie, quel que soit l'IMC, certaines études ont montré des bénéfices de la nutrition « pulsée », c'est-à-dire l'apport de 80% des besoins protéiques sur un seul repas afin d'améliorer la réponse anabolique post-prandiale, mais est souvent difficile à mettre en place chez le sujet âgé ; il n'a pas été démontré qu'une complémentation à long terme en leucine soit efficace pour augmenter la masse musculaire chez les sujets âgés [27] ; certains auteurs ont mis en évidence un effet de la prise de citrulline sur l'augmentation de la masse maigre, la baisse de la masse grasse et la vitesse de synthèse protéique, sans recommandation actuelle établie [28].

Conclusion

La prévalence de la dénutrition et/ou de la sarcopénie du sujet en obésité va augmenter dans les années futures compte-tenu du vieillissement de la population en parallèle de l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du nombre croissant d'actes de chirurgie bariatrique. Il est donc important de savoir diagnostiquer et prendre en charge la dénutrition.

La perte de poids importante (comme par exemple après chirurgie bariatrique) et la succession de régimes restrictifs, les altérations des capacités physiques ou les agressions physiques sont autant de si-

tuations cliniques qui doivent alerter sur une éventuelle dénutrition. Les situations à risque doivent conduire à utiliser des marqueurs biologiques et nutritionnels, afin d'évaluer la composition corporelle et les capacités physiques (handgrip+ test de marche sur 6 m par exemple). Enfin l'évolution des fonctions physiques devrait être réalisée de façon systématique dans le suivi après chirurgie bariatrique, en particulier chez le sujet de plus de 65 ans.

P. Faucher, B. Gatta Cherifi, C. Poitou
christine.poitou-bernerf@aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. Corish CA & Kennedy NP. Protein-energy undernutrition in hospital in-patients. *Br J Nutr* 2000 ; 83 :575-91.
2. Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003 ; 22 :415-21.
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010 ; 39 :412-23.
4. Boirie Y, P Gachon P, Beaufriere B. Splanchnic and whole-body leucine kinetics in young and elderly men. *Am J Clin Nutr* 1997 ; 65 :489-95.
5. Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009 ; 13 :717-23.
6. Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve* 2002 ; 25 :17-25.
7. Hiona A & Leeuwenburgh C. The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia : implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Exp Gerontol* 2008 ; 43 :24-33.
8. Kyle UG, Pirlich M, Lochs H, et al. Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission : a controlled population study. *Clin Nutr* 2005 ; 24 :133-42.
9. Pichard C, Kyle UG, Morabia A, et al. Nutritional assessment : lean body mass depletion at hospital admission is associated with an increased length of stay. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79 :613-18.
10. Gallagher D, Ruts E, Visser M, et al. Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000 ; 279 :E366-75.
11. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000 ; 904 :437-48.
12. Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al. Sarcopenia : alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 2003 ; 51 :1602-9.
13. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cristini C, et al. Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women : the EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSTeoporose) Study. *Am J Clin Nutr* 2009 ; 89 :1895-900.
14. Rantanen T, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. Coimpairments as predictors of severe walking disability in older women. *J Am Geriatr Soc* 2001 ;

49:21-27.

15. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2016 sept 14 (on line).

16. Guillet C, Delcourt I, Rance M, et al. Changes in basal and insulin and amino acid response of whole body and skeletal muscle proteins in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3044-50.

17. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014; 11:177-80.

18. Zeanandin G, Molato O, Le Duff F, et al. Impact of restrictive diets on the risk of undernutrition in a free-living elderly population. *Clin Nutr* 2012;31:69-73.

19. Weinheimer EM, Sands LP, Campbell WW. A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: implications

for sarcopenic obesity. *Nutr Rev* 2010; 68:375-88.

20. Poitou Bernert C, Ciangura C, Coupaye M, et al. Nutritional deficiency after gastric bypass: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Metab* 2007; 33:13-24.

21. Hammond N, Wang Y, Dimachkie MM, Barohn RJ. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin* 2013; 31:477-89.

22. Gasteyger C, Suter M, Gaillard RC, Giusti V. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1128-33.

23. Aron-Wisnewsky J, Verger EO, Bounaix C, et al. Nutritional and Protein Deficiencies in the Short Term following Both Gastric Bypass and Gastric Banding. *PLoS One* 2016; 11:e0149588.

24. Thibault R, Goujon N, Le Gallic E, et al. Use of 10-point analogue scales to estimate dietary intake:

a prospective study in patients nutritionally at-risk. *Clin Nutr* 2009; 28:134-40.

25. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, et al. Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286:E92-101.

26. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339:b3692.

27. Verhoeven S, Vanschoonbeek K, Verdijk LB, et al. Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1468-75.

28. Moinard C, Nicolis I, Neveux N, et al. Dose-ranging effects of citrulline administration on plasma amino acids and hormonal patterns in healthy subjects: the Citrudose pharmacokinetic study. *Br J Nutr* 2008; 99:855-62.

Instabilité glycémique : démarche diagnostique et thérapeutique

Jean-Pierre Riveline¹, Hélène Hanaire²

¹ Service d'Endocrinologie et de Diabétologie, Hôpital Lariboisière

² Service de diabétologie, maladies métaboliques, nutrition, CHU de Toulouse

Mots clés : diabète de type 1, variabilité glycémique, mesure continue du glucose

La relation entre l'équilibre glycémique moyen évalué par l'HbA1c et les complications du diabète a été démontrée à la fois dans le diabète de type 1 [1] et de type 2 [2]. Ces études ont été à la base des recommandations établissant les objectifs d'HbA1c, traduisant l'exposition à l'hyperglycémie dans les deux pathologies.

Le rôle de la variabilité du glucose dans le développement des complications microvasculaires a été initialement suggéré par une analyse des données de l'étude DCCT [3] qui a montré que l'augmentation de l'HbA1c n'expliquait pas entièrement la variation du risque de rétinopathie. Aujourd'hui encore, le rôle de l'instabilité du glucose, indépendamment de l'HbA1c, sur le risque de développement de complications micro [4] et macrovasculaires [5] du diabète est évoqué mais reste controversé [6]. Les conséquences de l'instabilité gly-

cémique sur l'altération de la qualité de vie sont certaines [7, 8].

Le concept d'instabilité glycémique recouvre en réalité différents phénomènes qui parfois se recoupent : une variabilité de la glycémie à jeun d'un jour sur l'autre, des excursions post-prandiales excessives, une variabilité de l'HbA1c au cours du temps, des épisodes d'hypoglycémies répétés. Le plus souvent, l'instabilité glycémique désigne une variabilité de la glycémie sur 24 heures objectivée par les auto-mesures glycémiques capillaires ou par la mesure continue du glucose (MCG). Dans la majorité de ces situations, une origine comportementale ou une pathologie intercurrente sont retrouvées. Peu de patients ont un authentique diabète instable, situation assez rare, quantifiée à environ 3 cas pour mille patients [9]. La plupart d'entre eux ont un diabète de type 1.

Cas clinique

Mr B, 43 ans, consulte suite au départ à la retraite de son précédent diabétologue.

Il est artisan menuisier. Il a un diabète de type 1 depuis 20 ans, traité par insuline Glargine au coucher et Aspart avant chaque repas. Il n'a aucune complication dégénérative connue. Son poids est de 73 kg.

Ses doses quotidiennes en insuline sont les suivantes : environ 50 UI par jour comprenant 28 UI d'insuline Glargine.

Sa dernière HbA1c il y a 4 mois était à 7,2 %. Vous le félicitez pour ce bon résultat mais le patient vous dit ne pas être satisfait de l'équilibre de son diabète : « Des fois, je suis très bien et puis des fois, ça monte comme ça sans explication et le coup d'après je suis en hypoglycémie, ça me fatigue... ». Il a oublié son carnet de glycémie et son lecteur. Vous lui demandez de vous faire parvenir une

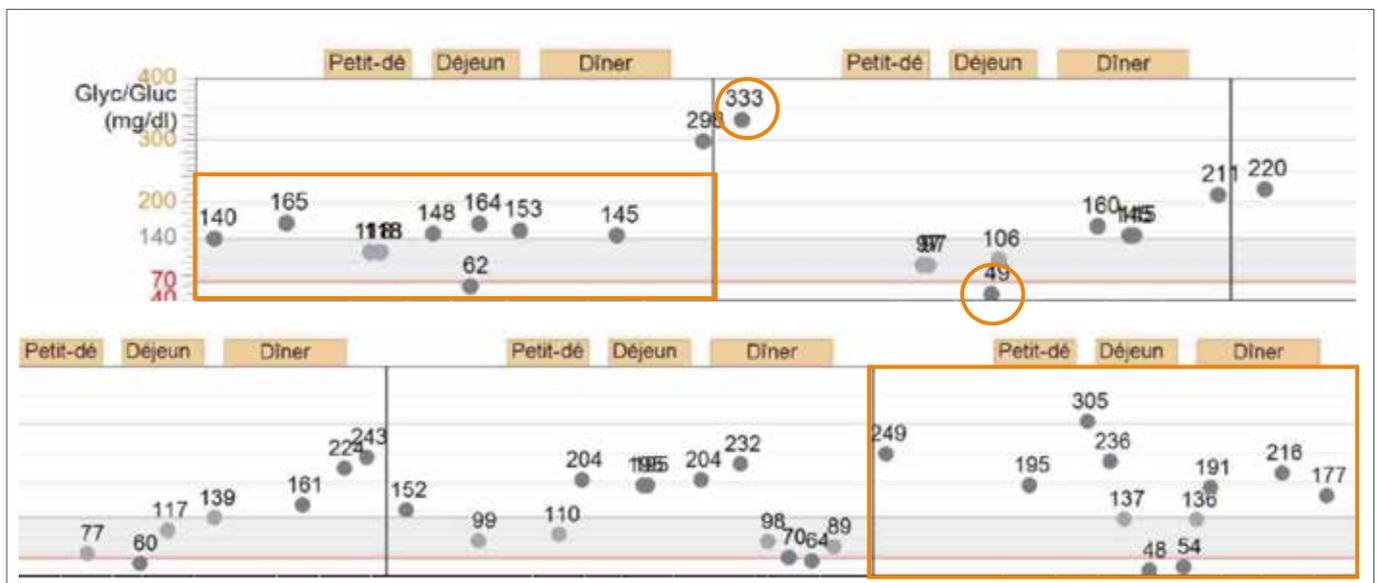


Figure 1. Carnet d'autosurveillance glycémique d'un patient avec diabète instable : Le patient est compliant (10-11 glycémies par jour) – Variabilité glycémique intra-journalière – Variabilité glycémique inter-journalière – Risque hypoglycémique (une voire deux hypoglycémies quotidiennes)

Tableau. Causes d'instabilité glycémique.

	Tendance Hyperglycémique	Tendance Hypoglycémique
Causes extrinsèques	Phobies des hypoglycémies	Corrections excessives des hyperglycémies
	Resucrages excessifs	Activité physique
	Troubles du comportement alimentaire	Alcool
	Dysmorphophobie: volonté de maintenir un état de maigreur	Troubles obsessionnels compulsifs Volonté de maintenir une HbA1c basse
Causes intrinsèques	Médicaments: ie Glucocorticoïdes	Cause d'hypoglycémie auto-immune: Ac anti insuline
	Néoplasie	
	Infections	
	Endocrinopathie	
	Syndrome de Cushing, acromégalies, Hyperthyroïdie	Insuffisance endocrinienne: surrénalienne, hypothyroïdie
Gastroparésie		
Troubles de résorption de l'insuline: lipotrophie, lipohypertrophie		

excursion): cet indice explore classiquement la variabilité que présente le patient au cours d'une journée ou d'une période donnée;

- le MODD (*Mean Of Daily Differences*): il estime la variabilité glycémique inter-journalière. Il se calcule en réalisant la moyenne des différences absolues entre les valeurs de glycémies réalisées au même moment de la journée à 24h d'intervalle. Chez le diabétique de type 1, des valeurs supérieures à 60 mg/dl sont révélatrices d'une variabilité importante, classiquement plus influencée par des facteurs exogènes (repas, activité physique...);
- le CONGA (*Continuous Overlapping Net Glycemic Action*): il s'agit de la déviation standard des différences entre l'observation actuelle et l'observation n heures avant;
- le LBGI (*Low Blood Glucose Index*): il évalue spécifiquement le risque d'hypoglycémie.

Ces indices parfois difficiles à calculer, restent peu informatifs individuellement.

La **variabilité glycémique** répond à une définition purement clinique basée sur l'interrogatoire et l'analyse sémiologique des accidents métaboliques (fréquence, imprévisibilité, impact sur la qualité de vie). Les outils de pratique courante pour évaluer la variabilité glycémique sont le lecteur de glycémie capillaire, la MCG à usage personnel (type Freestyle libre), le CGM professionnel et l'évaluation de la perception des hypoglycémies.

Démarche diagnostique

La prise en charge du diabète de type 1 instable est un travail de longue haleine. Il est fondamental de prendre le temps du diagnostic et de l'évaluation initiale. La démarche diagnostique d'un diabète instable comporte :

- un interrogatoire et un examen clinique :
 - éliminer cause évidente d'instabilité: corticothérapie, prise d'alcool,
 - rechercher des causes d'instabilité organique: endocrinopathie, infections, néoplasie,

copie de son carnet par mail (voir Figure 1). La question posée est la suivante: d'après vous ce patient est-il porteur d'un diabète instable ?

Il est bien évidemment impossible d'y répondre avant d'avoir franchi un certain nombre d'étapes:

- Affirmer l'instabilité glycémique et la quantifier.
- Éliminer une origine comportementale à cette instabilité.
- Rechercher une cause curable.
- Envisager la stratégie thérapeutique.

Comment définir l'instabilité ?

Les contours de l'instabilité glycémique restent encore flous aujourd'hui.

Les critères suivants doivent être recherchés:

- des épisodes hypoglycémiques sévères (nécessitant l'aide d'un tiers pour le resucrage) et/ou acidocétosiques;
- ces épisodes sont fréquents et imprévisibles;

- ils impactent sévèrement la qualité de vie;
- les données glycémiques issues des auto-surveillances ou d'une mesure continue du glucose (MCG) retrouvent une variabilité glycémique sévère.

L'importance de cette variabilité peut être calculée. Plusieurs indices existent mais aucun d'entre eux n'est parfait. En voici quelques exemples :

La **déviati on standard des glycémies par rapport à la moyenne (DS)**: il s'agit de la moyenne des écarts à la moyenne des résultats obtenus. La DS ne permet pas de quantifier les excursions glycémiques (hypo ou hyper) majeures ou leur nombre. De façon pratique, cet indicateur reste un outil fiable, facile d'accès, réalisable sur un cycle glycémique de 7 glycémies chez tout patient diabétique.

D'autres indices ont moins d'intérêt en pratique clinique et sont davantage utilisés au cours des essais :

- le MAGE (*Mean Amplitude of Glycemic*

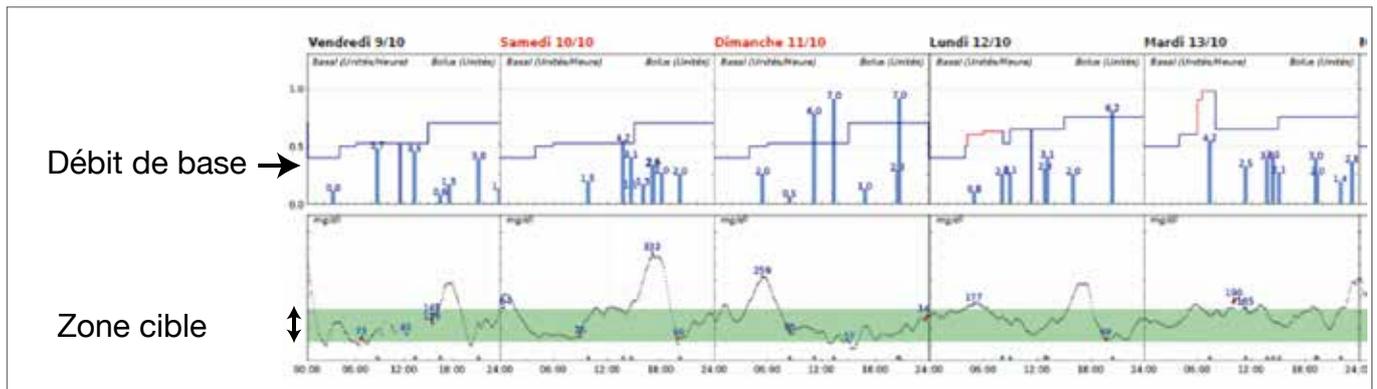


Figure 2. Bolus de corrections multiples en réponse aux excursions glycémiques, instabilité glycémique induite (données personnelles). Les histogrammes bleus matérialisent les bolus multiples. Les segments rouges matérialisent les changements de débit de base.

- révision des actes techniques d'injection d'insuline,
- adaptation des doses en particulier lors d'activité physique,
- un cycle glycémique en 7 points sur 3 jours et/ou Mesure continue du glucose (aveugle) avec un journal alimentaire.

Cette démarche permet de distinguer deux formes d'instabilité (Tableau 1).

Instabilité avec hypoglycémie prédominante

Elle est caractérisée par des épisodes de re-sucrages fréquents, la disparition de la sensation des hypoglycémies avec un seuil de perception et une contre-régulation se mettant en branle très tardivement parfois pour des valeurs inférieures à 0,30g/L. Les patients ici, ont plutôt tendance à prendre du poids. Leur HbA1c sera sensiblement inférieure à 7 %. Le risque d'hyperglycémie sévère est majeur.

Certaines causes extrinsèques doivent être recherchées. Dans la majorité des cas, un défaut d'adaptation des doses d'insuline est retrouvé, en particulier, à l'occasion d'une activité physique ou d'une consommation d'alcool excessive à distance d'un repas. Parfois, des corrections excessives des hyperglycémies sont mises en évidence, en particulier chez les patients sous pompe à insuline. Le téléchargement de la mémoire de la pompe à insuline permet de constater des «sur-corrrections» (Figure 2). Des troubles obsessionnels compulsifs sont souvent notés chez ces patients.

Il est impératif de former l'entourage aux in-

jections de glucagon, compte tenu du risque d'hypoglycémies sévères.

Instabilité avec hyperglycémie prédominante

Elle se caractérise par une répétition des cétones ou acidocétoses. La tendance est plutôt à la perte de poids avec un syndrome polyuro polydipsique parfois invalidant. L'HbA1c est dans ce cas largement supérieure à 9 %.

Un certain nombre de causes organiques doit être évoqué (Tableau 1). Souvent, une phobie des hypoglycémies est retrouvée favorisée par un passé d'hypoglycémies sévères traumatisant. L'absence d'auto-mesures glycémiques, parfois même l'omission d'injections d'insuline sont souvent observées révélant une grande difficulté à supporter les contraintes imposées par la maladie. L'existence de pathologies psychiatriques comportant des troubles du comportement alimentaire ou une dysmorphobie est un facteur aggravant qui alourdit considérablement la prise en charge.

Stratégie thérapeutique

Si une cause curable a été identifiée, son traitement pourra atténuer l'instabilité glycémique constatée. Il s'agit par exemple du traitement d'une endocrinopathie intercurrente. La prise en charge de troubles du comportement alimentaire est déterminante. En cas de gastroparésie, un aménagement de l'alimentation, la prescription de prokinétiques et le recours à une pompe à insuline avec administration de bolus carrés, étalés dans le temps, peut améliorer la variabilité

des glycémies postprandiales. Bien souvent, l'enquête étiologique aura mis en évidence la nécessité d'une reprise de l'éducation thérapeutique. Il peut s'agir du changement des sites d'injection pour éviter l'instabilité induite par la variabilité de résorption de l'insuline injectée dans une zone de lipohypertrophie. Il peut également s'agir de renforcer les compétences en matière de comptage des glucides, de calibration de la quantité de glucides pour le resucrage, ainsi que de la quantité et de la fréquence des bolus de correction pour les hyperglycémies. Dans tous les cas, l'auto-surveillance glycémique doit être intensifiée pour mieux repérer les difficultés et évaluer l'efficacité des solutions mises en œuvre.

Des outils de traitement plus ou moins sophistiqués ont montré leur efficacité pour réduire la variabilité glycémique. Certains d'entre eux, tels que les pompes à insuline et à un moindre degré les dispositifs de mesure continue du glucose sont aujourd'hui d'utilisation courante. Dans les cas particulièrement complexes, le recours au traitement par pompe à insuline implantable ou la greffe d'îlots de Langerhans ou de pancréas sont les moyens les plus efficaces pour réduire la variabilité glycémique.

Mesure continue du glucose

La mesure continue du glucose apporte une somme d'informations, impossibles à obtenir avec l'auto-surveillance glycémique capillaire conventionnelle : affichage instantané de la concentration de glucose en temps réel, flèche de tendance indiquant le sens et la rapidité de changement de la concentration

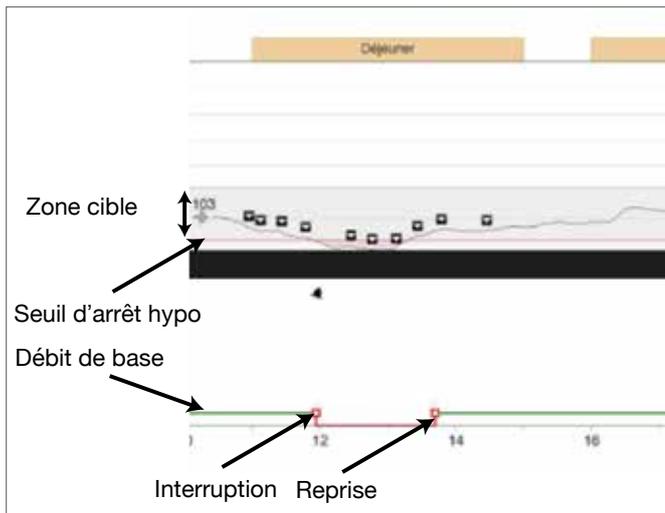


Figure 3. Système d'arrêt automatique de la pompe en cas d'hypoglycémie (LGTS) (données personnelles).

de glucose, alerte et alarme d'hypoglycémie ou de risque d'hypoglycémie. L'éducation des patients à l'interprétation des données est cruciale. Plusieurs études ont montré l'efficacité de cet outil pour diminuer l'HbA1c, réduire les hypoglycémies sévères et la variabilité glycémique [10].

Pompe à insuline

Le traitement par pompe à insuline permet d'obtenir une amélioration de l'HbA1c de l'ordre de 0,6 % par rapport au traitement par injections multiples dans le diabète de type 1 et permet également de diviser par 4 la fréquence des hypoglycémies sévères chez ceux qui y sont exposés [11]. Il s'agit donc d'une modalité de traitement efficace pour réduire la variabilité glycémique.

Pompe à insuline et mesure continue du glucose

Chez les patients traités par pompe à insuline, il existe une relation inverse entre la concentration d'HbA1c et le nombre de surveillances glycémiques quotidiennes [12], ce qui suggère l'intérêt que l'on peut attendre de la mesure continue du glucose associée à la pompe à insuline, puisqu'elle permet d'obtenir infiniment plus de mesures que l'auto-surveillance glycémique usuelle, ainsi que des informations en temps réel sur les tendances d'évolution des glycémies. L'association pompe à insuline + mesure continue du glucose est ainsi l'association

gagnante pour maîtriser simultanément HbA1c et hypoglycémies sévères, et ainsi réduire la variabilité glycémique [13]. Dans les études incluant des patients

sous pompe et des patients sous injections multiples, le bénéfice de l'ajout de la mesure continue du glucose sur l'HbA1c est plus important chez les patients sous pompe [14]. Chez les patients exposés aux hypoglycémies fréquentes ou mal ressenties, l'utilisation de la mesure continue du glucose associée à la pompe à insuline peut réduire le temps passé en hypoglycémie et la fréquence de survenue des hypoglycémies sévères [15, 16].

Systèmes d'arrêt automatique en hypoglycémie (Low Glucose Threshold Suspend systems: LGTS)

Dans ce système intégré, la pompe est informée en temps réel des données de la mesure continue du glucose, et son débit peut être arrêté automatiquement pendant 2 heures quand la concentration du glucose franchit une limite prédéfinie, par exemple de 0,60 g/l. La pompe reprend ensuite spontanément son débit habituel (Figure 3). Deux études se sont attachées à évaluer l'intérêt de ce dispositif chez des patients à haut risque

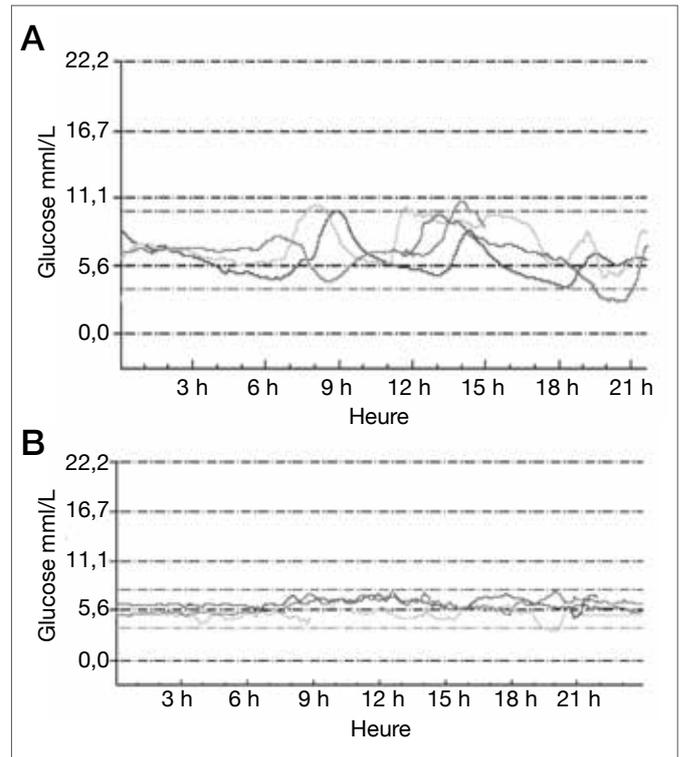


Figure 4. Mesure continue du glucose chez un patient avec greffe d'îlots utilisant encore de l'insuline (A) et un patient avec greffe d'îlots devenu insulino-indépendant (B).

d'hypoglycémie sévère ou présentant des hypoglycémies nocturnes non ressenties. Elles montrent une réduction importante et significative du temps passé en hypoglycémie et de la fréquence des événements hypoglycémiques dans le groupe «arrêt automatique», ainsi qu'une suppression des hypoglycémies sévères avec utilisation du système d'arrêt automatique en cas d'hypoglycémie, comparée à la pompe associée au capteur seul [17, 18].

Systèmes d'arrêt automatique en prévision de l'hypoglycémie (Low Glucose Predictive Suspend systems: LGPS)

Un pas nouveau a été franchi avec la mise au point d'un système d'arrêt automatique de la pompe avant la survenue de l'hypoglycémie grâce à un algorithme prédictif (Low Glucose Predictive Suspend system). Comparé à l'utilisation standard de la pompe associée au capteur chez des patients diabétiques de type 1 à haut risque d'hypoglycémie nocturne, ce dispositif permet une réduction de 50 % de la fréquence des hypoglycémies

nocturnes et une diminution très sensible du temps passé en hypoglycémie [19].

Pompes à insuline implantables

Le principe de ce traitement est d'apporter l'insuline par voie intrapéritonéale, ce qui permet d'obtenir une résorption prioritaire par voie portale. La conséquence est la restauration d'un rapport plus physiologique entre l'insulinémie périphérique et l'insulinémie portale. Ce traitement permet ainsi de mieux contrôler l'HbA1c tout en réduisant de façon impressionnante les hypoglycémies sévères et en améliorant la stabilité du diabète [20]. Il est indiqué chez les patients en échec de l'insulinothérapie sous-cutanée intensive.

Une insuline autorégulée : pancréas artificiel, greffe d'îlots de Langerhans ou greffe de pancréas (Figure 4)

Pour un diabétique instable, le rêve serait que ses glycémies soient maîtrisées de façon automatique par un système autorégulé. Dans le champ de la technologie, il s'agit du pancréas artificiel, vers lequel les progrès récents nous conduisent. Cependant, ces dispositifs nécessitent toujours que le patient soit capable d'identifier les situations de dysfonctionnement et de réagir en reprenant la main. Nous ne sommes pas encore au stade où tout fonctionnera de façon automatique sans aucune intervention du patient.

Le remplacement des cellules beta par la greffe de tissu pancréatique offre une solution autorégulée par le niveau de glucose, au prix du risque opératoire et du traitement immunosuppresseur, et dans un contexte où les greffons disponibles sont peu nombreux. Aujourd'hui en France, la greffe de pancréas est réalisée le plus souvent conjointement à la greffe rénale chez les patients dont la néphropathie le requiert. Les greffes de pancréas seul sont rares, parfois indiquées en cas de grande instabilité glycémique et d'hypoglycémies sévères fréquentes. Le diabète instable est une indication reconnue de la greffe d'îlots de Langerhans. La greffe de pancréas et la greffe d'îlots (Figure 4) permettent dans un nombre important de cas de normaliser l'HbA1c et les profils glycémiques, et de supprimer les hypoglycémies sévères [21, 22].

Conclusion

La prise en charge du diabète instable est un vrai défi. Elle impose le recours à une prise en charge multidisciplinaire (médecins, infirmières, diététiciennes, psychologues). Le profil glycémique en 7 points, voire la mesure continue du glucose et la tenue d'un carnet de bords des activités physiques et des repas sont des préalables indispensables au diagnostic étiologique des instabilités glycémiques. Un bilan d'instabilité glycémique doit être réalisé de façon systématique chez les patients instables avant de proposer une prise en charge personnalisée éducative, par administration continue d'insuline ou par transplantation d'organe dans les cas les plus réfractaires.

JP. Riveline et H. Hanaire
jean-pierre.riveline@slp.aphp.fr
hanaire.h@chu-toulouse.fr

CONFLITS D'INTÉRÊT

JP. Riveline participe à des boards pour Abbott et a reçu des honoraires pour des conférences pour Abbott et Johnson & Johnson.

H. Hanaire participe à des boards pour Abbott et Medtronic et a reçu des honoraires pour des conférences pour Abbott, Lifescan et Medtronic.

RÉFÉRENCES

1. The Diabetes Control Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
3. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes* 2008; 57:995-1001.
4. Sartore G, Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2013; 50:437-42.
5. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, et al. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58:2649-55.

6. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus : evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12:288-98.
7. Kent LA, Gill GV, Williams G. Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. *Lancet* 1994; 344:778-81.
8. Benhamou PY, Milliat-Guittard L, Wojtusciszyn A, et al. Quality of life after islet transplantation : data from the GRAGIL 1 and 2 trials. *Diabet Med* 2009; 26:617-21.
9. Gill GV, Lucas S, Kent LA. Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. *QJM* 1996; 89:839-43.
10. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose : meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343:d3805.
11. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes : meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25:765-74.
12. Hammond P, Liebl A, Grunder S. International survey of insulin pump users : Impact of continuous subcutaneous insulin infusion therapy on glucose control and quality of life. *Prim Care Diabetes* 2007; 1:143-46.
13. Hanaire H. MMM décembre 2016, sous presse
14. Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, et al. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens : a 1-year multicenter study. *Diabetes Care* 2012; 35:965-71.
15. Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:795-800.
16. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:4160-62.
17. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 18:224-32.
18. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes : a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1240-47.
19. Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F, et al. Predictive Low-Glucose Insulin Suspension Reduces Duration of Nocturnal Hypoglycemia in Children Without Increasing Ketosis. *Diabetes Care* 2015; 38:1197-204.
20. Spaan N, Teplova A, Stam G, et al. Systematic review : continuous intraperitoneal insulin infusion with implantable insulin pumps for diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2014; 51:339-51.
21. Shapiro AM, Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2016; doi: 10.1038/nrendo.2016.178.
22. Sharples EJ, Mittal SM, Friend PJ. Challenges in pancreas transplantation. *Acta Diabetol* 2016; 53:871-78.

Thyroïde et grossesse

Françoise Borson-Chazot¹, Philippe Caron²

¹ Fédération d'Endocrinologie, Hôpital Louis Pradel, Groupement Hospitalier Est, Lyon

² Service d'Endocrinologie, maladies métaboliques et Nutrition, Pôle Cardio-Vasculaire et Métabolique, CHU Larrey, Toulouse

Mots clés : hypothyroïdie, hyperthyroïdie, grossesse, fœtus

Les dysfonctionnements thyroïdiens sont fréquents chez la femme, en particulier en période d'activité génitale [1-3]. Au cours de la grossesse, d'une part, les besoins en iode augmentent, du fait de l'augmentation de la clairance rénale de l'iode et du transfert trans-placentaire de l'iode inorganique vers le fœtus et, d'autre part, l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde maternelle augmente du fait de l'augmentation de la concentration plasmatique de la TBG (*thyroxine-binding globulin*), de l'action TSH-like de l'hormone chorionique gonadotrophique (hCG) et de l'apparition de l'activité de la désiodase placentaire de type 3. De même, au cours de la grossesse, l'activité immunologique maternelle est partiellement supprimée, ce qui entraîne une diminution de la production des anticorps anti-récepteurs de la TSH, responsables de l'hyperthyroïdie basedowienne. Ces données physiologiques expliquent tout ou partie des particularités des dysfonctionnements thyroïdiens, tels que l'hypothyroïdie et la thyrotoxicose, présentés par les femmes au cours de la grossesse. Le rôle du placenta est schématisé sur la Figure 1.

Hypothyroïdie et grossesse [1-8]

Prévalence

Au cours de la grossesse, la fréquence de l'hypothyroïdie varie selon :

- les critères de définition. L'hypothyroïdie clinique qui associe une TSH augmentée à une T4 libre basse serait présente chez 0,3 à 0,7% des femmes enceintes, alors que l'hypothyroïdie sub-clinique, définie par une concentration normale de la T4 libre et une TSH plus ou moins augmentée,

est trouvée chez 2,4% des femmes enceintes quand la TSH est supérieure ou égale à 6 mU/l, tandis que la fréquence n'est que de 0,3 % pour une valeur de la TSH supérieure ou égale à 12 mU/l ;

- l'apport iodé moyen. Ainsi, quand l'apport iodé est important, la fréquence de l'hypothyroïdie sub-clinique est inférieure à 0,2% alors qu'elle se situe entre 2 et 5% dans les pays où l'apport iodé est normal ou modérément carencé ;
- le contexte clinique de la patiente. L'hypothyroïdie est plus fréquente chez les patientes présentant une affection auto-immune, et le risque d'hypothyroïdie est multiplié par 3 à 5 chez les patientes présentant un diabète de type 1.

Etiologie

Au cours de la grossesse, l'hypothyroïdie est le plus souvent due à une thyroïdite chronique auto-immune. En dehors de la grossesse, l'hypothyroïdie peut être secondaire à une chirurgie pour une affection bénigne (maladie de Basedow, goitre nodulaire) ou un cancer thyroïdien, à une cause médicamenteuse (antithyroïdiens de synthèse, lithium) ou post-radiothérapie. Exceptionnellement en France, elle peut être secondaire à une carence iodée très sévère.

Diagnostic

Le diagnostic d'une hypothyroïdie est aisé chez les femmes présentant un antécédent thyroïdien personnel (thyroïdectomie, traitement par l'iode radioactif, prise de médicaments interférant avec la fonction thyroïdienne) ou familial. Le diagnostic clinique d'hypothyroïdie doit être évoqué devant une asthénie, une chute des cheveux, une sécheresse cutanée, un bourrelet pseu-

do-myotonique ou un goitre. Le diagnostic d'hypothyroïdie périphérique est confirmé, sur le plan hormonal, par une augmentation de la concentration de la TSH alors que la concentration de la T4 libre est fréquemment dans les limites normales (hypothyroïdie sub-clinique).

Conséquences

Les conséquences d'une hypothyroïdie varient selon le moment de l'apparition de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse et l'étiologie. Ainsi, une carence iodée entraîne une insuffisance thyroïdienne maternelle et fœtale avec ses répercussions sur le développement cérébral fœtal. Lors d'une thyroïdite chronique auto-immune, la diminution de la réserve fonctionnelle thyroïdienne maternelle ne permet pas de faire face à l'augmentation physiologique de l'activité thyroïdienne maternelle au cours de la grossesse, mais la fonction thyroïdienne fœtale est en revanche normale. L'hypothyroïdie périphérique est classiquement associée à une augmentation du risque de fausse couche précoce spontanée et à des complications obstétricales [4-5] :

- maternelles, avec une augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle liée à la grossesse ou de l'apparition d'une pré-éclampsie, une fréquence marquée des troubles cardiaques, des épisodes d'anémie et des hémorragies du post-partum ;
- fœtales, avec un retard de croissance intra-utérin et un poids de naissance diminué, des accouchements prématurés avec une morbidité et mortalité fœtales et périnatales accrues.

Ces complications obstétricales seraient d'autant plus fréquentes que l'hypothyroïdie est précoce et secondaire à une thyroï-

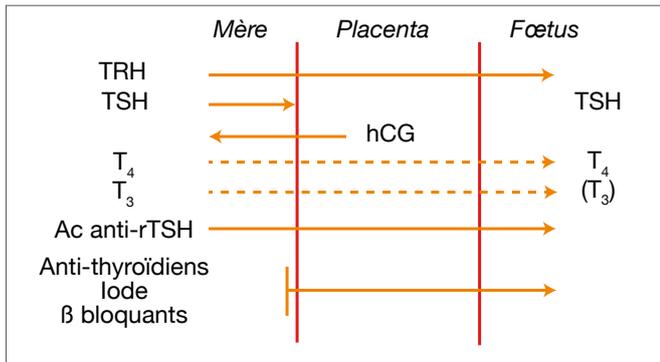


Figure 1. Rôle du placenta.

dite chronique auto-immune. Dans tous les cas, un traitement adapté de l'hypothyroïdie diminue le risque de ces complications maternelles et fœtales.

Enfin, l'hypothyroïdie maternelle entraîne des complications néonatales car, au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, la T4 fœtale est exclusivement d'origine maternelle et les hormones thyroïdiennes ont un rôle important dès les premières étapes du développement du cerveau humain. Plusieurs études récentes ont montré une diminution des capacités intellectuelles chez les enfants nés de femmes ayant présenté une hypothyroïdie pendant la grossesse [6]. En 1999, Haddow et al [7] rapportaient une diminution des performances intellectuelles chez les enfants âgés de 7 à 9 ans nés de mères présentant une hypothyroïdie (moyenne de la TSH à 13 mU/l) au cours du 2^{ème} trimestre de la grossesse. L'hypothyroïdie était soit non diagnostiquée et non traitée, soit traitée de façon inadéquate, et elle était secondaire à une thyroïdite chronique auto-immune chez 77 % des patientes. Le quotient intellectuel (QI) des enfants nés de femmes hypothyroïdiennes non traitées était significativement diminué (100 *versus* 107), alors que le QI des enfants nés de femmes hypothyroïdiennes traitées était comparable à celui des enfants nés de femmes euthyroïdiennes (111 *versus* 107). Dix-neuf pour cent des enfants nés de mères présentant une hypothyroïdie au cours de la grossesse avaient un QI inférieur à 85 (*versus* 5 % pour les enfants nés de femmes euthyroïdiennes). Par ailleurs, la sévérité de l'hypothyroïdie maternelle était corrélée à la diminution du QI chez les

enfants âgés de 7 à 9 ans, attestant d'une relation entre la présence d'une hypothyroïdie au cours de la première moitié de la grossesse et l'apparition des anomalies du développement intellectuel de ces enfants. En 2012, JH Lazarus [8] a montré, chez les femmes enceintes dépistées et présentant une hypothyroïdie périphérique sub-clinique ou une hypothyroïdémie, qu'un traitement par la lévothyroxine n'améliorait pas le QI des enfants à l'âge de 3 ans. On remarquera que la supplémentation a été instaurée tardivement (13 semaines \pm 3 jours), que le QI n'est sûrement pas le meilleur test pour évaluer les éventuelles conséquences neuro-cognitives de l'hypothyroïdie maternelle à cet âge, et qu'une hyperthyroïdémie avant la 18^{ème} semaine d'aménorrhée, secondaire à la lévothyroxine (150 μ g/jour), peut, elle-même, être associée à une diminution du QI et à des anomalies du volume cortical et de la substance grise à l'IRM cérébrale chez des enfants âgés de 6 ans [6].

Conduite à tenir

Dans tous les cas, le diagnostic d'une hypothyroïdie au cours de la grossesse impose un traitement substitutif précoce et rapide. La dose de lévothyroxine (1,6 à 2,0 μ g/kg/j pour une hypothyroïdie avérée, 1 μ g/kg/j pour une hypothyroïdie sub-clinique) est prescrite d'emblée, et un dosage de la TSH réalisé après 4 semaines. La posologie de la lévothyroxine est adaptée pendant toute la grossesse, afin de maintenir une concentration de la TSH inférieure à 2,5 mU/L au

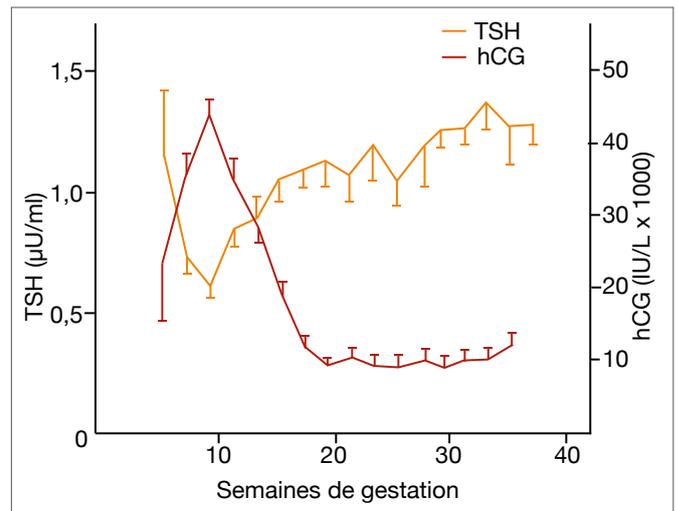


Figure 2. TSH et hCG au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. D'après Glinöer D et al. J Clin Endocrinol Metab 1990.

premier trimestre et inférieure à 3 mU/L au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse. D'autre part, les besoins en lévothyroxine peuvent augmenter de 40 à 50 % chez près de 80 % des femmes qui présentent une hypothyroïdie avant la grossesse. L'augmentation de la posologie de lévothyroxine, variable selon les patientes, ne semble pas liée à une diminution de l'absorption intestinale de la lévothyroxine (une thérapeutique martiale, fréquemment prescrite, doit être prise au moins 3 heures après la prise de lévothyroxine), mais elle est corrélée à l'importance de la diminution de la réserve thyroïdienne fonctionnelle maternelle. Cette augmentation de la dose de lévothyroxine est essentiellement secondaire à l'augmentation de la concentration de la TBG au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, à l'augmentation du volume plasmatique maternel, au transport trans-placentaire de la T4 et à l'activité de la désiodase placentaire au terme de la grossesse. Après l'accouchement, les besoins en lévothyroxine diminuent et redeviennent comparables à ceux d'avant la grossesse.

En pratique, chez les femmes qui ont un antécédent personnel ou familial de dysthyroïdie ou qui présentent des signes cliniques d'hypométabolisme, un bilan thyroïdien fonctionnel (dosage de la TSH \pm T4 libre) doit être réalisé, au mieux avant le début de la grossesse ou au cours du 1^{er} mois de ges-

Tableau. Prévalence et causes des hyperthyroïdies pendant la grossesse.

Prévalence : 2-3 % des grossesses (fonction de l'apport iodé)	
Causes les plus fréquentes (> 90 %)	
	Thyrotoxicose gestationnelle transitoire (2 %)
	Maladie de Basedow (0,5 - 1 %)
Causes exceptionnelles (< 10 %)	
	Adénome toxique
	Thyroïdites
	Grossesse molaire
	Hyperthyroïdie gestationnelle familiale (2 cas)

tation. Si une hypothyroïdie périphérique est diagnostiquée en cours de grossesse, le traitement par la lévothyroxine doit être instauré rapidement. Chez les femmes qui présentent une hypothyroïdie périphérique et qui poursuivent un traitement par lévothyroxine, la posologie de celle-ci doit être augmentée précocement. Dès le diagnostic de la grossesse, la patiente augmentera de 25 µg/j si la posologie de lévothyroxine était inférieure à 100 µg/j, et de 50 µg/j si la dose était supérieure à 100 µg/j. Dans tous les cas, une surveillance de la concentration de la TSH doit être réalisée tous les mois pendant les deux premiers trimestres, puis au 8^{ème} mois de grossesse, afin d'optimiser le traitement substitutif, de maintenir une euthyroïdie et de prévenir ainsi les conséquences d'une hypothyroïdie maternelle sur le développement cérébral fœtal. Enfin, il n'existe pas de contre-indication à l'allaitement maternel chez les patientes poursuivant un traitement substitutif thyroïdien par la lévothyroxine.

Hyperthyroïdie et grossesse

Prévalence

Une hyperthyroïdie complique 2 à 3% des grossesses. Il s'agit dans 0,5 à 1% des cas d'une maladie de Basedow justifiant une prise en charge adaptée pour éviter les complications maternelles et fœtales liées

à la maladie ou à son traitement. De nombreuses publications consacrées à ce sujet au cours des dernières années ont abouti à des recommandations, les dernières en date étant celles de l'*American Thyroid Association* [9].

Etiologies

L'hyperthyroïdie peut se révéler en début de grossesse chez une patiente sans antécédents particuliers. Les étiologies sont alors dominées par la thyrotoxicose gestationnelle transitoire et la maladie de Basedow. Les autres causes sont exceptionnelles (Tableau).

Diagnostic

Les manifestations cliniques (tachycardie, palpitations) sont à différencier des signes sympathiques de la grossesse. L'absence de prise de poids est évocatrice. Le diagnostic repose, comme dans toute thyrotoxicose, sur le dosage de TSH et de T4L mais on doit tenir compte de normes adaptées au terme de la grossesse [9].

A partir de la 6^{ème} semaine de gestation, la concentration plasmatique de TSH suit une courbe inverse de celle d'hCG qui culmine à la 12^{ème} semaine (Figure 2). De ce fait, une diminution isolée de TSH est fréquente au 1^{er} trimestre, et sans signification pathologique [3]. Cette action TSH-like d'hCG peut aboutir à une thyrotoxicose gestationnelle transitoire qui régressera, en général, spontanément au 2^{ème} trimestre. Elle est observée lorsque les concentrations d'hCG sont très élevées, en particulier lors des grossesses multiples. En cas d'hyperémèse gravidique, le bilan thyroïdien est perturbé dans 2/3 des cas.

Il faut savoir différencier la thyrotoxicose gestationnelle transitoire d'une authentique maladie de Basedow débutante dont la prise en charge sera bien différente. En cas de thyrotoxicose gestationnelle transitoire, les signes cliniques sont le plus souvent modérés. La présence d'un goitre diffus, d'une orbitopathie, d'antécédents personnels orientent vers une maladie de Basedow. En cas de doute, le dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH fait le diagnostic. La scintigraphie thyroïdienne est toujours contre-indiquée. Le recours à l'échographie

thyroïdienne se discute, rarement, dans des cas difficiles. Le traitement sera essentiellement symptomatique basé sur le repos, la réhydratation, parfois une hospitalisation. Le recours aux antithyroïdiens de synthèse est exceptionnel [9].

Conséquences

La maladie de Basedow au cours de la grossesse expose à des complications maternelles et fœtales. En l'absence de traitement, le risque de pré-éclampsie ou d'insuffisance cardiaque est accru. En revanche l'hyperthyroïdie fruste n'a pas de conséquence sur le déroulement de la grossesse [9-10]. Le risque de dysthyroïdie fœtale et néonatale est lié au passage trans-placentaire des anticorps anti-récepteurs de TSH (AC anti-rTSH) mais aussi aux antithyroïdiens de synthèse (ATS). Les deux principales situations à risque sont résumées sur la Figure 3.

La dysthyroïdie fœtale et néonatale concerne 1-2 % des nouveaux nés de mères ayant une maladie de Basedow active ou conservant des AC anti-rTSH après un traitement radical [10]. L'hyperthyroïdie survient pendant la seconde moitié de la grossesse. Le dosage des AC anti-rTSH doit être réalisé en début de grossesse et renouvelé à 18-22 puis 30-34 semaines d'aménorrhée [9]. Lorsque la concentration est > 5 UI/L (x 2-3 N, dosage de 2^{ème} génération), une surveillance rapprochée du fœtus par échographie est nécessaire [10-11]. Le goitre fœtal est le signe le plus précoce d'hyperthyroïdie fœtale (Figure 4). L'échographie doit être réalisée par un opérateur expérimenté et, en cas d'anomalie, le suivi doit être réalisé dans un centre expert [10]. Des anticorps bloquants du récepteur de TSH peuvent aussi être présents. Les conséquences fœtales dépendent de la balance entre l'action inhibitrice et stimulante des AC anti-rTSH. En pratique, seuls les anticorps anti-récepteur de la TSH sont dosés en routine et ils suffisent à identifier les femmes enceintes à risque de dysthyroïdie fœtale ou néonatale [10-11]. Lorsque les AC anti-rTSH sont négatifs au 3^{ème} trimestre de grossesse chez une femme ne prenant pas de traitement antithyroïdien de synthèse, aucun suivi néonatal spécifique n'est nécessaire.

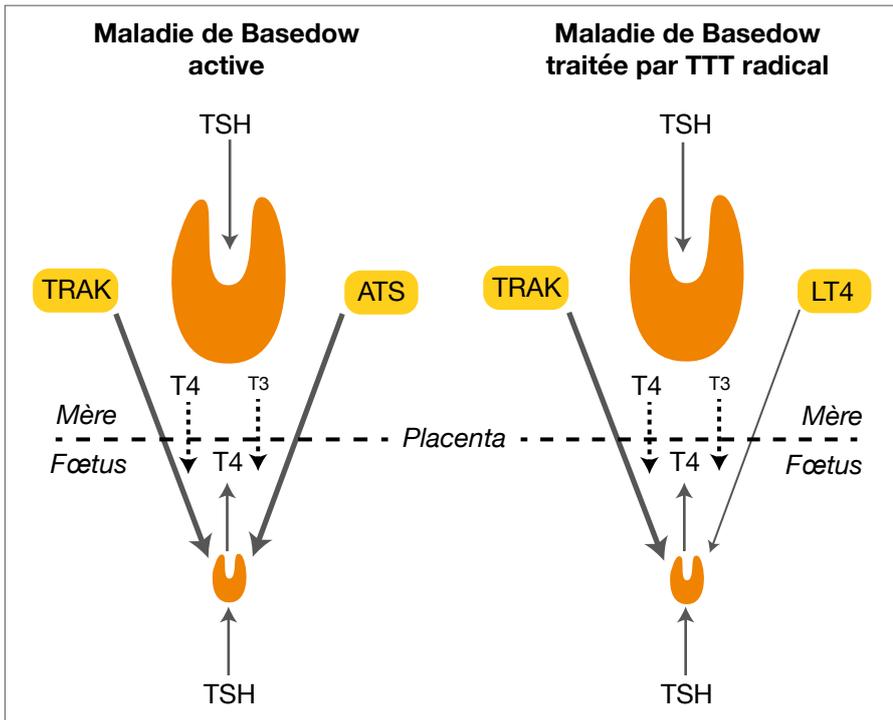


Figure 3. Les situations à risque en cas de grossesse chez une femme basedowienne.

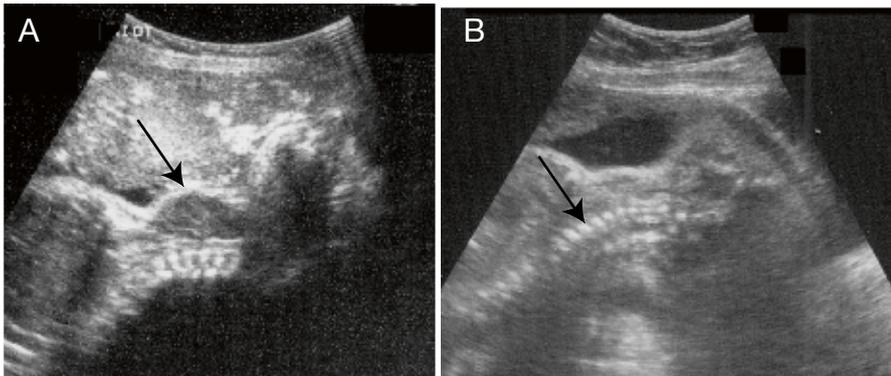


Figure 4. La constatation à l'échographie d'un goitre fœtal, signe le plus précoce de dysthyroïdie fœtale. (A) Goitre fœtal. (B) Thyroïde normale.

Prise en charge

Les ATS exposent à 2 types de risque chez le fœtus :

- D'une part, ils passent librement le placenta et peuvent induire une hypothyroïdie fœtale pour de faibles posologies, la thyroïde fœtale étant plus sensible à leur action que la thyroïde maternelle. La lévothyroxine passe, en revanche, très peu la barrière placentaire (Figure 1). De ce fait, les traitements combinés, associant ATS et LT4 sont à

risque d'induire une hypothyroïdie fœtale et sont contre-indiqués pendant la grossesse [9-10]. La T4L maternelle doit être maintenue à la limite supérieure de la normale voire à des concentrations discrètement supra physiologiques. Le signe le plus précoce d'hypothyroïdie fœtale est la survenue d'un goitre visualisé par l'échographie. Une diminution de volume après réduction de la posologie d'ATS confirme le diagnostic. Il n'est cependant, pas toujours simple, de dé-

terminer le statut thyroïdien d'un fœtus dont la mère, traitée par ATS, présente des anticorps anti-rTSH à un titre élevé associant parfois des anticorps stimulants et bloquants. Les conséquences d'une prise en charge non adaptée peuvent être dramatiques (mort fœtale, séquelles neurologiques). Il faut donc avoir recours à l'expertise multidisciplinaire d'un centre expert qui sera à même de mettre en place un traitement adapté [9-10]. Le recours à une cordosynthèse est possible en cas de doute diagnostique mais reste exceptionnel en raison de ses risques.

- D'autre part, les ATS peuvent être tératogènes. Ce risque bien connu pour les dérivés imidazolés (carbimazole, thiamazole) a été également rapporté récemment, à un degré moindre, avec les dérivés du thio-uracile [12]. L'exposition aux dérivés imidazolés entre la 6^{ème} et la 10^{ème} semaine d'aménorrhée peut conduire à des malformations de la paroi abdominale, du cuir chevelu (aplasia cutis) (Figure 5), des atrésies de l'œsophage et/ou des choanes, et plus rarement des anomalies cardiaques (septum ventriculaire). L'incidence a été estimée à 1/30 enfants exposés. Avec les dérivés du thio-uracile, les atteintes sont plus rares (1/40) et moins sévères, touchant principalement la tête et le cou ou les voies urinaires chez le garçon. De ce fait, il est recommandé en début de grossesse de prescrire un dérivé du thio-uracile plutôt qu'un dérivé imidazolé [9]. Un changement peut être envisagé au 2^{ème} trimestre en raison des risques d'hépatotoxicité de ces molécules [9]. L'alternative est, lorsque la situation le permet, d'interrompre les antithyroïdiens au début de la grossesse, plus précisément de la 6^{ème} à la 10^{ème} semaine, sous surveillance étroite des paramètres biologiques [10].

En pratique, en cas de projet de grossesse, une consultation endocrinologique est nécessaire chez toute femme traitée pour une maladie de Basedow [9]. Elle permet d'informer la patiente des risques potentiels, du suivi nécessaire, de s'assurer de la normalité du bilan thyroïdien et de réfléchir à la meil-

leure option thérapeutique. Dans les formes sévères, justifiant de fortes doses d'ATS et/ou présentant des AC anti-rTSH élevés exposant au risque de dysthyroïdie néonatale, il faut se poser la question d'une thyroïdectomie totale pour limiter les risques lors d'une future grossesse. On évitera les traitements par l'iode radioactif qui majorent durablement la concentration des AC anti-rTSH. Un arrêt du traitement par ATS dès le diagnostic de grossesse sera discuté chez les patientes traitées médicalement depuis plus d'un an, non fumeuses avec un titre d'AC anti-rTSH négatif, le risque de récurrence étant alors estimé à moins de 10% à 2 mois [10]. Lorsque le maintien d'un traitement antithyroïdien de synthèse est nécessaire, on remplacera les dérivés imidazolés par un dérivé thio-uracile soit d'emblée, soit dès le diagnostic de grossesse. Il faudra prévenir les patientes préalablement guéries de leur maladie par un traitement radical des risques potentiels liés à la persistance des AC anti-rTSH. En revanche, on pourra rassurer les patientes traitées médicalement et en rémission de leur maladie de Basedow plus d'un an après l'arrêt des ATS [11].

En cas de maladie de Basedow active pendant la grossesse, le traitement ATS sera débuté seul et à dose minimale efficace en se fixant comme objectif une T4L à la limite supérieure de la normale [9]. Le bilan thyroïdien sera surveillé à 2 semaines puis toutes les 2-4 semaines et le bilan hépatique tous les mois bien qu'il n'y ait aucune preuve de l'efficacité préventive de cette mesure. Un dérivé du thio-uracile sera prescrit au 1^{er} trimestre avec possibilité de revenir par la suite à un dérivé imidazolé. Lorsque l'hyperthyroïdie survient en fin de grossesse, on prescrira, d'emblée, un dérivé imidazolé. En cas de forme sévère, échappant au traitement médical, une intervention chirurgicale pourra être envisagée au 2^{ème} trimestre. L'état de tolérance de la grossesse conduit à une amélioration spontanée au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre qui permet, le plus souvent, une réduction du traitement et même son interruption dans plus de la moitié des cas. En revanche, la reprise évolutive est pratiquement constante après l'accouchement justifiant la reprise d'un traitement imidazolé.

Après l'accouchement, les nouveau-nés de



Figure 5. Aplasia cutis chez un enfant âgé de 3 semaines dont la mère était traitée par 60 mg de carbimazole pour maladie de Basedow au début de la grossesse.

mères ayant des AC anti-rTSH positifs sont à risque d'hyperthyroïdie néonatale. Un dosage d'AC anti-TSH, TSH et T4L doit être systématique au sang de cordon et à J3-5 du post-partum pour orienter la surveillance post-natale [10-11]. La survenue d'une hyperthyroïdie néonatale pourra imposer si elle est sévère, la mise en place, d'un traitement ATS, à poursuivre jusqu'à négativation des AC anti-rTSH. L'hyperthyroïdie néonatale peut survenir de manière retardée (7 à 10 jours après la naissance) chez les fœtus dont la mère était sous ATS. Il est important de prévenir les mères du risque de reprise évolutive de l'hyperthyroïdie après l'accouchement et de programmer la surveillance adéquate. L'allaitement est possible. Bien que le PTU ait un moindre passage dans le lait maternel que les dérivés imidazolés, les données cliniques suggèrent l'absence de conséquences négatives sur le développement physique et intellectuel, et sur le statut thyroïdien des enfants allaités par des femmes traitées par méthimazole à des posologies allant jusqu'à 20 mg/j sous surveillance de la fonction thyroïdienne du nouveau-né [9-10].

Conclusion

La connaissance récente des relations physiopathologiques entre les dysfonctionnements thyroïdiens et la grossesse, ainsi qu'un meilleur suivi de la fonction thyroïdienne maternelle au cours de la grossesse chez les patientes présentant une hyperthyroïdie ou une insuffisance thyroïdienne devraient permettre de prévenir les complica-

tions materno-fœtales d'une thyrotoxicose gravidique ou les conséquences fœtales et néonatales d'une hypothyroïdie maternelle. Rappelons la nécessité d'une collaboration étroite entre gynécologues, obstétriciens et endocrinologues pour la prise en charge d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie au cours de la grossesse.

F. Borson-Chazot, Ph. Caron
françoise.borson-chazot@chu-lyon.fr
caron.p@chu-toulouse.fr

RÉFÉRENCES

- Andersen SL, Carlé A, Olsen J, Laurberg P. Hypothyroidism incidence in and around pregnancy: a Danish nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2016; 175:387-93.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21:1081-125.
- Glinooer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews* 1997; 18:404-33.
- Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid* 2014; 24:1642-49.
- Negro R, Schwartz A, Stagnaro-Green A. Impact of Levothyroxine in Miscarriage and Preterm Delivery Rates in First Trimester Thyroid Antibody-Positive Women With TSH Less Than 2.5 mIU/L. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:3685-90.
- Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:35-43.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-55.
- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 2012; 366:493-501.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26:1343-1421.
- Laurberg P, Andersen SL. Endocrinology in pregnancy: Pregnancy and the incidence, diagnosing and therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2016; 175:R219-30.
- Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, et al. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:451-60.
- Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4373-81.

Les hypogonadismes masculins

Véronique Kerlan¹, Jacques Young²

¹ Service d'Endocrinologie, CHU de Brest

² Service D'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Hôpital Universitaire de Bicêtre Université Paris Sud

Définitions

L'hypogonadisme est traditionnellement défini comme l'incapacité du testicule à produire de la testostérone (T) à des niveaux suffisants, pendant les phases normales d'activation testiculaire [1-4]. Ce dysfonctionnement peut être la conséquence d'altérations hypothalamo-hypophysaires et/ou testiculaires. L'hypogonadisme est responsable de signes fonctionnels et physiques en rapport avec une carence en androgènes testiculaires (testostérone) et de leurs métabolites actifs [5]. A cette définition clinique globale s'ajoute une définition hormonale opérationnelle pratique qui est celle d'une baisse de la testostérone circulante. Un sujet est considéré comme hypogonadique si la concentration plasmatique de testostérone totale (TT) est en dessous de 2 déviations standard par rapport à la moyenne de sujets normaux d'une tranche d'âge donnée.

Le plus souvent le diagnostic est assez facile devant l'existence d'une baisse importante de la testostérone totale. Dans ces cas, les dosages des gonadotrophines LH et FSH permettent de rattacher la défaillance testiculaire à une anomalie hypothalamo-hypophysaire lorsque ces hormones hypophysaires sont basses ou « normales » donc inadaptées (hypogonadisme hypogonatotrophique ou déficit gonadotrope), où à une maladie primitivement testiculaire lorsque les taux de FSH et/ou de LH sont élevés [1, 2].

L'utilisation des dosages de testostérone libre pour définir un hypogonadisme doit être fortement déconseillée car elle conduit à une sous-estimation constante de la T circulante et donc à des diagnostics erronés (faux hypogonadismes).

L'existence d'un hypogonadisme chez

l'homme âgé en bonne santé est toujours un sujet de controverse en l'absence d'une définition claire [6]. En revanche chez l'adulte mûr, l'obésité, le syndrome métabolique et de nombreuses morbidités ont été associés à des taux de T circulante partiellement abaissés. Chez ces patients, l'androgénothérapie systématique n'est pas justifiée compte tenu d'une efficacité contestable et de l'absence d'études ayant montré une innocuité à long terme. Certaines données suggèrent même un effet délétère.

Une épidémiologie incertaine

La prévalence de l'hypogonadisme masculin n'a pas été établie de façon claire. Elle a été estimée à 1 sur 200 hommes adultes (0,5 %) et serait plus importante après 60 ans. Il est intéressant de noter que des travaux réalisés au Danemark ont montré que seul 10 à 30 % des hommes atteints d'un syndrome de Klinefelter étaient diagnostiqués cliniquement pendant leur existence [7]. On peut donc supposer que d'autres causes d'hypogonadisme, en particulier acquis, où les signes cliniques sont difficiles à mettre en évidence, soient aussi insuffisamment diagnostiquées.

Présentation clinique

Globalement les signes cliniques d'hypogonadisme seront fonction de la date d'apparition et de la profondeur de celui-ci. En physiologie, la sécrétion testiculaire de testostérone est importante pendant la vie fœtale, à la naissance et à partir de la puberté [3]. Compte tenu des effets de la testostérone sur la masculinisation des organes génitaux externes, chez les fœtus XY une atteinte prénatale de la pro-

Tableau 1. Manifestations cliniques d'un hypogonadisme chez un adolescent.

Voix infantile
Absence de barbe (pas de rasage)
Aspect gynoïde
Augmentation de la graisse abdominale
Aspect eunuchoïde (augmentation de l'envergure des membres supérieurs)*
Masses musculaires de type infantile
Absence de pilosité pubienne
Verge infantile
Scrotum non plissé
Volume testiculaire réduit
Gynécomastie (formes partielles)
Absence de poussée de croissance pubertaire (poursuite de la croissance linéaire)
* Sauf retard pubertaire simple

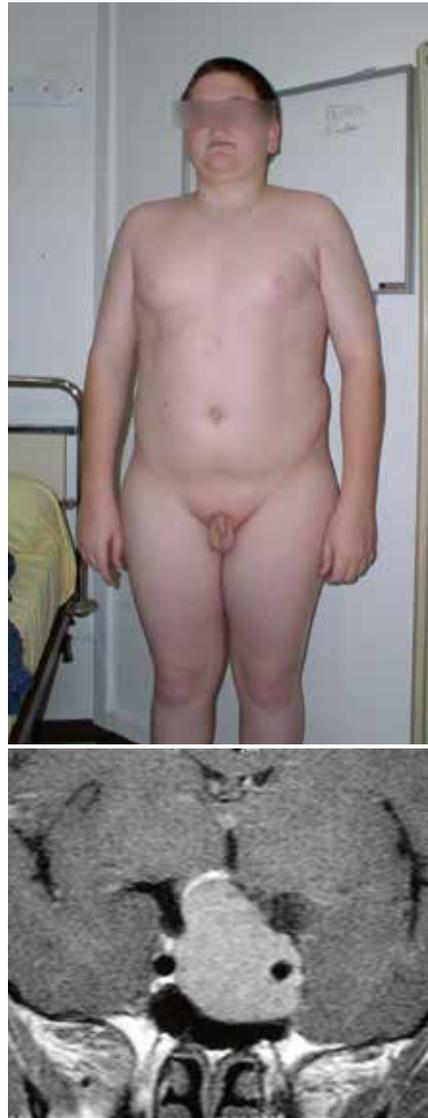
duction de testostérone testiculaire (très rare) va aboutir lorsqu'elle est complète à un phénotype féminin. Dans les atteintes partielles on observera une ambiguïté sexuelle avec hypospadias périnéoscrotal ou au minimum un micropénis [3]. Si l'atteinte gonadique est sévère et apparaît après la masculinisation des OGE mais avant la naissance on peut observer un micropénis souvent associé à une cryptorchidie chez le nouveau-né [3]. C'est le cas des déficits prénataux en gonadotrophines hypophysaires.

A ces signes précoces peuvent se surajouter l'absence de développement pubertaire si



Figure 1. (A) Grande taille et aspect eunuchoïde d'un patient de 18 ans, atteint d'un hypogonadisme hypogonadotrophique congénital (HHC). Noter l'hypotrophie des organes génitaux externes (OGE), la gynécomastie, l'aspect gynoïde et l'excès de graisse abdominale. (B) Chez un autre patient âgé de 19 ans avec HHC, noter l'existence d'une certaine pilosité pubienne, malgré l'hypotrophie des OGE, qui résulte de la circulation résiduelle de testostérone d'origine surrénalienne.

le patient est examiné à l'adolescence car le déficit en LH et FSH est chronique (Figure 1). Une absence de puberté sera aussi le signe d'appel si un déficit gonadique post natal complet se met en place pendant l'enfance mais avant l'âge de la puberté (Figure 2) comme dans certains adénomes hypophysaires ou des craniopharyngiomes.



T: 0,22 ng/ml (3,1-9,0)
LH: 0,5 UI/L (3,6-8,2)
FSH: 0,3 UI/L (3,3-6,9)
Inhibine B: 166 pg/ml (82-332)
PRL: 12 40 ng/ml (11-18)
VT: 15 ml (12-30)

Figure 2. Hypogonadisme hypogonadotrophique acquis à début pré-pubertaire causé par un adénome à prolactine. L'exploration hormonale de base et le volume testiculaire (VT) sont indiqués. Les normes chez l'adulte sont indiquées entre parenthèses.

Les principaux signes cliniques d'un hypogonadisme important observés chez l'adolescent sont résumés dans le Tableau 1. Lorsqu'il apparaît après une puberté nor-

male le diagnostic d'hypogonadisme est beaucoup plus difficile. L'involution de la virilisation post-pubertaire ne s'observe en effet qu'après des années d'évolution d'un déficit gonadique complet. Un signe évocateur d'hypogonadisme masculin souvent méconnu par les médecins et les patients est la diminution de la libido, qu'il ne faut pas confondre avec les troubles de l'érection, très fréquents mais beaucoup plus rarement à une carence en testostérone, surtout si la libido est conservée.

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques (HH)

L'hypogonadisme hypogonadotrophique ou déficit gonadotrope est défini par une sécrétion insuffisante des gonadotrophines LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculo-stimulante) retentissant sur la fonction testiculaire [2-5]. Le déficit en gonadotrophines peut être isolé ou s'inscrire dans un tableau d'insuffisance anté-hypophysaire qu'il faut systématiquement rechercher pour anticiper un risque d'insuffisance surrénale.

L'origine du déficit de production des gonadotrophines peut être primitivement hypophysaire ou secondaire à une anomalie de la sécrétion hypothalamique de GnRH par lésion organique ou atteinte fonctionnelle d'origine génétique ou non. L'imagerie par IRM de la région hypothalamo hypophysaire est l'examen clé de l'exploration étiologique des HH. Elle permet de les rattacher dans de nombreux cas à des processus tumoraux, infiltratifs ou inflammatoires de l'hypothalamo-hypophyse (Figure 2). Les principales causes génétiques des déficits gonadotropes congénitaux sont indiquées dans le Tableau 2. Les causes des HH acquis sont résumées dans le Tableau 3.

Le HH congénital isolé (HHC)

Il est le plus souvent suspecté devant une absence de développement pubertaire après l'âge de 14 ans (Tableau 1 et Figure 1). Le diagnostic peut être suspecté avant l'âge de la puberté devant l'existence d'une cryptorchidie uni ou bilatérale ou d'un micropénis [2, 3]. Il sera renforcé par

Tableau 2. Principales causes génétiques responsables d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital isolé (HHC) et de syndrome de Kallmann.

Causes Hypothalamiques (déficit en GnRH)	
HHC avec olfaction normale	
	GNRH1
	KISS1 et KISS1R
	TAC3 et TACR3
	FGFR1
	PROK2 et PROKR2
HHC avec perte de l'odorat (Kallmann)	
	ANOS1/KAL1
	FGFR1 et FGF8 et FGF17
	PROK2 et PROKR2
	CHD7
	SOX10
	SEMA3A
	IL17RD
	FEZF1
Causes Hypophysaires	
	GNRHR
	LHB
	FSHB

les dosages hormonaux et par les analyses génétiques qui serviront pour l'enquête familiale et le conseil génétique [4]. Lorsque le diagnostic est tardif après l'âge de la puberté, une pilosité pubienne peut apparaître (Figure 1), secondaire à la conversion tissulaire des androgènes surréniaux en testostérone et en dihydrotestostérone [5]. Ce signe clinique peut faire croire, à tort, à un développement pubertaire en cours si on omet de palper les testicules. Les déficits gonadotropes partiels se caractérisent par un certain degré de virilisation et un volume testiculaire souvent compris entre 6 et 10 ml, parfois même proche de la normale [2-4].

Chez les patients avec HHC, la croissance staturale pendant l'enfance est normale et, malgré l'absence de pic de croissance pubertaire, il n'y a pas chez ces adolescents

de retard statural contrairement au retard pubertaire simple. Lorsque le déficit gonadotrope est découvert à l'âge adulte, un retard de maturation osseuse et une ostéopénie peuvent s'observer [1-4]. La non fermeture des cartilages de conjugaison des os longs explique l'aspect eunuchoïde et la grande taille souvent observée chez ces patients après l'âge de 15 ans (Figure 1).

Diagnostic différentiel entre déficit gonadotrope congénital et retard pubertaire simple (ou puberté différée)

Le retard pubertaire simple (RPS) est surtout fréquent chez le garçon [8-11]. Il se présente comme un déficit gonadotrope avec absence de développement testiculaire après l'âge de 14 ans. Lors du suivi, même en l'absence de tout traitement la puberté apparaît à partir de l'âge de 16 ans et se complète avant l'âge de 20 ans. Le RPS pose un problème diagnostique difficile avec un déficit HHC idiopathique normosmique et non syndromique et ceci jusqu'à l'âge de 20 ans. Au-delà le RPS est considéré comme très rare. Le tableau clinique de RPS est celui d'un retard statural-pubertaire sans aucun élément clinique d'orientation évocateur d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénital (micropénis, cryptorchidie) ou d'un syndrome de Kallmann ou une autre étiologie syndromique (anosmie, mouvements en miroir etc...). Les antécédents familiaux de retard pubertaire sont fréquents, mais ne constituent pas un argument formel car certains HHC sont aussi familiaux. Ces patients avec RPS consultent plus précocement que les HHC car le retard statural est souvent au premier plan [8-11] ce qui n'est pas le cas des HHC. Ce fait explique que les RPS soient surtout recrutés dans les services d'endocrinologie pédiatrique. Au plan hormonal, le RPS se présente comme le déficit gonadotrope congénital avec une baisse concomitante de la testostérone et des gonadotrophines. De ce fait de nombreuses explorations hormonales ont été proposées pour tenter de les distinguer des HHC, avant l'âge de 18 ans. Les plus anciennes sont la mesure des gonadotrophines dans les urines des 24h ou le

test à l'hCG dont la fiabilité est moyenne. Depuis quelques années on fait appel à la stimulation des gonadotrophines par l'administration sous-cutanée de GnRH ou d'agonistes de la GnRH [11]. Enfin, plus récemment certains travaux évoquent l'intérêt du dosage de l'inhibine B plus accessoirement de l'hormone anti-Mullerienne (AMH) [11]. En fait aucun test n'apporte de certitude à l'échelon individuel. Les chevauchements importants de tous ces paramètres hormonaux entre RPS et HHC s'expliquent par la sécrétion non nulle des gonadotrophines dans les HHC partiels [2, 4]. D'autre part, l'apparition d'une réponse de l'axe gonadotrope aux tests de stimulation chez les patients ayant un RPS est le plus souvent contemporaine de l'augmentation de la taille des testicules.

En pratique, le RPS est un diagnostic d'élimination qui est fréquent en l'absence d'éléments cliniques permettant de rattacher le retard pubertaire à un HHC sévère ou syndromique et en l'absence d'anomalie de la région hypothalamo-hypophysaire à l'imagerie par IRM (Figure 2).

Le traitement de ces sujets RPS par de faibles doses de testostérone permet un développement des organes génitaux externes ce qui limite le retentissement psychologique de l'impubérisme et permet la surveillance en consultation. L'augmentation spontanée du volume testiculaire confirme l'absence de pathologie et le caractère simplement différé de la puberté. Avant de retenir définitivement le diagnostic de RPS il est cependant prudent de s'assurer d'un développement pubertaire complètement normal aussi bien clinique qu'au niveau hormonal. Au moindre doute le suivi doit être poursuivi dans le cadre d'une transition enfance-adulte de façon à ne pas méconnaître un HHC partiel.

Les HHC dits réversibles

Les formes dites réversibles d'HHC ont été identifiées il y a près de trente ans sous forme de case reports essentiellement chez les patients de sexe masculin et avec syndrome de Kallmann. Elles ont été identifiées en tant que formes cliniques et bien caractérisées cliniquement et au

Tableau 3. Etiologie des hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis (HHA).

Tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire
Adénomes hypophysaires
Craniopharyngiome
Dysgerminomes, gliomes
Métastase hypophysaire
Autres...
Processus infiltratifs hypothalamo-hypophysaires
Hémochromatose
Sarcoïdose
Hypophysite ou infundibulite
Histiocytose/tuberculose
Iatrogéniques et traumatiques
Chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire
Radiothérapie hypophysaire ou encéphalique ou du cavum
Traumatisme crânien (prévalence peut-être sous-estimée)
Fonctionnelles
Hyperprolactinémie
Carence nutritionnelle (anorexie mentale, maladies chroniques, activité physique excessive avec malnutrition relative)
Hypercortisolisme, quelle qu'en soit l'étiologie
Tumeurs testiculaires ou surrenaliennes sécrétant des estrogènes (gynécomastie associée)
Médicamenteuses (androgènes, anabolisants (dopage), oestro-progestatifs agonistes de la GnRH (pour traitement de cancer de la prostate), corticoïdes)

plan endocrinien dans une série de patients étudiés avant les années 2000. Leur existence a été confirmée et il a été de plus démontré que la réversibilité du HHC était possible chez des patients avec HHC et Kallmann atteints de mutations causales très diverses mais rarement chez ceux porteurs de mutations bi-alléliques sur KISS1R ou hémizygotés KAL1/ANOS1 [12]. Leur relation avec l'apparition très retardée de l'activation de la sécrétion pulsatile des gonadotrophines [12] a aussi été bien montrée. Au niveau clinique, cette forme clinique doit être suspectée devant une augmentation du volume testiculaire en l'absence de traitement hormonal ou sous traitement par testostérone. Lorsque ces formes « réversibles » surviennent vers l'âge de 20 ans chez des sujets avec olfac-

tion normale et sans mutation identifiable, elles posent un problème diagnostique difficile avec le retard pubertaire simple.

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis (HHA)

Ils sont parfois difficiles à reconnaître cliniquement [13]. En effet, une fois bien développés, les caractères sexuels ne rétrocedent le plus souvent que partiellement. La fréquence des rasages ne diminue que lentement du fait de l'auto-entretien. S'il apparaît une dépilation complète, c'est qu'il existe un pan-hypopituitarisme profond (Figure 2) avec absence complète de sécrétion d'androgènes gonadiques et de la corticosurrénale. La diminution des masses musculaires est responsable

d'une fatigue physique et d'une baisse des performances. La diminution du volume testiculaire qui traduit l'atteinte de la spermatogenèse ne s'observe que dans les HHA complets et prolongés. Une infertilité n'est que rarement la manifestation au premier plan de l'hypogonadisme hypogonadotrope acquis. Par contre la diminution de la libido et l'indifférence sexuelle beaucoup plus qu'une « impuissance » érectile avec libido conservée, doivent faire évoquer le déficit profond en testostérone. La suspicion diagnostique d'hypogonadisme hypogonadotrophique chez l'adulte sans passé pathologique impose la recherche d'un processus tumoral ou infiltratif hypothalamo-hypophysaire, la recherche de stigmates cliniques et biologiques d'hémochromatose ou de traumatisme crânien (Tableau 3) [13].

Exploration des hypogonadismes hypogonadotrophiques

La mesure de la testostérone sérique totale est la clé de voûte du diagnostic positif

Le diagnostic d'HH repose sur la mise en évidence d'une concentration plasmatique de testostérone totale basse (Figure 3A) associée à une baisse ou en tout cas une non élévation des gonadotrophines LH et FSH (Figure 3B) [2, 4]. Ce diagnostic est assez aisé en présence d'un déficit gonadotrope complet où la testostérone totale est très souvent inférieure à 1 ng/ml. Le diagnostic est plus difficile dans les formes partielles où la testostérone sérique peut être comprise entre 2 et 2,5 ng/ml voire atteindre des valeurs à la limite inférieure de celles observées chez les individus normaux. La difficulté est majorée par le caractère pulsatile de la sécrétion de testostérone chez les sujets normaux qui peuvent parfois présenter des nadirs compris entre 3 et 2 ng/ml [14]. C'est dire l'intérêt dans ces formes d'effectuer plusieurs prélèvements de testostérone et de confronter les chiffres à la présentation clinique. Les kits commerciaux d'immunodosages habituellement utilisés pour doser la testostérone totale permettent une mesure directe de ce stéroïde dans le plasma ou sérum sans

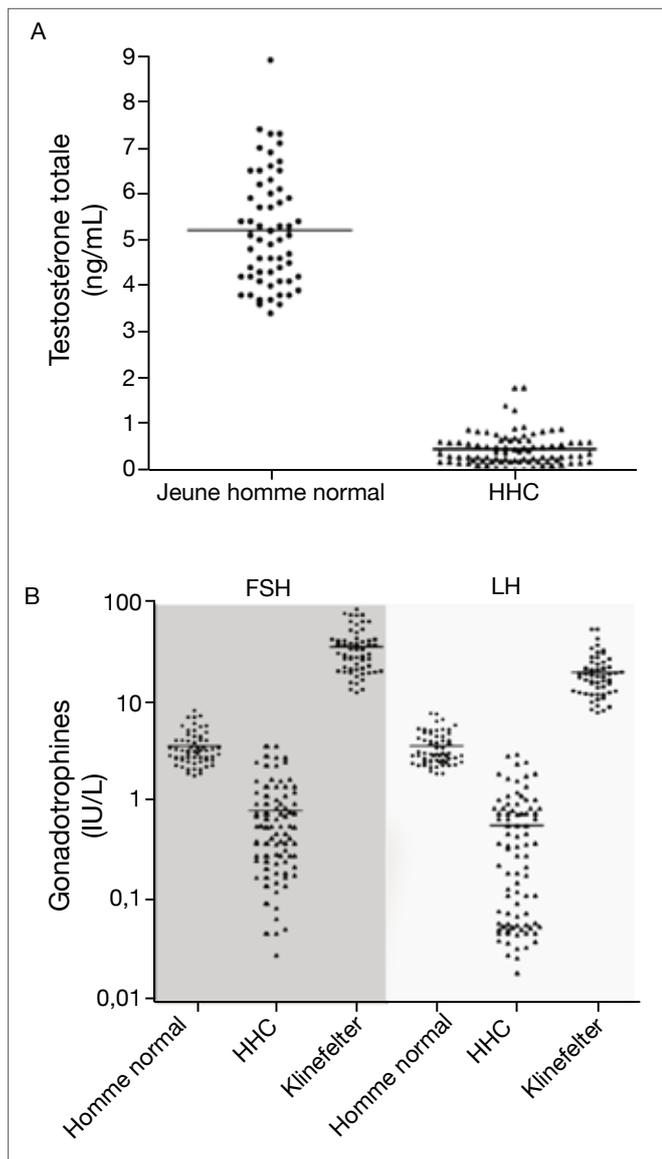


Figure 3. (A) Concentrations de testostérone très basses chez des patients avec hypogonadisme hypogonadotrophique congénital (HHC). (B) Concentrations de gonadotrophines hypophysaires FSH et LH chez des sujets normaux, chez des HHC et chez des patients avec Klinefelter de moins de 22 ans. Noter l'échelle logarithmique des ordonnées (adapté de [2]).

extraction par des solvants organiques. Ils mettent facilement en évidence un déficit sévère en T. Les dosages radio-immunologiques, comme les techniques faisant appel à la spectrométrie de masse [5, 15], bien que plus lents (non automatisés), sont très fiables et robustes et ils mesurent aussi la testostérone totale et donc aussi la fraction liée à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels SHBG [16]. Celle-ci peut être éliminée par le sulfate

tout ayant fait le travail d'établir des valeurs de référence normales ce qui est loin d'être la règle. A défaut, dans ces situations pathologiques accompagnées d'une baisse de la SHBG, on peut calculer l'index de testostérone libre (ITL) : Testostérone (nmol) x 100 / SHBG (nmol) qui est le rapport entre la testostérone totale et la protéine porteuse de ce stéroïde SHBG qui est assez fiable et souvent utilisé au niveau international [16].

d'ammonium, pour la mesure de la testostérone non liée à la SHBG (testostérone dite « biodisponible » qui est la somme de la T libre et celle liée à l'albumine). En fait, la mesure de la testostérone biodisponible n'est que rarement indispensable au diagnostic d'hypogonadisme en dehors des cas où il existe une baisse modérée de la testostérone par diminution de la SHBG comme par exemple dans les obésités morbides, le syndrome métabolique, les hypothyroïdies, les hyperinsulinismes ou l'acromégalie [1]. La mesure de la testostérone « biodisponible » pourrait être utile en deuxième ligne si on suspecte un hypogonadisme chez un patient alcoolique et/ou cirrhotique où l'élévation de la SHBG peut « masquer » la baisse de la testostérone (JY données non publiées). L'utilisation de ce dosage implique de faire appel à des laboratoires d'hormonologie spécialisés, habitués à cette technique et sur-

Gonadotrophines plasmatiques

Les dosages simultanés de TT et de LH et de FSH permettent de différencier un hypogonadisme d'origine primitivement testiculaire d'une atteinte hypothalamo-hypophysaire, dite « centrale » [2, 4]. Le diagnostic de déficit gonadotrope est plus facile depuis l'utilisation des immuno-dosages des gonadotrophines sensibles et spécifiques. Il s'agit moins maintenant des techniques de type radioimmunologique (RIA) mais plus souvent celles utilisant des méthodes « sandwich » comme les dosages immunofluorométriques (IFMA) ou immunoenzymatiques (EIA) très utilisées actuellement du fait de leur automatisation. La sensibilité de ces dosages permet de différencier dans la grande majorité des cas les sujets normaux des sujets ayant des concentrations plasmatiques basses ou indétectables (Figure 3B).

En pratique, cependant, les dosages des gonadotrophines ne sont jamais interprétables sans un dosage simultané de testostérone totale circulante. Certes des gonadotrophines très basses ou indétectables ne s'observent qu'en présence d'un déficit gonadotrope complet, et sont associées à une concentration de testostérone totale basse, en l'absence de traitement. Mais les patients atteints de déficit gonadotrope partiel peuvent avoir des concentrations plasmatiques de gonadotrophines dans la « zone normale », c'est-à-dire dans l'intervalle des valeurs de référence des hommes adultes eugonadiques mais elles sont pathologiques car associées à une testostérone abaissée (Figure 3A).

Inhibine B plasmatique

Ce dosage est essentiellement réservé à la recherche clinique. Depuis une vingtaine d'années, un immuno-dosage spécifique de l'inhibine B utilisant des anticorps monoclonaux est disponible. Il permet d'objectiver une baisse de ce peptide témoin de l'atteinte fonctionnelle Sertolienne dans les déficits gonadotropes [2, 4]. La mesure de cette hormone peptidique n'est pas indispensable au diagnostic mais donne une indication sur la sévérité du déficit en gonadotrophines qui peut aussi être apprécié par le degré d'atrophie testiculaire.

Le test à la GnRH

Appelé jadis test au LHRH, il explore la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines après injection intraveineuse de 100 µg de GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) exogène. Mais ce test ne permet ni d'améliorer le diagnostic positif d'hypogonadisme central ni aucunement de définir le siège hypothalamique ou hypophysaire du déficit en gonadotrophines. Il peut en effet être négatif dans les atteintes hypothalamiques profondes ou « positif » dans les atteintes hypophysaires partielles et vice-versa [17].

Dans les déficits gonadotropes congénitaux, la réponse au test est très variable et dépend du volume testiculaire [17]. Ainsi, dans un HHC complet avec un volume testiculaire inférieur à 3 ml, la réponse est souvent très faible ou absente alors que chez des patients ayant un déficit partiel (volume testiculaire > 4 ml et *à fortiori* > à 6 ml) la réponse peut être positive, voire exagérée pour la LH [17].

En résumé, le test à la GnRH qui est le reflet de la profondeur d'un déficit gonadotrope ne permet pas de faire le diagnostic positif de celui-ci [17]. Il sera progressivement abandonné dans cette indication.

Exploration globale des fonctions hypophysaires

Même si un déficit gonadotrope paraît isolé, l'évaluation hormonale de l'ensemble des fonctions ante-hypophysaires et de la posthypophyse (recherche d'un diabète insipide) est obligatoire pour ne pas méconnaître un panhypopituitarisme et une hyperprolactinémie (Figure 2) [2, 4]. La normalité de cette exploration permet de parler d'hypogonadisme hypogonadotrophique isolé.

Dépister une hémochromatose devant un hypogonadisme

L'hypogonadisme hypogonadotrophique acquis (HHA) post-natal est, par sa fréquence, la deuxième complication endocrinienne de l'hémochromatose à côté du diabète [18]. La littérature concernant cette association est assez souvent ancienne et/ou basée le plus souvent sur des petites séries incluant des sujets avec des étiolo-



T: 0,8 ng/mL
LH: 0,6 UI/L
FSH: 2,9 UI/L
PRL: 12 ng/mL
SDHEA: 1,6µg/mL

Figure 4. Aspect clinique et évaluation hormonale chez un homme de 25 ans ayant des troubles du comportement alimentaire (restriction calorique < 900 calories /J) associés à une activité physique excessive (marathon > 4 km/J). L'exploration hormonale de base montre un HH avec un effondrement concomitant de la testostérone et de la LH mais une FSH dans la limite inférieure de la normale.

gies différentes ou des cas cliniques isolés. De ce fait il est difficile d'avoir une vision claire de l'épidémiologie et de l'histoire naturelle de l'HHA en fonction de chaque cause d'hémochromatose. Comme les autres complications, seule sa prédominance masculine semble bien établie dans la forme de l'adulte.

La présentation de l'HHA de l'hémochromatose va dépendre de sa date d'apparition, pré-, per- ou post-pubertaire, de sa durée et de la profondeur du déficit en gonadotrophines, lui-même fonction de la sévérité de la surcharge en fer des cellules gonadotropes. Lorsque les lésions par surcharge en fer des cellules gonadotropes hypophysaires s'installent avant l'âge de la puberté, la conséquence sera un développement pubertaire absent ou

incomplet dans les deux sexes. C'est le cas des hémochromatoses secondaires à des transfusions multiples qui entraînent une surcharge très précoce (prépubère) par exemple lors du traitement des thalassémies. Dans ces étiologies, la prédominance masculine de l'HH est moins claire que dans les formes plus tardives, peut-être en raison de l'absence de règles chez la petite fille.

Un déficit gonadotrope acquis peut aussi s'installer plus ou moins rapidement au cours ou après l'achèvement de la puberté vers la fin de la deuxième ou au cours de la troisième décennie. Ces HH, sans prédominance masculine, sont le plus souvent associés à des hémochromatoses juvéniles. Ces malades sont souvent porteurs de mutations des gènes HJV et HAMP codant respectivement pour l'hémojuvéline et l'hepcidine, mais des cas de transmission digénique par mutations associées de HFE et du récepteur de type 2 de la transferrine chez les mêmes malades ont été décrits. Les HH secondaires à une hémochromatose juvénile sont souvent sévères avec un volume testiculaire très réduit, un effondrement des gonadotrophines et de la TT et une azoospermie chez l'homme et une aménorrhée avec baisse majeure et concomitante de l'estradiol et des gonadotrophines chez la femme [18]. Les hommes décrivent parfois une puberté chronologiquement normale, avec des rapports sexuels initialement normaux et même parfois des paternités. Par la suite s'installe progressivement une perte de la libido en rapport avec la baisse de la testostérone. Des hémochromatoses juvéniles avec un HH plus précoce, empêchant le développement pubertaire, ont aussi été décrites.

Indépendamment de la cause de la surcharge en fer à l'origine de l'HH, ce dernier, par le déficit en stéroïdes sexuels qu'il entraîne, va être responsable d'une ostéoporose plus ou moins sévère en fonction du retard au diagnostique et donc de la durée de l'hypogonadisme [18].

Dépister une carence nutritionnelle devant un hypogonadisme

Un HH peut être associé à une anorexie mentale ou une restriction calorique im-

Tableau 4. Etiologies des insuffisances testiculaires primitives.

Chromosomiques	
	Syndrome de Klinefelter (caryotype 47, XXY dans plus de 90% des cas) +++
	Anomalies des gonosomes plus rares (XYY, XXYY, etc...)
	Hommes XX (avec translocation d'une portion du chromosome Y contenant la séquence de détermination testiculaire SRY)
	Anomalies des autosomes (délétions, translocations)
Anorchidie	
Lésionnelles	
	Torsion testiculaire bilatérale
	Cryptorchidie bilatérale
Toxiques et traumatiques (les plus fréquentes)	
	Chimiothérapie anticancéreuse +++ (chez l'enfant ou l'adulte)
	Radiations ionisantes +++ (chez l'enfant ou l'adulte)
	Alcoolisme chronique +++
	Insecticides, dibromochloropropane
	Traumatisme testiculaire bilatéral
	Castration chirurgicale bilatérale
Génétiques	
	Maladie de Steinert (Dystrophie myotonique): autosomique dominante avec cataracte, calvitie, faiblesse musculaire, hypogonadisme.
	Syndrome de Noonan (« Turner mâle »): autosomique dominant avec cou palmé, ptosis, hypogonadisme (cryptorchidie), sténose de l'artère pulmonaire, petite taille. Mutations PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1.
Orchites	
	Ourlienne
	Autres : gonococcie, sarcoïdose, tuberculose, polyendocrinopathies autoimmunes.
	Insuffisance testiculaire liée à la sénescence (avec déficit de l'axe hypothalamo-hypophysaire, appelé aussi déficit androgénique partiel des hommes âgés, PADAM ou DALA).
Causes génétiques très rares	
	Mutations de la protéine StAR
	17 α -Hydroxylase et ou C17-20 lyase
	POR
	3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase
	17 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase
	Mutations des récepteurs de LH et de FSH

portante assez souvent accompagné d'une activité physique excessive (Figure 4). Chez ces patients il existe très souvent une masse grasse effondrée associée à un déficit sévère en leptine circulante. Ce déficit en leptine induit une mise au repos de l'axe gonadotrope et donc une baisse des gonadotrophines FSH et surtout de LH qui induit le déficit en testostérone (Figure 4).

Hypogonadismes hypergonadotrophiques ou insuffisances testiculaires primitives (ITP)

Elles résultent d'étiologies diverses à la fois chromosomiques, génétiques, lésionnelles et iatrogènes (Tableau 4). Les atteintes testiculaires primitives touchent le plus souvent et/ou plus profondément la fonction exocrine (spermatogenèse) et la fonction endocrine sertolienne avec une préservation au moins partielle de la sécrétion leydigienne de testostérone [19, 20]. En réaction à cette défaillance testiculaire (levée des rétrocontrôles négatifs par les stéroïdes sexuels et les peptides sertoliens), se produit une augmentation des gonadotrophines prédominant habituellement sur la FSH.

Présentation clinique

Les ITP sont moins souvent responsables d'une absence totale de développement pubertaire que les déficits gonadotropes congénitaux en majorité complets. Lorsqu'un hypogonadisme est présent il est le plus souvent partiel (Figure 5). De ce fait, les insuffisances testiculaires primitives étaient fréquemment diagnostiquées devant la découverte de petites gonades lors d'un examen systématique du testicule au cours du service militaire. Actuellement elles sont découvertes parfois à l'adolescence devant un retard pubertaire partiel ou un développement mammaire exagéré (gynécomastie péri-pubertaire) (Figure 5) mais surtout plus tardivement à l'occasion d'une consultation pour gynécomastie ou infertilité.

Exploration hormonale

Au plan hormonal la FSH plasmatique est pratiquement toujours augmentée (Figure

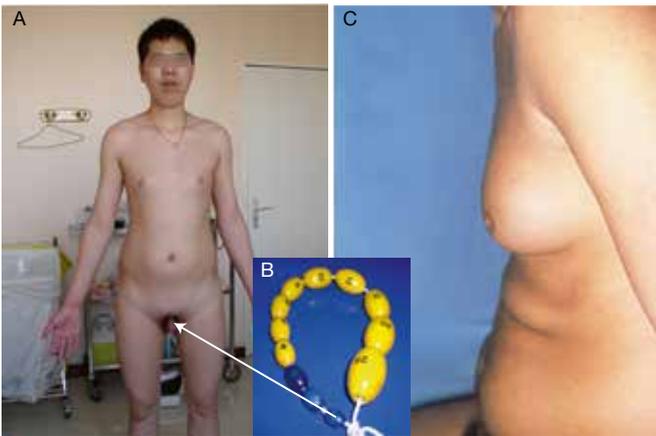


Figure 5. Syndrome de Klinefelter typique diagnostiqué à l'âge adulte. (A) Noter l'aspect gynoïde, l'hypotrophie des organes génitaux externes, la gynécomastie et l'envergure des membres supérieurs. (B) Les testicules sont très atrophiques (1 mL). (C) Gynécomastie plus importante chez un autre patient atteint de Klinefelter.

3B). L'inhibine B est souvent basse voire indétectable, en rapport avec l'atteinte Sertolienne et des cellules germinales. Dans ce contexte avec FSH élevée, l'IB n'apporte pas d'élément diagnostic supplémentaire.

Dans les ITP, la concentration de TT plasmatique est assez souvent normale mais peut aussi être modérément abaissée (entre 2 et 3 ng/ml) (Figure 6). Chez les rares patients présentant des signes cliniques d'hypoandrisme sévère, des chiffres plus bas de testostérone totale peuvent être observés (< 1 ng/ml). L'élévation de la LH est très fréquente, elle est proportionnelle à la sévérité de l'atteinte Leydigienne mais reste le plus souvent inférieure à celle de la FSH.

Diagnostic différentiel

Chez l'adulte, un diagnostic différentiel difficile mais très rare de l'ITP est le macroadénome gonadotrope sécrétant de la FSH. Dans les deux cas, le tableau peut associer des signes d'hypoandrisme, une diminution du volume testiculaire avec une FSH plasmatique augmentée. Parfois l'attention est attirée par l'existence d'un syndrome chiasmatique ou caverneux qui oriente vers une atteinte hypophysaire. Une baisse concomitante de la LH et de T plasmatiques, associée à une augmentation de la FSH, doit faire évoquer le diagnostic par principe. Au moindre doute,

le diagnostic sera confirmé par la réalisation d'une IRM hypophysaire.

Etiologies

Elles sont détaillées dans le Tableau 4. Nous ne développerons que les plus fréquentes.

Anomalies chromosomiques, génétiques et congénitales

- Le syndrome de Klinefelter

Il domine par sa fréquence puisqu'il atteint près de 1 pour 600 des nouveau-nés masculins [7, 19, 20]. Il résulte d'une anomalie du nombre des chromosomes sexuels avec, le plus souvent (près de 90 % des cas), une formule XXY.

Cliniquement, il se traduit le plus souvent par une atrophie gonadique majeure avec un volume inférieur à 3 ml qui contraste parfois avec une virilisation correcte (Figure 5) [7, 19, 20]. Les signes d'hypoandrisme sont inconstants. Rarement il s'agit d'un impubérisme, et parfois d'un développement plus ou moins complet des caractères sexuels secondaires. Même si le déficit en testostérone précoce concerne une minorité de patients, vue la fréquence du Klinefelter, ce diagnostic doit être évoqué devant tout retard pubertaire avec FSH élevée.

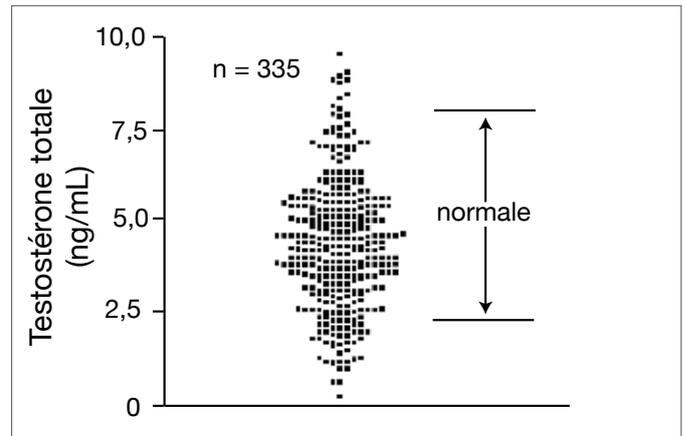


Figure 6. Testostérone totale (TT) circulante chez des jeunes patients (17-19 ans) atteints du syndrome de Klinefelter dépisté par la palpation testiculaire systématique et confirmé par un caryotype. Noter que la grande majorité de ces hommes avaient une TT normale, chez une minorité une TT < 3 ng/mL. Ces patients avaient dans leur majorité une histoire de développement pubertaire normal. Chez la grande majorité il n'y avait pas de signe clinique évident d'hypogonadisme mais chez plus de 95 % le volume testiculaire était très réduit (< 4 mL) (voir aussi Figure 5).

Une gynécomastie bilatérale (Figure 5B) est fréquente en raison du taux relativement bas de testostérone, associé parfois à une sécrétion testiculaire excessive d'estradiol, conséquence de l'élévation chronique de la LH.

La grande taille, lorsqu'elle existe, s'accompagne de macroskeléie possiblement attribué au surdosage du gène SHOX.

L'existence d'un déficit intellectuel est encore discutée, souvent absent, parfois mineur et plus rarement profond avec troubles du comportement. Dans ce dernier cas le nombre de chromosomes surnuméraires semble souvent supérieur à 1 (formules chromosomiques XXXY ou XXXXY). Pour certains, il s'agirait plus de troubles des acquisitions que d'un vrai déficit intellectuel [7, 19, 20].

L'atteinte exocrine testiculaire avec azoospermie est quasi constante dans les formes non mosaïques. Depuis la fin du service militaire, l'infertilité est souvent le principal motif de consultation. La destruction progressive de la lignée germinale se produit pendant la puberté [7, 19, 20] et serait étroitement liée à la présence d'un X surnuméraire.

D'autres anomalies sont parfois associées, comme une intolérance au glucose, des bronchopneumopathies chroniques, une

pathologie auto-immune. La possibilité d'un cancer du sein, conséquence de la gynécomastie, justifie une surveillance clinique voire mammographique régulière. Le diagnostic de syndrome de Klinefelter est fait simplement grâce à la réalisation d'un caryotype.

Les causes génétiques très rares d'IPT sont rappelées dans le bas du Tableau 4 et ne seront pas détaillées ici.

Les insuffisances testiculaires acquises

A côté du syndrome de Klinefelter elles sont à l'origine de la majorité des insuffisances testiculaires.

- Les atteintes toxiques par les traitements anticancéreux

Les agents alkylants ainsi que l'irradiation testiculaire lèsent l'épithélium germinatif. Cette atteinte peut être transitoire. Pour la radiothérapie, elle semble irréversible au-delà de 60 Grays, avec à la biopsie testiculaire disparition des spermatogonies. Ceci justifie la cryoconservation du sperme avant tout traitement agressif d'un cancer. Une difficulté à cette conservation est que la qualité du sperme n'est pas souvent normale chez les patients présentant un testicule tumoral.

Au-delà de 80 Grays, une atteinte leydigienne surajoutée avec baisse de la testostérone est possible. Devant les progrès réalisés dans le traitement des hémopathies malignes de l'enfant, le nombre de survivants consultant à l'âge adulte pour insuffisance testiculaire augmente de jour en jour [21].

- L'alcoolisme chronique

C'est probablement une des causes les plus fréquentes d'hypogonadisme hypergonadotrophique en France. L'insuffisance testiculaire aggrave ici les troubles de la libido et de l'érection liés directement à l'alcoolisme [22]. Le diagnostic peut être difficile si on se base sur le simple dosage de la testostérone totale du fait de l'élévation de la SHBG liée à l'hépatopathie comme cela a été évoqué plus haut.

- Les orchites

En période pré-pubertaire, l'infection par le virus des oreillons s'accompagne rarement d'orchite. En revanche, 25 % des hommes infectés en période pubertaire ou à l'âge adulte développeront une orchite le plus souvent cliniquement évidente et unilatérale. Cependant, une biopsie testiculaire réalisée au moment de l'atteinte gonadique met en évidence des lésions bilatérales, expliquant la grande fréquence de l'infertilité chez ces patients (plus de 60 %). L'atteinte isolée des tubules séminifères explique l'atrophie testiculaire. Un certain degré d'insuffisance Leydigienne est parfois observé. Depuis la pratique généralisée de la vaccination dans l'enfance, l'incidence de l'orchite ourlienne a heureusement diminué.

L'insuffisance testiculaire liée à l'âge ou « déficit androgénique du sujet âgé »

Il est aussi appelé « déficit androgénique partiel lié à l'âge » PADAM. Il s'agit en fait d'un diagnostic d'élimination qui implique d'avoir écarté les causes classiques d'hypogonadisme discutées plus haut. En pratique, le diagnostic de « PADAM » ne doit être envisagé chez un sujet âgé (en pratique après 55-60 ans) que si la testostérone totale est au moins inférieure à 3 ng/ml et s'il existe des signes spécifiques de carence en androgènes [6]. C'est dans cette catégorie de sujets qu'il faut particulièrement déconseiller les dosages de « testostérone libre » compte tenu de la sous-estimation constante de la testostérone circulante par cette technique [15, 16].

En pratique, lorsque la testostérone totale chez un homme âgé, *a priori* en bonne santé, est inférieure à 2 ng/ml, le diagnostic d'hypogonadisme réel est probable. La démarche diagnostique est la même que chez un sujet jeune. Il faut donc localiser le niveau, hypothalamo-hypophysaire ou testiculaire, en dosant les gonadotrophines plasmatiques FSH et LH. Comme chez l'homme jeune, une élévation, en particulier de FSH, témoigne d'une atteinte testiculaire primitive, alors qu'une baisse ou des taux « normaux » des gonadotrophines sont en rapport avec un

dysfonctionnement du couple hypothalamo-hypophyse. Dans ce dernier cas il faudra, comme chez le sujet plus jeune, écarter une lésion de cette région par la réalisation d'une IRM et pratiquer une mesure de la prolactinémie compte tenu de la fréquence des adénomes hypophysaires à prolactine. L'erreur serait ici de considérer l'HH comme étant simplement lié à l'âge et de négliger l'enquête étiologique.

La situation est moins commode lorsque la TT est comprise entre 2 et 3 ng/ml. Ici 4 éventualités sont à envisager. Tout d'abord il peut s'agir d'une baisse partielle liée à l'âge qui serait relativisée par l'existence de normes de testostérone adaptées à l'âge du sujet. En deuxième lieu il est souhaitable de vérifier s'il existe une maladie chronique, une obésité, un syndrome métabolique ou des prises médicamenteuses pouvant retentir sur le fonctionnement gonadique. La troisième possibilité est celle d'un chiffre bas par le simple fait que le prélèvement a été effectué au moment d'un nadir de la sécrétion de testostérone qui est rappelons-le pulsatile. Dans ce cas un deuxième prélèvement, à réaliser dans tous les cas, montrant un chiffre normal, permet d'écarter un hypogonadisme. Finalement, un chiffre de testostérone totale compris dans cet intervalle peut témoigner d'un hypogonadisme débutant ce qui nous ramène à la situation précédente.

Trancher entre ces quatre possibilités est un véritable défi quotidien pour l'endocrinologue.

A ce stade, nous devons répéter que compte tenu de la sous-estimation très fréquente de la testostérone circulante par les kits du commerce de mesure de la « testostérone libre » ce type de dosage, qui risque de déclencher une épidémie de faux hypogonadismes, ne peut être que déconseillé [16, 23].

Conclusion

Les hypogonadismes masculins sont à la fois une maladie et un symptôme dont il faut toujours chercher la cause. Leurs manifestations cliniques vont dépendre de la date d'apparition et de la sévérité des déficits testiculaires. Faire le diagnostic

d'un hypogonadisme réel et sévère est souvent aisé par une simple mesure de testostérone totale. La mesure des gonadotrophines permet dans la grande majorité des cas de trancher entre une cause primitivement testiculaire et une origine hypothalamo-hypophysaire.

V. Kerlan, J. Young
jacques.young@aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2536-59.
2. Young J. Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:707-18.
3. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, et al. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8:172-82.
4. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11:547-64.
5. Giton F, Trabado S, Maione L, et al. Sex steroids, precursors, and metabolite deficiencies in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism and pan-hypopituitarism: a GCMS-based comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:E292-6.
6. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010; 363:123-35.
7. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:622-26.
8. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med* 2012; 366:443-53.
9. Lawaetz JG, Hagen CP, Mieritz MG, et al. Evaluation of 451 Danish boys with delayed puberty: diagnostic use of a new puberty nomogram and effects of oral testosterone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:1376-85.
10. Abitbol L, et al. Evaluation of delayed puberty: what diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent? *Arch Dis Child* 2016; 101:767-71.
11. Harrington J, Palmert MR. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3056-67.
12. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Management of endocrine disease: Reversible hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 2016; 174:R267-74.
13. Salenave S, Trabado S, Maione L, et al. Male acquired hypogonadotropic hypogonadism: diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012; 73:141-6.
14. Winters SJ. Endocrine evaluation of testicular function. *Endocrinol Metab Clinics North Am* 1994; 23:709-723.
15. Muram D, Zhang X, Cui Z, Matsumoto AM. Use of Hormone Testing for the Diagnosis and Evaluation of Male Hypogonadism and Monitoring of Testosterone Therapy: Application of Hormone Testing Guideline Recommendations in Clinical Practice. *J Sex Med* 2015; 12:1886-94.
16. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3666-72.
17. Mosbah H, et al. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016; Congrès SFE, CO 040.
18. Young J. [Endocrine consequences of hemochromatosis]. *Presse Med* 2007; 36:1319-25.
19. Young J. Syndrome de Klinefelter. In *Traité d'Endocrinologie*. Chanson P, Young J, Paris Flammarion, 2007.
20. Kerlan V, Bouvattier C. Le syndrome de Klinefelter à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète (MCED)* 2015; 68:48-53.
21. Levine J. Fertility preservation in children and adolescents with cancer. *Minerva Pediatr* 2011; 63:49-59.
22. Adler RA. Clinical review 33: Clinically important effects of alcohol on endocrine function. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:957-60.
23. Handelsman DJ, Liu PY. Andropause: invention, prevention, rejuvenation. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16:39-45.

MISE AU POINT : ANOMALIE DU CALCIUM

Hyperparathyroïdie primaire : diagnostic et pièges

Brigitte Delemer

Service d'Endocrinologie, Diabète-Nutrition, CHU de Reims.

Mots clés : hyperparathyroïdie primaire, PTH, hypercalcémie hypocalciurique, néoplasie endocrinienne multiple

L'hyperparathyroïdie primaire est une pathologie fréquente concernant jusqu'à 1 % de la population adulte et 3 % des femmes après la ménopause. Les manifestations cliniques sont variables et leur gravité est parallèle au niveau d'hypercalcémie. Les hyperparathyroïdies asymptomatiques, découvertes fortuitement, sont largement les plus fréquentes. Elles imposent un bilan diagnostique précis car elles sont parfois à l'origine de symptômes et complications peu évidents d'emblée. Leur prise en charge pose la question de la balance bénéfices-risques, ce qui a fait l'objet de nombreux consensus successifs. Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire est globalement simple, repose sur la mise en évidence d'une hypercalcémie alors que la PTH est augmentée ou normale. Des nuances et des pièges existent cependant, nécessitant une confrontation et une interprétation des différents dosages. Enfin, de nombreuses anomalies génétiques associées à l'hyperparathyroïdie ou à sa forme familiale bénigne sont maintenant connues et doivent être recherchées en fonction du contexte.

Retentissement de l'hyperparathyroïdie : des formes asymptomatiques à l'urgence médicale

L'hyperparathyroïdie retentit sur l'état de santé des patients par le biais de l'hypercalcémie chronique qu'elle engendre et par les conséquences de l'excès de parathormone sur l'os [1]. Le terrain de prédilection

est la femme après 50 ans mais on peut en rencontrer à tout âge, même chez les enfants, en dehors de syndromes génétiques. Les signes en rapport avec un excès de calcium concernent le rein, le système digestif, le système nerveux, l'os (dans ce cas, dus à l'excès de PTH), les muscles, ... Ils sont représentés sur la figure 1 du plus banal très aspécifique comme la fatigue, la constipation, les douleurs articulaires... au plus grave s'inscrivant dans l'urgence. L'hypercalcémie aiguë demande une prise en charge urgente avec des mesures de réanimation quand elle dépasse 3,5 mmol/L et/ou que les symptômes suivants, potentiellement létaux, sont présents : confusion, modification ECG avec raccourcissement du QT prémisses de troubles du rythme rapides voire de mort subite, pancréatite, insuffisance rénale aiguë. Entre 3 et 3,5 mmol/L, la prise en charge doit être rapide et le contrôle de la calcémie par des mesures médicales doit être envisagé avant la chirurgie.

Les complications de l'hyperparathyroïdie chronique doivent faire l'objet d'une recherche systématique. Au niveau rénal, même en dehors d'antécédents connus de lithiases, il est recommandé de rechercher des microcalcifications par un scanner, plus sensible que la simple échographie [2]. La fonction rénale sera également évaluée ainsi que la calciurie des 24h et le profil de risque lithiasique car le risque de lithiase dépend d'un ensemble de facteurs et non pas de la calciurie seule. Au niveau osseux, un geste clinique simple à faire est

de mesurer les patients pour valider ou non une perte de taille par rapport à leur taille antérieure, puis de demander systématiquement une radio simple de rachis à la recherche de tassements vertébraux souvent non connus [3]. Puis, on recherchera une déminéralisation par une ostéodensitométrie nécessaire à signer l'atteinte osseuse en l'absence de fractures.

Diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire

Il est biologique et repose sur la constatation d'une sécrétion de PTH inadaptée alors que la calcémie est élevée (parfois tout juste limite supérieure) [4]. La calcémie doit toujours être prélevée au même moment afin de pouvoir interpréter la concentration sanguine de PTH. Il est recommandé de faire ces dosages plutôt à jeun, en tout cas à distance des repas pour éviter l'élévation post-prandiale de la calcémie.

Le dosage de la calcémie

Il est nécessaire dans un premier temps de valider le diagnostic d'hypercalcémie vraie à différencier des situations d'hypercalcémie secondaires à une augmentation de l'albuminémie, comme on l'observe dans les situations de déshydratation. Le dosage direct du calcium ionisé est alors plus fiable, mais il demande des conditions de prélèvement sans garrot et un dosage rapide en conditions d'anaérobiose, ce qui n'est possible que dans les centres qui réalisent eux-mêmes ce dosage

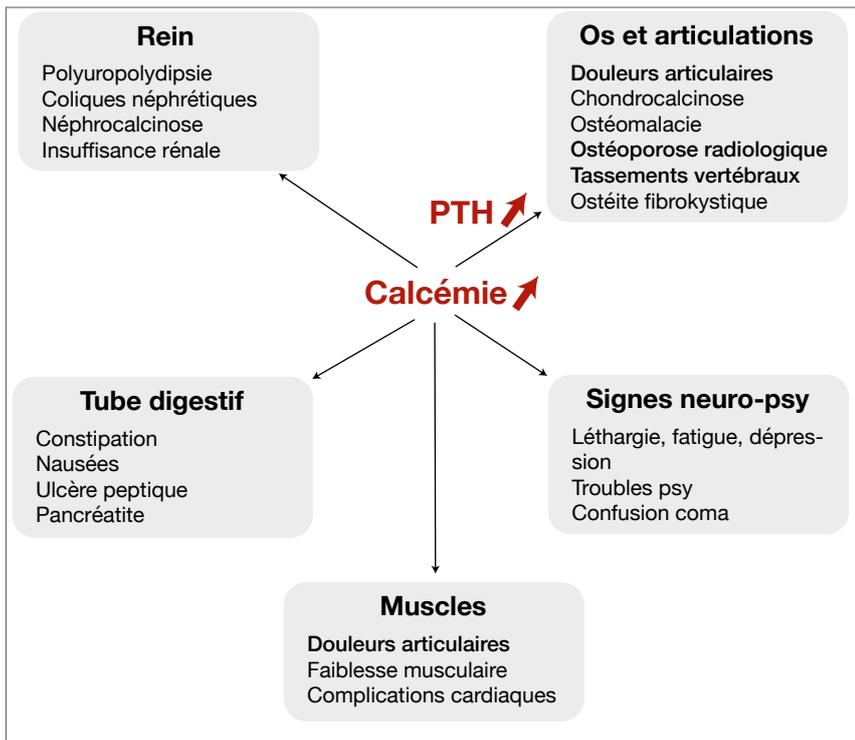


Figure 1. Symptômes de l'hyperparathyroïdie primaire en fonction de la calcémie.

et en tout cas ne doit pas être demandé sans prendre ces précautions.

C'est la mesure du calcium corrigé qui pourra valider le diagnostic d'hypercalcémie dans les cas limites, selon la formule :
Calcémie corrigée (mmol/L) = calcémie mesurée (mmol/L) - 0,025 (Albuminémie g/L - 40)

ou, de manière moins précise,
Calcémie corrigée = calcémie mesurée mmol/L / (0,55 + Protidémie en g/L / 160)

Le dosage de la PTH

Il posera ensuite le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire, facilement quand il est supérieur à la normale du laboratoire, d'une manière plus nuancée s'il est tout juste à la limite supérieure de la normale mais en tout cas non freiné alors que la calcémie est élevée. Le dosage de la PTH a évolué [5] depuis sa mise au point mettant de côté les difficultés que l'on connaissait pour faire la part entre la PTH biologiquement active (la protéine 1-84) et des fragments inactifs de cette molécule qui étaient également reconnus par les anticorps utilisés dans le dosage. Le dosage de 2^{ème} génération (PTH intacte) le plus uti-

lisé dans les laboratoires, dose l'hormone dans sa totalité mais peut croiser avec un fragment non actif de l'hormone (fragment 7-84). Le dosage de 3^{ème} génération mesure l'hormone native mais peut croiser également avec d'autres formes de PTH modifiées en post-traductionnel, notamment l'aminPTH. Cette propriété est utilisée pour reconnaître les très rares carcinomes parathyroïdiens qui sécrètent davantage de PTH 3G que de PTH 2G.

L'évaluation de la PTH est confrontée à un autre problème important qui est le lien entre la concentration de PTH et l'imprégnation en vitamine D du patient. En effet, la vitamine D activée freine la sécrétion de PTH de manière physiologique. La valeur de la PTH doit aussi être interprétée en fonction de la concentration circulante de 25OHD3. Plus basse est la concentration de Vitamine D, plus élevée sera la PTH, avec en parallèle, une taille plus importante de l'adénome parathyroïdien en cause.

Ceci nous confronte au problème des normales du dosage de la PTH, qui devraient être réalisées dans une population non carencée en vitamine D, ce qui n'est pas le cas couramment à l'heure actuelle.

D'autres situations font varier la PTH : âge, poids, variations horaires, variations ethniques...

Pour le moment, c'est à nous endocrinologues d'interpréter ces différents dosages toujours à faire dans le même temps : calcémie, PTH, 25OHD3... quitte, dans les cas limites, à se donner le temps du traitement par vitamine D pour réinterpréter la concentration de PTH après correction d'un déficit en vitamine D.

D'autres dosages sont-ils nécessaires pour le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire ?

Le dosage du phosphore sanguin faisait partie des arguments en faveur du diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire, en retrouvant une concentration basse due à la réduction du taux de réabsorption du phosphore induit par la PTH. Sachant qu'il est souvent normal, celui-ci n'est plus un guide dans le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire.

Le dosage de la calciurie des 24h est augmenté dans l'hyperparathyroïdie primaire témoin de l'hypercalcémie chronique. Bien sûr, ce recueil de 24h n'est pas simple, doit être rapporté à la créatininurie pour s'assurer de sa validité. De plus, il doit être accompagné d'un dosage de la créatininémie et de la calcémie afin de réaliser le rapport des clairances qui nous aidera à éliminer les hypercalcémies avec hypocalciurie familiale relevant d'une étiologie génétique. D'autres situations d'hyperparathyroïdie vraie existent avec hypocalciurie pouvant être difficiles à interpréter, notamment dans le cadre des insuffisances rénales.

Le dosage de la 1,25 di(OH)D3 n'apporte pas d'argument pour le diagnostic et est inutile en pratique courante. Les évaluations des marqueurs osseux ne sont pas non plus réalisées couramment.

Quels sont les diagnostics différentiels biologiques ?

Traitement par lithium

Un diagnostic doit être évoqué dès la prise en charge du patient, c'est le traitement par lithium. En effet, celui-ci est dans 10 %

des cas à l'origine d'un véritable tableau d'hyperparathyroïdie primaire avec hypocalciurie qui résulte d'une interaction avec le récepteur du calcium. Cette anomalie est résolutive le plus souvent à l'arrêt du traitement.

Hypercalcémie avec hypocalciurie familiale bénigne (FHH) [4]

C'est l'autre diagnostic à ne surtout pas ignorer. L'hypercalcémie avec hypocalciurie familiale bénigne (FHH) est due à une anomalie génétique qui réduit la sensibilité du calcium sensor d'où une modification de l'équilibre calcique aux dépens d'une calcémie plus élevée. Les conséquences sont très pauvres cliniquement, mais biologiquement on retrouve une hypercalcémie le plus souvent modérée mais parfois supérieure à 3 mmol/L, une concentration de PTH normale augmentée, une hypocalciurie franche due aussi à cette anomalie du calcium sensor dont l'activité diminue au niveau du tubule rénal.

Trois formes de FHH sont décrites en fonction des gènes mutés [6]. La plus fréquente est la FHH de type 1, due à une mutation du récepteur du calcium lui-même. Récemment, les formes FHH2 et 3 ont été décrites en rapport avec des mutations de Gsalpha 11 et AP2S1 respectivement, ces molécules étant impliquées dans la transduction du message calcium à la cellule. Ces anomalies sont familiales, de transmission autosomique dominante. Leur reconnaissance est essentielle pour éviter des chirurgies parathyroïdiennes inutiles. La découverte d'une hypercalcémie avec PTH inadaptée chez un sujet jeune doit faire évoquer cette possibilité diagnostique, d'autant que le patient est peu symptomatique et que la calciurie est basse. La demande d'analyse génétique repose sur un faisceau d'arguments : l'âge, les antécédents familiaux, l'élévation modérée de la PTH et l'évaluation du rapport des clairances du calcium/clairance de la créatinine très évocateur quand il est inférieur à 0,01 mais à suspecter en fonction du contexte entre 0,01 et 0,02. En effet, des zones de chevauchement existent entre les résultats biologiques d'une hyperparathyroïdie pri-

maire et d'un FHH : FHH avec calciurie non effondrée, présentant parfois des lithiases ; hyperparathyroïdie avec hypocalciurie.

Rechercher d'autres syndromes génétiques prédisposant aux hyperparathyroïdies [4]

Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)

La NEM1 a pour marqueur l'hyperparathyroïdie et il est exceptionnel qu'avant 40 ans les patients mutés ne l'aient pas exprimée. Les parathyroïdes sont hyperplasiques, plusieurs sont visibles dès l'échographie, avec de possibles adénomes développés sur une hyperplasie. Cette notion dirige le traitement qui doit être celui d'une hyperplasie. L'autre maladie génétique relativement fréquente est secondaire à une mutation du gène HRPT2 qui s'associe soit à des adénomes soit à des carcinomes parathyroïdiens avec parfois tumeur de la mâchoire. Les hypercalcémies peuvent alors être intenses avec des complications importantes et de nombreuses séquelles.

Autres NEM

L'hyperparathyroïdie peut se révéler au cours d'un NEM2 avec une atteinte beaucoup plus rare et plus tardive que le carcinome médullaire de la thyroïde qui est le marqueur de cette pathologie. D'autres anomalies génétiques ont été décrites dans des syndromes de prédisposition aux tumeurs endocrines avec hyperparathyroïdie : NEM4 avec mutation de CDKN1B, atteinte d'autres cyclines dans quelques rares cas d'hyperparathyroïdie.

Etant donné la fréquence de ces anomalies génétiques, toute hyperparathyroïdie survenant chez un sujet jeune ou dans un contexte familial fera réaliser une recherche de mutations NEM1, HRPT2 et RCa ainsi qu'un dosage de Calcitonine.

Le cas difficile et relativement fréquent de la consultation pour PTH isolément élevée [4, 7]

Ces patients nous sont adressés pour hyperparathyroïdie souvent dans un cadre de pathologie osseuse. Le problème sera de différencier une hyperparathyroïdie

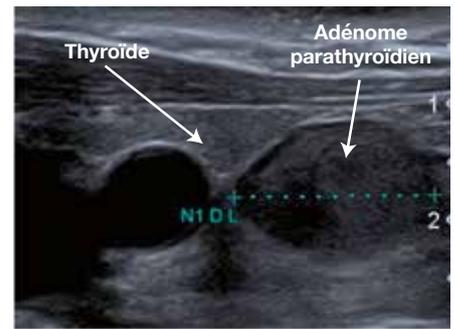


Figure 2. Volumineux adénome parathyroïdien de découverte fortuite en échographie.

primaire normocalcémique de situations d'hyperparathyroïdie secondaire.

Une carence en vitamine D est à rechercher en premier et à substituer si elle existe. La PTH se normalisera parfois en quelques mois après normalisation de la 25OHD3.

Les autres causes sont :

- l'insuffisance rénale dès que la clairance de la créatinine devient inférieure à 60 ml/mn toute cause d'hypocalcémie avec malabsorption digestive, hypercalciurie d'origine rénale, carence d'apport chronique en calcium ;
- l'utilisation de certaines drogues comme les thiazidiques, le lithium, les bisphosphonates et autres traitements de l'ostéoporose.

En l'absence de ces causes, le diagnostic d'hyperparathyroïdie normocalcémique pourra être retenu. Il faut noter que, dans ce cas, la calcémie est fréquemment limite supérieure plutôt que basse comme on l'observe dans les hypercalciuries ou les problèmes de malabsorption. Un test aux thiazidiques permettra souvent de dévoiler cette hypercalcémie. Parfois, l'examen morphologique seul fera le diagnostic avec une échographie qui peut montrer un volumineux adénome alors que la calcémie est encore normale (Figure 2). Pour ces formes, comme pour les autres hyperparathyroïdies, c'est le bilan de retentissement qui guidera la prise en charge.

Une fois le diagnostic biologique fait, si on retient une indication opératoire, il faut réaliser le diagnostic de localisation.

Ce que l'on souhaite localiser, c'est l'adénome parathyroïdien responsable de la

pathologie. Celui-ci sera unique dans la plupart des cas, mais pas toujours. Cette localisation permettra au chirurgien de faire un acte ciblé et minime au cours, le plus souvent, d'une chirurgie ambulatoire.

Des examens sont donc nécessaires pour faire la part entre adénome unique, adénome double voire triple, hyperplasie des 4 glandes et leur localisation respective. Si l'histoire du patient, son jeune âge, ses pathologies associées peuvent permettre de suspecter une pathologie génétique comme la NEM1 qui s'associe toujours à une hyperplasie des 4 glandes, le plus souvent ce sont les examens de localisation qui permettront de guider le chirurgien vers un ou plusieurs sites.

A l'heure actuelle, on recommande de réaliser conjointement échographie cervicale et scintigraphie au SestaMIBI à la recherche de localisations concordantes aux 2 examens. La précision de la localisation pour le chirurgien est renforcée en couplant scintigraphie et scanner.

Cependant, ces examens sont parfois pris en défaut. Actuellement les TDM cervicaux avec clichés précoces obtiennent d'excellents résultats à condition de suivre des protocoles spécifiques qui

ne sont pas encore diffusés sur tout le territoire (ne surtout pas demander un TDM habituel qui n'a aucune valeur, ni une IRM).

Un autre examen semble particulièrement prometteur : la TEP choline [8]. Après avoir décrit la découverte fortuite d'un adénome parathyroïdien lors de la réalisation d'une TEP choline pour une pathologie prostatique, les publications se sont multipliées rapportant les performances de cet examen qui pourrait prendre le pas sur la scintigraphie au MIBI dans l'avenir étant donné la qualité des images.

Conclusion

Le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire est maintenant grandement facilité par des dosages très répandus et fiables. Ceci explique certainement la fréquence de ce diagnostic. Quoi qu'il en soit, devant chaque cas, une réflexion doit se faire pour ne pas tomber dans les quelques pièges qui persistent : formes normocalcémiques, atteintes génétiques, hypercalcémies familiales bénignes.

B. Delemer
bdelemer@chu-reims.fr

RÉFÉRENCES

1. Bandeira L, Bilezikian J. Primary Hyperparathyroidism. *F1000Res*. 2016 Jan 4;5.
2. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3561-69.
3. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1309-15.
4. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3570-79.
5. Cavalier E, Delanaye P, Nyssen L, Souberbielle JC. Problems with the PTH assays. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76:128-33.
6. Vargas-Poussou R, Mansour-Hendili L, Baron S, et al. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Types 1 and 3 and Primary Hyperparathyroidism: Similarities and Differences. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2185-95.
7. Souberbielle JC, Cavalier E, Cormier C. How to manage an isolated elevated PTH? *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76:134-41.
8. Michaud L, Burgess A, Huchet V, et al. Is 18F-fluorocholine-positron emission tomography/computerized tomography a new imaging tool for detecting hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4531-36.

Traiter ou non l'hyperparathyroïdie primaire

Fritz-Line Velayoudom Cephise

Service d'Endocrinologie-Diabétologie, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

Mots clés : hyperparathyroïdie, adénome parathyroïdien, parathyroïdectomie, parathyroïdes, ostéodensitométrie

La prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire (HPP) fait encore l'objet de controverses dans la littérature car la présentation clinique actuelle s'est modifiée, dominée maintenant par les formes asymptomatiques de découverte biologique fortuite (90 %). Ainsi les tableaux dramatiques de douleurs, fractures et déformations osseuses, de néphrolithiases avec insuffisance rénale terminale sont devenus rares [1]. De plus, des formes d'HPP normocalcémiques (10% des cas) sont décrites, en lien probablement avec des variants d'HPP familiale, situation qui ne sera pas abordée dans ce texte [2]. Avant de se poser la question de « Traiter ou non l'hyperparathyroïdie primaire », il est nécessaire de confirmer le diagnostic d'HPP et d'éliminer l'HPP intégrée dans un syndrome de prédisposition génétique car sa prise en charge diffère de celles des HPP sporadiques. Elle ne sera donc pas traitée de façon exhaustive dans cette revue. Enfin, le caractère symptomatique ou non de l'HPP doit être identifié car c'est cette particularité qui détermine la prise en charge du patient.

Dans les situations d'HPP symptomatiques, l'indication de la chirurgie est validée par les endocrinologues et les chirurgiens [3, 4]. La prise en charge de l'hypercalcémie chronique observée dans l'HPP est à différencier de celle de l'hypercalcémie aiguë qui est une urgence thérapeutique engageant le pronostic vital.

La controverse concerne les formes d'HPP asymptomatiques. Leur prise en charge est en effet conditionnée par le risque encouru par le patient : quelles sont les complications possibles sur le plan vital ou fonctionnel ? Quelles sont les indications retenues pour la chirurgie ? Quelles sont les options médicales

? Quand surveiller et comment ?

En France, les critères opératoires ou de surveillance, en présence d'une HPP asymptomatique ont été validés par la Société Française d'Endocrinologie en 2006 et restent d'actualité (Tableau 1) [5]. Des recommandations américaines récentes (4^{ème} workshop, 2014) permettent d'orienter la prise en charge médicale, chirurgicale ou la surveillance de ces formes d'HPP [2, 4, 6-9].

Conséquences et complications de l'HPP

L'histoire naturelle de l'HPP est marquée par une progression biochimique lente mais confirmée de l'hypercalcémie chez 13% des sujets après 10 ans d'observation [10]. Les conséquences cliniques de l'HPP sont en lien avec l'hypercalcémie chronique, l'hypercalciurie ou l'hyperparathormonémie.

Au niveau de l'os, la résorption osseuse est accrue par l'excès de parathormone (PTH) : l'activité ostéoblastique est freinée et le pool des ostéoclastes est augmenté. Ce phénomène accroît la calcémie et la calciurie. Il en résulte un remodelage osseux important et une diminution de la densité minérale osseuse favorisant l'apparition de l'ostéoporose (col fémoral et rachis lombaire) et des fractures osseuses en particulier au niveau de l'os cortical (radius) [1]. L'évaluation de la masse osseuse est ainsi recommandée devant toute HPP [4]. La masse osseuse et la qualité de vie des sujets s'améliorent en postopératoire [11]. Cependant, ces résultats semblent dépendre de l'âge, du sexe et du degré de sévérité de l'atteinte osseuse avant chirurgie [12].

Au niveau rénal, la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion urinaire de phosphates sont augmentées. Il en résulte

une hypercalciurie pouvant entraîner des épisodes de lithiase rénale (20 %) ou, plus rarement une néphrocalcinose [13]. Actuellement, aucune étude prospective randomisée n'a permis de valider l'impact positif de la chirurgie sur la diminution du risque de lithiases.

Au niveau intestinal, l'hydroxylation de la 25(OH)-vitamine D est stimulée par la 1 α -hydroxylase rénale qui favorise l'absorption intestinale du calcium et majore l'hypercalcémie.

Des manifestations peu classiques sont aussi décrites et doivent être considérées lors de la décision de prise en charge du patient :

- d'abord, l'hypertension artérielle, décrite chez plus de 50% des sujets avec HPP, et liée au rôle probable de la PTH sur le système rénine angiotensine et sur l'endothélium vasculaire [14, 15] ;
- ensuite, les pathologies coronariennes avec une association entre l'hypercalcémie et une possible surmortalité cardiovasculaire chez les sujets avec HPP [16]. Néanmoins, excepté la diminution du risque d'infarctus du myocarde, la prise en charge chirurgicale de l'HPP ne semble pas modifier significativement ce risque cardiovasculaire [17-19].

Les sujets avec HPP décrivent aussi des symptômes peu spécifiques comme une asthénie, des symptômes dépressifs ou anxieux, des troubles de concentration. Au final, le risque vital lié à l'HPP est faible, contrairement aux risques fonctionnels majoritairement rénaux (néphrolithiases responsables d'insuffisance rénale terminale) et osseux (Figure 1) avec déformations douloureuses, ostéopénie, ostéoporose voire, de plus en plus rarement, des fractures osseuses.

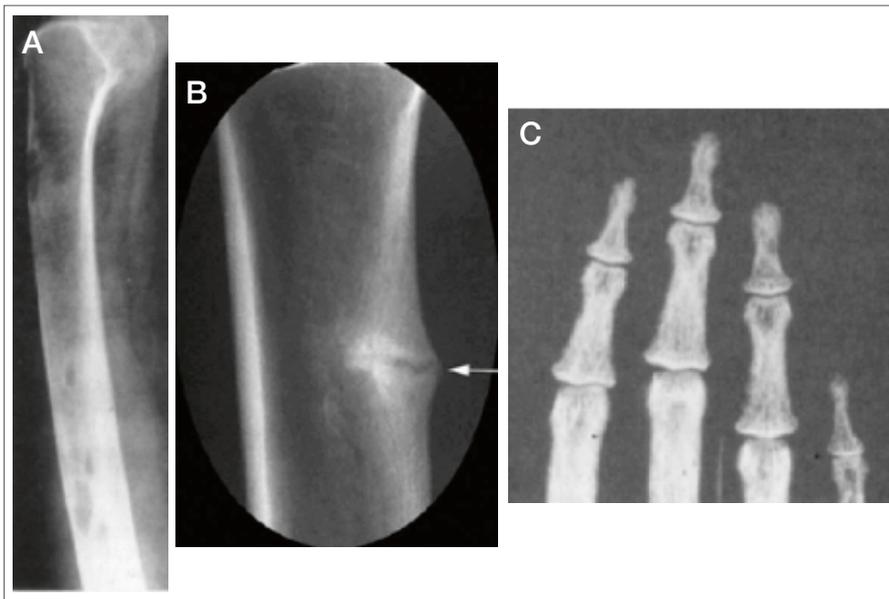


Figure. (A) Ostéite fibrokystique. (B) Stries de Looser-Milkman (bassin, fémur). (C) Résorption des houpes phalangiennes.

Traiter l'hyperparathyroïdie primaire par la chirurgie

La chirurgie d'exérèse de la parathyroïde hyperfonctionnelle est le seul traitement curatif des sujets avec HPP. Le dernier consensus du 4^{ème} workshop recommande la chirurgie dans certaines situations d'HPP asymptomatiques (Tableau 1). La chirurgie permet ainsi d'améliorer la densité minérale osseuse, d'éviter l'altération de la fonction rénale mais aussi d'améliorer la qualité de vie des sujets avec HPP à court et à long terme [20]. Les effets de la chirurgie semblent dépendre du sexe. En effet, une étude récente rapporte un gain de masse osseuse au niveau des vertèbres

lombaires et de la hanche à 6 mois de la chirurgie et du col fémoral à 12 mois, mais la population étudiée était constituée de plus de 90 % de femmes ménopausées et donc en situation de masse osseuse plus favorablement diminuée [21].

La chirurgie semble améliorer la qualité des parois vasculaires. Une étude récente a mis en évidence que les sujets avec HPP, en comparaison à des sujets sains, avaient une épaisseur de l'intima-média de la carotide et une rigidité artérielle augmentées. A 6 mois de la chirurgie, les sujets avec hypercalcémie initiale amélioraient ces paramètres vasculaires (comparés aux sujets normocalcémiques) [22]. L'indication

de la chirurgie doit ainsi tenir compte des comorbidités associées à l'HPP.

Les complications de cette chirurgie sont rares. La mortalité est proche de 0 % dans la majorité des séries en dehors des sujets âgés où elle est de l'ordre de 10 % et attribuée aux comorbidités associées présentes dans 15 à 30 % des cas [23]. Les complications classiquement décrites sont l'hypocalcémie (< 4 %), l'hématome cervical (< 0,5 %), la lésion du nerf récurrent (< 1 %) [24, 25]. L'apparition d'un « *hungry bone syndrome* » et de l'hypocalcémie post-opératoire, complications les plus fréquentes, semblent pouvoir être prédites par les concentrations préopératoires élevées des phosphatases alcalines et de la PTH [26].

En définitive, les sujets avec HPP ayant les critères d'indication chirurgicale doivent être adressés à un chirurgien expérimenté [8]. La Société Américaine de Chirurgie Endocrinienne a récemment publié les recommandations pour la prise en charge des sujets avec HPP [27]. Elles incluent l'évaluation initiale du statut en vitamine D et la substitution préopératoire en cas de déficience, le dosage de la calciurie des 24h et la réalisation d'une densitométrie osseuse. La chirurgie est indiquée chez tous les sujets symptomatiques et doit être discutée chez les sujets asymptomatiques, d'autant plus qu'elle reste l'option thérapeutique la plus intéressante sur le plan médico-économique.

Mais le seuil de PTH à partir duquel une intervention est indiquée n'est toujours pas validé.

Tableau 1. Indications de la chirurgie.

	4 ^{ème} workshop américain, 2014	Consensus de la SFE, 2006
Âge	< 50 ans	< 50 ans
Calcémie	> 1 mg/dl (0,25 mmol/l) au-dessus de la norme	> 2,75 mmol/l (110 mg/l)
Calciurie	> 400 mg/J - lithiases, néphrolithiases ou calcinose confirmées en imagerie	> 10nmol/24h (400mg/24h)
Clairance de la créatinine	< 60 ml/mn/1,73 m ²	60 ml/mn/1,73 m ²
DMO	T score < -2,5 au niveau du rachis lombaire, col fémoral, hanche ou 1/3 distal du radius Présence d'une fracture osseuse confirmée en imagerie	T-score < -2,5 quel que soit le site osseux : rachis et/ou col fémoral

DMO : ostéodensitométrie os

Traiter l'hyperparathyroïdie primaire par des approches pharmacologiques

Des approches pharmacologiques sont possibles dans le but d'améliorer la masse osseuse (vitamine D, œstrogènes, Modulateur Sélectif des Récepteurs des Estrogènes (SERM), biphosphonates) ou de réduire l'hypercalcémie (agent calcimimétique activant le récepteur sensible au calcium ou CaSR).

En parallèle, sont recommandés le maintien d'une hydratation abondante et l'éviction de certains médicaments qui aggravent l'hypercalcémie comme les diurétiques thiazidiques et le lithium. Il n'est pas recommandé de limiter l'apport en calcium des sujets avec HPP qui ne bénéficieront pas de la chirurgie. Un apport normal en calcium est donc à maintenir (1g/jour).

Supplémentation en vitamine D

Dans l'HPP, les concentrations de 25(OH) vitamine D sont classiquement basses. Une des explications serait que l'excès de PTH stimule la 1α -hydroxylase rénale et favorise la transformation de la 25(OH)D en 1,25-(OH)D. Une autre explication serait l'inactivation de la 25OHD par la 24-hydroxylase [28, 29]. Le schéma substitutif en vitamine D à proposer en présence d'une HPP ne fait pas l'objet d'un consensus à l'heure actuelle [4, 30].

Les objectifs de la correction de la déficience en vitamine D en préopératoire restent aussi controversés. Celle-ci n'a pas pour effet d'améliorer l'efficacité de la chirurgie en termes de normalisation de la calcémie ou de réduction des risques d'hypocalcémie post-opératoire [31, 32]. Cependant, du fait de son impact sur la masse osseuse, les dernières recommandations rappellent l'importance du dosage de la 25(OH)vitamine D avant toute chirurgie et la nécessité d'une supplémentation vitaminique en présence de concentrations < 50 nmol/l (20 ng/ml). La substitution doit permettre d'atteindre un seuil sanguin de vitamine D d'au moins 75 nmol/L (30 ng/mL). Il est proposé de débiter la supplémentation à la dose initiale quotidienne de 800 à 1000 UI [7].

Tableau 2. Modalités de la surveillance.

	4 ^{ème} workshop, 2014	Consensus de la SFE, 2006
Calcémie	Annuelle	A 6 mois puis annuelle
Calciurie	Non recommandée	Non recommandée
Clairance de la créatinine	Annuelle	Annuelle
Créatinine	Annuelle	
Ostéodensitométrie	Tous les 2 à 3 ans	Tous les 2 à 3 ans

Œstrogènes et Modulateur Sélectif des Récepteurs des Estrogènes (SERM)

Cette approche concerne les femmes ménopausées. L'hypo-œstrogénie post-ménopausique favorise en effet la réduction de la masse osseuse et la situation d'ostéoporose.

Ainsi, les femmes de plus de 60 ans ayant une HPP peuvent bénéficier d'une supplémentation œstrogénique en l'absence de contre-indications [7]. Les œstrogènes diminuent la résorption osseuse et améliorent la masse osseuse mais n'ont aucun effet sur l'hypercalcémie ou l'élévation de PTH [33].

Les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (SERM) sont des ligands des récepteurs aux œstrogènes qui ont la capacité de bloquer l'action des œstrogènes dans certains tissus alors qu'ils la limitent dans d'autres. Leur liaison avec le récepteur aux œstrogènes est 20 fois inférieure à celle du 17β -œstradiol. Les risques de cancer du sein ou de l'endomètre sont ainsi réduits. Le SERM le plus utilisé en France est le raloxifène mais on dispose de peu de données sur son utilisation dans l'HPP [7]. Aucun bénéfice n'a été rapporté sur les concentrations de PTH.

Dans cette situation, le rapport risques/bénéfices chez la femme sera toujours évalué avant l'utilisation de l'une ou l'autre de ces molécules.

Biphosphonates

Ce sont des analogues des pyrophosphates qui ont une grande affinité pour l'os, où ils se lient fortement à l'hydroxyapatite. À l'échelon moléculaire, ils induisent l'apoptose des ostéoclastes. Ce sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse. Le plus utilisé est l'alendronate qui réduit le turn over osseux et améliore la

masse osseuse particulièrement au niveau du rachis lombaire et de la hanche sans modifier significativement et durablement les concentrations de calcium [34, 35].

Calcimimétiques

Les calcimimétiques sont des agents capables d'activer le récepteur sensible au calcium (CaSR) à la surface des cellules parathyroïdiennes. Le CaSR est aussi exprimé au niveau du néphron et régule la synthèse et la sécrétion de la PTH.

Le cinacalcet (Mimpara®) a une AMM dans l'HPP en cas d'échec ou de contre-indications à la chirurgie. À l'inverse des biphosphonates, il réduit l'hypercalcémie mais son effet est modéré sur l'hyperparathormonémie et absent sur la masse osseuse [36]. Chez des sujets avec une HPP inopérable, la réduction de la calcémie est évaluée à au moins 1mg/dl chez 2/3 des sujets traités avec une excellente tolérance de la molécule [37]. Néanmoins, les études de l'impact de la molécule sur la densité osseuse ne sont pas convaincantes [38-40].

Au vu des résultats précédents, une combinaison des biphosphonates au cinacalcet semble raisonnable afin de diminuer la calcémie et d'améliorer la masse osseuse, mais pour l'instant aucune étude prospective et randomisée ne permet de confirmer l'intérêt de cette association [41].

Ne pas traiter l'hyperparathyroïdie primaire mais surveiller

En Europe, une étude observationnelle de sujets avec HPP symptomatique modérée mais non traitée chirurgicalement a rapporté une progression de la maladie dans 37% des cas après un suivi de 72 mois. L'analyse multivariée n'a pas identifié de

paramètres prédictifs de cette évolution [42]. Chez les sujets asymptomatiques et n'ayant aucun des critères requis pour la chirurgie, la surveillance est une option sécurisante jusque 10 ans après le diagnostic. Toutefois, elle doit s'accompagner d'une correction de toute déficience en vitamine D et de la prescription de bisphosphonates en présence d'une réduction de la masse osseuse [4].

Les modalités de la surveillance sont précisées dans le tableau 2.

Résultats des travaux comparant la chirurgie à la surveillance

Une étude récente, prospective randomisée contrôlée (chirurgie *versus* surveillance), rapporte les résultats chez 191 sujets ayant une HPP modérée dont 145 suivis pendant 5 ans. Chez les sujets opérés, à l'inverse des sujets surveillés, la calcémie et la PTH étaient normalisées sans modification des autres paramètres biochimiques. Une réduction significative du Z-score au col fémoral était enregistrée chez les sujets surveillés ainsi que l'apparition de nouvelles fractures vertébrales chez 5 sujets à 5 ans. Aucune fracture n'était rapportée chez les sujets opérés. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes de complication lithiasique. Néanmoins, cette étude était plutôt en faveur du bénéfice de la chirurgie [43]. Une étude antérieure au dernier consensus de 2014 a confirmé la stabilité de la masse osseuse lombaire chez des sujets avec HPP surveillés pendant 10 ans et comparés à des sujets opérés. Par contre une réduction de la densité de l'os cortical était notée plus précocement, au niveau du col fémoral et du radius distal. Sans chirurgie, l'HPP dans cette cohorte a progressé chez un tiers des sujets au cours des 15 ans de suivi. En définitive, c'est la question de la durée du maintien de la surveillance chez ces patients qui se pose [44].

Une méta-analyse plus récente de Singh Ospina et al, à partir des données des études randomisées contrôlées ou des études observationnelles, clarifie les effets bénéfiques potentiels attendus [45]. Du fait du manque d'évènements rapportés,

il n'y a pas de différence significative en termes de qualité de la masse osseuse, de fractures, de néphrolithiases, d'évènement cardiovasculaire, de décès, de modification de la qualité de vie et des signes neurocognitifs chez les sujets opérés comparés aux sujets surveillés. L'étude précédemment citée était la seule évaluant la densité minérale osseuse et qui décrivait l'effet bénéfique à 5 ans de la chirurgie [43].

La surveillance chez les sujets avec HPP modérée sans indications chirurgicales est une option sécurisante, en particulier en ce qui concerne les conséquences osseuses et la qualité de vie. Cependant des études prospectives de cohorte sont souhaitables afin de confirmer son innocuité sur le long terme.

Cas particuliers de l'hyperparathyroïdie primaire dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1)

La chirurgie parathyroïdienne dans cette situation est caractérisée par un taux de récurrence élevé de l'HPP [46]. De ce fait l'indication chirurgicale reste très controversée de même que ses modalités et les modalités de surveillance à vie des sujets. La pénétrance de l'HPP dans la NEM1 est quasi complète (près de 100 % à l'âge de 50 ans). Dans plus de 70 % des NEM1, l'HPP est la première manifestation clinique. Le taux de récurrence à 1 an de la chirurgie est de 20 à 60 % (vs 4 % en cas d'HPP sporadique) [47]. L'atteinte osseuse initiale diffère chez les sujets avec HPP dans le cadre d'une NEM1 (Z-score lombaire, fémoral et de la hanche plus altéré) comparés aux sujets avec HPP sporadique. En cas de NEM1, l'évolution après chirurgie diffère aussi des formes sporadiques, avec une augmentation post-opératoire de la masse osseuse trabéculaire uniquement [48]. Dans la NEM1, le choix de la meilleure période pour la chirurgie doit être discuté en réunion multidisciplinaire.

Cas particulier des hyperparathyroïdies primaires normocalcémiques

Cette forme d'HPP reste une entité valide : elle semble correspondre à l'évolu-

tion chronologique biphasique de l'HPP avec une élévation première de la PTH sans hypercalcémie puis le développement secondaire d'une hypercalcémie [49]. Elle était déjà identifiée lors des recommandations de prise en charge de l'HPP asymptomatique publiées en 2009 [50]. Il y était recommandé de surveiller ces sujets comme ceux avec une HPP asymptomatique mais hypercalcémiques. Un dosage annuel de la calcémie, de la PTH et une évaluation annuelle de la densité minérale osseuse étaient préconisés. Ces recommandations sont toujours applicables.

En conclusion, le choix de traiter ou non l'hyperparathyroïdie primaire est conditionné par différents critères cliniques, biochimiques, morphofonctionnels qui sont toutefois bien identifiés. Dans certaines situations plutôt anecdotiques, il est nécessaire de tenir compte de comorbidités associées et de toujours évaluer le risque par rapport au bénéfice pour le patient. Le traitement de l'HPP n'est jamais une urgence thérapeutique et le clinicien doit prendre le temps de la réflexion avec son patient afin de déterminer la meilleure prise en charge.

F. Velayoudom Cephise
fritz-line.cephise@chu-guadeloupe.fr

RÉFÉRENCES

1. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009; 374:145-58.
2. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3570-79.
3. Mihai R. *Endocr Surg* 2014; 32: 548
4. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3561-69.
5. Calzada-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Devol B, et al. [Management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: French Society of Endocrinology expert consensus]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2006; 67:7-12.
6. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3570-79.
7. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3607-18.

8. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3595-606;
9. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3580-94.
10. Yu N, Leese GP, Smith D, Donnan PT. The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: the parathyroid epidemiology and audit research study. *QJM* 2011; 104:513-21.
11. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3114-21.
12. Sharma J, Itum DS, Moss L, et al. Predictors of bone mineral density improvement in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2014; 38:1268-73.
13. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2377-85.
14. Barna I, Váradi A, Lakatos P. Metabolic abnormalities related to cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: effects of surgical treatment. *J Intern Med* 1999; 245:311-13.
15. Kalla A, Krishnamoorthy P, Gopalakrishnan A, et al. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol* 2016 Nov 9.
16. Leifsson BG & Ahrén B. Calcium and survival in a large health screening program. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2149-53.
17. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, et al. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2003; 27:216-22.
18. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2255-61.
19. Persson A, Bollerslev J, Rosen T, et al. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74:174-80.
20. Adler JT, Sippel RS, Schaefer S, Chen H. Surgery improves quality of life in patients with «mild» hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2009; 197:284-90.
21. Cipriani C, Abraham A, Silva BC, et al. Skeletal changes after restoration of the euparathyroid state in patients with hypoparathyroidism and primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2016 Oct 18.
22. Cansu GB, Yilmaz N, Özdem S, et al. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism reduces carotid intima-media thickness and arterial stiffness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84:39-47.
23. Morris LF, Zelada J, Wu B, et al. Parathyroid surgery in the elderly. *Oncologist* 2010; 15:1273-84.
24. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3595-606.
25. Singh Ospina NM, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, et al. Outcomes of Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg* 2016; 40:2359-77.
26. Kaya C, Tam AA, Dirikoç A, et al. Hypocalcemia development in patients operated for primary hyperparathyroidism: Can it be predicted preoperatively? *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60:465-71.
27. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016; 151:959-968.
28. Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (Suppl 2):V100-4
29. Zierold C, Mings JA, DeLuca HF. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone. *J Cell Biochem* 2003; 88:234-7.
30. Vélayoudom Céphise FL. Correction du déficit en vitamine D dans l'hyperparathyroïdie primaire. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète (MCED)* 2016; 83:11-15.
31. Randle RW, Balentine CJ, Wendt E, et al. Should vitamin D deficiency be corrected before parathyroidectomy? *J Surg Res* 2016; 204:94-100.
32. Walker MD, Cong E, Lee JA, et al. Vitamin D in Primary Hyperparathyroidism: Effects on Clinical, Biochemical, and Densitometric Presentation. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3443-51
33. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, et al. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:360-8.
34. Chow CC, Chan WB, Li JK, et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:581-587.
35. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3319-25.
36. Schwarz P, Body JJ, Cáp J, et al. The PRIMARA study: a prospective, descriptive, observational study to review cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:727-35.
37. Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA, et al. Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E9-18.
38. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:135-141.
39. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4860-67.
40. Khan A, Bilezikian J, Bone H, et al. Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:527-35.
41. Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V, et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2011; 39:283-87.
42. Hasse C, Sitter H, Bachmann S, et al. How asymptomatic is asymptomatic primary hyperparathyroidism? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108:265-74.
43. Lundstam K, Heck A, Mollerup C, et al. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:1359-67.
44. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3462-70
45. Singh Ospina N, Maraka S, Rodriguez-Gutierrez R, et al. Comparative efficacy of parathyroidectomy and active surveillance in patients with mild primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *V Osteoporos Int* 2016; 27:3395-3407.
46. Schreinemakers JM, Pieterman CR, Scholten A, et al. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World J Surg* 2011; 35:1993-2005.
47. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1404-1410.
48. Silva AM, Vodopivec D, Christakis I, et al. Operative intervention for primary hyperparathyroidism offers greater bone recovery in patients with sporadic disease than in those with multiple endocrine neoplasia type 1-related hyperparathyroidism. *Surgery* 2016 Nov 11.
49. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16:33-39.
50. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:335-59.

Les effets non-classiques de la vitamine D : niveau de preuves et perspectives

Jean-Claude Souberbielle

Service des Explorations Fonctionnelles, Hôpital Necker-Enfants malades

Mots clés : vitamine D, déficit en vitamine D, carence

La vitamine D a possiblement des effets, dont la réalité clinique reste encore à confirmer, sur de nombreuses fonctions de l'organisme, bien au-delà de ses effets classiques sur le système musculo-squelettique et le métabolisme phosphocalcique. Le récepteur de la vitamine D (VDR) est présent dans quasiment tous les tissus de l'organisme, et la 25-hydroxy-vitamine D (25OHD), le précurseur du métabolite actif de la vitamine D, peut pénétrer dans ces tissus, soit de manière passive, soit de manière active *via* le système mégaline-cubuline, et être activée en calcitriol grâce à la 1α -hydrolase locale. Ce calcitriol produit localement se lie au VDR présent dans ces tissus et ne ressort pas de la cellule pour participer à la régulation du métabolisme phosphocalcique.

Les potentiels risques non classiques associés à la carence en vitamine D

De très nombreuses études ont rapporté une association entre déficit en vitamine D et une incidence ou une sévérité accrues de différentes maladies, et ces associations sont supportées par des études expérimentales.

Risque de cancer

Un déficit en vitamine D est associé à une augmentation du risque relatif de développer différents cancers, surtout colorectaux et du sein.

Risque d'événements cardiovasculaires

Un déficit en vitamine D est associé à un risque accru d'événements cardio-vasculaires mais aussi de mortalité cardio-vasculaire. Les mécanismes possibles sont complexes et concernent des effets directs de

la vitamine D sur les cellules endothéliales vasculaires, mais aussi des effets indirects car la vitamine D contrôle la sécrétion de l'insuline et la sensibilité à l'insuline, diminue l'inflammation, contrôle des protéines impliquées dans la formation de calcifications vasculaires, réduit la sécrétion d'hormone parathyroïdienne, et contrôle le gène de la rénine, ce qui lui confère des propriétés anti-hypertensives.

Risque de pathologie auto-immune

La vitamine D est un immunomodulateur. Globalement, de nombreuses études expérimentales plaident en faveur d'une inhibition de l'immunité acquise et d'une stimulation de l'immunité innée par la vitamine D. Cette inhibition de l'immunité acquise par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ semble bénéfique dans un certain nombre de pathologies auto-immunes (ou à composante auto-immune) comme la sclérose en plaques, le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus... La modulation de l'immunité innée suggère des propriétés anti-infectieuses de la vitamine D.

Risque pendant la grossesse

Le déficit en vitamine D en début de grossesse a été associé à un risque accru de pré-éclampsie et de diabète gestationnel.

Risque de progression de l'insuffisance rénale

Chez l'insuffisant rénal non dialysé, le déficit en vitamine D est associé à une progression plus rapide de la maladie rénale.

Risque de surmortalité

Plus globalement, le déficit en vitamine D est associé à une mortalité plus précoce.

Ces effets classiques et non classiques de la

vitamine D dépendent en partie des spécificités génétiques des individus. En effet les différents polymorphismes du VDR et de la 1α -hydroxylase ont potentiellement des conséquences sur les actions du calcitriol, ou la capacité à synthétiser ce métabolite.

Quel niveau de preuves ?

« Association » ne veut pas dire « causalité », et en dehors de la réduction des fractures et des chutes, documentée par plusieurs études d'intervention contrôlées contre placebo positives qui ont fait l'objet de méta-analyses, les autres effets « non-classiques » de la vitamine D mentionnés ci-dessus sont surtout documentés par des études d'observation et des études expérimentales. Toutefois, en plus des essais montrant une diminution du risque de chutes et de fractures non vertébrales, on dispose d'essais contrôlés récents (environ une centaine, sans compter les études, très nombreuses, où l'administration de vitamine D a fait baisser la PTH et/ou les marqueurs biologiques du remodelage osseux), qui ont montré des effets bénéfiques sur des événements cliniques ou, plus souvent, sur des paramètres intermédiaires biologiques ou cliniques. Les résultats de ces études ne sont toutefois pas obligatoirement transposables à la population générale et surtout, ils ne permettent pas d'affirmer solidement la réalité de ces effets « non-classiques » de la vitamine D. En effet, soit il s'agit d'analyses post-hoc (mais en général pré-spécifiées), soit les résultats concernent des objectifs secondaires, ou des variations de paramètres « intermédiaires », sans preuve que les événements cliniques puissent être réduits. Des grands essais d'intervention contrôlés restent donc nécessaires. Par ail-

Tableau 1. Quelques études et méta-analyses d'intervention où des discordances ont été constatées entre l'analyse en intention-de-traiter (IT) où la vitamine D ne faisait pas mieux que le placebo, et des analyses « post-hoc » où la vitamine D faisait mieux que le placebo.

Etude et ses objectifs	Description de la population	Résultat en IT	Résultat d'une analyse post-hoc
Bischoff-Ferrari 2012 [4] Est-ce que la supplémentation en vitamine D réduit le risque de fracture ?	Analyse « poolée » de 31 022 patients (76 ans en moyenne, 91 % de femmes) ayant participé à 11 RCT et pour lesquels les auteurs connaissaient la dose de vitamine D à laquelle ces patients étaient randomisés, leur adhérence au traitement ainsi que les quantités de vitamine D qu'ils avaient prises en plus de la dose administrée dans le cadre de l'étude.	1 111 fractures de hanches incidentes et 3 770 fractures non vertébrales. Réduction non significative de 10 % des fractures de hanche et réduction significative de 7 % des fractures non vertébrales en général.	En classant les patients non pas en fonction de la dose à laquelle ils étaient randomisés, mais en fonction de la dose qu'ils avaient réellement reçue, une réduction significative de 30 % (IC: 14-44 %) des fractures de hanche et une réduction significative de 14 % (IC: 4-24 %) des fractures non vertébrales en général était constatée pour des doses reçues allant de 792 à 2 000 UI/J. Paradoxe intéressant, dans une grande étude où la consommation des suppléments en vitamine D que les patientes prenaient avant l'étude était permise, certaines patientes du groupe placebo ont reçu plus de vitamine D que beaucoup de patientes du groupe « vitamine D ».
Witham 2009 [5] Est-ce que la supplémentation en vitamine D fait baisser la pression artérielle ?	Méta-analyse de 11 RCT (717 patients) dont 4 RCT qui ont utilisé un analogue du calcitriol (vitamine D « activée »).	Diminution non significative de la pression systolique (-3,6 mmHg, IC: -8,0; +0,7). Petite diminution significative de la pression diastolique (-3,1 mmHg; IC: -5,5; -0,6).	Pas d'effet de la vitamine D « activée » sur la pression artérielle. Pas d'effet de la vitamine D sur la pression artérielle chez les sujets normo-tendus. Diminution significative de la pression systolique (-6,2 mmHg; IC: -12,3 à -0,04) avec la vitamine D native chez les patients dont la pression systolique en début d'étude est >140 mmHg.
Larsen 2012 [6] Est-ce que la supplémentation en vitamine D fait baisser la pression artérielle enregistrée sur 24 heures chez des patients hypertendus ?	130 patients modérément hypertendus traités par IEC ou ARA2 ont reçu 3 000 UI/J de vitamine D3 pendant 20 semaines.	La vitamine D n'a pas modifié de manière significative la pression artérielle des 24 heures qui était l'objectif principal.	En ne considérant que les 92 patients dont la 25OHD de départ était < 32 ng/mL, on observe une baisse modeste mais significative de la pression artérielle (- 4 et -3 mmHg pour la pression systolique et diastolique des 24 heures respectivement).
Mason 2014 [7] Est-ce que la supplémentation en vitamine D peut permettre d'améliorer les résultats d'un programme d'amaigrissement chez les obèses ?	218 femmes en surpoids ou obèses (IMC 32,4 ± 5,8 kg/m ²) participant à un programme d'amaigrissement d'un an (régime hypocalorique + activité physique encadrée) et ayant une concentration sérique de 25OHD entre 10 et 32 ng/mL ont reçu 2 000 UI/J de vitamine D3 ou un placebo.	Pas de perte de poids supérieure chez celles qui ont reçu la vitamine D comparé à celles qui ont reçu le placebo.	En ne considérant que les participantes traitées par vitamine D dont la concentration de 25OHD s'est élevée au-dessus de 32 ng/mL, la perte de poids est supérieure par rapport aux autres (-9,9 % <i>versus</i> -6,2 %; p=0,05), ainsi que la diminution du tour de taille (-6,6 cm <i>versus</i> -2,5 cm; p=0,02) et du pourcentage de masse grasse (-10,1 % <i>versus</i> -5,5 %; p=0,04).
Chlebowski 2008 [8] Etude WHI: Est-ce que la supplémentation en calcium + vitamine D réduit le risque de cancer du sein ?	36 282 femmes ménopausées ont reçu pendant 7 ans en moyenne 400 UI de vitamine D3 + 1 000 mg de calcium par jour ou un placebo.	Pas de réduction du risque de cancer du sein avec la supplémentation.	Dans une ré-analyse post-hoc de l'étude WHI [9] restreinte aux femmes qui ne prenaient pas de supplément vitamino-calcique en plus de la dose d'intervention à laquelle elles étaient randomisées dans l'étude (n=15 646), on constate une réduction significative de 14 % (IC: 4-22 %) des cancers toutes formes confondues, de 18 % (IC: 3-30 %) des cancers du sein en général et de 20 % (IC: 4-34 %) des cancers du sein « invasifs ».
Tran 2014 [10] Est-ce qu'une supplémentation mensuelle en vitamine D peut réduire la consommation d'antibiotiques ?	644 personnes (60-84 ans; 54 % d'hommes, 46 % de femmes) ont reçu pendant 12 mois soit 30 000 UI de vitamine D par mois, soit 60 000 UI par mois, soit un placebo.	Pas de réduction significative de la consommation d'antibiotiques avec la vitamine D mais une tendance non significative (-28 %; IC: -52 % à +7 %) chez ceux qui ont reçu 60 000 UI par mois.	En stratifiant les résultats de l'étude en fonction de l'âge des participants, une réduction significative de 48 % (IC: 10-68 %) de la consommation d'antibiotiques était constatée chez les sujets de 70 ans et plus qui avaient reçu 60 000 UI par mois. Pas d'effet dans les autres sous-groupes.

RCT: Randomized Controlled Trial; IC: intervalle de confiance

Tableau 2. Paramètres et conditions à contrôler pour une évaluation efficace des effets de la vitamine D dans des études d'intervention contrôlées contre placebo.

Conditions permettant d'optimiser la puissance statistique (conditions communes aux essais de médicaments et de nutriments)	
	La taille de l'échantillon et la durée de l'essai doivent être calculées de manière appropriée en fonction de la fréquence de l'événement étudié dans la population recrutée. Elles dépendent de l'état clinique de base des patients (échantillon plus grand et/ou durée plus longue si la maladie étudiée est peu active chez les patients recrutés).
	L'adhérence/observance doit être optimisée (les nouvelles technologies permettent de rappeler aux patients l'importance de prendre bien le traitement auquel ils ont été assignés).
Conditions particulières à un essai avec la vitamine D	
	Privilégier la vitamine D3 par rapport à la vitamine D2.
	S'assurer que les apports calciques des patients sont corrects.
	Administrer des doses journalières ou des doses « espacées ». Si le choix se porte sur des doses espacées, les doses ne doivent pas être trop fortes (< ou = 100 000 UI) et pas trop espacées (idéalement ≤ à 1 mois).
	Le choix de la dose à administrer dépendra de la pathologie à étudier (voir dans la littérature). La dose devra être au moins égale à 800 UI/jour (souvent plus).
	Les éventuels suppléments de vitamine D pris par les patients avant l'étude devront être arrêtés.
	Il sera important de recruter des patients ayant des taux bas de 25OHD (en tous cas des taux bien inférieurs aux concentrations qui seront ciblées dans l'étude) afin d'observer une franche élévation de ce paramètre biologique d'une part, et d'avoir un groupe placebo « déficitaire » d'autre part.

leurs, de nombreuses autres études n'ont pas montré d'effets bénéfiques et seules deux études, où une très forte dose (500 000 UI de vitamine D3 *per os* par an pendant 4 ans [1], et 300 000 UI IM par an [2]) a été administrée, ont rapporté des résultats plus mauvais dans le groupe traité par vitamine D que dans le groupe placebo avec un excès transitoire (pendant les 3 mois qui suivaient l'administration) de chutes et de fractures. Les raisons pouvant potentiellement expliquer les discordances entre les résultats de ces différentes études d'intervention sont multiples. Parmi les plus fréquemment citées, on retiendra l'utilisation de doses trop faibles, une mauvaise observance, des effectifs trop faibles, une durée d'étude trop courte, et l'inclusion de patients non déficients en vitamine D. Il faut reconnaître que l'analyse en intention de traiter des essais d'intervention regroupés en méta-analyses conclut en général à une absence d'effets de la vitamine D sur ces cibles « non-classiques » (c'est-à-dire en dehors des effets sur les fractures, les chutes et le métabolisme phospho-calcique) ou tout du moins à des effets mineurs et souvent non significatifs [3], en dehors d'une réduction modeste mais significative de la mortalité (ce qui n'est déjà pas si mal !). L'analyse en intention de traiter, nécessaire à une évaluation

fiable des médicaments selon le concept de la médecine fondée sur les preuves, ne devrait toutefois pas obligatoirement s'appliquer systématiquement à l'évaluation des effets de la vitamine D (ou de n'importe quel autre nutriment), ou, tout du moins, devrait être adaptée. Après tout, la vitamine D n'est pas vraiment un médicament ou, tout du moins, n'est pas un médicament comme les autres dont la concentration sanguine basale chez des sujets qui sont recrutés pour participer à une étude d'intervention est par définition égale à zéro. Si on recrute des patients pour une étude d'intervention avec de la vitamine D sans tenir compte de leur concentration circulante de 25OHD, on peut s'attendre à ce que la moitié environ ne soient pas déficients. Quelques exemples de discordances entre les résultats d'études ou méta-analyses analysées d'une part en IT et d'autre part après stratification sur certains critères sont donnés dans le Tableau 1. Cela dit, les essais contrôlés resteront le « gold standard » et il semble donc important de définir des conditions pour ces études permettant d'éviter au mieux les biais d'interprétation (voir le Tableau 2 pour une tentative de liste).

JC. Souberbielle
 jean-claude.souberbielle@aphp.fr

RÉFÉRENCES

- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:1815-22.
- Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1852-57.
- Autier P, boniol M, Pizot C, Mullie P, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diab Endocrinol* 2014; 2:76-89.
- Bischoff Ferrari H, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367:40-49.
- Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27:1948-54.
- Larsen T, Mose FH, Bech JN, et al. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertension* 2012; 25:1215-22.
- Mason C, Xiao L, Imayama I, et al. Vitamin D3 supplementation during weight loss: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99:1015-25.
- Chlebowski R, Johnson KC, Kooperberg C, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1581-91.
- Bolland M, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:1144-49.
- Tran B, Armstrong BK, Ebeling PR, et al. Effect of vitamin D supplementation on antibiotic use: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99:156-61.

MISE AU POINT : SURRÉNALES

Hyperaldostéronisme primaire, consensus de la SFE/SFHTA/AFCE

Laurence Amar¹, Jean Philippe Baguet², Stéphane Bardet³, Philippe Chaffanjon^{4,5}, Bernard Chamontin⁶, Claire Douillard⁷, Pierre Durieux^{8,9}, Xaxier Girerd¹⁰, Philippe Gosse¹¹, Anne Hernigou¹², Daniel Herpin¹³, Pascal Houillier¹⁴, Xavier Jeunemaître¹⁵, Francis Joffre¹⁶, Jean-Louis Kraimps¹⁷, Hervé Lefebvre¹⁸, Fabrice Ménégau^{19,20}, Claire Mounier-Véhier²¹, Juerg Nussberger²², Jean-Yves Pagny²³, Antoinette Pechère²⁴, Pierre-François Plouin¹², Yves Reznik²⁵, Olivier Steichen²⁶, Antoine Tabarin²⁷, Maria-Christina Zennaro^{28,29,30}, Franck Zinzindohoue³¹, Olivier Chabre³²

¹ Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Unité d'Hypertension Artérielle,

² Service de Cardiologie, centre d'excellence en hypertension, Clinique Mutualiste de Grenoble, Grenoble

³ Centre François Baclesse, Service de Médecine Nucléaire, Caen

⁴ CHU Grenoble, Département de Chirurgie Thoracique, Vasculaire et Endocrinienne

⁵ Université Grenoble Alpes, LADAF-Laboratoire d'Anatomie Des Alpes Françaises, UFR de Médecine

⁶ Centre Hospitalo-Universitaire Ranguel, Service de Médecine Interne et d'Hypertension Artérielle, Toulouse

⁷ Service d'endocrinologie et des maladies métaboliques, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

⁸ Santé Publique et Informatique Médicale, Hôpital Européen Georges Pompidou

⁹ Centre Cochrane Français, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

¹⁰ Pôle Coeur Métabolisme, Unité de Prévention Cardiovasculaire, Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière

¹¹ Service de Cardiologie/Hypertension CHU Bordeaux, Bordeaux, France

¹² Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Unité d'Hypertension

¹³ Service de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers

¹⁴ Département des maladies rénales et métaboliques, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

¹⁵ INSERM, UMRS 970, Paris Cardiovascular Research Center, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Génétique

¹⁶ Centre Hospitalo-Universitaire Ranguel, Département de Radiologie, Toulouse

¹⁷ CHU Poitiers, Hôpital Jean Bernard, Chirurgie Générale et Endocrinienne, Université de Poitiers, Faculté de Médecine

¹⁸ Service d'endocrinologie, Centre Hospitalier Universitaire, Rouen

¹⁹ Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Faculté de Médecine

²⁰ AP-HP, Pitié Salpêtrière, Service de Chirurgie Digestive et Viscérale

²¹ Service de Médecine Vasculaire et Hypertension Artérielle, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

²² Service de Médecine Interne (unité vasculaire et d'hypertension), Centre Hospitalier Universitaire de Lausanne, Suisse

²³ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Département de Radiologie

²⁴ Unité d'Hypertension, Hopital Universitaire de Genève, Suisse

²⁵ Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques, CHU Côte de Nacre, Caen

²⁶ AP-HP, Hôpital Tenon, Service de Médecine Interne

²⁷ Service d'Endocrinologie, Hôpital Haut Lévêque, CHU de Bordeaux

²⁸ INSERM, UMRS 970, Paris Cardiovascular Research Center

²⁹ Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité

³⁰ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Génétique

³¹ Service de chirurgie viscérale et digestive, Hôpital Européen Georges Pompidou

³² Endocrinologie, Pavillon des Ecrins, CHU de Grenoble

Mots clés : hyperaldostéronisme, aldostérone, surrénale, adénome de Conn, HTA secondaire, hyperplasie

L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) est une des causes les plus fréquentes d'hypertension artérielle secondaire. Non traité l'HAP est responsable d'une morbidité cardio-vasculaire considérable, plus

importante que ne le voudrait le seul niveau tensionnel. Pour prévenir ces complications il est essentiel que les patients porteurs d'un HAP puissent être identifiés, et bénéficier d'un traitement médical ou chirurgical

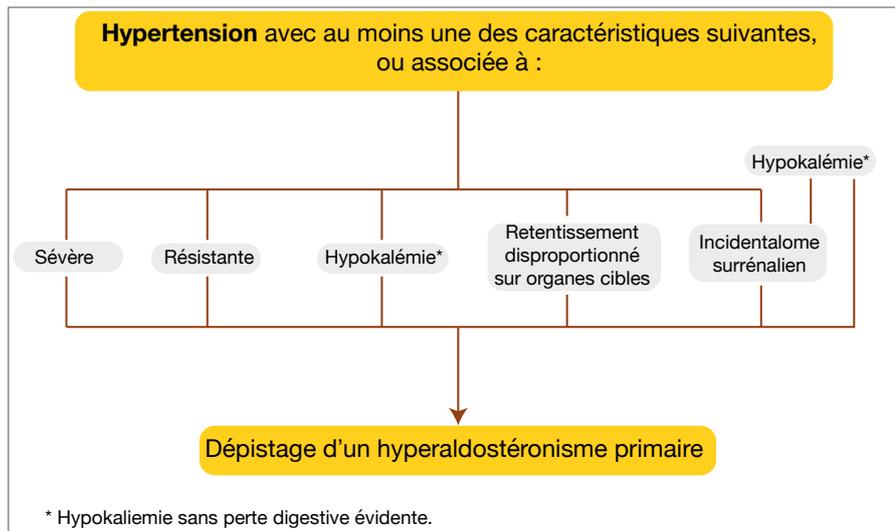
spécifique. L'objectif de ce consensus est d'offrir un guide diagnostique et thérapeutique aux différents médecins susceptibles de prendre en charge des patients porteurs d'un HAP.

Tableau 1. Recommandations abrégées sur les indications à rechercher un HAP.

N°	Recommandations	Force	Preuve
R1.1	HTA sévère* grade 3, PA systolique \geq 180 mmHg et/ou PA diastolique \geq 110 mmHg	Fort	++
R1.2	HTA résistante * PA \geq 140/90 mmHg malgré les règles hygiéno-diététiques et au moins trois médicaments antihypertenseurs à dose optimale, dont un diurétique thiazidique (ou de l'anse si insuffisance rénale)	Fort	++
R1.3	HTA et hypokaliémie Kaliémie $<$ 3,5 mmol/l, de façon permanente ou intermittente, spontanée ou induite par un diurétique, en l'absence de pertes digestives évidentes	Fort	++
R1.5	Incidentalome surrénalien avec HTA ou hypokaliémie	Fort	++
R1.6	HTA et retentissement sur les organes cibles ou morbidité cardiovasculaire disproportionnées avec le niveau de PA et la durée d'évolution de l'HTA* **	Faible	++

* R1.4 y compris si la kaliémie est normale

** R1.7 Compte tenu de l'absence d'incidence thérapeutique, les indications de dépistage d'une atteinte des organes cibles sont les mêmes chez les patients avec HAP que dans la population hypertendue générale.



méthode GRADE, avec une expression de la force de la recommandation et de son niveau de preuve.

Trois réunions plénières ont eu lieu à Paris dans les locaux de la SFE et de la SFHTA en 2013 et de multiples échanges par voie électronique ont eu lieu à l'intérieur de chaque groupe et entre les différents groupes. Les textes des recommandations de chaque groupe ont été évalués et adaptés par l'ensemble du groupe. Une présentation orale du travail a eu lieu lors du congrès de la SFE à Paris le 6 Octobre 2013, et du congrès de la SFHTA à Paris le 20 Décembre 2013.

L'écriture des recommandations et des articles de synthèse de la littérature s'est ensuite poursuivie jusqu'en 2015, en prenant en compte les travaux jugés significatifs publiés entre 2013 et 2015. Les textes des recommandations et des articles de synthèse ont été soumis à une révision interne avant publication [1-8].

Le manuel présenté ci-dessous a été construit pour permettre un accès rapide aux recommandations. Ce manuel reproduit les résumés de chacun des articles de synthèse, une présentation abrégée des recommandations contenues dans chaque article et des schémas récapitulatifs. Pour comprendre la base des recommandations de chaque article il reste indispensable de prendre connaissance de chacun des articles de ce consensus.

La Société Française d'Endocrinologie (SFE), en collaboration avec la Société Française d'Hypertension artérielle (SFHTA) et l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne (AFCE), a ainsi pris l'initiative, en 2013, de construire un consensus sur la prise en charge de l'HAP, en réunissant un groupe de 27 experts francophones choisis parmi différentes spécialités concernées par cette pathologie : endocrinologie, cardiologie, néphrologie, chirurgie endocrine, médecine interne, génétique, radiologie, médecine nucléaire, et un méthodologiste.

Ces experts se sont répartis en 7 groupes de travail sur chacun des thèmes suivants : épidémiologie ; premières étapes diagnostiques ; confirmation diagnostique ; diagnostic étiologique ; formes génétiques ; traitement chirurgical ; traitement médical. Chacun des groupes avait pour mission d'élaborer des recommandations à partir d'une analyse des travaux scientifiques jugés significatifs, publiés dans les 20 dernières années. L'analyse de la littérature devait être documentée par un article de synthèse et la rédaction des recommandations s'inspirer de celle proposée par la

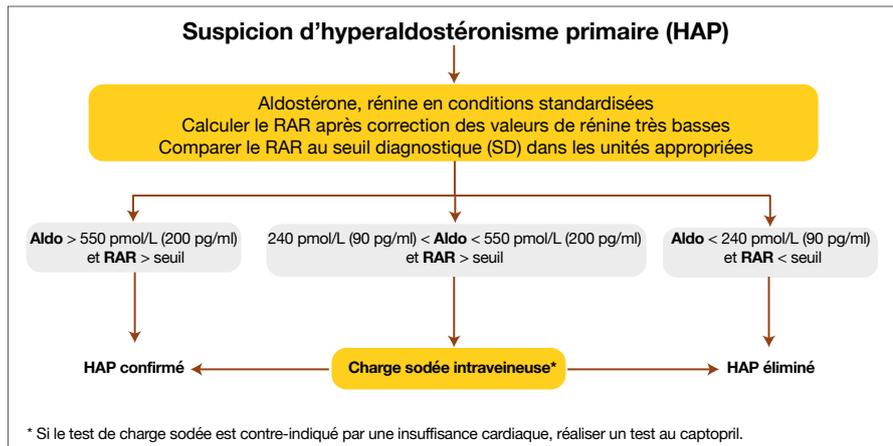


Figure 2. Diagnostic positif de l'hyperaldostérionisme primaire.

Tableau 2A. Impact des traitements sur le SRAA et délai d'interruption du traitement avant exploration (RAR: rapport aldostérone sur rénine; FN: faux-négatif; FP: faux-positif)

Médications	Aldostérone	Rénine	RAR	Délai d'interruption (en semaines)
Diurétiques thiazidiques	→↑	↑↑	↓ (FN)	2
Diurétiques de l'anse	↑	↑↑	↓ (FN)	2
Antag. Rc minéralocortic.	↑	↑↑	↓(FN)	6
IEC et Sartan	↓	↑↑	↓ (FN)	2
Inhibiteur de la rénine	↓	↑ si RD ↓ si ARP	↑ (FN) ↑ (FP)	6
β-bloqueur	↓	↓↓	↑ (FP)	2
Agoniste alpha2 central (clonidine)	↓	↓↓	↑ (FP ?)	2 (idéalement)
AINS	↓	↓↓	↑ (FP)	2 (idéalement)
IRS	↑	↑	↓ (FN)	?

Tableau 2B. Seuils diagnostiques minimaux du rapport aldostérone sur rénine (RAR) pour le diagnostic d'hyperaldostérionisme primaire chez un patient exploré en conditions standardisées

	Rénine directe mIU/l	Rénine directe pg/ml= C mIU/L	Activité rénine plasmatique ng/ml/h	Activité rénine plasmatique pmol/l/mn
Aldostérone pmol/L	64	64xC	830	70
Aldostérone pg/ml (=ng/l)	23	23xC	300	25

Epidémiologie de l'hyperaldostérionisme primaire (HAP): chez qui rechercher un HAP ? [2] (Figure 1, Tableau1)

Selon les études, la prévalence de l'hyperaldostérionisme primaire (HAP) chez

les patients hypertendus varie de 6 à 18 %. Cette prévalence est plus élevée dans chacune des conditions, qui justifient de rechercher systématiquement un HAP (une seule condition est suffisante):

- Hypertension artérielle (HTA) **sévère**

(tension artérielle systolique [TAS] > 180 mmHg ou tension artérielle diastolique [TAD] > 110 mmHg).

- HTA **résistante** (TAS > 140 mmHg ou TAD > 90 mmHg malgré trithérapie comprenant un thiazidique).
- HTA associée à une **hypokaliémie**, qu'elle soit spontanée ou associée à la prise d'un diurétique.
- HTA ou hypokaliémie associée à un **incidentalome surrénalien**.

Il faut souligner qu'un HAP peut être responsable d'HTA sans hypokaliémie et, plus rarement, d'une hypokaliémie sans HTA.

Par ailleurs, dans la mesure où la morbidité cardiovasculaire et rénale de l'HAP est plus élevée que celle observée dans une hypertension essentielle de même niveau tensionnel, il apparaît justifié de rechercher un HAP :

- Lorsque le retentissement cardiovasculaire ou rénal de l'hypertension apparaît disproportionné avec le niveau tensionnel.

Premières étapes diagnostiques [3] et tests de confirmation [4] (Tableaux 2 et 3, Figure 2)

Chez les patients suspects d'hyperaldostérionisme primaire (HAP) la première étape diagnostique, dite de dépistage, doit avoir une sensibilité et une valeur prédictive négative élevées. Le rapport aldostérone/rénine (RAR) est choisi car il présente une sensibilité meilleure et une variabilité moindre que les autres mesures (kaliémie, aldostéronémie, aldostéronurie). Le calcul du RAR est fait à partir de la mesure de l'aldostérone plasmatique (AP) et la mesure de la rénine : soit en activité (ARP), soit en mesure directe (RD).

Ces mesures doivent être réalisées en **conditions standardisées** :

- le matin,
- plus de 2 heures après le lever,
- en position assise depuis 5 à 15 minutes,
- en régime normosodé, en normo-kaliémie et sans traitement interférant significativement avec le système rénine-angiotensine (Tableau 2A).

Les médicaments qui peuvent être poursuivis pendant l'exploration comprennent

Tableau 3. Recommandations abrégées sur le diagnostic positif d'hyperaldostérionisme primaire.

N°	Recommandations	Force	Preuve
R2.1	Mesure du Rapport Aldostérone/Rénine (RAR) en conditions standardisées	Fort	++
R2.2	Valeurs seuils du RAR dans les différents systèmes d'unités (Tableau 2)	Fort	++
R2.3 R3.3	RAR < seuil et/ou Aldo < 240 pmol/L (9 ng/dl) entre «à deux reprises» et «HAP exclu»	Fort	++
R3.4	RAR > seuil et Aldo > 550 pmol/L (20 ng/dl, 200 pg/ml), à deux reprises : HAP affirmé	Fort	++
R3.5	RAR > seuil et 240 pmol/L (9 ng/dl) < Aldo < 550 pmol/L (20 ng/dl) : un HAP ne peut être ni affirmé ni rejeté, intérêt d'un test dynamique	Faible	++
R3.6	Tests dynamiques : Charge sodée intraveineuse. Si contre-indiqué par insuffisance cardiaque, test au captopril.	Faible	++

Tableau 4. Recommandations sur le diagnostic étiologique d'un HAP.

N°	Recommandations	Force	Preuve
R4.1	Imagerie en coupe (TDM ou IRM) à réaliser chez tous les patients	Faible	+
R4.2	Cathétérisme des veines surrénaliennes (CVS) : indication pas de CVS chez les patients qui ne sont pas candidats à la chirurgie	Fort	+
R4.4	Cathétérisme des veines surrénaliennes (CVS) : indication réaliser un CVS chez les candidats à la chirurgie de plus de 35 ans, quel que soit le résultat de l'imagerie des surrénales	Faible	++
R4.3	Cathétérisme des veines surrénaliennes (CVS) : réalisation cathétérisme simultané des deux veines surrénales, sans stimulation par l'ACTH, seuil de sélectivité ≥ 2 , seuil de latéralisation ≥ 4	Faible	++
R4.5	Imagerie fonctionnelle non indiquée	Faible	+
R4.6	Test de posture non indiqué	Faible	++

les alpha-bloquants et les inhibiteurs calciques (idéalement non dihydropyridiniques et de longue durée d'action).

Pour éliminer les élévations du RAR liées essentiellement à des valeurs de rénine très basses, le calcul du RAR n'est appliqué que si l'aldostérone est > 240 pmol/L (90 pg/mL) et on majorera à 5 mU/L les valeurs de RD < 5 mUI/L et à 0,2 ng/mL/h les valeurs d'ARP $< 0,2$ ng/mL/h. Il est alors proposé un seuil du RAR dont l'expression dépend des unités utilisées et des facteurs de conversion (Tableau 2B).

Chez les patients qui présentent un RAR inférieur au seuil diagnostique à deux reprises, et/ou une aldostérone plasmatique inférieure à 240 pmol/L (9 ng/dL), le diagnostic d'HAP pourra être rejeté sans étape diagnostique supplémentaire.

Chez les patients qui présentent un RAR supérieur au seuil diagnostique à deux reprises, et une aldostérone plasmatique supérieure à 550 pmol/L (20 ng/dL), le diagnostic d'HAP pourra être affirmé sans étape diagnostique supplémentaire.

Chez les patients qui ne sont pas dans l'une de ces deux situations, une étape diagnostique supplémentaire est nécessaire, sous la forme d'un test dynamique de confirmation.

Plusieurs tests sont basés sur la mesure de la freination d'aldostérone au cours d'une expansion volémique par charge sodée ou par administration de fludrocortisone, ou au cours d'une inhibition de l'enzyme de conversion par captopril. Un test est basé sur la stimulation de rénine par administration de furosémide. Chacun de ces tests

a des limitations et leur validation reste incomplète.

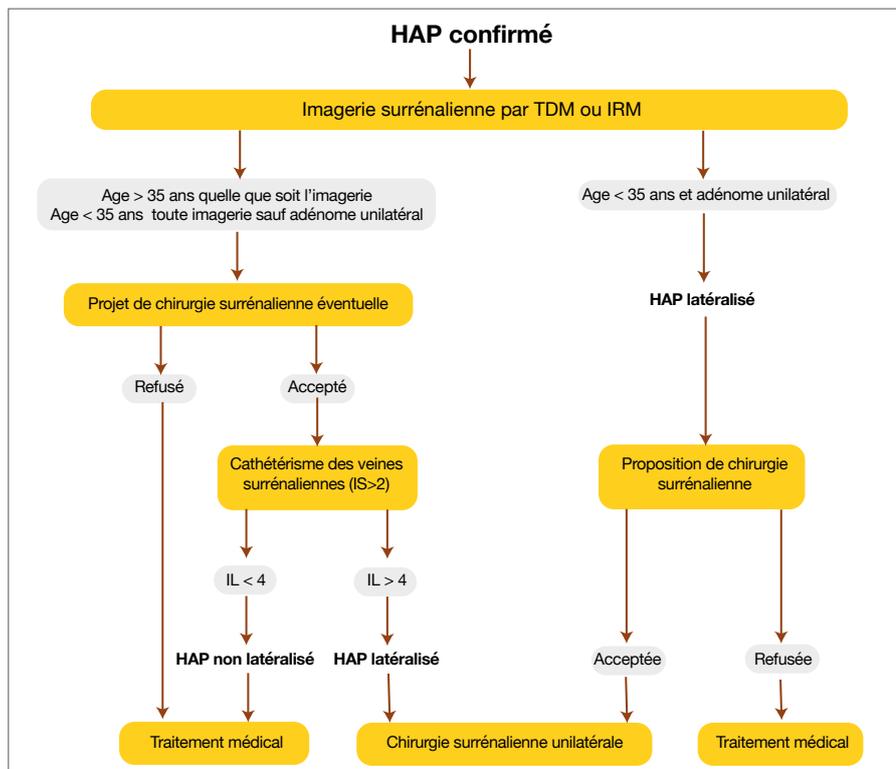
Nous recommandons d'utiliser le test de freination de l'aldostérone par charge sodée intraveineuse. Si ce test est contre-indiqué par une fonction cardiaque trop altérée nous recommandons d'utiliser le test de stimulation de la rénine par administration de captopril.

Diagnostic étiologique d'un HAP [5] (Tableau 4, Figure 3)

L'enquête étiologique des hyperaldostérionismes primaires doit distinguer les cas avec ou sans hypersécrétion latéralisée, car seuls les premiers peuvent bénéficier d'une surrénalectomie unilatérale pour supprimer l'hypersécrétion, contrôler l'hy-

Tableau 5. Recommandations abrégées sur le diagnostic génétique d'HAP.

N°	Recommandations	Force	Preuve
R5.1.1	Recherche de FH-I si HAP avant 20 ans ou HAP et ATCD familial HAP ou HAP et ATCD familial AVC <40 ans	Fort	++
R5.1.2	Diagnostic de FH-I Recherche du gène hybride CYP11B1/B2	Fort	++++
R5.1.3	Par long-range PCR ou Southern Blot		
R5.2.1	Recherche de FH-III si HAP avant 20 ans ou HTA résistante avec hypokaliémie avant 20 ans ou ATCD Familial HAP <20 ans ou HAP et Hyperplasie surrénalienne bilatérale à l'imagerie	Fort	++
R5.2.2	Diagnostic de FH-III Démontrer l'absence du gène hybride CYP11B1/B2. Recherche d'une mutation récurrente du gène KCNJ5	Fort	++++
R5.2.3	par séquençage du gène KCNJ5 (exon 2)		
R5.3.1	Recherche de FH-II si HTA avec histoire familiale d'HAP confirmé	Faible	+
R5.3.2	Diagnostic de FH-II Confirmation HAP. Exclusion diagnostic génétique de FH-I et FH-III	Faible	++
R5.4.1	Recherche d'une maladie génétique associant HAP, crises épileptiques et syndrome neurologique chez l'enfant si HTA précoce et HAP dans le cadre d'un syndrome neurologique avec crises épileptiques	Faible	+
R5.4.2	Diagnostic génétique d'un HAP avec crises épileptiques et syndrome neurologique Séquençage du gène CACNA1D	Fort	++
R5.5.1	Recherche de FH-IV si HTA précoce et un HAP avant l'âge de 10 ans	Faible	+
R5.5.2	Diagnostic de FH-IV Séquençage du gène CACNA1H	Fort	++



pertension et s'il y a lieu l'hypokaliémie. En dehors des cas exceptionnels d'hyperaldostéronisme familial de type 1 ou 3, pour lesquels il y a un diagnostic génétique mais pas d'indication opératoire, le diagnostic de latéralisation repose sur l'imagerie en coupes et sur le cathétérisme veineux surrénal.

En effet les tests de posture n'ont pas de valeur décisionnelle, la scintigraphie au ¹³¹I-norcholesterol a une performance insuffisante et la tomographie par émission de positons au ¹¹C-metomidate n'est pas encore disponible.

Nous suggérons la pratique d'une imagerie en coupes dans tous les cas d'hyperaldostéronisme documenté. L'imagerie montre exceptionnellement un carcinome corticosurrénal où l'objectif opératoire est carcinologique. Elle peut montrer des surrénales normales ou hyperplasiques ou un adénome unilatéral. Elle expose à des faux positifs (association d'un incidentaleome après 35 ans) et à des faux négatifs (hyperplasie primaire unilatérale).

Nous suggérons de la compléter, chez

Figure 3. Diagnostic étiologique et traitement d'un hyperaldostéronisme primaire confirmé.

Tableau 6. Recommandations abrégées sur le traitement chirurgical de l'HAP.

N°	Recommandations	Force	Preuve
R6.11	Décision chirurgicale après informations suivantes au patient : <ul style="list-style-type: none"> • le nodule surrénalien est bénin • les résultats des traitements médical et chirurgical sont comparables • le traitement médical est à vie, pas toujours bien toléré • le traitement chirurgical des formes latéralisées peut être différé si traitement médical • le traitement chirurgical permet de réduire le traitement médical, mais ne le supprime que dans 50% des cas 	Fort	+
R6.12	La discussion chirurgicale doit avoir lieu avant le CVS. La décision de réaliser un CVS peut être précédée d'un traitement médical d'épreuve.	Fort	+
R6.1	Voie d'abord laparoscopique pour la surrénalectomie	Faible	+++
R6.2	Abord transpéritonéal, rétropéritonéal et chirurgie robot assistée possibles Selon le choix du chirurgien et le profil du patient	Faible	+
R6.3	Surrénalectomie unilatérale totale pour HAP latéralisé, plutôt que surrénalectomie unilatérale partielle	Faible	+
R6.4	Chirurgien expérimenté dans centre de référence	Faible	+
R6.5	Chirurgie ambulatoire pour patients sélectionnés dans un centre de référence	Faible	++
R6.6	Traitement préopératoire par antagoniste du récepteur des minéralocorticoïdes, et supplémentation potassique si hypokaliémie	Faible	+
R6.7	Arrêt juste avant chirurgie des antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes, des autres antihypertenseurs, du potassium, du régime hyposodé	Faible	+
R6.8	Surveillance post opératoire de PA et K+ Reprise antihypertenseur si HTA Fludrocortisone si hypotension ou hyperkaliémie persistantes	Faible	+
R6.9	Réévaluation hormonale post opératoire : <ul style="list-style-type: none"> • si persistance HTA ou hypoK • envisageable même si rémission clinique et biologique 	Faible Fort	+ +
R6.10	Pas de suivi après un an postop si PA et K+ normaux Suivi approprié au diagnostic (HTA essentielle ou HAP persistant) des patients restant hypertendus		+

les candidats à la chirurgie de plus de 35 ans, par un cathétérisme veineux surrénal pour confirmer que l'hypersécrétion est unilatérale.

Nous suggérons un cathétérisme simultané des deux surrénales, sans stimulation par l'ACTH ; de confirmer sa sélectivité par une cortisolémie au moins double dans chaque veine surrénale que dans le sang veineux mêlé ; et de considérer que l'hypersécrétion est latéralisée si l'aldostéronémie standardisée par la cortisolémie est au moins quatre fois plus élevée du côté dominant que du côté opposé.

Diagnostic génétique d'HAP [6] (Tableau 5)

Bien que la majorité des cas d'hyperaldostéronisme primaire (HAP) soit sporadiques, à

ce jour 4 formes d'HAP transmises de façon autosomique dominante ont été décrites : les hyperaldostéronismes familiaux (FH), de type I à IV.

Le FH-I, ou hyperaldostéronisme suppressible par les glucocorticoïdes, est caractérisé par une hypertension (HTA) précoce et sévère, le plus souvent avant l'âge de 20 ans. Il est dû à un gène hybride entre les gènes adjacents CYP11B1 (codant pour la 11 β -hydroxylase) et CYP11B2 (codant pour l'aldostérone synthase). Le FH-I est souvent associé à une histoire d'accident vasculaire cérébral avant l'âge de 40 ans.

Le FH-II présente les mêmes caractéristiques qu'un HAP sporadique et n'est diagnostiqué que sur la base de deux ou plusieurs membres atteints dans une famille. Il n'y a pas de gène causal identifié à ce jour

et aucun test génétique ne peut être proposé aux patients.

Le FH-III se caractérise par une HTA sévère, d'apparition précoce chez l'enfant et résistante au traitement, accompagnée d'une hypokaliémie profonde. Des cas modérés, ressemblant à un FH-II, ont été décrits. Il est dû à des mutations gain-de-fonction du gène KCNJ5.

Récemment une quatrième forme d'HAP familial, FH-IV, a été décrite chez des patients avec une HTA et un HAP avant l'âge de 10 ans. Il est associé à des mutations du gène CACNA1H. Très rarement l'HAP peut s'associer à un syndrome neurologique complexe avec crises épileptiques (*Primary Aldosteronism, Seizures, and Neurologic Abnormalities* (PASNA)) en relation avec des mutations *de novo* du gène CACNA1D.

Tableau 7. Recommandations abrégées sur le traitement médical de l'HAP.

N°	Recommandations	Force	Preuve
R7.1	Spironolactone en première intention si HAP non latéralisé. Spironolactone si HAP latéralisé mais chirurgie non acceptée ou impossible.	Fort	+++
R7.2	Si intolérance à la spironolactone : amiloride en remplacement ou en association avec dose plus faible	Fort	++
R7.3	Si hypokaliémie non maîtrisée et intolérance à spironolactone préférer amiloride à sels de potassium	Fort	+
R7.4	Eplérenone : uniquement si intolérance à spironolactone et inefficacité de l'amiloride	Fort	+
R7.15	En deuxième ou troisième ligne inhibiteur calcique et/ou un diurétique thiazidique.	Faible	+

Chirurgie surrénalienne dans l'hyperaldostéronisme primaire [7] (Tableau 6, Figure 3)

Le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire vise à prévenir ou corriger l'hypertension, l'hypokaliémie et le retentissement direct sur les organes cibles.

Les patients avec une hypersécrétion latéralisée d'aldostérone et candidats à la chirurgie peuvent bénéficier d'une surrénalectomie laparoscopique.

La surrénalectomie partielle et les ablations non chirurgicales n'ont pas d'avantage avéré par rapport à la surrénalectomie totale. La morbi-mortalité peropératoire est faible dans les centres de référence, autorisant la chirurgie ambulatoire dans des cas sélectionnés.

L'administration de spironolactone dans les semaines précédant la chirurgie permet de contrôler l'HTA et l'hypokaliémie, et peut-être de prévenir l'hyperaldostéronisme postopératoire.

Dans la plupart des cas, la chirurgie corrige l'hypokaliémie, améliore le contrôle de la pression artérielle et diminue la charge des traitements pharmacologiques; dans environ 40% des cas elle guérit l'hypertension.

Toutefois, le contrôle de l'hypertension et la réversibilité du retentissement sur les organes cibles sont comparables avec les antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes.

Les préférences du patient pour ou contre la chirurgie sont donc un élément important de la décision thérapeutique, après information éclairée.

Traitement médical de l'hyperaldostéronisme primaire [8] (Tableau 7, Figure 3)

La spironolactone, antagoniste du récepteur minéralocorticoïde, est le médicament à proposer en première intention dans le traitement médical de l'hyperaldostéronisme primaire (HPA). Comme la spironolactone est également antagoniste du récepteur des androgènes et de la progestérone elle a des effets indésirables en particulier chez l'homme.

En cas d'intolérance à la spironolactone, l'amiloride permet un bon contrôle de l'hypokaliémie et nous suggérons que l'éplérenone, antagoniste plus sélectif du récepteur minéralocorticoïde, soit utilisée en cas d'intolérance à la spironolactone

En résumé

La SFE, la SFHTA et l'AFCE ont élaboré des recommandations sur la prise en charge de l'hyperaldostéronisme primaire (HAP), à partir d'une analyse de la littérature par 27 experts formant 7 groupes de travail.

Un HAP est recherché devant une hypertension artérielle (HTA) présentant une des caractéristiques suivantes : sévère ; résistante ; associée à une hypokaliémie ; associée à un retentissement disproportionné sur les organes cibles, et devant un incidentalome surrénalien avec HTA ou hypokaliémie.

Le diagnostic repose sur le rapport aldostérone/rénine (RAR) mesuré en conditions standardisées. L'expression du seuil diagnostique (SD) dépend des unités de mesure. Lorsque le RAR est > SD et l'aldostérone > 550 pmol/L (> 200 pg/mL) à 2 reprises, le diagnostic est affirmé, si aldostérone < 240 pmol/L (< 90 pg/mL) ou RAR < SD il est rejeté. Un SD différent est utilisé si certains médicaments ne peuvent être arrêtés. Dans les situations intermédiaires, un test dynamique est réalisé.

Une forme génétique d'HAP est recherchée chez le sujet jeune et/ou en présence d'histoire familiale.

Une information sur les résultats des traitements médicaux et chirurgicaux de l'HAP doit être donnée au patient avant de proposer la recherche d'une latéralisation. Celle-ci repose sur le cathétérisme des veines surrénaliennes (CVS), sauf patients < 35 ans avec image d'adénome unilatéral.

Si l'HAP est latéralisé, une surrénalectomie unilatérale peut être proposée, elle est encadrée d'adaptations du traitement médical. Si l'HAP n'est pas latéralisé ou si le patient refuse la chirurgie la spironolactone est utilisée en première intention, amiloride, éplérenone, et inhibiteurs calciques sont utilisés si elle est insuffisamment efficace ou mal tolérée.

et/ou d'efficacité antihypertensive insuffisante de l'amiloride.

En deuxième ou troisième ligne nous suggérons d'utiliser certains inhibiteurs calciques et/ou un thiazidique.

Le traitement médical de l'HAP semble avoir une efficacité comparable au traitement chirurgical des formes latéralisées d'HAP, sur le plan des résultats tensionnels et du retentissement cardiovasculaire et rénal.

De ce fait le traitement médical de l'HAP peut être proposé aux patients porteurs d'un HAP latéralisé qui refusent la chirurgie ou aux patients porteurs d'un HAP qui refusent la réalisation d'un cathétérisme veineux surrénalien nécessaire pour déterminer si leur HAP est latéralisé ou non.

L. Amar, JP. Baguet, S. Bardet, P. Chaffanjon, B. Chamontin, C. Douillard, P. Durieux, X. Girerd, P. Gosse, A. Hernigou, D. Herpin, P. Houillier, X. Jeunemaitre, F. Joffre, J-L. Kraimps, H. Lefebvre, F. Ménégaux, C. Mounier-Véhier, J. Nussberger, JY. Pagny, A. Pechère, PF. Plouin, Y. Reznik, O. Steichen, A. Tabarin, MC. Zennaro, F. Zinzindohoue, O. Chabre
OlivierChabre@chu-grenoble.fr

RÉFÉRENCES

1. Amar L, Baguet JP, Bardet S, et al. SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77:179-86.
2. Baguet JP, Steichen O, Mounier-Véhier C, Gosse P. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77:187-91.
3. Douillard C, Houillier P, Nussberger J, Girerd X. SFE/SFHTA/AFCE Consensus on Primary Aldosteronism, part 2: First diagnostic steps. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77:192-201.
4. Reznik Y, Amar L, Tabarin A. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 3: Confirmatory testing. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77:202-7.
5. Bardet S, Chamontin B, Douillard C, et al. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 4: Subtype diagnosis. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77:208-13.
6. Zennaro MC, Jeunemaitre X. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 5: Genetic diagnosis of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77:214-9.
7. Steichen O, Amar L, Chaffanjon P, et al. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 6: Adrenal surgery. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77:220-25.
8. Pechère-Bertschi A, Herpin D, Lefebvre H. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 7: Medical treatment of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77:226-34.

Hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales

Anna Vaczlavik¹, Jérôme Bertherat^{1,2}

¹ Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR8104, Université Paris Descartes

² Centre de Référence des Maladies Rares de la Surrénale, Service d'Endocrinologie, Hôpital Cochin

Mots clés : hypercorticisme, syndrome de Cushing, hyperplasie bilatérale des surrénales, génétique

Les tumeurs de la corticosurrénale peuvent se présenter sous des formes très variables selon leur taille, leur nature sécrétoire, leur potentiel évolutif malin ou non et leur siège, unilatéral ou bilatéral. Les plus fréquentes sont les adénomes bénins qui peuvent présenter un niveau variable de sécrétion de cortisol ou sécréter de l'aldostérone (adénome de Conn). Les tumeurs bilatérales sont dominées par l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales (HMBS) et la dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales. Cette dernière est responsable d'un syndrome de Cushing surrénalien chez l'enfant et l'adulte jeune. L'HMBS a été dénommée sous différents vocables dans la littérature, dont Hyperplasie Macronodulaire des Surrénales Indépendante de l'ACTH. L'HMBS est diagnostiquée principalement chez l'adulte entre 40 et 65 ans, avec une légère prédominance féminine.

Dans l'HMBS, plusieurs macronodules surrénaliens sont observés en règle dans les deux surrénales, pouvant entraîner une augmentation importante du volume surrénalien. Les surrénales peuvent peser plus de 50 grammes chacune, soit dix fois plus qu'une surrénale normale. L'atteinte est en général bilatérale, parfois asymétrique, et plus rarement unilatérale. Dans ce dernier cas il n'est pas rare que l'atteinte controlatérale se développe avec le temps après la surrénalectomie pour une affection en apparence initialement unilatérale [1]. L'hypercortisolisme n'est pas toujours dominant dans la présentation clinique, l'autonomie de la sécrétion de cortisol étant très variable suivant les patients : cette affection est actuellement aussi fréquemment découverte de façon fortuite par un examen d'imagerie (entrant alors dans le cadre des incidentalomes surrénaux « bilatéraux »).

Physiopathologie de l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales

Des réponses anormales du cortisol à des stimuli auxquels ne répond pas la surrénale normale ont été décrites dans l'HMBS. Ces réponses sont en général médiées par des récepteurs membranaires. Ceci a conduit à établir le concept de « l'expression illégitime » de récepteurs membranaires dans les syndromes de Cushing d'origine surrénalienne. La première démonstration de ce mécanisme de contrôle anormal de la sécrétion de cortisol a été faite pour le *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP) dans le cadre du syndrome de Cushing dépendant de l'alimentation. Dans cette situation le cortex surrénalien macronodulaire exprime le récepteur du GIP alors que la surrénale humaine normale ne l'exprime pas. Ce récepteur est couplé à l'adénylyl cyclase comme le récepteur de l'ACTH. Le

Tableau. Gènes impliqués dans le développement des hyperplasies macronodulaires bilatérales des surrénales.

Gène	Locus	Fonction	Altération de la fonction	Manifestations associées
GNAS	20q13	Active l'adénylate cyclase	↑	Syndrome de McCune-Albright : taches café-au-lait, dysplasie fibreuse osseuse, acromégalie, GMN, puberté précoce
MC2R	18q11	Récepteur à l'ACTH	↑	Atteinte surrénalienne isolée
PKAR1A	17q22-24	Protéine kinase, effecteur de la voie AMPc	↓	
PKACA	19q13.1		↑	
PDE11A	2q31-35	Phosphodiesterase, dégrade l'AMPc	↓	
Ménine	11q13	Régulation de la transcription ; réplication et réparation de l'ADN	↓	NEM1 : hyperparathyroïdie primaire, adénome hypophysaire, TNE pancréatique
Fumarate hydratase	1q42	Enzyme de conversion fumarate / malate	↓	Syndrome HLRCC : cancer rénal, léiomyome
APC	5q12-22	Dégradation de la β-caténine, inhibe la voie Wnt/ β-caténine	↓	Polypose adénomateuse familiale : adénome et adénocarcinomes coliques, cancers extra-coliques, lésions rétinienne pigmentées
ARMC5	16q11	Rôle pro-apoptotique	↓	Méningiome décrits

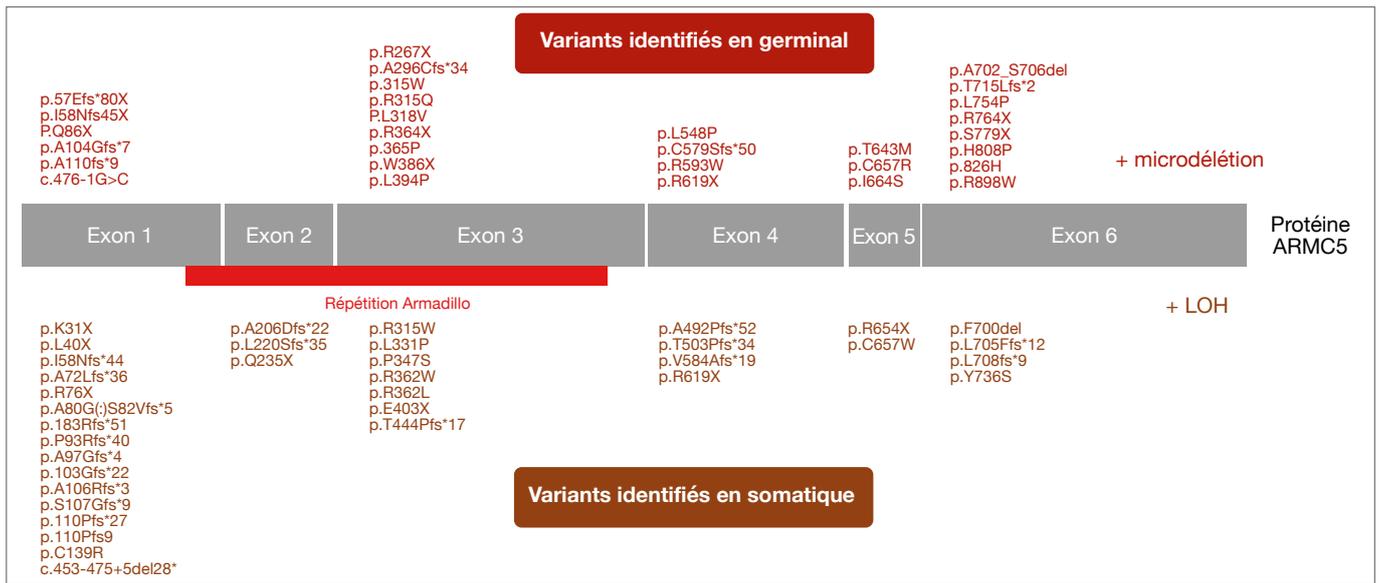


Figure 1. Altérations génétiques d'ARMC5 identifiées à ce jour.

GIP, sécrété physiologiquement en période post-prandiale, entraîne alors une stimulation anormale de la sécrétion de cortisol. Chez les patients présentant un hypercortisolisme dépendant de l'alimentation typique, le cortisol à jeun est bas et s'élève en post-prandial. Le même type de réponse anormale a aussi été observé pour la LH et les substances adrénérgiques, traduisant une sensibilité anormale de la corticosurrénale aux substances stimulant les récepteurs bêta-adrénergiques et le récepteur de la LH. La recherche systématique de réponses anormales traduisant l'expression illégitime de récepteurs membranaires dans l'HMBS démontre qu'il s'agit d'un phénomène fréquent, voire constant, dans cette étiologie particulière de syndrome de Cushing [2]. Récemment, une production intra-surrénalienne d'ACTH a été démontrée dans cette affection, jouant un rôle de stimulation locale de la production de cortisol [3].

Génétique de l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales (Tableau 1)

Le caractère bilatéral des tumeurs développées aux dépens de la corticosurrénale et la description de formes familiales d'HMBS suggèrent une prédisposition génétique au développement de cette pathologie. Parmi les formes familiales identifiées, certaines

s'intègrent dans des tableaux syndromiques rares dont l'étiologie génétique est documentée. On peut citer chez l'adulte :

- la **Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1** (NEM1) par mutation germinale inactivatrice du gène de la ménine MEN1 (chromosome 11q13). La ménine est impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire et de la prolifération. La NEM1 associe principalement une hyperparathyroïdie, des adénomes hypophysaires et des tumeurs pancréatiques. Une étude française portant sur 715 patients atteints d'une NEM1 a trouvé que 20,4 % des patients présentaient une atteinte surrénalienne, bien qu'une atteinte tumorale bilatérale n'ait été identifiée que chez 1,3 % d'entre eux [4]. Des tumeurs du cortex surrénalien ont également été mises en évidence chez des souris invalidées pour le gène MEN1, avec une perte d'hétérozygotie pour le gène d'intérêt au sein du tissu tumoral dans 2/3 des cas, suggérant l'implication de MEN1 dans la formation de ces tumeurs [5];
- une augmentation du risque de développer une HMBS d'un facteur 2 à 4 chez les patients présentant une **polypose colique adénomateuse familiale**. Les mutations inactivatrices bi-alléliques du gène suppresseur de tumeur APC (chromosome 5q22) sont à l'origine d'un dé-

faut de régulation de la voie canonique Wnt- β /caténine, déjà connue pour son implication dans le développement de tumeurs bénignes et malignes du cortex surrénalien [6];

- le **syndrome léiomyomatose-cancer rénal** qui implique des mutations inactivatrices de la fumarate hydratase (1q42.3-43). Une perte de fonction de cette enzyme mitochondriale est responsable d'une accumulation de fumarate qui, simulant une pseudohypoxie, entraîne une néovascularisation et une inhibition de l'apoptose. Ces éléments favorisent le développement de tumeurs rénales papillaires et de tumeurs cutanées et utérines aux dépens du muscle. Chez un petit nombre de patients atteints, il a pu être mis en évidence des lésions surrénaliennes multifocales voire bilatérales (4/255 dans une série de 2013 [7]) avec la mise en évidence au niveau tissulaire d'une perte d'hétérozygotie pour le gène de la FH.
- le développement à un âge pédiatrique d'une hyperplasie macronodulaire bilatérale primitive des surrénales est décrit dans le **syndrome de McCune-Albright** (MAS). Il implique des mutations somatiques activatrices de la sous-unité α de la protéine G. Les altérations génétiques surviennent en post-zygotique.

Le phénotype est variable et dépend de la distribution en mosaïque de la mutation dans les différents tissus. La voie de signalisation de la sécrétion cortisolique peut être affectée puisque le récepteur surrénalien à l'ACTH MC2R (*Melanocortin 2 Receptor*) est couplé à une protéine G [8]. Des formes à minima de MAS avec atteintes surrénaliennes isolées ont été décrites [9].

Les différents acteurs de la voie de signalisation AMPc/PKA qui contrôle la sécrétion cortisolique en réponse à l'ACTH peuvent être altérés et impliqués dans le développement d'une HMBS. Seul un cas d'HMBS secondaire à une mutation activatrice du récepteur MC2R a été décrit [10]. Les mécanismes moléculaires de l'expression de récepteurs illégitimes activant la voie de signalisation AMPc/PKA pour la sécrétion de cortisol en réponse à des stimuli aberrant ne sont pas connus.

En aval du récepteur MC2R, des variants rares de la phosphodiesterase 11A (PDE11A) ont été retrouvés chez des patients présentant une HMBS suggérant que des anomalies de dégradation de l'AMPc affecteraient la voie de signalisation du cortisol et le développement de macronodules surrénaliens [11]. Des duplications du gène codant la sous-unité catalytique de la PKA ont également été identifiées dans l'HMBS [12].

Plus récemment, les progrès des techniques de génomique ont permis l'identification d'un nouvel acteur dans le développement de l'HMBS : *ARMC5* (*Armadillo Repeat Containing 5*) [13]. Des mutations inactivatrices d'*ARMC5* sont identifiées chez environ 25% des patients présentant une HMBS (Figure 1). Ces patients présentent un phénotype plus sévère de la maladie avec un syndrome de Cushing clinique plus fréquemment rapporté, un plus grand niveau d'hypercortisolisme et la mise en évidence de tumeurs surrénaliennes de plus grande taille et plus nombreuses [14].

La fonction d'*ARMC5* était jusqu'alors inconnue. Il s'agit d'une protéine de 935 acides aminés caractérisée par la répétition en tandem de domaines Armadillo et dont la structure est proche de celle de

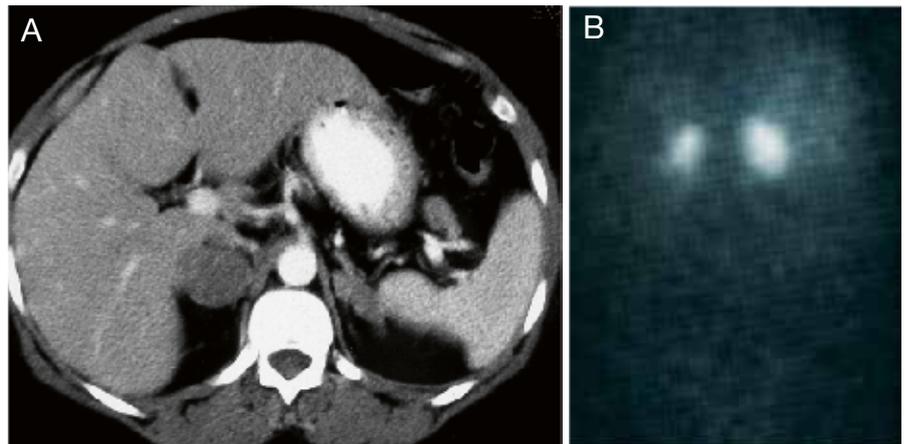


Figure 2. (A) Examen scanographique. (B) Scintigraphie au iodocholestérol dans une hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales.

le β -caténine. Son mode de transmission répond au modèle en 2 étapes de Knudson : au premier évènement affectant la lignée germinale s'ajoute un évènement somatique, ici identifié dans le tissu corticosurrénalien. L'inactivation d'*ARMC5* dans les cellules de la surrénale est responsable du développement de tumeurs fonctionnelles bénignes. Par ailleurs, il a pu être mis en évidence expérimentalement que l'altération de la fonction d'*ARMC5* entraîne un défaut dans le processus d'apoptose. Ces deux éléments suggèrent un rôle suppresseur de tumeur. Le développement de grands nodules de la corticosurrénale serait l'élément clé de l'hypercortisolisme puisque l'inactivation d'*ARMC5* ne semble pas promouvoir la production de corticostéroïdes.

A ce jour plus de 70 évènements génétiques ont été mis en évidence chez les patients HMBS séquencés. Il s'agit de mutations privées, c'est-à-dire différant le plus souvent d'une famille à l'autre et affectant toute la séquence du gène *ARMC5*. Après l'identification d'une mutation inactivatrice d'*ARMC5* chez un sujet atteint d'HMBS, l'enquête génétique familiale doit permettre d'identifier les apparentés mutés et de les orienter vers une surveillance clinique, hormonale voire une imagerie surrénalienne afin de dépister précocement la survenue d'un hypercortisolisme qui, bien que longtemps infraclinique dans cette pathologie, est dommageable.

Explorations hormonales de l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales

Les explorations biologiques objectivent une élévation de la cortisolurie des 24h qui est souvent modérée et même inconstante en l'absence de syndrome de Cushing clinique. Le rythme nyctéméral de la cortisolémie est habituellement aboli, mais peut montrer des variations importantes et non physiologiques dans le cas d'un hypercortisolisme dépendant de l'alimentation. Les concentrations d'ACTH sont basses et non stimulables par la *Corticotropin Releasing-Hormone* (CRH) lorsque le syndrome de Cushing est patent. En l'absence d'autonomie franche du cortisol, la concentration d'ACTH est le plus souvent dans les valeurs basses de la normale mais reste souvent stimuable, rendant l'interprétation des explorations hormonales délicate. Cependant, en général, le test de freinage-minute par 1 mg de dexaméthasone est déjà pathologique.

Imagerie de l'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Le scanner surrénalien visualise des masses surrénaliennes tissulaires bilatérales, comportant, en règle, plusieurs nodules individualisables. Un nodule nettement prédominant peut parfois donner l'impression d'une masse unique, mais, en général, cet aspect n'est pas bilatéral et, à la différence d'un adénome unilatéral, il n'est pas visualisé de surrénale adjacente

atrophique (Figure 2). La scintigraphie au nor-iodocholestérol confirme le caractère autonome des deux surrénales avec une fixation bilatérale en présence de concentrations effondrées d'ACTH.

Traitement de l'hyperplasie macronodulaire des surrénales

Le traitement classique du syndrome de Cushing dans l'HMBS repose sur la surrénalectomie, actuellement réalisée le plus souvent par voie cœlioscopique. Lorsque l'atteinte est asymétrique une surrénalectomie unilatérale peut être discutée. Une étude rétrospective a rapporté de bon résultats d'un geste chirurgical unilatéral [17]. Il est cependant possible qu'après une période transitoire d'amélioration l'hyper-sécrétion induite par la surrénale restante impose un traitement complémentaire. Le bénéfice d'un traitement médical par anti-cortisoliques de synthèse, au moins transitoirement, est évident. Le résultat à long terme par un traitement anticortisolique seul a cependant été peu étudié. Les observations de récepteurs illégitimes, à côté de leur intérêt physiopathologique, permettent d'envisager des applications thérapeutiques, en particulier en préparation médicale avant la chirurgie ; dans quelques cas, un contrôle durable et satisfaisant du syndrome de Cushing peut être obtenu au point parfois d'éviter la surrénalectomie ou d'autoriser un geste unilatéral. La sécrétion de GIP peut être inhibée par un traitement

par analogue de la somatostatine. Un traitement de ce type peut ainsi permettre de contrôler l'hypercortisolisme dépendant de l'alimentation. Néanmoins, un échappement secondaire survient fréquemment. Un traitement par bêta-bloquant peut réduire l'hypersécrétion de cortisol liée aux stimulations adrénérgiques. Enfin un traitement par analogue de la GnRH permettant d'inhiber la sécrétion de LH peut permettre de contrôler une hypersécrétion de cortisol induite par cette gonadotrophine [1].

A. Vaczlavik, J. Bertherat
jerome.bertherat@aphp.fr

RÉFÉRENCES

- Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 23 :245-59.
- Libe R, Coste J, Guignat L, et al. Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia : a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010 ;163 :129-38.
- Louiset E, Duparc C, Young J, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2115-25.
- Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol* 2012 ; 166 : 269-79.
- Harding B, Lemos MC, Reed AA, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 knockout mice develop parathyroid, pancreatic, pituitary and adrenal tumours with hypercalcaemia, hypophosphataemia and hypercorticosteronaemia. *Endocr Rel Cancer* 2009 ; 16 : 1313-27.
- Berthon A, Martinez A, Bertherat J, Val P. Wnt/ β -catenin signalling in adrenal physiology and tumour development. *Mol Cell Endocrinol* 2012 ; 351 : 87-95.
- Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Urol* 2013 ; 189 : 430-35.
- Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 1508-15.
- Fragoso MC, Domenice S, Latronico AC, et al. Cushing's syndrome secondary to adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia due to activating mutations of GNAS1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 ; 2147-51.
- Swords FM, Noon LA, King PJ, Clark AJ. Constitutive activation of the human ACTH receptor resulting from a synergistic interaction between two naturally occurring missense mutations in the MC2R gene. *Mol Cell Endocrinol* 2004 ; 213 :149-54.
- Vezzosi D, Libé R, Baudry C, et al. Phosphodiesterase 11A (PDE11A) gene defects in patients with acth-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH) : functional variants may contribute to genetic susceptibility of bilateral adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : E2063-69.
- Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2014 ; 370 :1019-28.
- Assié G, Libé R, Espiard S, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2105-14.
- Espiard S, Drougat L, Libé R, et al. ARMC5 Mutations in a Large Cohort of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia : Clinical and Functional Consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; 100 : E926-35.
- Drougat L, Espiard S, Bertherat J. Genetics of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia : a model for early diagnosis of Cushing's syndrome? *Eur J Endocrinol* 2015 ; 173 : M121-31.
- Fragoso MC, Alencar GA, Lerario AM, et al. Genetics of primary macronodular adrenal hyperplasia. *J Endocrinol* 2015 ; 224 : R31-43.
- Debillon E, Velayoudom-Cephe FL, Salenave S, et al. Unilateral Adrenalectomy as a First-Line Treatment of Cushing's Syndrome in Patients With Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; 100 :4417-24.

CONFÉRENCE

Parlons de glucagon

Etienne Larger¹ et Ronan Roussel²¹ Service de diabétologie, Hôpital Cochin, Paris, Université Paris Descartes, INSERM U 1016² Service de diabétologie, endocrinologie et nutrition, Hôpital Bichat, Paris, Université Paris Diderot, INSERM U 1138**Mots clés :** glucagon, diabète, pancréas

Le glucagon est ainsi présenté par Wikipedia : «Le glucagon est une hormone hyperglycémiant (..) sécrétée par les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas, et qui agit principalement sur le foie en provoquant une glycogénolyse. Il possède des propriétés antagonistes de l'insuline, qui est hypoglycémiant». On a effectivement longtemps réduit l'action du glucagon à cette propriété hyperglycémiant et glycogénolytique et on présente habituellement le glucagon comme une «anti-insuline», mais la connaissance de sa biologie a montré des actions passionnantes, allant bien au-delà de cette action hyperglycémiant... qui n'existe d'ailleurs peut-être pas *in vivo*, l'hyperglycémie n'étant pas un phénomène naturel (Figure 1). Les souris dépourvues de récepteur au glucagon ont une glycémie plus basse que les témoins, mais ne font pas d'hypoglycémie [1], et le diabète est loin d'être une constante chez les patients porteurs d'une tumeur sécrétant du glucagon [2, 3] pour lesquels le symptôme révélateur est bien plus souvent la perte de poids.

Le nom de glucagon a été proposé par Kimball en 1923, qui, cherchant des procédés de purification de l'insuline extraite de pancréas de bœuf, avait observé qu'avec certaines préparations l'effet, une hyperglycémie, était inverse de celui attendu. Il l'avait attribuée à une substance d'action opposée à celle de l'insuline [4]. C'est 30 ans plus tard que le glucagon a été purifié [5] ouvrant la porte au dosage radio-immunologique [6] et à l'étude de sa physiologie, mais beaucoup de travaux ont été faits avec des dosages peu

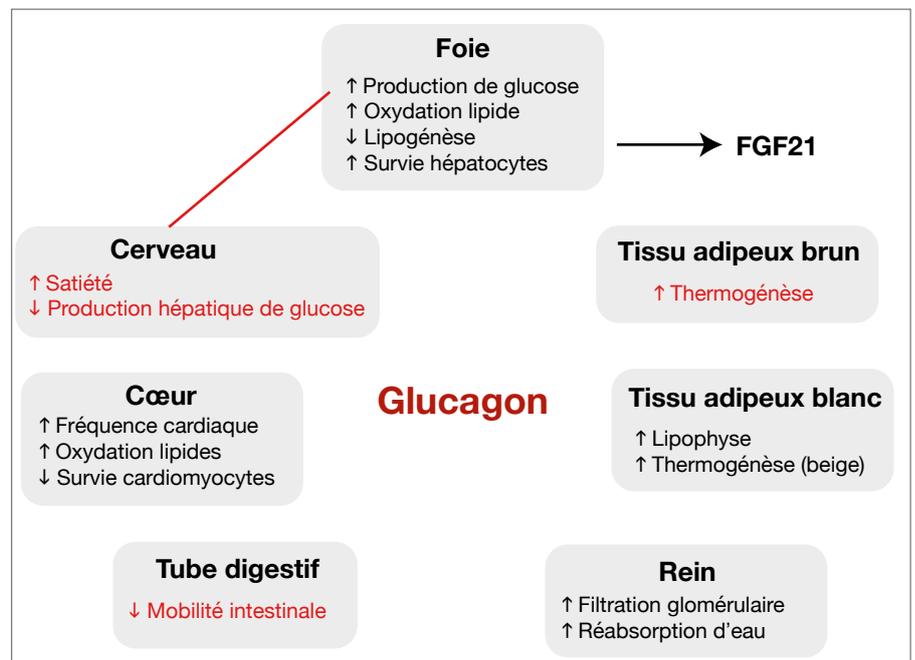


Figure 1. Principales actions du glucagon (redessiné d'après [43]). Les actions en rouge ont plutôt pour effet de diminuer la glycémie.

spécifiques du glucagon (Figure 2) et la littérature ancienne concernant le glucagon doit donc être considérée avec précaution [6, 7]. L'absence de manifestation clinique majeure en l'absence du récepteur au glucagon chez l'homme interroge cependant sur la physiologie du glucagon [8].

Le glucagon, gène et sécrétion

Le clonage du gène du glucagon a été réalisé en 1983 par G Bell [9], constituant une percée dans l'étude de ce gène complexe,

qui génère plusieurs peptides selon le tissu où il est exprimé. Le gène code pour un proglucagon, qui, à l'instar de la POMC par exemple, peut générer plusieurs peptides à partir d'un même propeptide. Dans le cas du proglucagon, les peptides terminaux diffèrent selon l'équipement cellulaire en prohormone convertases (Figure 2).

Le proglucagon qui comporte 160 acides aminés est exprimé par les cellules alpha du pancréas, les cellules L de l'intestin, le cerveau [10] et l'estomac, comme cela a été montré par M. Marre et R Assan [11].

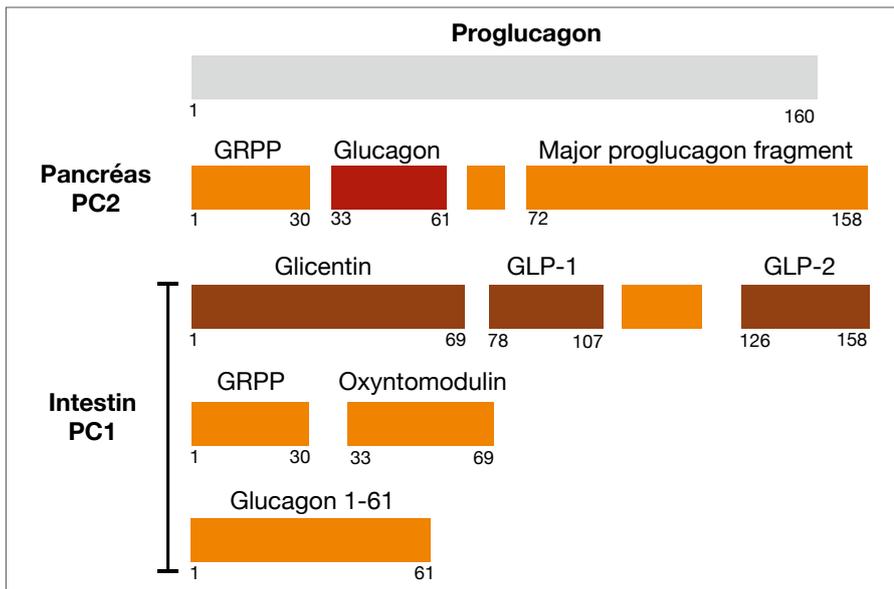


Figure 2. Peptides issus du proglucagon dans le pancréas et l'intestin (redessiné d'après [7]). Le GRPP (glucagon reactive polypeptide) peut être produit par la prohormone convertase PC2 à partir du proglucagon ou par la PC1 à partir de la glicentine. La glicentine peut ainsi générer soit GRPP et oxyntomoduline soit le glucagon 1-60. Glucagon et glucagon 1-61 sont mesurés par les anticorps C-terminaux, glucagon, glicentine, oxyntomoduline le sont par les anticorps «latéraux» et glucagon et oxyntomoduline par les anticorps N-terminaux : ainsi seuls les dosages avec 2 anticorps dirigés respectivement contre les extrémités N- et C-terminales dosent spécifiquement le glucagon 33-61 de 29 acides aminés, bioactif.

S'il est écrit partout que l'hypoglycémie stimule la sécrétion de glucagon, force est de constater que l'hypoglycémie n'est pas un phénomène naturel. La petite baisse de la glycémie qu'on observe au cours du jeûne ou de l'exercice physique est suffisante pour stimuler la sécrétion de glucagon, mais celle-ci est modulée par de multiples autres stimuli (Figure 3).

Le récepteur du glucagon est principalement exprimé par le foie et le rein, plus accessoirement par le cœur, le tissu adipeux, les surrénales, le système nerveux central. Il ne semble pas y avoir d'expression du récepteur du glucagon dans le muscle strié (à la différence bien entendu du récepteur de l'insuline qui est exprimé dans le muscle strié squelettique pour stimuler la captation de glucose après les repas). Le glucagon est éliminé par le foie et le rein par endocytose du complexe glucagon-récepteur [12], mais la dipeptidyl-peptidase 4 pourrait participer à la clairance du glucagon [13]. La demi-vie du glucagon circulant est de 7 min chez l'homme.

Les principaux stimulants de la sécrétion

de glucagon sont l'ingestion de protéines (essentiellement *via* les acides aminés alanine, arginine et glutamine et à l'exception notable de valine, leucine et isoleucine, non métabolisées par le foie [14]), certains acides gras, l'activation du système nerveux autonome (dont on ne sait s'il s'agit d'un effet direct ou d'un effet indirect via les cellules Bêta ou les cellules Delta) et l'hypoglycémie [15]. Si l'effet inhibiteur de l'ingestion de glucose sur la sécrétion de glucagon n'est pas difficile à concevoir, l'effet stimulant des acides aminés sur la sécrétion de glucagon [16] peut paraître étrange mais il est amplement démontré qu'un repas mixte stimule la sécrétion de glucagon [17].

La perfusion continue de somatostatine, qui bloque à la fois la sécrétion d'insuline et celle de glucagon, permettant de fixer les concentrations d'insuline et de glucagon par des perfusions multiples a beaucoup été utilisée pour étudier la physiologie du glucagon, mais de nos jours on travaille plus sur des souris dépourvues en récepteur du glucagon, et c'est à partir de certaines des

observations faites chez la souris qu'on est amené à revoir la physiologie du glucagon chez l'homme.

Les souris sans récepteur au glucagon

Les souris nées sans récepteur du glucagon manifestent les anomalies suivantes [18] :

- pendant la gestation : hypoglycémie, anomalies placentaires, retard de croissance fœtal et augmentation de la mortalité fœtale et néonatale ;
- hyperplasie des cellules alpha et hyperglucagonémie ;
- protection contre l'obésité induite par le régime ;
- diminution de la survie hépatocytaire ;
- désordres métaboliques des glucides et lipides ;
- anomalies de la réponse au jeûne et à l'exercice ;
- diminution de la vidange gastrique et de la longueur intestinale ;
- dysfonction rénale ;
- prévention du diabète en situation de carence en insuline.

Glucagon et foie

L'effet du glucagon le plus connu est l'effet hépatique. Le glucagon active la glycogénolyse et inhibe la synthèse de glycogène. Ces effets étant antagonistes de ceux de l'insuline ils dépendent donc de la balance entre ces deux hormones et des stocks de glycogène. De plus le glucagon réduit le flux de la glycolyse à deux niveaux : fructose-2,-6 bis-phosphatase et pyruvate kinase. Glycogénolyse et inhibition de la glycolyse permettent la mobilisation rapide du glucose en vue de son export du foie vers la circulation sanguine. Le glucagon active par ailleurs plusieurs gènes clés de la néoglucogénèse : PEPCK, PGC-1 et glucose-6 phosphatase, ce qui permet la production soutenue de glucose lorsque les stocks de glycogène sont épuisés. Pour les besoins énergétiques de la néoglucogénèse (6 moles d'ATP consommées par mole de glucose produit), le glucagon active par ailleurs des gènes impliqués dans l'expression d'enzymes clés de la bêta-oxydation des acides gras. Ainsi sont mis en place

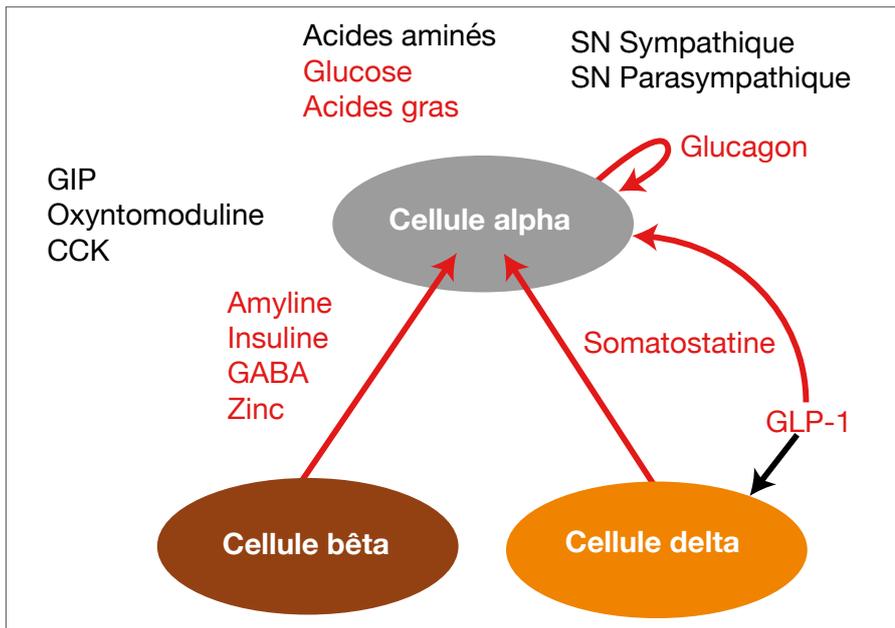


Figure 3. Régulation de la sécrétion de glucagon. Redessiné et modifié, d'après [7]. Ce qui stimule la sécrétion de glucagon est en noir, ce qui l'inhibe est en rouge. Pour ce qui est du GLP-1 on ne sait pas si l'effet est direct ou s'il passe par la cellule Delta. On remarquera aussi que les incrétines, GLP1 et GIP ont des effets opposés sur la sécrétion de glucagon, alors qu'ils sont synergiques sur celle de l'insuline. Pour ce qui est des messages issus de la cellule Bêta (insuline, amyline, GABA, Zinc), on ne sait pas précisément lesquels prédominent. Mais ce que l'on sait, dans l'autre sens, c'est-à-dire la potentialisation de la sécrétion d'insuline par le glucagon, c'est qu'elle nécessite des contacts de cellule à cellule [48]. L'effet inhibiteur du glucagon sur sa sécrétion s'étend aussi à une inhibition de la prolifération des cellules alpha, puisque aussi bien chez la souris [1] que chez l'homme [8] dépourvu de récepteur du glucagon on observe une prolifération des cellules alpha.

les processus de la production d'énergie pendant le jeûne : glycogénolyse puis néo-glucogénèse hépatique qui est permise par la stimulation de l'oxydation des lipides dans le foie, et enfin cétogénèse. Le glucagon est donc l'hormone clé qui régule les flux de substrats pendant le jeûne. On remarquera ainsi que malgré la sécrétion de glucagon pendant le jeûne, la glycémie baisse, ce qui ne fait donc pas du glucagon, autant qu'on le dit une hormone « hyperglycémiant ».

Glucagon et cœur

Le glucagon a des effets inotropes et chronotropes par activation de l'adénylate cyclase. La perfusion de glucagon est le traitement de l'intoxication aux bêta-bloquants. Néanmoins, les actions cardiaques du glucagon sont controversées. D Drucker a montré que les souris sans récepteur du glucagon ont une amé-

lioration de la survie et une diminution de la taille de l'infarctus après ligature de l'artère coronaire inter-ventriculaire antérieure, des effets opposés à ceux observés chez les souris témoins après administration de glucagon [19] ; cependant, des résultats opposés ont été observés chez le chien [20] et la perfusion de glucagon pendant un infarctus du myocarde chez l'homme a amélioré le choc cardiogénique [21]. Des résultats bénéfiques similaires ont été observés chez le chien : la fonction ventriculaire est améliorée après infarctus, sans augmentation de la consommation d'oxygène [22].

La discussion doit ici revenir sur les résultats de l'étude EMPA-REG [23] qui a montré un bénéfice cardiovasculaire chez des patients traités par empagliflozine ; les causes de ce bénéfice cardiovasculaire restent incertaines. En effet, les inhibiteurs de SGLT2 ont des effets métaboliques complexes, directs et indi-

rects, parmi lesquels la glucosurie, l'augmentation de la natriurèse, la baisse de la pression artérielle sans augmentation de la fréquence cardiaque mais aussi la stimulation directe de la sécrétion de glucagon [24], de la production hépatique de glucose, et un changement métabolique qui favorise l'oxydation des lipides et la cétogénèse au détriment de la glycolyse [25, 26]. Certaines analyses des résultats de l'étude EMPA-REG éliminent un possible rôle direct du glucagon dans les bénéfices cardiovasculaires [27]. Mais les mêmes auteurs estiment que l'élévation des concentrations circulantes de corps cétoniques sous inhibiteurs de SGLT2 pourraient participer au bénéfice cardiovasculaire [26], en particulier parce qu'ils permettent d'améliorer l'efficacité myocardique [28]. Ainsi le bénéfice cardiovasculaire de l'empagliflozine pourrait être un effet indirect de l'hyperglucagonémie, de l'élévation du rapport glucagon/insuline et de l'augmentation de l'afflux d'acides gras au foie.

Glucagon et cerveau

De multiples régions du SNC expriment le récepteur du glucagon et le glucagon passe la barrière hémato-méningée. Assez paradoxalement si on envisage le glucagon comme une hormone de jeûne, le glucagon diminue la prise alimentaire et l'effet stimulant des acides aminés sur la sécrétion de glucagon explique peut-être leur effet satiétogène [29], l'administration de glucagon par différentes voies réduit la prise alimentaire [29] et, à l'inverse, l'inhibition du glucagon augmente la prise alimentaire et les diabétiques savent bien que l'injection de glucagon, à dose pharmacologique, est suivie de nausées et vomissements. L'administration directe de glucagon dans l'hypothalamus médian a aussi un effet inattendu : elle diminue la production hépatique de glucose [30] et pire encore, l'effet du glucagon sur le noyau dorsovagal est de diminuer la glycémie [31]. Ainsi, les effets du glucagon sur le système nerveux central vont dans le même sens que ceux de l'insuline.

Glucagon et rein

La vision glucocentrique sur le glucagon a occulté son rôle dans le métabolisme et l'élimination des déchets azotés, récemment revu par Lise Bankir qui a contribué à le clarifier [32]. Le glucagon est un stimulus puissant pour la synthèse d'urée dans le foie, un processus couplé automatiquement à la synthèse de glucose : autrement dit, si on considère que la priorité est de synthétiser de l'urée pour se débarrasser de l'azote qui ne peut pas s'accumuler ni être stocké dans l'organisme sans qu'une toxicité ne se manifeste (cf le syndrome urémique des insuffisants rénaux terminaux), le glucose produit à partir des acides aminés en parallèle n'en est ici qu'un sous-produit inévitable. L'urée produite est libérée dans la circulation et éliminée par le rein : cette excrétion est aussi stimulée par le glucagon, et de façon coordonnée avec l'action hépatique de celui-ci [33]. Bien que tous les mécanismes expliquant cet effet ne soient pas bien compris, l'augmentation de la filtration glomérulaire sous l'effet de la prise de protéines, avec la finalité claire d'accélérer l'élimination des déchets azotés, a été suspectée de longue date. Un effet hyperfiltrant du glucagon, puisque l'élévation de sa sécrétion est simultanée de l'effet sur la filtration, a été proposé en particulier. Les données expérimentales ont été assez peu cohérentes pendant longtemps. Un effet direct, puisque le récepteur du glucagon est abondamment exprimé dans le rein, est probable, mais n'a pas été mis en évidence de façon univoque. Il se pourrait qu'un tel effet direct soit en fait mineur dans les aspects hémodynamiques de l'impact rénal du glucagon. Dans les études les plus récentes, il apparaît que 1) plus que la glucagonémie, ce soit le rapport des concentrations plasmatiques du glucagon et de l'insuline qui soit le déterminant de l'hyperfiltration qui suit la prise d'un repas protéiné, et 2) l'hypothèse la plus plausible soit celle d'un effet indirect, médié par l'effet hépatique du glucagon et de l'insuline : un facteur sécrété par le foie sous la dépendance de ces deux hormones agirait sur le rein ; il a été baptisé, en atten-

dant mieux « glomérulopressine », et Lise Bankir a émis l'hypothèse qu'il s'agisse de l'AMP-cyclique, le second messenger bien établi en aval des récepteurs du glucagon (qui ont donc une activité adénylate-cyclase) dans les hépatocytes, et qui, sans que l'on sache dans quel but la nature a retenu ce processus coûteux énergétiquement, est sécrété par le foie dans la circulation [34]. Quels que soient les mécanismes sous-jacents, on peut anticiper que les thérapies potentielles basées sur l'agonisme ou l'antagonisme de la voie du glucagon seront susceptibles d'avoir des effets rénaux, en bien ou en mal, un aspect qui n'est pas anodin dans le contexte du diabète et de la néphropathie diabétique.

Glucagon et diabète

Roger Unger, qui a été le premier à mettre au point un dosage de glucagon au début des années 60, a rapidement montré des anomalies de la sécrétion de glucagon dans le diabète de type 1 et dans d'autres formes de diabète [35], ce qui l'a conduit très vite à proposer un rôle essentiel du glucagon dans la physiopathologie des diabètes [36], R Unger allant jusqu'à affirmer qu'il n'y a pas de diabète, chez la souris au moins, en l'absence de glucagon [37]. Cette hypothèse est plus compliquée à démontrer chez l'homme puisqu'il y a des sources extrapancréatiques, digestives, de glucagon [10], et que les cas humains de mutation inactivatrice du récepteur se comptent sur les doigts d'une main.

Dans le diabète de type 1, l'hyperglucagonémie postprandiale paraît essentiellement due à la perte du tonus inhibiteur qu'exercent les cellules Bêta sur la fonction des cellules Alpha [38], et les anomalies de la réponse du glucagon à l'hypoglycémie [39] sont essentiellement fonctionnelles, mais il y a des anomalies anatomiques des cellules Alpha chez les diabétiques de type 1 (F Serrano, M Diedisheim et E. Larger, manuscrit en préparation).

Dans le diabète de type 2, plusieurs hypothèses ont été soulevées pour expliquer l'hyperglucagonémie : perte du tonus inhibiteur, soit par perte de la fonction Bêta, soit par résistance des cellules Alpha à l'in-

suline [40], ou perte de l'effet incrétine [6, 41]. La démonstration que l'hyperglucagonémie précède les anomalies de la glucorégulation chez des individus à risque de diabète est un argument en faveur d'un événement précoce, qui précède la perte de fonction Bêta [6, 42].

Agonistes et antagonistes du glucagon en recherche pharmacologique

Compte tenu du rôle que le glucagon joue dans la physiopathologie de l'hyperglycémie, et du fait qu'il est considéré comme une « hormone hyperglycémiant », la recherche pharmacologique s'est vite orientée vers le développement d'antagonistes du glucagon, essentiellement des antagonistes non peptiques du récepteur du glucagon. Plusieurs ont été développés et/ou sont en cours de développement, mais certains ont vu leur développement interrompu assez précocement en raison des effets indésirables [43, 44], pourtant attendus si l'on considère la physiologie de cette hormone et les anomalies observées chez les souris invalidées pour le récepteur. Les craintes avec de telles molécules sont à plusieurs niveaux : non seulement la crainte des hypoglycémies, mais aussi celle du développement de tumeurs des cellules Alpha, qui ont été observées dans tous les modèles d'invalidation du récepteur du glucagon, ainsi que chez les rares patients ayant une mutation du récepteur au glucagon [8]. De plus, les modèles de souris invalidées pour le récepteur au glucagon ont une diminution de la survie hépatocytaire et les données humaines avec les antagonistes ont constamment montré une élévation des transaminases et du cholestérol LDL sous traitement, et réversibles à l'arrêt de celui-ci. Enfin, et de manière non surprenante, on observe une prise de poids sous antagonistes du glucagon.

Assez logiquement, c'est plutôt dans l'autre sens que des molécules sont en développement, c'est-à-dire des agonistes du glucagon dont l'indication pourrait être le contrôle du poids chez les patients obèses. Ce sont essentiellement des doubles agonistes glucagon et GLP1, et triple agonistes GIP-GLP1-glucagon qui sont en dévelop-

pement [45], et très récemment, c'est un double agoniste triiodotyronine-glucagon qui a vu le jour [46], et qui paraît doté de toutes les vertus : la perte de poids sans effet indésirable... espérons que la suite ne tempèrera pas trop cet enthousiasme. De plus, et on ne l'attendait pas forcément là, un double agoniste glucagon-GLP1 paraît représenter une approche thérapeutique dans les hépatopathies métaboliques, en favorisant la régénération hépatocytaire [47].

Conclusion

Au terme de ce survol rapide du glucagon, on s'aperçoit que cette hormone a bien des choses à nous raconter, et que la réduire à une hormone hyperglycémisante fait perdre l'essentiel. Les développement de molécule à visée thérapeutique n'auraient pas été envisagés sans cette compréhension nouvelle de la physiologie du glucagon. On peut ici dire un grand merci aux souris invalidées pour le récepteur du glucagon !

E. Larger, R. Roussel
etienne.larger@aphp.fr

RÉFÉRENCES

- Gelling RW, Du XQ, Dichmann DS, et al. Lower blood glucose, hyperglucagonemia, and pancreatic alpha cell hyperplasia in glucagon receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:1438-43
- Wermers RA, Fatourehci V, Wynne AG, et al. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:53-63.
- Kindmark H, Sundin A, Granberg D, et al. Endocrine pancreatic tumors with glucagon hypersecretion: a retrospective study of 23 cases during 20 years. *Med Oncol* 2007; 24:330-37.
- Kimball CP & Murlin JR. Aqueous extracts of pancreas: III. Some precipitation reactions of insulin. *J Biol Chem* 1923; 58:337
- Staub A, Sinn L, Behrens OK. Purification and crystallization of hyperglycemic glycoenolytic factor (HGF). *Science* 1953; 117:628-29
- Ahrén B. Glucagon--Early breakthroughs and recent discoveries. *Peptides* 2015; 67:74-81.
- Wewer Albrechtsen NJ, Kuhre RE, Pedersen J, et al. The biology of glucagon and the consequences of hyperglucagonemia. *Biomark Med* 2016; 10:1141-51.
- Larger E, et al. *Endocrinol Diab Metab Case Rep* 2016; in press.
- Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT. Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature* 1983; 302:716-18.
- Lund A, Bagger JJ, Wewer Albrechtsen NJ, et al. Evidence of Extrapancreatic Glucagon Secretion in Man. *Diabetes* 2016; 65:585-97.
- Marre M, Bobbioni E, Suarez M, et al. Control of gastric glucagon secretion in the acutely pancreatectomized rat. *Diabetes* 1979; 28:213-20.
- Sandoval D & D'Alessio D. Physiology of proglucagon peptides : role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol Rev* 2015; 95:513-48.
- Pospisilik JA, Hinke SA, Pederson RA, et al. Metabolism of glucagon by dipeptidyl peptidase IV (CD26). *Regul Pept* 2001; 96:133-41.
- Quesada I, Tudurí E, Ripoll C, Nadal A. Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion : role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol* 2008;199:5-19.
- Gromada J, Franklin I, Wollheim CB. Alpha-cells of the endocrine pancreas : 35 years of research but the enigma remains. *Endocr Rev* 2007; 28:84-116.
- Assan R, Rosselin G, Dolais J. [The effects of perfusion and amino acid ingestion in glucagonemia]. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu* 1967; 7:25-41.
- Schmid R, Schulte-Frohlinde E, Schusdziarra V, et al. Contribution of postprandial amino acid levels to stimulation of insulin, glucagon, and pancreatic polypeptide in humans. *Pancreas* 1992; 7:698-704.
- Charron MJ & Vuguin PM. Lack of glucagon receptor signaling and its implications beyond glucose homeostasis. *J Endocrinol* 2015; 224:R123-30.
- Ali S, Ussher JR, Baggio LL, et al. Cardiomyocyte glucagon receptor signaling modulates outcomes in mice with experimental myocardial infarction. *Mol Metab* 2015; 4:132-43;
- Pritpal S & Bing R. *Am Heart J* 1978; 78:660.
- Eddy JD, O'Brien ET, Singh SP. Glucagon and haemodynamics of acute myocardial infarction. *Br Med J* 1969; 4:663-65.
- Kumar R, Molokhia FA, Norman JC, et al. Experimental myocardial infarction. X. Efficacy of glucagon in acute and healing phase in intact conscious dogs : effects on hemodynamics and myocardial oxygen consumption. *Circulation* 1972; 45:55-64.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28.
- Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 2015; 21:512-17.
- Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2016; 65:1190-95.
- Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, et al. Dapagliflozin Enhances Fat Oxidation and Ketone Production in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2016 Aug 25. [Epub ahead of print].
- Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk : Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care* 2016; 39:717-25.
- Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A « Thrifty Substrate » Hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39:1108-14.
- Woods SC, et al. Lutz TA, Geary N, Langhans W. Pancreatic signals controlling food intake ; insulin, glucagon and amylin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361:1219-35.
- Mighiu PI, Yue JT, Filippi BM, et al. Hypothalamic glucagon signaling inhibits hepatic glucose production. *N at Med* 2013;19:766-72.
- LaPierre MP, Abraham MA, Yue JT, et al. Glucagon signalling in the dorsal vagal complex is sufficient and necessary for high-protein feeding to regulate glucose homeostasis in vivo. *EMBO Rep* 2015; 16:1299-307.
- Bankir L, Bouby N, Blondeau B, Crambert G. Glucagon actions on the kidney revisited : possible role in potassium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 311:F469-86.
- Ahloulay M, Déchaux M, Laborde K, Bankir L. Influence of glucagon on GFR and on urea and electrolyte excretion : direct and indirect effects. *Am J Physiol* 1995; 269:F225-35.
- Bankir L, Ahloulay M, Devreotes PN, Parent CA. Extracellular cAMP inhibits proximal reabsorption : are plasma membrane cAMP receptors involved? *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282:F376-92.
- Unger RH, Aguilar-Parada E, Müller WA, Eisentraut AM. Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1970; 49:837-48.
- Unger RH & Orci L. The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Lancet* 1975; 1:14-16.
- Lee YH, Wang MY, Yu XX, Unger RH. Glucagon is the key factor in the development of diabetes. *Diabetologia* 2016; 59:1372-75.
- Brown RJ, Sinaii N, Rother KI. Too much glucagon, too little insulin : time course of pancreatic islet dysfunction in new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:1403-1404.
- Gerich JE, Langlois M, Noacco C, et al. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes : evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science* 1973; 182:171-173.
- Færch K, Vistisen D, Pacini G, et al. Insulin Resistance is Accompanied by Increased Fasting Glucagon and Delayed Glucagon Suppression in Individuals With Normal and Impaired Glucose Regulation. *Diabetes* 2016 Aug 8. pii: db160240. [Epub ahead of print].
- Greenbaum CJ, Prigeon RL, D'Alessio DA. Impaired beta-cell function, incretin effect, and glucagon suppression in patients with type 1 diabetes who have normal fasting glucose. *Diabetes* 2002;51:951-57.
- Ahrén B. Beta- and alpha-cell dysfunction in subjects developing impaired glucose tolerance : outcome of a 12-year prospective study in postmenopausal Caucasian women. *Diabetes* 2009; 58:726-31.
- Campbell JE & Drucker DJ. Islet α cells and glucagon--critical regulators of energy homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11:329-38.
- Sammons MF & Lee EC. Recent progress in the development of small-molecule glucagon receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett* 2015; 25:4057-64
- Tschöp MH, Finan B, Clemmensen C, et al. Unimolecular Polypharmacy for Treatment of Diabetes and Obesity. *Cell Metab* 2016; 24:51-62.
- Finan B, Clemmensen C, Zhu Z, et al. Chemical Hybridization of Glucagon and Thyroid Hormone Optimizes Therapeutic Impact for Metabolic Disease. *Cell* 2016; 167:843-57.
- Valdecantos MP, Pardo V, Ruiz L, et al. A novel glucagon-like peptide 1/glucagon receptor dual agonist improves steatohepatitis and liver regeneration in mice. *Hepatology* 2016 Nov 23. [Epub ahead of print].
- Wojtuszczyzn A, Armanet M, Morel P, et al. Insulin secretion from human beta cells is heterogeneous and dependent on cell-to-cell contacts. *Diabetologia* 2008; 51:1843-52.

Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule bêta

Roberto Mallone

INSERM U1016 – Institut Cochin, Equipe Immunologie du Diabète, DeARLab Paris
Hôpital Cochin, Service de Diabétologie

Mots clés : antigène, HLA, lymphocyte T, thymus, tolérance immunitaire

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune

Plusieurs arguments expérimentaux et cliniques plaident en faveur d'une contribution des défaillances du système immunitaire au développement du diabète de type 1 (DT1). D'une part, on dispose de modèles animaux tels que la souris *non-obese diabetic* (NOD), modèles certes imparfaits mais qui reproduisent plusieurs caractéristiques du DT1 humain : les expériences, dans ces modèles, montrent qu'il est possible de transmettre la maladie par transfert de lymphocytes T d'une souris diabétique à une souris saine. D'autre part, on dispose d'arguments cliniques : détection d'auto-anticorps anti-îlot chez les patients DT1, forte association de la maladie avec des allèles HLA de Classe II de prédisposition, qui codent pour des fonctions immunitaires, enfin présence d'infiltrats immunitaires dans les îlots pancréatiques des sujets atteints.

Le fonctionnement du système immunitaire

Avant d'exposer les mécanismes de la réponse auto-immune du DT1, il faut rappeler brièvement le fonctionnement du système immunitaire (Figure 1). Les choses ne sont pas très différentes qu'il s'agisse de la réponse physiologique vis-à-vis d'un microbe ou d'une cellule cancéreuse ou de la réponse pathologique vis-à-vis d'une cellule du soi comme la cellule bêta. La première ligne de défense se met en place de façon rapide mais relativement stéréotypée, par l'intermédiaire des cellules du système immunitaire inné telles que les neutrophiles et les macrophages. Ces cellules agissent en sécrétant des médiateurs de l'inflammation comme

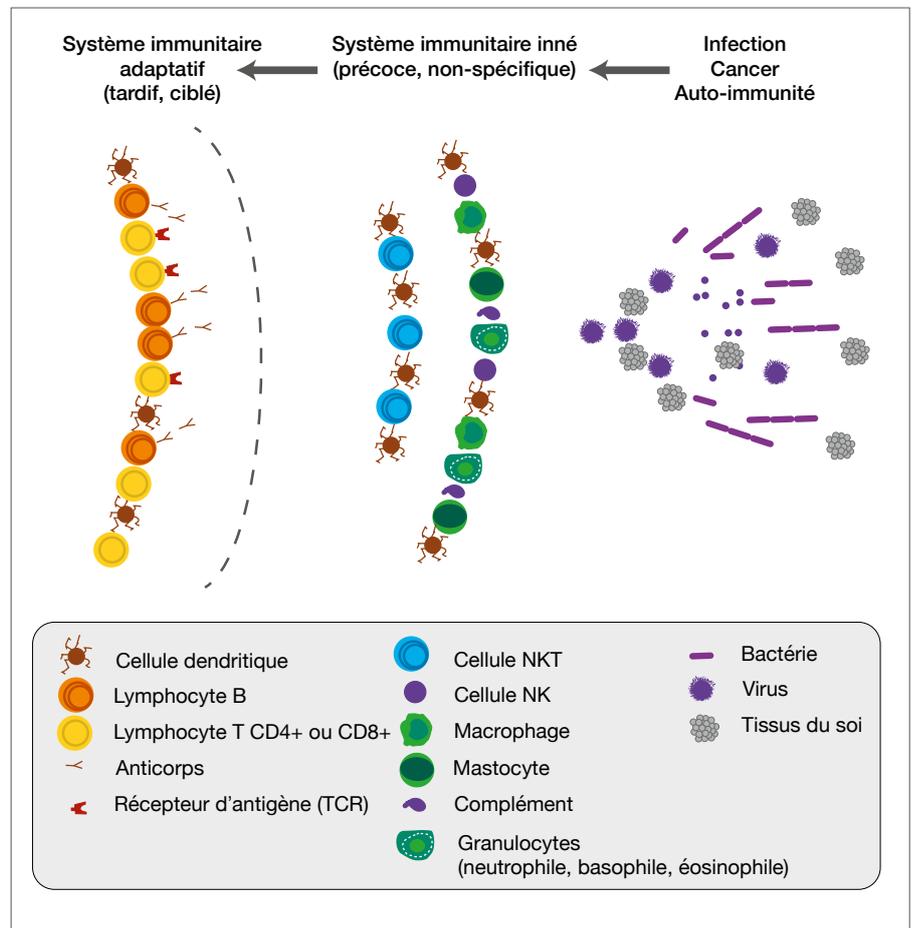


Figure 1 Le système immunitaire dispose de deux lignes de défense, constituées par l'immunité innée et adaptative.

les cytokines et d'autres molécules. C'est dans un deuxième temps que cette réponse devient plus ciblée, par l'intermédiaire du deuxième bras du système immunitaire constitué par les cellules du système adaptatif (lymphocytes B et T). C'est une réponse plus ciblée car ces cellules sont capables de reconnaître les structures moléculaires, aussi appelées antigènes, propres à chaque microbe ou cellule du soi. Cette reconnaissance spécifique a lieu

par l'intermédiaire des anticorps pour les lymphocytes B et des récepteurs d'antigène (aussi appelés TCR) pour les lymphocytes T.

De la tolérance immunitaire à l'auto-immunité

Comment s'instaure une réponse auto-immune vis-à-vis de la cellule bêta ? A l'intérieur de l'organisme, des cellules

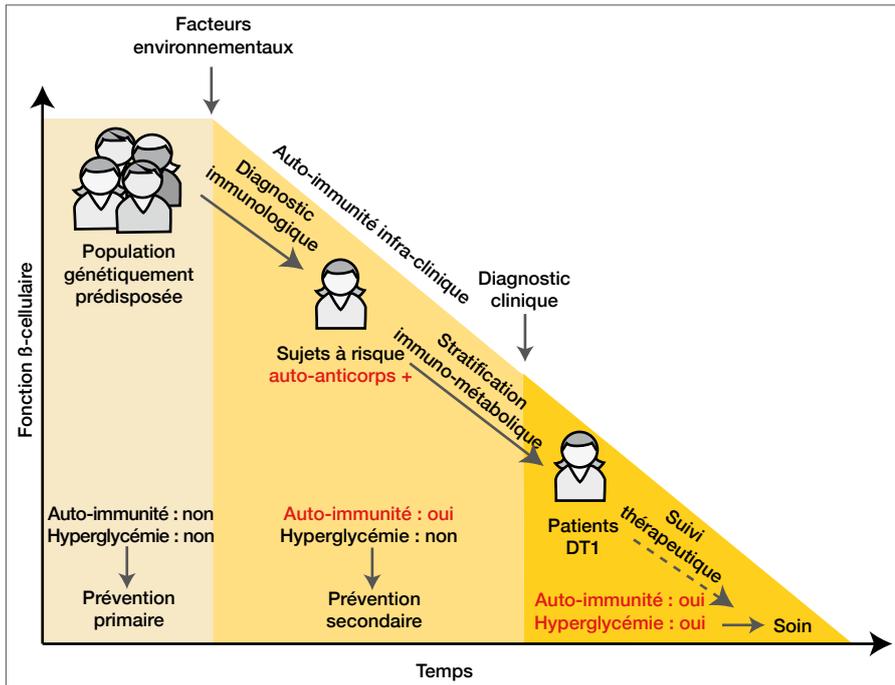


Figure 2. L'histoire naturelle du diabète de type 1.

dendritiques sont présentes dans tous les tissus. Leur rôle est de récupérer les débris apoptotiques et de les digérer pour en présenter des fragments peptidiques (les antigènes) à leur surface dans le cadre des molécules HLA. Il s'agit du moyen utilisé par le système immunitaire pour transmettre l'information sur l'état de santé de chaque tissu. Ces cellules dendritiques vont migrer vers les ganglions drainants où des lymphocytes T transitent constamment, en provenance de la circulation sanguine. S'il n'y a pas de reconnaissance des antigènes présentés sur l'HLA de surface de la cellule dendritique, les lymphocytes T repartent aussitôt vers le sang. Il s'agit du cas le plus fréquent car, en conditions physiologiques, les antigènes de la cellule bêta devraient en principe ne pas être disponibles pour ce processus. Si au contraire des antigènes bêta sont présentés sur la surface de la cellule dendritique, les lymphocytes T capables de les reconnaître vont entamer un processus de différenciation vers un phénotype « protecteur » appelé régulateur. On est, en d'autres termes, dans un état de tolérance immunitaire.

Ce processus dévie vers l'auto-immunité lorsque des cellules du système immunitaire inné s'accumulent dans le pancréas, en

réponse à des facteurs environnementaux qui restent mal connus. Leur sécrétion de cytokines inflammatoires indique aux lymphocytes T un signal de « danger », selon lequel l'antigène avec lequel ils sont entrés en contact est potentiellement dangereux et que la cellule qui l'exprime doit donc être éliminée. Les lymphocytes T CD4+ ainsi activés changent donc leur voie de différenciation vers un phénotype de type effecteur ou pathogène. Ces lymphocytes T CD4+ activés commencent à orchestrer la réponse immunitaire, en stimulant les lymphocytes B à produire les auto-anticorps, en activant davantage d'autres cellules dendritiques et en attirant dans les ganglions pancréatiques des lymphocytes T CD8+ (cytotoxiques). Ces lymphocytes T CD8+ reconnaissent des antigènes bêta présentés sur la surface de la cellule dendritique et, en s'activant, deviennent capables de migrer vers les îlots et de les détruire.

Trois éléments sont donc essentiels au déclenchement de l'auto-immunité du DT1 : des lymphocytes T auto-réactifs capables de reconnaître des antigènes bêta, la disponibilité de ces antigènes bêta pour une telle reconnaissance, et un contexte inflammatoire dans le microenvironnement de cette rencontre.

L'histoire naturelle du diabète de type 1

En regardant le schéma de l'histoire naturelle du DT1 (Figure 2), on s'aperçoit que le diagnostic clinique est un événement tardif. En réalité, une phase d'auto-immunité infra-clinique débute plusieurs mois voire années à l'avance, et elle peut être aujourd'hui détectée par la mesure des auto-anticorps (anti-insuline, GAD, IA-2, ZnT8). Cette auto-immunité infra-clinique est déclenchée par des facteurs environnementaux agissant sur une prédisposition génétique. La stratification de cette auto-immunité infra-clinique et du risque d'évolution vers un DT1 clinique peut se faire à l'aide des auto-anticorps, mais reste aujourd'hui imparfaite. D'un côté, les sujets ayant un seul auto-anticorps positif ont un risque très faible mais néanmoins significatif d'évoluer vers un diabète clinique. De l'autre, au fur et à mesure que plusieurs auto-anticorps (2, 3 ou 4) font leur apparition, le risque d'évolution vers le DT1 devient de plus en plus important, mais reste dilué sur plusieurs années. Cela pose des problèmes lorsqu'on doit choisir le moment le meilleur pour mettre en place des essais cliniques de prévention. La Figure 1 montre également que le diagnostic clinique a lieu lorsque la masse bêta détruite atteint un niveau critique. En réalité, on ne sait pas si ce déclin de la fonction bêta est linéaire ou s'il n'évolue pas plutôt par poussées progressives.

La génétique : tolérance centrale et périphérique

En regardant les gènes de prédisposition au DT1 (Figure 3), on s'aperçoit que les allèles HLA de Classe II, qui sont codés par le locus DQB1, ont, de loin, le poids le plus important, alors que les autres gènes de prédisposition identifiés ont un rôle plus marginal. Les allèles HLA de prédisposition au DT1 sont les variantes DQ2 et DQ8, qui confèrent un risque particulièrement élevé lorsqu'elles sont héritées ensemble. La Figure 3 montre également la distribution de ces allèles dans la population DT1 et saine. L'association de DQ2

et DQ8 est particulièrement rare dans la population générale, mais fréquente chez les diabétiques. Il faut également rappeler que l'allèle DQ2 est en déséquilibre de liaison avec l'allèle DR3, et l'allèle DQ8 avec l'allèle DR4, une notion utile pour interpréter les typages HLA qui peuvent parfois être demandés en clinique. L'allèle DQ6 est, en revanche, un allèle protecteur en déséquilibre de liaison avec DR15.

Le deuxième message des études génétiques conduites jusqu'à ce jour est que la majorité des gènes associés au DT1 produisent des protéines impliquées dans des fonctions immunologiques. Comment agissent-ils pour prédisposer au DT1 ? Ils sont capables de moduler le potentiel auto-immun de l'individu, en contrôlant la génération et l'expansion des lymphocytes T auto-réactifs. Ces deux processus de génération et expansion correspondent aux deux mécanismes de tolérance centrale (dans le thymus) et périphérique (dans les ganglions pancréatiques et les îlots) qui sont primordiaux dans le contrôle de l'auto-immunité.

En effet, trois défaillances critiques contribuent à la pathogenèse du DT1 (Figure 4). La première a lieu dans le thymus, qui est l'organe chargé de l'éducation des lymphocytes T en cours de développement. Ici les lymphocytes T en maturation sont exposés à des cellules thymiques, qui vont leur présenter différents antigènes du soi. Lorsqu'un lymphocyte T est capable de reconnaître ces auto-antigènes, il s'agit d'un lymphocyte potentiellement dangereux : il est donc éliminé sur place par la transduction d'un signal d'apoptose. On sait que ce processus n'est pas parfait, et que certains lymphocytes auto-réactifs s'échappent vers la circulation, devenant plus tard capables d'être activés et de déclencher l'auto-immunité. La deuxième étape clé a lieu dans les ganglions pancréatiques, où la reconnaissance des antigènes de la cellule bêta dans un contexte inflammatoire va orienter la différenciation du lymphocyte T vers un phénotype effecteur, pathogène. La troisième étape a lieu dans l'îlot pancréatique, où ces lymphocytes T pathogènes prennent le dessus sur les régulateurs et commencent à détruire les

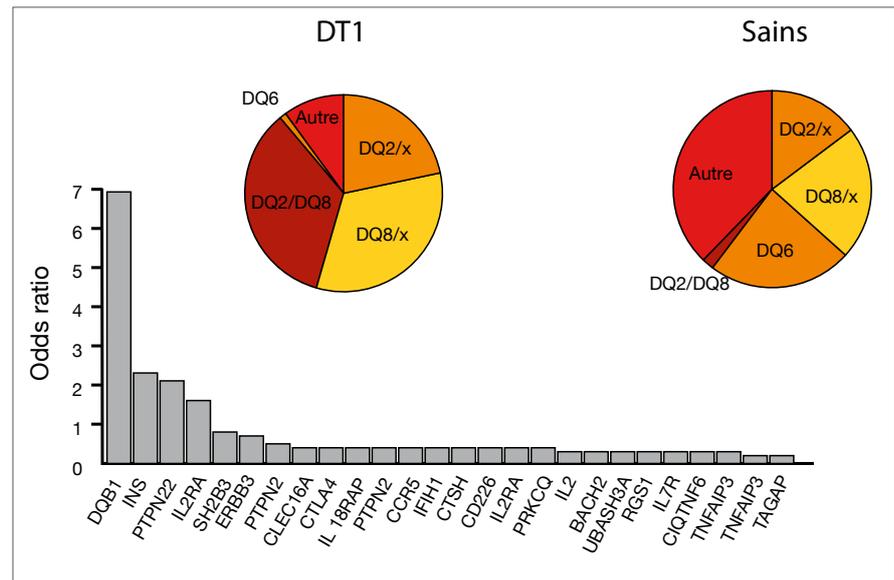


Figure 3. La génétique du DT1. Les principaux locus de prédisposition et leurs odds ratio. Distribution relative des allèles HLA de prédisposition (DQ2, DQ8) et protecteurs (DQ6) chez les sujets DT1 et sains.

cellules bêta.

Certains gènes de prédisposition vont agir au niveau de la tolérance centrale. C'est le cas par exemple du locus de susceptibilité INS VNTR, qui est une région régulatrice du gène de l'insuline. Cette région est capable de contrôler l'expression d'insuline au niveau thymique. Les allèles de prédisposition induisent en effet une expression plus faible d'insuline dans le thymus, ce qui mène à une élimination moins efficace des lymphocytes T anti-insuline et à leur présence en quantité plus importante dans la circulation. D'autres gènes de prédisposition vont eux agir au niveau des mécanismes de tolérance périphérique. C'est le cas par exemple des allèles de prédisposition CTLA4 qui codent une molécule « freinant » l'activation du lymphocyte T. Les variantes CTLA4 associées à la maladie codent pour des molécules moins efficaces dans cette action freinatrice.

Les facteurs environnementaux

On sait aujourd'hui que les facteurs environnementaux jouent le rôle principal dans la pathogenèse du DT1 par rapport à la génétique [1]. Ce constat s'appuie sur plusieurs arguments : d'une part la concordance entre jumeaux monozygotes,

qui est certes très forte (30-65 %), mais incomplète ; d'autre part, les études sur les populations migrantes montrent que l'incidence du DT1 tend plutôt à s'adapter à celle du pays d'arrivée plutôt qu'à celle du pays d'origine, pourvu que la migration ait eu lieu avant un certain âge. De plus, l'augmentation croissante de l'incidence du DT1 dans les pays occidentaux (+ 3-4% par an) ne peut pas être expliquée par la génétique, car le génome humain ne change pas si rapidement. D'autres données suggèrent également que ces facteurs environnementaux prennent de plus en plus d'importance. En effet, lorsqu'on compare les diagnostics de DT1 faits dans les années '30-'70 par rapport à des diagnostics plus récents, on s'aperçoit que les allèles HLA protecteurs sont de plus en plus présents chez les patients DT1 diagnostiqués ces dernières années [2]. Cela montre que ces allèles, autrefois protecteurs, ne le sont plus autant, probablement car ils sont confrontés à une pression environnementale croissante qui les rend inefficaces aujourd'hui.

Quand les facteurs environnementaux agissent-ils ? En regardant les méta-analyses des cohortes d'enfants à risque suivis de façon longitudinale dans différents pays comme la Finlande ou l'Allemagne, on

voit qu'environ 60% des enfants qui progressent ensuite vers un DT1 développent les premiers auto-anticorps dans les deux premières années de vie [3, 4]. Cela suggère que les facteurs environnementaux peuvent probablement être en cause très précocement.

Où les facteurs environnementaux agissent-ils ? Leur action est probablement de faciliter la disponibilité des antigènes bêta à la reconnaissance par les lymphocytes T et de rajouter l'ingrédient inflammatoire nécessaire à leur activation complète. Le rôle d'agent déclencheur du DT1 joué par les entérovirus a été très débattu ces vingt dernières années. D'après une méta-analyse récente [5], on s'aperçoit en effet que l'association est très significative. Comment ces entérovirus pourraient-ils agir ? D'une part, ils ont un tropisme pour la cellule bêta, ce qui en provoque la lyse et le relargage d'antigènes qui deviennent ainsi visibles pour le système immunitaire. D'autre part, ils provoquent une inflammation au niveau du pancréas. Des mécanismes de «mimétisme moléculaire» ont aussi été suggérés, selon lesquels la réponse physiologique vis-à-vis de certains antigènes entéroviraux pourrait devenir une réponse détournée vers la cellule bêta car les antigènes viraux et bêta sont structurellement similaires et le système immunitaire n'est pas capable de faire la différence. Les études conduites récemment par le réseau nPOD aux Etats Unis et par d'autres initiatives montrent des signes d'infection entérovirale dans les îlots d'un nombre significatif de patients DT1 [6], ce qui a contribué à l'intérêt renouvelé vis-à-vis de ces hypothèses.

Pourquoi est-il si difficile d'identifier les facteurs déclencheurs environnementaux en cause ? C'est probablement parce qu'ils sont nombreux et que le rôle des facteurs stochastiques est également très important. En effet, les trois éléments nécessaires à l'activation auto-immune (des lymphocytes T auto-réactifs, des antigènes bêta-cellulaires et l'inflammation) doivent pouvoir se rencontrer au même moment dans un même lieu. Il y aura donc par exemple une bonne dose de chance dans l'issue d'une éventuelle infection à l'entérovirus.

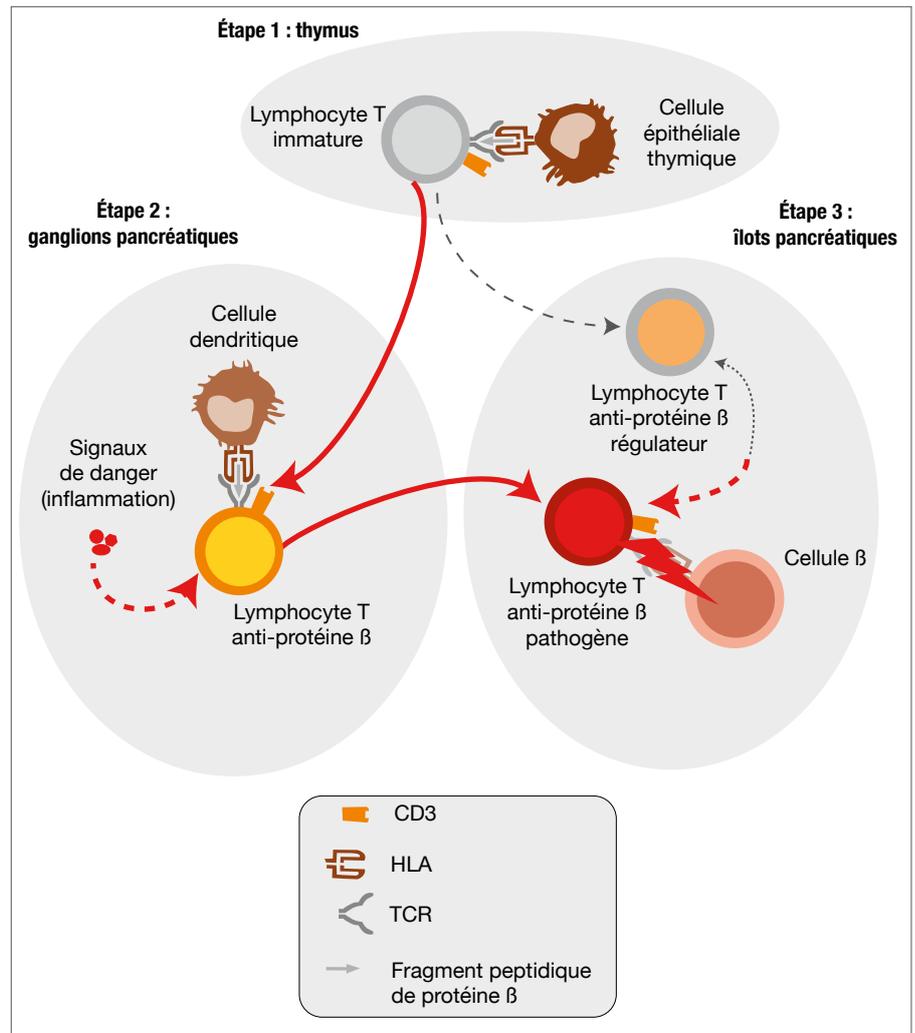


Figure 4. Les défauts clés dans la progression auto-immune du DT1 (flèches rouges).

La dynamique de la réponse auto-immune : les agresseurs et leurs cibles

On a donc vu que, dans la réponse auto-immune du DT1 comme dans une réponse physiologique antivirale, une première ligne rapide et stéréotypée d'immunité innée est suivie d'une action plus ciblée de l'immunité adaptative. En effet, les études chez la souris montrent que les neutrophiles, cellules du système immunitaire inné, sont les premiers à infiltrer le pancréas, suivis par les cellules dendritiques et seulement plus tard par les cellules du système immunitaire adaptatif, lymphocytes T et B [7]. Des études chez l'homme ont également montré qu'on peut détecter une réduction du nombre des

neutrophiles circulants, chez les patients DT1 au diagnostic mais aussi chez les sujets à risque, ce qui reflète leur migration vers l'organe cible pancréatique [8]. Les études du réseau nPOD nous montrent également que les lymphocytes T CD8+ sont les cellules immunitaires les plus nombreuses à infiltrer l'îlot. On observe également une surexpression de la molécule HLA sur les cellules bêta, ce qui les rend plus visibles au système immunitaire. Nous pouvons également tirer quelques enseignements des maladies auto-immunes iatrogènes, en particulier celles déclenchées par les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 ou PD-1 utilisés en oncologie. Il s'agit d'anticorps qui vont cibler des molécules de «freinage» du

lymphocyte T, dans le but de favoriser son activation vis-à-vis de la tumeur et ainsi de déclencher la réponse immune naturelle capable de la rejeter. En effet, la tumeur induit souvent un microenvironnement immunosuppresseur, qui va inhiber la capacité des lymphocytes T à l'attaquer. Ces anticorps se sont révélés très efficaces et sont en train de changer le pronostic de plusieurs cancers, mais leur effet secondaire le plus fréquent est le déclenchement de différentes auto-immunités, dont parfois un DT1. Une fois enlevés les freins moléculaires par ces traitements par anticorps, il existe donc un potentiel auto-immun prêt à se manifester dans la grande majorité des individus, avec des lymphocytes T auto-réactifs présents dans l'organisme qui peuvent être rapidement recrutés.

Des études récentes bouleversent notre vision de l'auto-immunité, en montrant que la sélection faite par le thymus (tolérance centrale) est probablement très déficiente chez la plupart des sujets dans la population générale. Une étude récente du groupe de M. Davis a comparé les lymphocytes T CD8⁺ reconnaissant des antigènes viraux auxquels les individus analysés n'avaient jamais été exposés (VIH, VHC) aux lymphocytes T auto-réactifs reconnaissant des antigènes du soi, dont l'insuline et la GAD issues de la cellule bêta. Avec grande surprise, ils ont constaté que la fréquence de ces lymphocytes T antiviraux qui n'avaient jamais vu le virus (donc dans un état dit « naïf ») n'était pas plus élevée que celle observée pour les lymphocytes T auto-réactifs [9]. Si le thymus avait bien fait son travail, ces derniers devraient se retrouver en nombre bien inférieur, ce qui n'est pas le cas.

Nous sommes donc tous un peu « auto-immuns », ce qui est probablement le prix à payer pour disposer d'un système immunitaire avec un répertoire le plus diversifié possible, qui puisse nous protéger de tous les risques infectieux [10]. Cela mène toutefois à une autre considération : si nous sommes tous auto-immuns, la différence entre un état de santé et le DT1 ne serait-elle alors pas dans la cel-

lule bêta cible ? En effet, lorsqu'on regarde les études nPOD, une autre observation frappante est l'hétérogénéité de l'infiltrat immunitaire présent dans différents îlots. On peut observer des îlots complètement détruits par les lymphocytes T, d'autres où l'infiltrat reste respectueusement à la périphérie sans invasion, d'autres îlots encore qui sont complètement épargnés. Cet aspect est très évocateur d'une autre maladie auto-immune dont les lésions sont plus facilement visibles, qui est le vitiligo. Pourquoi donc les cellules bêta devraient-elles être une cible privilégiée, et l'être plus ou moins selon l'îlot ? En regardant la définition générique de la cellule endocrine, il s'agit d'une cellule sécrétoire organisée en glandes, qui n'a pas de système ductal et qui va sécréter des hormones directement dans le sang par l'intermédiaire d'une riche vascularisation. D'une part, cette riche vascularisation favorise probablement un contact physique direct avec les cellules immunitaires capables de la détruire. D'autre part, les cellules endocrines sont de véritables « usines à hormones ».

On estime que chaque cellule bêta produit environ un million de molécules d'insuline par minute ! Or, une cellule qui fait autant de protéines va faire aussi beaucoup d'erreurs dans leur synthèse. Ces protéines qui ne sont pas correctement synthétisées vont être dégradées puis utilisées pour la présentation d'antigènes dans le cadre de molécules HLA. Cette présentation est donc particulièrement riche dans une cellule endocrine. D'autre part, un îlot inflammatoire va aussi exprimer toute une série de nouveaux antigènes qui ne sont pas connus du système immunitaire, car le thymus n'est pas capable de les présenter et il n'éliminera donc pas les lymphocytes T capables de les reconnaître. En effet, l'oncologie nous a appris ces dernières années que les antigènes cibles préférés de la réponse immunitaire anti-tumorale dérivent de mutations génétiques à l'intérieur de la tumeur. Ces séquences antigéniques mutées sont donc complètement étrangères au système immunitaire et, de ce fait, fortement attaquées. Un processus similaire pourrait avoir lieu dans la cellule bêta,

cette fois dérivant non pas de mutations génétiques mais d'autres voies qui sont renforcées par l'inflammation, comme l'épissage alternatif de l'ARN, capable de produire des néo-séquences traduites ensuite en protéines [11], les modifications post-traductionnelles, comme la citrullination déjà décrite dans la polyarthrite rhumatoïde ; et la possibilité que certains de ces fragments protéiques, lors de leur processing pour être présentés sur les molécules HLA, puissent se fusionner entre eux en générant des antigènes « hybrides » complètement nouveaux [12]. Toutes ces hypothèses sont actuellement à l'étude.

Le dernier point à considérer est que la cellule bêta n'est probablement pas une victime si innocente de la destruction perpétrée par les lymphocytes T. D'un côté, l'inflammation qui l'entoure provoque un changement de son « image immunologique » avec la présentation de néo-antigènes qui peuvent en augmenter la vulnérabilité. De l'autre, la cellule bêta est dotée d'un système immunitaire autonome rudimentaire [13], qui a la capacité de sécréter des cytokines inflammatoires et des chimiokines. Ces médiateurs vont probablement ravitailler l'attaque, en attirant de nouvelles cellules immunitaires dans le pancréas et en augmentant leur activation. Mais ces médiateurs inflammatoires ont aussi un effet autocrine, qui provoque l'apoptose de la cellule bêta et une inhibition de sa capacité à sécréter l'insuline.

Il est donc possible que le DT1 soit initialement un « homicide » de la cellule bêta de la part des lymphocytes T, pour devenir ensuite un « suicide », car la cellule bêta va réagir en mettant en place des mécanismes compensatoires bénéfiques dans l'immédiat mais délétères à long terme. Cette composante intrinsèque à la cellule bêta pourrait constituer un facteur aggravant sa destruction auto-immune, amenant même certains auteurs à proposer qu'il s'agisse du *primum movens* du DT1, et que la réaction auto-immune ne serait qu'un événement secondaire [14]. Le débat est ouvert et s'annonce intense pour les prochaines années !

Conclusions

Le diagnostic clinique du DT1 est tardif, précédé d'une phase variable d'auto-immunité infra-clinique.

La prédisposition génétique est majoritairement liée aux haplotypes HLA ; d'autres variants génétiques modulent les mécanismes de tolérance centrale et périphérique.

Les facteurs environnementaux jouent le rôle le plus important, mais restent méconnus.

Une phase précoce de réponse immunitaire innée est suivie d'une réponse adaptative (lymphocytes T, anticorps).

L'auto-immunité est un phénomène naturel, et la progression vers la maladie clinique est influencée par les facteurs environnementaux, par une bonne dose de chance et par la vulnérabilité de la cellule bêta cible.

La cellule bêta est une cible auto-immune privilégiée car elle est une « usine à in-

soluline » : source d'erreurs de synthèse de protéines, et d'une vulnérabilité inflammatoire.

Le DT1 est très probablement une maladie auto-immune ET de la cellule bêta.

Roberto Mallone
roberto.mallone@inserm.fr

RÉFÉRENCES

1. Afonso G, Mallone R. Infectious triggers in type 1 diabetes: is there a case for epitope mimicry? *Diabetes Obes Metab* 2013;15: (Suppl 3):82-88.
2. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, et al. The rising of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 2004; 364:1699-700.
3. Parikka V, Nääntö-Salonen K, Saarinen M, et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* 2012;55:1926-36.
4. Ziegler AG, Bonifacio E; BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:1937-43.
5. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* 2011;342:d35.
6. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, et al. Detection

of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes* 2015; 64:1682-87.

7. Diana J, Simoni Y, Furio L, et al. Crosstalk between neutrophils, B-1a cells and plasmacytoid dendritic cells initiates autoimmune diabetes. *Nat Med* 2013; 19:65-73.

8. Valle A, Giamporcaro GM, Scavini M, et al. Reduction of circulating neutrophils precedes and accompanies type 1 diabetes. *Diabetes* 2013; 62:2072-77.

9. Yu W, Jiang N, Ebert PJ, et al. Clonal Deletion Prunes but Does Not Eliminate Self-Specific $\alpha\beta$ CD8(+) T Lymphocytes. *Immunity* 2015; 42:929-41.

10. Sewell AK. Why must T cells be cross-reactive? *Nat Rev Immunol* 2012;12:669-77.

11. Ortis F, Naamane N, Flamez D, et al. Cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha regulate different transcriptional and alternative splicing networks in primary beta-cells. *Diabetes* 2010; 59: 358-74.

12. Delong T, Wiles TA, Baker RL, et al. Pathogenic CD4 T cells in type 1 diabetes recognize epitopes formed by peptide fusion. *Science* 2016; 351:711-14.

13. Randow F, MacMicking JD, James LC. Cellular self-defense: how cell-autonomous immunity protects against pathogens. *Science* 2013; 340:701-706.

14. Donath MY, Hess C, Palmer E. What is the role of autoimmunity in type 1 diabetes? A clinical perspective. *Diabetologia* 2014; 57:653-55.

MCED

Médecine Clinique
Endocrinologie & Diabète

BULLETIN D'ABONNEMENT

Oui, je souhaite m'abonner pour un an à MCED

Tarifs individuels :

Particuliers : 120€

Internes : 60€
(fournir un justificatif)

Tarifs institutions :

France, Monaco, Andorre : 240€

Union Européenne, Suisse : 290€

Reste du monde : 290€

Ci-joint mon règlement d'un montant de : €

Chèque bancaire ou postal à l'ordre de Manner

Espèces

Virement bancaire

Règlement par carte bancaire sur www.mced.fr

Nom

Adresse

Code postal

Ville

Pays

Tél.

E-mail

A retourner accompagné de votre règlement à
Manner/MCED - 58 av. de Wagram - 75017 PARIS
E-mail : abonnements@mced.fr • www.mced.fr

PCED

Pédiatrie, Croissance
Endocrinologie & Diabète

BULLETIN D'ABONNEMENT

Oui, je souhaite m'abonner pour un an à PCED

Tarifs individuels :

Particuliers : 120€

Internes : 60€
(fournir un justificatif)

Tarifs institutions :

France, Monaco, Andorre : 240€

Union Européenne, Suisse : 290€

Reste du monde : 290€

Ci-joint mon règlement d'un montant de : €

Chèque bancaire ou postal à l'ordre de Manner

Espèces

Virement bancaire

Règlement par carte bancaire sur www.pced.fr

Nom

Adresse

Code postal

Ville

Pays

Tél.

E-mail

A retourner accompagné de votre règlement à
Manner/PCED - 58 av. de Wagram - 75017 PARIS
E-mail : abonnements@pced.fr • www.pced.fr



Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques

JN du DES 2017

Judi 5 & vendredi 6 janvier 2017

Espace Jean Monnet (FIAP) – 30, rue Cabanis – 75014 Paris

Programme des JN du DES 2017

Judi 5 janvier 2017

09h15	Accueil des participants > <i>Rez-de-chaussée</i>		
10h00	Introduction, présentation des Journées, etc. > <i>Amphithéâtre Bruxelles</i> Antoine Tabarin & Nathalie Gauthier-Jeandidier		
10h00 – 11h00	Mise au point > <i>Amphithéâtre Bruxelles</i> <i>Modérateur: Philippe Chanson (Le Kremlin Bicêtre)</i> • Classification thérapeutique des tumeurs hypophysaires • Les craniopharyngiomes: prise en charge Gérald Raverot Stéphanie Puget		
11h00 – 11h40	Pause et visite des stands		
11h45 – 12h30	Atelier A > <i>Salle Madrid</i> Atelier D > <i>Salle Lisbonne</i>	Atelier B > <i>Salle Berlin</i> Atelier E > <i>Amphithéâtre Bruxelles</i>	Atelier C > <i>Salle Oslo</i>
12h35-14h25	Repas		
14h30 – 15h15	Atelier A > <i>Salle Madrid</i> Atelier D > <i>Salle Lisbonne</i>	Atelier B > <i>Salle Berlin</i> Atelier E > <i>Amphithéâtre Bruxelles</i>	Atelier C > <i>Salle Oslo</i>
15h20 – 16h25	Conférence > <i>Amphithéâtre Bruxelles</i> <i>Modérateur: Hélène Hanaire</i> Physiopathologie du DT1 Roberto Mallone		
16h30 – 17h10	Pause et visite des stands		
17h15 – 18h00	Atelier A > <i>Salle Lisbonne</i> Atelier D > <i>Salle Madrid</i>	Atelier B > <i>Salle Berlin</i> Atelier E > <i>Amphithéâtre Bruxelles</i>	Atelier C > <i>Salle Oslo</i>
17h00 – 19h00	Réunion du bureau du COLLÈGE DES ENSEIGNANTS > <i>Salle Budapest</i>		
18h15 – 19h30	Assemblée Générale de l' ASSOCIATION NATIONALE DES INTERNES D'ENDOCRINOLOGIE-DIABÉTOLOGIE > <i>Amphithéâtre Bruxelles</i>		

ATELIERS		
A	Dosages des hormones stéroïdiennes (spectrométrie de masse)	Lionel Groussin et Najiba Lahlou
B	Dénutrition dans l'obésité (obésité sarcopénique)	Blandine Gatta-Cherifi et Christine Poitou-Bernert
C	Comment aborder un diabète instable ?	Hélène Hanaire et Jean-Pierre Riveline
D	Thyroïde et grossesse: actualités	Françoise Borson-Chazot et Philippe Caron
E	Hypogonadismes	Véronique Kerlan et Jacques Young

Le secrétariat du COLLÈGE DES ENSEIGNANTS est celui de la SFE:

SFE SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ENDOCRINOLOGIE – Secrétaire: Sylvia Delplanque

Adresse de correspondance (Centre d'affaires): **Chez Regus Paris Gare de Lyon** – 37-39, avenue Ledru-Rollin – 75012 PARIS

Siège social: 88, rue de la Roquette – 75011 PARIS

Tel.: (33) 01 40 24 02 72 – Email: sfesecret@gmail.com – Site internet: <http://www.sfendocrino.org>

Le programme est également en ligne sur le site de la SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DU DIABÈTE: <http://www.sfdiabete.org/>