

UNIVERSITE DU BURUNDI



FACULTE DE MEDECINE

Cours : **ENDOCRINOLOGIE**

Pathologies des glandes parathyroïdes et génitales males

Baccalauréat III

Titulaire : Pr. François NDIKUMWENAYO

Bujumbura, Août 2023

0.Contexte et justification

L'endocrinologie est une discipline médicale qui s'intéresse aux glandes dites «endocrines», c'est-à-dire des organes capables de sécréter des hormones directement libérées dans la circulation sanguine, alors que les glandes exocrines libèrent, elles, leur substance en dehors de la circulation sanguine comme la peau pour les glandes sudoripares, un orifice pour le mucus nasal etc...

Les exemples de glandes endocrines sont l'hypophyse, le pancréas qui sécrète l'insuline et le glucagon, les testicules et les ovaires, les glandes surrénaliennes, les parathyroïdes, les glandes génitales males et femelles, etc.

Le médecin spécialiste en endocrinologie est un endocrinologue. Il s'occupe spécialement du fonctionnement et des pathologies des glandes endocrines à savoir les pathologies de la thyroïde (hyperthyroïdie, hypothyroïdie, thyroïdite, nodule thyroïdien, cancer de la thyroïde), de l'hypophyse (acromégalie, adénome à prolactine, maladie de Cushing, adénomes...), de la surrénale (maladie d'Addison...), d'anomalies hormonales du système reproducteur féminin et masculin (problèmes de fécondité ou de stérilité, troubles de la ménopause, puberté précoce, insuffisance gonadique...), des pathologies liées au métabolisme (diabète, surpoids, obésité), etc.

En pédiatrie, l'endocrinologue prend en charge les problèmes liés à la croissance, aux pathologies de la nutrition, du calcium et du phosphore (formes héréditaires du rachitisme), aux pathologies thyroïdiennes congénitales ainsi qu'aux enfants avec hypoglycémie ou atteints du syndrome de Prader-Willi (caractérisés par une obésité, une petite taille et des difficultés motrices).

L'endocrinologue dans sa pratique est chargé de faire le diagnostic et traiter les pathologies et les troubles liés à un dérèglement des hormones. Après l'examen clinique, il fait faire un bilan endocrinien, en analyse les résultats et assure un suivi régulier afin d'adapter le traitement.

Dans ce syllabus, seuls deux chapitres vont être développés. Il s'agit des pathologies des glandes parathyroïdes et des glandes génitales males. Le reste des pathologies endocriniennes seront développés par d'autres enseignants.

I. OBJECTIFS ET ATTENTES

1.1. Objectifs

Objectif global : Développer chez les étudiants les compétences de diagnostic et de traitement des pathologies des glandes parathyroïdes et des glandes génitales males;

Objectifs spécifiques :

- Faire un rappel de l'anatomie/embryologie et de la physiologie des glandes parathyroïdes et des glandes génitales males;
- Apprendre à l'étudiant la physiopathologie et les signes et symptômes des glandes parathyroïdes et des glandes génitales males;
- Apprendre à l'étudiant la démarche diagnostique clinique et paraclinique des glandes parathyroïdes et des glandes génitales males;
- Apprendre à l'étudiant la prise en charge thérapeutique des glandes parathyroïdes et des glandes génitales males;

1.2. Attentes

A la fin du cours, l'étudiant devra être capable de :

- Décrire l'anatomie/embryologie, la physiologie et la physiopathologie des glandes parathyroïdes et des glandes génitales males;
- Savoir décrire toutes les pathologies des glandes parathyroïdes et des glandes génitales males;
- Savoir conduire le diagnostic et traitement des pathologies des glandes parathyroïdes et des glandes génitales males;

Table de matières

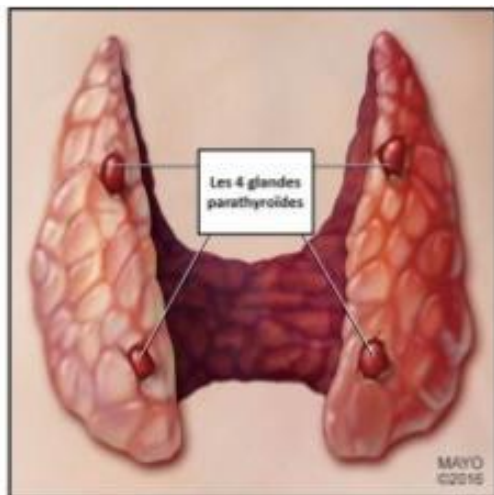
I.	OBJECTIFS ET ATTENTES	2
1.1.	Objectifs	2
1.2.	Attentes	2
	CHAPITRE I : PARATHYROÏDES	4
I.1.	EMBRYLOGIE ET ANATOMIE	4
I.2.	PHYSIOLOGIE DES HORMONES PARATHYROÏDIENNES : PARATHORMONE (PTH)	5
1.3.	TROUBLES CALCIQUES	6
1.3.1.	HYPERCALÉMIE	6
1.3.1.2.	Signes cliniques de l'Hypercalcémie	8
1.3.2.	HYPOCALCÉMIE	23
Chap. II.	APPAREIL GÉNITAL MALE	31
II.2.	Physiologie de la testostérone	32
	Principe de la régulation physiologique de l'axe gonadotrope male	33
II.4.	Physiopathologie de la testostérone et l'hypogonadisme	37
II.5.	Hypogonadisme male	38
II.5.1.	Classification	38
a.	Syndrome de Klinefelter	39
c.	Maladie inflammatoire	41
f.	Obésité	41
g.	Hypogonadisme induit par le stress	41
II.6.	Dysfonction sexuelle et hypogonadisme du patient diabétique	43
II.7.	Fonction d'éjaculation de l'homme diabétique	44

CHAPITRE I : PARATHYROÏDES

I.1. EMBRYLOGIE ET ANATOMIE

Les glandes parathyroïdes se développent vers la cinquième semaine de la vie intra-utérine, à partir des épaissements épithéliaux de l'endoderme dorsal, au niveau des troisième et quatrième poches branchiales. Elles ne sont histologiquement visibles qu'après 14 semaines. La quatrième poche va donner naissance aux glandes parathyroïdes supérieures, alors que la troisième poche donne naissance aux parathyroïdes inférieures. À la fin de leur migration, environ 80 % des glandes parathyroïdes supérieures se trouvent près du bord postérieur de la glande thyroïde à la jonction des tiers supérieur et moyen de chaque lobe. La localisation anatomique normale des glandes parathyroïdes inférieures est plus variable que celle de leurs homologues supérieures. Au cours de l'embryogenèse et du développement intra-utérin, les glandes parathyroïdes inférieures se déplacent caudalement dans le cou et s'immobilisent à moins de 1 cm de l'intersection de l'artère thyroïdienne inférieure et du nerf laryngé récurrent.

Les localisations ectopiques ou variantes des parathyroïdes supérieures et inférieures sont déterminées par les voies de migration. Les glandes parathyroïdes supérieures ectopiques sont rares mais, lorsqu'elles sont présentes, elles peuvent être situées dans les parties centrale à postérieure du médiastin ou jusqu'à la fenêtre de développement aorto-pulmonaire. Des glandes plus grosses peuvent descendre dans le sillon trachéo-oesophagien et s'immobiliser sous les glandes parathyroïdes inférieures. Environ 1 % des glandes parathyroïdes supérieures peuvent être observées dans l'espace para-œsophagien ou rétro-œsophagien. En revanche, la localisation anatomique terminale des glandes parathyroïdes inférieures a tendance à être plus variable en raison de leur voie migratoire plus longue. On estime que 15 à 50 % des glandes parathyroïdes inférieures descendent vers le thymus. D'autres sites inhabituels incluent également la base du crâne, l'angle de la mandibule ou même au-dessus des glandes parathyroïdes supérieures. La fréquence des glandes intra-thyroïdiennes est d'environ 2%.



I.2. PHYSIOLOGIE DES HORMONES PARATHYROÏDIENNES : PARATHORMONE (PTH)

Les glandes contiennent les principales cellules parathyroïdiennes qui détectent le niveau de calcium dans le sang par l'intermédiaire du récepteur sensible au calcium sous l'effet de l'hormone parathyroïdienne (PTH). Le magnésium est nécessaire à la sécrétion de PTH. Dans des circonstances normales, les parathyroïdes sécrètent de la PTH pour maintenir un taux de calcium dans les limites normales, car le calcium est nécessaire au bon fonctionnement des muscles et des nerfs (y compris le système nerveux autonome). La PTH agit sur plusieurs organes pour augmenter les niveaux de calcium. Il augmente l'absorption du calcium par l'intestin ; il empêche l'excrétion rénale de calcium et augmente la libération de phosphate ; il augmente la résorption osseuse qui libère le calcium dans la circulation. En effet, les troubles de la sécrétion de la PTH entraînent obligatoirement, sans en être spécifiques des troubles de la concentration plasmatique du calcium. Les signes cliniques évocateurs sont en même temps des signes cliniques des troubles calciques. Cela fait que dans le bilan étiologique des troubles calciques, on doit ajouter le dosage de la PTH.

1.3. TROUBLES CALCIQUES

1.3.1. HYPERCALÉMIE

1.3.1.1. définition

L'hypercalcémie est une accumulation de quantités **importantes** de calcium dans le sang. La concentration sanguine de calcium (calcémie corrigée) supérieure à **2,60 nanomoles (ou 105 mg/L), ou une calcémie ionisée > 1,35 mmol/L (à pH = 7,40).** définit une hypercalcémie. Le diagnostic positif d'une hypercalcémie impose la confirmation du résultat du premier dosage par une nouvelle mesure de la calcémie couplée à celle de l'albuminémie pour pouvoir calculer la calcémie corrigée. Le dosage de la calcémie ionisée est parfois nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Dans la plupart des cas, l'hypercalcémie est associée à une hyperparathyroïdie. En dehors de cela, l'hypercalcémie peut également être la conséquence :

- D'une ingestion excessive de calcium ;
- D'un surdosage de vitamine D ;
- Ou encore d'un défaut d'élimination de calcium.

L'hypercalcémie peut être le signe d'une défaillance d'un organe ou un révélateur d'un processus néoplasique. Plus vite l'anomalie est découverte, plus on a de **chances** de la résorber.

Il faut aussi préciser que l'hypercalcémie présente plusieurs niveaux de gravité, qui nécessitent chacun une marche bien précise à suivre. Ainsi, si la concentration de **calcium** dans le **sang** est comprise entre 2,60 et 3,00 nanomoles/L, la situation n'est pas encore grave et rien ne presse pour une prise en charge. Entre 3 et 3,50 nanomoles/L, la prise en charge est nécessaire pour traiter les **symptômes** et les **complications**. Par contre, lorsque le taux de calcium excède 3,50 nanomoles/L, la prise en charge doit se faire le plus rapidement possible.

Les symptômes de l'hypercalcémie et leur degré varient également d'un niveau de gravité à un autre. Lorsqu'elle n'est pas prise en charge rapidement, l'hypercalcémie conduit fréquemment des atteintes du système rénal.

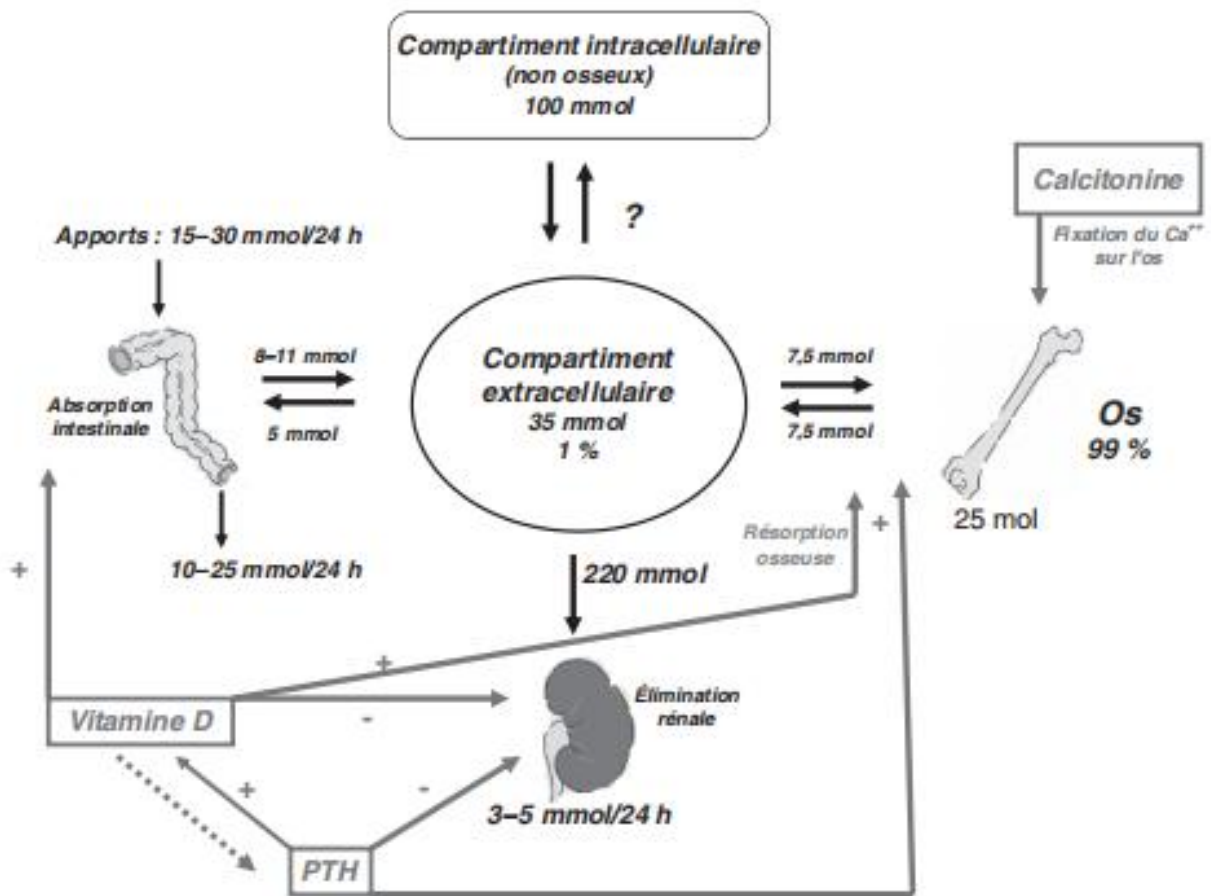


Figure: métabolisme et régulation du calcium

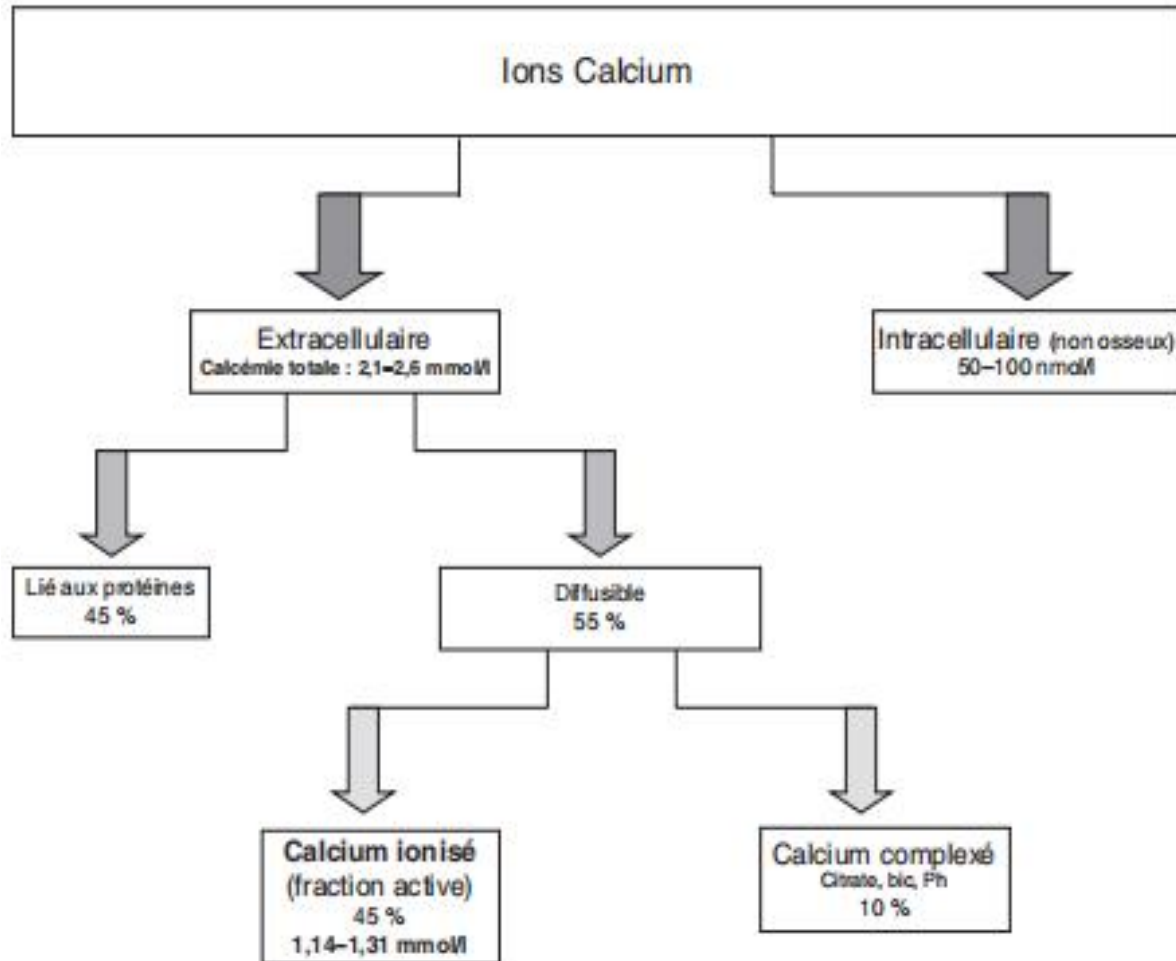


Figure: Répartition du calcium dans le corps

Une hypercalcémie est définie par : une **calcémie corrigée** $> 2,6$ mmol/L ; une calcémie ionisée $> 1,35$ mmol/L (à pH = 7,40). Le diagnostic positif d'une hypercalcémie impose la confirmation du résultat du premier dosage par une nouvelle mesure de la calcémie couplée à celle de l'albuminémie pour pouvoir calculer la calcémie corrigée. Le dosage de la calcémie ionisée est parfois nécessaire pour confirmer le diagnostic. La confirmation de l'hypercalcémie impose ensuite une prise en charge diagnostique et thérapeutique simultanée.

1.3.1.2. Signes cliniques de l'Hypercalcémie

L'hypercalcémie résulte d'un déséquilibre entre les apports calciques, la résorption osseuse et l'élimination rénale, qui implique la 1,25(OH)₂-vitamine D et la PTH.

Dans la majorité des cas, l'hypercalcémie ne présente pas de symptômes. Elle est découverte de manière fortuite pendant des examens de routine. Cependant, lorsque le taux de calcium sanguin devient trop important, certaines manifestations peuvent survenir. Les plus fréquentes sont :

- La polydipsie /la polyurie ;
- La constipation ;
- Des douleurs osseuses et articulaires;
- Les nausées et les vomissements ;
- Une néphrocalcinose, et ses complications ;
- Une asthénie et une faiblesse musculaire
- Troubles de la coordination et des reflexes.

Il est aussi possible d'observer des signes de dépression, de confusion intermittente, une somnolence, des troubles du rythme cardiaque, une anorexie et un amaigrissement, une lethargie et une sudation abondante.

1.3.1.3.Le diagnostic de l'hypercalcémie

Le diagnostic commence généralement par un examen physique, qui évalue les symptômes complété par un bilan sanguin qui comprend une calcémie, une fonction rénale, un bilan urinaire.

La calcémie plasmatique totale qui est la somme des trois fractions est celle dosée en routine. La valeur normale de la calcémie totale est de $2,4 \pm 0,2$ mmol/l. L'hypoalbuminémie abaisse la calcémie totale mais augmente de façon relative la fraction de calcium ionisé. Le dosage de la calcémie totale sous-estime alors la concentration de calcium ionisé actif. L'hyperalbuminémie a l'effet inverse. La calcémie corrigée doit donc être calculée en tenant compte de la variation générée par le taux d'albumine selon la formule suivante :

Ca^{2+} corrigée [mmol/l] = Ca^{++} mesurée [mmol/l] + $0,02 \times (40 - \text{albuminémie [g/l]})$.

Dans certaines circonstances (hypoprotinémie sévère, hyperphosphorémie, troubles acido-basiques), le calcul de la calcémie corrigée peut être pris en défaut et il faut réaliser le dosage du calcium ionisé.

Les valeurs normales pour un pH à 7,40 sont : 1,15–1,35 mmol /L

Les variations du pH sanguin influent sur le taux de calcium ionisé : l'acidose augmente la proportion de calcium ionisé et l'alcalose la diminue.

Cependant, les concentrations plasmatiques de calcium sont maintenues dans des valeurs relativement étroites, 2,2 à 2,6 mmol/l, grâce à une régulation mettant en jeu:

La parathormone (PTH) :

- elle est sécrétée par les glandes parathyroïdes,
- elle augmente la calcémie en favorisant la résorption osseuse ; en augmentant la réabsorption du calcium et l'excrétion de phosphore au niveau rénal; en convertissant, au niveau rénal, la 25(OH)-vitamine D en 1,25(OH)₂- vitamine D qui favorise l'absorption intestinale du calcium ;

La vitamine D :

- elle augmente la calcémie en augmentant l'absorption digestive du calcium,
- elle augmente l'action rénale de la PTH ;

La calcitonine qui diminue la calcémie en favorisant la fixation du calcium sur l'os ;

Le rein : 70 % du calcium est réabsorbé de façon passive au niveau du tube contourné proximal; 20 % du calcium est réabsorbé de façon passive au niveau de la partie ascendante de l'anse de Henlé; 10 % du calcium est réabsorbé, de façon active, au niveau du tube contourné distal et de la partie proximale du tube collecteur.

La confirmation de l'hypercalcémie impose ensuite une prise en charge diagnostique et thérapeutique simultanée.

1.3.1.4.Signes cliniques de l'Hypercalcémie

L'hypercalcémie peut être totalement asymptomatique et découverte fortuitement lors d'un dosage systématique. Les manifestations cliniques de l'hypercalcémie

dépendent du taux plasmatique du calcium (sans y être corrélées : variabilité interindividuelle) et apparaissent pour des concentrations $\geq 2,75$ mmol/l. Elles sont aussi dépendantes de la vitesse d'installation du trouble ionique : la rapidité d'installation est associée à la sévérité. Les signes cliniques sont variés et non spécifiques et c'est leur association qui permet d'évoquer le diagnostic d'hypercalcémie. Un ECG doit être réalisé **systématiquement** à la recherche de signes de gravité.

Signes digestifs (les plus communs): **Anorexie** (60 % des cas) Nausées, vomissements, constipation, syndrome subocclusif; douleurs abdominales pseudo-chirurgicales, pouvant parfois révéler un ulcère ou une pancréatite;

Signes rénaux: **Polyurie** et polydipsie : diabète insipide néphrogénique par insensibilité à l'ADH Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle secondaire à la déshydratation extracellulaire et l'hypovolémie, Alcalose métabolique de contraction Fuite urinaire de sodium et de potassium Lithiases rénales récidivantes et/ou bilatérales (hypercalcémie prolongée).

Signes neuromusculaires (trompeurs): **Asthénie** (70 % des cas), léthargie, fatigabilité. Céphalées, confusion, coma et convulsions. Tableau pseudopsychiatrique. Déficit neurologique périphérique proximal (rare).

Signes cardiovasculaires et à l'ECG: **Hypertension artérielle** (action vasoconstrictrice du calcium). **Tachycardie sinusale; Raccourcissement du QT** (90 %). Aplatissement de l'onde T et segment ST difficilement repérable, allongement de l'espace PR et troubles du rythme

Calcifications viscérales (hypercalcémie prolongée ou persistante): Des reins : néphrocalcinose, lithiases rénales récidivantes et/ou bilatérales (possible en cas d'hypercalcémie aiguë). Du myocarde, des artères, des yeux, du tympan et du poumon.

Signes de gravité : ces signes traduisent une hypercalcémie aiguë sévère. L'hypercalcémie aiguë sévère, également appelée hypercalcémie maligne, est une urgence métabolique qui est définie par :

Une hypercalcémie associée à des manifestations graves, engageant le pronostic vital ; et/ou une calcémie $\geq 3,5$ mmol/l.

Le retentissement de l'hypercalcémie maligne est systémique.

Dysfonctions et défaillances d'organes associées à l'hypercalcémie sévère aiguë sont:

Neurologique: Confusion; Coma, Crises convulsives.

Insuffisance rénale aiguë initialement fonctionnelle, secondaire à la polyurie, puis organique (retard à la prise en charge) Troubles ioniques et acidobasiques

Hémodynamique: Hypovolémie liée à la déshydratation extracellulaire, collapsus

Troubles du rythme (tachycardie et fibrillation ventriculaire) Trouble de conduction (bradycardie avec asystolie); Choc cardiogénique.

Respiratoire Œdème pulmonaire lésionnel par troubles de la perméabilité capillaire; Œdème pulmonaire de surcharge secondaire à l'expansion volémique, Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

La toxicité cardiaque de l'hypercalcémie peut être dangereusement majorée par la survenue concomitante d'une hypokaliémie et/ou d'une intoxication aux digitaliques.

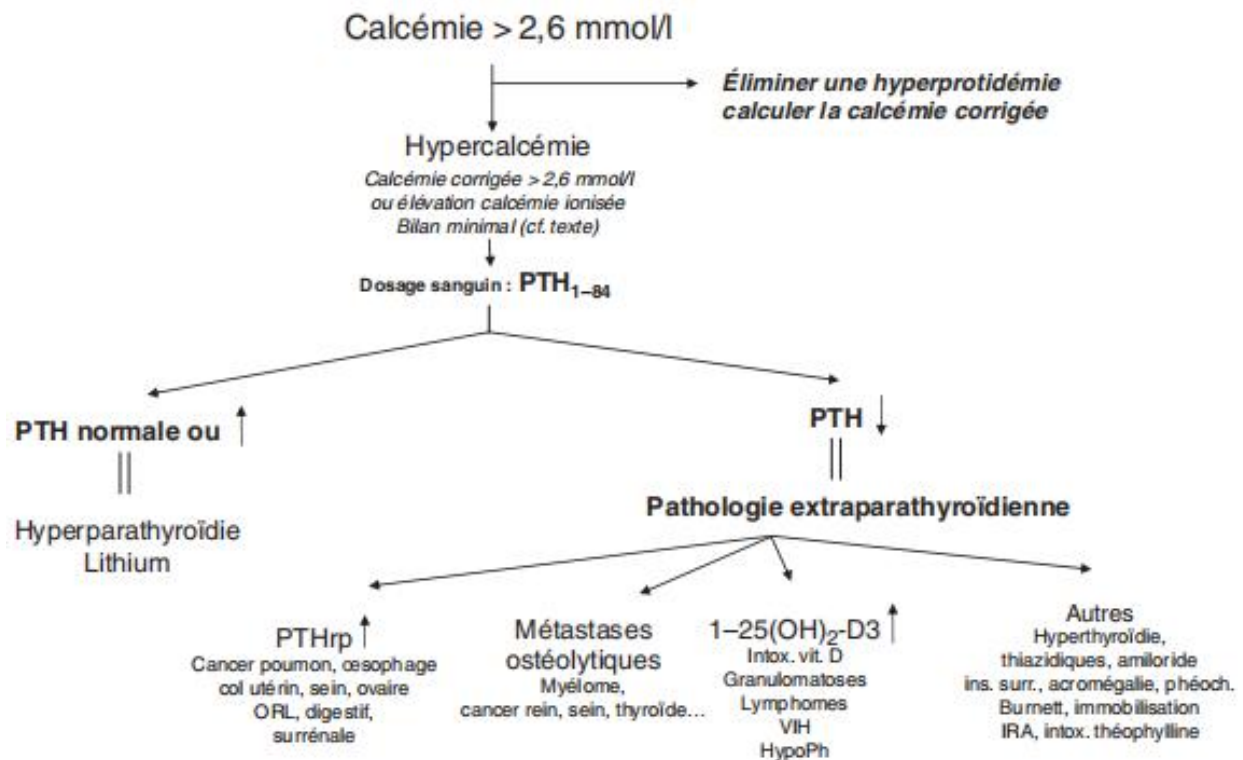
1.3.1.5. Bilan étiologique

Le bilan étiologique de débrouillage comporte au minimum :

- un ionogramme sanguin, une urémie et une créatininémie, une calcémie, une phosphorémie, une protidémie, et une albuminémie ;
- une calciurie et une phosphaturie ;
- une électrophorèse des protéines sanguines ;
- un dosage sanguin de la PTH 1-84 ;
- un dosage de la 25(OH)-vitamine D et de la 1,25(OH)₂-vitamine D ;
- un électrocardiogramme (ECG) et une radiographie du thorax.

Le bilan peut être complété en fonction de l'orientation étiologique par le dosage des hormones thyroïdiennes, un dosage de la PTH *related protein*, des tests dynamiques pour rechercher une insuffisance surrénalienne et une échographie et/ou une tomodensitométrie cervicale ou thoraco-abdomino pelvienne.

Orientation diagnostique devant une hypercalcémie



1.3.1.6. Etiologie de l'hypercalcémie

Les nombreuses étiologies de l'hypercalcémie sont résumées dans le tableau 26.3. En pratique, deux étiologies expliquent plus de 90 % des hypercalcémies :

- l'hyperparathyroïdie primaire ;
- l'hypercalcémie d'origine néoplasique.

1.3.1.6.1. Pathologies de la parathyroïde

Les anomalies des glandes parathyroïdes sont les causes les plus fréquentes d'hypercalcémie. Les Anatomo-pathologistes facilitent l'évaluation et le diagnostic appropriés de l'état pathologique sous-jacent. Le spectre des troubles prolifératifs parathyroïdiens comprend l'hyperplasie parathyroïdienne, l'adénome parathyroïdien (AP), l'AP atypique et le carcinome parathyroïdien (PC).

I.3.6.1.1. L'hyperplasie parathyroïdienne

L'hyperplasie parathyroïdienne est définie comme une hyperplasie absolue de la masse cellulaire parenchymateuse, qui se produit à partir de la prolifération des cellules principales, des oncocytes dites oncocytes de transition. Dans plus de 50% des cas, le grossissement des glandes est symétrique. Lorsqu'elles sont asymétriques, la distinction entre l'hyperplasie et l'adénome peut être difficile par les seuls critères morphologiques standard. L'hyperparathyroïdie est divisée en hyperparathyroïdie primaire, secondaire et tertiaire.

I.3.1.6.1.2. hyperparathyroïdies primaires

De 80 % à 85 % des hyperparathyroïdies primaires sont causées par l'AP, suivie de l'hyperplasie parathyroïdienne primaire (15 %) et de la CP (< 5 %). Des emplacements ectopiques de tissu parathyroïdien hyperplasique ont également été documentés. Les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire ont une régulation anormale de la sécrétion sérique d'hormone parathyroïdienne. L'hyperparathyroïdie primaire est caractérisée par une augmentation du taux de calcium sérique secondaire à l'hypersécrétion d'hormone parathyroïdienne. Cliniquement, la plupart des patients sont asymptomatiques ou présentent des symptômes non spécifiques tels que fatigue, dépression légère ou troubles cognitifs. C'est avec une augmentation prolongée des taux d'hormone parathyroïdienne que l'hypercalcémie symptomatique se produit.

Dans ces cas, les patients peuvent présenter une litanie de comorbidités associées :

- des troubles rénaux comme la néphro-lithiase et l'insuffisance rénale,
- des gastro-intestinaux comme des nausées/vomissements, l'ulcère peptique et la pancréatite) et
- les complications squelettiques (douleurs osseuses, les fractures et ostéite fibreuse kystique).
- Des troubles neuropsychiatriques : la léthargie, la psychose et le coma, dans le cadre d'une hypercalcémie sévère.

Grossièrement, l'hyperplasie des cellules principales est typiquement un trouble prolifératif impliquant les 4 glandes. Souvent, le processus est insidieux et progressif, avec une taille et un poids variable des glandes.

Evaluation anatomo-histologique

Macroscopiquement : Les glandes hyperplasiques sont généralement rondes à ovales et varient du rouge au brun. La surface de coupe est généralement homogène et parfois légèrement nodulaire.

Microscopiquement : L'évaluation histologique révèle que chaque nodule est composé de feuillets, de cordons ou d'un arrangement acineux de cellules parenchymateuses avec une réduction de la graisse stromale. Ces nodules peuvent être séparés par des bandes fibreuses et des septa, imitant une capsule fibreuse. Les cellules principales peuvent révéler un pléomorphisme nucléaire et une atypie léger à marqués. Des caractéristiques dégénératives, notamment une cystification, une hémorragie, un dépôt d'hemosidérine et une fibrose, peuvent être observées. Lorsque le tissu parenchymateux hyperplasique manque de circonscription précise et implique le tissu environnant, cette découverte peut être appelée parathyromatose, résultant généralement d'un traumatisme antérieur.

I.3.1.6.1.3.hyperparathyroïdie secondaire

La plupart des hyperplasies parathyroïdiennes sont le résultat :

- d'une hyperparathyroïdie secondaire causée par une maladie rénale chronique (MRC),
- un syndrome de malabsorption et
- une exposition chronique insuffisante au soleil.

Une fonction rénale altérée entraîne une régulation négative de la vitamine D parathyroïdienne et des récepteurs sensibles au calcium, ce qui affecte négativement le métabolisme minéral et entraîne un taux élevé de phosphate sérique, un faible taux de calcium sérique et une carence en vitamine D. L'hyperplasie parathyroïdienne, les maladies cardiovasculaires et les troubles osseux concomitants sont les complications cliniques les plus courantes.

I.3.1.6.1.4. hyperparathyroïdie tertiaire.

Une proportion importante de patients atteints d'IRC et d'hyperparathyroïdie secondaire maintiennent des niveaux élevés d'hormone parathyroïdienne après une greffe de rein. Cet état d'hyperparathyroïdie est connu sous le nom d'hyperparathyroïdie tertiaire. Sans prise en charge et traitement appropriés, l'hyperparathyroïdie tertiaire peut entraîner le rejet d'une allogreffe rénale et une diminution de la survie des patients

I.3.1.6.1.5. Adénome parathyroïdien

Les AP sont responsables d'environ 85 % des cas d'hyperparathyroïdie primaire. L'AP peut survenir dans tous les groupes d'âge, avec un pic d'incidence dans les cinquième et sixième décennies et avec une légère prédilection féminine et un ratio femmes/hommes de 2/1. L'AP a tendance à être localisée plus fréquemment dans les glandes inférieures que dans les glandes supérieures. De plus, ces adénomes peuvent survenir dans n'importe quelle glande parathyroïde ectopique ou surnuméraire, les cas décrits se produisant dans l'espace rétro-œsophagien, le thymus, la fenêtre aorto-pulmonaire résiduelle, le médiastin et la glande thyroïde. Les poids des AP varient d'environ 300 mg à plusieurs grammes, avec des tailles allant de quelques millimètres à, dans certains cas, plus de 10 cm. Grossièrement, ces lésions se caractérisent par des nodules bien circonscrits, lisses, rouge-brun, parfois encapsulés. Des lésions plus importantes remplacent souvent le tissu parathyroïdien non lésionnel et peuvent montrer des zones d'hémorragie et de dégénérescence kystique.

I.3.1.6.1.6. Adénome atypique

Certains néoplasmes parathyroïdiens présentent des caractéristiques inquiétantes de malignité, notamment de larges bandes de fibrose, une atypie nucléaire, des figures mitotiques visibles, une nécrose et une réponse stromale desmoplastique. Cependant, les caractéristiques non équivoques de la malignité, y compris l'infiltration directe des tissus adjacents, l'invasion vasculaire ou l'atteinte neurale, ne sont pas identifiées. Ces tumeurs limites ne remplissent pas les conditions histologiques pour un diagnostic de carcinome et sont généralement classées comme des adénomes atypiques (AA), des tumeurs considérées comme ayant un potentiel malin incertain. Les études évaluant l'immunoréactivité de la parafibromine se sont révélées utiles pour prédire le potentiel de récurrence des AA.

Parmi le groupe déficient en parafibromine (CDC73), 10 % des AA ont récidivé, alors qu'aucun des groupes positifs en parafibromine (CDC73) ne l'a fait. Cependant, des études à plus long terme pour évaluer le potentiel biologique malin et pour déterminer le risque de maladie métastatique parmi ces lésions sont nécessaires. En attendant, les patients atteints d'AA devraient bénéficier d'un suivi clinique rapproché. Il est important de ne pas poser de diagnostic de carcinome sans preuve sans équivoque de malignité. Le traitement (chirurgie plus suivi clinique) est souvent équivalent pour les AA et les CP localisés, et, à condition d'un suivi clinique approprié, il est peu nécessaire de traumatiser émotionnellement le patient dans les cas limites.

I.3.1.6.1.7.Carcinome parathyroïdien

Le carcinome survenant dans une glande parathyroïde est rare et représente moins de 5 % des cas d'hyperparathyroïdie primaire. Contrairement à l'AP et à l'hyperplasie, l'incidence de la CP chez les femmes semble prédominer. Les patients sont généralement jeunes et présentent presque toujours des symptômes liés à une augmentation des taux de calcium sérique, qui peuvent atteindre jusqu'à 15 mg/dL (normal généralement 8,5 à 10,2 mg/dL). La plupart des CP surviennent dans un cadre sporadique, mais les cas chez les patients atteints d'endocrinopathies familiales sont bien documentés. Les CP ont tendance à être gros, avec un poids moyen d'environ 12 g (contre un poids normal typique de 50 mg). Avant l'opération, les carcinomes peuvent montrer une adhérence aux tissus mous adjacents, au tissu thyroïdien ou même à l'œsophage. Morphologiquement, il existe une cohérence de résultats histologiques à rechercher pour confirmer le diagnostic de CP. Selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé, un diagnostic de CP nécessite une invasion lymphovasculaire ou périneurale sans équivoque, ou une invasion des structures adjacentes, ou une maladie métastatique. De manière caractéristique, les CP sont des néoplasmes hypercellulaires avec une croissance trabéculaire, des bandes fibreuses épaisses et une capsule tumorale fibreuse épaisse. Les mitoses, pratiquement absentes à la fois dans l'AP et l'hyperplasie, peuvent être fréquentes et atypiques dans la PC. Il est important de noter que la présence de figures mitotiques n'est pas pathognomonique de la malignité, mais devrait au moins conduire à une suspicion de malignité dans de tels néoplasmes. Un concept similaire s'applique à l'invasion capsulaire. L'invasion capsulaire par des processus néoplasiques a été observée chez les AP qui ont subi une dégénérescence

hémorragique suivie d'une fibrose et d'un piégeage de cellules tumorales dans la capsule.¹⁰⁰ D'autres caractéristiques signalées parmi les CP comprennent la nécrose tumorale, la formation de cellules tumorales, des macronucléoles proéminents et des figures mitotiques atypiques. Bondeson et ses collègues ont suggéré que la triade histologique des macronucléoles, plus de 5 mitoses pour 50 champs de haute puissance et la nécrose est associée à une maladie récurrente, mais ce système n'est pas largement utilisé. La rareté des PC a rendu difficile l'établissement d'un système définitif pour stratifier les risques de ces tumeurs.

Le développement de PC est généralement une condition sporadique à 1 glande. La PC survenant dans le cadre d'une hyperplasie des 4 glandes ou dans le cadre d'une hyperparathyroïdie secondaire est rare mais a été documentée. Certains troubles endocriniens familiaux liés aux mutations du gène CDC73, à savoir le syndrome d'hyperparathyroïdie-tumeur de la mâchoire, l'hyperparathyroïdie familiale isolée et le PC sporadique avec des mutations germinales du CDC73, sont responsables de l'apparition de certains PC.

Par conséquent, le conseil génétique doit être envisagé pour les patients atteints de CP. CDC73, également connu sous le nom de HRPT2, est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 1q31.2, qui a été documenté en tant que pilote dans le PC familial et sporadique. Dans son état normal, la protéine CDC73, la parafibromine, régule à la fois l'expression et la transcription des gènes, inhibant la prolifération cellulaire et maintenant le cadre structurel cellulaire. Son inactivation, qu'elle résulte d'une mutation sporadique ou germinale, entraîne la tumorigenèse, bien que les mécanismes d'action complexes ne soient pas bien compris.

Le séquençage de nouvelle génération de plusieurs PC a confirmé la présence de candidats supplémentaires en tant que moteurs putatifs de la carcinogenèse parathyroïdienne, notamment CCND1, PRUNE2, PIK3CA, HMT2D, ADCK1, MTOR, THRAP3 et CDKN2C, bien que, encore une fois, les mécanismes d'action ne soient pas bien documentés en raison de la rareté des mutations et de la faible incidence de PC.

Bien que les métastases soient inhabituelles au moment du diagnostic, une maladie métastatique a été signalée dans plus de 30 % des cas et se retrouve couramment dans les ganglions lymphatiques régionaux, les os, les poumons et le foie. Dans la

maladie métastatique avancée, la sévérité des symptômes est directement proportionnelle à la charge tumorale, qui est concordante avec les niveaux d'hormone parathyroïdienne produits. Le pronostic global d'une telle maladie est généralement favorable, avec une survie globale estimée à 5 ans de 78 % à 85 %.

1.3.1.6.1.8.Syndromes néoplasiques endocriniens multiples

Les NEM de type 1 et 2 sont des syndromes cancéreux héréditaires. Ils se caractérisent par l'émergence de diverses tumeurs bénignes et malignes. Le MEN1 est principalement associé aux tumeurs parathyroïdiennes, hypophysaires et pancréatiques, tandis que le MEN2 est plus probablement associé au carcinome médullaire de la thyroïde, au phéochromocytome et aux troubles parathyroïdiens. Bien que les tumeurs parathyroïdiennes soient présentes à la fois dans le MEN1 et le MEN2, les patients atteints de MEN1 présentent le plus souvent un trouble prolifératif parathyroïdien dans le cadre de leur syndrome, près de 90 % d'entre eux étant diagnostiqués avec une hyperplasie parathyroïdienne. L'AP et le carcinome peuvent également être considérés comme faisant partie de ces syndromes. La possibilité d'un syndrome NEM doit toujours être gardée à l'esprit lors de l'évaluation de ces patients.

1.3.1.6.2.Hypercalcémie d'origine néoplasique

- Ostéolyse directe : Myélome, métastases osseuses (cancer du sein, du rein, de la thyroïde)
- Sécrétion de PTHrp : cancer du poumon, du rein, du sein, myélome
- Sécrétion de 1,25(OH)₂- vitamine D : lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens

1.3.1.6.3.Toxiques ou médicaments: Intoxication par la vitamine D

Intoxication par la vitamine A (rétinoïdes)

Diurétiques thiazidiques

Sels de calcium

Intoxication : lithium,

hormones thyroïdiennes

Syndrome des buveurs de lait

1.3.1.6.4.**Granulomatoses:** Sécrétion inappropriée de vitamine D : sarcoïdose , tuberculose

1.3.1.6.4b. Autres causes:

Hypercalcémie d'immobilisation: alitement prolongé

Pathologies endocriniennes: Hyperthyroïdie

Phéochromocytome (hors NEM 1), insuffisance surrénale

Insuffisance hépatique chronique sévère

Causes rénales: Rhabdomyolyse avec IRA en phase de récupération

Hypophosphorémie.

1.3.1.6.5. Hypercalcémie hypocalciurique familiale

L'hypercalcémie hypocalciurique familiale est une forme assez fréquente de l'hypercalcémie. Elle est provoquée par une mutation sur le gène responsable de la **détection du calcium**. Cette forme de l'hypercalcémie est habituellement asymptomatique. Elle ne nécessite aucun traitement et les personnes qui en souffrent ne s'en doutent généralement pas, pendant de longues années. Elle est aussi connue sous le nom **d'hypercalcémie bénigne familiale**. Pour l'identifier, il est souvent nécessaire de réaliser des **tests génétiques**, pour établir une différence avec **l'hypercalcémie ordinaire**.

Le mécanisme de l'hypercalcémie hypocalciurique familiale est simple : la mutation sur le gène de **détection du calcium** fait croire au corps que les niveaux de calcium sont bas. La quantité de calcium sanguin est alors augmentée en réponse à cette fausse information.

Dans une **hypercalcémie ordinaire**, le taux de calcium urinaire augmente en même temps que celui sanguin. Par contre, dans le cas d'une **hypercalcémie hypocalciurique**, les niveaux urinaires de calcium restent relativement bas : on parle **d'hypocalciurie**.

Par ailleurs, il n'est pas rare de confondre l'hypercalcémie hypocalciurique familiale avec une hyperparathyroïdie. En effet, les glandes parathyroïdes sont les principaux acteurs de la régulation des taux **d'hormones parathyroïdiennes**.

Toutefois, elles n'arrivent plus à remplir cette mission, dans le cadre d'une **hypercalcémie hypocalciurique** familiale. Ce sont donc des tests génétiques qui permettent de faire la différence entre l'**hypercalcémie** familiale et l'**hyperparathyroïdie**.

1.3.1.7. Traitement de l'hypercalcémie

Le traitement de la cause doit être mis en œuvre le plus rapidement possible :

- dans tous les cas, **les apports calciques exogènes et les médicaments hypercalcémians doivent être arrêtés** (lithium, diurétiques thiazidiques) ;
- le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire est chirurgical (mini-cervicotomie ou cervicotomie classique). La réalisation d'une échographie et d'une scintigraphie permet de guider la parathyroïdectomie ;
- Un calcimimétique (cinacalcet, Mimpara®) est utilisé en cas de contre-indication ou d'échec de la parathyroïdectomie à la dose de 30 mg, 2 fois/jour. Il peut être proposé dans l'attente du diagnostic définitif ou de la chirurgie. Le cinacalcet est également indiqué dans l'hyperparathyroïdie secondaire des patients dialysés et dans le traitement de l'hypercalcémie des patients atteints de cancer de la parathyroïde ;
- le traitement de l'hypercalcémie d'origine néoplasique repose sur :
 - le traitement de la néoplasie ou de l'hémopathie : chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie,
 - les corticoïdes : prednisone 40–100 mg/jour en cas de néoplasies avec élévation de 1,25(OH) 2 - vitamine D3: myélome, lymphomes, leucémie.

Retenons que:

- **Les signes cliniques** de l'hypercalcémie sont: anorexie, troubles digestifs, polyurie, asthénie, hypertension artérielle
- **ECG systématique** montre: – Tachycardie sinusale, raccourcissement du QT, ondes T aplaties, allongement de l'espace, PR et troubles du rythme (TV, FV).

- Diagnostic biologique de l'hypercalcémie : *calcémie corrigée* > 2,6 mmol/. Or, la Ca^{++} corrigée = Ca^{++} mesurée + $0,02 \times (40 - \text{albuminémie})$.

- **Gravité nécessitant une réanimation.**

- Signes majeurs de déshydratation, d'insuffisance rénale et/ou de confusion, coma, convulsion.

- Calcémie corrigée > 3,5 mmol/l.

- Troubles de la conduction ou du rythme cardiaque.

- **Le bilan étiologique comprend:**

- bilan : NFS, CRP, ionogramme, créatinine, bilan phosphocalcique sanguin et urinaire, PTH 1-84, 25(OH) vitamine D, Electrophorèse des protéines plasmatiques,

- Une radiographie de thorax ;

- hyperparathyroïdie primaire (PTH élevée ou normale) ;

- néoplasie du sein, poumon, prostate, os (myélome), rein, thyroïde, tractus digestif (PTH basse, PTHrp +) ;

- toxiques : lithium, vitamine D, calcium, thiazidiques, buveurs de lait.

- **Prise en charge en urgence** comprend:

- une réhydratation abondante/expansion volémique et rééquilibration électrolytique ;

- un arrêt des apports calciques et des médicaments hypercalcémians ;

- des biphosphonates ;

- des corticoïdes (si néoplasie ou sarcoïdose) ;

- une épuration extrarénale si manifestation cardiaque ou insuffisance rénale.

- **Traitement étiologique** dans un second temps :

- parathyroïdectomie et/ou calcimimétique si hyperparathyroïdie ;

- chirurgie et/ou radiothérapie et/ou chimiothérapie si cancer.

1.3.2. HYPOCALCÉMIE

1.3.2.1 Définition

L'hypocalcémie est une anomalie biochimique fréquente qui varie en gravité, allant de l'absence de symptômes dans les cas bénins à une crise aiguë dangereuse pour la vie. Les niveaux de calcium sérique sont régulés dans une marge étroite (2,1 à 2,6 mmol/l) par 3 principales hormones (l'hormone parathyroïde (HPT), la vitamine D et la calcitonine), par l'intermédiaire de leurs effets spécifiques sur les intestins, les reins et le squelette. Environ la moitié du calcium sérique total est liée aux protéines. C'est le calcium ionisé donc, libre qui est physiologiquement actif. En effet, il faut ajuster les niveaux de calcium sérique en fonction du niveau d'albumine avant de confirmer un diagnostic d'hypercalcémie ou d'hypocalcémie.

L'hypocalcémie se définit par un taux de calcium sérique total corrigé inférieur à 2,12 mmol/l. L'hypocalcémie est la conséquence d'une **carence en vitamine D**, de l'**hypoparathyroïdie** ou d'une **résistance à ces hormones**. C'est aussi l'effet de certains médicaments, comme les **bisphosphonates**, la **cisplatine**, les **antiépileptiques**, les **aminoglycosides**, les **diurétiques** et les IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) et à d'autres causes.

1.3.2.2. Signes cliniques d'une hypocalcémie

L'hypocalcémie aiguë peut causer des symptômes graves qui exigent une hospitalisation, tandis que les patients qui la développent graduellement sont le plus souvent asymptomatiques. Les symptômes de l'hypocalcémie les plus courants sont la paresthésie, des spasmes musculaires, des crampes, la tétanie, un engourdissement périlabial et des convulsions. Les personnes hypocalcémiques peuvent aussi présenter des laryngospasmes, une irritabilité neuromusculaire, une déficience cognitive, des troubles de la personnalité, des intervalles Q-T prolongés et des changements dans l'électrocardiogramme qui ressemblent à ceux d'un infarctus du myocarde ou de la défaillance cardiaque.

L'association avec des antécédents familiaux d'hypocalcémie, oriente vers une cause génétique de l'hypoparathyroïdie. Une chirurgie antérieure à la tête ou au

cou est associée à une hypoparathyroïdie secondaire. Des retards de croissance ou de développement mental, des anomalies congénitales ou la perte de l'ouïe associés à une hypocalcémie, oriente vers une anomalie génétique.

À l'examen physique, il faut chercher s'il y a des cicatrices au cou, si le signe de Chvostek et de Trousseau est présent: une contraction involontaire de la lèvre supérieure quand on tapote la joue à 2 cm en avant du lobe de l'oreille, sous le processus zygomatique qui recouvre le nerf facial. Le signe de Trousseau est un signe plus fiable, présent chez 94 % des personnes hypocalcémiques. Une application d'un brassard gonflé sur le bras, maintenu en pression systolique pendant 3 minutes entraîne un spasme des fléchisseurs du carpe et des phalanges chez un patient en hypocalcémie.

Situations cliniques particulières

Interrogatoire et examen clinique en Pédiatrie recherchent des signes en rapport avec l'hypocalcémie et ceux reliés à l'étiologie.

Signes en rapport avec l'hypocalcémie :

- **Signes neurologiques** : hyperexcitabilité neuromusculaire
 - Chez le nourrisson : trémulations, mouvements anormaux
 - Chez le grand enfant : paresthésies, crampes musculaires, crises de tétanie
 - Signe de Chvostek
 - Réflexes ostéotendineux vifs, diffus, polycinétiques
 - Convulsions
- **Signes respiratoires (surtout chez le nourrisson)** :
 - Anomalies du rythme respiratoire (tachypnée superficielle avec cyanose, pauses), pseudo-stridor congénital
 - Au maximum, laryngospasme de début brutal avec rejet de la tête en arrière, apnée, pâleur livide
- **Signes cardiaques** :
 - Troubles du rythme, Signes d'insuffisance cardiaque (risque de cardiopathie dilatée)
- **Signes psychiques possibles chez le grand enfant** :
 - Malaise, anxiété, terreurs nocturnes, dépression, état psychotique

- Signes squelettiques de rachitisme; Dysmorphie; alopecie; visage lunaire, brachymetacarpie, obesite
- Candidose chronique, anomalies dentaires, dystrophie ectodermique (polyendocrinopathie auto-immune de type 1 ou syndrome APECED)

1.3.2.3. Examens complémentaires

Les patients qui ont une hypoparathyroïdie auront en même temps une hypocalcémie. Cette hypocalcémie sera associée à des niveaux d'HPT faibles ou anormalement normaux, de l'hyperphosphatémie, de l'hypercalciurie et des taux faibles de 1,25 dihydroxyvitamine D3. Chez les patients gravement malades, il est important de mesurer le taux de calcium ionisé et du pH sanguin, car une variation dans le pH sérique peut affecter le liage du calcium à l'albumine.

Investigations de base

- Calcium sérique corrigé, Phosphate, Magnésium, Électrolytes, Créatinine, Phosphatase alcaline, Hormone parathyroïde
- 1,25 hydroxyvitamine D, pH sérique, Numération et Formule sanguine

Investigations plus poussées

- Calcium ionisé, Phosphate, 1,25 dihydroxyvitamine D; calcium, magnésium et créatinine urinaires sur 24 heures ,
- Échographie rénale pour évaluer la néphrolithiase
- Séquençage de l'ADN pour exclure des mutations génétiques

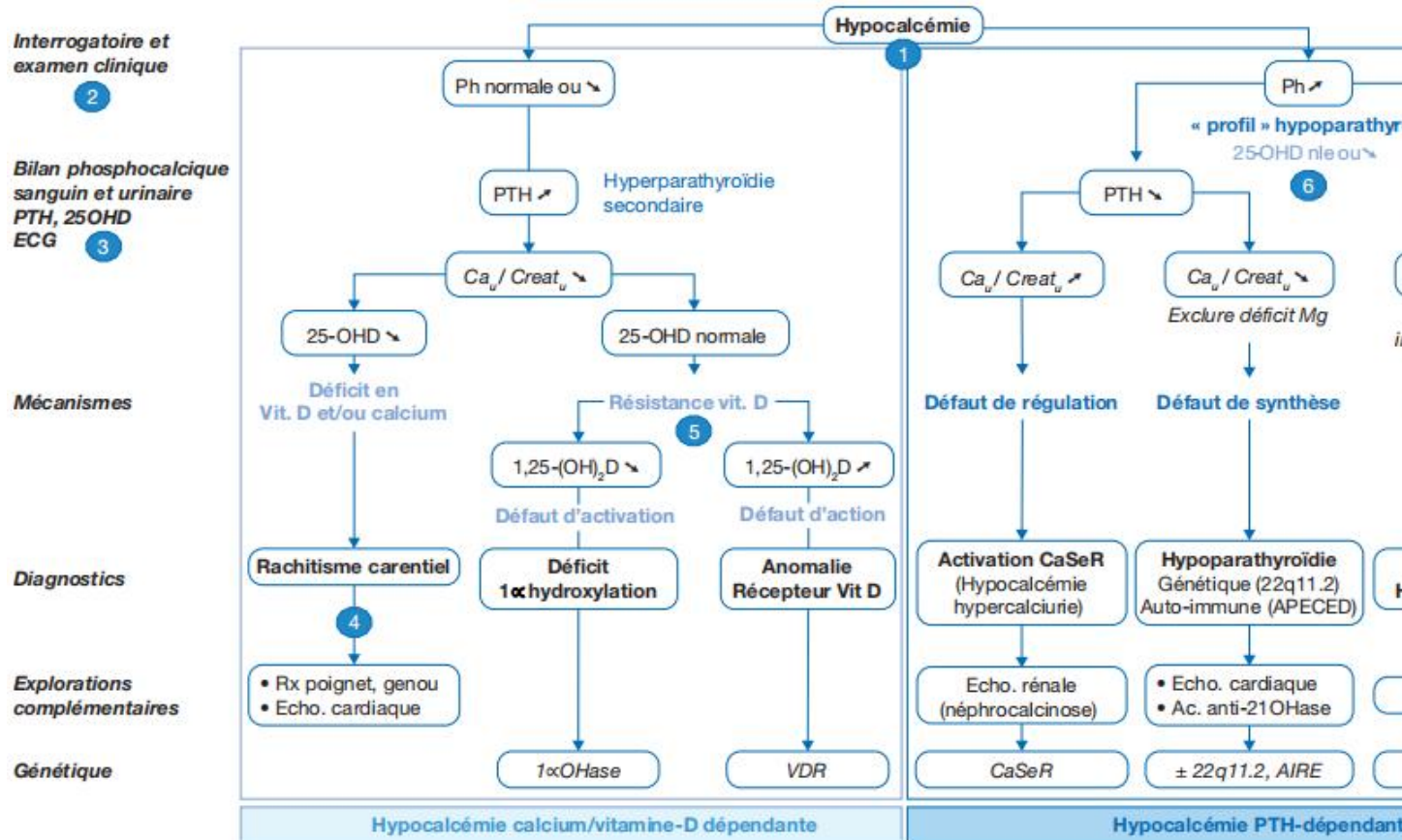
1.3.2.4. Etiologies de l'hypocalcémie

La liste ci après montre certaines étiologies de l'hypocalcémie:

- Carence en vitamine D ou résistance à la vitamine D
- Hypoparathyroïdie à la suite d'une chirurgie cervicale
- Hypoparathyroïdie due à une maladie auto-immune ou de causes génétiques
- Néphropathie ou maladie du foie en phase terminale causant une insuffisance en vitamine D

- Pseudohypoparathyroïdie
- Infiltration de métastases ou de métaux lourds (cuivre, fer) de la parathyroïde
- Hypomagnésémie ou hypermagnésémie
- Métastases sclérotiques
- Syndrome de l'avidité osseuse postparathyroïdectomie
- Perfusion de phosphate or transfusions de sang citraté
- Maladie grave
- Médicaments (p. ex. bisphosphonates à forte dose par voie intraveineuse)
- Syndrome de Fanconi
- Radiation antérieure des glandes parathyroïdes

Interpretation des résultats biologiques particulièrement chez l'enfant



CaU : calciurie ; Creat_u : créatinurie ; CaSeR : récepteur sensible au calcium ; Ph : phosphatémie ; PTH : parathormone ; hypoPTH : hypoparathormonémie ; vitD : vitamine D ; 25-OHD : 25-hydroxy-vitamine D ; 1,25-(OH)₂D : 1,25-dihydroxyvitamine D ; VDR : récepteur à la vitamine D ; 1αOHase : 1α-hydroxylase

1.3.2.5. Traitement de l'hypocalcémie

Prise en charge aiguë de l'hypocalcémie. On administre du calcium par voie intraveineuse (courte perfusion) si:

- les niveaux de calcium sérique chutent en deçà de 1,9 mmol/l;
- les niveaux de calcium ionisé sont de moins de 1 mmol/l;
- les patients symptomatiques.

Du gluconate de calcium intraveineux administré avec un cathéter veineux central est préférable pour éviter l'extravasation et l'irritation des tissus avoisinants, que l'on observe plus souvent avec l'administration de chlorure de calcium.

Le calcium intraveineux est donné sous forme de 1 ou 2 ampoules de gluconate de calcium à 10 % dilué dans 50 à 100 ml de dextrose à 5 %, perfusé pendant de 5 à 10 minutes.

NB: Pour éviter la précipitation des sels de calcium, il ne faudrait pas perfuser du phosphate et du bicarbonate avec le calcium.

En plus, les patients doivent aussi recevoir des suppléments de calcium par voie orale et du calcitriol (0,25 à 1 µg/jour).

Il faut aussi corriger la carence en magnésium ou l'alcalose si elle est présente. Sur une base aiguë, une thérapie de supplément de magnésium n'augmentera pas les HPT ni le calcium sérique, car la résistance périphérique aux HPT peut durer plusieurs jours.

Attention, une correction rapide de l'hypocalcémie peut contribuer à l'arythmie cardiaque. Il est nécessaire de procéder à un monitoring cardiaque durant l'administration intraveineuse d'un supplément de calcium, surtout chez les patients qui suivent une thérapie à la digoxine

Prise en charge à long terme de l'hypocalcémie chronique. Le calcium et la vitamine D et ses métabolites par voie orale sont essentiels dans la prise en charge, en plus de la correction de l'hypomagnésémie. Le carbonate de calcium et le citrate de calcium ont la plus forte proportion de calcium élémentaire (40 % et 28 %, respectivement) et sont facilement absorbés; ils sont considérés comme les

suppléments à privilégier. Les doses de suppléments de calcium sont de 1 à 2 mg de calcium élémentaire 3 fois par jour. On peut commencer à administrer de 500 à 1 000 mg de suppléments de calcium élémentaire 3 fois par jour, puis titrer à la hausse. Les changements asymptomatiques à l'électrocardiogramme se normalisent habituellement avec le supplément de calcium et de calcitriol.

L'hypercalciurie est une complication de la thérapie à la vitamine D, en particulier chez les patients qui font de l'hypoparathyroïdisme, parce que l'absence d'HPT favorise les pertes urinaires de calcium. Si l'hypocalcémie est due à une mauvaise absorption de la vitamine D, il faut alors traiter la cause sous-jacente (p. ex. instaurer un régime sans gluten pour les patients atteints de maladie cœliaque). Un supplément de magnésium corrige l'hypocalcémie liée à une hypomagnésémie.

Carence en vitamine D: Une insuffisance en vitamine D doit être corrigée soit avec de l'ergocalciférol (vitamine D2) ou du cholécalciférol (vitamine D3). L'ergocalciférol peut être administré en doses de 50 000 UI par semaine ou 2 fois par semaine et on procède 3 mois plus tard à une évaluation des niveaux, pour titrer jusqu'à ce qu'on atteigne un niveau normal de 25(OH) D. Alternativement, on peut administrer 300.000 UI d'ergocalciférol par voie intramusculaire et attendre 3 mois avant la deuxième injection, qui sera suivie par des injections régulières aux 6 mois.

Le cholécalciférol est plus puissant que l'ergocalciférol. L'administration de 100000 UI de vitamine D3 une fois chaque trimestre est aussi efficace pour maintenir des niveaux suffisants de 25(OH) D. D'autres études sont nécessaires pour évaluer les lits de bronzage pour corriger les carences en vitamine D.

Le traitement de l'hypoparathyroïdie exige qu'on évalue rigoureusement le patient et qu'on envisage des options thérapeutiques autres qu'un supplément de calcium. Les objectifs principaux de la prise en charge avec un supplément de calcium et de vitamine D sont le contrôle des symptômes, le maintien du calcium sérique dans une marge de faible à normale (2,00 à 2,12 mmol/l), le maintien du phosphore sérique à la normale et le maintien du produit calcium-phosphate en deçà de 4,4 mmol/l (55 mg/dl) sans développer une hypercalciurie, une néphrocalcinose ou la précipitation de sels calcium-phosphate dans les tissus mous.

On peut utiliser des analogues de la vitamine D, en particulier le calcitriol ou l'alfacalcidol. Les doses initiales habituelles sont de 0,5 µg de calcitriol ou 1 µg d'alfacalcidol par jour. On conseille un titrage à la hausse avec des augmentations des doses aux 4 à 7 jours jusqu'à ce qu'un niveau de calcium sérique de faible à normal soit atteint. Le calcitriol est préférable, parce qu'il est relativement plus puissant et a un début et une fin d'action rapide attribuable à sa courte demi-vie. Le traitement à la vitamine D chez les patients qui ont des mutations de gain de fonction des récepteurs détecteurs de calcium entraîne une aggravation de l'hypercalciurie, de la néphrocalcinose; par conséquent, il faudrait simplement faire un suivi chez les patients asymptomatiques.

Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion urinaire de calcium en augmentant la réabsorption du calcium au tubule rénal distal. Une combinaison de diurétiques avec une alimentation faible en sel et en phosphate et des chélateurs de phosphate est bénéfique. Il faudrait mesurer le calcium, le phosphore et la créatinine sériques sur une base allant d'hebdomadaire à mensuelle durant les ajustements initiaux de la dose, avec des mesures trimestrielles à semestrielles une fois que le protocole de thérapie a été stabilisé.

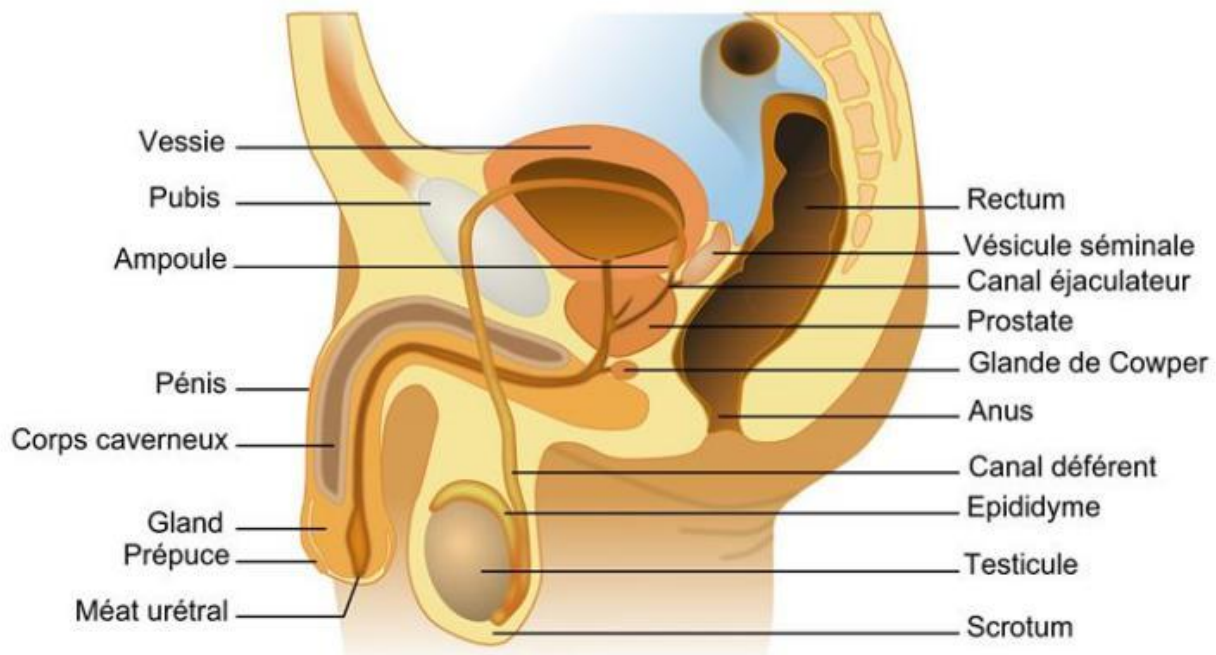
Chap. II. APPAREIL GÉNITAL MALE

II.1.Rappel anatomique

L'appareil génital masculin comprend deux testicules, logés dans une poche revêtue de scrotum; Ils assurent deux fonctions : la production de spermatozoïdes et la sécrétion d'hormones stéroïdiennes (testostérone notamment). Chaque testicule est coiffé d'épididyme et assure le transport et la maturation des spermatozoïdes. Le canal déférent émerge de l'épididyme et se termine par une ampoule où sont stockés les spermatozoïdes avant d'être éjectés par l'urètre lors de l'éjaculation. L'urètre a deux fonctions. Celle de transport du sperme au moment de l'éjaculation et celle de voie de miction.

Les glandes annexes : Les vésicules séminales constituent une grande partie du plasma séminal qui constitue le volume principal de l'éjaculat.

La prostate est située sous la vessie et sécrète un liquide qui constitue le quart du volume du sperme et contribue à la motilité et au maintien en vie des spermatozoïdes. Elle sécrète une protéase, appelée PSA (antigène prostatique spécifique) qui liquéfie le sperme après l'éjaculation.



II.2. Physiologie de la testostérone

Le testicule à 2 fonctions essentielles:

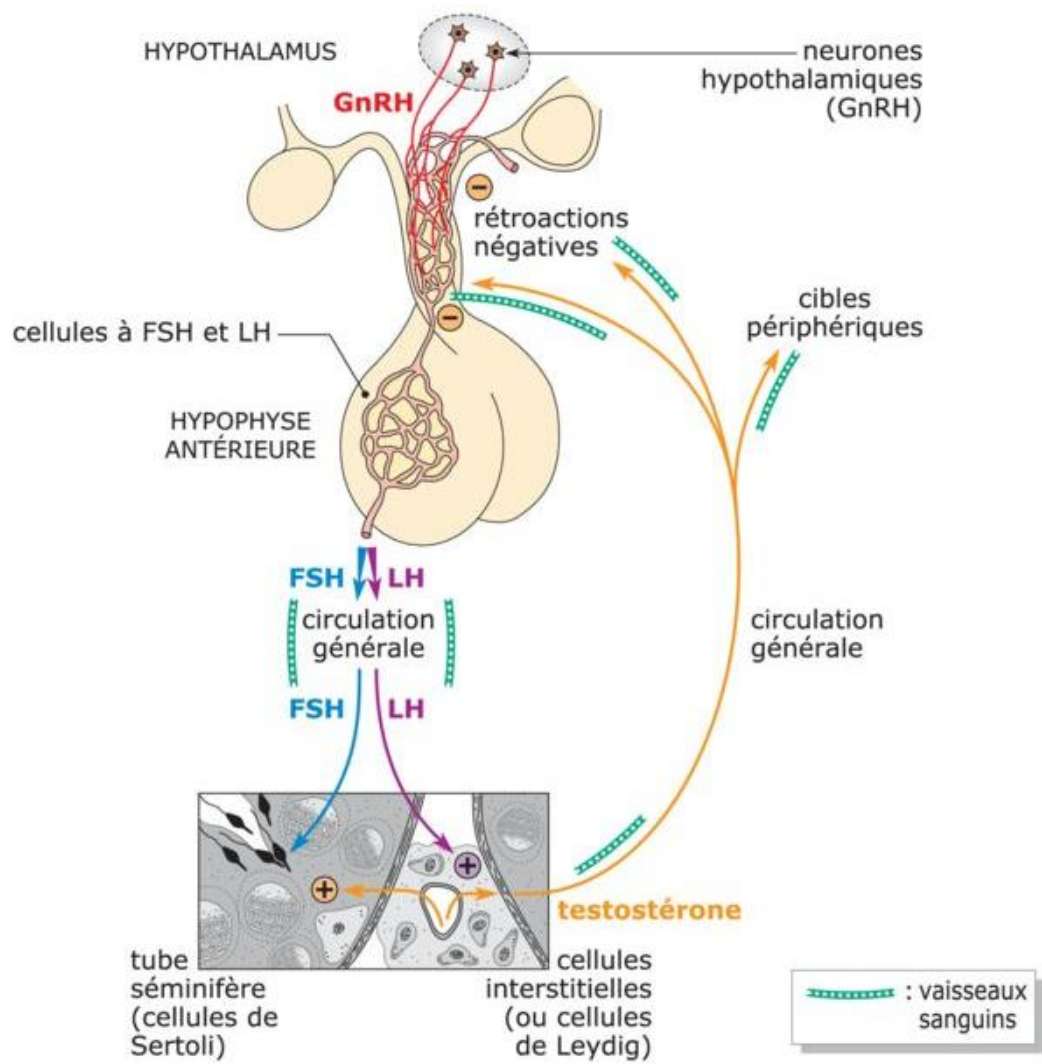
- Fonction exocrine: formation de spermatozoïdes à partir des Cellules germinales des tubes séminifères.

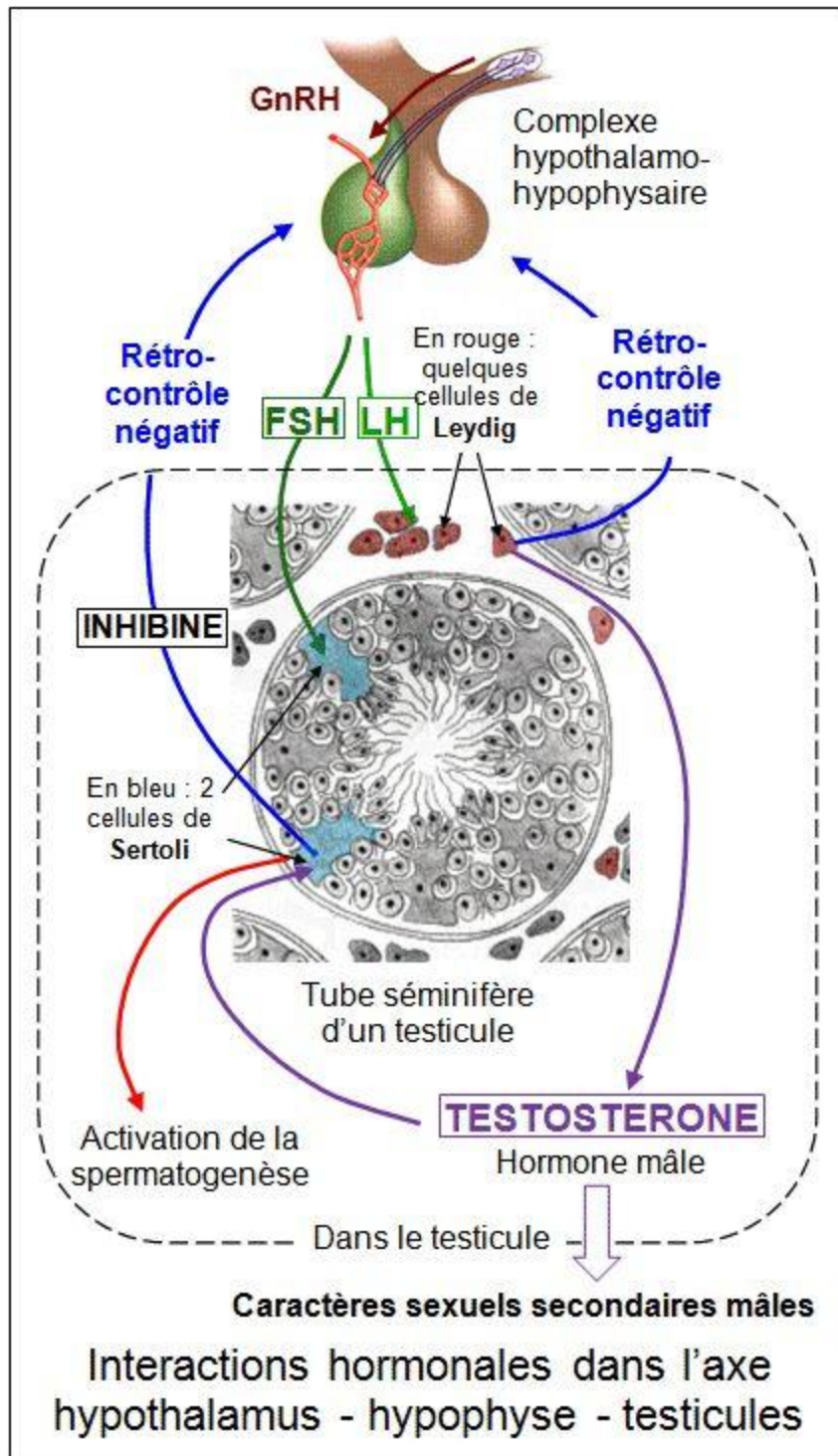
- Fonction endocrines: assurée par les Cellule de Leydig qui sécrètent la testostérone et les Cellule de Sertoli qui sécrètent l' anti-Müllian Hormone (AMH).

La biosynthèse du testostérone se fait à partir du cholestérol. Une cascade de réactions enzymatiques va s'enchaîner pour aboutir à la testostérone (5à7mg/j) mais aussi d'autres stéroïdes à un degré moindre (oestrone, oestradiol).

Transport sanguin de la testostérone se fait sous forme libre (hormone active à 1%, sous forme liée à la TEBG (Testostérone-Estradiol Binding Globulin) à 60%, sous forme liée à l'albumine à 35%.

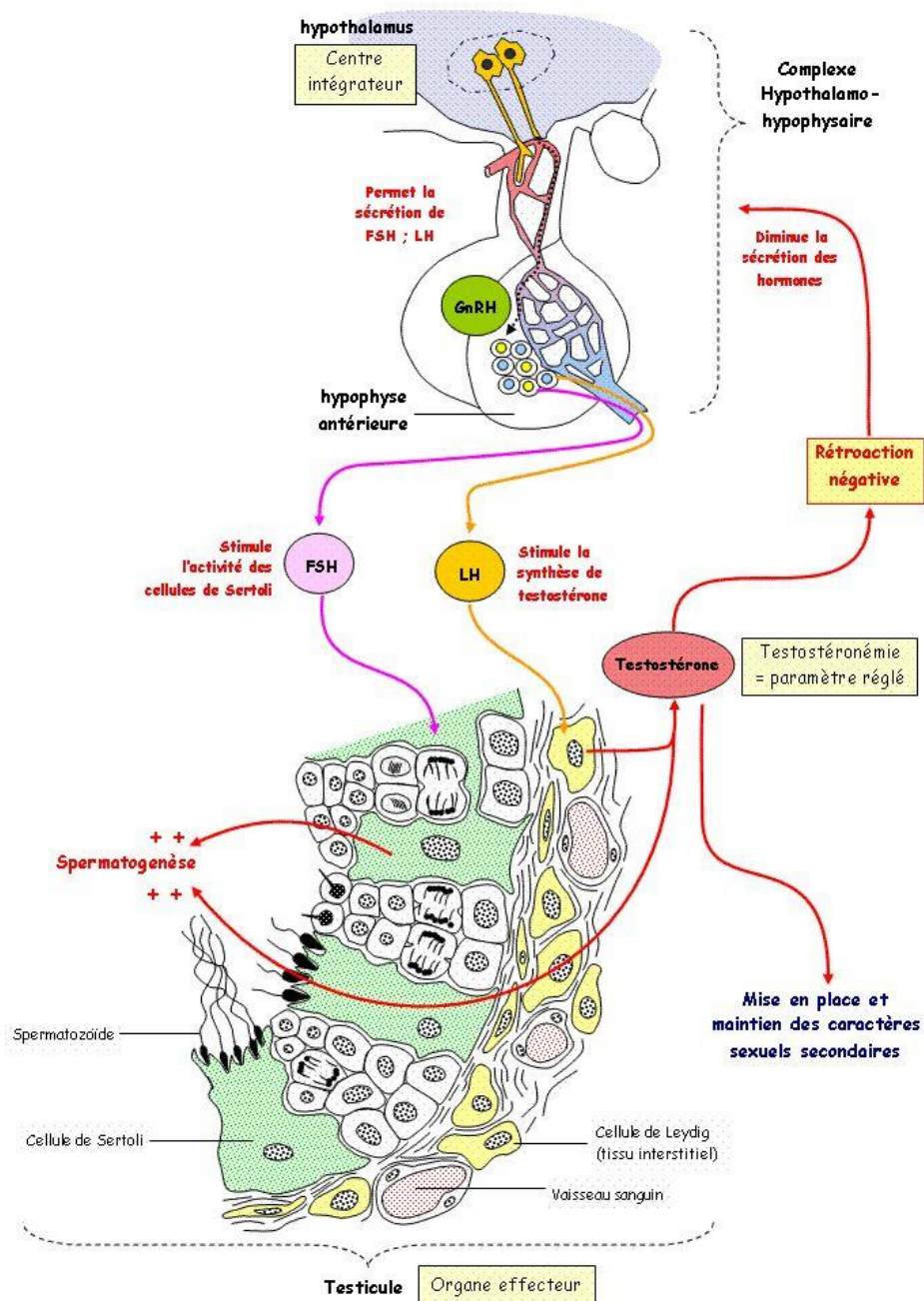
Principe de la régulation physiologique de l'axe gonadotrope male





II.3.Fonction exocrine du testicule: Spermatogenèse

La spermatogenèse est élément essentiel de la fonction exocrine du testicule. Elle se déroule dans les tubes séminifères et est matérialisée par l'ensemble des Cellule de la lignée germinale qui, à partir des C souches se développe une spermatogonies aboutissant à la synthèse des spermatozoïdes. Les spermatozoïdes constituent, avec les sécrétions epididymaires, déférentielles et des glandes annexes(prostate et vésicules séminales) le sperme.



Tout au long de la vie masculine, la testostérone joue un rôle essentiel dans le développement sexuel, cognitif et corporel.

Au cours du développement fœtal, la testostérone aide à déterminer le sexe.

Les effets les plus visibles de l'augmentation des niveaux de testostérone commencent au stade pré-pubère. Pendant ce temps, l'odeur corporelle se développe, l'onctuosité de la peau et des cheveux augmente, l'acné se développe, des poussées de croissance accélérées se produisent et les poils pubiens, faciaux précoces et axillaires poussent.

Chez les hommes, les effets pubertaires comprennent l'hypertrophie des glandes sébacées, l'agrandissement du pénis, l'augmentation de la libido, l'augmentation de la fréquence des érections, l'augmentation de la masse musculaire, l'approfondissement de la voix, l'augmentation de la taille, la maturation osseuse, la perte des poils du cuir chevelu et la croissance du visage, de la poitrine, jambe et poils axillaires.

Même à l'âge adulte, les effets de la testostérone sont visibles sous forme de libido, d'érections péniennes, d'agressivité et d'énergie mentale et physique.

II.4. Physiopathologie de la testostérone et l'hypogonadisme

Le cortex cérébral est la partie la plus développée du cerveau humain. Il est responsable du traitement de l'information. C'est dans cette partie du cerveau que commence la production de testostérone. Le cortex cérébral signale à l'hypothalamus de stimuler la production de testostérone. Pour ce faire, l'hypothalamus libère l'hormone de libération des gonadotrophines de manière pulsatile, ce qui stimule la glande pituitaire :

-la partie du cerveau responsable des hormones impliquées dans la régulation:

- de la croissance,
- de la fonction thyroïdienne,
- de la pression artérielle et
- d'autres fonctions essentielles du corps.

Une fois stimulée par l'hormone de libération des gonadotrophines, l'hypophyse produit l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). Une fois libérée dans la circulation sanguine, l'hormone lutéinisante déclenche l'activité des cellules de Leydig dans les testicules. Dans les cellules de Leydig, le cholestérol est converti en testostérone. Lorsque les niveaux de testostérone sont suffisants, l'hypophyse ralentit la libération de l'hormone lutéinisante via un mécanisme de rétroaction négative, ralentissant ainsi la production de testostérone. Avec un processus aussi complexe, de nombreux problèmes potentiels peuvent entraîner de faibles niveaux de testostérone. En effet, tout changement dans les testicules, l'hypothalamus ou l'hypophyse peut entraîner un hypogonadisme. Ces changements peuvent être congénitaux ou acquis, temporaires ou permanents. Cependant, la production de testostérone diminue lentement en raison du vieillissement, bien que le taux de déclin varie. Contrairement aux femmes qui connaissent une baisse rapide des niveaux d'hormones pendant la ménopause, les hommes connaissent une baisse lente et continue au fil du temps à tel point qu'environ 20 % des hommes dans la soixantaine et 50 % des hommes dans les 80 ans sont hypo-gonadiques.

Indépendamment de l'âge ou des conditions co-morbides, l'obésité est associée à l'hypogonadisme. Il est connu que la testostérone diminue de 10 ng/dL par augmentation de 1 kg/m² de l'indice de masse corporelle. Les causes proposées

pour les effets de l'obésité sur le niveau de testostérone comprennent une clairance ou une aromatisation accrue de la testostérone dans le tissu adipeux et une formation accrue de cytokines inflammatoires, qui entravent la sécrétion de l'hormone de libération des gonadotrophines. Lorsque les facteurs de risque de l'obésité et de l'âge sont éliminés, le diabète sucré reste un facteur de risque indépendant d'hypogonadisme.

Il a été démontré que certains médicaments réduisent la production de testostérone. Parmi les médicaments connus pour modifier l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique figurent la spironolactone, les corticostéroïdes, le kétoconazole, l'éthanol, les anticonvulsivants, les immunosuppresseurs, les opiacés, les médicaments psychotropes et les hormones.

II.5.Hypogonadisme male

L'hypogonadisme est un terme médical désignant une diminution de l'activité fonctionnelle des gonades. Les gonades produisent:

- des hormones (testostérone, estradiol, hormone antimüllérienne, progestérone, inhibine B, activine) et
- des gamètes (spermatozoïdes).

L'hypogonadisme masculin est caractérisé par une déficience en testostérone - une hormone essentielle pour la fonction et le développement sexuels, cognitifs et corporels. Des niveaux de testostérone cliniquement bas peuvent entraîner l'absence de caractéristiques sexuelles secondaires, l'infertilité, la fonte musculaire et d'autres anomalies.

Un faible taux de testostérone peut être dû à des anomalies testiculaires, hypothalamiques ou hypophysaires.

II.5.1. Classification

Il existe deux types de base d'hypogonadisme:

L'hypogonadisme primaire, également connu sous le nom d'insuffisance testiculaire primaire - provient d'un problème dans les testicules.

L'hypogonadisme secondaire : indique un problème dans l'hypothalamus ou l'hypophyse.

II.5.1.1.Hypogonadisme primaire

Les causes courantes d'hypogonadisme primaire comprennent :

a. Syndrome de Klinefelter

Cette affection résulte d'une anomalie congénitale des chromosomes sexuels, X et Y. Un homme possède normalement un chromosome X et un chromosome Y. Dans le syndrome de Klinefelter, deux chromosomes X ou plus sont présents en plus d'un chromosome Y. Le chromosome Y contient le matériel génétique qui détermine le sexe d'un enfant et le développement associé. Le chromosome X supplémentaire qui se produit dans le syndrome de Klinefelter provoque un développement anormal des testicules, ce qui entraîne à son tour une sous-production de testostérone.

b. Testicules ectopiques (cryptorchidie)

Avant la naissance, les testicules se développent à l'intérieur de l'abdomen et descendent normalement dans leur place permanente dans le scrotum. Parfois, un ou les deux testicules peuvent ne pas descendre à la naissance. Cette condition se corrige souvent dans les premières années de la vie sans traitement. S'il n'est pas corrigé dans la petite enfance, il peut entraîner un dysfonctionnement des testicules et une production réduite de testostérone.

c. Orchite- oreillons

Si une infection ourlienne impliquant les testicules en plus des glandes salivaires survient à l'adolescence ou à l'âge adulte, des lésions testiculaires à long terme peuvent survenir. Cela peut affecter la fonction testiculaire normale et la production de testostérone.

d. Hémochromatose

L'hémochromatose correspond à un taux de fer plasmatique anormalement élevé. Elle peut provoquer une insuffisance testiculaire ou un dysfonctionnement de l'hypophyse, affectant la production de testostérone sans cela soit une pathologie isolée.

e. Blessure aux testicules

En raison de leur emplacement à l'extérieur de l'abdomen, les testicules sont sujets aux blessures. Les dommages aux testicules normalement développés peuvent provoquer un hypogonadisme. Les dommages à un testicule peuvent ne pas altérer la production de testostérone.

f. Vieillesse normale

Les hommes plus âgés ont généralement des niveaux de testostérone inférieurs à ceux des hommes plus jeunes. À mesure que les hommes vieillissent, il y a une diminution lente et continue de la production de testostérone. Le taux de baisse de la testostérone varie considérablement chez les hommes. Selon l'American Association of Clinical Endocrinologists, jusqu'à 30 % des hommes de plus de 75 ans ont un taux de testostérone inférieur à la normale.

II.5.1.2. Hypogonadisme secondaire

Dans l'hypogonadisme secondaire, les testicules sont normaux, mais fonctionnent mal en raison d'un problème avec l'hypophyse ou l'hypothalamus. Un certain nombre de conditions peuvent provoquer un hypogonadisme secondaire, notamment :

a. Syndrome de Kallmann

Un développement anormal de l'hypothalamus peut provoquer un hypogonadisme. Cette anomalie est également associée à une anosmie.

b. Troubles hypophysaires

Une anomalie de l'hypophyse peut altérer la libération d'hormones de l'hypophyse vers les testicules, affectant la production normale de testostérone. Une tumeur hypophysaire ou un autre type de tumeur cérébrale située près de l'hypophyse peut provoquer des déficiences en testostérone ou d'autres hormones. En outre, le traitement d'une tumeur au cerveau, comme la chirurgie ou la radiothérapie, peut altérer la fonction hypophysaire et provoquer un hypogonadisme.

c. Maladie inflammatoire

Certaines maladies inflammatoires telles que la sarcoïdose, l'histiocytose et la tuberculose impliquent l'hypothalamus et l'hypophyse et peuvent affecter la production de testostérone, provoquant un hypogonadisme.

d. VIH/SIDA

Ce virus peut provoquer de faibles niveaux de testostérone en affectant l'hypothalamus, l'hypophyse et les testicules.

e. Médicaments

L'utilisation de certains médicaments, tels que les analgésiques opiacés et certaines hormones, peut affecter la production de testostérone.

f. Obésité

Le surpoids significatif à tout âge peut être lié à l'hypogonadisme.

g. Hypogonadisme induit par le stress

Le stress, l'activité physique excessive et la perte de poids ont tous été associés à l'hypogonadisme. Certains ont attribué cela à l'hypercortisolisme induit par le stress, qui supprimerait la fonction hypothalamique.

II.5.2. Signes cliniques

L'hypogonadisme est caractérisé par des taux sériques de testostérone < 300 ng/dL associés à au moins un signe clinique. Les signes d'hypogonadisme comprennent:

- l'absence ou la régression des caractéristiques sexuelles secondaires,
- l'anémie, l'amaigrissement,
- Ostéoporose,
- l'oligospermie et l'adiposité abdominale.

Les symptômes de **l'hypogonadisme post-pubère** comprennent:

- un dysfonctionnement sexuel (dysfonction érectile, réduction de la libido, diminution de la sensation pénienne, difficulté à atteindre l'orgasme et réduction de l'éjaculat),
- diminution de l'énergie et de l'endurance,
- une humeur dépressive, augmentation de l'irritabilité, difficulté de concentration,
- Une modification du taux de cholestérol, les bouffées de chaleur.

Chez l'homme prépubère: les signes et symptômes comprennent une pilosité clairsemée et un retard de la fermeture épiphysaire.

Diagnostic biologique

Après une suspicion clinique, le dosage du testostérone est le premier examen à demander, le matin entr 7 à 11h ou 3h après le reveil. Lors le taux est normal, il n'y pas d'hypogonadisme. Lorsque les taux sont inférieurs à la normale, il faut compléter le bilan par le dosage de: FSH, LH, TSH, ferritine, prolactine, NFS, PSA.

On parlera:

- hypogonadisme primaire qui correspond à des anomalies testiculaires lorsque l'hypotestostéronémie est associée à un taux de FSH et LH supérieur à la normale.

- hypogonadisme secondaire qui correspond à des anomalies hypothalamo-hypophysaire lorsque l'hypotestostéronémie est associée à un taux normal de FSH et LH.

II.6. Dysfonction sexuelle et hypogonadisme du patient diabétique

La dysfonction érectile touche environ de 34 à 45 % des hommes diabétiques avec des répercussions négatives sur la qualité de vie indépendamment de l'âge, surtout quand la dysfonction est permanente. Selon certaines publications un tiers des hommes ayant récemment reçu un diagnostic de diabète souffrent également d'un dysfonctionnement érectile lors de la première consultation, et 6 ans après leur diagnostic, plus de 50 % en sont atteints. De plus, des études montrent que 40 % des hommes diabétiques âgés de plus de 60 ans présentent une dysfonction érectile complète.

Une altération de la relaxation vasculaire, de la voie monoxyde d'azote/guanosine monophosphate cyclique (NO/GMPc) sont liées à une dysfonction endothéliale. La dysfonction est plus précoce lors que le diabète est associé à d'autres facteurs à savoir: l'âge avancé, un diabète de longue date, un tabagisme, l'hypertension, la dyslipidémie, les déficits androgéniques et les maladies cardiovasculaires. Cependant, les causes organiques de la dysfonction érectile comprennent les maladies microvasculaires et cardiovasculaires, de la neuropathie et des facteurs psychologiques ou conjoncturels.

En effet, une dysfonction érectile serait associée de façon significative aux événements cardiovasculaires ainsi qu'à la mortalité toutes causes. La rétinopathie diabétique serait en corrélation avec la présence d'une dysfonction érectile. L'hypogonadisme est plus fréquent chez les hommes diabétiques que dans la population générale. Ce qui fait qu'il y a une corrélation entre la maîtrise de la glycémie et le niveau de testostérone. Chez ces patients hypogonadiques, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) semblent être moins efficaces. Dans cette population, le traitement par la testostérone est efficace chez environ la moitié des hommes.

En outre, la dysfonction érectile est un effet secondaire de nombreux médicaments couramment prescrits aux hommes diabétiques, tels que certains antihypertenseurs et antidépresseurs. L'apnée obstructive du sommeil est fréquemment associée à la dysfonction érectile comme facteur indépendant. Le dépistage de l'apnée obstructive du sommeil chez les hommes obèses atteints de diabète de type 2 et de dysfonction érectile devrait être envisagé.

II.7. Fonction d'éjaculation de l'homme diabétique

Les troubles de l'éjaculation sont un problème courant de la fonction sexuelle chez les hommes diabétiques, touchant 32 à 67 % de cette population. Ils vont de l'éjaculation rétrograde, généralement consécutive à une neuropathie autonome avec fermeture incomplète du col de la vessie pendant l'éjaculation, à l'éjaculation précoce ou retardée. La reconnaissance de ces troubles en tant qu'aspect important de la qualité de vie sexuelle donne toute son importance à l'évaluation de la fonction éjaculatoire.

Références

1. Marie-Christine Vantyghem. Endocrinologie, diabétologie et Métabolisme chu Lille. Diagnostic et traitement de l'hypoparathyroïdie. Louvain med 2018; 137 (3): 141-145
2. Hypocalcémie de l'enfant et de l'adolescent. Unité d'Endocrinologie, Obésité, Maladies osseuses et Génétique Hôpital des Enfants, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse TSA 70034, Toulouse, France
3. Physiologie de l'appareil génital masculine. Dr Khelil Maître Assistante en Endocrinologie-diabétologie CHUT
4. Canada Richard Bebb, M.D., ABIM, FRCPC, Adam Millar, M.D., MScCH, FRCPC, Gerald Brock, M.D., FRCSC. Dysfonction sexuelle et hypogonadisme chez les hommes diabétiques. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète. Canadian Journal of Diabetes. Can J Diabetes 42 (2018) S228-S233