

DFGSP3 - UE 23A - Endocrinologie

UFR de Pharmacie – Université Paris Saclay
27 octobre 2023

Exploration biochimique des endocrinopathies

HENRI MOISSAN
UNIVERSITÉ PARIS SACLAY

UNIVERSITÉ PARIS SACLAY

Dr Simon Travers Allard

(simon.travers@aphp.fr)

UFR de Pharmacie – Université Paris Saclay
Laboratoire de Biochimie – Hôpital européen Georges Pompidou

Pas de lien d'intérêt





*Si Kermit boit le thé...
Pas besoin de réviser !*

FRANK MOISSAN
UNIVERSITE PARIS SACLAY
UNIVERSITE PARIS SACLAY

Stratégie générale de l'exploration d'un trouble endocrinien

 Exploration non hormonale : clinique, imagerie... (cours Pr Kansau)

 Exploration hormonale : **appréciation de l'adéquation entre la variable régulée et les hormones régulatrices** (cours Pr Leroy)

→  Statique : mesures hormonales à un instant t

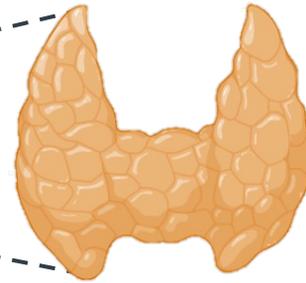
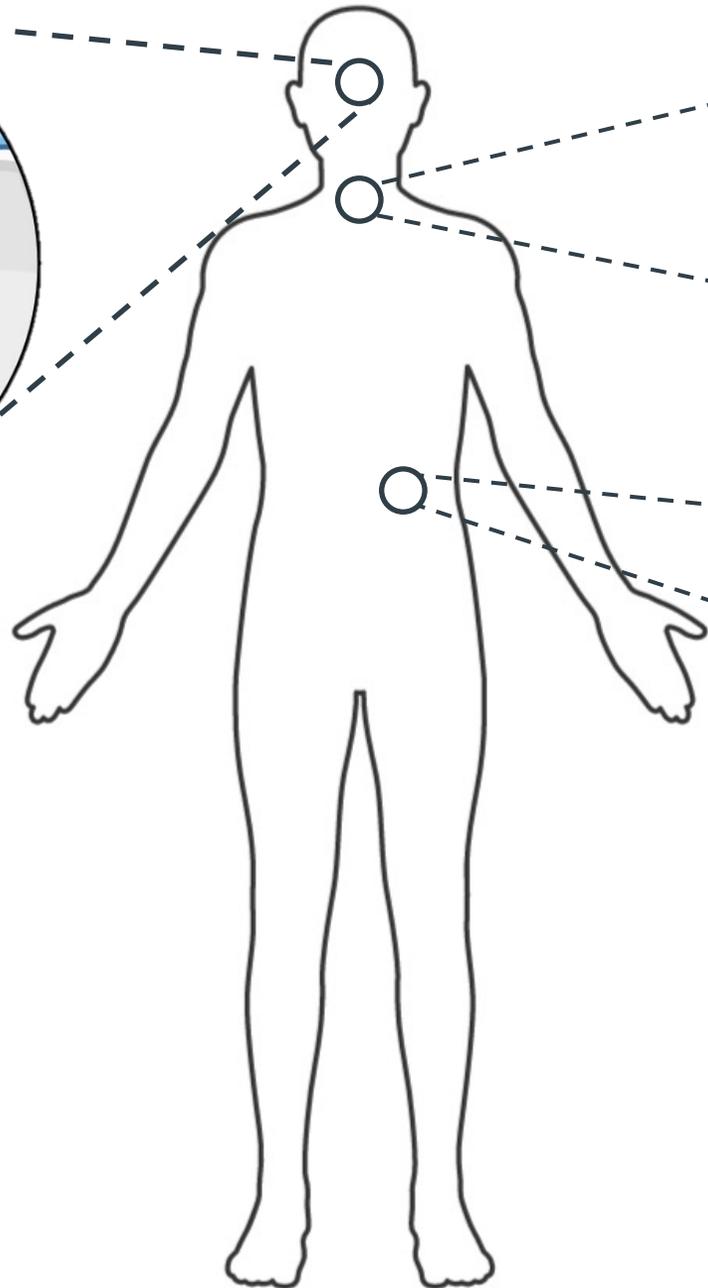
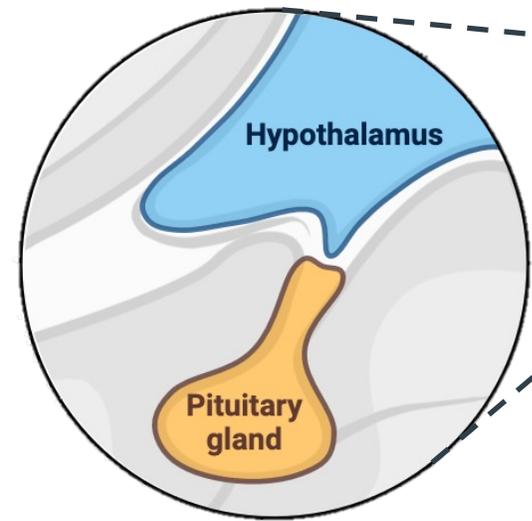
→  Dynamique : mesures hormonales avant / après stimulation ou freinage

Affirmer ou non l'hypo/hyper
fonctionnement de la glande

Diagnostic étiologique

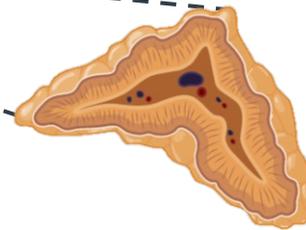
Surveillance
biologique du
traitement

Plan du cours



Thyroïde

IV - 51 : Dysfonctionnements thyroïdiens



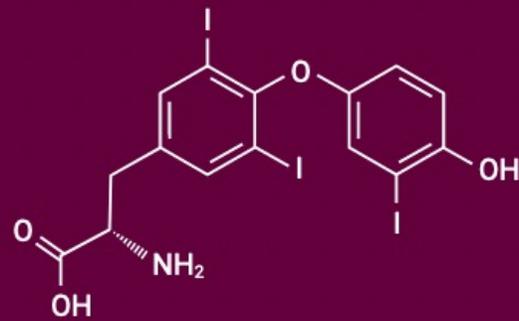
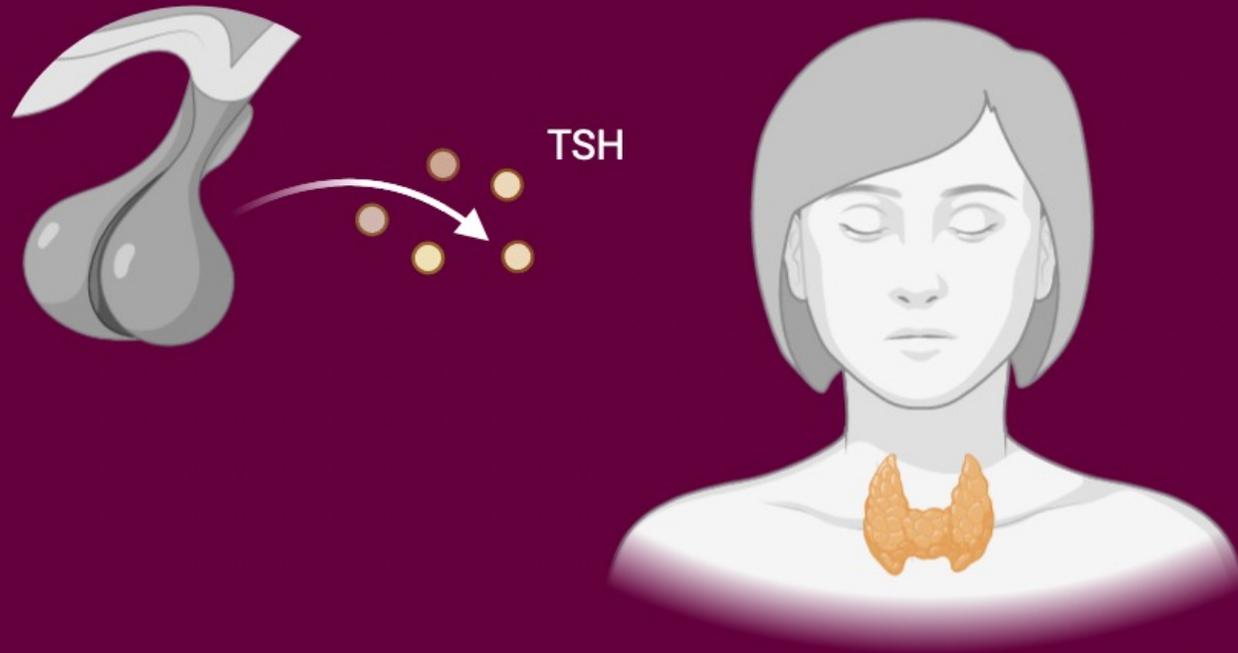
IV - 50 : Dysfonctionnements corticosurréniens

Corticosurrénale
Médulosurrénale

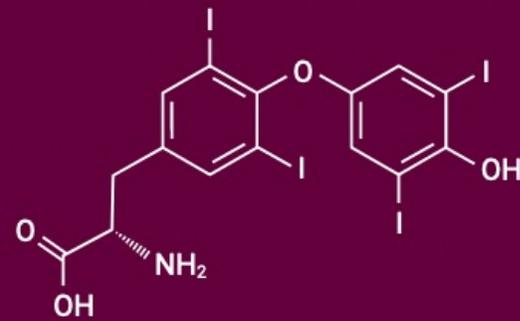


Stéroïdes sexuels

Dysfonctionnements thyroïdiens

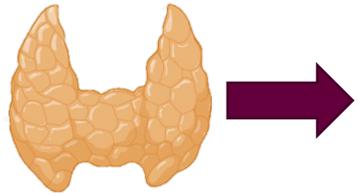


T3



T4

Dysfonctionnement thyroïdiens



Intérêt de l'exploration biologique :

- Confirmer la **suspicion clinique** de dysthyroïdie (hypo - hyper)
- **Lever le doute** sur une dysthyroïdie fruste (clinique douteuse)
- Caractériser l'**origine du trouble** central (hypophysaire) ou périphérique (thyroïdien)



Signes cliniques



Exploration non hormonale

	Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie
Cholestérol total	↑	↓
Cholestérol LDL	↑	↓
Glycémie	↓	↑
Erythrocytes	↓	

Première intention :

Mesure de la TSH



On ~~dose~~ **mesure** ~~un taux~~ **une concentration**

« Je vais doser le
taux de glycémie
dans le sang »



« Je vais mesurer
la glycémie »



On **dose** une **posologie** 💊

On obtient un bon taux pour son prêt immobilier à la banque* 🏦

* Sauf pour les analyses biologiques rendues en pourcentage.
Exemple : le taux de prothrombine

Hormones explorées



TSH

- 28 000 Da
- Liaison à des **récepteurs membranaires**
- Sous-unité α (commune LH, FSH, β hCG, TSH)
- Sous-unité β spécifique
- Mesure par Ac monoclonaux

Intervalle de référence

- 0,3 – 6,0 mUI/L
- 1,8 – 36,0 pmol/L



T4L

- Produite par la thyroïde
- Liaison à des **récepteurs cytoplasmiques**
- Demi-vie : 7 jours
- Forte liaison aux protéines plasmatiques
- Reflet de la **production thyroïdienne**

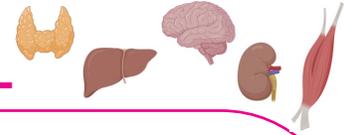
Intervalle de référence

- 8 – 18 ng/L
- 10 – 23 pmol/L

Mesure des formes libres uniquement (les formes totales varient selon la quantité de protéines porteuses)

Désiodase

T3L



- Produite à 20% par la thyroïde et 80% par l'action périphérique des désiodases (foie, rein, muscle, cerveau...)
- Liaison à des **récepteurs cytoplasmiques**
- Demi-vie : 24 heures
- Forte liaison aux protéines plasmatiques
- **Hormone biologiquement active**
- Reflet de la **régulation périphérique**

Intervalle de référence

- 2,5 – 6 pmol/L

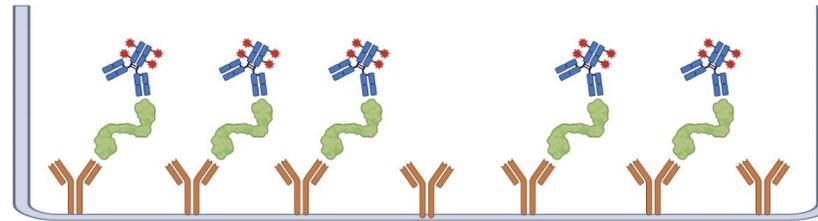
- **Auto-anticorps : étiologie d'une dysthyroïdie**
 - Anti-TSH-R (*TRAK*) **stimulants +++ (Basedow)** ou inhibiteurs (Hashimoto)
 - Anti-TPO (*anticorps anti thyroperoxydase retrouvés dans les hypothyroïdies*) : en deuxième ligne si TRAK négatifs
 - Anti-thyroglobuline, anti-TSH, anti-T3L, anti-T4L...
- **Iodurie** des 24h (reflet des apports alimentaires) : dépistage des **carences** ou des **surcharges iodées**
- **Thyroglobuline** : diagnostic de la **thyrotoxicose factice**, suivi des cancers thyroïdiens
- **Thyrocalcitonine** : marqueur des cancers médullaires de la thyroïde

Un peu de technique...

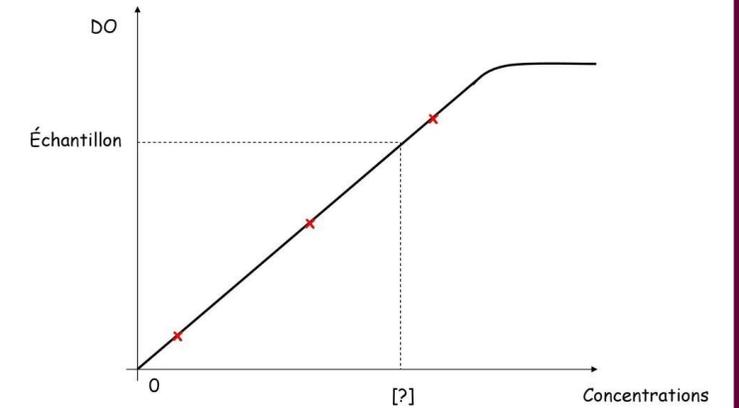
Les hormones thyroïdiennes (TSH, T4L, T3L) sont mesurées par méthodes **immunologiques**



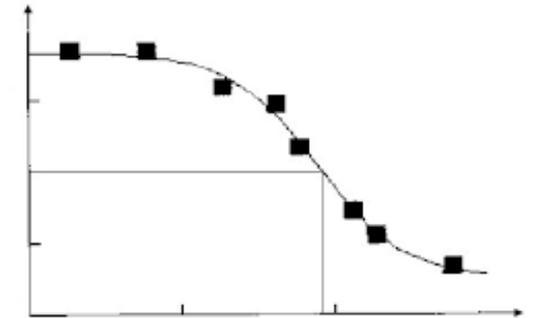
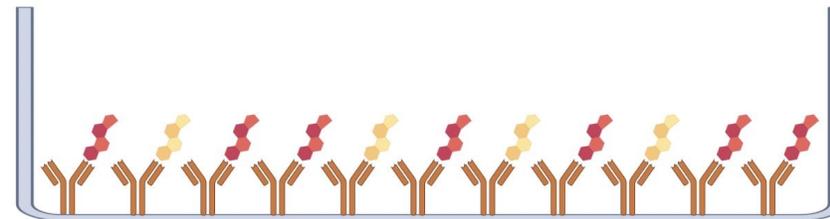
TSH : peptide → sandwich



Courbe de calibration (sandwich)



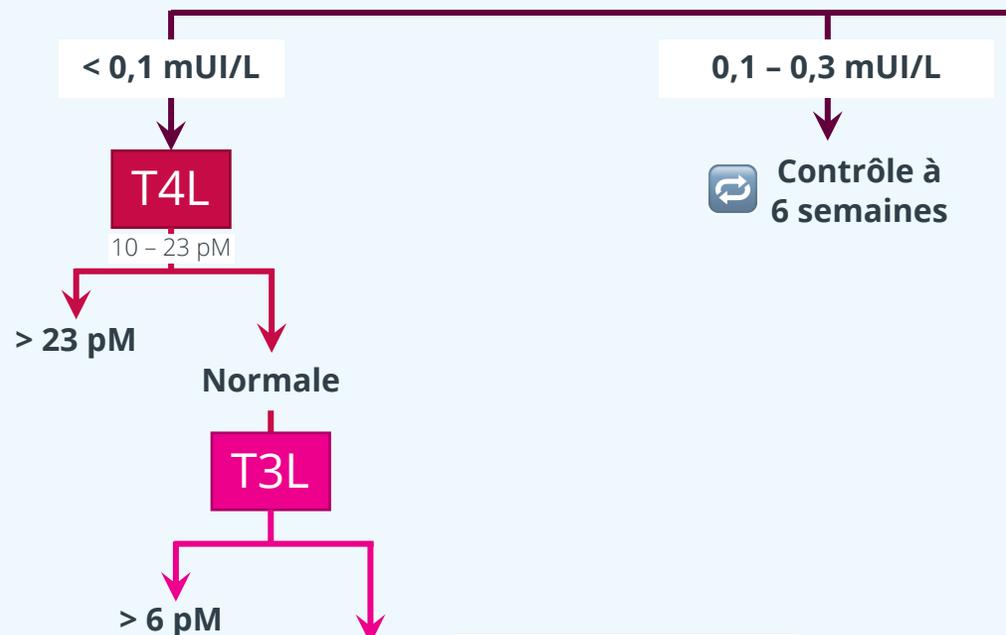
T4L, T3L : petites molécules → compétition



Stratégie d'exploration des dysthyroïdies (1/3)



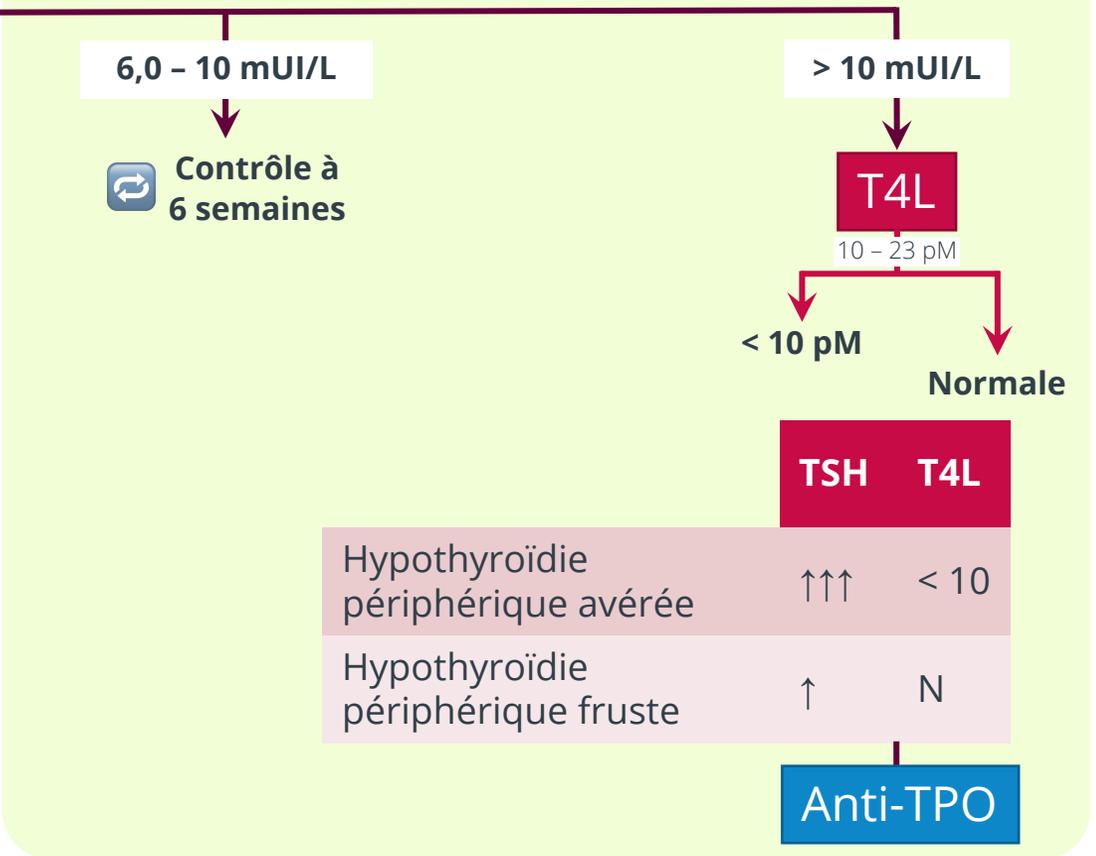
Suspicion clinique d'hyperthyroïdie



	TSH	T4L	T3L
Hyperthyroïdie périphérique avérée	↓↓↓	↑↑	
Hyperthyroïdie périphérique fruste	↓	N	N
Hyperthyroïdie périphérique à T3 (rare)	↓↓↓	N	↑



Suspicion clinique d'hypothyroïdie



Atteintes centrales rares :

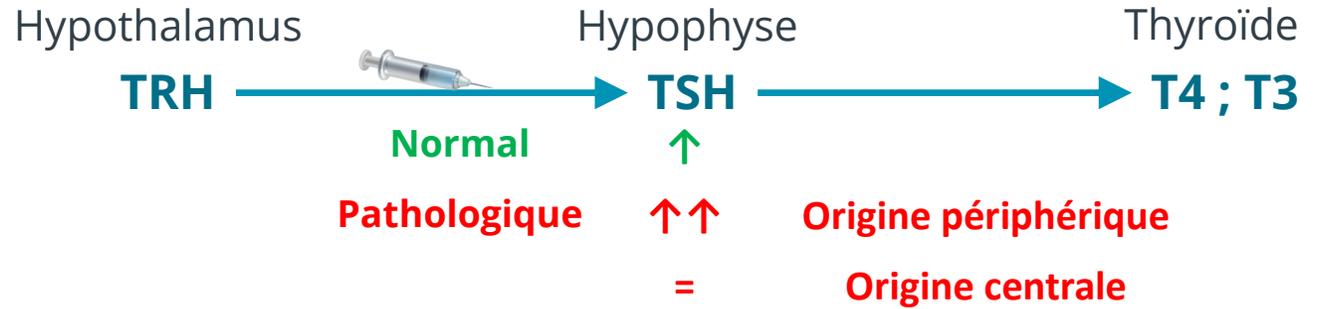
- Suspicion d'hyperthyroïdie + TSH ↑↑ = hyperthyroïdie centrale
- Suspicion d'hypothyroïdie + TSH ↓↓ = hypothyroïdie centrale (rechercher une insuffisance hypophysaire)

Stratégie d'exploration des dysthyroïdies (2/3)

Diagnostic d'une hypothyroïde centrale :

Test dynamique à la TRH

Ne se fait plus en pratique



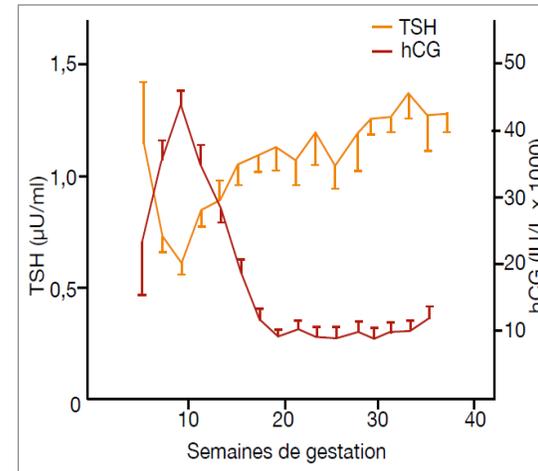
Cas du sujet âgé (> 65 ans)

TSH normale jusqu'à :

- 6 mUI/L (65 – 69 ans)
- 7 mUI/L (70 – 79 ans)
- 8 mUI/L (80 – 89 ans)
- 9 mUI/L (90 – 99 ans)
- 10 mUI/L (> 100 ans)

En cas de TSH < 20 mUI/L, le traitement se discute, il est recommandé au delà

Cas de la femme enceinte



Action thyroestimulante de l'hCG au premier trimestre

→ Diminution de la TSH
→ Hyperthyroïdie transitoire

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

- Femme à **risque d'hypothyroïdie** : rechercher Ac anti-TPO si **TSH > 2,5 mUI/L**.
- Si anti-TPO + → traitement par LT4 possible
- Si TSH > 4 mUI/L → traitement

Stratégie d'exploration des dysthyroïdies (3/3)

Hyperthyroïdies

	Étiologie	Biologie	Imagerie
Basedow	Auto-immune	Ac Anti-TSHR (TRAK)	Goitre diffus homogène à l'échographie Hyperfixation homogène à la scintigraphie
Adénome toxique	Tumorale		Nodule ou goitre à l'échographie Extinction du parenchyme sain à la scintigraphie
Iatrogène	Surcharge iodée, amiodarone	Iodurie si intoxication à l'iode	Hypoéchogène Scintigraphie blanche
Factice	Prise cachée de T4L	Thyroglobuline effondrée	Échographie normale Scintigraphie blanche

Hypothyroïdies

	Étiologie	Biologie	Imagerie
Hashimoto	Auto-immune	Ac Anti-TPO	Goitre hétérogène, hypoéchogène
Carence iodée	Géographie		
Iatrogène	Amiodarone		

- **Surveillance** clinique (*ne pas oublier traitement symptomatique = β -bloquants, anxiolytiques*)
- Traitement par **anti-thyroïdien de synthèse** (ATS) (si TSH < 0,1 mUI/L, à discuter sinon)
 - Initiation
 - Surveillance **NFS** (risque agranulocytose) à chaque contrôle biologique
 - Mesure **T4L 3 à 6 semaines après** instauration du traitement et **jusqu'à normalisation**
 - Entretien
 - Mesure **TSH tous les 2 à 4 mois**
 - Mesure T3L avec T4L uniquement si T3L perturbée au diagnostic
 - **Basedow** : après 12 à 18 mois de traitement et avant d'arrêter ATS : **TRAK**
- En cas d'échec ou si cancer : **chirurgie** ou **iode radioactif**
 - ➔ L'ablation / destruction de la thyroïde nécessite un traitement substitutif à vie

- **Surveillance** clinique
- Mesure **TSH 6 à 8 semaines** après début du traitement et après chaque modification de posologie/changement de spécialité : **adaptation posologique si nécessaire**
- Objectif : **2 mesures de TSH dans l'intervalle de référence à 3 mois d'intervalle sans changement de posologie**
- Patient **équilibré : TSH annuelle** avec évaluation clinique
- Patient non équilibré : recherche des causes, exploration biologique. Augmentation posologique en dernier recours

- Femme enceinte hypothyroïdienne, traitée ou non : TSH toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à 22 SA puis une fois entre 30 et 34 SA et une fois au moins en post-partum

Hypothyroïdie congénitale

- **Etiologie** : ectopie ou athyréose (absence totale de thyroïde) ; anomalie de l'hormonosynthèse
- Systématiquement **dépistée à la naissance** (Test de Guthrie au troisième jour de vie) :
 - 1 naissance / 2500 en France
 - Dramatique avant l'ère dépistage : retard psychomoteur irréversible, ostéodystrophie, retard de croissance
 - Depuis le dépistage : prise en charge rapide (**urgence**)

Maladies dépistées à la naissance en France (13 +1)



Ne pas toucher la surface de dépôt de l'échantillon. Assurez-vous que le sang a bien traversé.

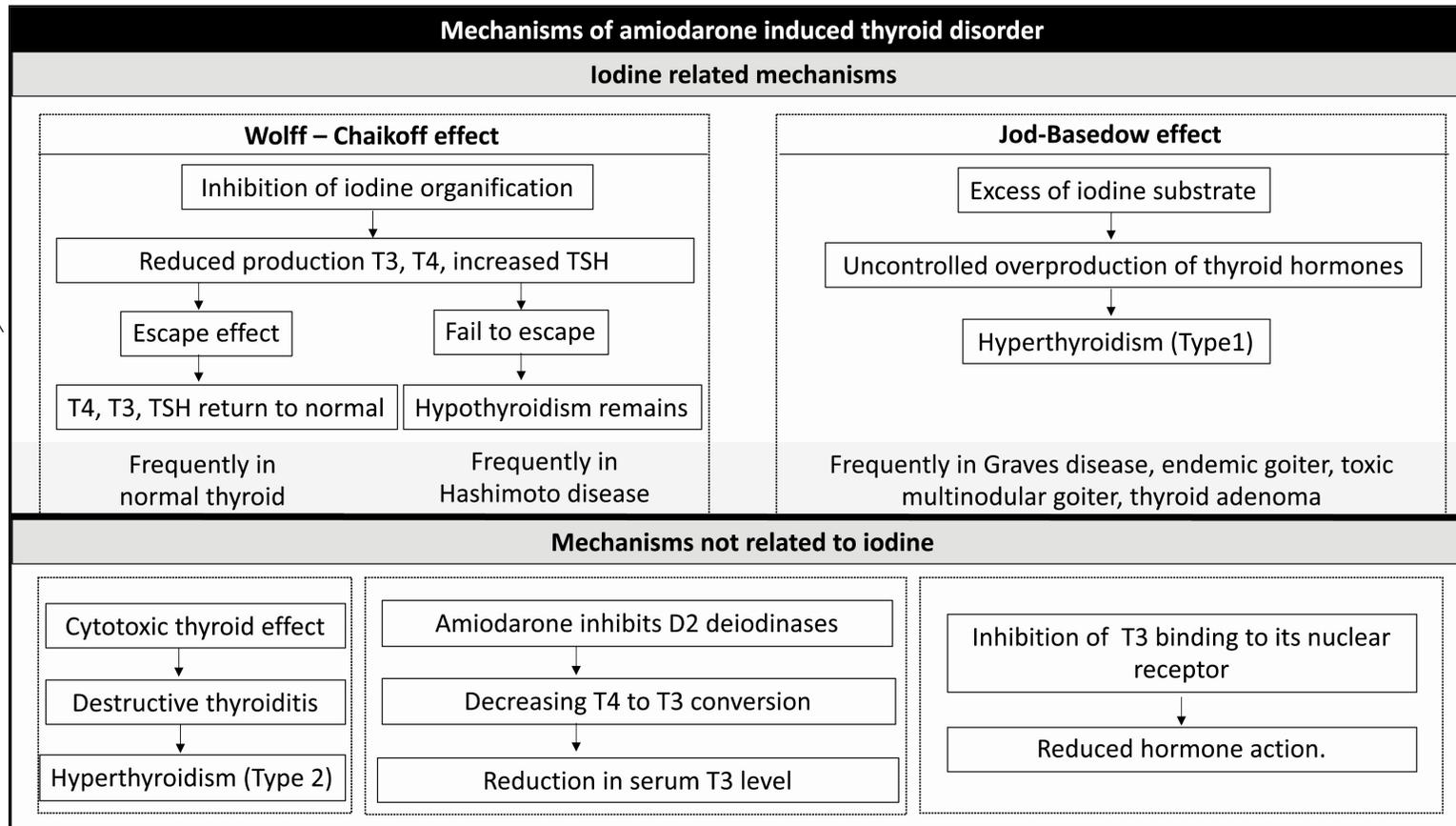
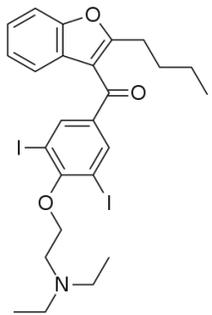
CODE MATERNITÉ [] [] [] [] [] [] 1	N° NAISSANCE ANNUEL [] [] [] [] [] []
ENFANT N-NE À RISQUE DE DRÉPANOCYTOSE: Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> 2	VÉRIFICATION AUDITION
NOM : 3	<input type="checkbox"/> N-né à risque de surdité. Si OUI, précisez : _____
Prénom : _____ Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	1 ^{er} test Date: _____ Re-test Date: _____
Nom de naiss. de la mère : _____	Lieu: _____
Né(e) le : _____ à : _____ h _____ min	1 ^{er} test OEA <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> PEA <input type="checkbox"/> À surveiller <input type="checkbox"/>
Poids : _____ g Terme : _____ SA+ _____ jours	Re-test OEA <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> PEA <input type="checkbox"/> À surveiller <input type="checkbox"/>
Maternité naissance : _____	OD <input type="checkbox"/> OG <input type="checkbox"/>
Accouchement à domicile <input type="checkbox"/>	OG <input type="checkbox"/>
Grossesse multiple <input type="checkbox"/> Si oui, Rang de naissance : 4 / 1	Rendez-vous le : _____
PRÉLÈVEMENT 5 INITIAL <input type="checkbox"/> 2 ^e PRÉLÈVEMENT <input type="checkbox"/>	Lieu: _____
Prélevé le : _____ à : _____ h _____ min	Avec : _____
Nom Prélèveur : _____	Tél: _____
Lieu prélèvement : Maternité de <input type="checkbox"/> Domicile <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Le dépistage auditif n'a pas pu être réalisé car: _____
si autre Lieu / Code : _____ 6	
<input type="checkbox"/> Transfusion globules rouges Date : _____	

- Phénylcétonurie
- Hypothyroïdie congénitale
- Hyperplasie congénitale des surrénales (*cf plus loin*)
- Mucoviscidose
- Déficit en MCAD
- Homocystinurie
- Leucocinose
- Tyrosinémie de type 1
- Acidurie isovalérique
- Acidurie glutarique de type 1
- Déficit en 3-hydroxyacyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne longue
- Déficit primaire en carnitine
- Drépanocytose
- (Dépistage surdité permanente néonatale)

Hypothyroïdies iatrogènes (1/2)

Amiodarone

- Molécule iodée (75mg d'iode par comprimé), utilisée comme antiarythmique
- **Dysthyroïdie dans 2 à 25%** des cas (subclinique ou non)
 - Hypothyroïde (< 3 mois après le début du traitement : 10-20%, > 1 an : 5-10%)
 - Hyperthyroïdie plus rare (5 à 10%)



→ L'effet retrouvé peut dépendre d'une condition latente (Hashimoto)

→ Surveillance par TSH avant mise sous traitement, puis à M3, puis tous les 6 mois

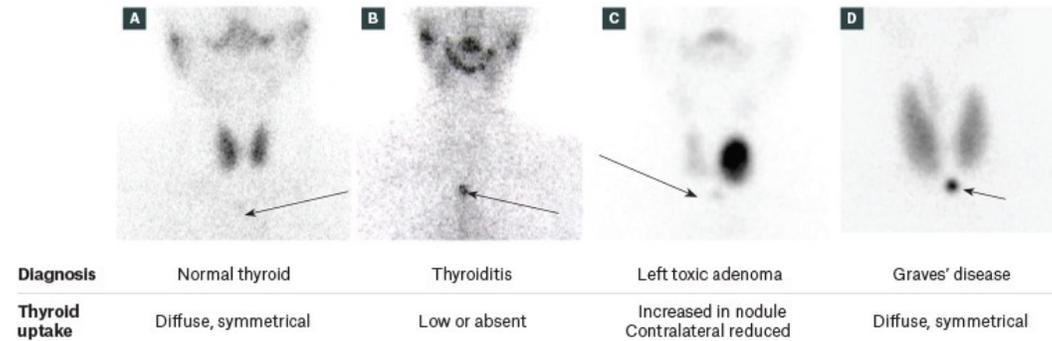
→ Traitement à discuter selon le mécanisme iatrogène et le retentissement clinique

Lithium ; Interféron α

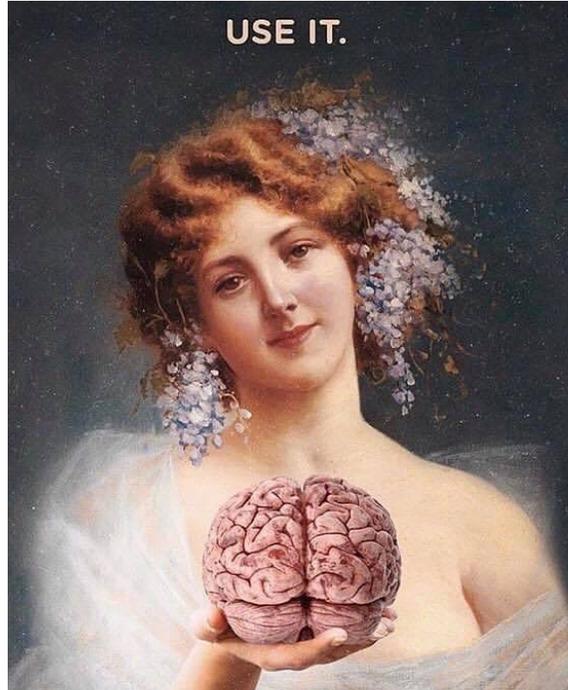
- Goitre chez 50% des patients traités
- Hypothyroïdie fruste (20%)
- Hyperthyroïdie (<1%)
- Effets thyroïdiens réversibles à l'arrêt
- **Surveillance de la TSH tous les 6 à 12 mois**



Cancer de la thyroïde

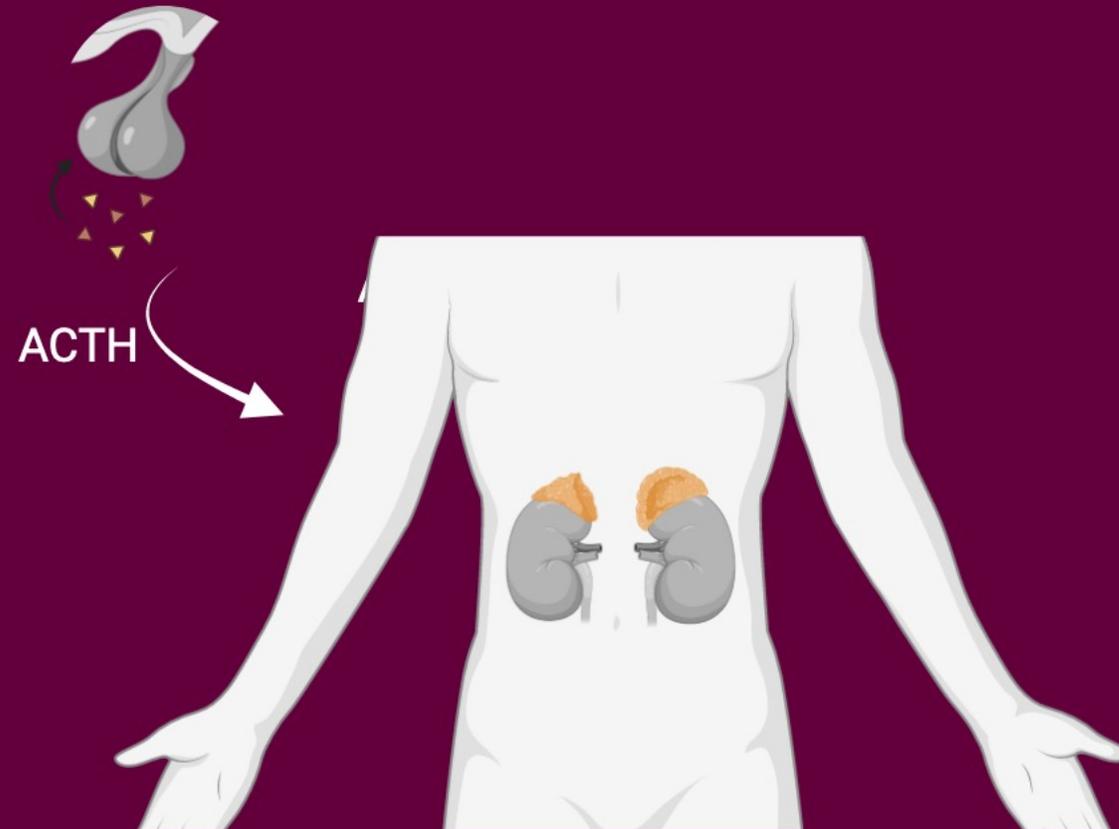


- Le plus fréquent des cancers endocriniens → 8500 par an sont diagnostiqués en France (1,5% des cancers) dont 75% chez la femme.
- Carcinomes d'origines vésiculaires : **suivi biologique par la thyroglobuline**
 - Carcinomes papillaires différenciés : 85% des cas, excellent pronostic
 - Carcinomes vésiculaires différenciés / peu différenciés et oncocytaires
 - Carcinomes anaplasiques : 1% des cas, pronostic sombre
- Carcinomes médullaires : **suivi biologique par la (thyro)calcitonine et l'antigène carcinoembryonnaire (ACE)**
 - 5% des cancers thyroïdiens : tumeurs **neuro-endocrines**
 - Pronostic selon le stade au diagnostic
 - Souvent retrouvé dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2, syndrome familial lié à l'activation de l'oncogène RET)



- **Stratégie du diagnostic biologique** : *TSH, puis T4L, éventuellement T3L*
- **Savoir interpréter un bilan thyroïdien en fonction de la clinique**
- **Connaître les principaux auto-anticorps et leur signification clinique**
- Connaître les principales étiologies des dysthyroïdies médicamenteuses
- Reconnaître les marqueurs biologiques des cancers thyroïdiens

Dysfonctionnements surrénaliens



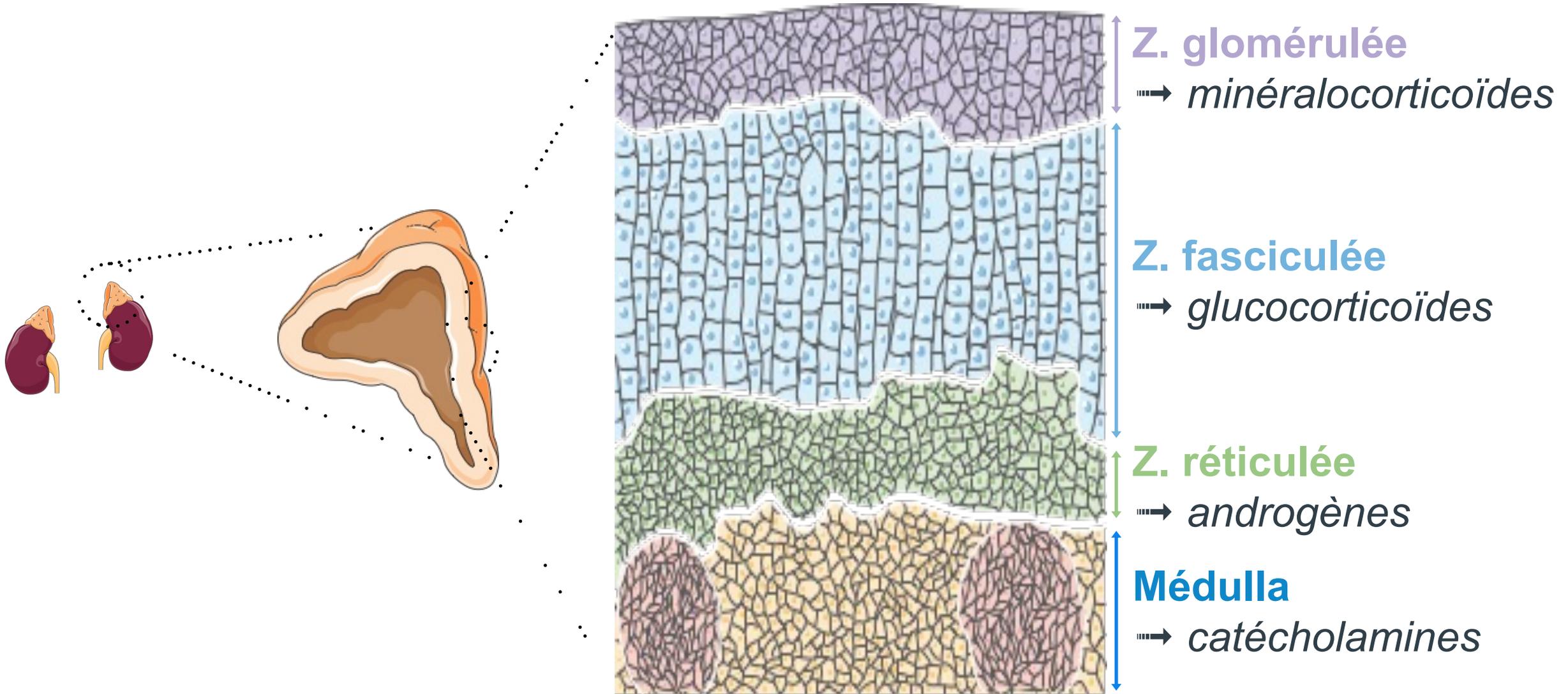
Catécholamines

Cortisol

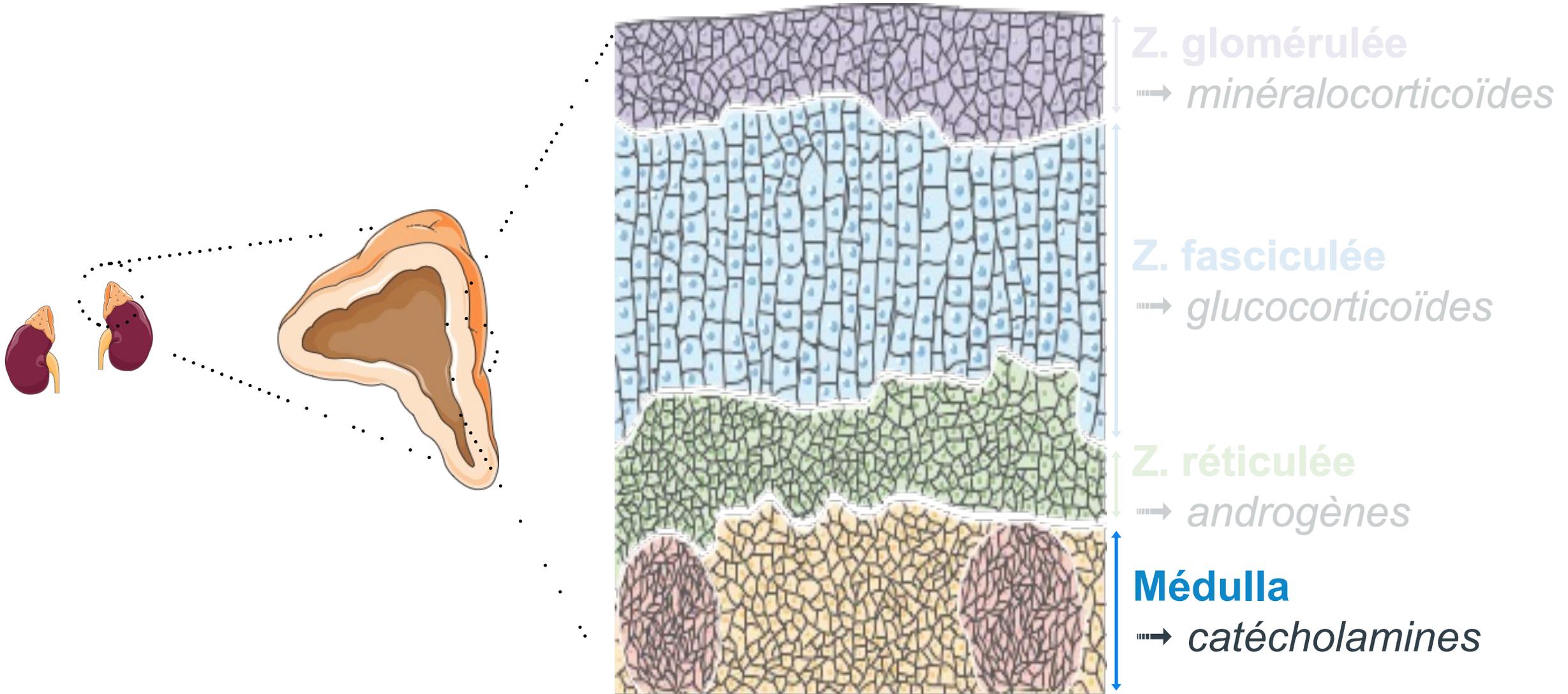
Aldostérone

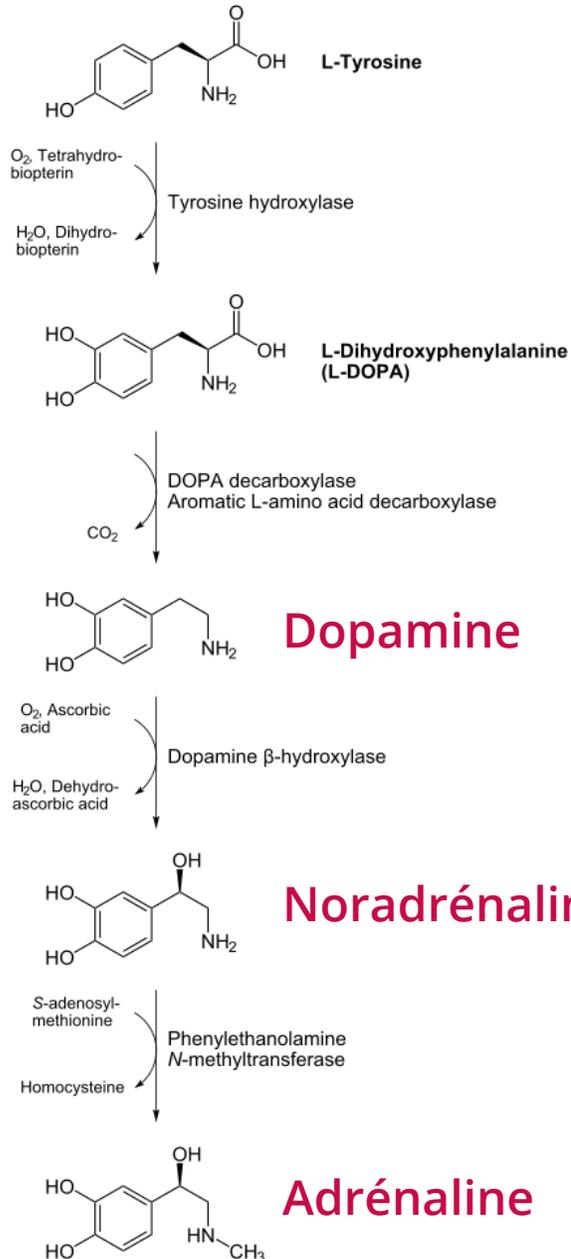
Androgènes
et précurseurs

Rappel : zonation histologique et fonctionnelle de la glande surrénale



Rappel : zonation histologique et fonctionnelle de la glande surrénale





- **Paragangliome** : tumeur **neuro-endocrine** des paraganglions sympathiques ou parasympathiques
- **Phéochromocytome** : paragangliome des cellules chromaffines de la médullosurrénale
- ➔ **Hypersécrétion de catécholamines**
- ➔ **Maladies génétiques +++**
- Symptômes : HTA (50% persistante, 50% paroxystique) ; Triade de Ménard (céphalées, sueurs, palpitations) chez 25% des patients ; malaises avec PC
- Imagerie : identification et caractérisation des lésions tumorales (primitive, multiples, métastases) et évaluation de la réponse au traitement
- ➔ TDM, IRM, TEP (^{68}Ga -DOTATOC ou ^{18}F -FDOPA selon contexte génétique)
- Exploration génétique : essentielle au diagnostic et au pronostic.
- ➔ *RET* (NEM2) ; *NF1* ; *VHL* ; *SDHD* ; *SDHC* ; *SDHB* ; *SDHAF2* ; *SDHA*

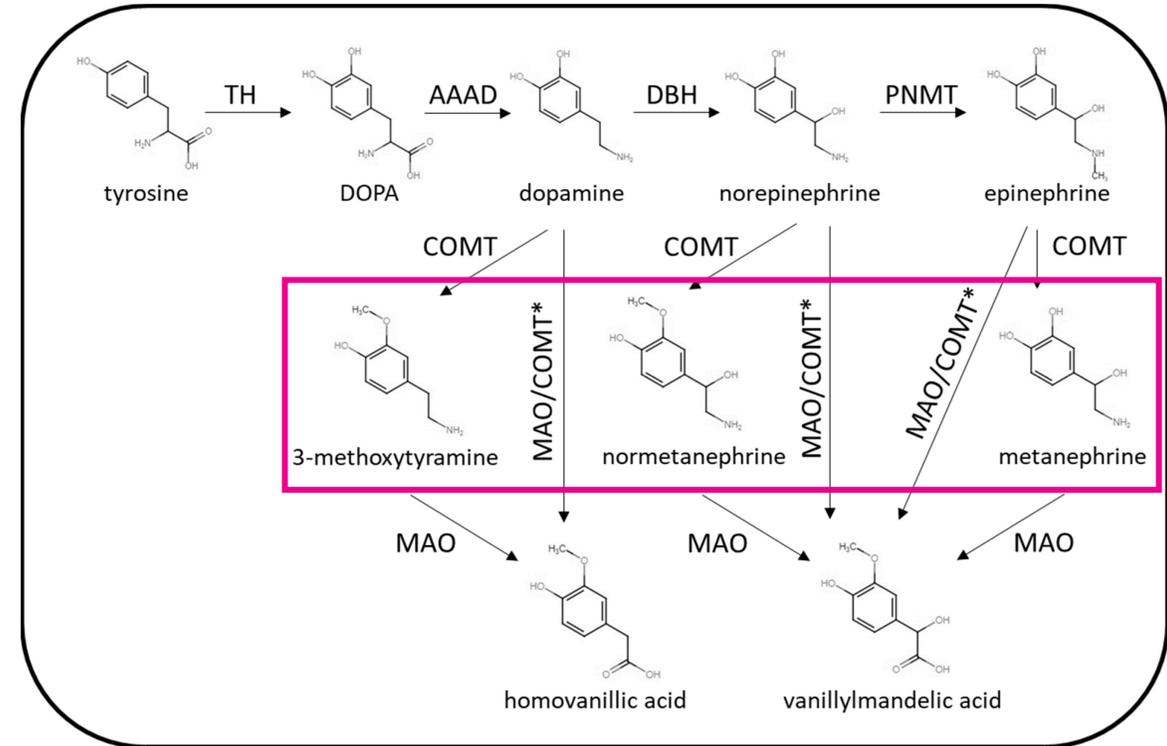


Exploration biochimique :

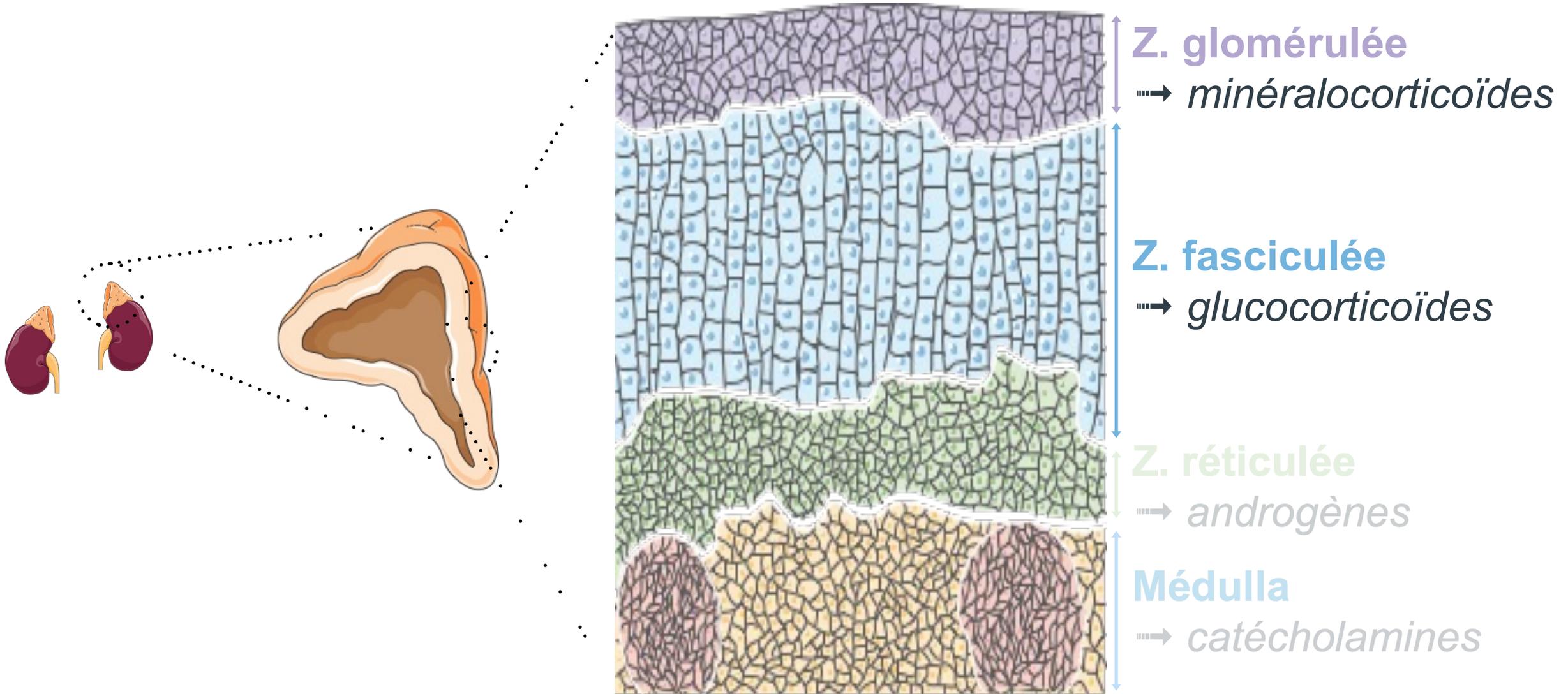
- Mesure des métanéphrines et norméтанéphrines libres **plasmaticques**
- Mesure des méтанéphrines et norméтанéphrines libres et totales sur **urine** des 24h

⚠ **Nombreuses interactions avec des médicaments** ⚠
 antidépresseurs tricycliques, IMAO, antipsychotiques, caféine, **paracétamol**, amoxicilline...

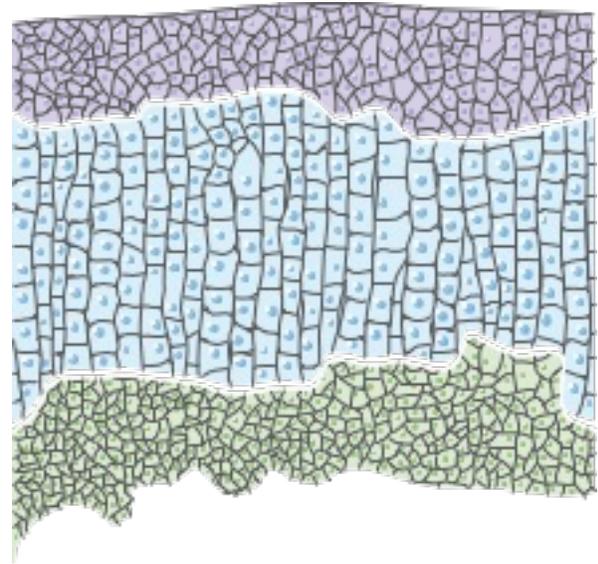
- Mesure par colorimétrie, immuno-assay, LC-MS/MS...



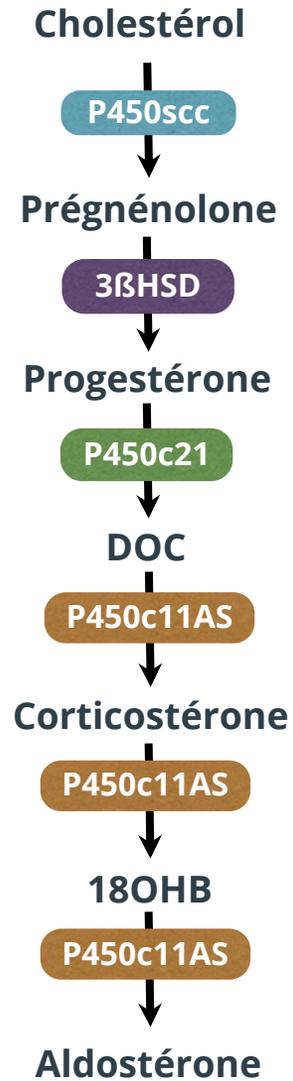
Rappel : zonation histologique et fonctionnelle de la glande surrénale



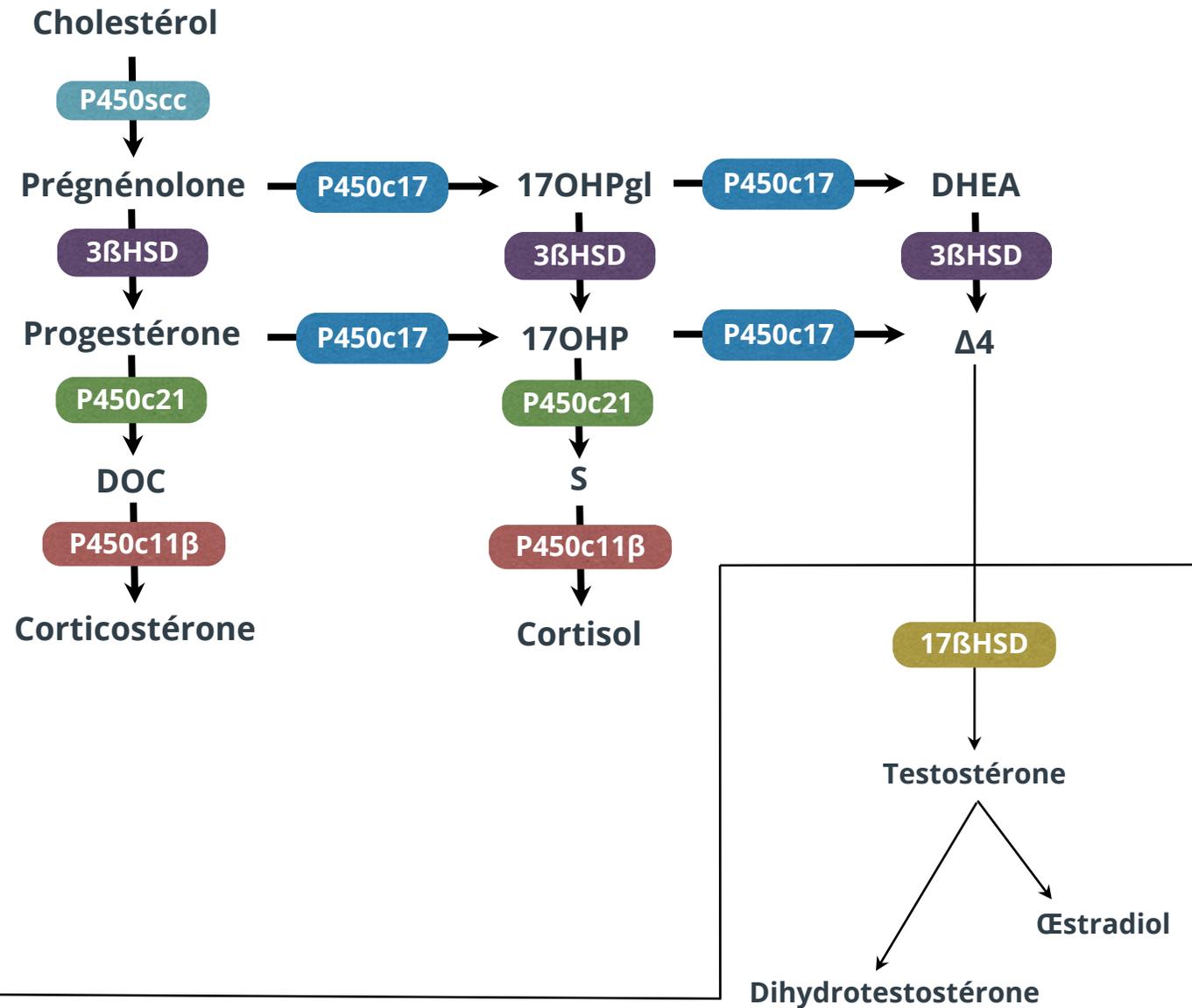
Rappels : corticostéroïdogénèse



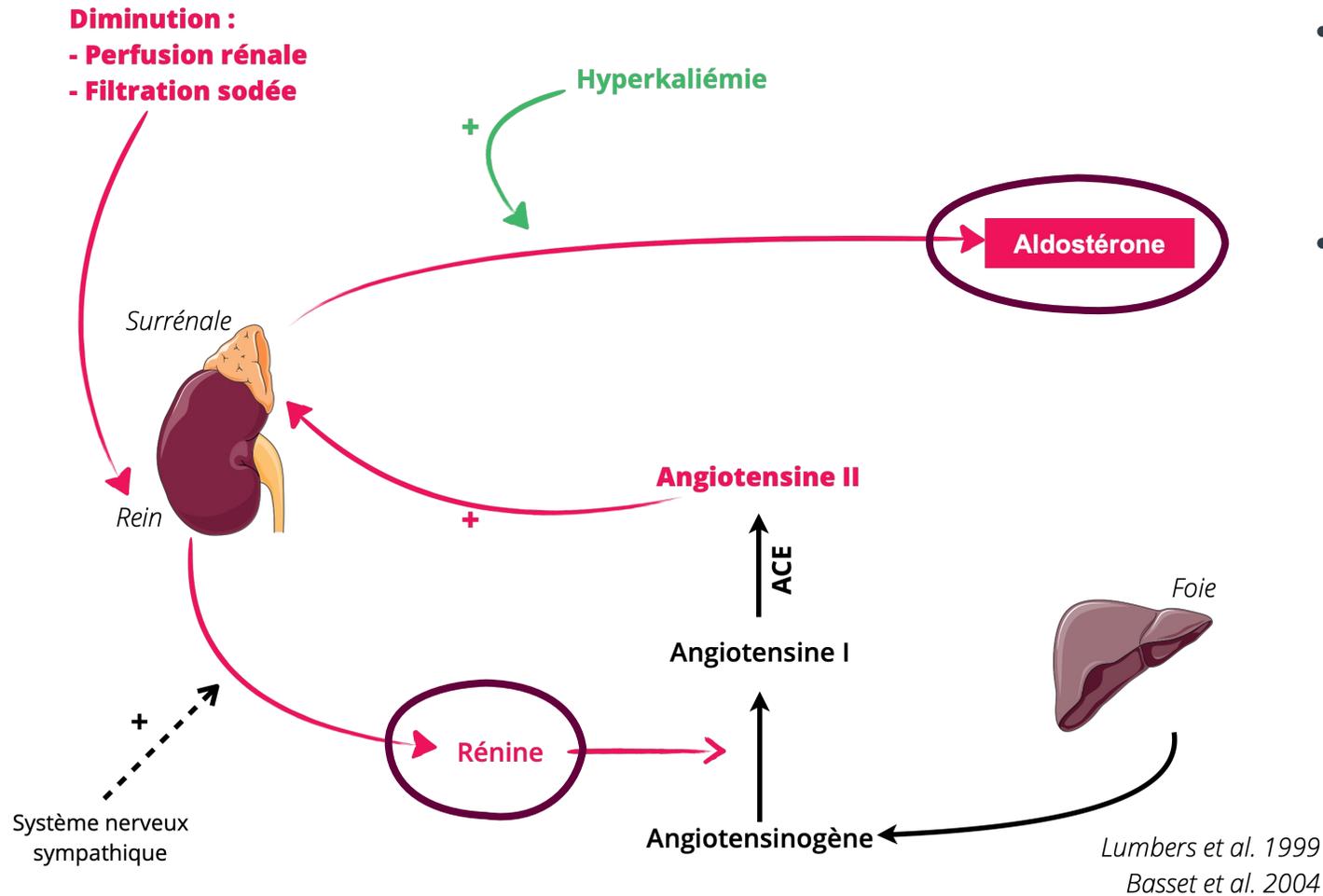
Zone glomérulée



Zones fasciculée et réticulée



Exploration minéralocorticoïde : le SRAA



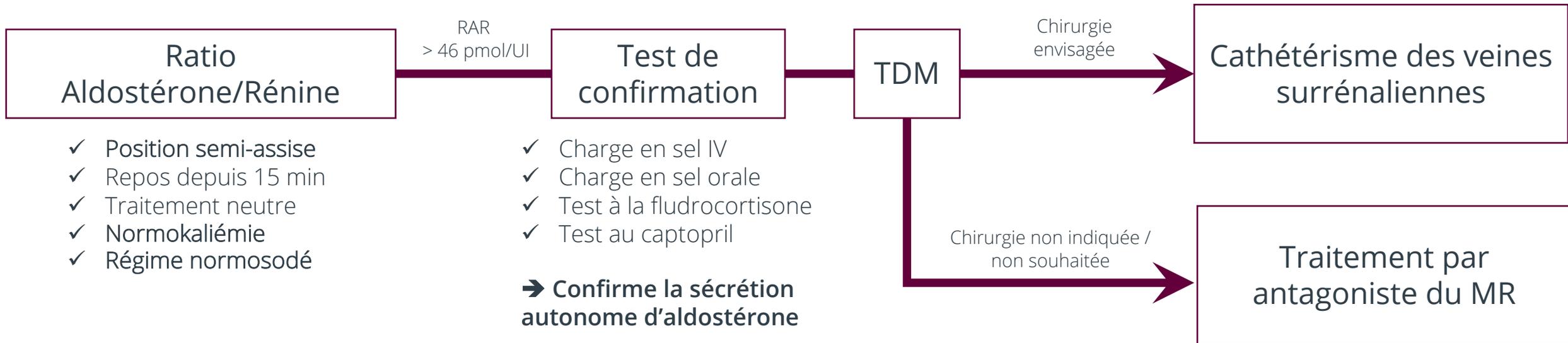
- L'exploration repose sur la mesure concomitante de **l'aldostérone** et de la **rénine dans le sang** (et de la kaliémie)
- Physiologiquement : si aldostérone augmentée, elle doit l'être secondairement à une augmentation de la production de rénine (hypovolémie, diminution des apports sodés ou augmentation des pertes sodées)
→ **hyperaldostéronisme secondaire**

L'interprétation de l'aldostérone ne peut se faire sans la rénine : on réfléchit en valeur adaptée ou inadaptée

Le SRAA est influencé par : la position (clinostatisme, orthostatisme), les apports en sel, la kaliémie, certains médicaments



- Première cause d'hypertension endocrine : 5 à 10% des hypertensions
- Production autonome et non régulée d'aldostérone, **unilatérale ou bilatérale**
- Y penser devant : **HTA < 40 ans, HTA avec hypokaliémie, HTA résistante**, HTA avec incidentalome
- **Diagnostic uniquement rétrospectif : guérison 6 mois après chirurgie**
- Dépistage complexe : l'**exploration** du SRAA doit être **standardisée**



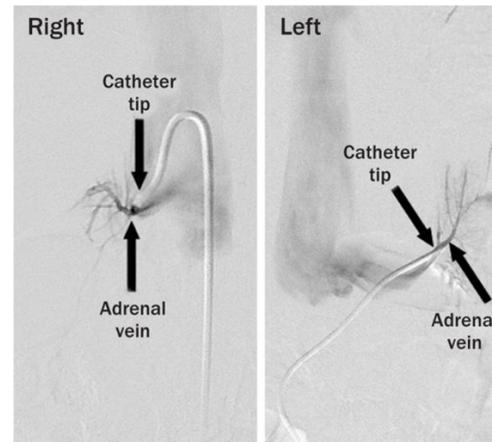
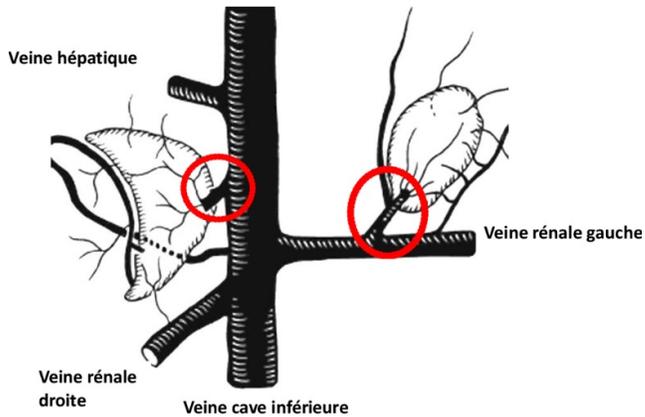


Chirurgie envisagée

Cathétérisme des veines surrénaliennes

Sécrétion latéralisée

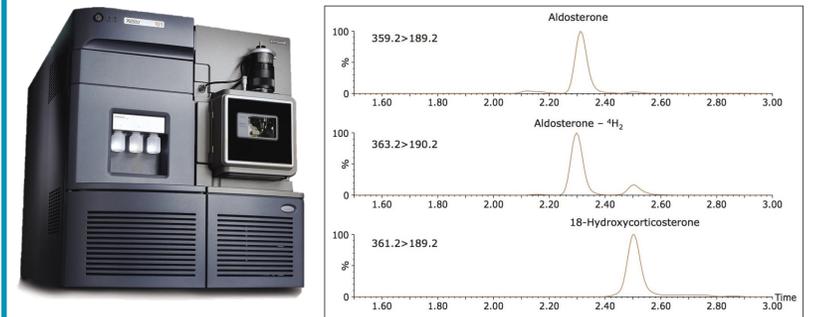
Surrénalectomie



Un soupçon de technique

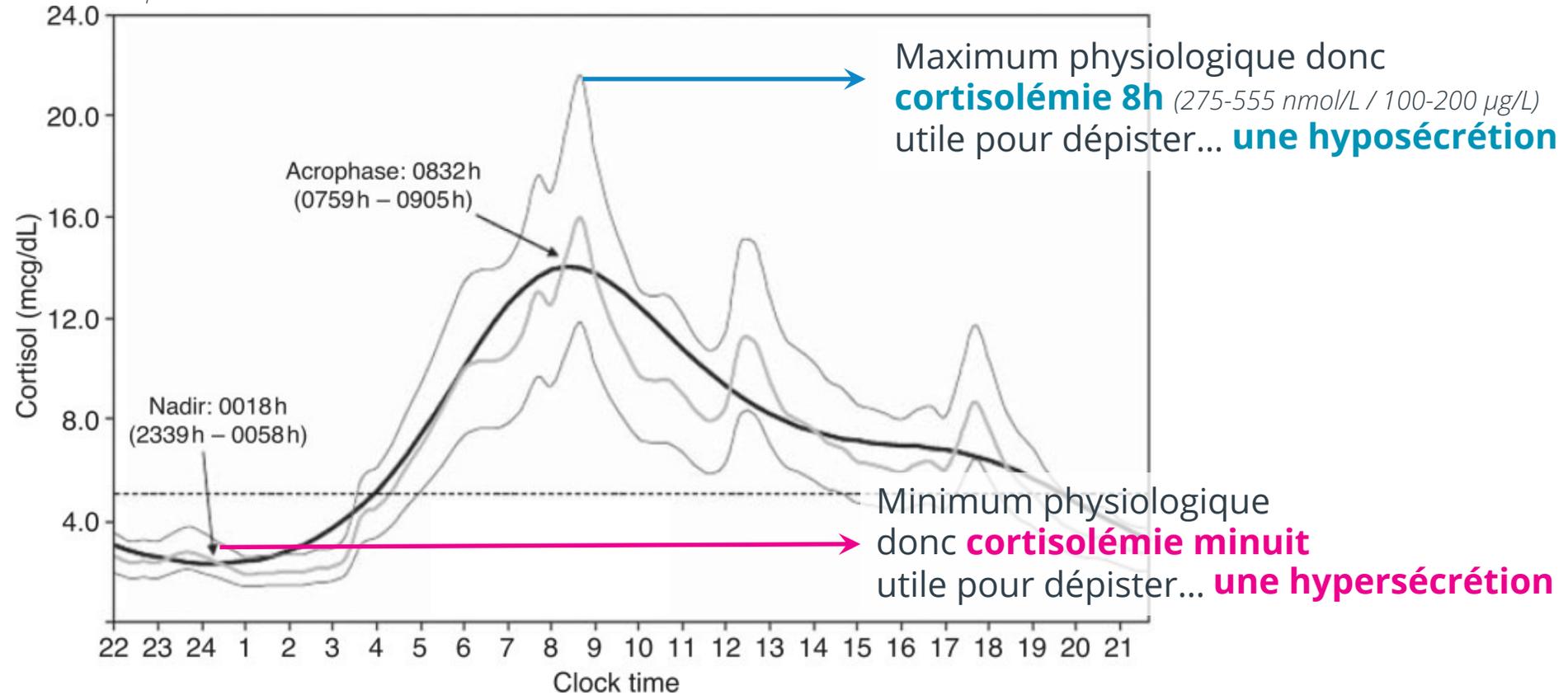
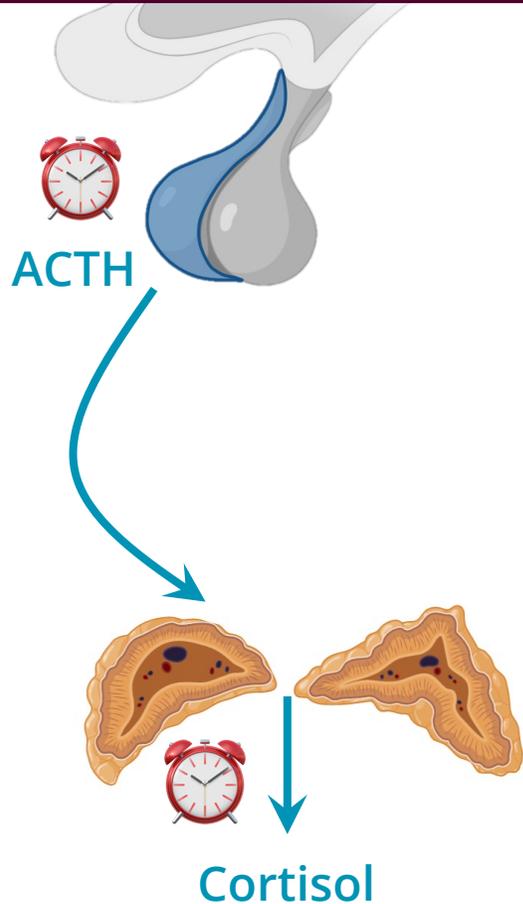
- Mesure de la rénine par immuno-assay
- Mesure de l'aldostérone historiquement par radio-immunologie mais remplacée depuis 10 ans par la **LC-MS/MS** (*chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem*)

- Mesure de l'aldostérone et de l'aldostérone dans chaque veine surrénalienne
- Vérification des bons positionnements des cathéters (le cortisol surrénalien est 2x plus élevé que le périphérique)
- **Comparaison des ratio ALDO/CORT**
- Un ratio 4x supérieur d'un côté par rapport à l'autre signe la latéralisation et indique la surrénalectomie



Exploration glucocorticoïde : et pourtant, il cycle !

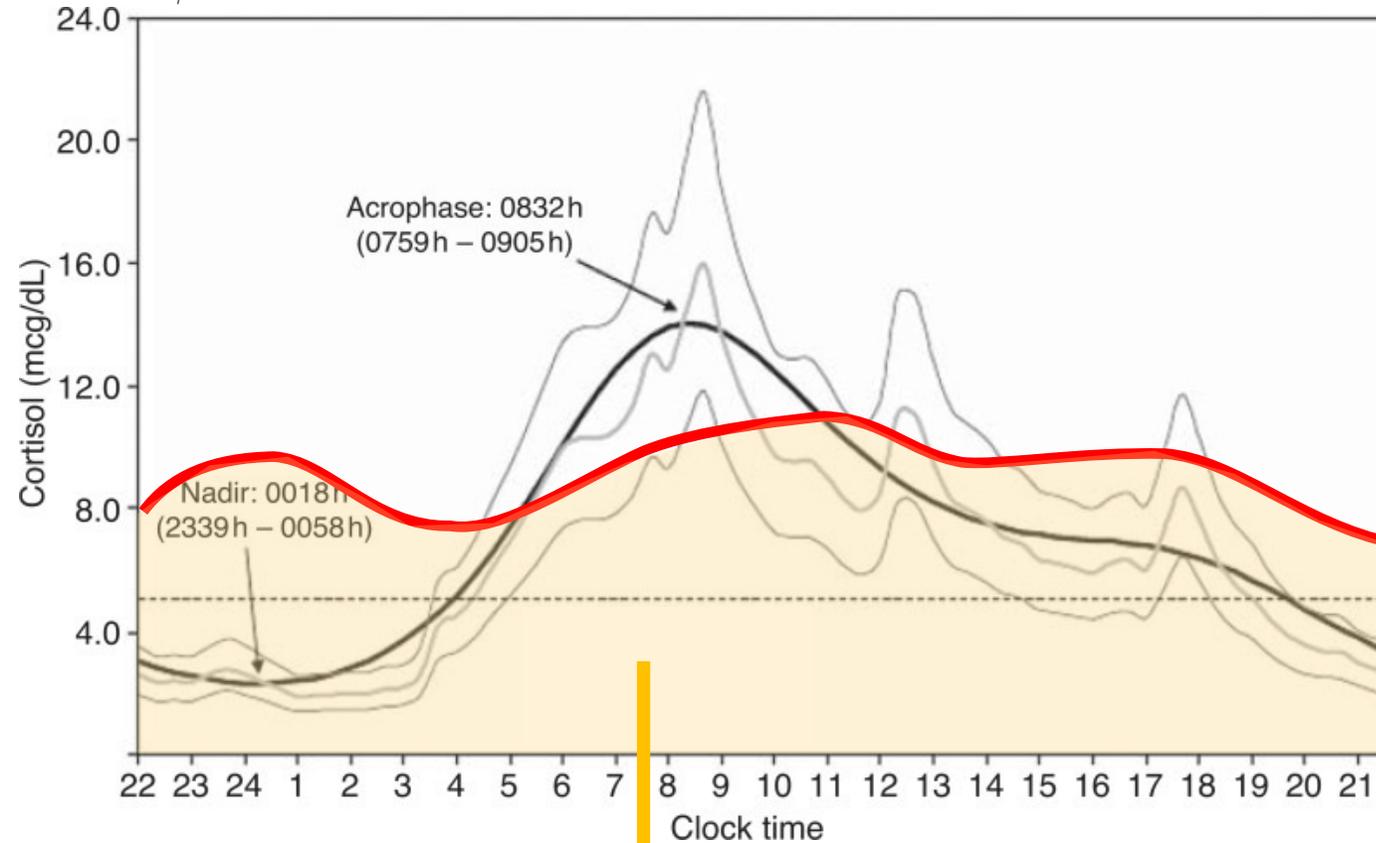
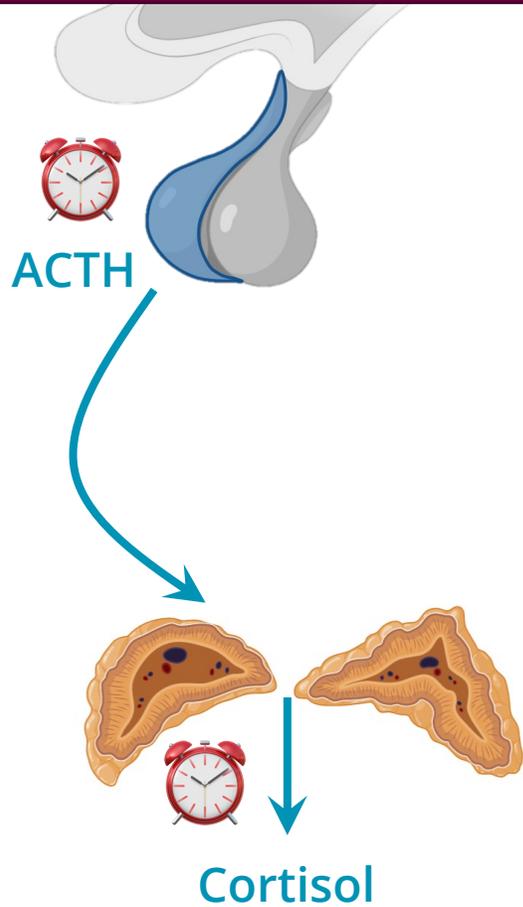
D'après Chan et al. Ther Adv Endocrinol Metab 2010



- Activité **hyperglycémiant**e (activation néoglucogénèse et glycogénolyse)
- Catabolisme protidique
- Modification de la **répartition des graisses**
- **Immunsuppression**
- Déminéralisation osseuse
- Activité **minéralocorticoïde** à forte dose

Exploration glucocorticoïde : et pourtant, il cycle !

D'après Chan et al. Ther Adv Endocrinol Metab 2010



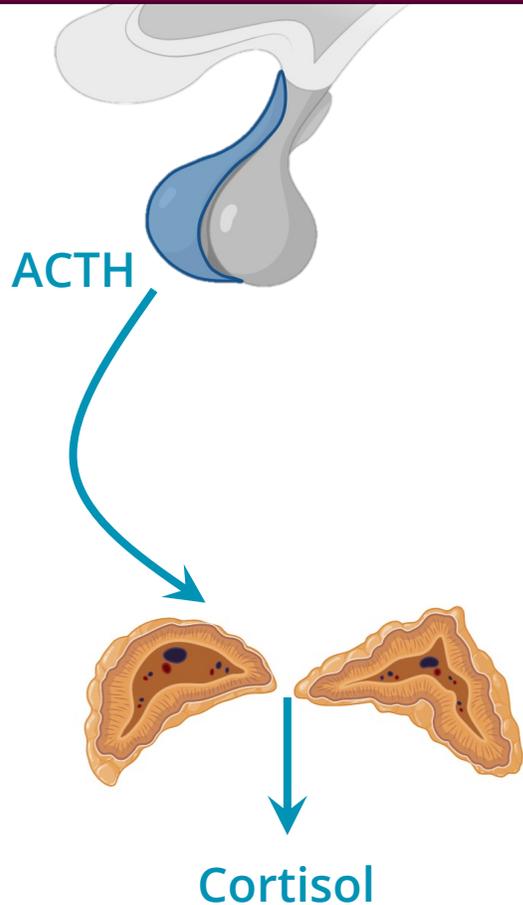
- Activité **hyperglycémiant**e (activation néoglucogénèse et glycogénolyse)
- Catabolisme protidique
- Modification de la **répartition des graisses**
- **Immunsuppression**
- Déminéralisation osseuse
- Activité **minéralocorticoïde** à forte dose



Cortisolurie des 24h (80-270 nmol / 30-100 µg) :

Reflet de la sécrétion de cortisol sur l'ensemble du nyctémère (cortisol **libre**)

Hypercorticismes : diagnostic biologique (1/4)



- Clinique
- **Exploration biologique non hormonale :**
 - Glycémie ↑, ionogramme (K⁺ ↓, urée ↑), hyperlipidémie mixte, alcalose métabolique
- **Exploration biologique hormonale statique :**
 - Cortisolémie 8h mais **surtout minuit**
 - Le cortisol plasmatique est le cortisol total (lié aux P transport + libre) :
Influencé par la prise de pilule contraceptive
Influencé par le stress, le jeûne, la grossesse...
→ Dosage possible de la Cortisol Binding Protein (CBG) et de l'albumine
 - Le **cortisol salivaire** permet une mesure **à domicile à minuit** : reflet de la cortisolémie libre
 - **Cortisolurie** des 24h
- Première étape du diagnostic étiologique : **ACTH** (*mesure difficile* ⚠)

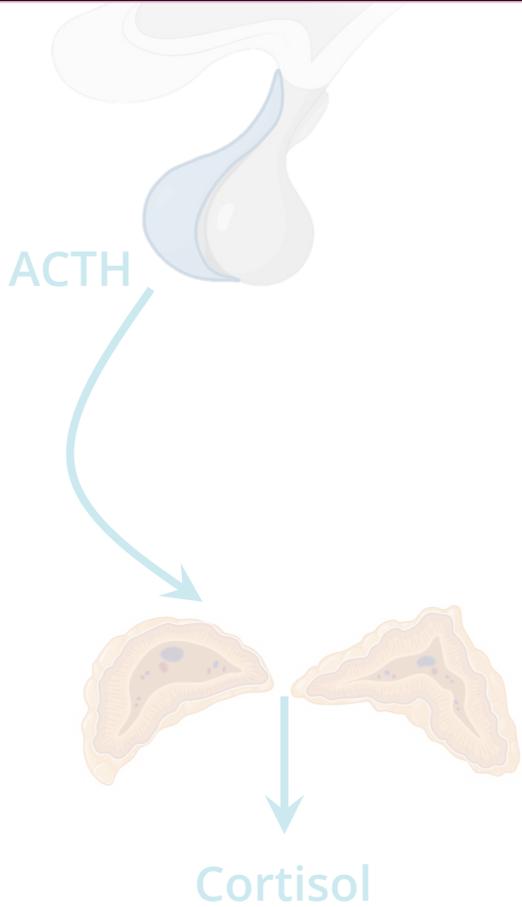
ACTH inadaptée (normale ou augmentée) :
Cushing ACTH-dépendant

Maladie de Cushing (70% des syndromes de Cushing) = **tumeur hypophysaire à ACTH**
Sécrétion ectopique d'ACTH (15% ; souvent : cancer pulmonaire) : ACTH souvent très élevée

ACTH adaptée (diminuée) :
Cushing ACTH-indépendant

Adénome corticosurrénalien
Carcinome corticosurrénalien
Cushing iatrogène : ACTH diminuée et cortisol diminué, seule la clinique est évocatrice

Hypercorticismes : diagnostic biologique (1/4)

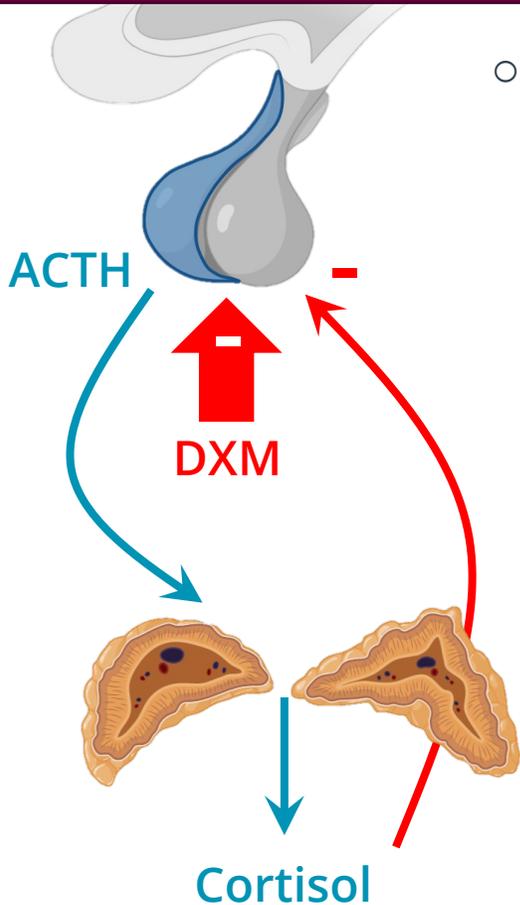


- Clinique
- **Exploration biologique non hormonale :**
 - Glycémie ↑, ionogramme (K⁺ ↓, urée ↑), hyperlipidémie mixte, alcalose métabolique
- **Exploration biologique hormonale statique :**
 - Cortisolémie 8h mais **surtout minuit**
 - Le cortisol plasmatique est le cortisol total (lié au CBG transport + libre) :
 - ↳ Influencé par la prise de pilule
 - ↳ Influencé par le stress, le jeûne, la grossesse
 - ↳ Dosage possible de la Cortisol Binding Protein (CBG) et de l'albumine
 - Le **cortisol salivaire** permet une mesure **à domicile à minuit** : reflet de la cortisolémie libre
 - **Cortisolurie** des 24h
- Première étape du diagnostic étiologique : **ACTH** (mesure difficile ⚠)

TOUJOURS INTERPRÉTER UNE ACTH AVEC LA CORTISOLÉMIE CONCOMITANTE

ACTH inadaptée (normale ou augmentée) : Cushing ACTH-dépendant	Maladie de Cushing (le plus fréquent) = tumeur hypophysaire à ACTH Sécrétion ectopique d'ACTH (souvent : cancer pulmonaire) : ACTH souvent très élevée
ACTH adaptée (diminuée) : Cushing ACTH-indépendant	Adénome corticosurrénalien Carcinome corticosurrénalien <i>Cushing iatrogène : ACTH diminuée et cortisol diminué, seule la clinique est évocatrice</i>

Hypercorticismes : diagnostic biologique (2/4)



○ Exploration biologique hormonale dynamique :

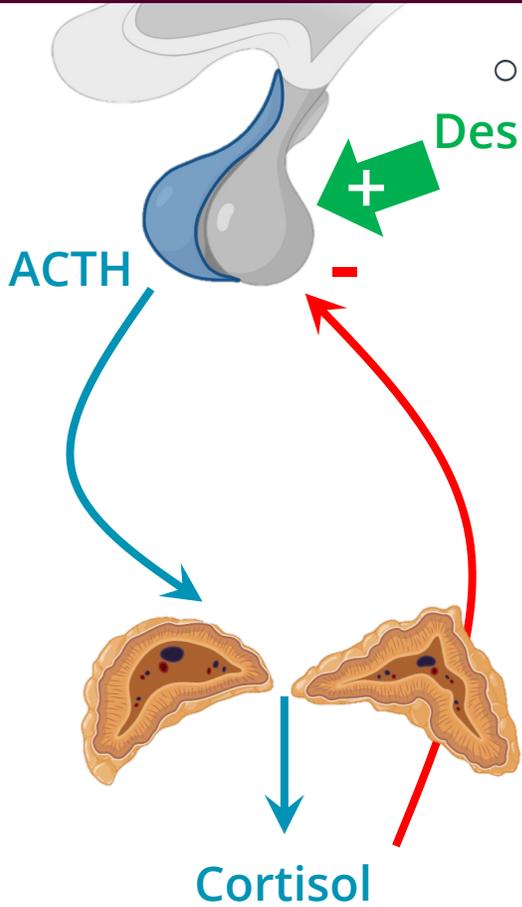
- **Tests de freination** : on cherche à explorer la fonction de rétrocontrôle

Freinage rapide à la dexaméthasone : (souvent avant mesure ACTH)

- Administration de 2cp (2x 0,5mg) de DXM à minuit puis **Cortisol 8h**
- Réponse positive (adaptée) : Cort8h < 50 nmol/L → pas d'hypercorticisme
- Réponse négative (inadaptée) : Cort8h > 60 nmol/L → **hypercorticisme confirmé**

Freinage fort à la dexaméthasone :

- Administration de 2 mg/6h, 2j puis **Cortisolurie 24h ± Cortisol 8h**
- Réponse **positive** (adaptée) : Freination de l'axe : origine hypophysaire (régulation partielle conservée dans la **maladie de Cushing**)
- Réponse **négative** (inadaptée) : Pas de freination de l'axe : **origine ectopique**



○ Exploration biologique hormonale dynamique :

Desmopressine

• Tests de stimulation :

Stimulation à la CRH et/ou Desmopressine :

- Injection CRH / Desmopressine
- Prélèvement ACTH + Cortisol : T-5, T0, T15, T30, T45, T60 minutes
- Réponse **positive** (adaptée) : ACTH ↑ et cortisol ↑ → **Maladie de Cushing** (les tumeurs hypophysaires à ACTH conservent une sensibilité aux régulateurs)
- Réponse **négative** (inadaptée) : ACTH et cortisol restent stables → **ectopique**

Test à la métopirone (voir après)



2023 : ARRÊT DE PRODUCTION CRH (ET GnRH)

- Et aussi : imagerie, cathétérisme des sinus pétreux, marqueurs tumoraux...
- Et surtout dans les formes surrenaliennes : **étude génétique**
- Retentissement endocrinien à rechercher : hypogonadisme hypogonadotrope, diminution de la sécrétion de GH



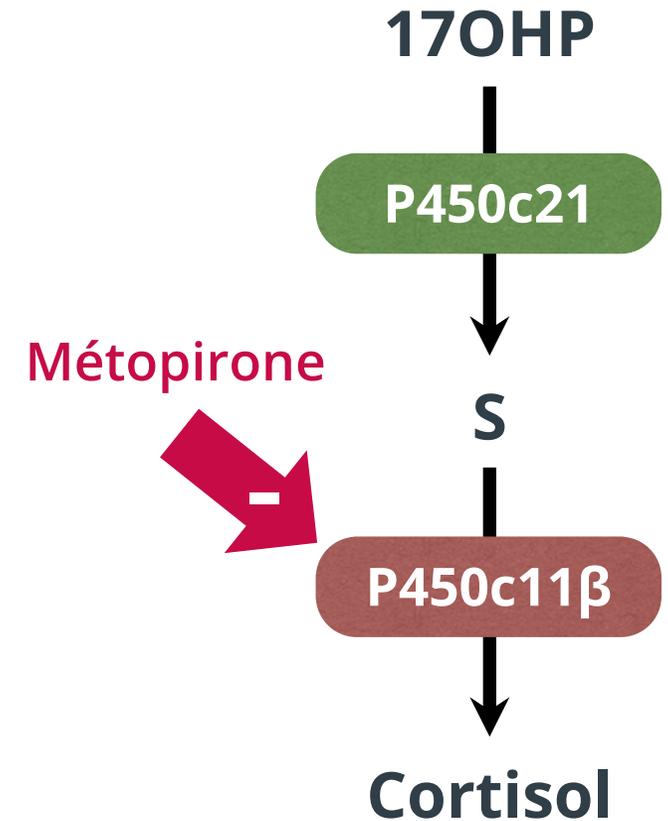
- **Exploration biologique hormonale dynamique :**

Test à la métopirone :

- J0 : mesure ACTH, cortisol et composé S (11-désoxycortisol)
- Administration à J1 - 0h de 30mg/kg de métopirone (1cp = 250mg)
- J1- 8h : mesure ACTH, cortisol et composé S

➤ Réponses possibles :

	ACTH	Composé S	Cortisol	Diagnostic
Réponse positive (adaptée)	↑↑	↑↑	↓↓↓	Axe hypophyso-surrénalien sain
Réponse positive explosive	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	Maladie de Cushing
Réponse négative	N ou ↑	N ou ↑	↓	Insuffisance hypophysaire



Insuffisance surrénalienne (1/2)

- Insuffisance primitive (maladie d'Addison) : rare, déficit corticosurrénalien complet (cortisol & aldostérone)
- Insuffisance secondaire à une tuberculose surrénale ou à une corticothérapie longue avec arrêt brutal
- Déficit enzymatique de la stéroïdogenèse : **hyperplasie congénitale des surrénales** (voir après)
- **Insuffisance surrénalienne aiguë = 🚑 Urgence absolue 🚑**
 - Décompensation d'une insuffisance surrénalienne chronique connue (rupture de traitement, infection, stress majeur) ou crise inaugurale
 - Diagnostic **clinique** mais signes peu spécifiques : asthénie (coma), troubles digestifs, déshydratation, hypotension jusqu'au choc hypovolémique
 - **Biologie** : hypoNa, hyperK, insuf. rénale fonctionnelle.
 - Si l'insuffisance surrénalienne n'est pas connue : **cortisol 8h et ACTH concomitante.**

 **Carte de soins et d'urgence**
INSUFFISANCE SURRENALE
(This patient has ADRENAL INSUFFICIENCY) 

Titulaire de la carte: _____
Adresse: _____
Téléphone: __/__/__/__ __/__/__/__

Personne à prévenir en cas d'Urgence: _____
Téléphone: __/__/__/__

Médecin traitant: _____
Endocrinologue: _____

TRAITEMENT(S): _____ **Cause:** _____

Carte réalisée par l'endocrinologue référent avec l'accord du patient
Carte à garder toujours sur soi en collaboration avec 

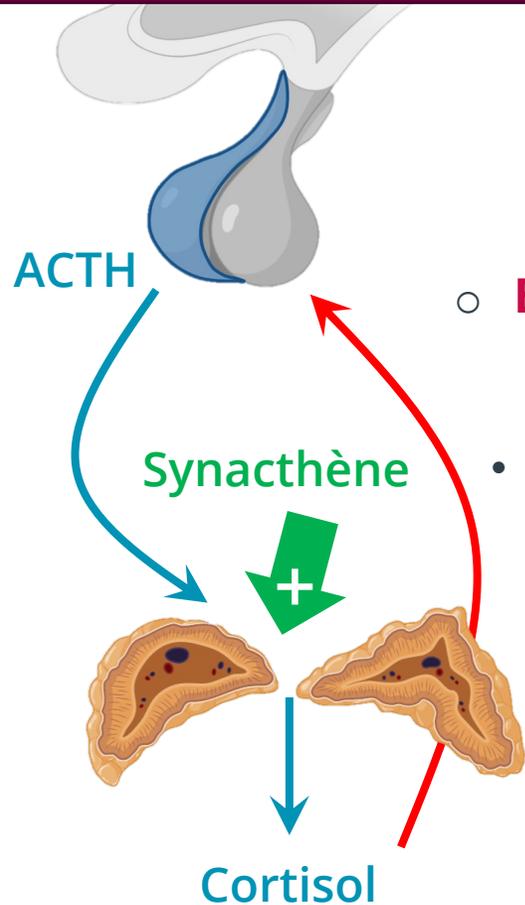
  **Attention, ce patient est porteur d'insuffisance surrénale. En cas de troubles de la conscience ou d'accident, l'amener aux URGENCES et le signaler au médecin.**

NE JAMAIS arrêter l'HYDROCORTISONE.

Règles d'OR:

- 1- Ne jamais arrêter le traitement par hydrocortisone.
- 2- **Doubler, voire tripler la dose** d'hydrocortisone en cas d'**infection** (fièvre, diarrhée, vomissements...) ou en cas d'**intervention chirurgicale**. Si chirurgie programmée, signaler la prise d'hydrocortisone à l'anesthésiste: il devra alors envisager un relais par héli-succinate d'hydrocortisone IV.
- 3- Manger **normalement salé** et éviter l'automédication.
- 4- Connaître les signes d'**ALERTE** de l'**insuffisance surrénale aiguë**: nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue inexplicable, hypotension... Augmenter alors la dose d'hydrocortisone et consulter le médecin. Apprendre ces signes de décompensation aiguë à l'**entourage**.
- 5- En cas de **vomissements** et/ou prise des comprimés impossible, **consulter immédiatement son médecin** pour l'injection d'**héli-succinate d'hydrocortisone** IM ou IV (**enfants: 2 mg/kg, adultes: 1 ampoule de 100 mg**), ou aller aux URGENCES le cas échéant.

Présentez cette carte à tous les médecins vous prenant en charge 



- **Exploration biologique hormonale dynamique :**

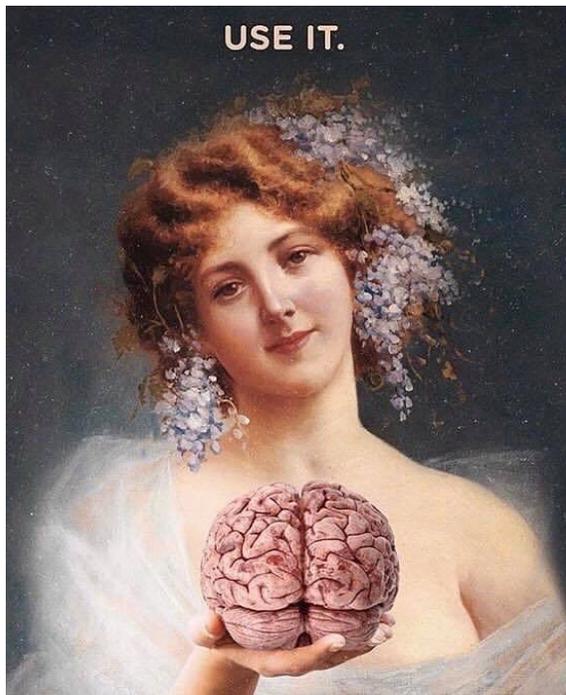
- **Tests de stimulation :**

- Stimulation au synacthène :

- Prélèvement T0 : cortisol
 - **Injection de synacthène** (ACTH de synthèse) (1 ampoule de 0,25mg)
 - Prélèvement T60 min : cortisol
 - Réponse **positive** (adaptée) : cortisol > 500 nmol/L → pas d'insuffisance surrénalienne
 - Réponse **négative** (inadaptée) : cortisol < 500 nmol/L → insuffisance surrénalienne

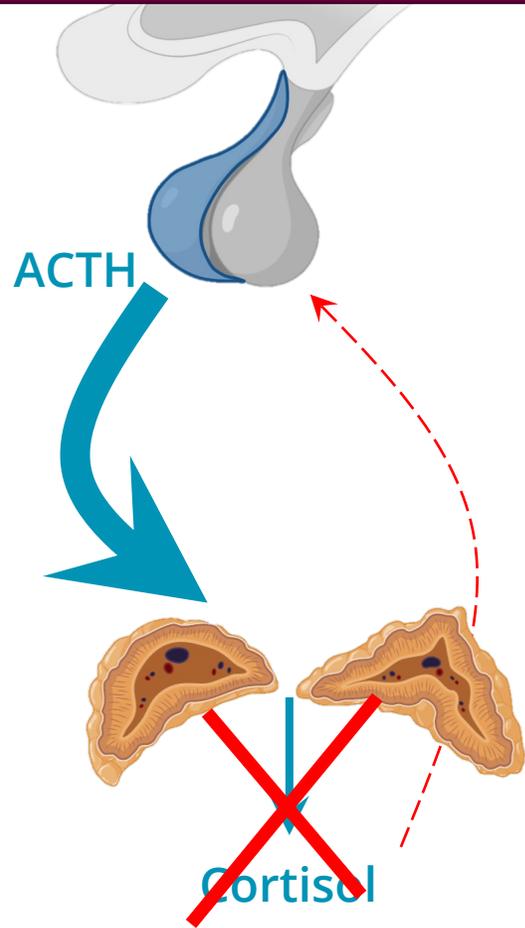
Exploration des corticosurrénales : résumé

	Analyse	Indication	
Statique	Cortisol 8h (\pm ACTH)	Dépistage des insuffisance surrénaliennes (\pm hypersécrétions)	
	Cortisol 0h (\pm ACTH)	Dépistage des hypersécrétions	
	Cortisolurie des 24h		
	Cortisol salivaire		
Dynamique	Freinage rapide DXM	Diagnostic des hypercorticismes	Interprétation
	Freinage fort DXM	Diagnostic différentiel maladie de Cushing / sécrétion ectopique d'ACTH	Positif : cortisol 8h < 50nM
			Négatif : cortisol 8h > 60nM → Syndrome de Cushing
	Stimulation CRH et/ou Desmopressine		Positif : freination → Maladie de Cushing
			Négatif : pas de freination → Sécrétion ectopique
	Test métopirone (inhibition synthèse de cortisol)	Diagnostic maladie de Cushing	Positif : ACTH et cortisol \uparrow → Maladie de Cushing
	Test au synacthène	Diagnostic d'insuffisance surrénalienne	Négatif : ACTH et cortisol stables → Sécrétion ectopique
Réponse explosive (cortisol et ACTH $\uparrow\uparrow\uparrow$) → Maladie de Cushing			
		Positif : cortisol > 500 nM 1h après injection	
		Négatif : cortisol < 500 nM 1h après injection → Insuffisance surrénalienne	



- **Exploration du SRAA** : paramètres influençant l'interprétation
- **Hyperaldostéronisme primaire** : par où commencer ?
- **Interpréter un cortisol et une ACTH**
- **Place et intérêt de la cortisolurie des 24h**
- **Tests de freinage à la dexaméthasone et interprétations**
- **Test de stimulation au synacthène et interprétation**

Et son orthographe...

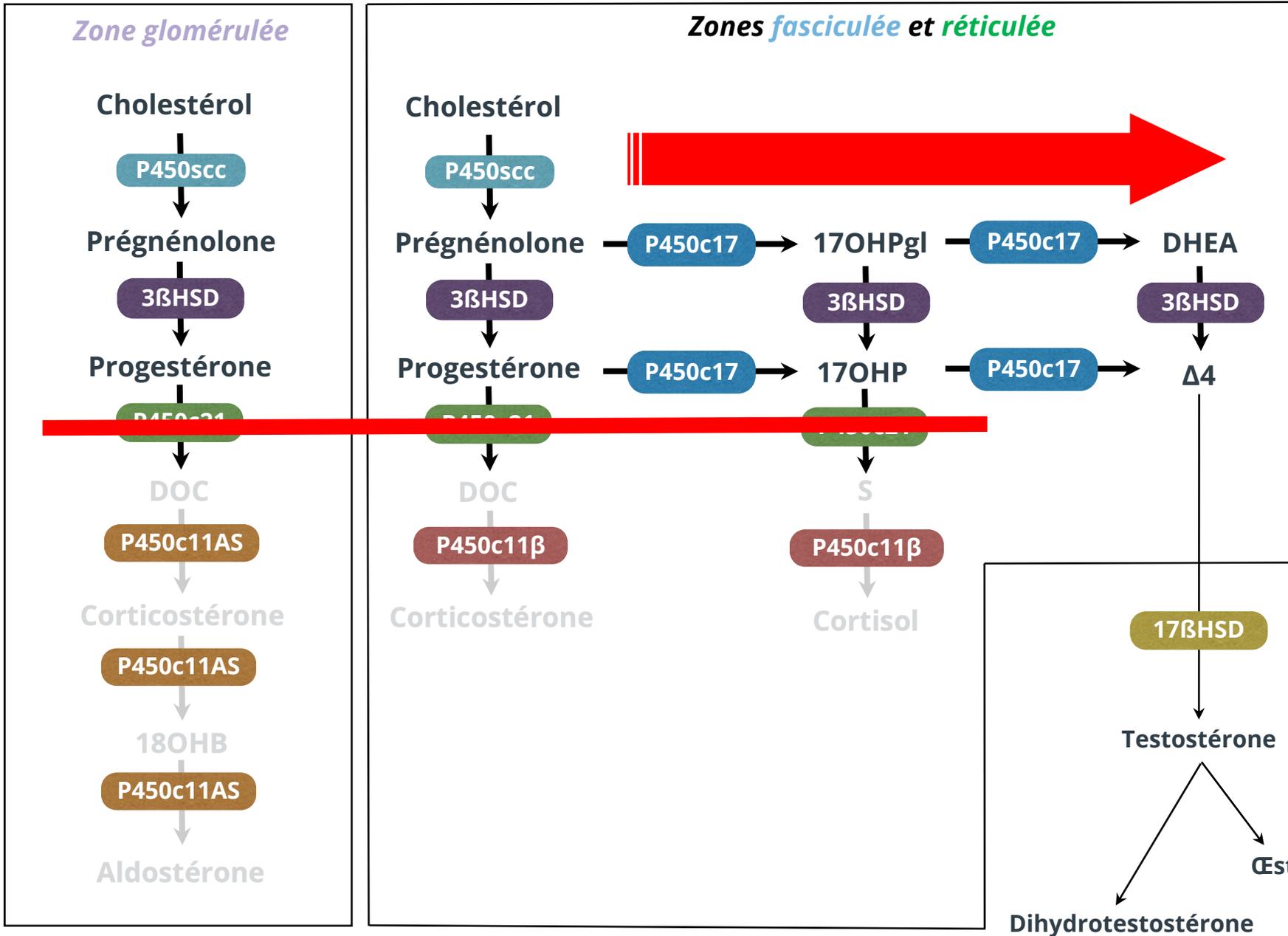


- Déficit enzymatique pouvant toucher n'importe quelle enzyme de la stéroïdogénèse
- En résulte une sécrétion stéroïdienne altérée ou nulle
- Suppression du rétrocontrôle → ACTH ↑ → hyperplasie

- Le plus fréquent (90% des HCS) : **déficit en 21-hydroxylase** (*P450c21*, gène *CYP21A2*) :
 - **Forme classique** (1 naissance sur 18 000) :
 - 75% : **syndrome de perte en sel** (ni aldostérone ni cortisol)
 - 25% : **forme virilisante pure**
 - Formes non classiques

- **Clinique :**
 - Si perte en sel : hyperkaliémie, déshydratation, choc hypovolémique, décès en quelques jours
 - **Virilisation** de la petite fille → variation du développement génital

Hyperplasie congénitale des surrénales (2/2)



- Virilisation visible dès la salle de naissance chez la fille (hypertrophie clitoridienne, fusion des grandes lèvres...)
- **Invisible chez le garçon** ⚠
- Dépistage à J3 par **mesure de la 17OHP** qui s'accumule



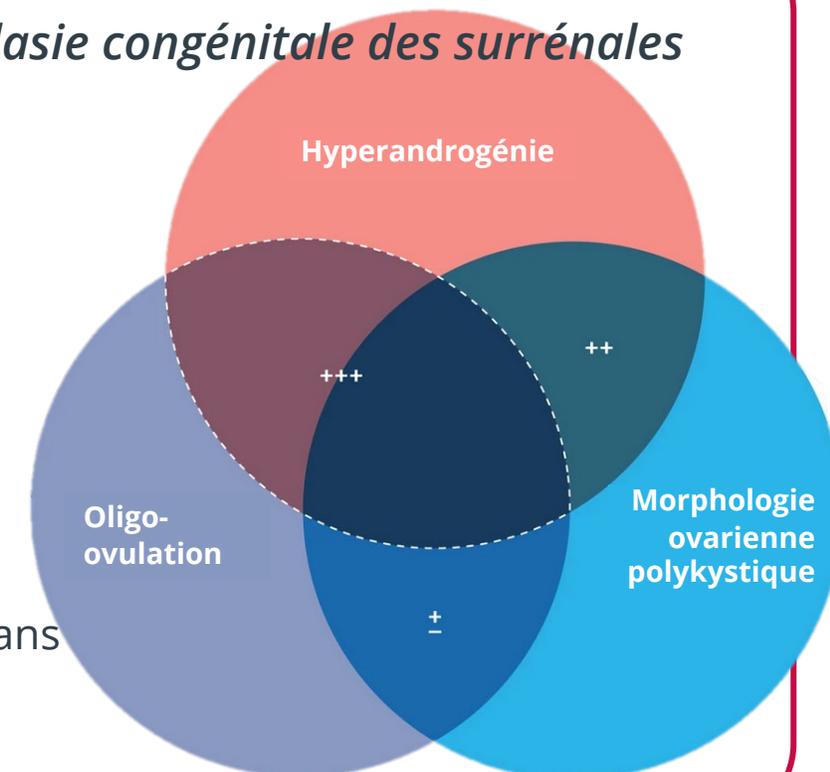


- **Indications** : ménopause, **SOPK**, hirsutisme, bilan d'infertilité, puberté précoce/tardive, **VDG**...
- Quels paramètres ?
 - Stéroïdes sexuels et précurseurs : SDHEA, $\Delta 4$ -androstènedione, progestérone, œstradiol, testostérone, dihydrotestostérone
 - Hormones gonadotropes : LH, FSH
 - Autres hormones : AMH, inhibine B...

SOPK

Différencier puberté normale, SOPK et forme non classique d'hyperplasie congénitale des surrénales

- Maladies complexes aux phénotypes variés
- SOPK : facteurs environnementaux
- SOPK clinique : hirsutisme, acné
- **Biologie** :
 - **Testostérone libre** ou **totale + SBG** (déduction de la libre)
 - Si SHDEA et $\Delta 4 \uparrow \uparrow$: tumeur surrénalienne productrice d'androgènes ?
 - AMH $\uparrow \uparrow$ (prédiction du compte folliculaire (?))
 - Troubles menstruels : FSH, LH, progestérone \rightarrow LH \uparrow et LH/FSH inversé, sans vraie cyclisation



D'après Escobar-Morreale, Nat Rev Endocrinol 2019

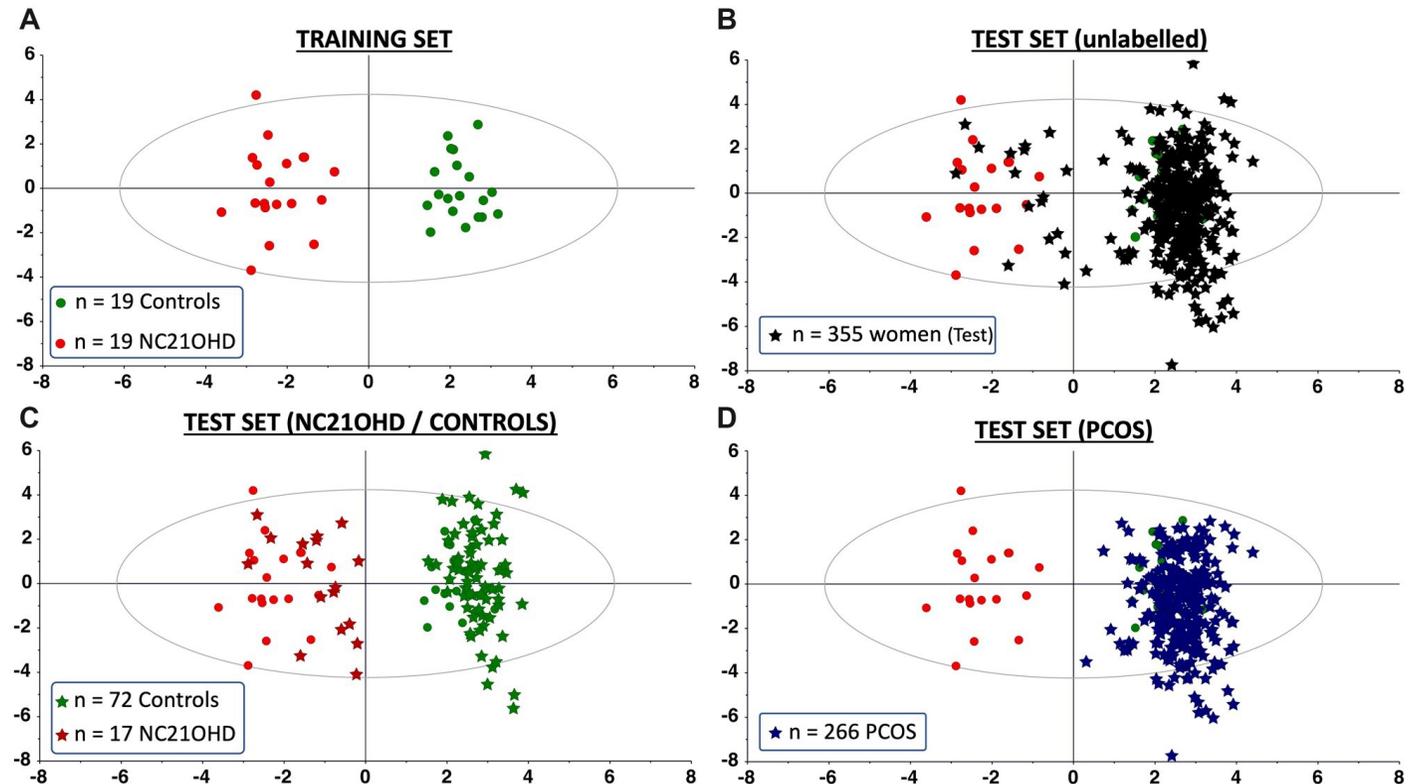


- **Indications** : ménopause, **SOPK**, hirsutisme, bilan d'infertilité, puberté précoce/tardive, **VDG**...
- Quels paramètres ?
 - Stéroïdes sexuels et précurseurs : SDHEA, Δ 4-androstènedione, progestérone, œstradiol, testostérone, dihydrotestostérone
 - Hormones gonadotropes : LH, FSH
 - Autres hormones : AMH, inhibine B...

SOPK

Différencier puberté normale, SOPK et forme non classique d'hyperplasie congénitale des surrénales

- Différenciation HCS non classique / SOPK → **LC-MS/MS**
- **Exploration du stéroïdome plasmatique**



Variations du développement génital : exploration des hormones sexuelles

Les variations du développement génital désignent un **ensemble de situations** où l'anatomie des organes génitaux est inhabituelle, en lien avec une **combinaison rare des chromosomes** (chromosomes X et/ou Y), une **variation dans le développement des testicules ou des ovaires**, dans la sécrétion et/ou dans l'action **des hormones sexuelles**.

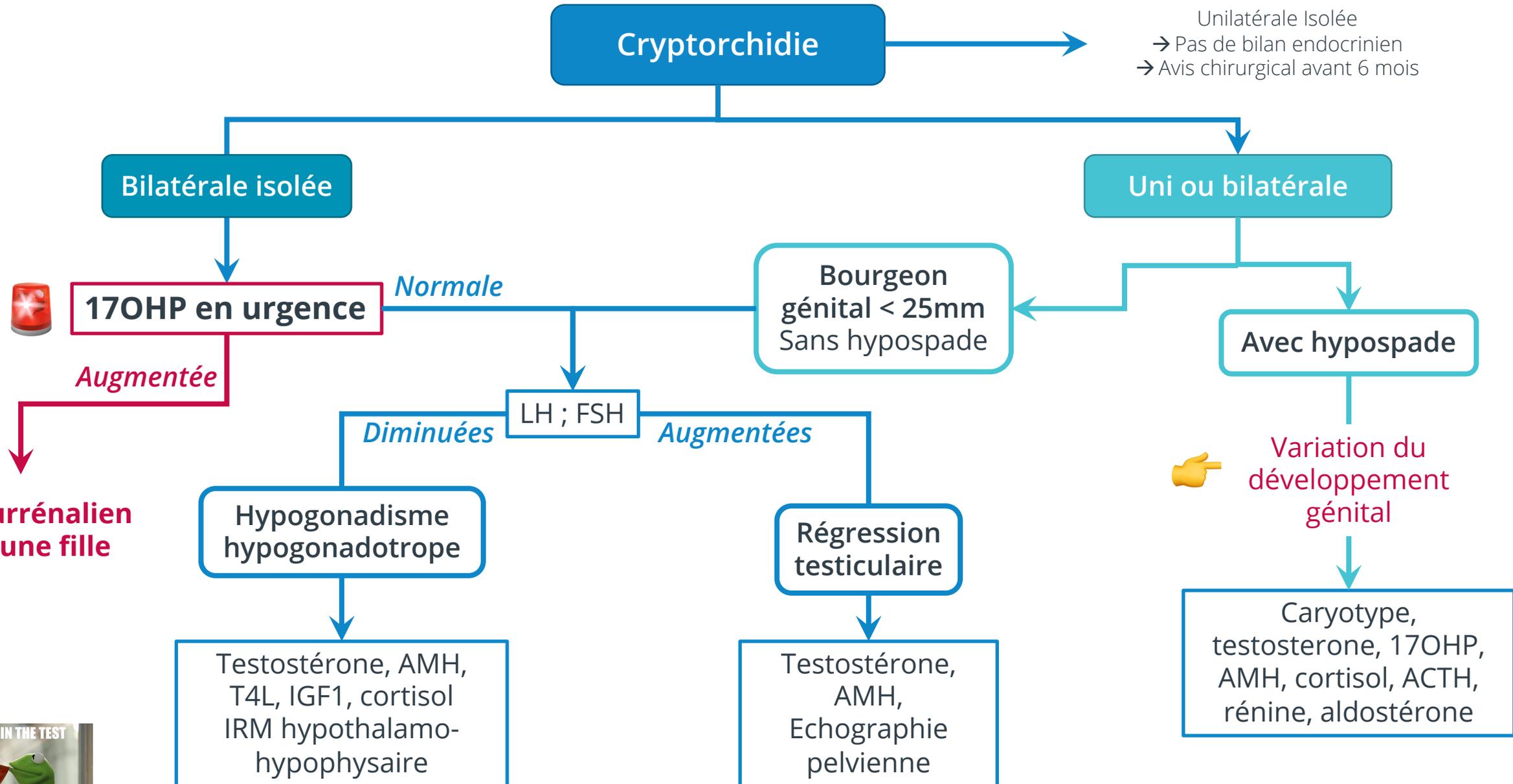
→ N'engage pas l'identité sexuelle future et exclut la notion de maladie

- Approche pluridisciplinaire en anténatal, périnatale ou pubertaire
- Rôle **essentiel** de la clinique en salle de naissance : palpation des gonades ++
- Origine surrénalienne (hyperplasie et déviation de la synthèse vers les androgènes) : 17OHP ↑↑

- Rôle du caryotype : orientation diagnostique
 - 46,XY : variation du développement gonadique ; défaut de production de testostérone ; défaut d'action de la testostérone (mutation du récepteur) ; déficit de sécrétion d'AMH (régression des canaux de Müller)
 - 46,XX : variations du développement gonadique ; excès de testostérone (HCS par déficit en 21OHase)
 - Autres caryotypes...



Variations du développement génital : exploration des hormones sexuelles (2/2)



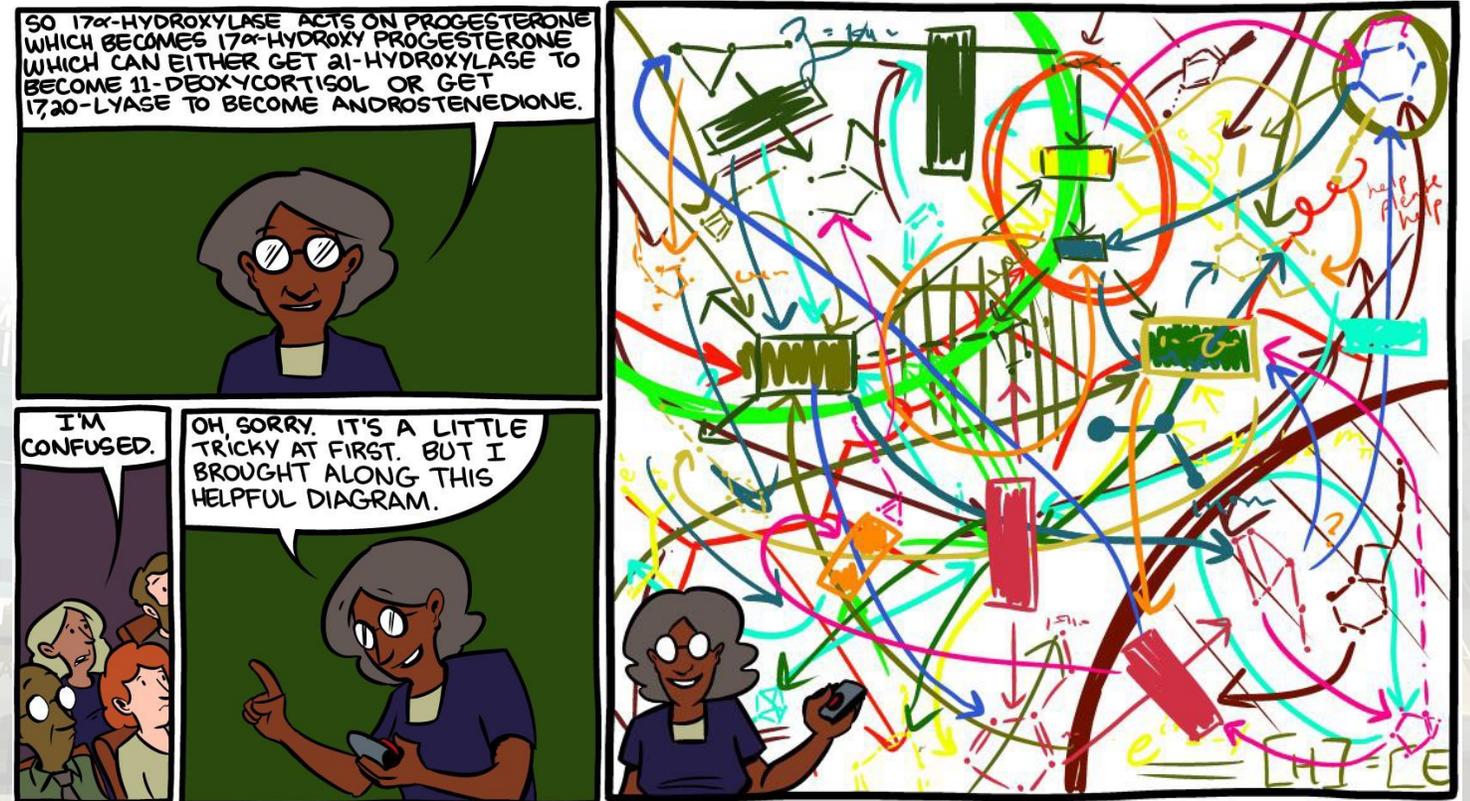
DFGSP3
UE 23A - Endocrinologie

UFR de Pharmacie - Université Paris Saclay
27 octobre 2023

Exploration biochimique des endocrinopathies

Dr Simon Travers Allard
(simon.travers@aphp.fr)
UFR de Pharmacie - Université Paris Saclay
Laboratoire de Biochimie - Hôpital européen Georges Pompidou

THIS IS WHAT IT'S LIKE TO LEARN ENDOCRINOLOGY



ANNEXE 1 : Liste des médicaments interférant avec l'exploration des méthanéphrines

Pharmacological Effects		
Medications	Mechanism of Effects on Catecholamines/Metanephrines	Potential Impact on Results
Tricyclic antidepressants Venlafaxine	Inhibition of neuronal uptake of norepinephrine	Increased norepinephrine/normetanephrine
Phenoxybenzamine	Antagonism of α -adrenoceptors	Increased norepinephrine/normetanephrine
Selective α -adrenoceptor blockers (e.g., doxazosin)	Antagonism of α -adrenoceptors	May increase norepinephrine, but minimal effects on urine/plasma metanephrines
Monoamine oxidase inhibitors	Impaired metabolism of O-methylated catecholamine metabolites	Increased urine/plasma metanephrines
Atypical antipsychotics (e.g., quetiapine, clozapine, risperidone)	Increased secretion of norepinephrine	Increased norepinephrine/normetanephrine
Stimulants (e.g., nicotine, caffeine)	Increased secretion of epinephrine/norepinephrine	Increased epinephrine/metanephrine and/or norepinephrine/normetanephrine
Sympathomimetics (e.g., amphetamine, ephedrine)	Release of vesicular monoamines, activation of adrenoreceptors	Increased catecholamines/metanephrines
Analytical Interference		
Medications	Methodology Potentially Affected	Potential Impact on Results *
Paracetamol	HPLC-ECD	Increased normetanephrine/metanephrine
Sulfasalazine	HPLC-ECD	Increased normetanephrine/metanephrine
Labetalol	HPLC-ECD	Increased normetanephrine/metanephrine
Amoxicillin	HPLC-ECD	Increased normetanephrine/metanephrine
Curry leaves	HPLC-ECD (over-recovery of internal standard)	Decreased metanephrines
Midodrine (desglymidodrine)	LC-MS/MS	Increased metanephrine and 3-methoxytyramine
3-O-methyldopa	LC-MS/MS	Increased 3-methoxytyramine

ANNEXE 2 : Liste des médicaments interférant avec le SRAA

Classe pharmacologique	Mécanisme pharmacologique	Effet(s) sur RAR
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	Inhibition de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II.	Diminution de la concentration d'aldostérone, augmentation de la concentration de rénine → RAR faussement négatif
Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II	Empêche l'action de l'angiotensine II	
Inhibiteurs de rénine	Inhibiteur direct de la rénine, bloque la cascade du SRAA en amont.	
Diurétiques, tous confondus	Natriurétique, entraînant une perte rénale d'eau par mécanisme osmotique : augmentation de la diurèse dans un premier temps, puis stimulation dans un deuxième temps du SRAA.	Elévation du taux de rénine liée à une stimulation sympathique post diminution de la volémie et augmentation de l'aldostéronémie : risque de faux négatif et/ou faux positif.
β-bloquants	Blocage des récepteurs β-adrénergiques, notamment β1-cardiaques.	Réduction de la sécrétion de rénine et d'aldostérone : risque de faux négatif