

DFGSP3 - UE 23A - Endocrinologie

UFR de Pharmacie – Université Paris Saclay
30-31 octobre 2024

Introduction à la Biologie Médicale

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



Objectifs :

- Comprendre ce qu'apporte une analyse de biologie médicale
- Comprendre le cycle de réalisation d'une analyse
 - **Nouvelles missions du pharmacien d'officine**
- *Savoir interpréter un bilan biologique pour l'examen...*

Qu'est-ce qu'une analyse biologique ?

Code de la santé publique

- **Partie législative (Articles L1110-1 à L6441-1)**
 - **Sixième partie : Etablissements et services de santé (Articles L6111-1 à L6441-1)**
 - **Livre II : Biologie médicale (Articles L6211-1 à L6242-5)**
 - **Titre Ier : Définition et principes généraux (Articles L6211-1 à L6214-3)**
 - **Chapitre Ier : Examen de biologie médicale (Articles L6211-1 à L6211-23)**

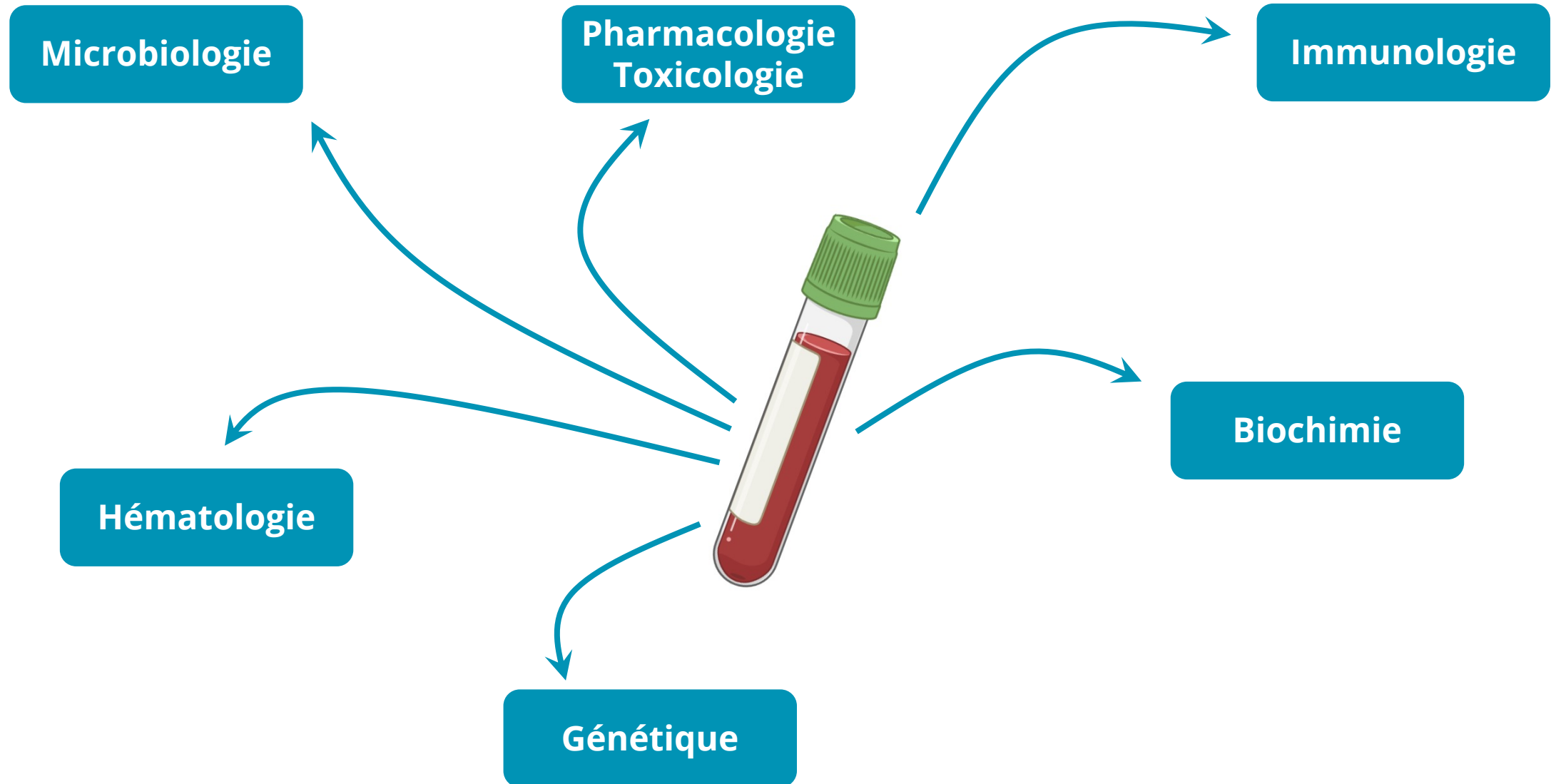
Art L.6211-1

Un examen de biologie médicale est un **acte médical** qui concourt à la **prévention**, au **dépistage**, au **diagnostic** ou à l'**évaluation du risque** de survenue d'états pathologiques, à la **décision** et à la **prise en charge thérapeutiques**, à la détermination ou au **suivi de l'état** physiologique ou physiopathologique de l'être humain (...).

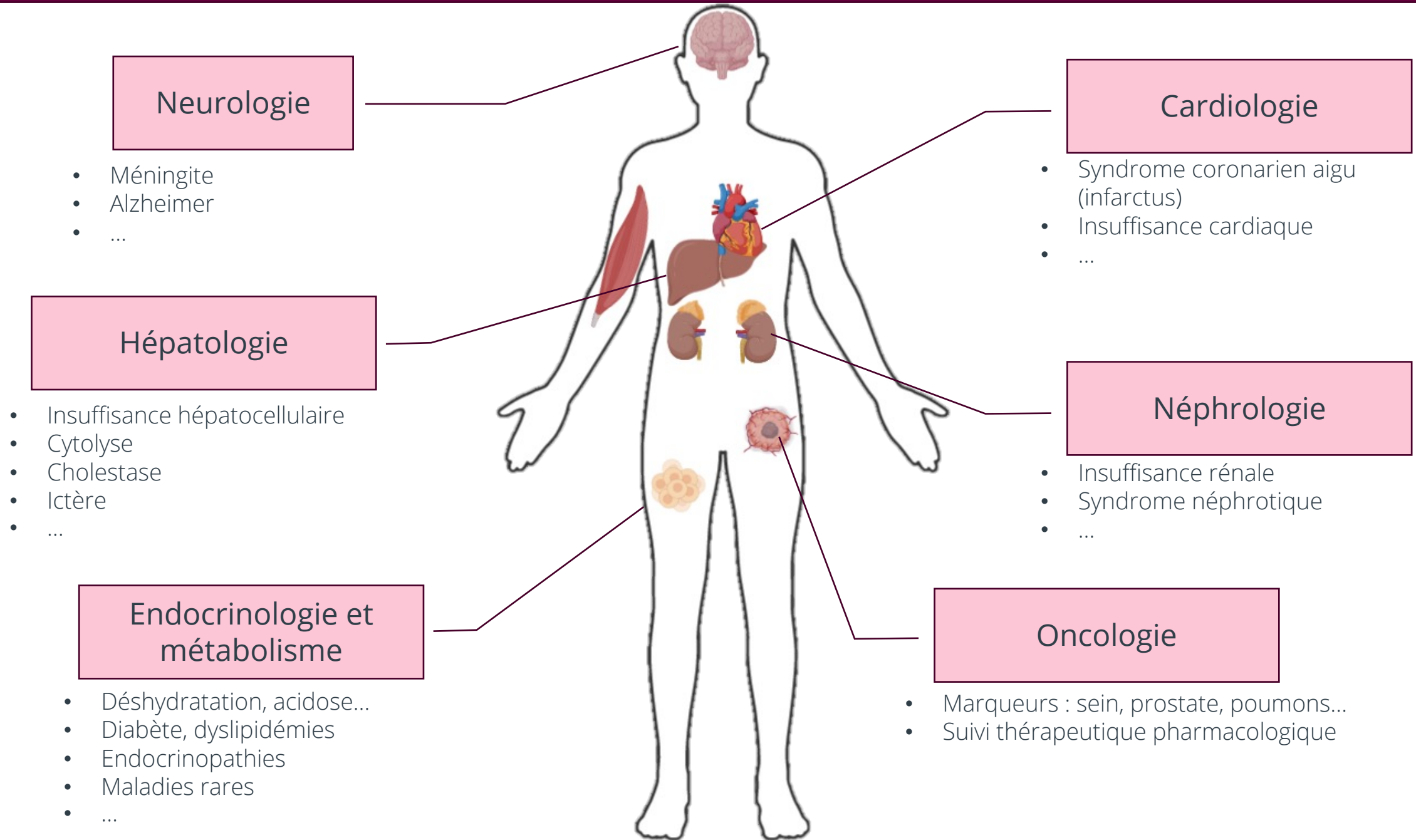
Art L.6211-7

Un examen de biologie médicale est **réalisé par un biologiste médical** ou, pour certaines phases, sous sa responsabilité.

Les disciplines de la biologie médicale



Les différents aspects de la biochimie clinique



Les différents aspects de l'hématologie biologique

Hémostase

- Maladies hémorragiques
- Thromboses
- Suivi pharmacologique

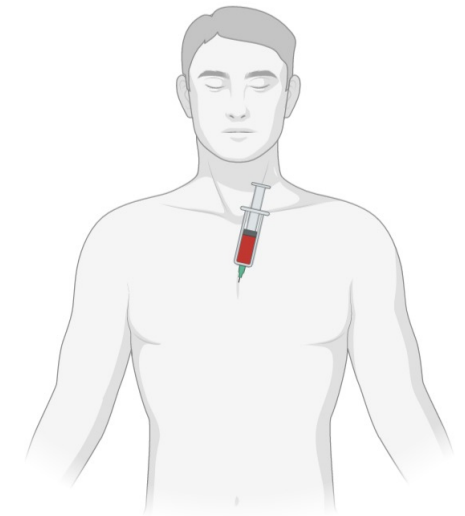
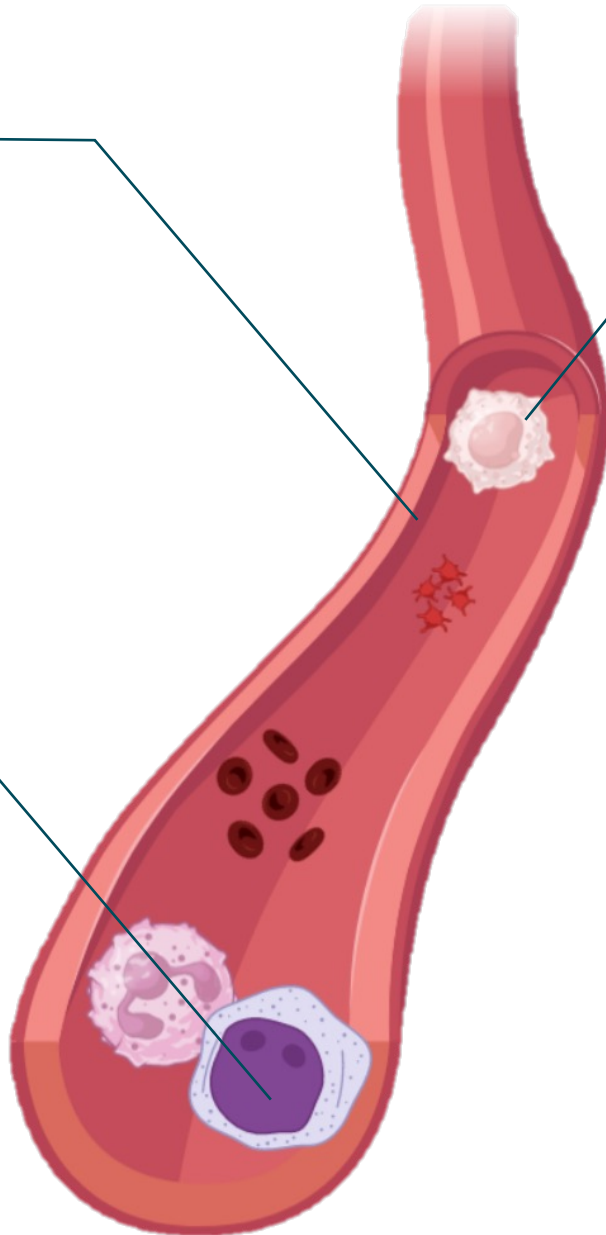
Cytologie

- Anémie
- Inflammation
- Maladies des globules rouges (érythropathies)

→ Sang ou moelle osseuse (myélogramme)

Oncologie

- Leucémies
- Myélome
- ...



Les différents aspects de la microbiologie

Virologie

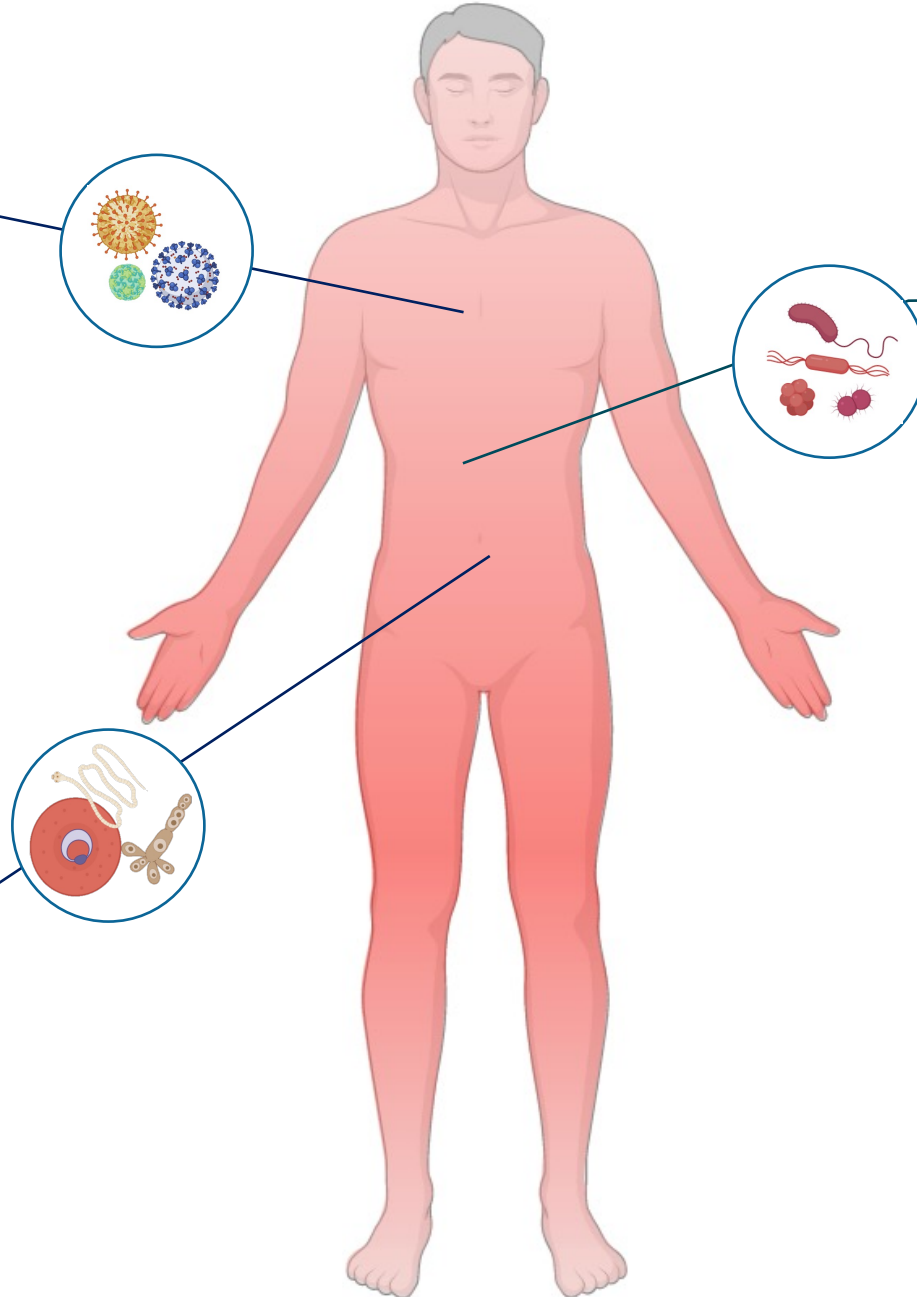
- Sérologies
- Charge virale
- TROD (AES)

Bactériologie

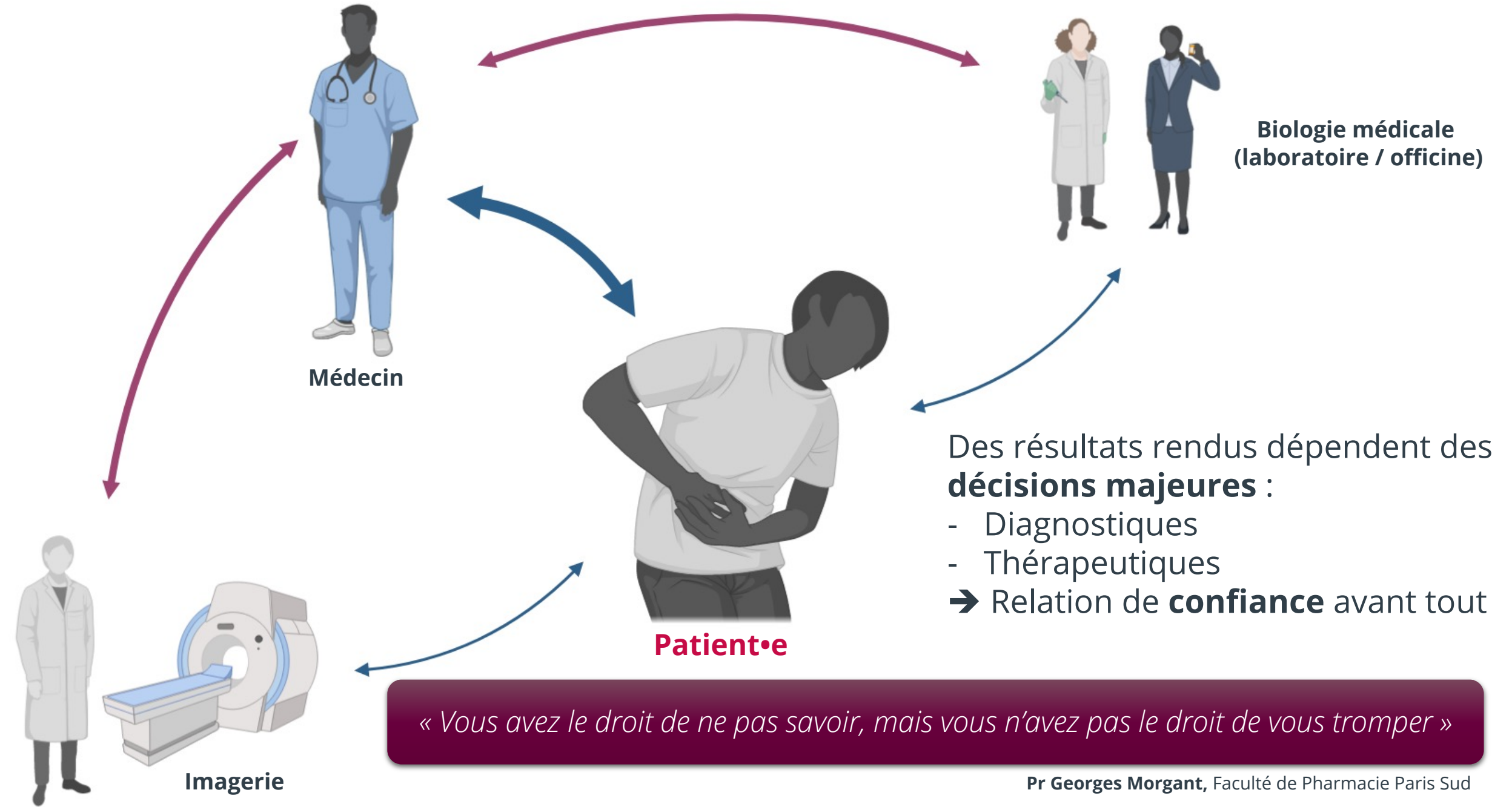
- Analyse microscopique
- Culture et identification (biochimique / spectrométrique)
- Hémocultures
- ECBU, antigénurie
- LCR, liquide d'ascite, selles, pièces chirurgicales, cathéters...
- Antibiogramme (étude phénotypique des résistances)
- Biologie moléculaire
- Sérologie bactérienne (syphilis, mycoplasme, chlamydia...)

Parasitologie

- Paludisme (diagnostic d'espèce, dépistage par biologie moléculaire, parasitémie)
- Mycoses cutanées
- Infections opportunistes (VIH)



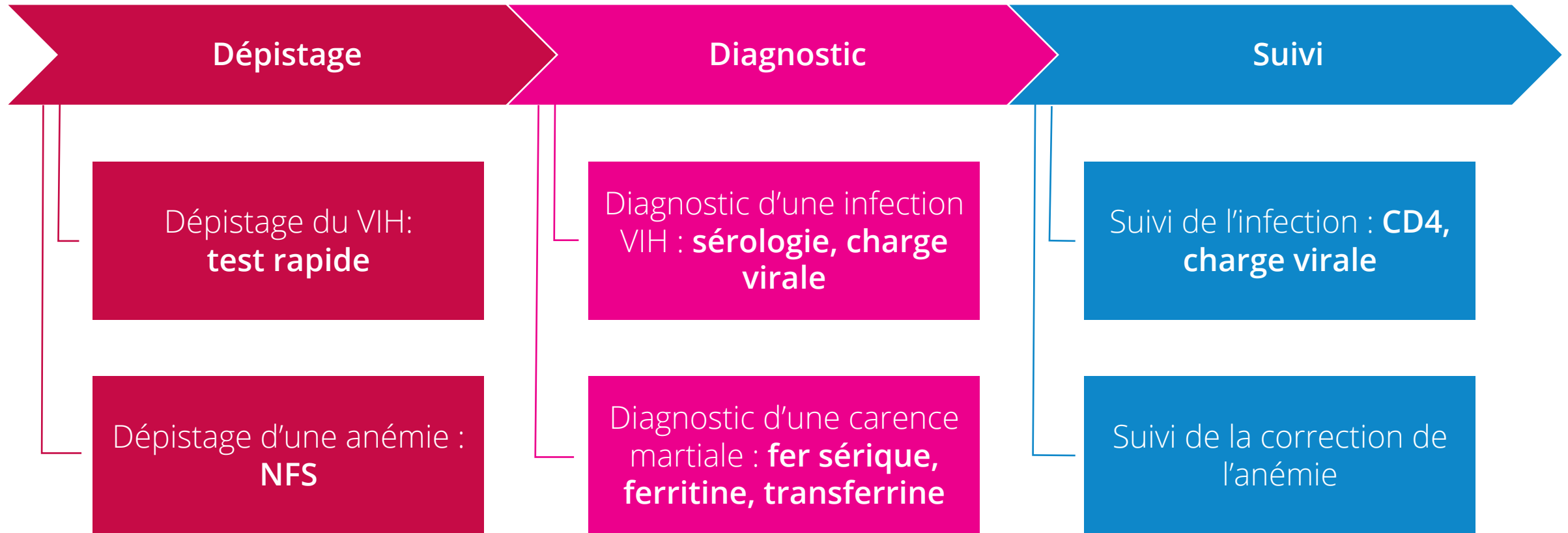
La place de la biologie dans la prise en charge globale d'un•e patient•e



À quoi sert un test biologique ?

Biomarqueur :

Élément biologique mesurable dans une matrice donnée, lié à un processus physiologique ou pathologique

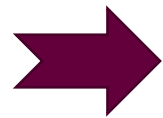


Dépistage

Diagnostic

Suivi

Dépistage : Détection dans une **population apparemment saine** des individus présentant un **risque élevé** de contracter une maladie ou atteints d'une **maladie non cliniquement déclarée**



Proposer un traitement/intervention **précoce** afin de **réduire l'incidence** et/ou la **mortalité**

Dépistage organisé

- **Programme national de santé**
- Campagnes organisées régulièrement à l'attention des populations à risque
- Cancer du sein (depuis 2004)
- Cancer du colo-rectal (depuis 2009)
- Cancer du col de l'utérus (depuis 2018)
- Insuffisance cardiaque, hypertension...

Dépistage individuel

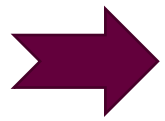
- **Selon les recommandations de la HAS**

Les tests de dépistage

Dépistage

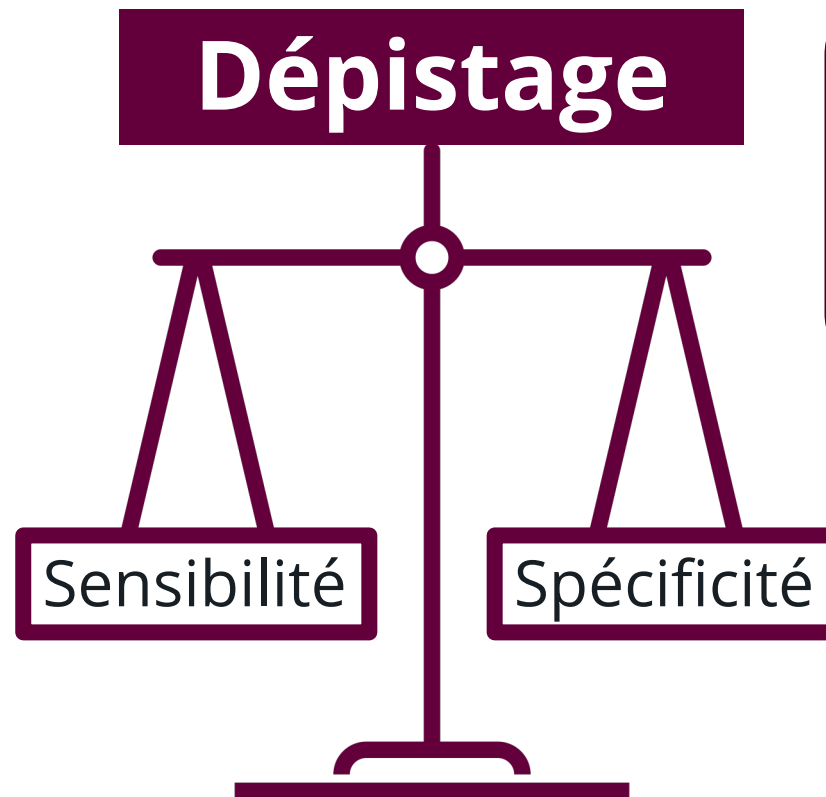
Diagnostic

Suivi



Un bon test de dépistage doit détecter **le plus de personnes malades possible** pour leur proposer un test diagnostic puis un traitement

Probabilité dans une population malade d'avoir un test positif



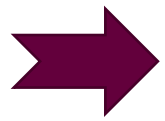
Probabilité dans une population saine d'avoir un test négatif

Les tests de dépistage

Dépistage

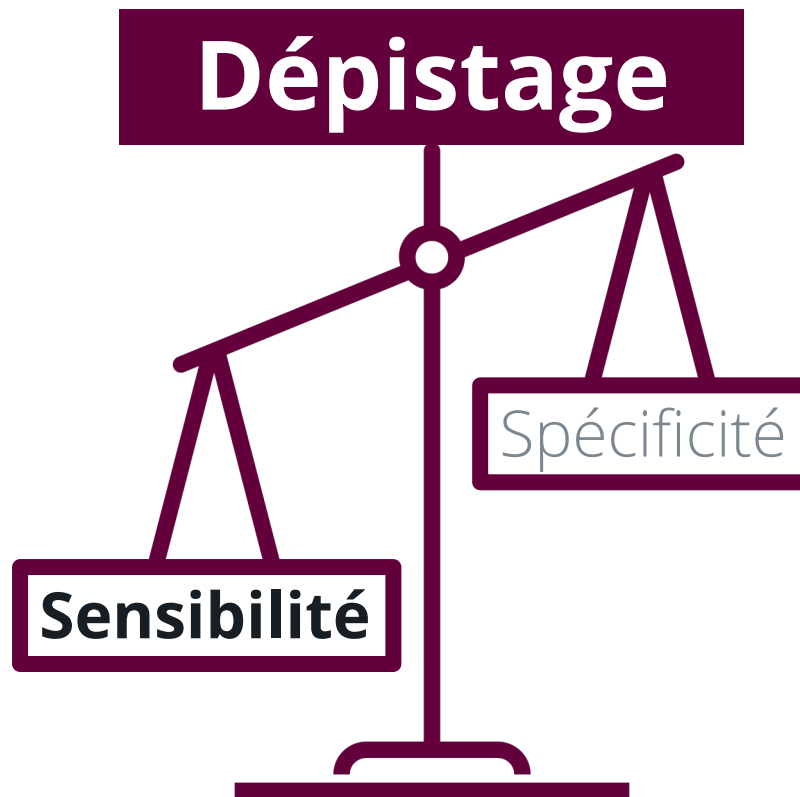
Diagnostic

Suivi



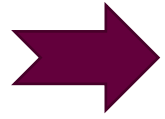
Un bon test de dépistage doit détecter **le plus de personnes malades possible** pour leur proposer un test diagnostic puis un traitement

Probabilité dans une population malade d'avoir un test positif

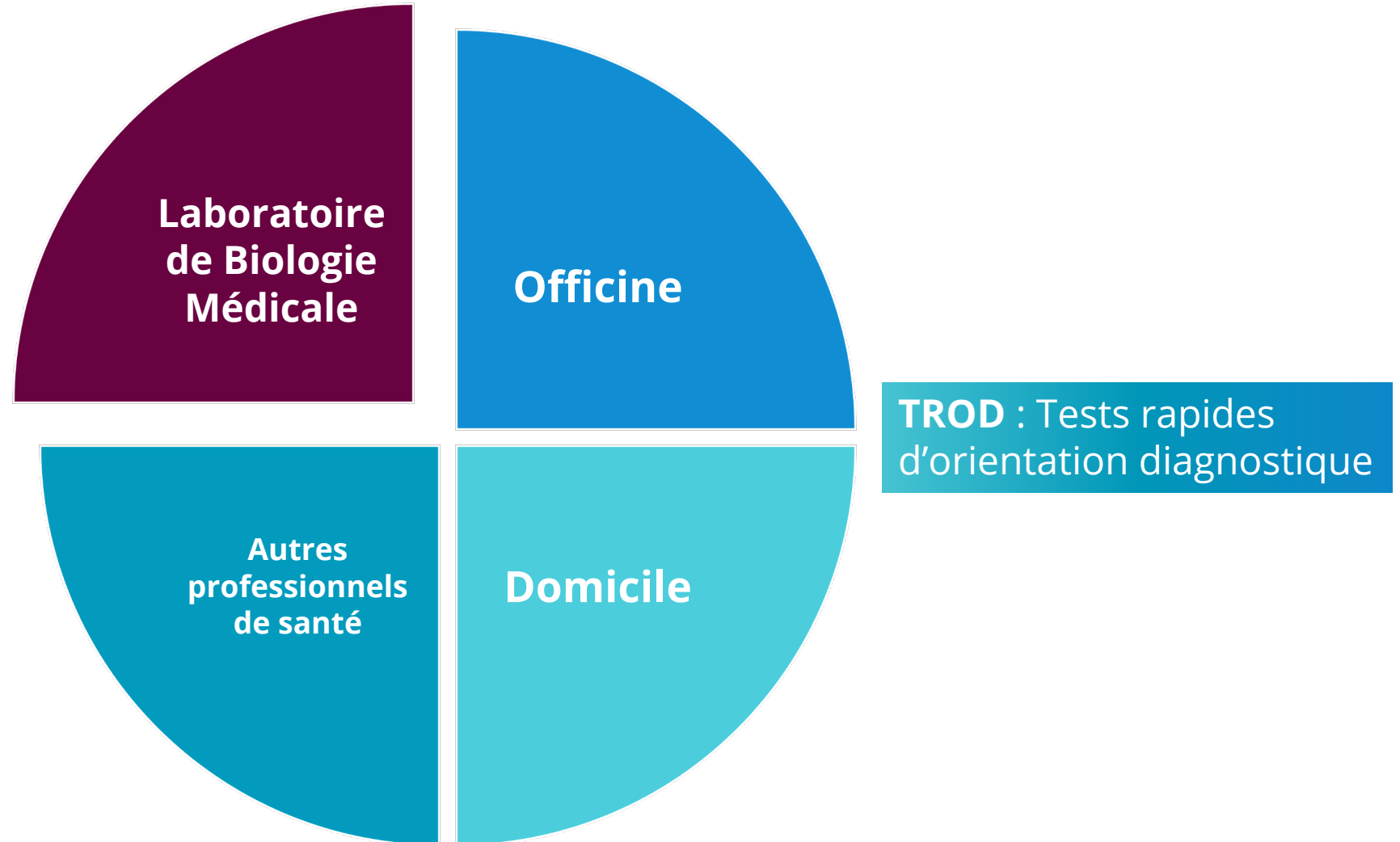


Probabilité dans une population saine d'avoir un test négatif

Les tests de dépistage



La définition légale de la biologie médicale **inclut** le dépistage



Le diagnostic biologique

Dépistage

Diagnostic

Suivi

- Réalisé en laboratoire par **technique de référence** (ou y ayant été comparée)
- On privilégie cette fois la **spécificité** : on veut éviter les faux négatifs

Diagnostic purement biologique

Infection par le VIH

- ELISA 4^e génération (Ac Anti VIH1 et VIH2, Ag p24)
- Confirmation sur Western Blot (*Charge virale*) (*Taux de CD4*)

Syndrome néphrotique

- Protidémie < 60 g/L
- Albuminémie < 30 g/L
- Albuminurie > 3 g/L

Anémie

- Diminution de l'Hb sur NFS
- Orientation vers l'étiologie dont le diagnostic sera biologique (carence martiale, carence vitaminique, inflammation, hémopathie...)

Contribution au diagnostic clinique

Embolie pulmonaire

- Exclusion d'une embolie grâce à la mesure des D-Dimères (produits de la dégradation de la fibrine)

Syndrome coronarien aigu

- Mesure de la Troponine (*isoforme I ou T*) en complément de l'ECG
- Cinétique de reperfusion myocardique

Syndrome de Cushing

- Mesure du cortisol
- Mesure de l'ACTH
→ Origine hypophysaire, surrénalienne ou iatrogène

Dépistage

Diagnostic

Suivi

- En laboratoire (suivi thérapeutique pharmacologique, réponse anti-virale...) ou non (glycémie, INR...)

Infection par le VIH

- Lymphocytes CD4
- Charge virale
- Surveillance de la toxicité du traitement : créatinine, bilan hépatique

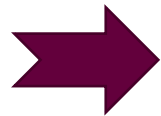
Suivi Thérapeutique

- Antibiothérapie
- Digoxine
- Anticoagulants
- Anti-épileptiques
- ...

Équilibre glycémique

- Glycémie (capillaire, à jeun)
- Hb1Ac : équilibre glycémique des deux derniers mois

Surveiller l'**évolution** de la maladie



Vérifier l'**efficacité** du traitement
Prévenir la survenue d'**effets indésirables**

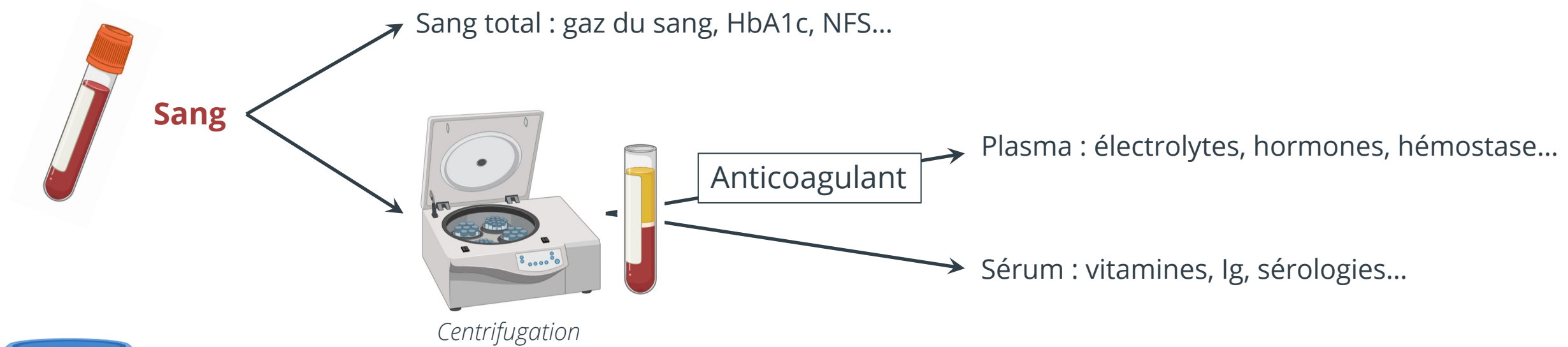
Adaptation posologique

En pratique...



Image générée par IA

Différentes matrices...



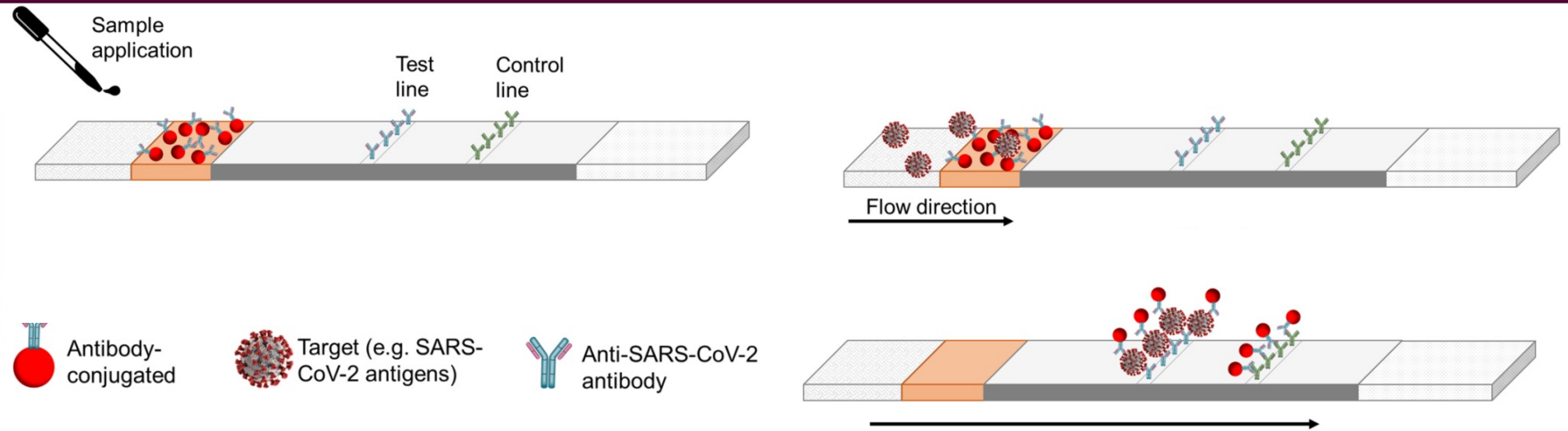
Urine → Echantillon ou urines des 24h : bilan entrées/sorties, atteinte rénale ou non, dépistage du diabète...



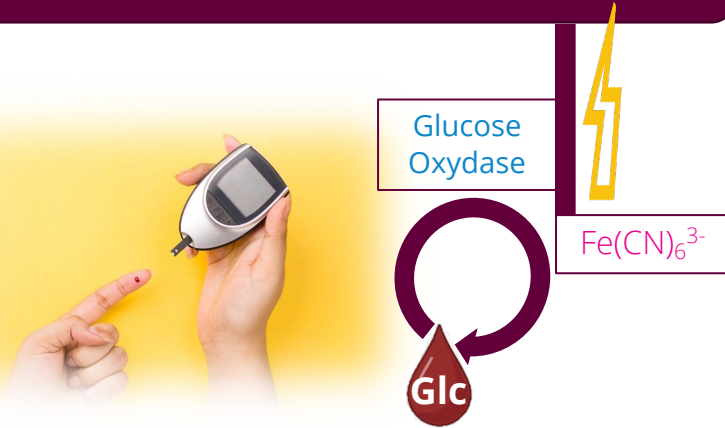
Autres liquides → LCR, liquide synovial, liquide d'ascite, salive, sécrétions nasopharyngées...

...et différentes techniques : TROD

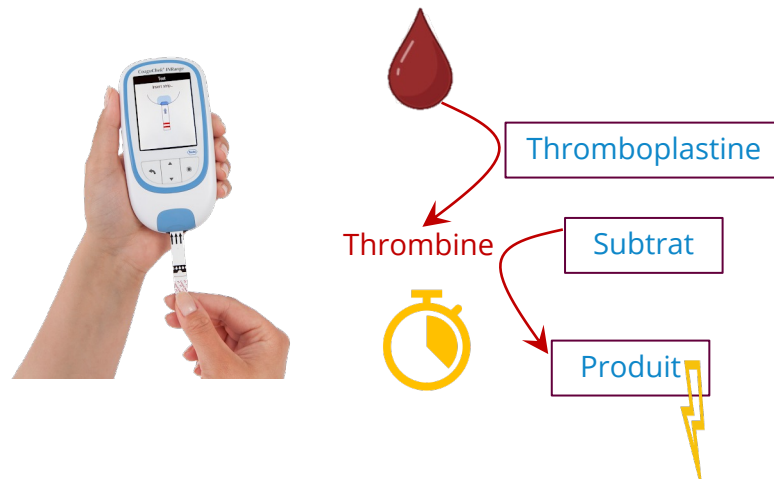
Immuno-chromatographie



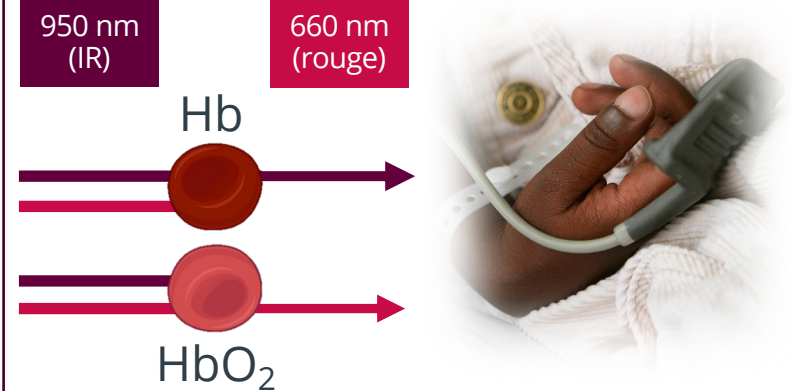
Électrochimie : glycémie capillaire



Électrochimie : INR



Absorbance : oxymètre de pouls



...et différentes techniques : laboratoire

Techniques physiques

- Potentiométrie
- Spectrophotométrie



*Électrolytes,
gazométrie...*

Techniques enzymatiques



*Glycémie,
créatinine...*

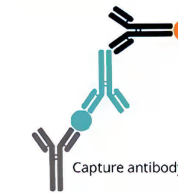
Techniques immunologiques



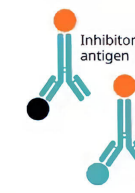
Direct ELISA

Indirect ELISA

*Troponine, CRP,
sérologies...*

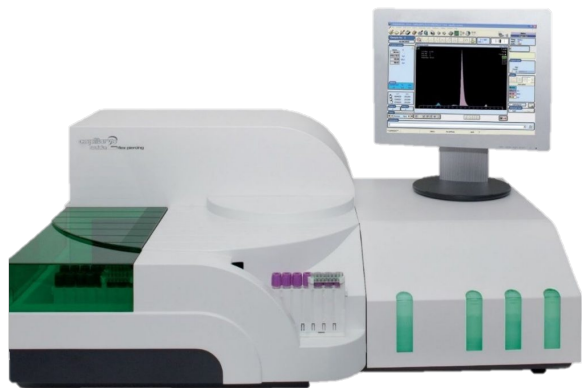


Sandwich ELISA



Competitive ELISA

Techniques physico-chimique



*Électrophorèse des protéines,
variants de l'hémoglobine...*

Techniques chimiques

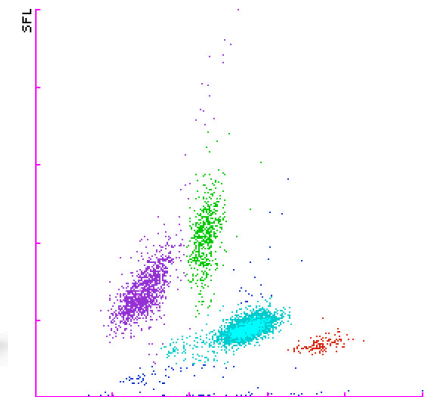


*Colorimétrie :
mesure de
l'activité anti-Xa
(« héparinémie »)*

Fluoro-cytométrie



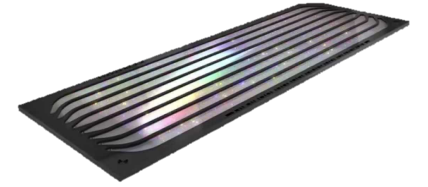
NFS



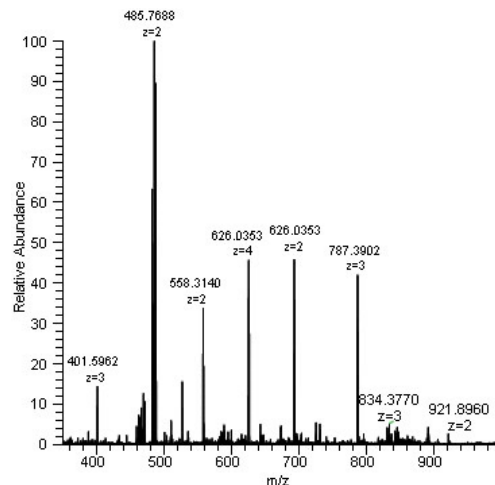
Next generation sequencing



- *Human Genome Project* : 32 ans pour séquencer les 3,2 milliards de paires de bases du génome humain
- NGS : 1 jour
- Séquençage de « tronçons » de l'ADN, comparés au génome de référence (établi par séquençage classique)
- Utilisation de « puces » : les fragments d'ADN sont séquencés simultanément : génome entier, panels de gènes, plusieurs patients...
- **Diagnostic et suivi oncologique, génétique constitutionnelle...**



Spectrométrie de masse



- Séparation de différents composés à partir d'une matrice complexe
- Quantification simultanée de plusieurs composés
- Gain de temps, économie d'échantillon
- **Analyse multiparamétrique = métabolomique**

Cycle de vie d'une analyse biologique

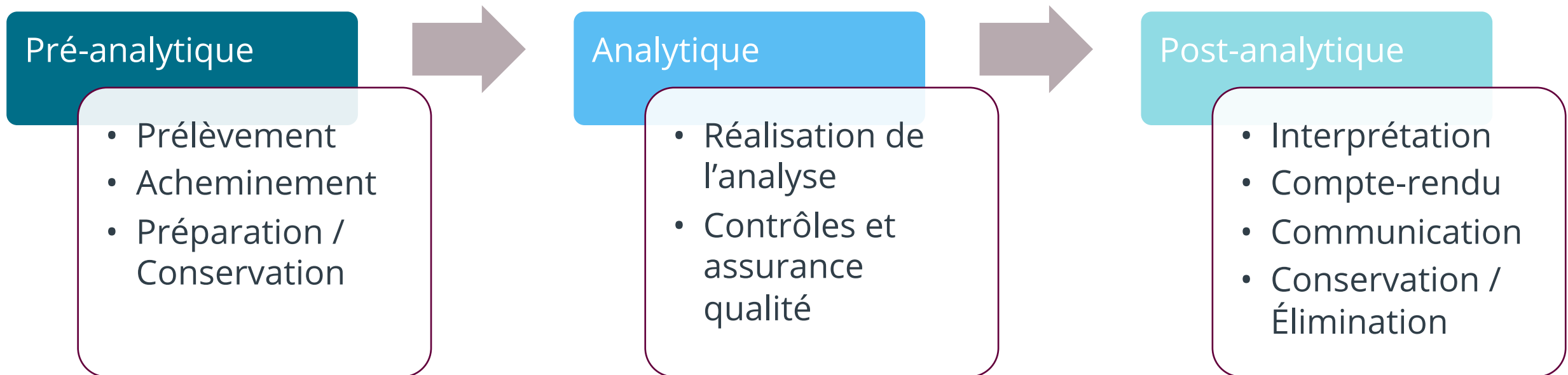
Un examen de biologie médicale se déroule en trois phases :

1° La phase **pré-analytique**, qui comprend le prélèvement d'un échantillon biologique sur un être humain, le recueil des éléments cliniques pertinents, la préparation, le transport et la conservation de l'échantillon biologique jusqu'à l'endroit où il est analysé ;

Art L.6211-2

2° La phase **analytique**, qui est le processus technique permettant l'obtention d'un résultat d'analyse biologique ;

3° La phase **post-analytique**, qui comprend la validation, l'interprétation contextuelle du résultat ainsi que la communication appropriée du résultat au prescripteur et, dans les conditions fixées à l'article L. 1111-2, au patient, dans un délai compatible avec l'état de l'art.

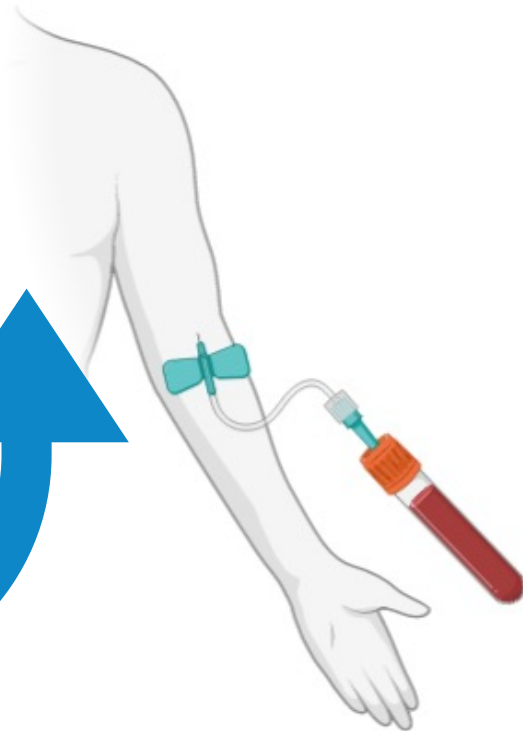


Cycle de vie d'une analyse : phase pré-analytique

Phase pré-analytique



Prescription



Prélèvement



Acheminement
au laboratoire

Conditions parfois
essentielles : dans la
glace, à 37°C, en
moins d'1h...

Phase pré-analytique



Stockage



Analyse

Réception
au laboratoire

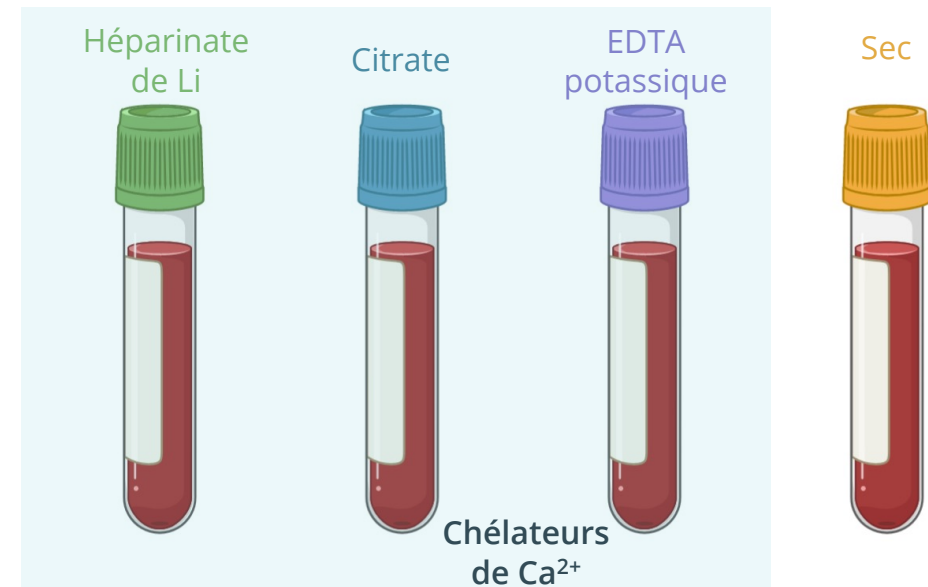
Pré-analytique et qualité

Juste prescription :

- La bonne analyse
- Au bon patient
- Au bon moment

Prélèvement :

- Dans la bonne matrice
- Sur le bon support



Cycle de vie d'une analyse : phase analytique

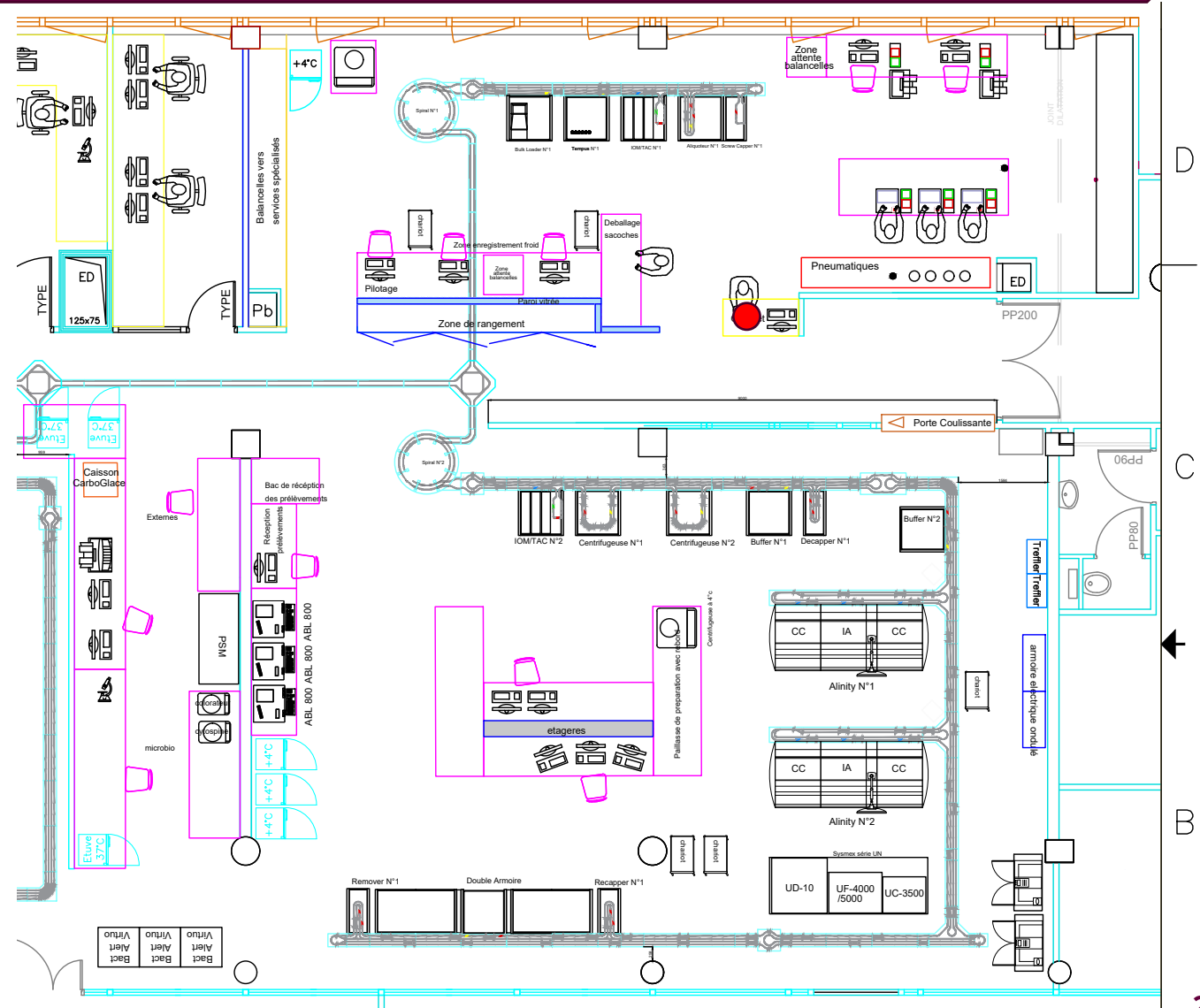
Phase pré-analytique



Réalisation **pratique** de l'analyse, ce qui suppose :

- Prélèvement acheminé correctement
- Prélèvement préparé correctement
- Automate fonctionnel :
 - Réactifs ✓
 - Contrôles ✓

Phase analytique



Phase pré-analytique



Phase analytique



Validation technique

- Vérification de la **cohérence globale** des résultats :
 - Valeurs non mesurables : trop faibles ? trop fortes ?
 - Alerte du biologiste sur les résultats pathologiques graves

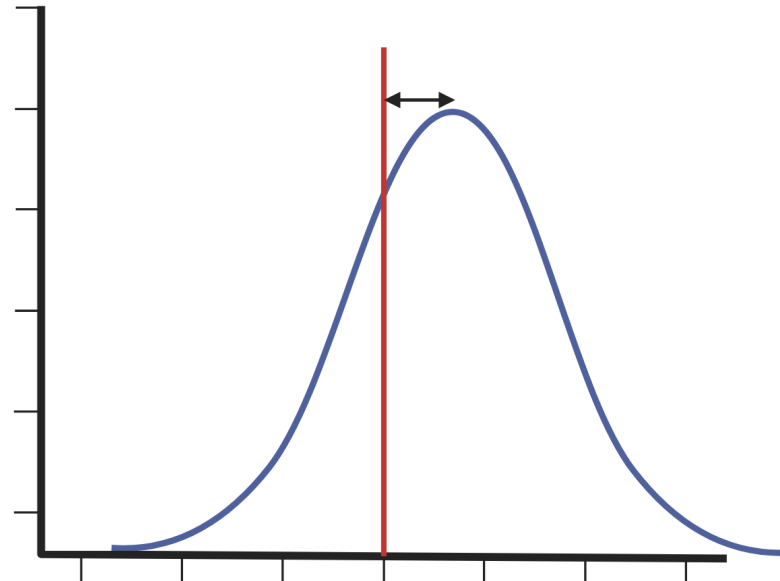


Contrôle qualité

S'assurer que les résultats rendus par l'automate répondent aux critères de **justesse** et de **précision** fixés

Justesse = **étroitesse de l'accord** entre la moyenne d'un nombre infini de **valeurs mesurées répétées** et une **valeur de référence** (ou valeur vraie).

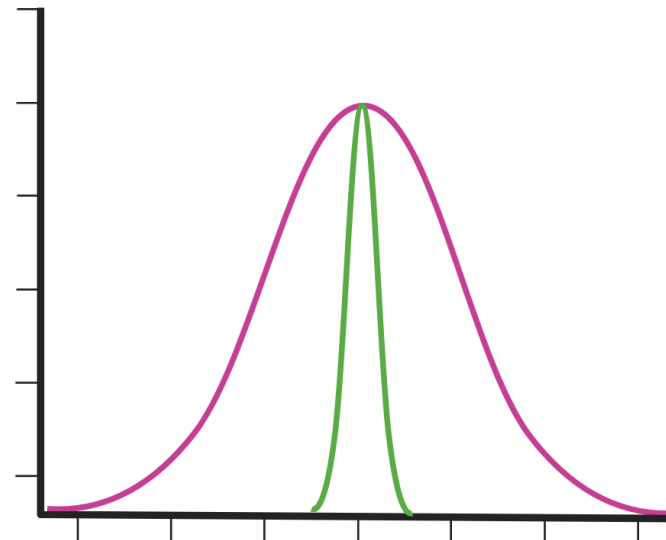
*(l'étroitesse de l'écart entre une seule valeur et la valeur de référence est appelée : **exactitude**)*



Contrôle qualité

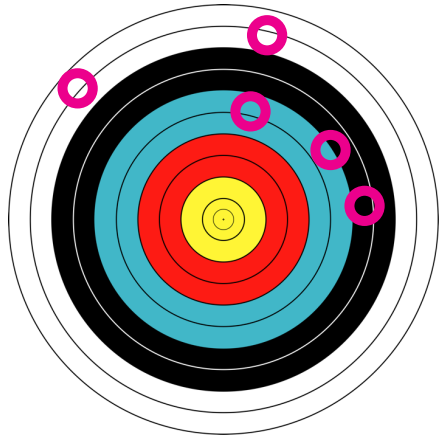
S'assurer que les résultats rendus par l'automate répondent aux critères de **justesse** et de **précision** fixés

Précision = (ou robustesse) capacité d'un test à **donner la même valeur** lorsqu'il est fait **plusieurs fois sur le même échantillon**. Lorsque le test est réalisé dans les mêmes conditions (même jour, même opérateur) on parle de **répétabilité** (variabilité intra-essai), sinon on parle de **reproductibilité** (variabilité inter-essai)

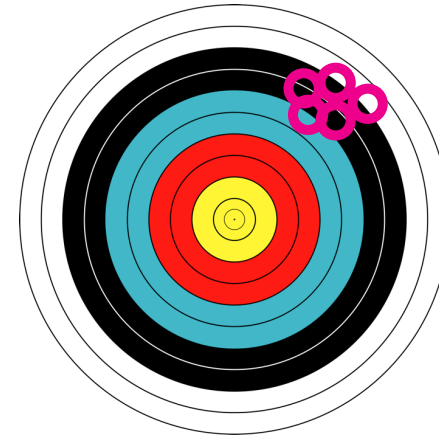
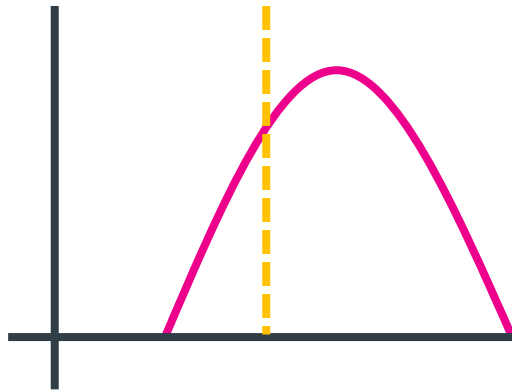


Contrôle qualité

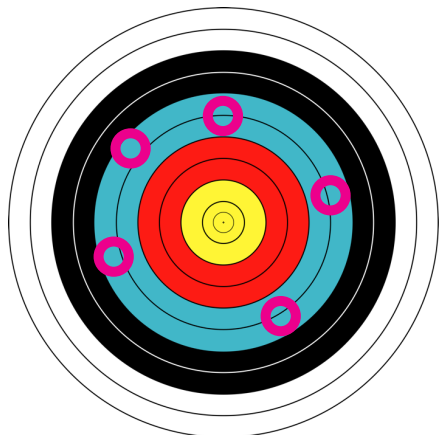
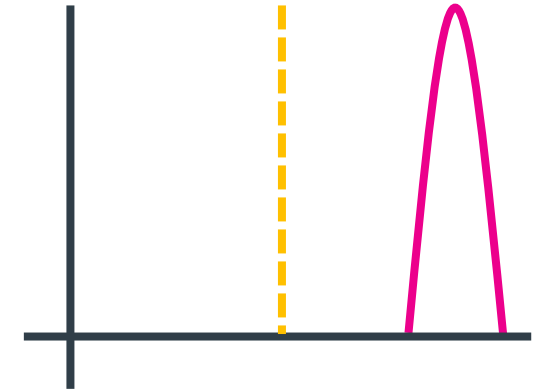
S'assurer que les résultats rendus par l'automate répondent aux critères de **justesse** et de **précision** fixés



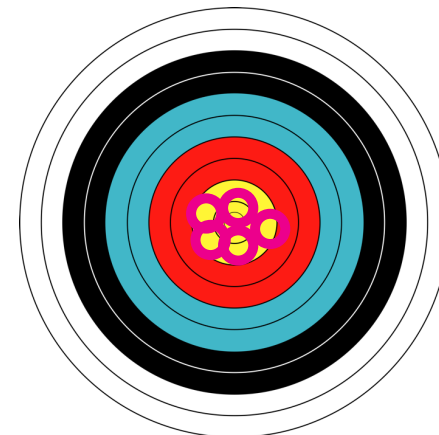
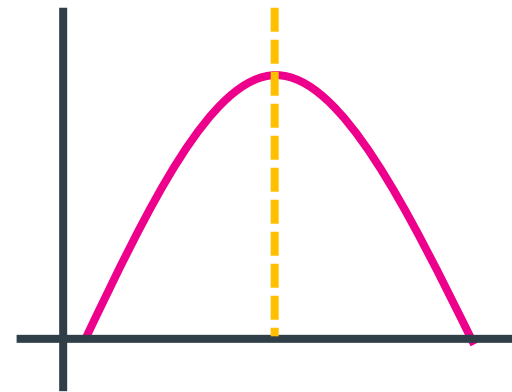
Ni juste ni précis



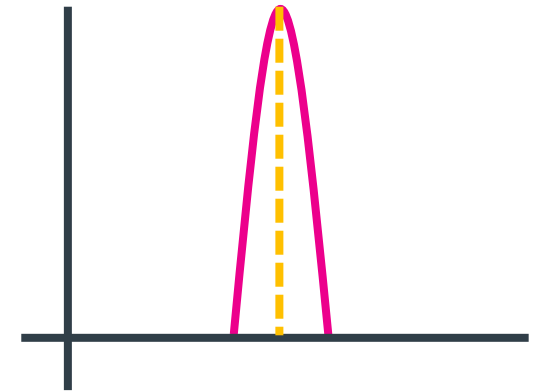
Non juste mais précis



Juste mais non précis



Juste et précis



Validation biologique

- **Interprétation des résultats :**
 - Selon les valeurs de référence
 - Selon la sensibilité / spécificité du test

	Malades	Sains
Positif	Vrais positifs	Faux positifs
Négatif	Faux négatifs	Vrais négatifs

Sensibilité = probabilité dans une **population malade** d'avoir un **test positif**

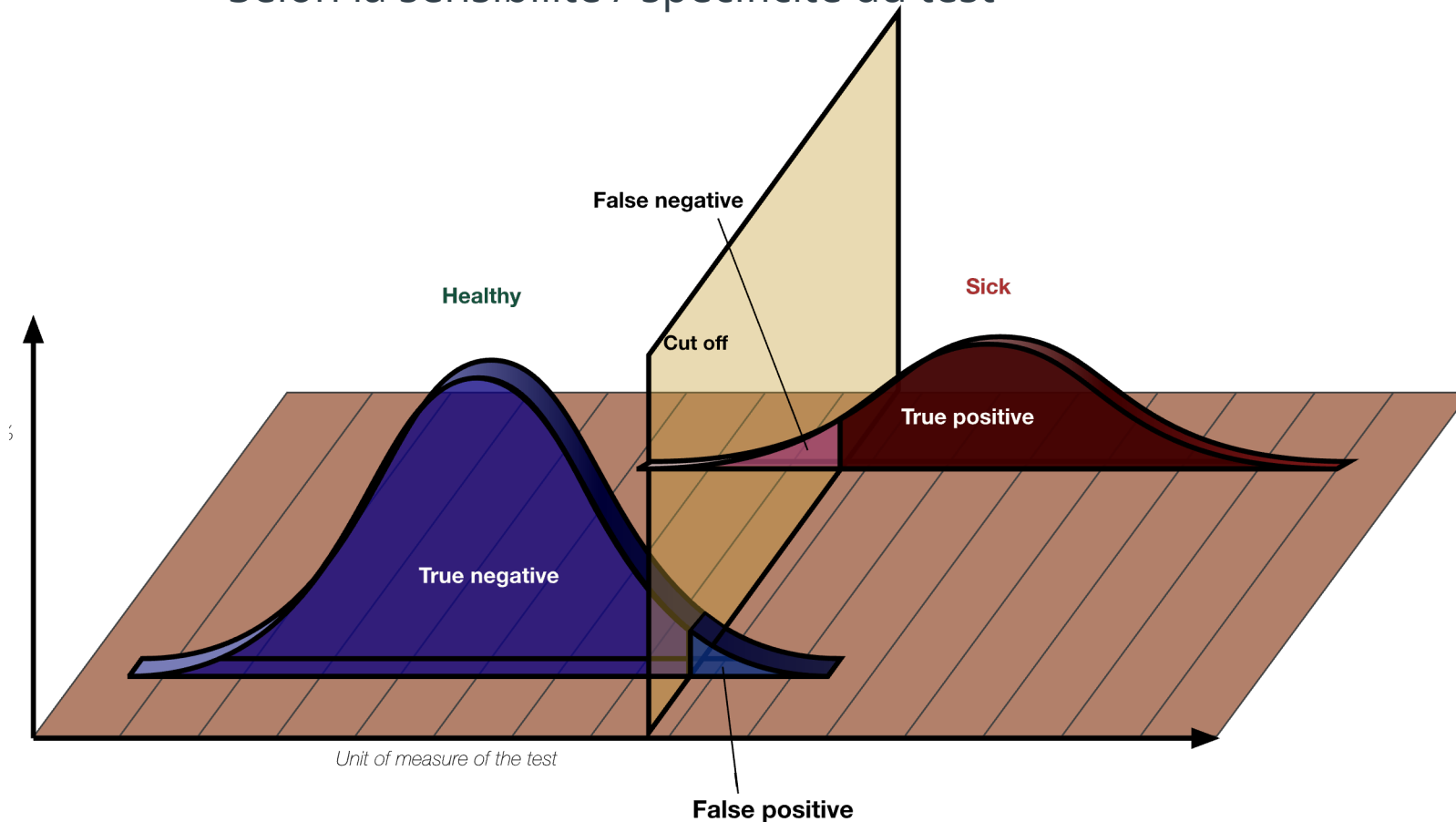
Spécificité = probabilité dans une **population saine** d'avoir un **test négatif**

Valeur prédictive positive = probabilité qu'un **test soit positif** chez une **personne malade**

Valeur prédictive négative = probabilité qu'un **test soit négatif** chez une **personne saine**

Validation biologique

- **Interprétation des résultats :**
 - Selon les valeurs de référence
 - Selon la sensibilité / spécificité du test



$$\text{PPV} = \frac{\text{True positive}}{\text{True positive} + \text{False positive}}$$

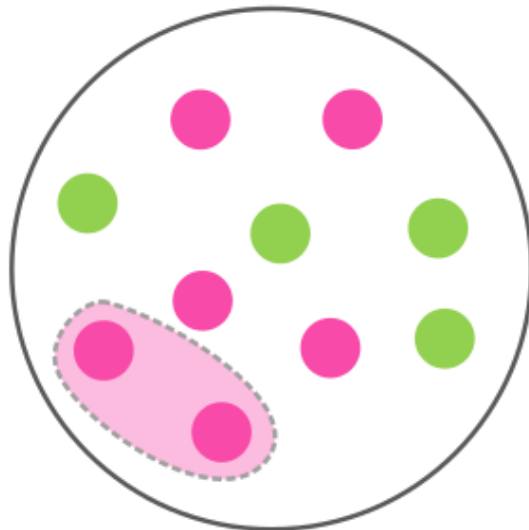
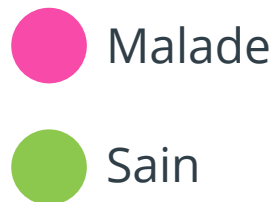
$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{True positive}}{\text{True positive} + \text{False negative}}$$

$$\text{NPV} = \frac{\text{True negative}}{\text{True negative} + \text{False positive}}$$

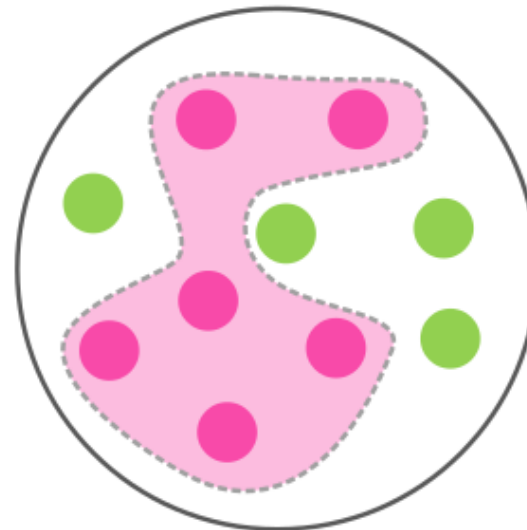
$$\text{Specificity} = \frac{\text{True negative}}{\text{True negative} + \text{False positive}}$$

Validation biologique

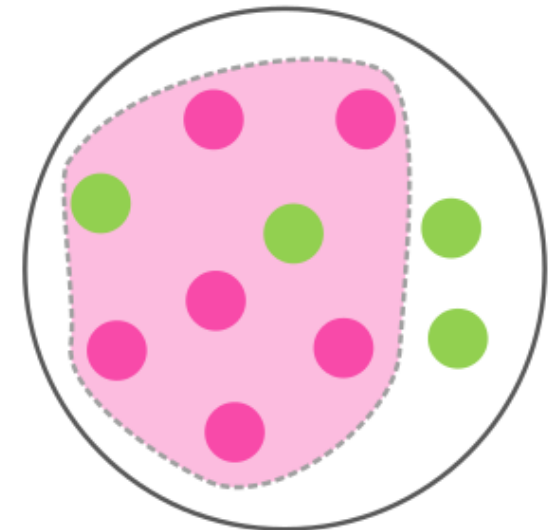
- **Interprétation des résultats :**
 - Selon les valeurs de référence
 - Selon la sensibilité / spécificité du test



sensibilité = 33%
spécificité = 100%



sensibilité = 100%
spécificité = 100%



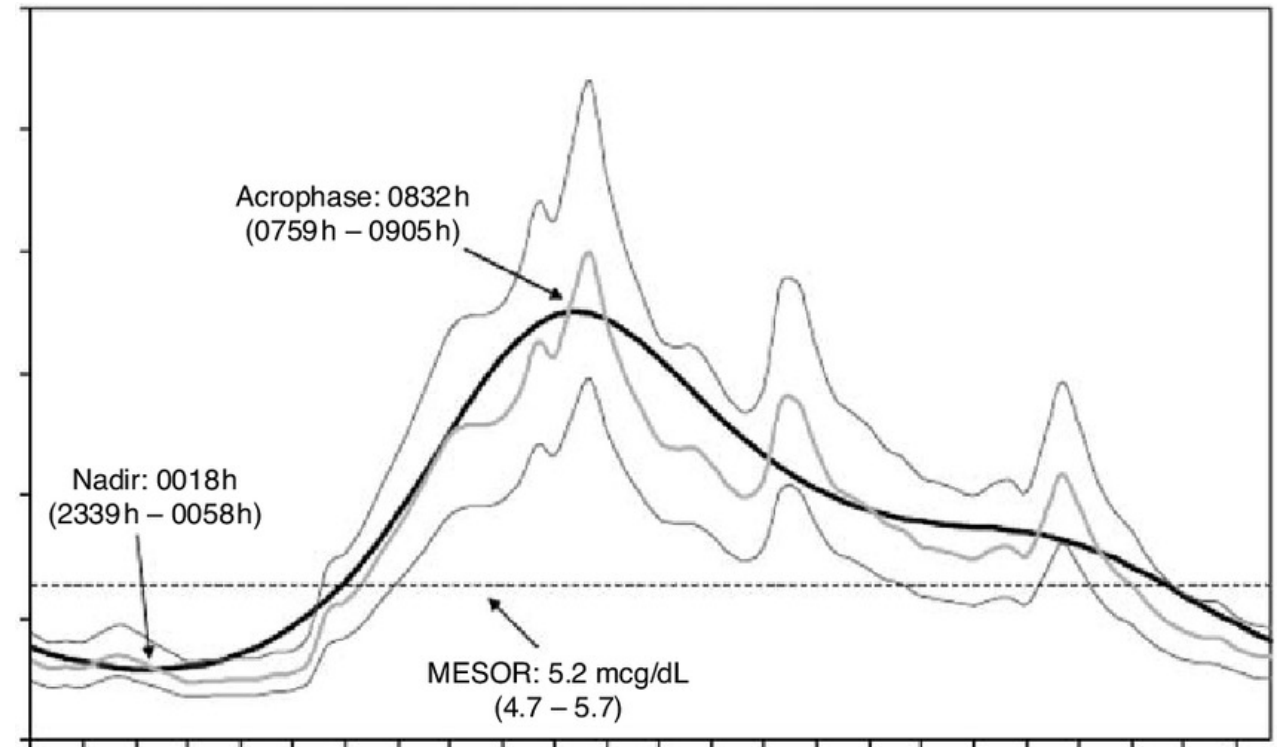
sensibilité = 100%
spécificité = 50%

Validation biologique

- Interprétation des résultats :
 - Selon les valeurs de référence
 - Selon le contexte clinique :
 - **Jeûne** : glucose, calcium, phosphate...
 - Horaire (cycle circadien)
 - Exercice
 - Grossesse
 - Délai d'apparition des symptômes

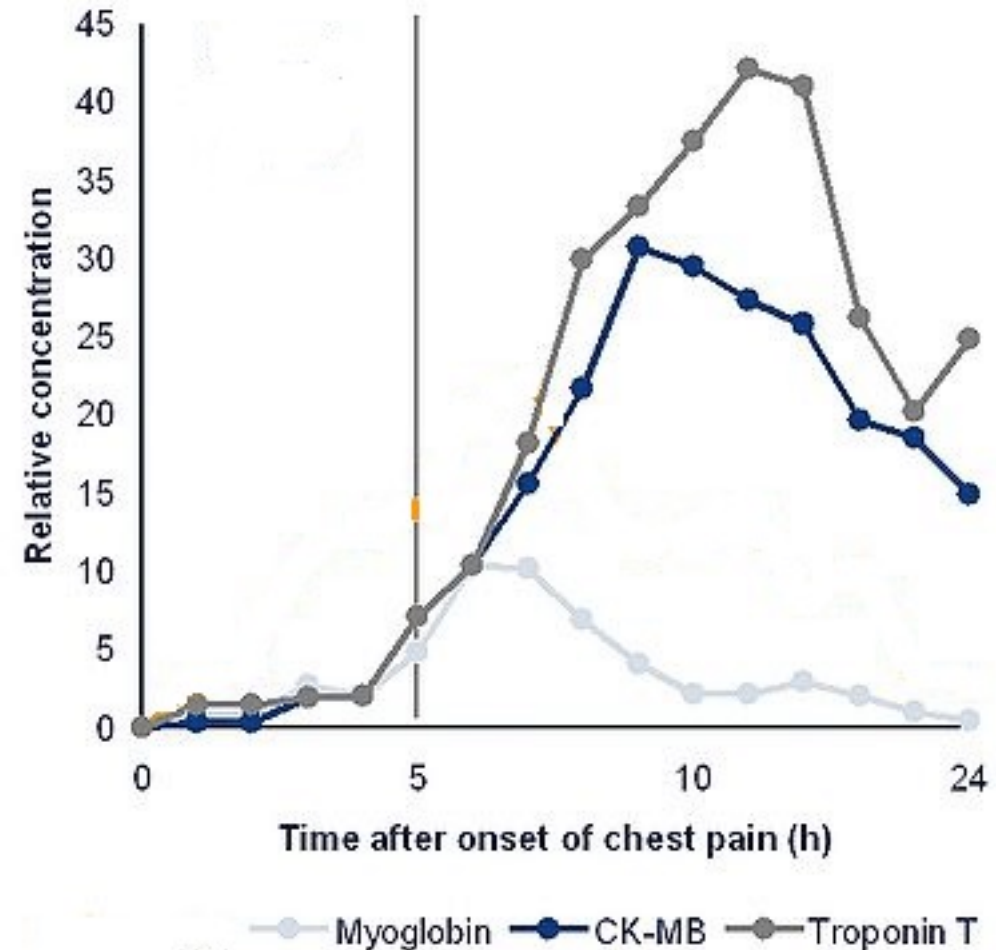
Validation biologique

- Interprétation des résultats :
 - Selon les valeurs de référence
 - Selon le contexte clinique :
 - Jeûne : glucose, calcium, phosphate...
 - Horaire (cycle circadien)
 - Exercice
 - Grossesse
 - Délai d'apparition des symptômes



Validation biologique

- Interprétation des résultats :
 - Selon les valeurs de référence
 - Selon le contexte clinique :
 - Jeûne : glucose, calcium, phosphate...
 - Horaire (cycle circadien)
 - Exercice
 - Grossesse
 - **Délai** d'apparition des symptômes



Pourquoi en parler dès la troisième année ?

Aide aux patients

- Interprétation d'une ordonnance de biologie médicale
- Savoir reconnaître certains résultats pathologiques



Les dépistages réalisés en officine

1^{er} août 2016 :
TROD réalisables en officine

- Test capillaire d'évaluation de la glycémie
- Test oropharyngé streptocoque A
- Test oropharyngé grippe
- Test urinaire cystite
- Test Ag nasopharyngé SARS-CoV-2
- Test sérologique capillaire SARS-CoV-2

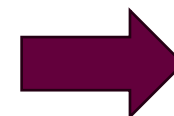


Les tests réalisés à domicile par le•a patient•e

- Surveillance de la glycémie capillaire
- TROD SARS-CoV-2
- Automesure de l'INR (Coagucheck)
- Bandelettes urinaires



- Nouvelles missions du pharmacien d'officine
- Premier recours sur les questions de santé
- Liste grandissante des dépistages autorisés



UEL378

**La biologie médicale
sous toutes ses formes**

Pourquoi en parler dès la troisième année ?



Image générée par IA

- Savoir dire si une valeur est **supérieure** ou **inférieure** aux valeurs usuelles
 - Essayer d'utiliser un vocabulaire précis :
~~Augmentation du potassium~~ **hyperkaliémie**
~~Diminution du glucose~~ **hypoglycémie**
- Préciser dans certains cas si le résultat est **adapté ou non** à la situation clinique
 - Bien connaître la physiologie
- Proposer une interprétation, un commentaire

Que retenir ?



- Analyse de **biologie médicale** : **dépistage, diagnostic, suivi**
- **Dépistage** (orientation diagnostique) : ouvert à de **nombreux professionnels de santé** sur des pathologies définies par la réglementation → **nouvelles missions du pharmacien d'officine**
- Rôle essentiel de la biologie médicale dans la prise de décision médicale = **exigence de qualité**
- Trois étapes d'une analyse médicale : **pré-analytique, analytique, post-analytique** ; toutes avec leurs points critiques
- **Différentes techniques** = différentes **contraintes**, différentes **incertitudes**, différentes **interprétations**
- Bonne connaissance de la technique = éviter les pièges analytiques, **interprétation selon les caractéristiques intrinsèques de la méthode** (sensibilité, spécificité)
- Bonne connaissance physio-pathologique : **interprétation biologique**

DFGSP3 - UE 23A - Endocrinologie

UFR de Pharmacie – Université Paris Saclay
30 octobre 2024

Dr Simon Travers Allard

(simon.travers@aphp.fr)

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

DFGSP3 - UE 23A - Endocrinologie

UFR de Pharmacie – Université Paris Saclay
30-31 octobre 2024

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

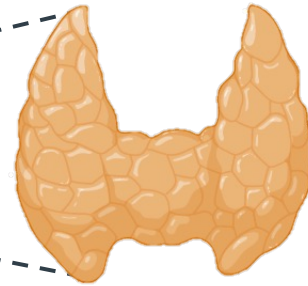
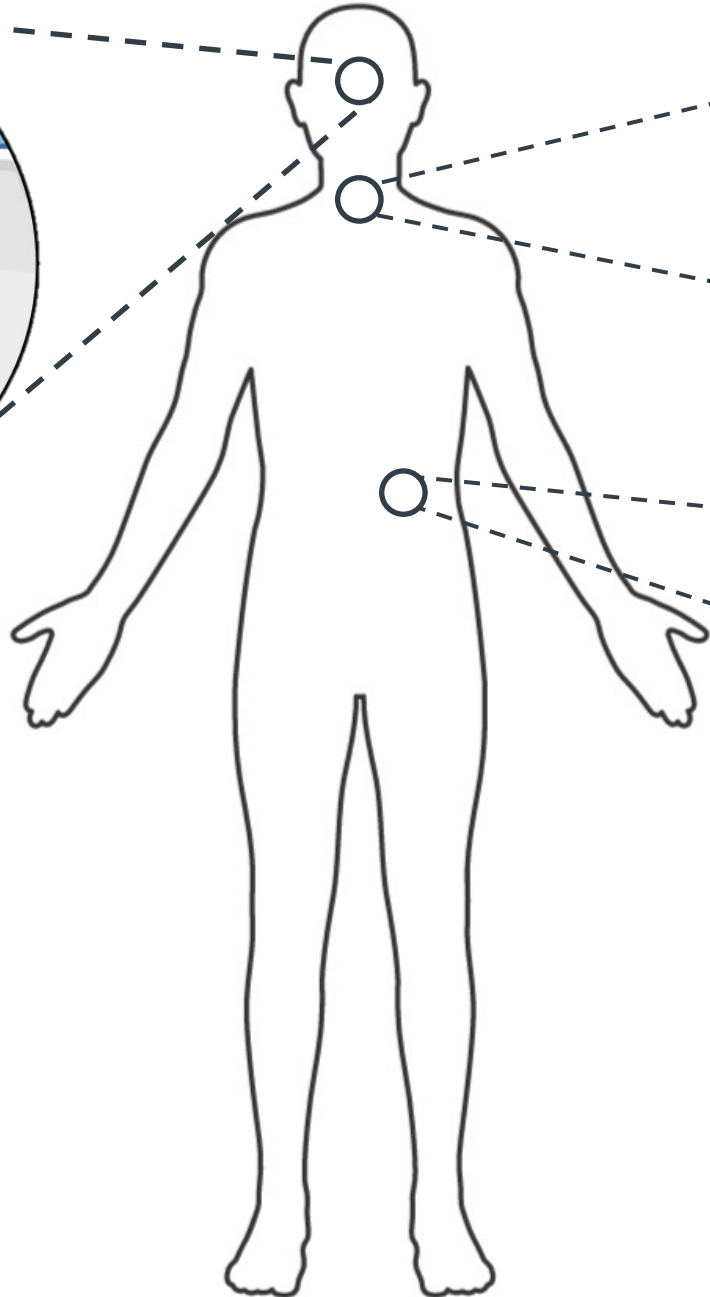
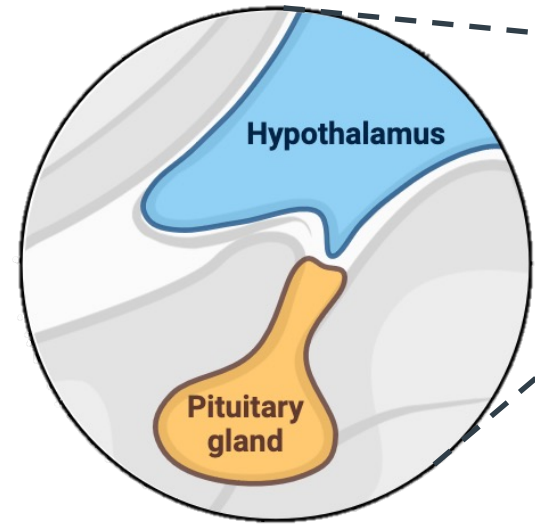




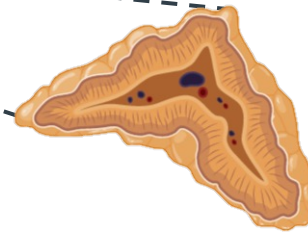
*Si Kermit boit le thé...
Pas besoin de réviser !*

FRANK MOISSAN
UNIVERSITE PARIS SACLAY
UNIVERSITE PARIS SACLAY

Plan du cours



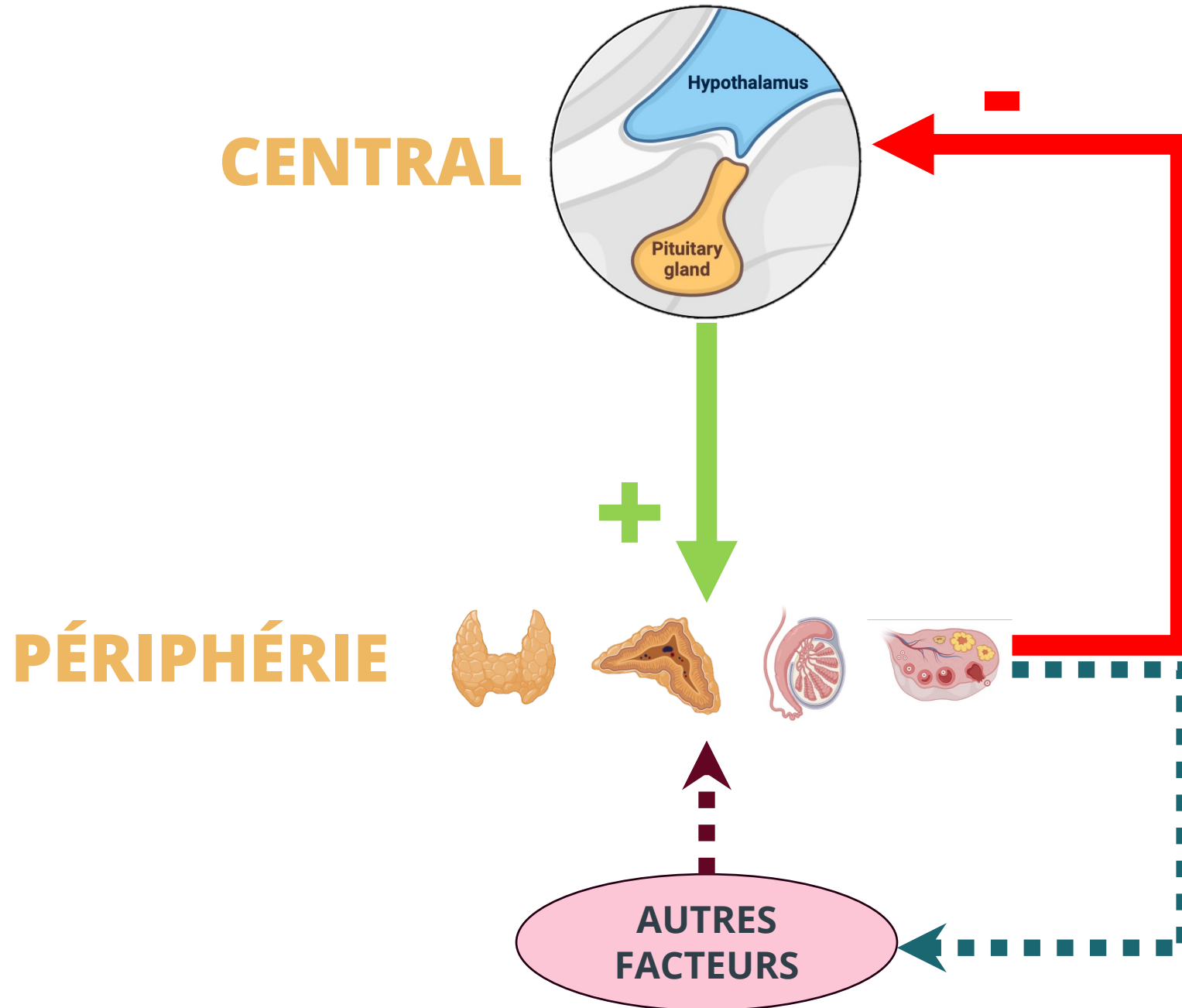
IV - 51 : Dysfonctionnements thyroïdiens




IV - 50 : Dysfonctionnements corticosurrénaux



Stratégie générale de l'exploration d'un trouble endocrinien



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

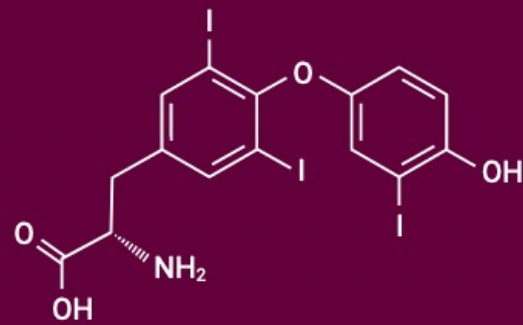
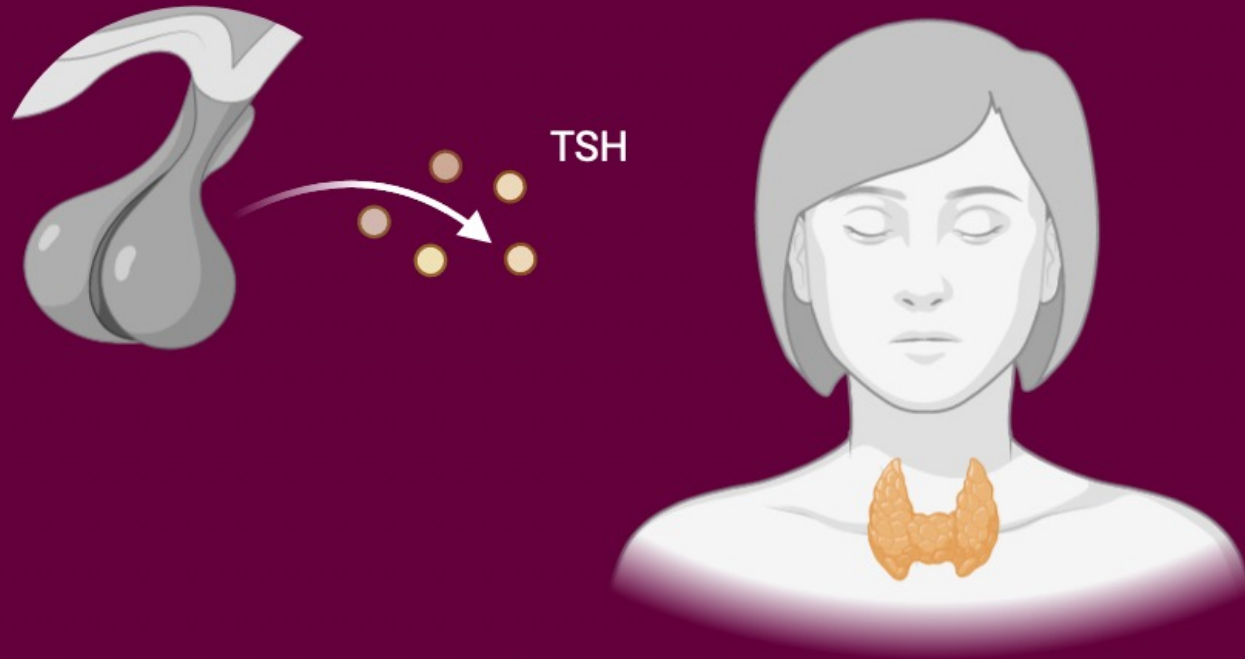
→  Dynamique : mesures hormonales avant / après stimulation ou freinage

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

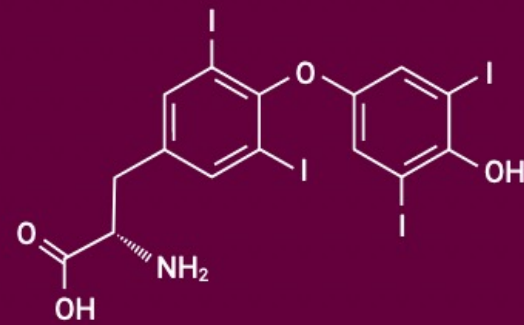
Diagnostic étiologique

Surveillance
biologique du
traitement

Dysfonctionnements thyroïdiens

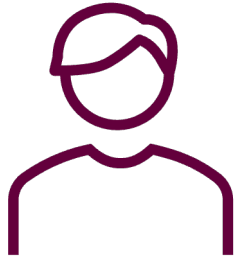


T3



T4

Dysfonctionnements thyroïdiens



Symptômes



Interrogatoire
Examen clinique
Hypothèse diagnostique

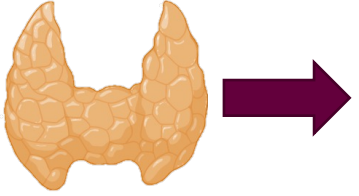


Prescription
d'analyses
biologiques

	<i>Symptômes et signes cliniques</i>	<i>Fréquence</i>
Hyperthyroïdie	Tachycardie de repos	96 %
	Nervosité	93 %
	Asthénie	88 %
	Palpitations	86 %
	Amaigrissement avec polyphagie	83 %
	Thermophobie	82 %
	Hypersudation	80 %
	Tremblement	73 %
	Dyspnée d'effort	73 %
	Fatigabilité musculaire, amyotrophie	70 %

	Symptômes et signes cliniques
Hypothyroïdie	Le plus souvent : symptômes modestes ou absent
	Asthénie physique et psycho-intellectuelle
	Somnolence
	Hypothermie, frilosité
	Constipation (nouvellement acquise)
	Bradycardie
	Prise de poids malgré perte d'appétit
	Peau pâle/jaunâtre, sèche, squameuse, dépilée
	Hyposudation

Dysfonctionnements 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

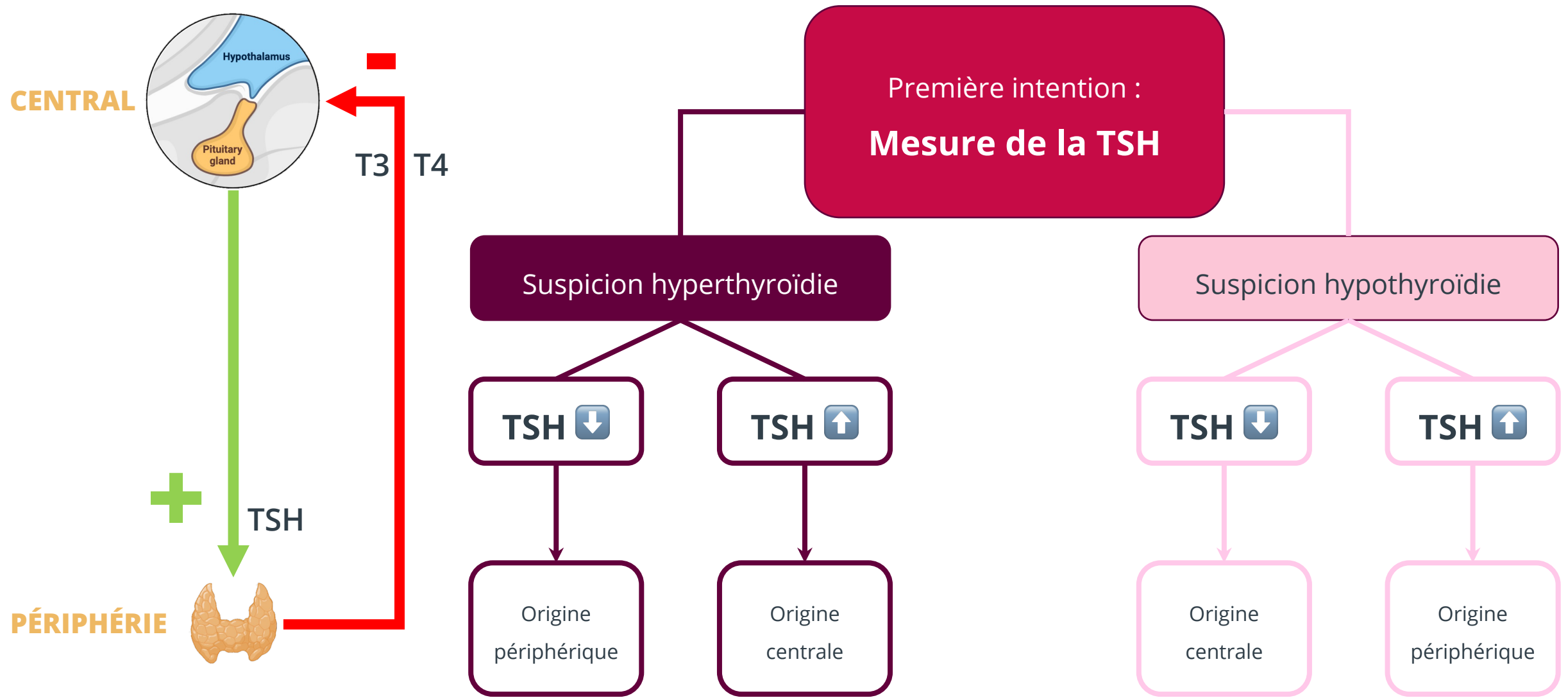


Exploration non hormonale

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

Première intention :
Mesure de la TSH

Dysfonctionnements thyroïdiens



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**

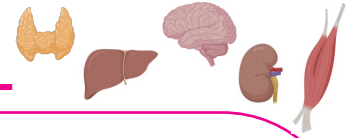
Intervalle de référence

- 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

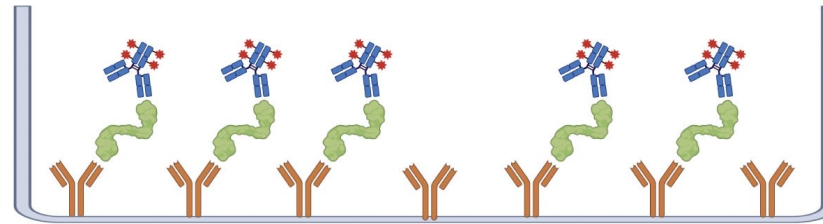
- **Auto-anticorps : étiologie d'une dysthyroïdie**
 - Anti-TSH-R (*TRAK*) **stimulants +++ (Basedow)** ou inhibiteurs (Hashimoto)
 - Anti-TPO (*anticorps anti thyroperoxydase retrouvés dans les hypothyroïdies*) : en deuxième ligne si TRAK négatifs
 - Anti-thyroglobuline, anti-TSH, anti-T3L, anti-T4L...
- **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...

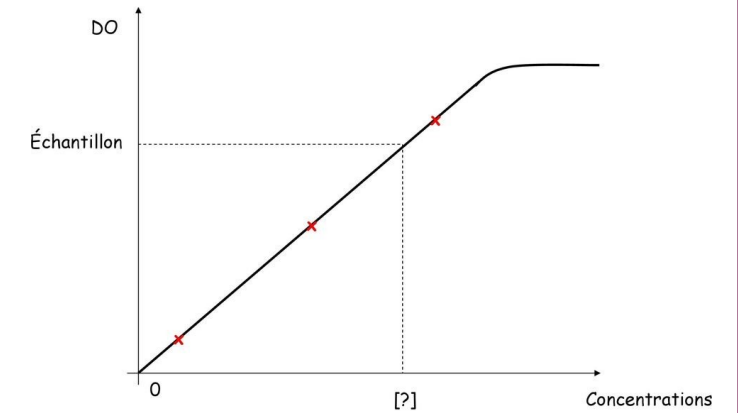
Les hormones thyroïdiennes (TSH, T4L, T3L) sont mesurées par méthodes **immunologiques**



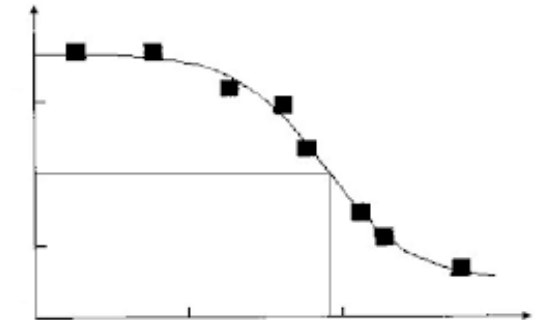
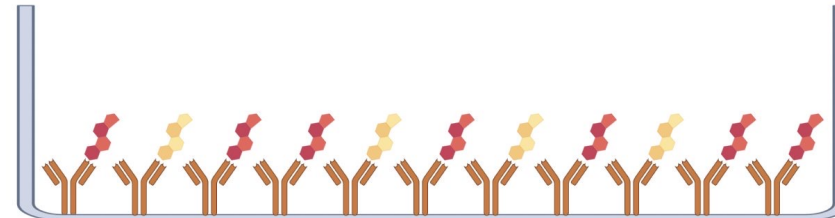
TSH : peptide → sandwich



Courbe de calibration (sandwich)



T4L, T3L : petites molécules → compétition



Stratégie d'exploration des dysthyroïdies (1/3)

TSH 0,3 – 6,0 mUI/L → Normale → 🖐️

Suspicion clinique d'hyperthyroïdie

< 0,1 mUI/L

T4L

10 – 23 pM

> 23 pM

Normale

T3L

> 6 pM

Normale

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



Contrôle à 6 semaines

TSH

T4L

T3L

Hyperthyroïdie périphérique avérée

Hyperthyroïdie périphérique fruste

Hyperthyroïdie périphérique à T3 (rare)

Basedow

+

TRAK

-

- Adénome toxique
- Goître multinodulaire
- ...

Suspicion clinique d'hypothyroïdie

6,0 – 10 mUI/L



Contrôle à 6 semaines

> 10 mUI/L

T4L

10 – 23 pM

< 10 pM

Normale

TSH **T4L**

Hypothyroïdie périphérique avérée

↑↑↑

< 10

Hypothyroïdie périphérique fruste

↑

N

Anti-TPO

Atteintes centrales rares :

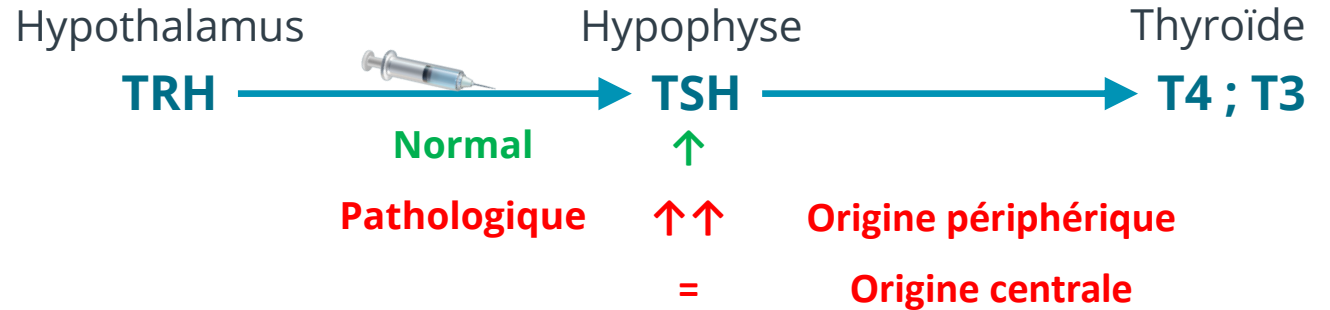
- Suspicion d'hyperthyroïdie + TSH ↑↑ = hyperthyroïdie centrale
- Suspicion d'hypothyroïdie + TSH ↓↓ = hypothyroïdie centrale (rechercher une insuffisance hypophysaire)

Stratégie d'exploration des dysthyroïdies (2/3)

Diagnostic d'une hypothyroïde centrale :

Test dynamique à la TRH

Ne se fait plus en pratique



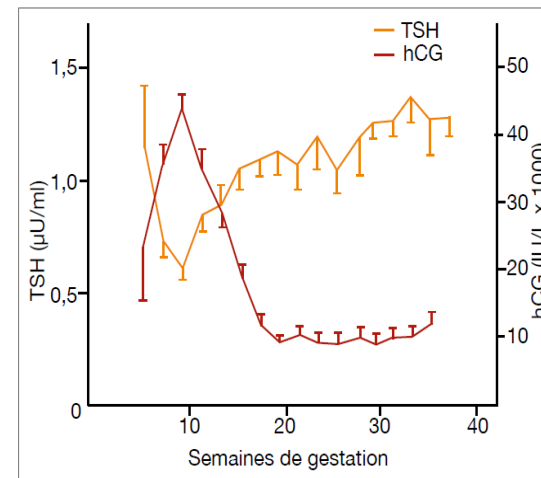
Cas du sujet âgé (> 65 ans)

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 ENFANT N-NE À RISQUE DE DRÉPANOCYTOSE: Oui Non

NOM : Prénom : Sexe : M F

Nom de naiss. de la mère : Né(e) le : à h min Poids : g Terme : SA+ jours

Maternité naissance : Accouchement à domicile Grossesse multiple Si oui, Rang de naissance : /

PRÉLÈVEMENT INITIAL 2^e PRÉLÈVEMENT

Prélevé le : à h min Nom Préleveur :

Lieu prélèvement : Maternité de Domicile Autre si autre Lieu / Code :

Transfusion globules rouges Date :

N° NAISSANCE ANNUEL

VÉRIFICATION AUDITION N-né à risque de surdité. Si OUI, précisez :

1 ^{er} test		Re-test	
Date:		Date:	
Lieu:		Lieu:	
OEA <input type="checkbox"/>	PEA <input type="checkbox"/>	OEA <input type="checkbox"/>	PEA <input type="checkbox"/>
Normal <input type="checkbox"/>	À surveiller <input type="checkbox"/>	Normal <input type="checkbox"/>	À surveiller <input type="checkbox"/>
OG <input type="checkbox"/>	OG <input type="checkbox"/>	OG <input type="checkbox"/>	OG <input type="checkbox"/>

Rendez-vous le :

Lieu:

Avec :

Tél:

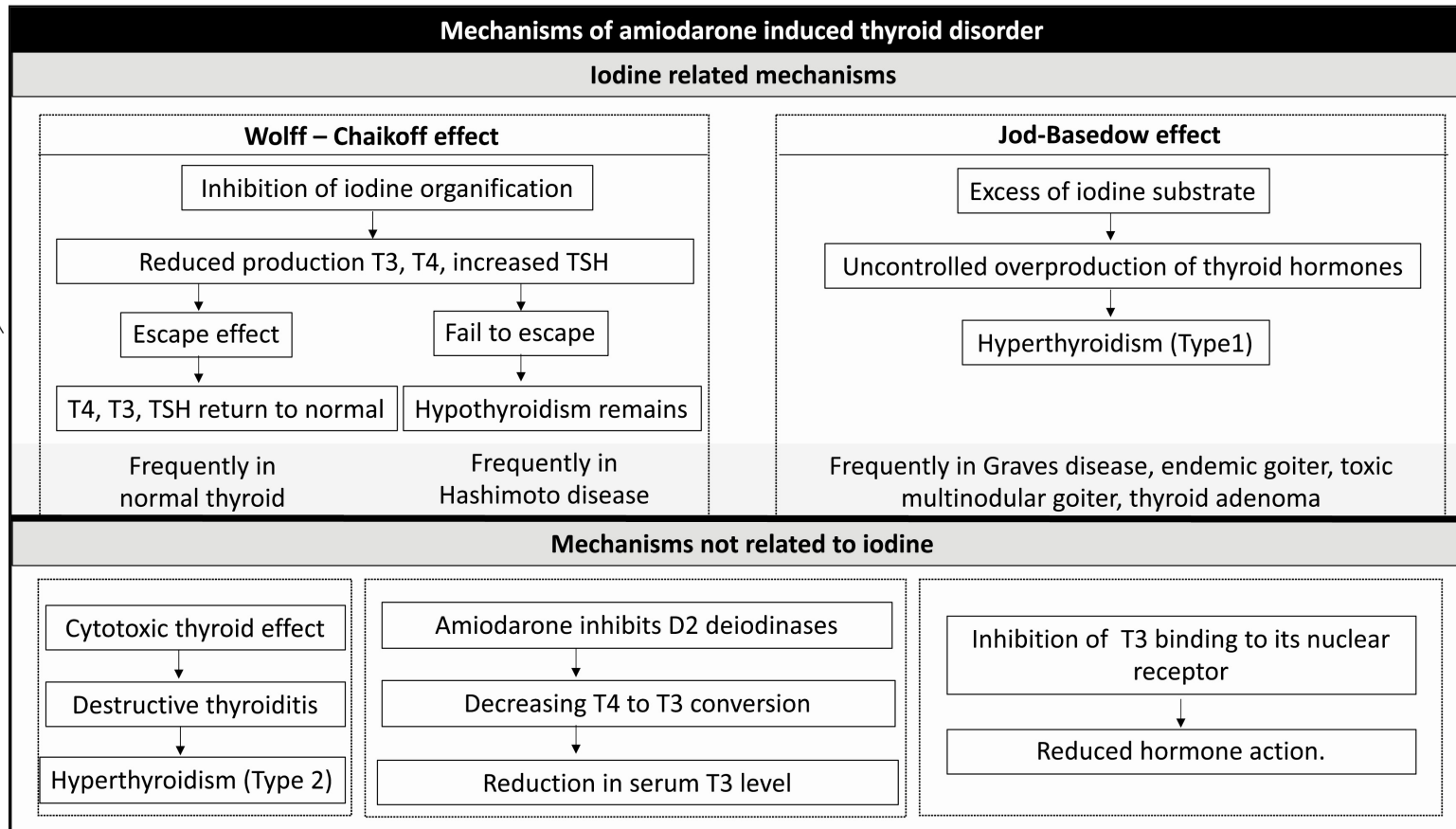
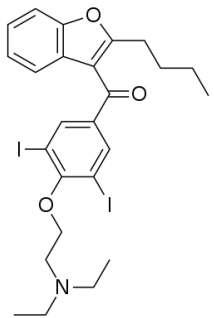
Le dépistage auditif n'a pas pu être réalisé car:

- Phénylcétonurie
- Hypothyroïdie congénitale
- Hyperplasie congénitale des surrénales (*cf plus loin*)
- Mucoviscidose
- Déficit en MCAD
- Homocystinurie
- Leucinose
- 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

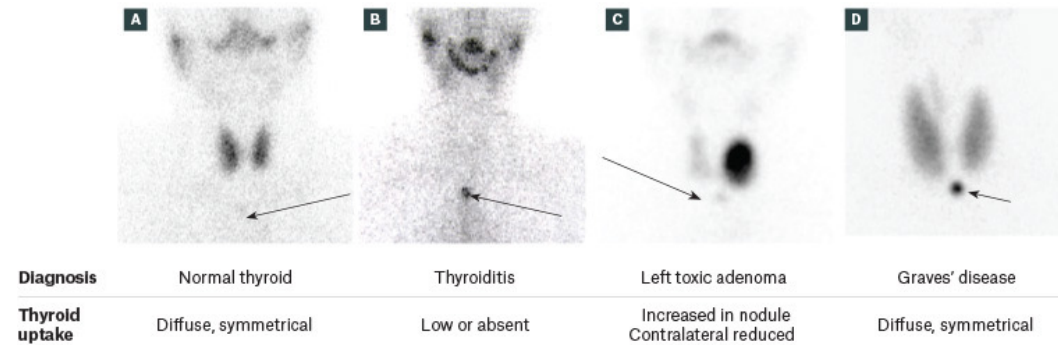
→ Traitement à discuter selon le mécanisme iatrogène et le retentissement clinique

Lithium ; Interféron α

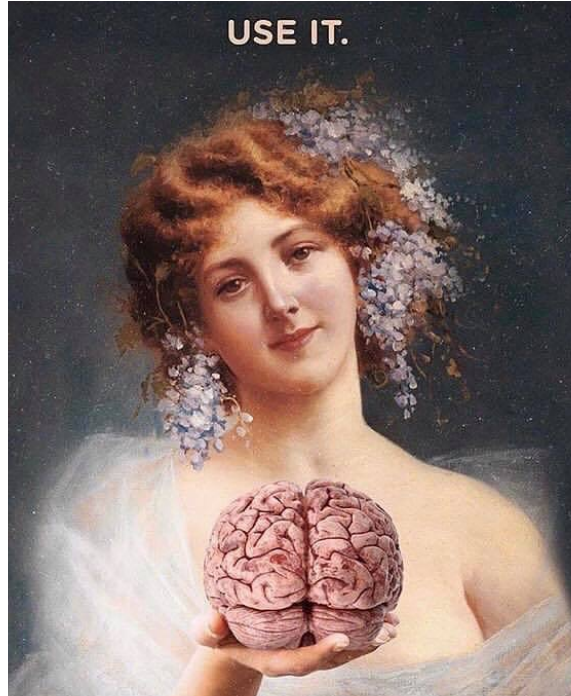
- Goitre chez 50% des patients traités
- Hypothyroïdie fruste (20%)
- Hyperthyroïdie (<1%)
- Effets thyroïdiens réversibles à l'arrêt
- **Surveillance de la TSH tous les 6 à 12 mois**



Cancer de la thyroïde

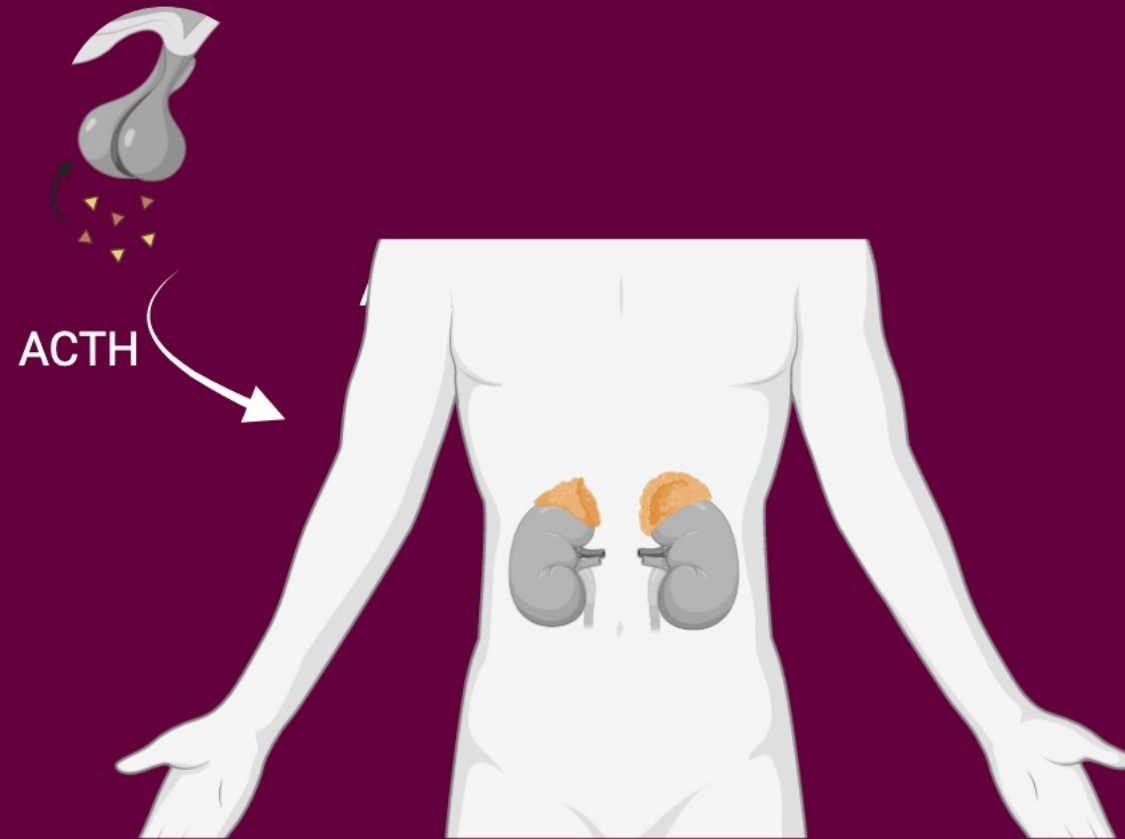


- Le plus fréquent des cancers endocriniens → 8500 par an sont diagnostiqués en France (1,5% des cancers) dont 75% chez la femme.
- Carcinomes d'origines vésiculaires : **suivi biologique par la thyroglobuline**
 - Carcinomes papillaires différenciés : 85% des cas, excellent pronostic
 - Carcinomes vésiculaires 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



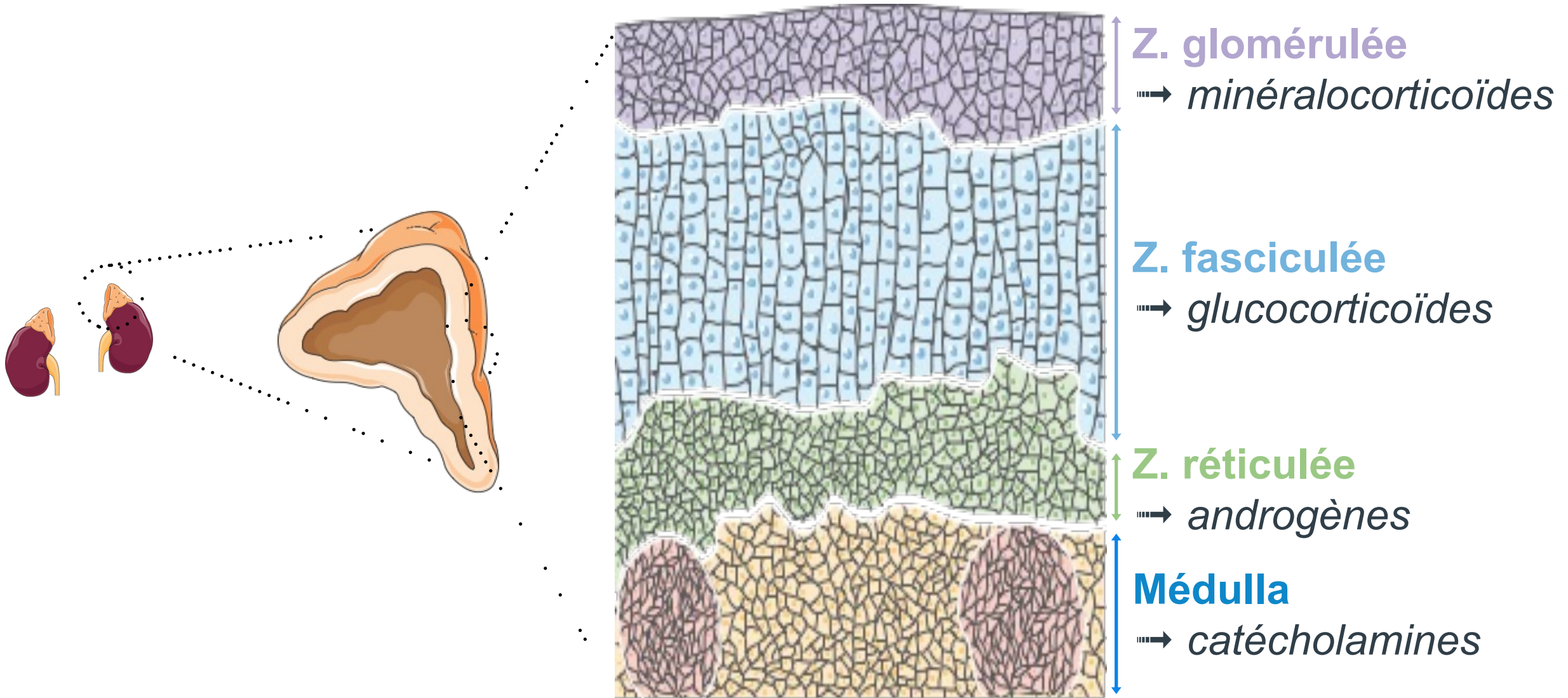
Catécholamines

Cortisol

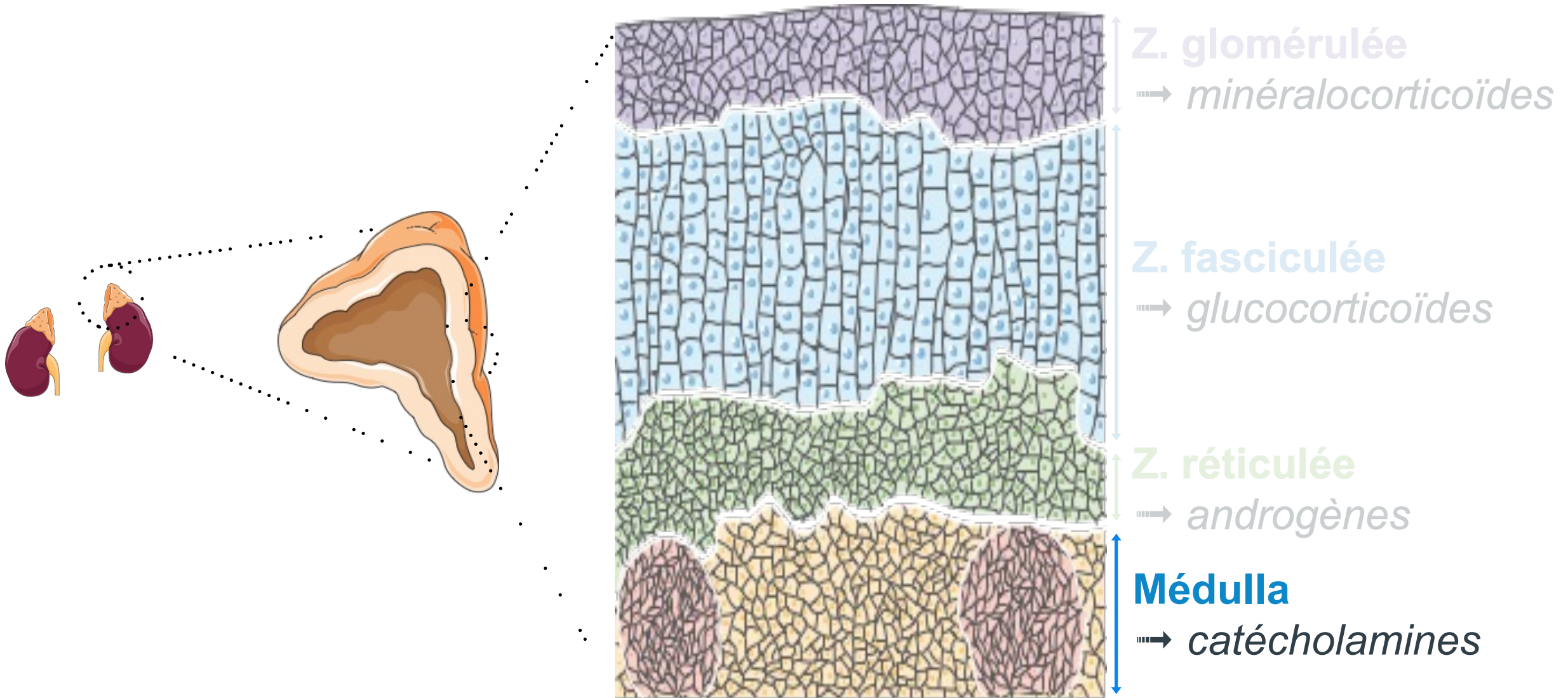
Aldostérone

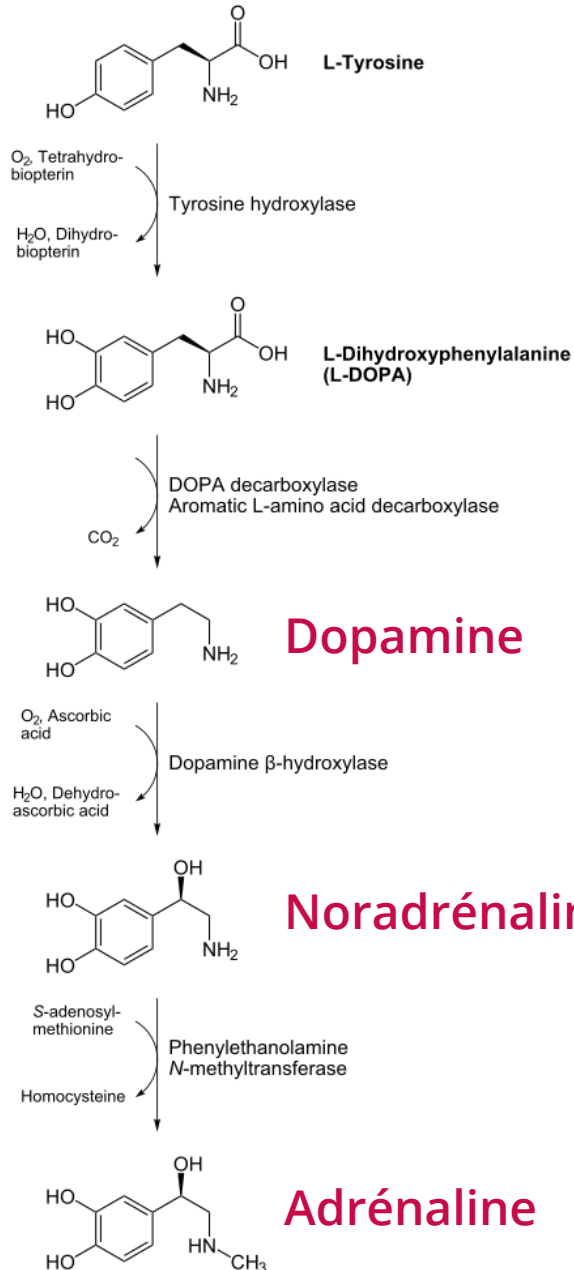
Androgènes
et précurseurs

Rappel : zonation histologique et fonctionnelle de la glande surrénale

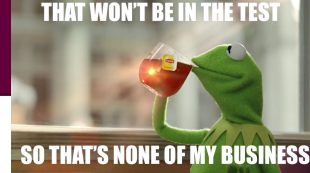


Rappel : zonation histologique et fonctionnelle de la glande surrénale





- **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 (*⁶⁸Ga-DOTATOC* ou *¹⁸F-FDOPA* selon contexte génétique)
- Exploration génétique : essentielle au diagnostic et au pronostic.
- ➔ *RET* (NEM2) ; *NF1* ; *VHL* ; *SDHD* ; *SDHC* ; *SDHB* ; *SDHAF2* ; *SDHA*

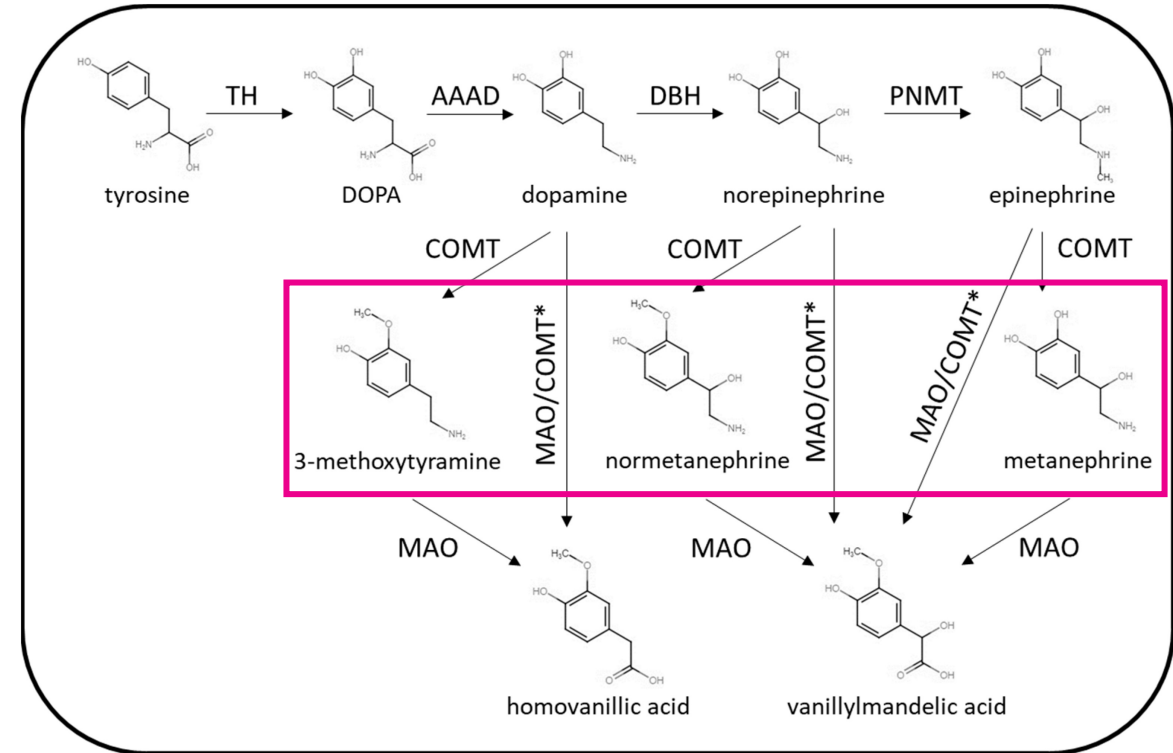


Exploration biochimique :

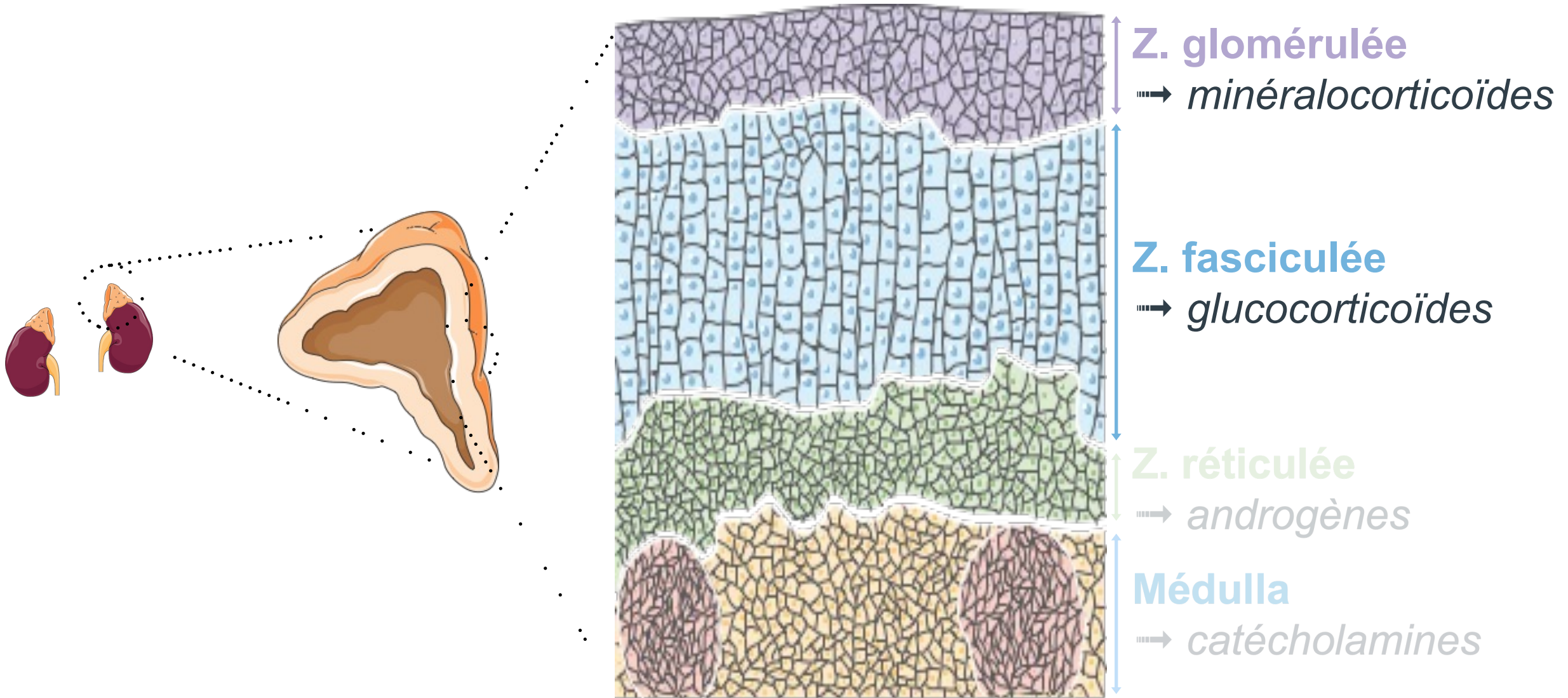
- Mesure des métanéphrines et norméтанéphrines libres **plasmaticques**
- Mesure des méтанéphrines et norméтанéphrines libres et totales sur **urine** des 24h

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

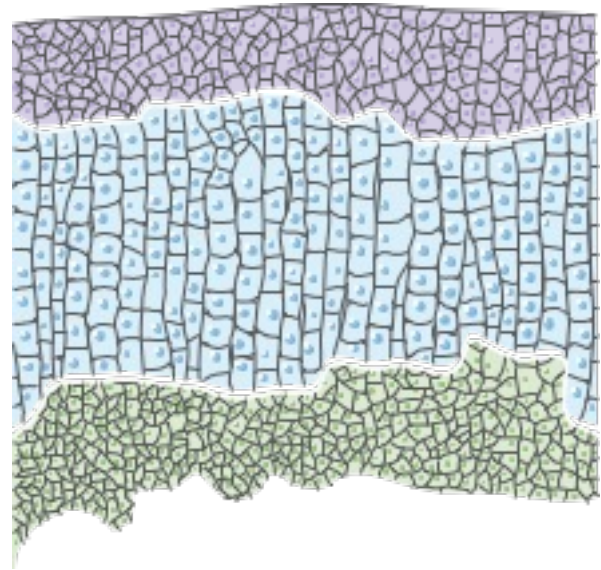
- Mesure par colorimétrie, immuno-assay, LC-MS/MS...



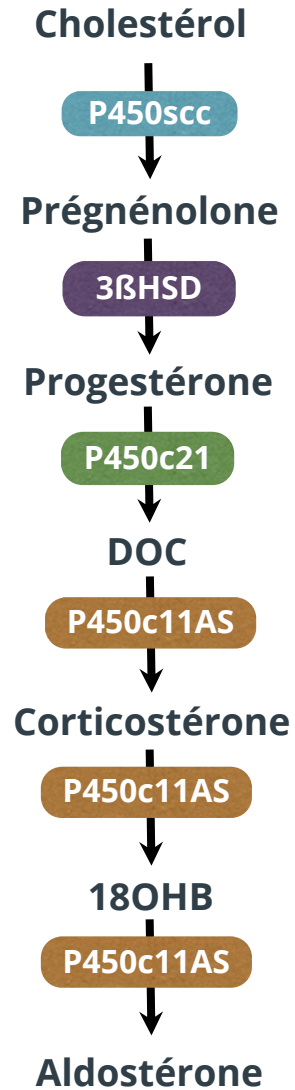
Rappel : zonation histologique et fonctionnelle de la glande surrénale



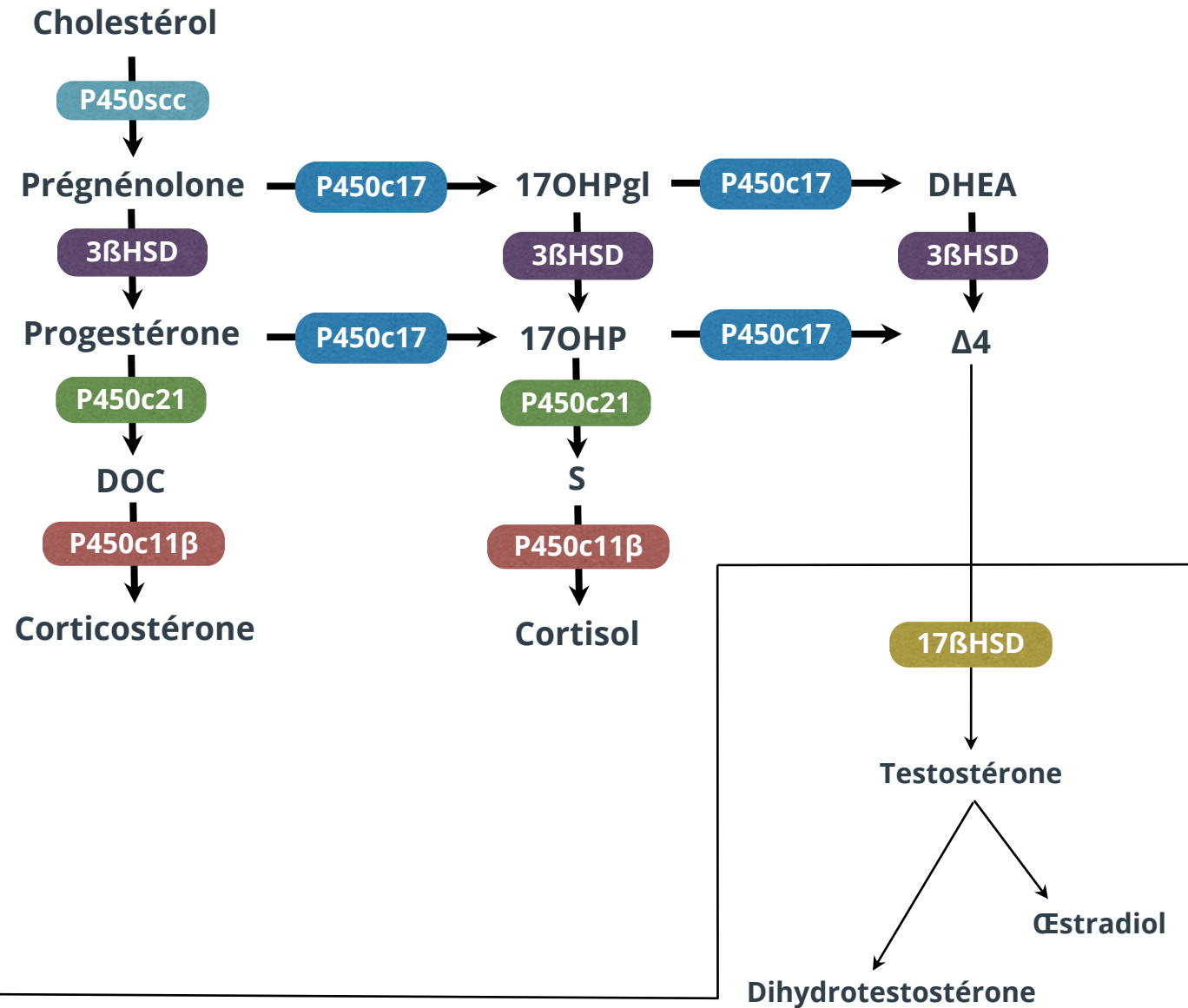
Rappels : corticostéroïdogénèse



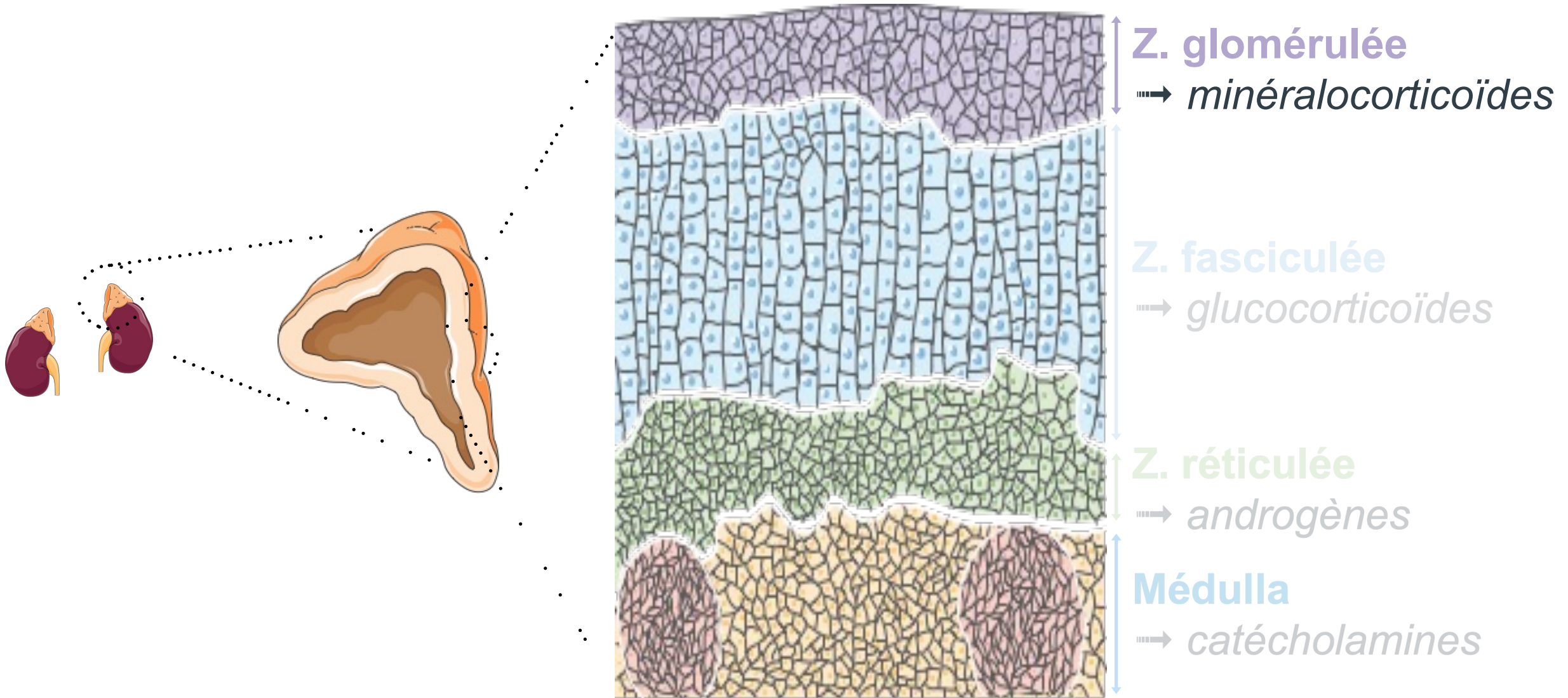
Zone glomérulée



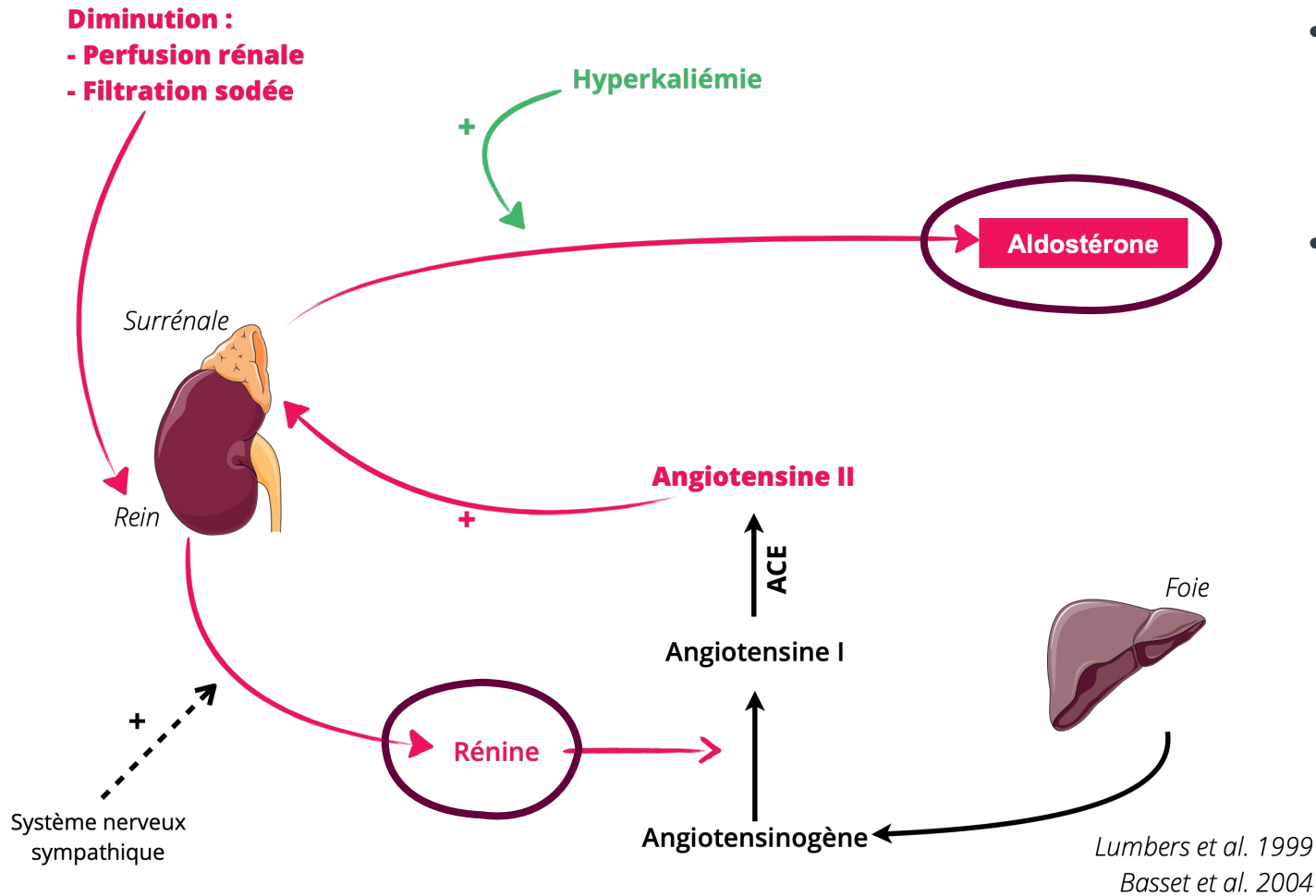
Zones fasciculée et réticulée



Rappel : zonation histologique et fonctionnelle de la glande surrénale



Exploration minéralocorticoïde : le SRAA (1/2)

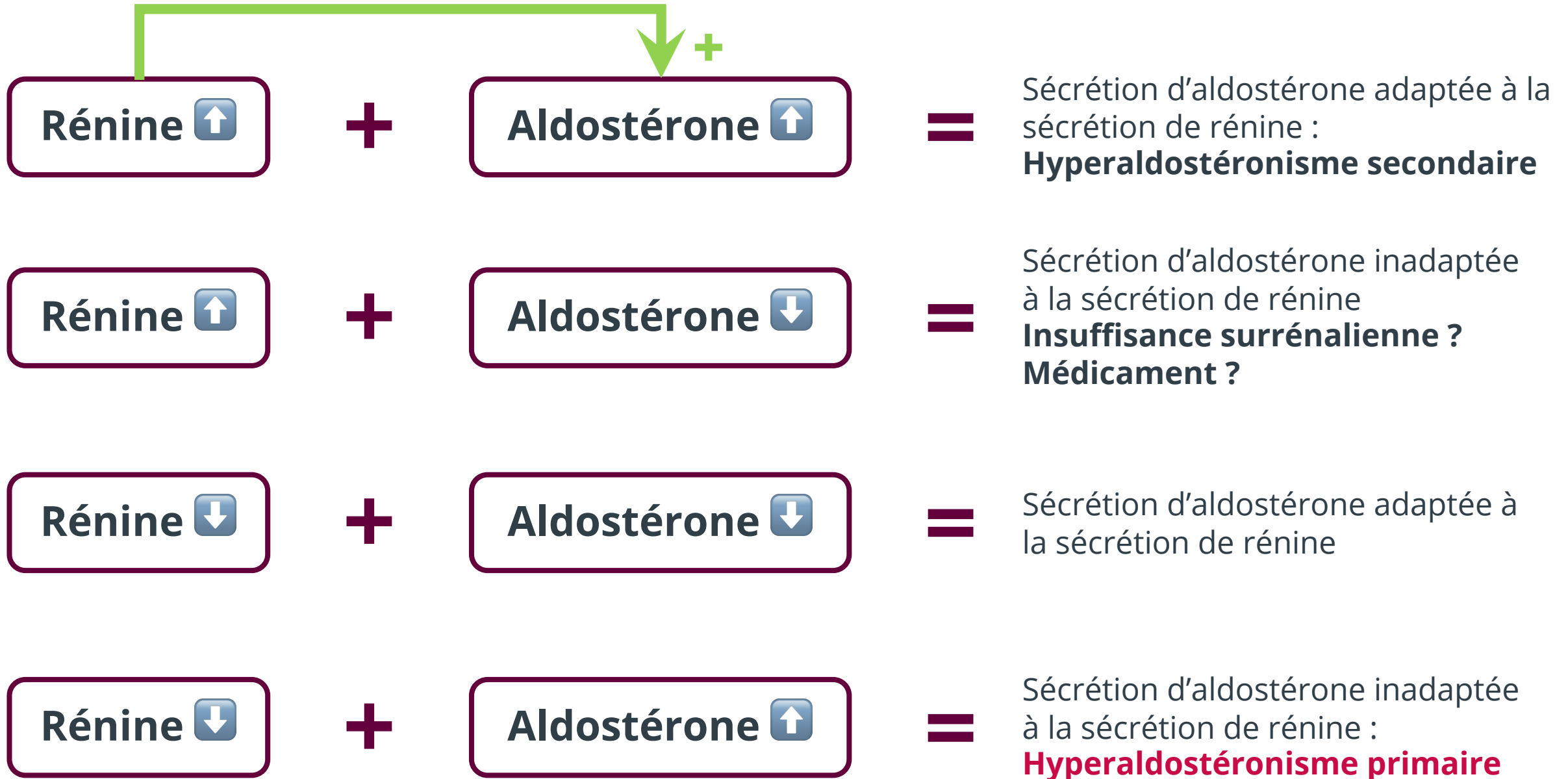


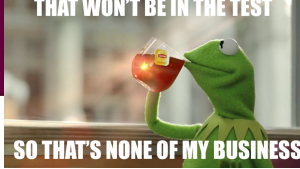
- L'exploration repose sur la mesure concomitante de **l'aldostérone** et de la **rénine dans le sang** (et de la kaliémie)
- Physiologiquement : si aldostérone augmentée, elle doit l'être secondairement à une augmentation de la production de rénine (hypovolémie, diminution des apports sodés ou augmentation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

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

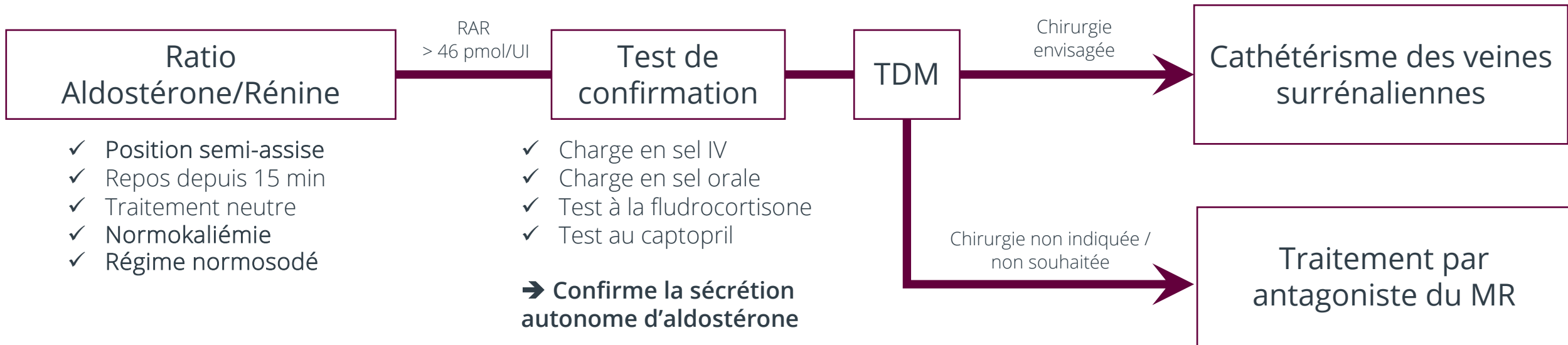
Le SRAA est influencé par : la position (clinostatisme, orthostatisme), les apports en sel, la kaliémie, certains médicaments

Exploration minéralocorticoïde : le SRAA (2/2)





- 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**



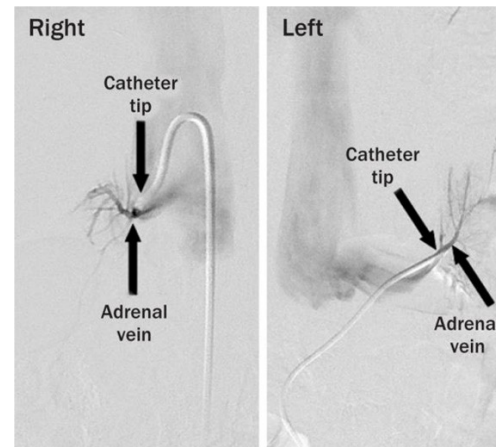
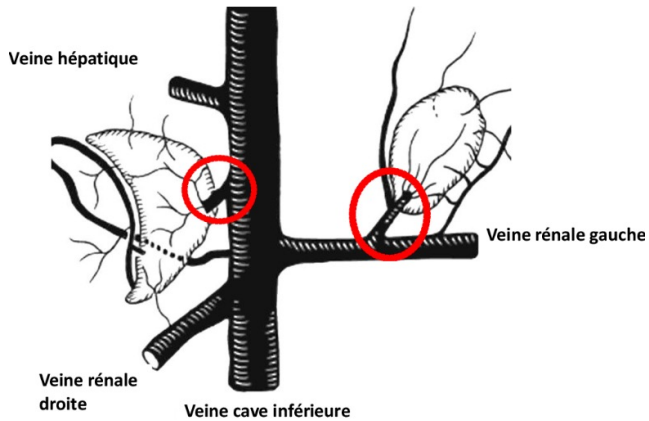


Chirurgie envisagée

Cathétérisme des veines surrénaliennes

Sécrétion latéralisée

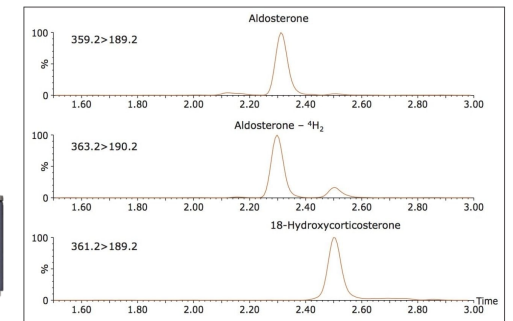
Surrénalectomie



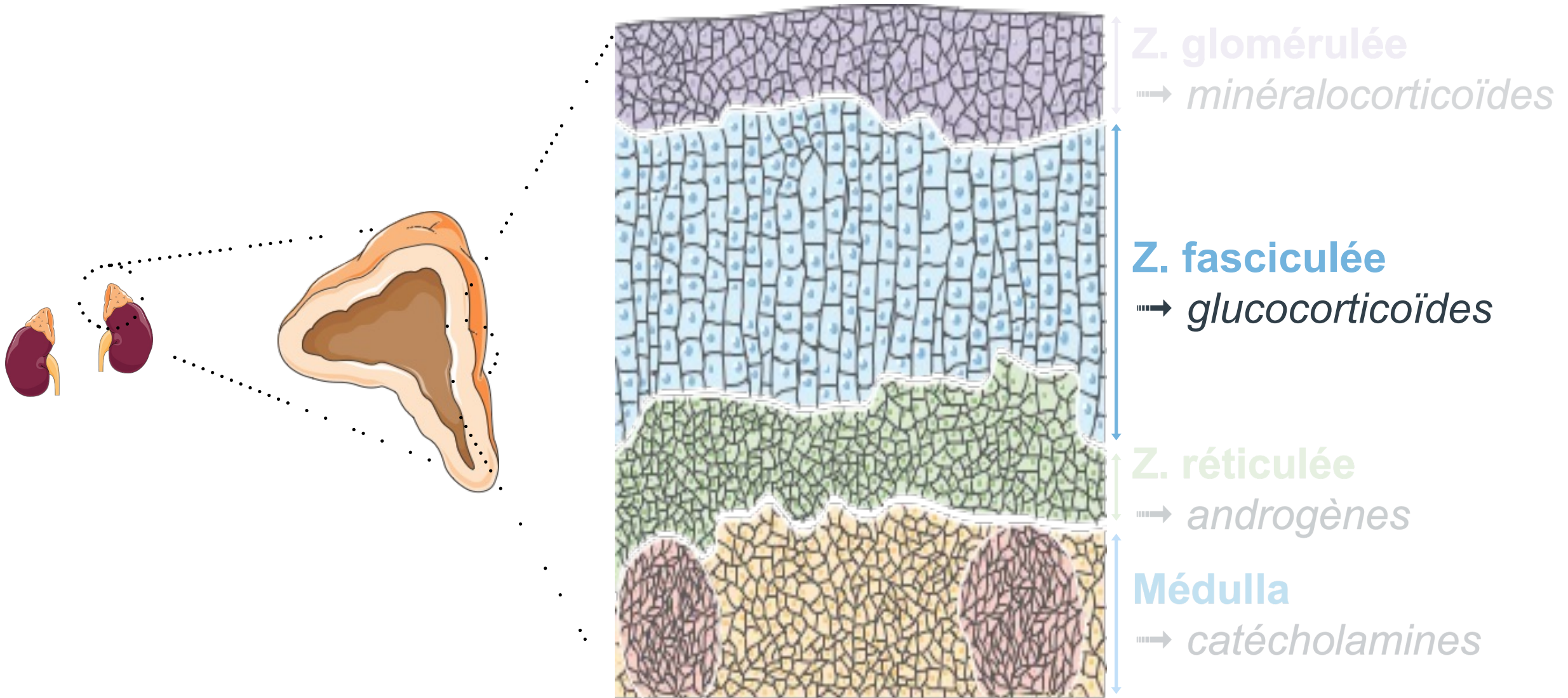
- Mesure de l'aldostérone et de l'aldostérone dans chaque veine surrénalienne
- Vérification des bons positionnements des cathéters (le cortisol surrénalien est 2x plus élevé que le périphérique)
- **Comparaison des ratio ALDO/CORT**
- Un ratio 4x supérieur d'un côté par rapport à l'autre signe la latéralisation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

Un soupçon de technique

- Mesure de la rénine par immunoassay
- 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*)

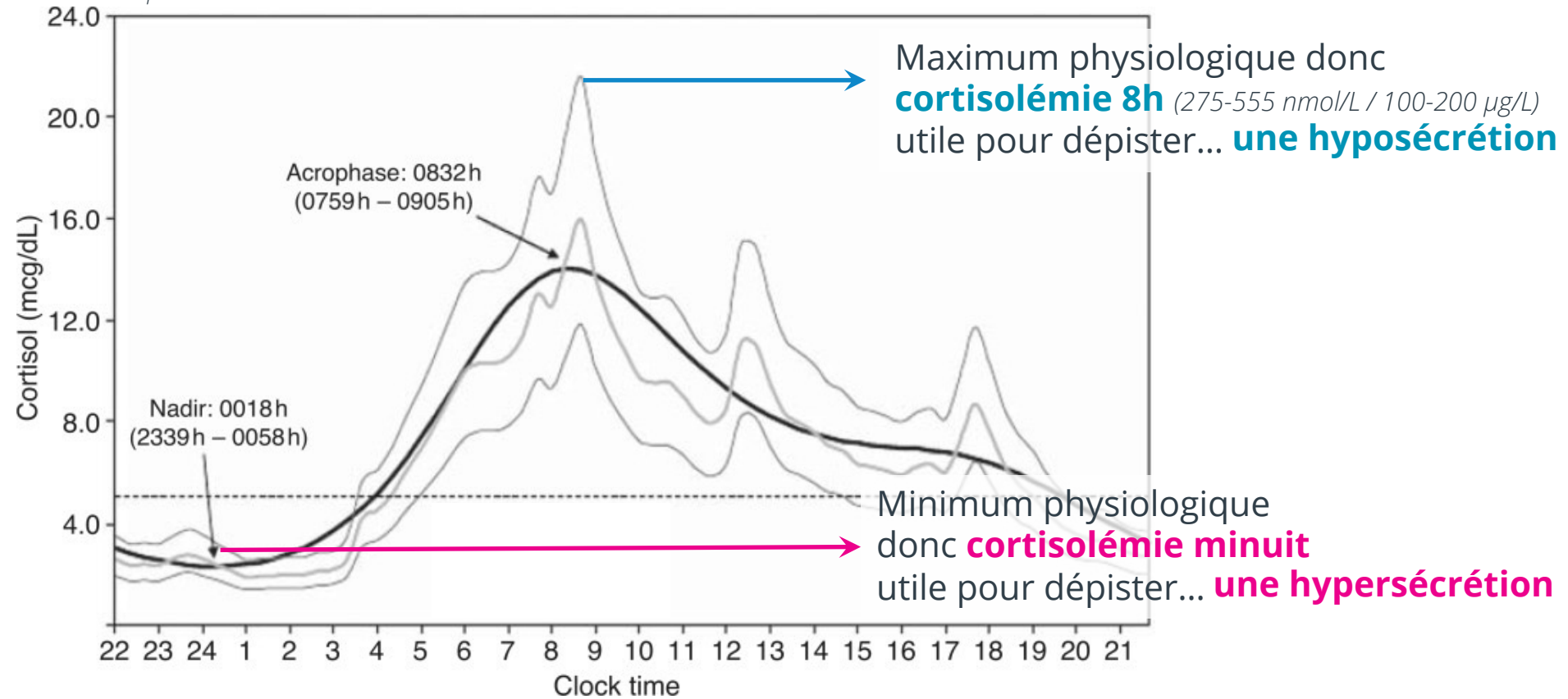
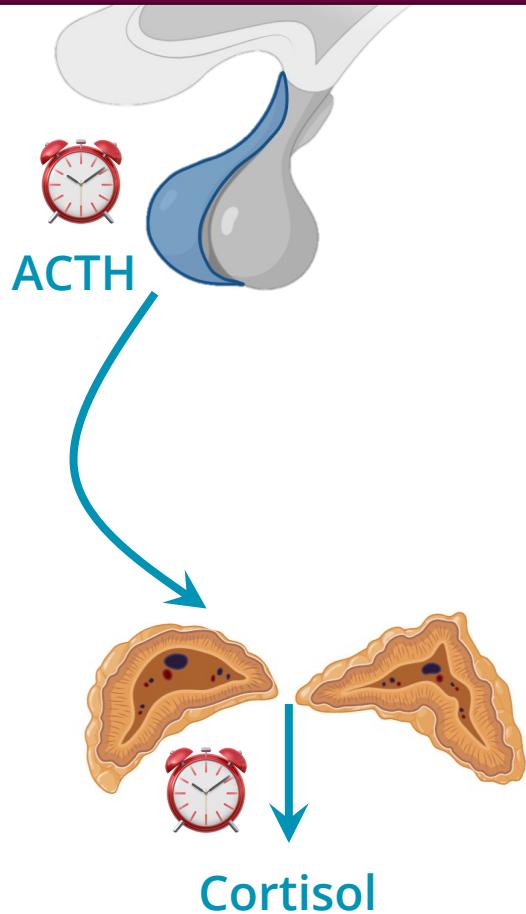


Rappel : zonation histologique et fonctionnelle de la glande surrénale



Exploration glucocorticoïde : et pourtant, il cycle !

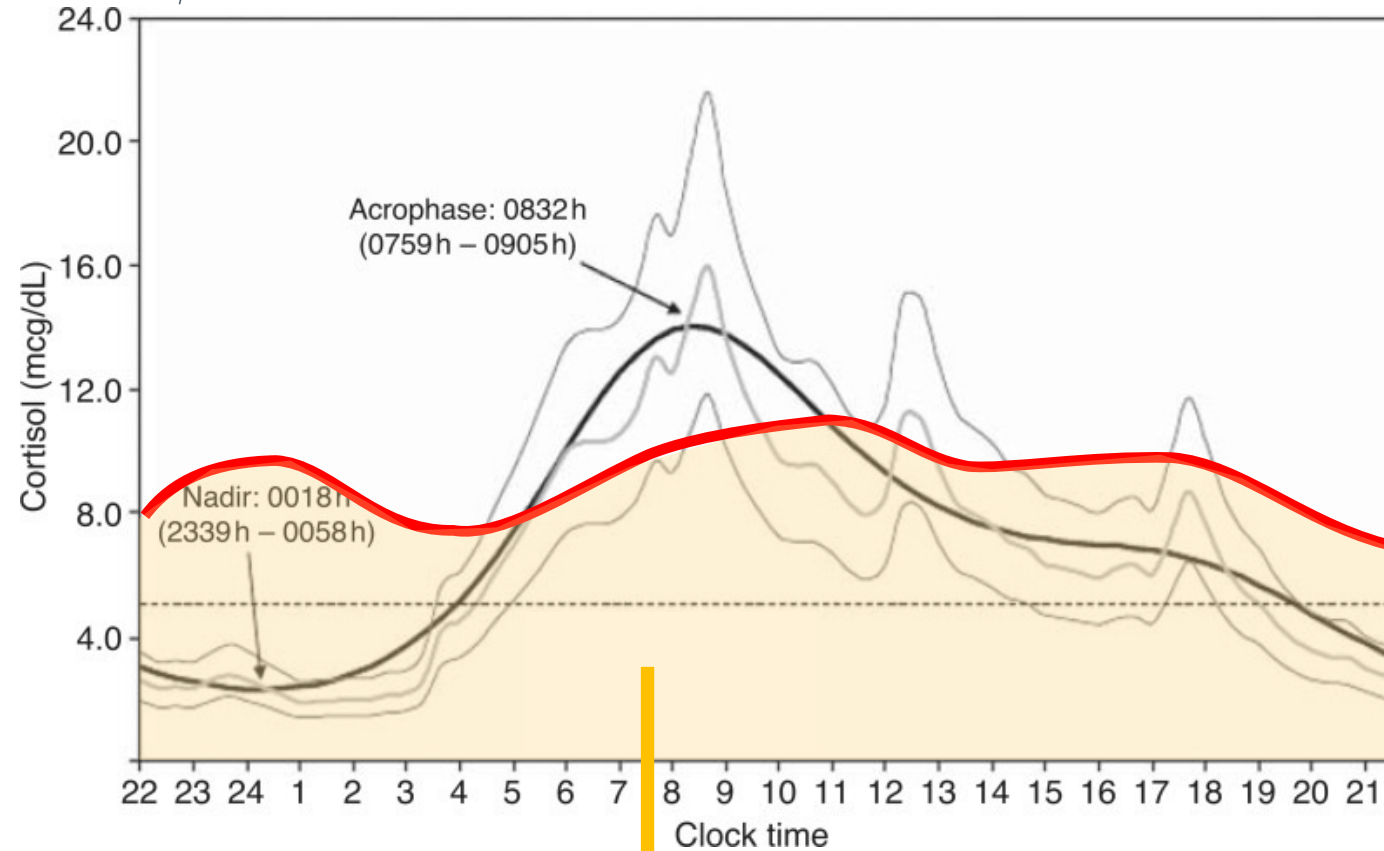
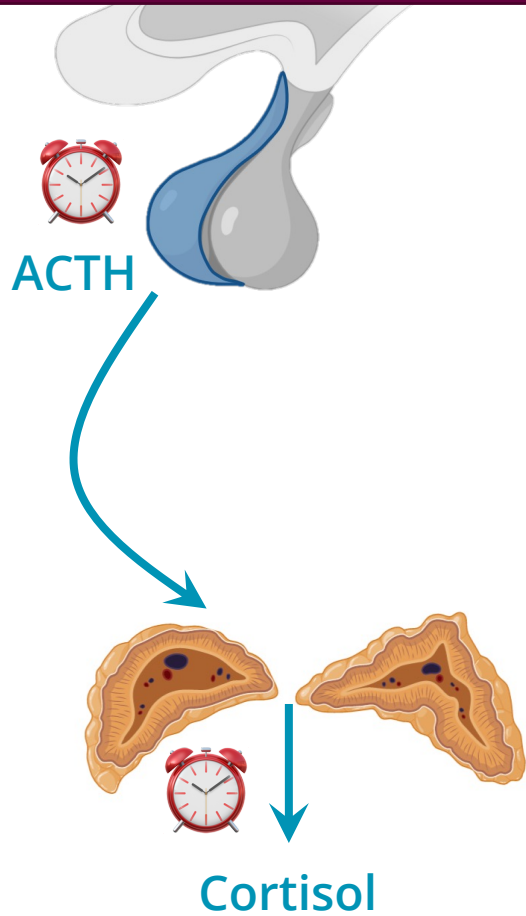
D'après Chan et al. Ther Adv Endocrinol Metab 2010



- 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



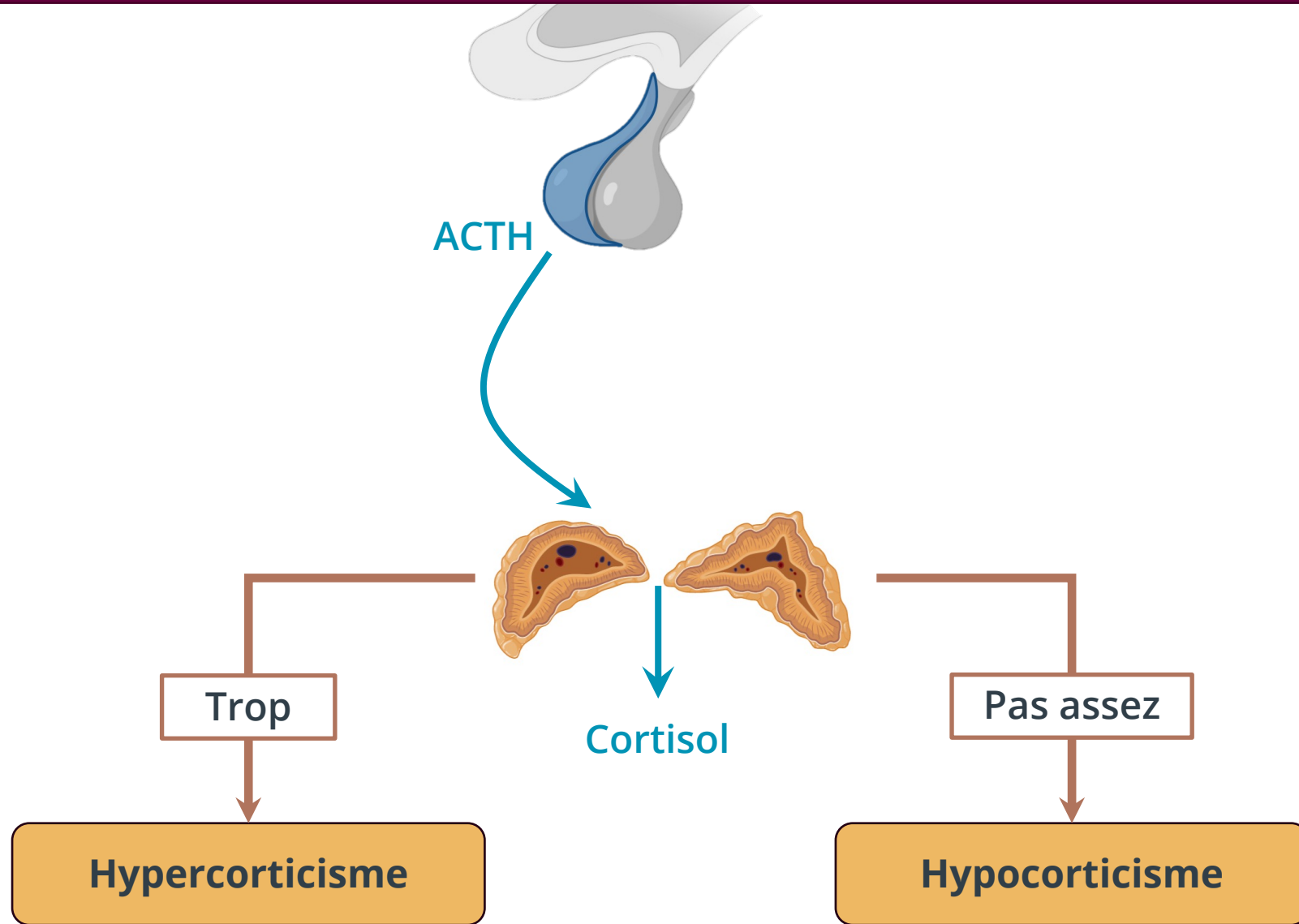
- Activité **hyperglycémiant**e (activation néoglucogénèse et glycogénolyse)
- Catabolisme protidique
- Modification de la **répartition des graisses**
- **Immunsuppression**
- Déminéralisation osseuse
- Activité **minéralocorticoïde** à forte dose



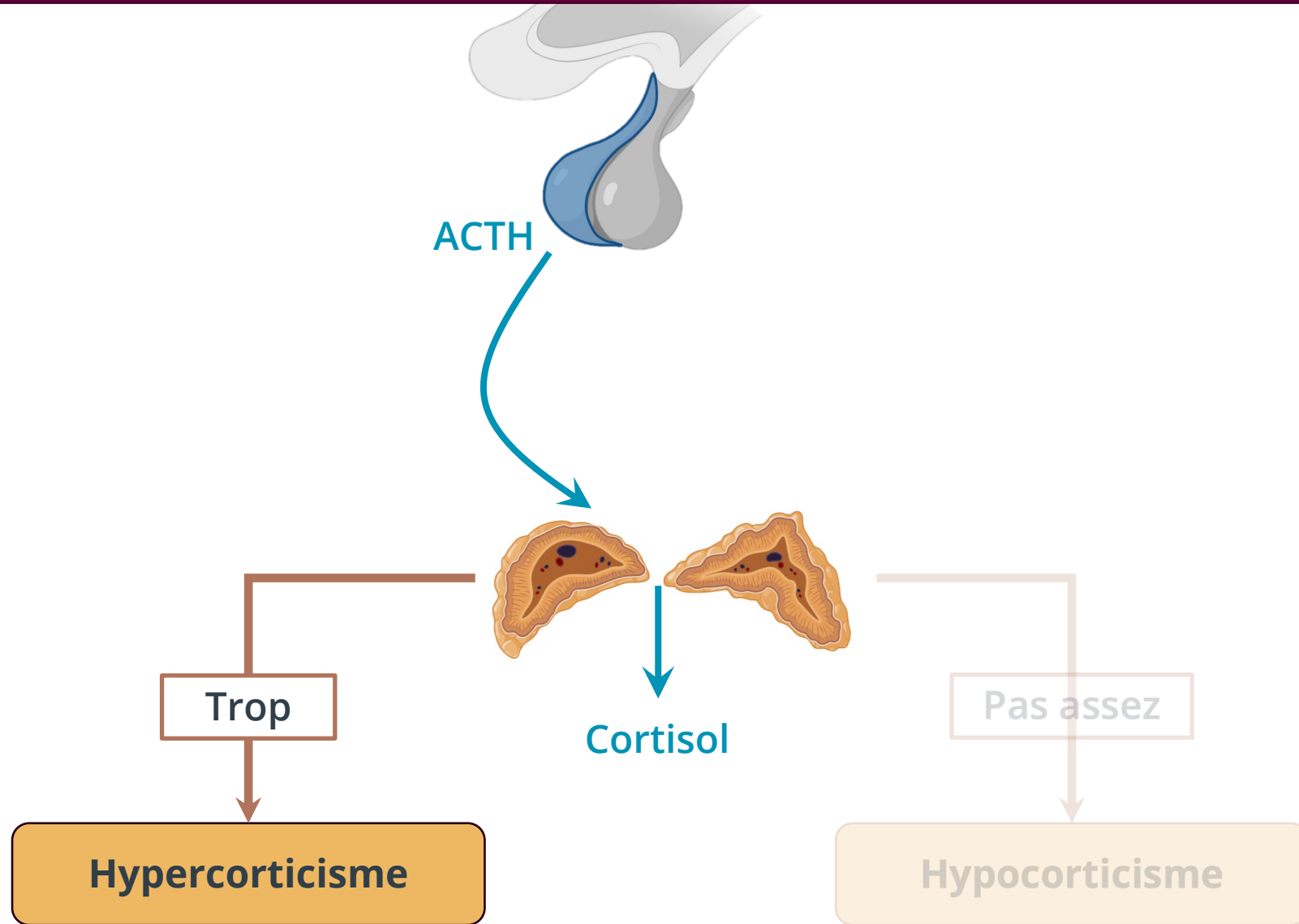
Cortisolurie des 24h (80-270 nmol / 30-100 µg) :

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

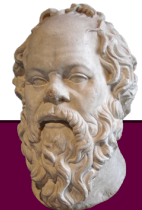
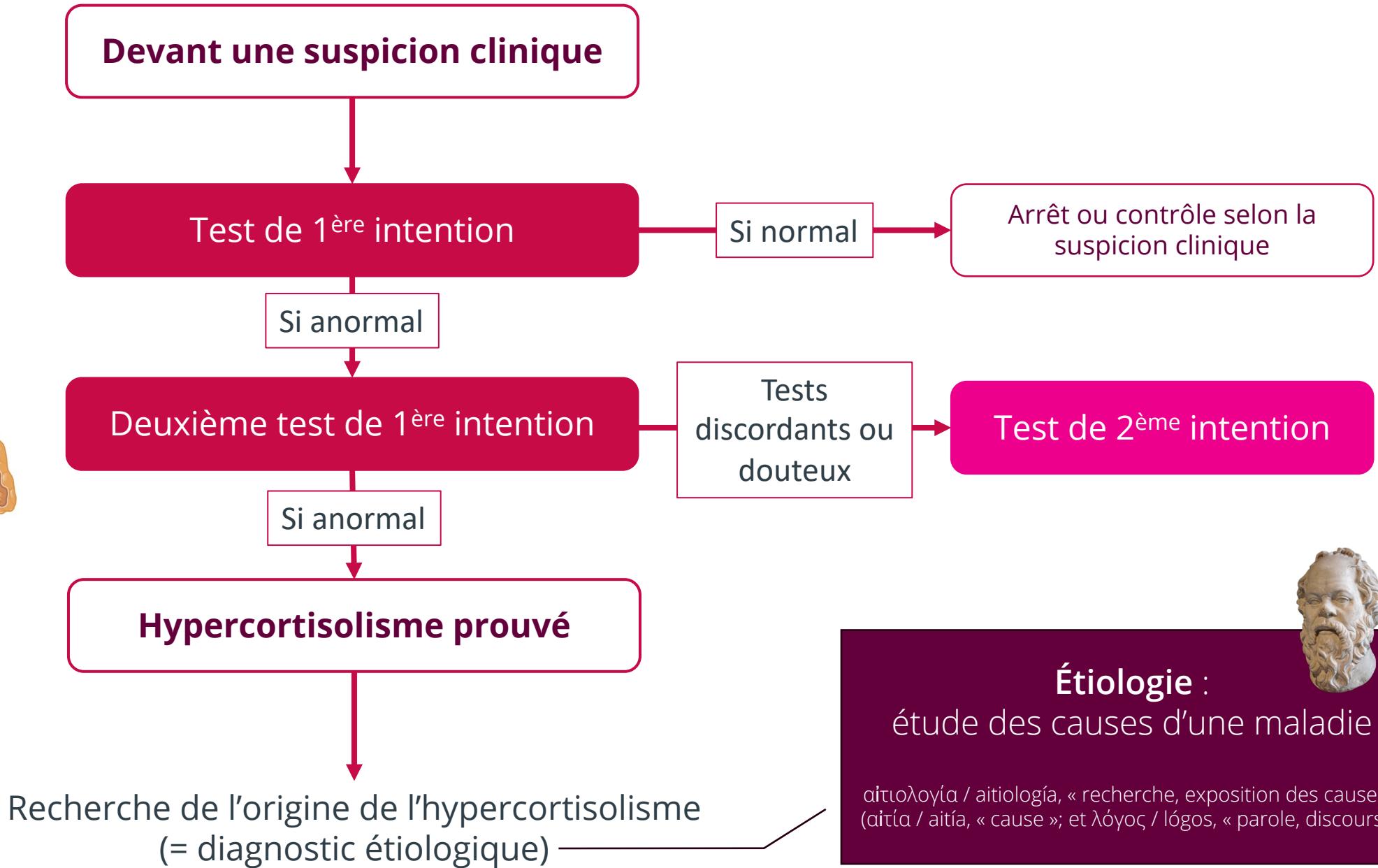
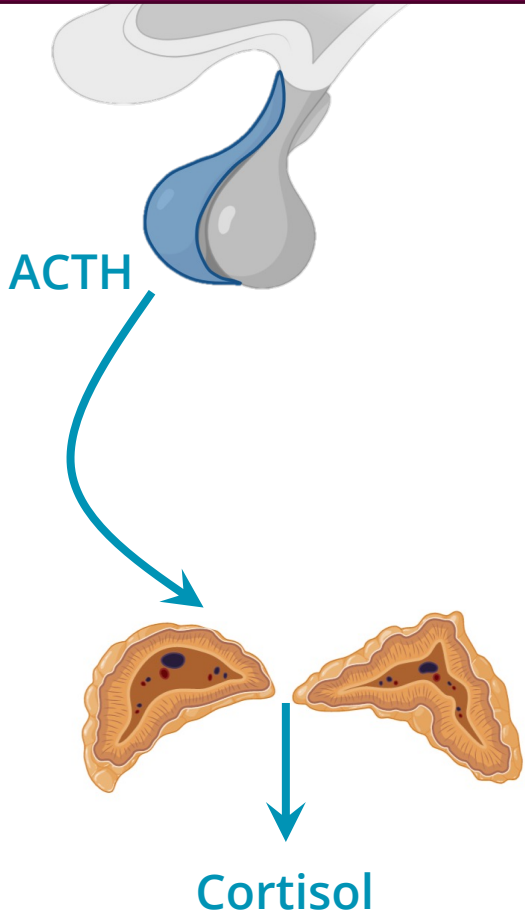
Exploration glucocorticoïde



Exploration glucocorticoïde



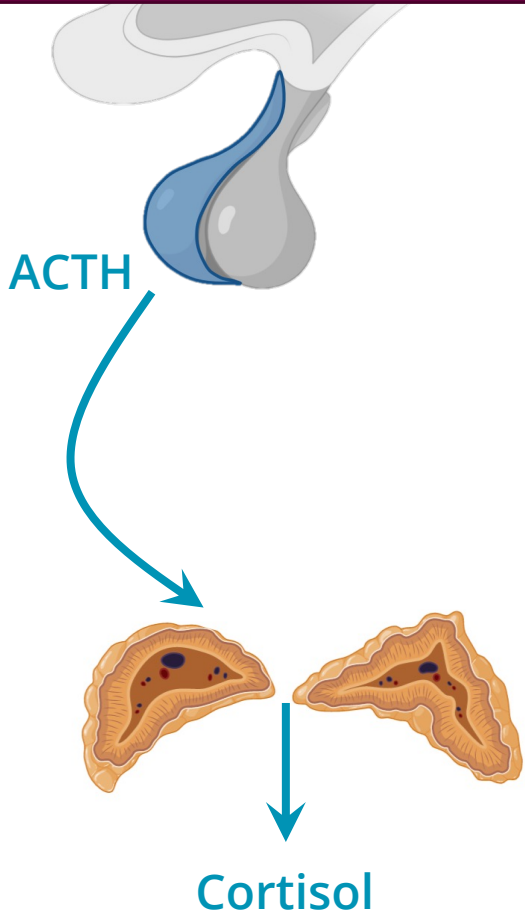
Hypercorticismes : stratégie diagnostique générale



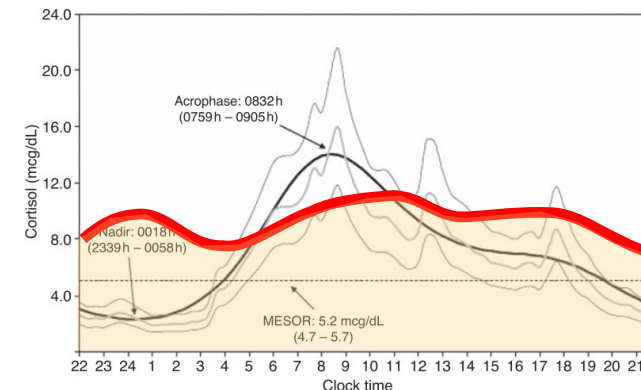
Étiologie :
étude des causes d'une maladie

αιτιολογία / aitiología, « recherche, exposition des causes »
(αίτια / aítía, « cause »; et λόγος / lógos, « parole, discours »)

Hypercorticismes : première étape, prouver l'hypersécrétion



- 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



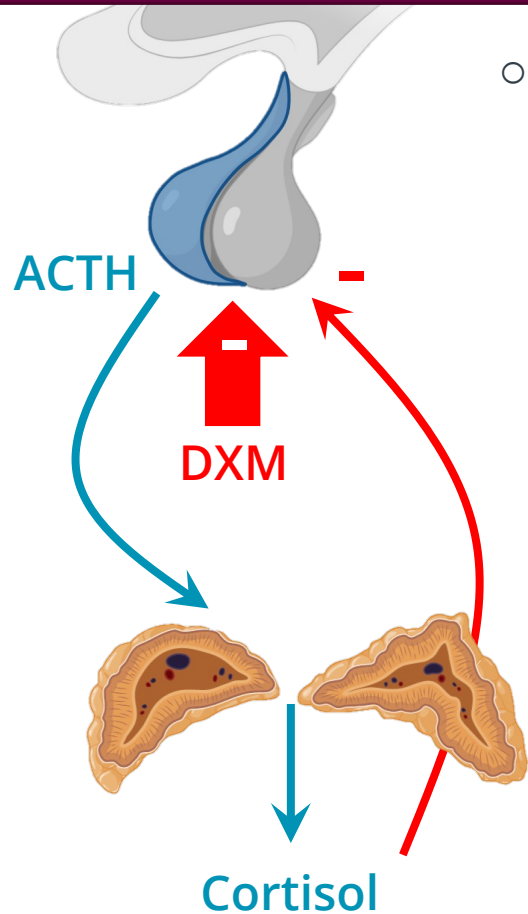
Hypercorticismes : première étape, prouver l'hypersécrétion

- **Exploration biologique hormonale dynamique de première intention :**

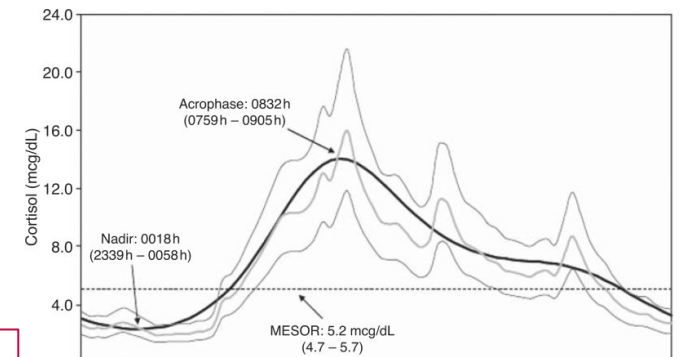
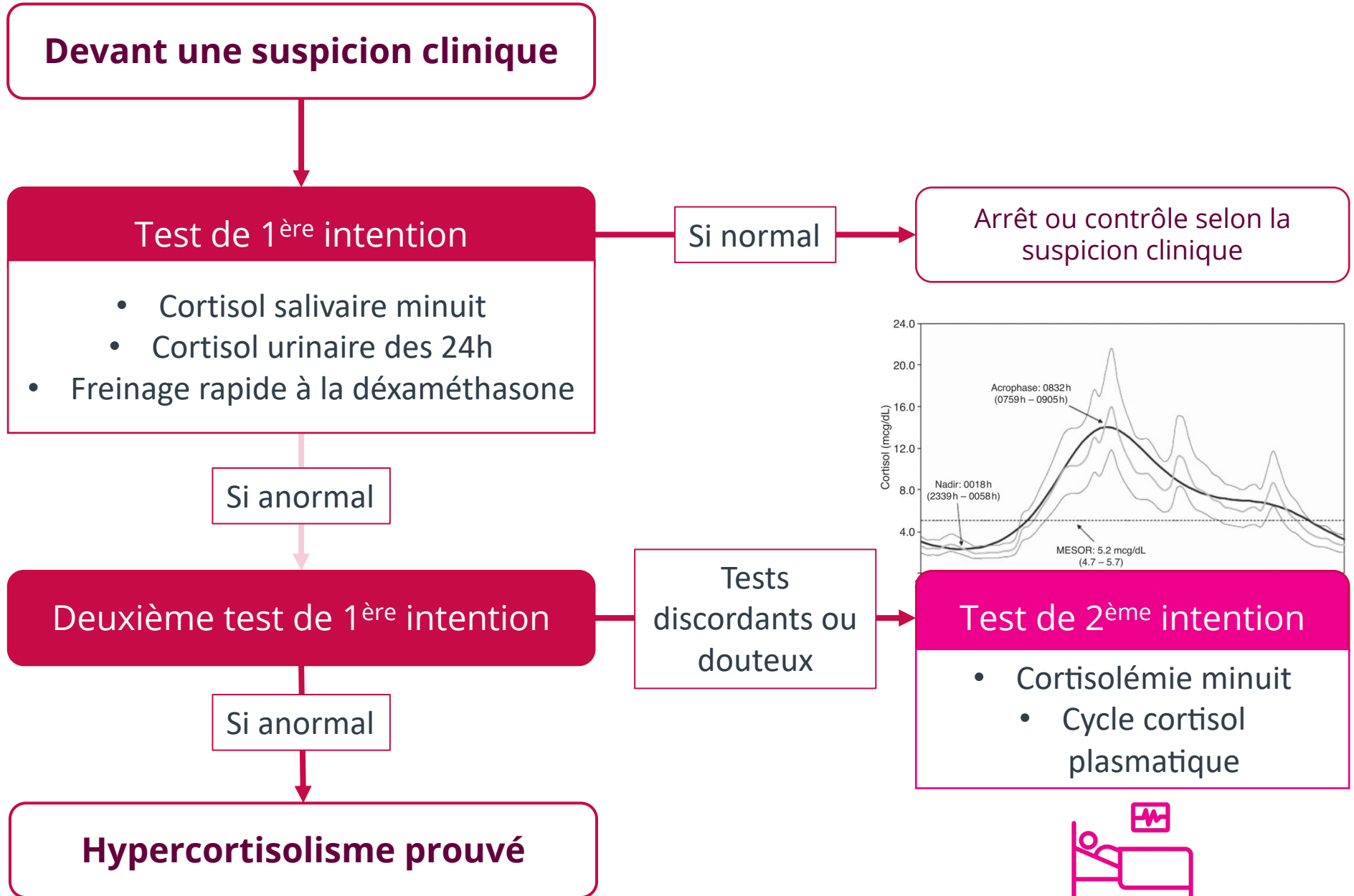
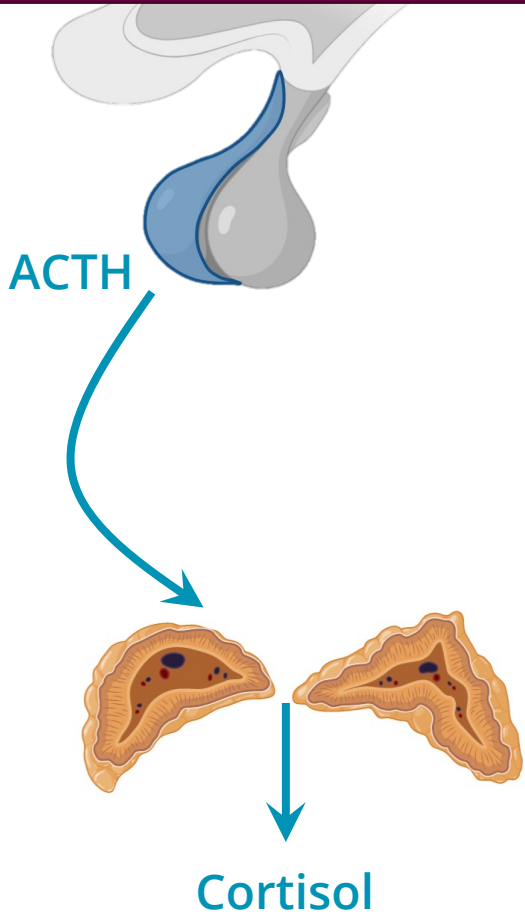
- **Test de freination** : on cherche à explorer la fonction de rétrocontrôle

Freinage rapide à la dexaméthasone :

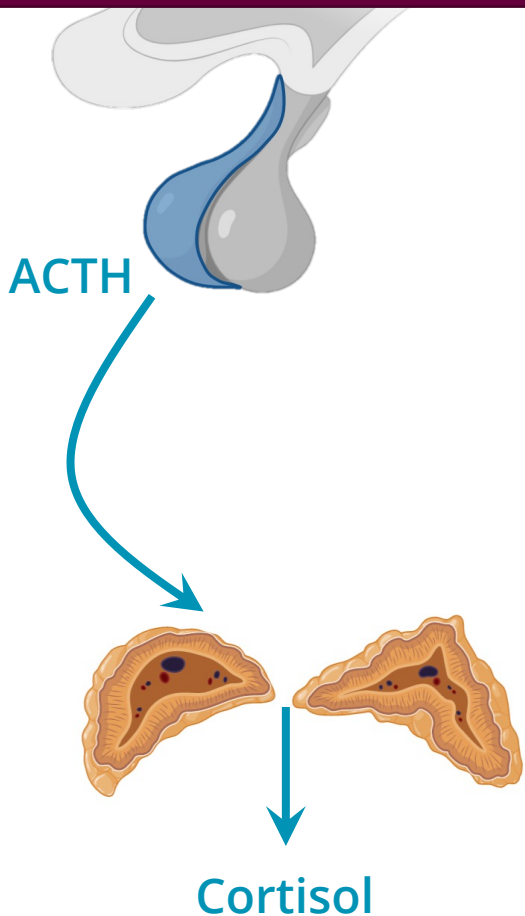
- Administration de 2cp (2x 0,5mg) de DXM à minuit puis **Cortisol 8h**
- Réponse positive (adaptée) : Cort8h < 50 nmol/L → pas d'hypercorticisme
- Réponse négative (inadaptée) : Cort8h > 60 nmol/L → **hypercortisolisme confirmé**



Hypercorticismes : stratégie diagnostique générale



Hypercorticismes : deuxième étape, trouver l'origine



Hypercortisolisme prouvé

Recherche de l'origine de l'hypercortisolisme
(= diagnostic étiologique)

Première étape du diagnostic étiologique :
ACTH (mesure difficile ⚠)

ACTH ↑

ACTH ↓

**TOUJOURS
INTERPRÉTER UNE
ACTH AVEC LA
CORTISOLÉMIE
CONCOMITANTE**

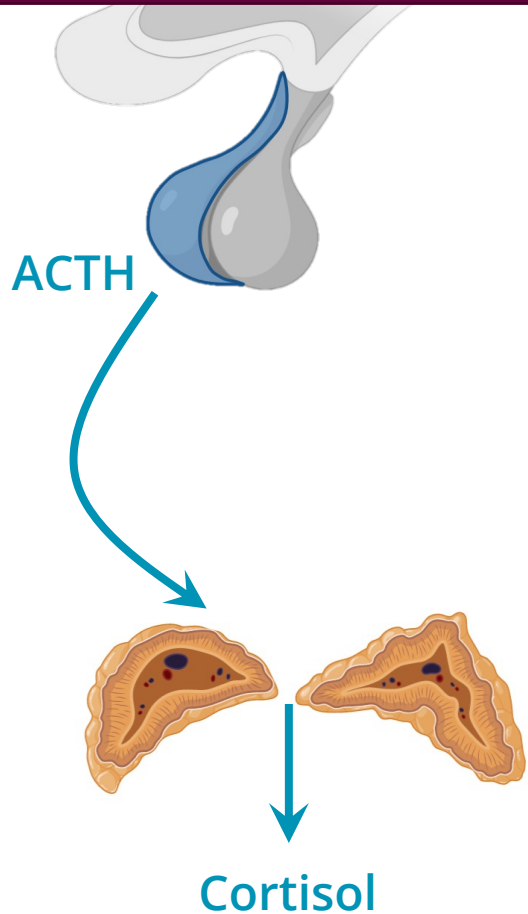
ACTH inadaptée (normale ou augmentée) :
Cushing ACTH-dépendant

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 : deuxième étape, trouver l'origine



Devant une suspicion clinique et des examens biologiques montrant... :

Cortisol ↑

+

ACTH ↑

=

Sécrétion d'**ACTH inadaptée** à l'hypersecretion de cortisol = **Cushing ACTH-dépendant**

Cortisol ↑

+

ACTH ↓

=

Sécrétion d'**ACTH adaptée** à l'hypersecretion de cortisol = **Cushing ACTH-indépendant**

Cortisol ↓

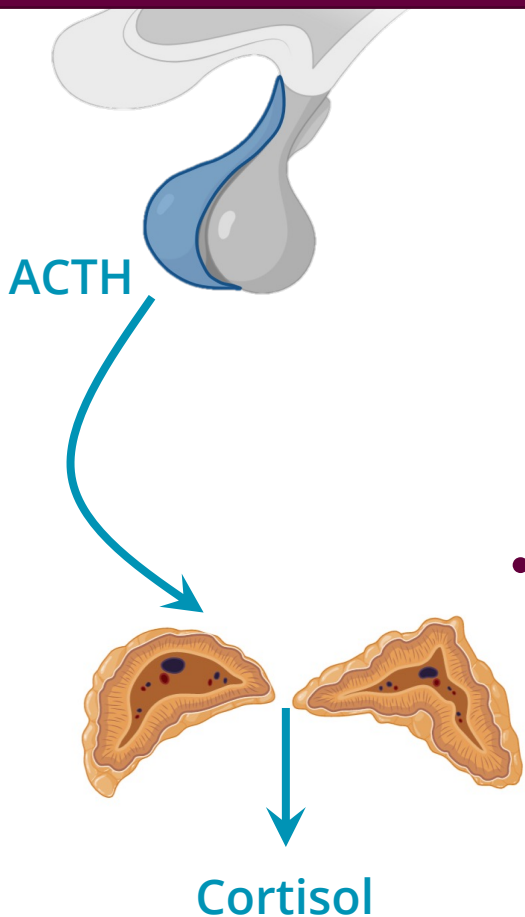
+

ACTH ↓

=

Clinique de Cushing sans hypercortisolisme = **origine iatrogène** (le médicament glucocorticoïde exerce le rétrocontrôle négatif sur l'ACTH)

Hypercorticismes : deuxième étape, trouver l'origine



ACTH inadaptée (normale ou augmentée) : Cushing ACTH-dépendant	Tumeur hypophysaire à ACTH Sécrétion ectopique d'ACTH
ACTH adaptée (diminuée) : Cushing ACTH-indépendant	Adénome corticosurrénalien Carcinome corticosurrénalien <i>Cushing iatrogène</i>

- **Imagerie**

- Des surrénales (Cushing ACTH-indépendant)
- De l'hypophyse (maladie de Cushing / tumeur hypophysaire à ACTH)
- Des poumons (ACTH ectopique)

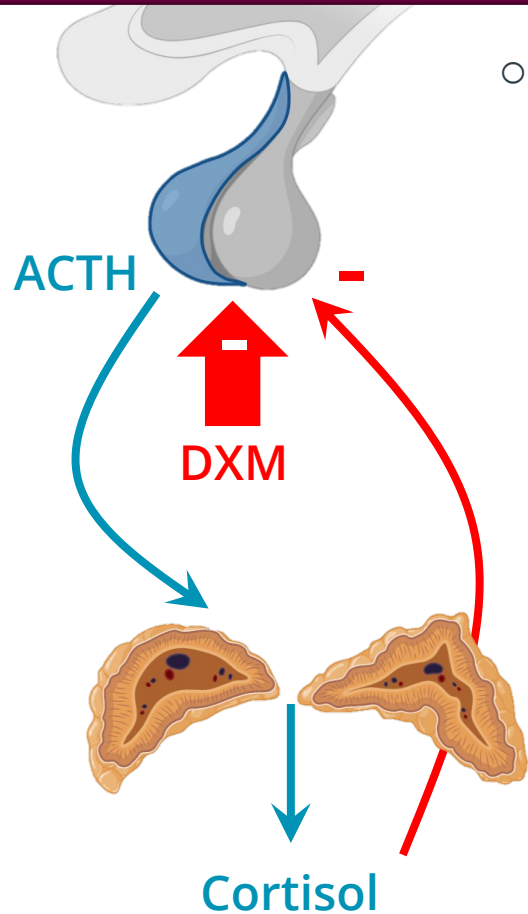
- **Biologie : comment différencier une sécrétion d'ACTH hypophysaire d'une sécrétion d'ACTH ectopique ?**

Hypercorticismes : deuxième étape, trouver l'origine

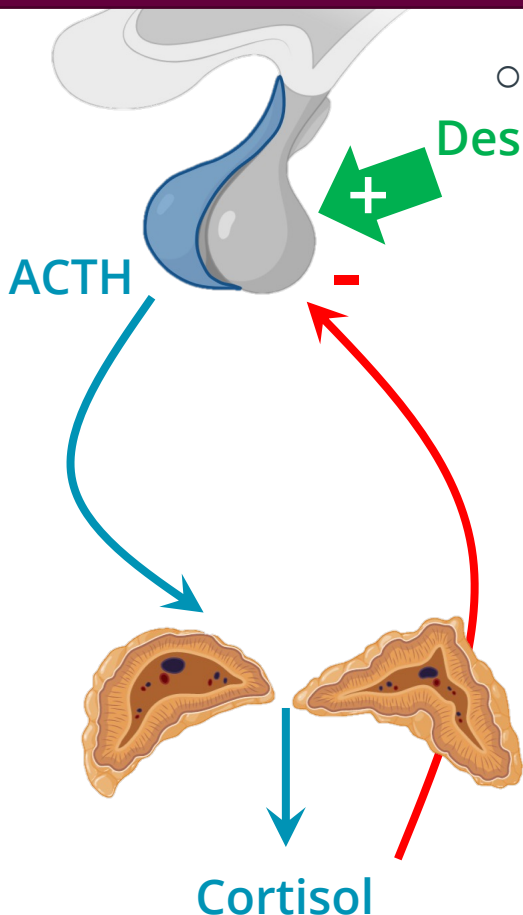
- **Exploration biologique hormonale dynamique :**
 - **Tests de freination** : on cherche à explorer la fonction de rétrocontrôle

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**



Hypercorticismes : deuxième étape, trouver l'origine



- **Exploration biologique hormonale dynamique :**

- **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 : 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

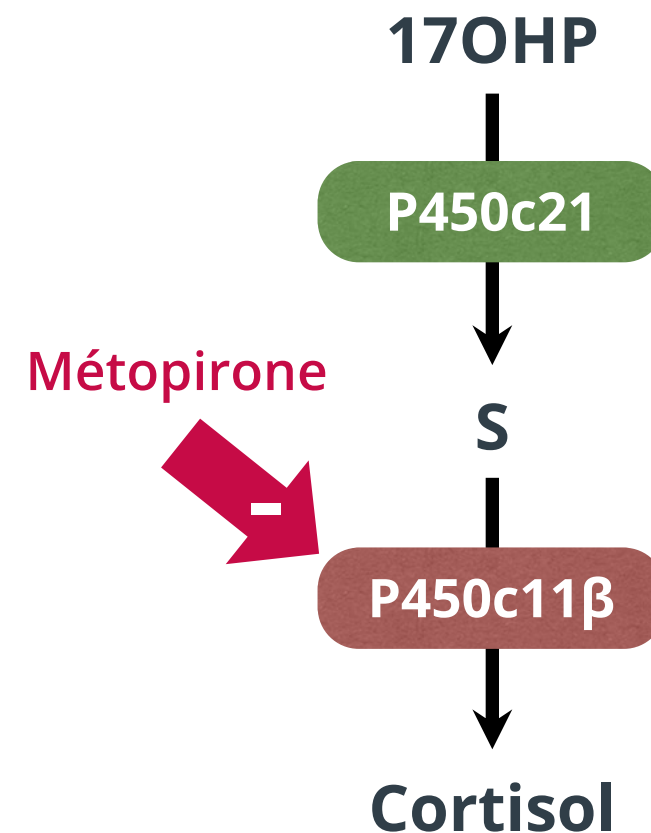


Test à la métopirone :

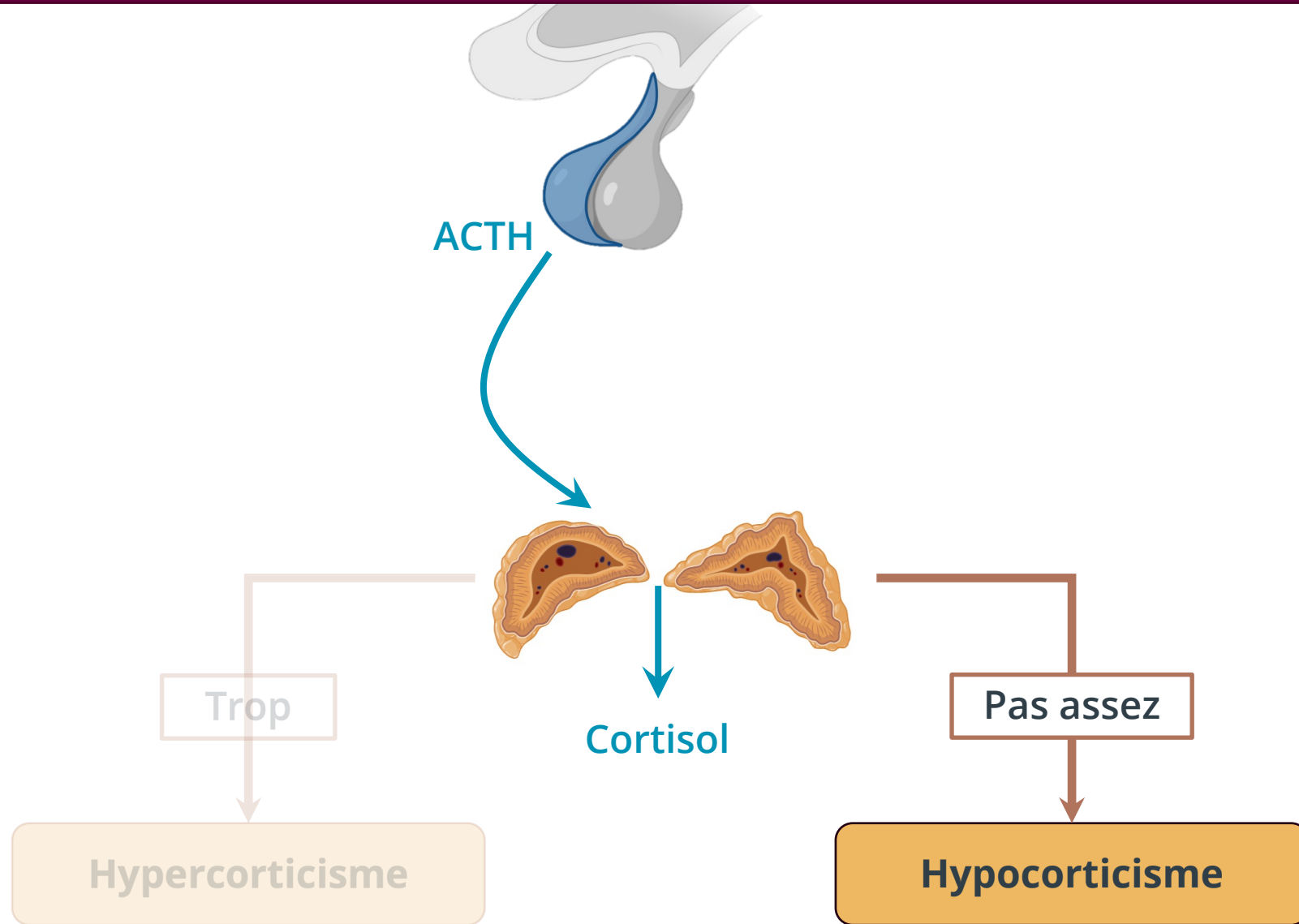
- J0 : mesure ACTH, cortisol et composé S (*11-désoxycortisol*)
- Administration à J1 - 0h de 30mg/kg de métopirone (1cp = 250mg)
- J1- 8h : mesure ACTH, cortisol et composé S

- 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



Exploration glucocorticoïde



Insuffisance surrénalienne

- 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 stéroïdogénèse : **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 

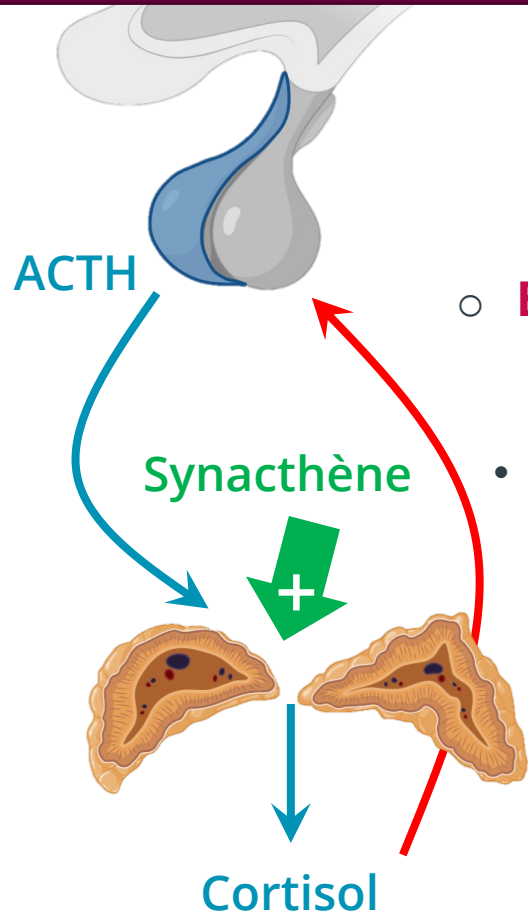
  **Attention, ce patient est porteur d'insuffisance surrénale. En cas de troubles de la conscience ou d'accident, l'amener aux URGENCES et le signaler au médecin.**

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 :**

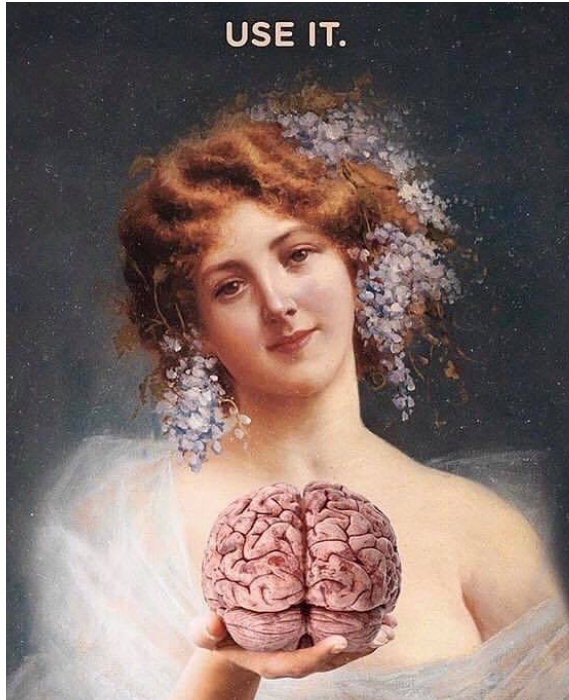
- Stimulation au synacthène :

- 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

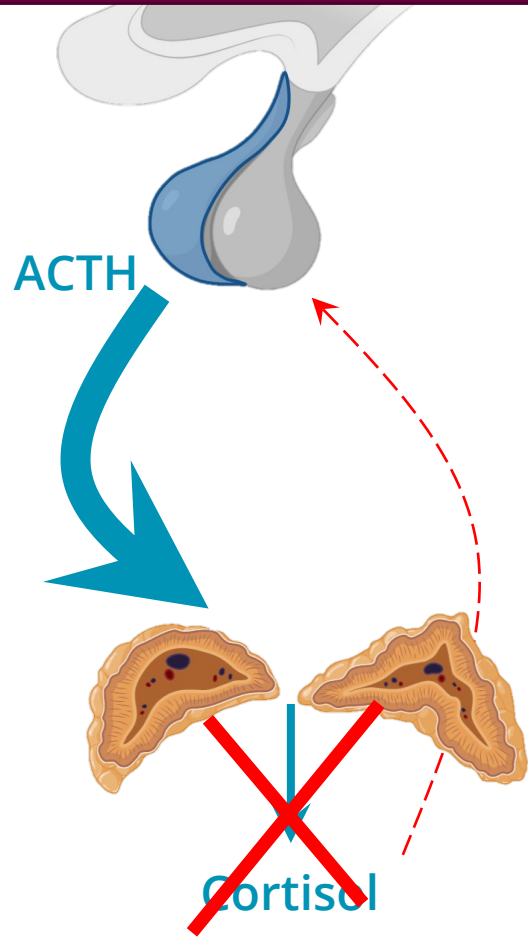
	Analyse	Indication	
Statique	Cortisol 8h (\pm ACTH)	Dépistage des insuffisance surrénaliennes (\pm hypersécrétions)	
	Cortisol 0h (\pm ACTH)	Dépistage des hypersécrétions	
	Cortisolurie des 24h		
	Cortisol salivaire		
Dynamique	Freinage rapide DXM	Diagnostic des hypercorticismes	Interprétation Positif : cortisol 8h < 50nM Négatif : cortisol 8h > 60nM → Syndrome de Cushing
	Freinage fort DXM	Diagnostic différentiel maladie de Cushing / sécrétion ectopique d'ACTH	Positif : freination → Maladie de Cushing
	Stimulation CRH et/ou Desmopressine		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 de la fonction corticosurrénalienne : que retenir ?



- **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...

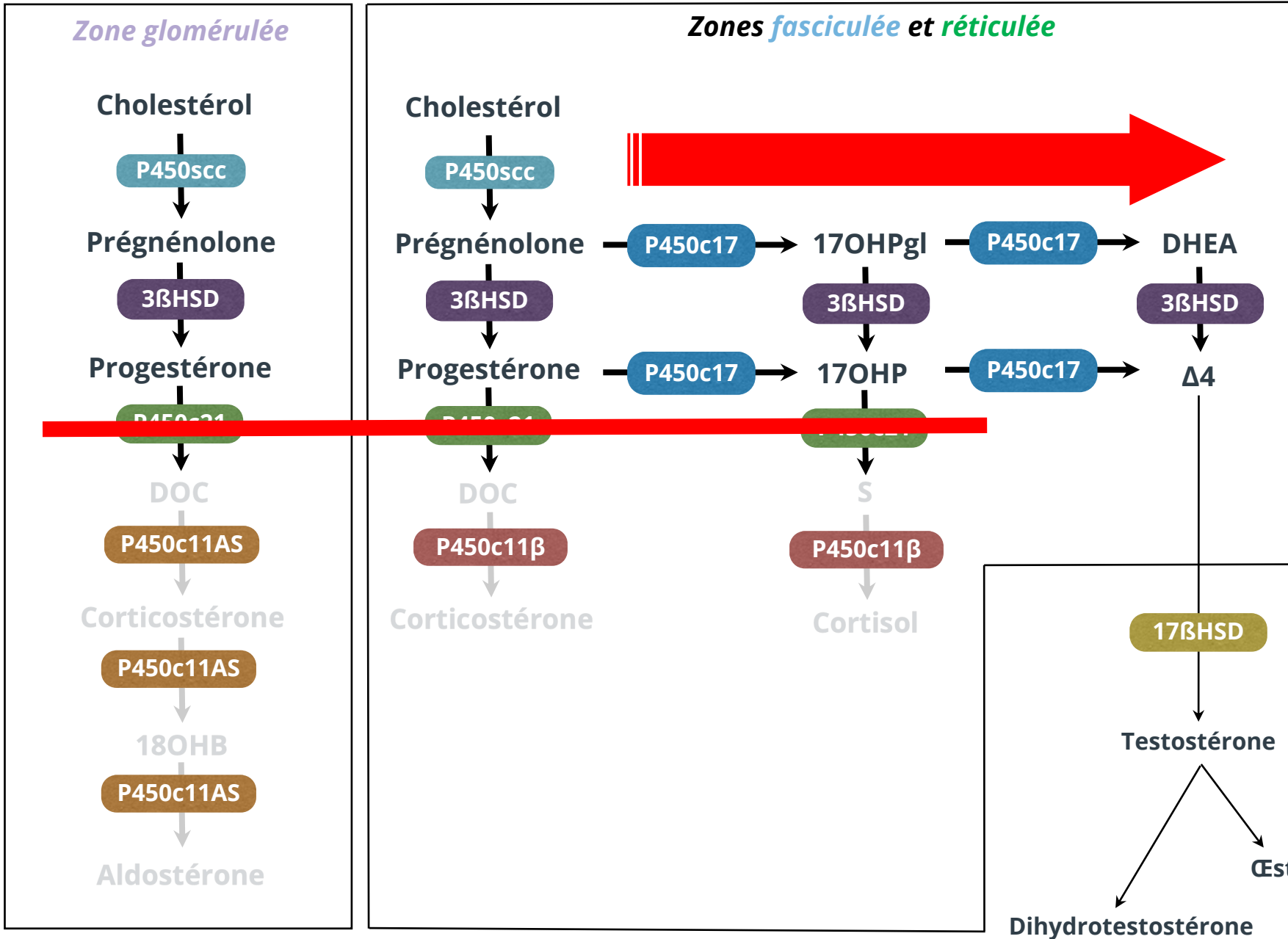


- Déficit enzymatique pouvant toucher n'importe quelle enzyme de la stéroïdogénèse
- En résulte une sécrétion stéroïdienne altérée ou nulle
- Suppression du rétrocontrôle → ACTH ↑ → hyperplasie

- 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

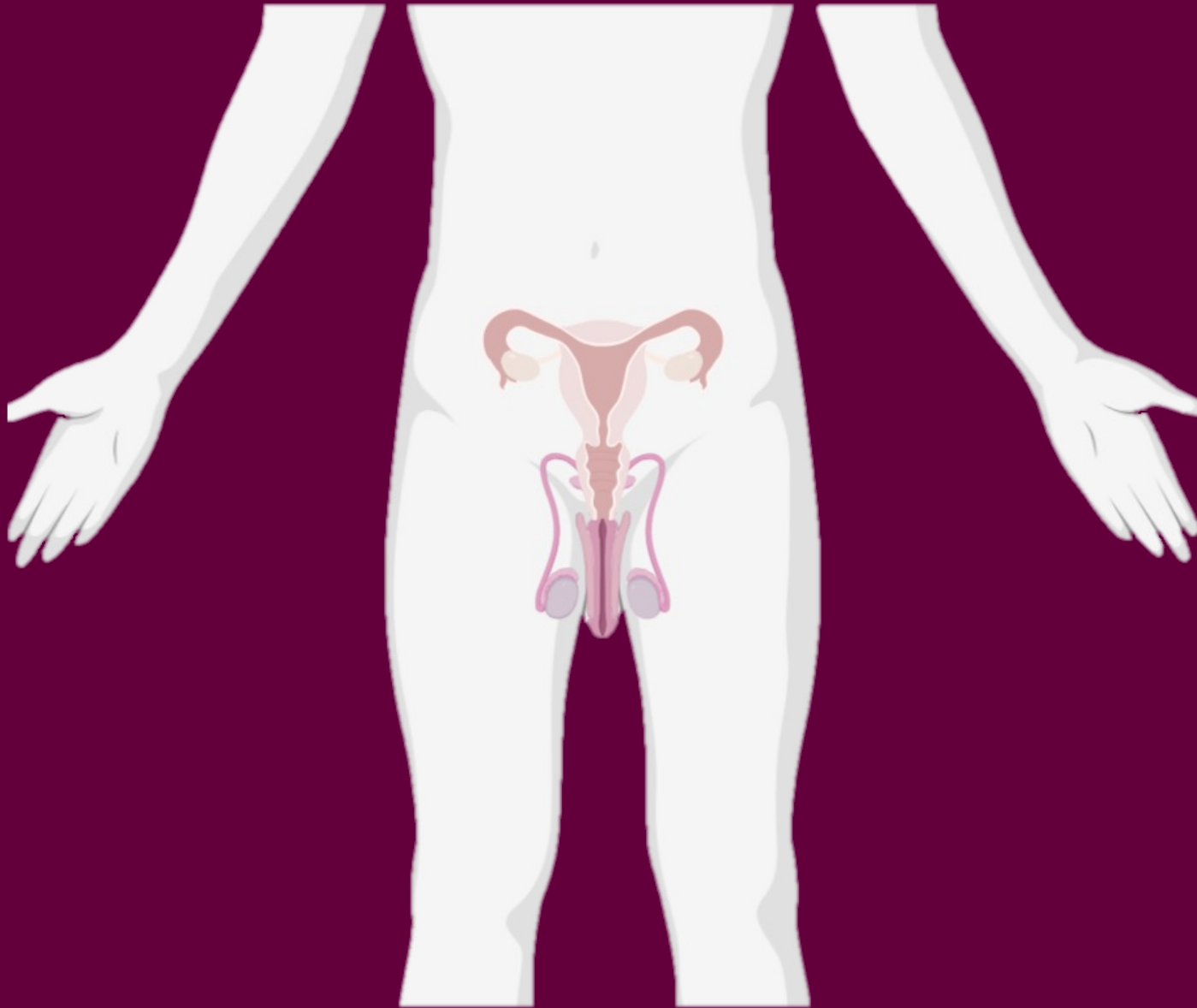
Hyperplasie congénitale des surrénales



- 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



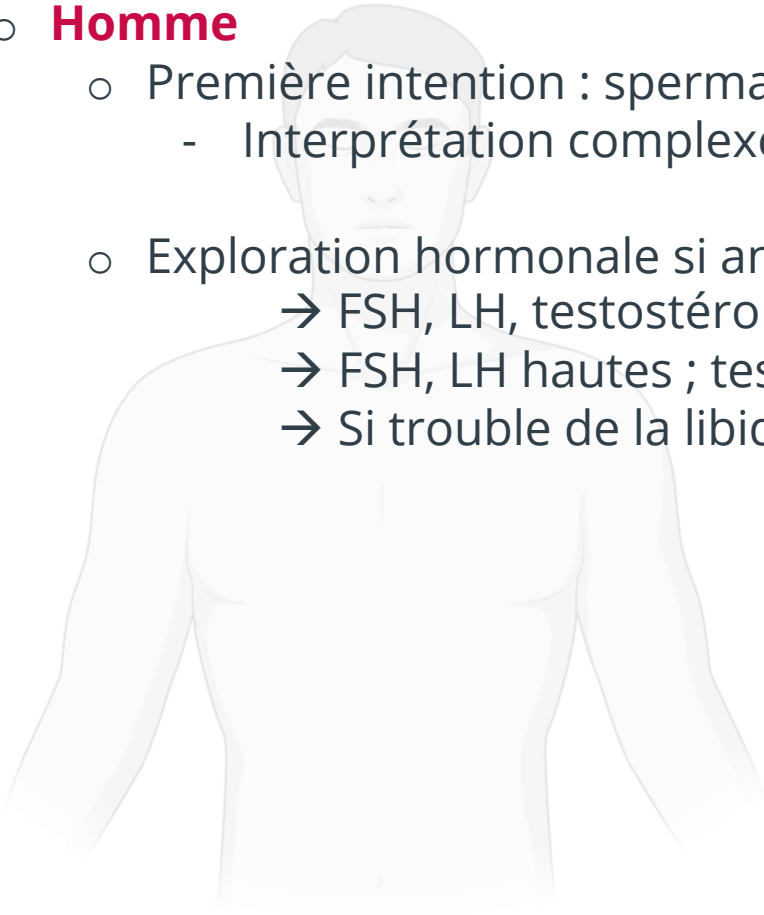
Exploration des fonctions reproductrices



- **Infertilité**
- **SOPK**
- **Variation du développement sexuel**



- **Infertilité** : impossibilité d'aboutir à une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels non protégés réguliers
- OMS : 186 millions de personnes touchées
- **Homme**
 - Première intention : spermatogramme
 - Interprétation complexe, toute anomalie doit être contrôlée à 3 mois (*nombreux facteurs influençant*)
 - Exploration hormonale si anomalie au spermogramme
 - FSH, LH, testostérone basses = **insuffisance gonadotrope**
 - FSH, LH hautes ; testostérone basse = **insuffisance testiculaire**
 - Si trouble de la libido, gynécomastie : mesure prolactine

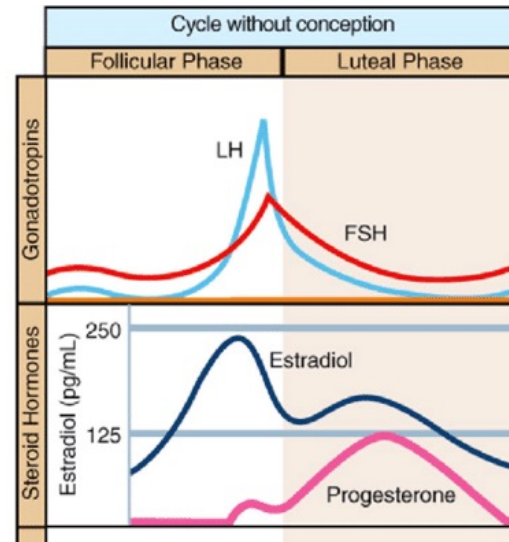
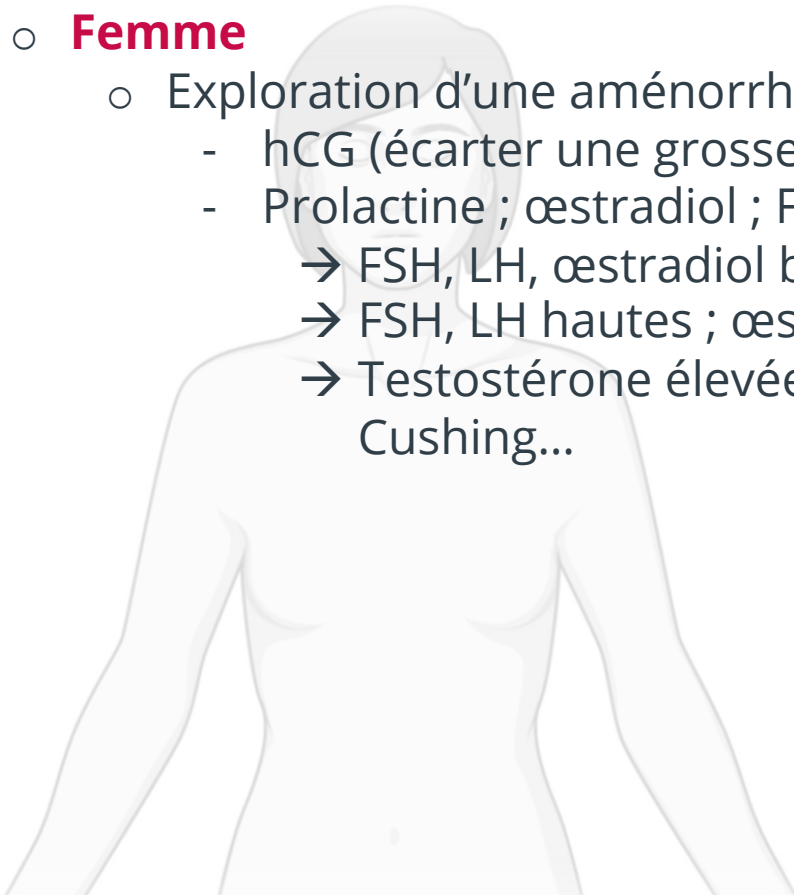




- **Infertilité** : impossibilité d'aboutir à une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels non protégés réguliers
- OMS : 186 millions de personnes touchées

○ Femme

- Exploration d'une aménorrhée / irrégularité menstruelle :
 - hCG (écarter une grossesse méconnue)
 - Prolactine ; œstradiol ; FSH ; LH ; testostérone
 - FSH, LH, œstradiol bas = **insuffisance gonadotrope**
 - FSH, LH hautes ; œstradiol bas = **insuffisance ovarienne**
 - Testostérone élevée = hyperplasie congénitale des surrénales non classiques, **SOPK**, Cushing...



- Si cycles réguliers : ovulation ou non ?

→ **mesure progestérone** (produite par le corps jaune) **J22 - J23**

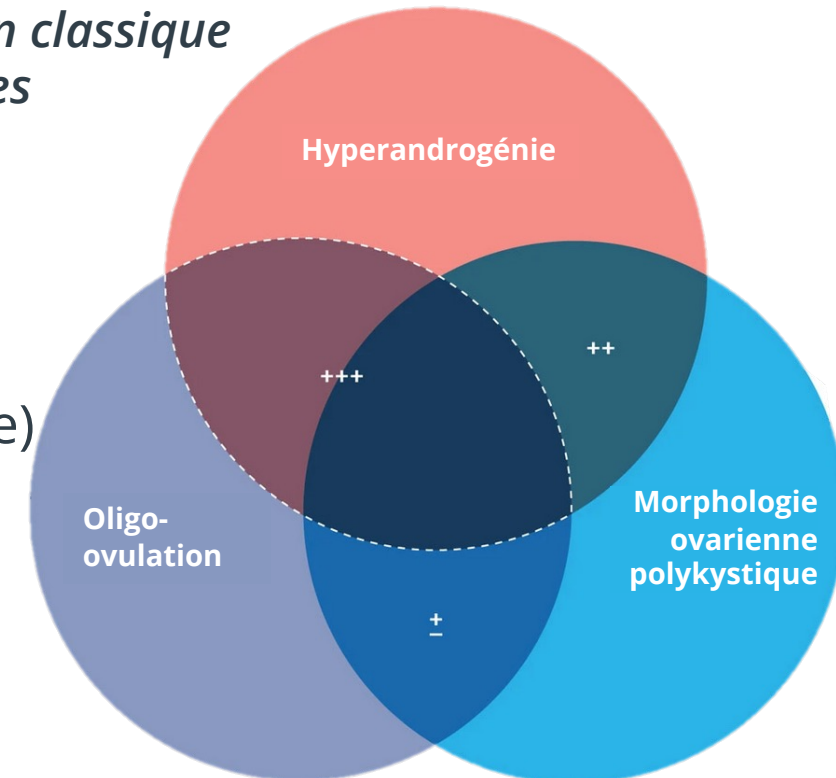


- Pathologie endocrinienne la plus fréquente (10%) chez la femme en âge de se reproduire
- Hyperandrogénie (variable selon l'ethnie) avec hirsutisme chez 80% des femmes atteintes
- Troubles métaboliques : résistance à l'insuline et obésité
- Infertilité plus ou moins prononcée

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

La biologie permet d'exclure les diagnostics différentiels

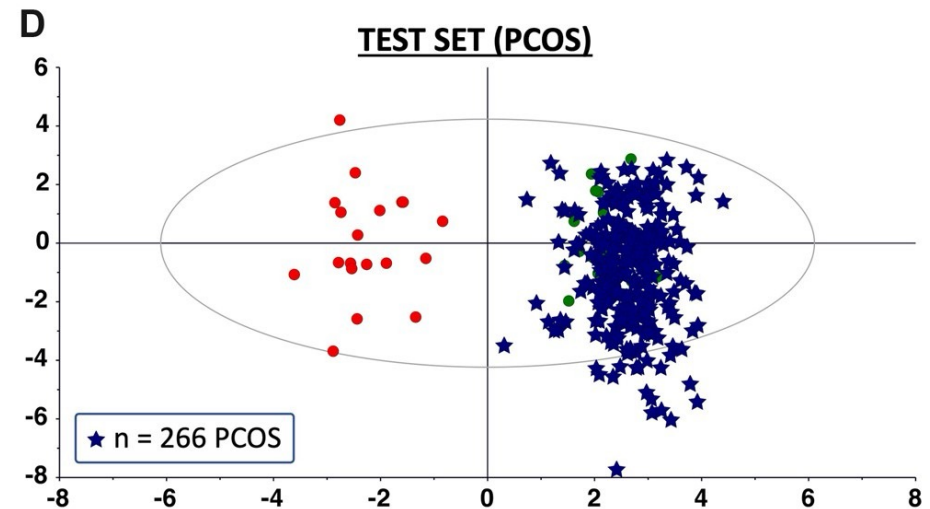
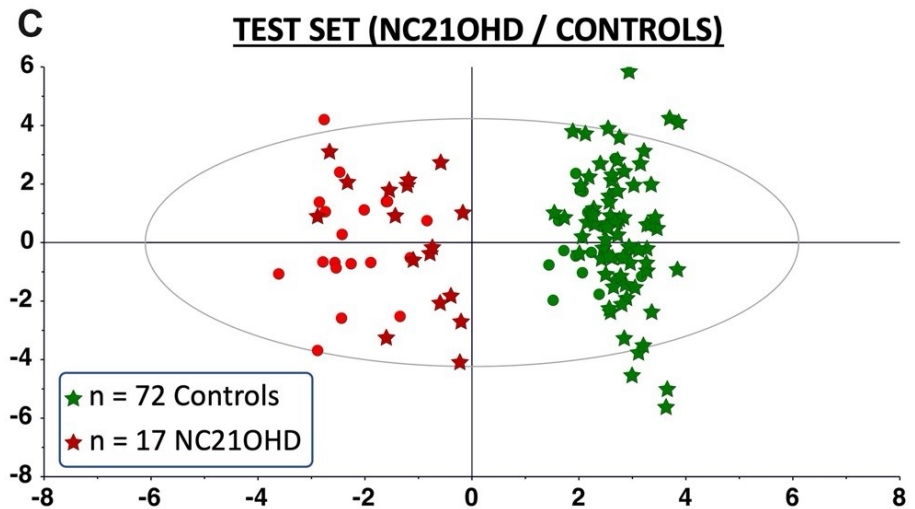
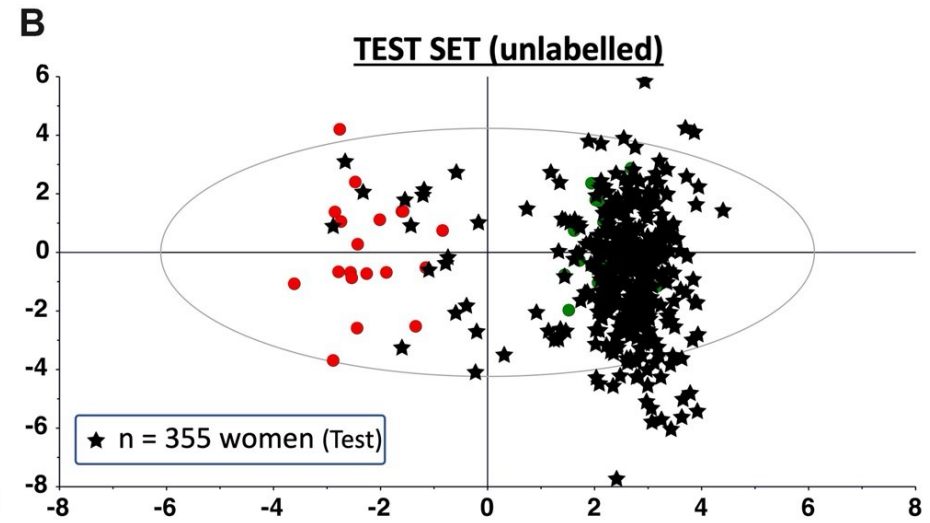
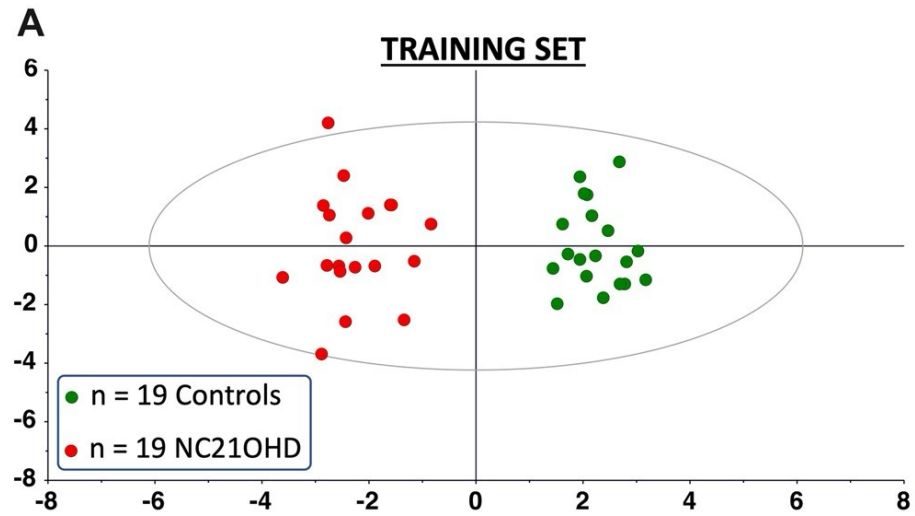
- **Testostérone libre** ou **totale + SBG** (déduction de la libre)
- Si SHDEA et $\Delta 4 \uparrow \uparrow$: tumeur surrénalienne productrice d'androgènes ?
- Troubles menstruels : FSH, LH, progestérone \rightarrow LH \uparrow et LH/FSH inversé, sans vraie cyclisation



D'après Escobar-Morreale, Nat Rev Endocrinol 2019



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



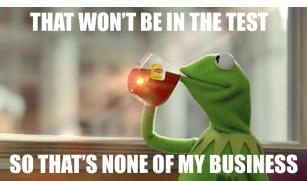
Variations du développement génital : exploration des hormones sexuelles

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**.

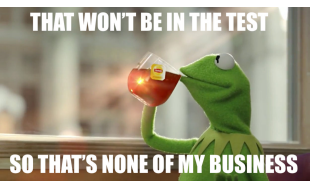
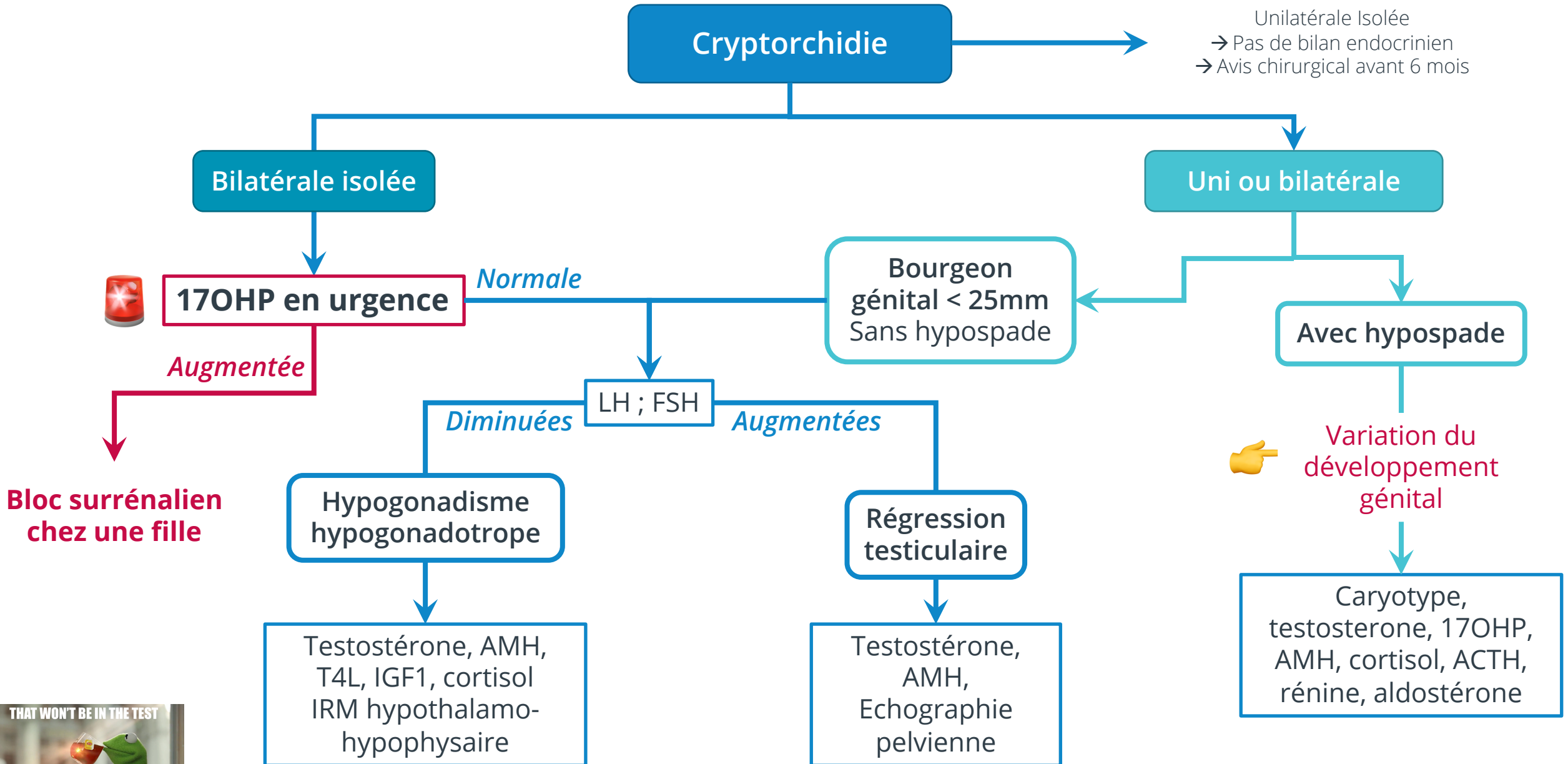
→ N'engage pas l'identité sexuelle future et exclut la notion de maladie

- 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
30-31 octobre 2024

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

