

Aude Mariani Ecochard

ENDOCRINOLOGIE DE L'ADOLESCENT

1

**PATHOLOGIES CHRONIQUES:
LES ENJEUX DE LA TRANSITION**

 Springer

Endocrinologie de l'adolescent

Tome 1

***Pathologies chroniques :
Les enjeux de la transition***

Springer

Berlin

Heidelberg

New York

Hong Kong

Londres

Milan

Tokyo

Aude Mariani Ecochard

Endocrinologie de l'adolescent

Tome 1

*Pathologies chroniques :
Les enjeux de la transition*



Springer

Du même auteur :

– *Fiches pratiques d'endocrinologie pédiatrique*, Springer Verlag France, 2011

– *Endocrinologie de l'adolescent*

Tome 2 : Orientations diagnostiques : Les spécificités de l'adolescence, Springer Verlag France, septembre 2012

Tome 3 : Pathologies pubertaires, Springer Verlag France, octobre 2012

ISBN 978-2-8178-0321-0 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, Paris, 2012

Springer-Verlag est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionné par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Maquette de couverture : Nadia Ouddane

Mise en page : Desk (53) www.desk53.com.fr

Illustration de couverture : Fotolia, Leptin,
the human obesity protein that regulates an appetite

© Leonid Andronov 40 35 75 22

Photographie de couverture : © photodisc



Table des matières

Avant-propos.....	IX
PATHOLOGIES ENDOCRINIENNES.....	1
Hypothyroïdie congénitale néonatale	3
Comprendre les étiologies en cause.....	3
Connaître l'évolution de la pathologie	3
Optimiser le traitement.....	4
Prévenir l'apparition de complications.....	4
Parler d'avenir	5
Déficit en hormone de croissance.....	7
Comprendre la pathologie	7
Connaître les éléments du diagnostic de déficit en hormone de croissance	8
Maîtriser les principes du traitement par hormone de croissance.....	10
Comprendre la problématique de la transition	13
Forme classique d'hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21-hydroxylase	17
Comprendre la pathologie	17
Connaître l'historique vécu par l'adolescent	17
Optimiser le traitement.....	18
Traiter et prévenir les complications	21
Améliorer le vécu au quotidien de la maladie	26
Proposer un suivi psychologique.....	26
Parler d'avenir	27
Insuffisance surrénale chronique	29
Insuffisance surrénale chronique d'origine périphérique : la maladie d'Addison.....	29
Insuffisance surrénale d'origine centrale : l'insuffisance corticotrope ..	32
Insuffisance antéhypophysaire	37
Comprendre la pathologie en cause	37
Connaître les éléments du diagnostic clinique et les complications ...	38
Savoir orienter le bilan paraclinique	41
Maîtriser les différents traitements	42

PATHOLOGIES MÉTABOLIQUES	47
Diabète de type 1	49
Connaître les caractéristiques de la pathologie	49
Savoir comment a été posé le diagnostic	50
Garder à l'esprit l'évolution et les complications	52
Maîtriser le traitement	53
Expliquer les conduites à tenir en cas de variations de la glycémie	58
Préciser l'attitude à adopter dans certaines situations particulières	64
Améliorer le vécu au quotidien de la pathologie	68
Proposer un suivi psychologique	69
Préparer l'avenir	69
Diabète de type 2	71
Comprendre la pathologie	71
Savoir évoquer le diagnostic	72
Connaître et prévenir les complications	73
Optimiser le traitement	74
Proposer un suivi médical	75
Favoriser le vécu au quotidien de la pathologie	76
Préparer l'avenir	76
Obésité	79
Avoir quelques notions sur l'obésité en général	79
Évoquer les étiologies possibles	80
Dépister et prévenir les complications	82
Connaître la conduite à tenir	83
Proposer une prise en charge thérapeutique	84
Mettre en place un suivi psychologique	88
Hyperlipidémie familiale	89
Connaître les étiologies	89
Savoir établir un diagnostic	90
Garder à l'esprit les complications futures	92
Proposer une prise en charge et un traitement adaptés	92
PATHOLOGIES D'ORIGINE GÉNÉTIQUE	95
Syndrome de Turner	97
Comprendre la pathologie	97
Savoir faire le diagnostic	97
Dépister les complications	99
Connaître le traitement	102
Améliorer la tolérance au quotidien de la pathologie	106
Proposer un suivi psychologique	106
Préparer l'avenir	107

Syndrome de Prader-Willi	109
Comprendre la définition et les caractéristiques du syndrome	109
Savoir faire le diagnostic	109
Connaître le traitement	111
Améliorer la tolérance au quotidien de la pathologie	113
Proposer un soutien psychologique	113
 CONSÉQUENCES ENDOCRINIENNES DES MALADIES ET TRAITEMENTS CHRONIQUES DE L'ENFANCE	115
Conséquences endocriniennes de l'anorexie mentale	117
Conséquences sur l'axe thyroïdien	117
Conséquences sur l'axe cortico-surrénalien	118
Conséquences sur l'axe somatotrope	118
Conséquences sur l'axe gonadotrope	119
Conséquences sur l'axe lactotrope	120
Autres perturbations hormonales et métaboliques observées	120
Ostéoporose	121
Conduite à tenir sur le plan somatique	122
Conséquences endocriniennes des maladies chroniques	125
Pathologies en cause	125
Anomalies du développement pubertaire	125
Retard de croissance et petite taille finale	126
Possibilités thérapeutiques	126
Conséquences endocriniennes des traitements au long cours	129
Conséquences endocriniennes de la corticothérapie au long cours	129
Dysthyroïdies à l'amiodarone	131
Autres traitements	133
 ANNEXES	137
Conduites à tenir en situation d'urgence	139
Acidocétose diabétique	139
Hypoglycémie chez un diabétique de type 1	144
Insuffisance surrénale aiguë	144
Tableau de conversion des unités	149
Tests endocriniens	151
Principaux tests endocriniens	151
Généralités sur les tests endocriniens	152
Exploration de l'axe somatotrope	153
Exploration de l'axe gonadotrope	156

VIII Pathologies chroniques : Les enjeux de la transition

Exploration de l'axe corticotrope.....	158
Exploration de l'axe thyroïdienne.....	162
Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).....	163
 RÉFÉRENCES.....	 165
INDEX.....	167

Avant-propos

L'adolescence est une phase clef de l'évolution, une période charnière entre l'enfance et l'âge adulte actuellement de plus en plus prise en compte et individualisée en médecine.

En endocrinologie, la prise en charge d'un adolescent peut se décliner en 3 axes :

- D'une part, le suivi des adolescents porteurs d'une pathologie endocrinienne chronique diagnostiquée dans l'enfance. Se posent les questions du caractère chronique de la maladie, de l'apparition à l'adolescence de nouvelles problématiques et de la transition entre les équipes médicales pédiatriques et adultes dont les habitudes sont parfois différentes. Ces différents aspects sont décrits dans le volume 1.

- D'autre part, les démarches diagnostiques et la prise en charge des maladies endocriniennes chez l'adolescent. En effet, la symptomatologie, les orientations diagnostiques, les bilans paracliniques, les étiologies en causes et les traitements des pathologies endocriniennes ont des spécificités propres à l'adolescence. Elles sont détaillées dans le volume 2.

- Enfin, les pathologies pubertaires endocriniennes. La gynécologie de l'adolescente et les pathologies pubertaires propres au garçon posent des questions diagnostiques et thérapeutiques particulières. Elles sont abordées dans le volume 3.

Ainsi, ce livre rassemble et détaille l'ensemble des pathologies endocriniennes rencontrées à l'adolescence.

Il fait la synthèse d'ouvrages et articles de référence en endocrinologie adulte et pédiatrique et pourra accompagner en consultation les internes, pédiatres, endocrinologues, gynécologues, médecins généralistes, médecins de PMI qui suivent des adolescents quotidiennement ou occasionnellement, en cabinet privé ou au sein d'un service hospitalier.

Aude Mariani Ecochard

PATHOLOGIES ENDOCRINIENNES

Hypothyroïdie congénitale néonatale

Problématiques posées

- Défaut de synthèse des hormones thyroïdiennes, complet ou partiel selon l'étiologie
- Risque de dysthyroïdie clinique et biologique

Éléments clefs de la prise en charge

- Suivi régulier à vie
- Adaptation et observance du traitement par L-thyroxine

Comprendre les étiologies en cause

Hypothyroïdie primaire d'origine périphérique

- C'est la principale cause d'hypothyroïdie congénitale.
- Dysgénésie thyroïdienne dans 85 % des cas :
 - ectopie thyroïdienne (dans 75 % des cas) ;
 - agénésie (dans 20 % des cas) ;
 - hypoplasie d'une glande orthotopique, héli-agénésie (dans 5 % des cas).
- Anomalie de la synthèse des hormones thyroïdiennes dans 15 % des cas.
- Résistance à la TSH plus rarement (mutation du récepteur de la TSH).

Étiologies plus rares

- Nous ne les aborderons pas dans ce chapitre compte tenu de leur fréquence très faible.
- Hypothyroïdie d'origine centrale par dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (cf. chapitre *Insuffisance antéhypophysaire*).
- Résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes.
- Anomalie du transport des hormones thyroïdiennes.

Connaître l'évolution de la pathologie

- Dans plus de 95 % des cas, le diagnostic est posé en période néonatale grâce au « test au papier buvard » (Guthrie) réalisé dans les 3 jours qui suivent la naissance, qui met en évidence des taux de TSH élevés.
- La prise en charge est précoce avec la mise en route du traitement substitutif par lévothyroxine dès les premiers jours de vie.

- L'évolution est simple, sans complication particulière, sous réserve d'une bonne observance et d'une stricte adaptation du traitement.

Optimiser le traitement

- Traitement par lévothyroxine à doses variables selon les cas, les doses sont adaptées à l'état clinique du patient et aux résultats du bilan thyroïdien :
 - chez l'enfant : 3 à 6 $\mu\text{g/kg/j}$;
 - chez le grand enfant, l'adolescent et le jeune adulte : 1 à 3 $\mu\text{g/kg/j}$, soit entre 50 et 150 μg par jour ;
 - une prise le matin à jeun, à distance de tout autre prise médicamenteuse (fer en particulier) ;
 - les doses oubliées pourront être prises plus tard dans la journée, voire le lendemain avec la dose suivante, sans risque.
- Le suivi sera rapproché pendant les 3 premières années de la vie, puis annuel par la suite sous réserve d'une évolution favorable et d'une observance stricte du traitement.
- Suivi clinique :
les éléments à surveiller :
 - signes cliniques dysthyroïdie (hypo- ou hyperthyroïdie) ;
 - croissance staturo-pondérale ;
 - développement psychomoteur.
- Suivi paraclinique :
 - bilan thyroïdien : T4 libre, TSH pour adapter les doses de traitement ;
 - selon les cas, âge osseux pour compléter le suivi de la croissance staturo-pondérale jusqu'à la fin de la puberté.

Prévenir l'apparition de complications

- Dysthyroïdie liée à un traitement mal adapté :
 - tableau d'hypothyroïdie en cas de sous-dosage : asthénie, frilosité, constipation, ralentissement psychomoteur, prise de poids sans accélération parallèle de la vitesse de croissance, bradycardie, cheveux fins et cassants, peau froide épaisse et sèche ;
 - tableau d'hyperthyroïdie en cas de surdosage : agitation psychomotrice, diarrhées motrices, perte de poids avec appétit conservé, thermophobie, tachycardie.
- Retard de croissance staturo-pondéral en cas de mauvaise compliance au traitement.
- Anomalies mineures du développement psychomoteur : troubles de l'équilibre, troubles de la coordination et de la motricité fine des extrémités, troubles de la compréhension.

Parler d'avenir

- Il s'agit d'une pathologie définitive nécessitant un traitement quotidien à vie.
- Le risque de transmission à la descendance varie selon l'étiologie de la dysthyroïdie :
 - 2 % des dysgénésies thyroïdiennes sont familiales ;
 - les troubles de l'hormonosynthèse par mutation sur la voie de synthèse des hormones thyroïdiennes sont autosomiques récessifs avec un risque de récurrence de 25 %.

Hypothyroïdie congénitale : les enjeux de la transition

Expliquer la pathologie

- Décrire la forme clinique présentée par l'adolescent (athyréose, ectopie, trouble de l'hormonosynthèse, etc.).
- Décrire les conséquences cliniques.

Optimiser le traitement et prévenir l'apparition de complications

- Réadapter les doses de traitement si besoin.
- Expliquer l'importance du suivi du traitement et les conséquences d'une mauvaise observance ou d'une mauvaise adaptation du traitement, pour éviter l'apparition d'une hypo- ou d'une hyperthyroïdie.

Parler d'avenir

- Expliquer le caractère définitif du traitement.
- Évoquer selon les cas le risque de transmission à la descendance.
- Synthétiser et actualiser les données cliniques et paracliniques et thérapeutiques du suivi pédiatrique.
- Assurer un relai entre l'équipe pédiatrique et l'équipe adulte qui suivra l'adolescent, afin que le suivi médical ne soit pas interrompu.

Déficit en hormone de croissance

Problématiques posées

- Défaut de sécrétion de l'hormone de croissance, partiel ou complet
- Risque de petite taille à l'âge adulte
- Conséquences cliniques en dehors de la taille : glycémie, répartition masse grasse masse maigre, ostéosynthèse...
- Nécessité dans certains cas de poursuivre le traitement à l'âge adulte

Éléments clefs de la prise en charge

- Traitement par hormone de croissance recombinante jusqu'à la fin de la croissance
- Suivi strict du traitement pour éviter tout effet secondaire
- Nouvelle évaluation en fin de croissance pour déterminer la nécessité de poursuivre ou non le traitement

Comprendre la pathologie

Définition et caractéristiques

- Défaut de sécrétion de l'hormone de croissance (GH) par l'antéhypophyse.
- Le déficit peut être complet ou partiel.
- Il peut être isolé ou entrer dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire (*cf. chapitre Insuffisance hypophysaire*).
- Dans tous les cas, il faudra éliminer une pathologie hypophysaire organique sous-jacente.

Étiologies

Insuffisance somatotrope congénitale

- Insuffisance somatotrope isolée, liée à une mutation d'un des gènes de la synthèse de la l'hormone de croissance ou du GnRH.
- Insuffisance hypophysaire multiple, où le déficit somatotrope est associé à d'autres déficits hormonaux.
- Insuffisance somatotrope associée à un syndrome polymalformatif :
 - anomalie de la ligne médiane ;
 - syndrome de la posthypophyse ectopique, avec ou sans agénésie de l'antéhypophyse ;
 - syndrome d'interruption de la tige pituitaire, selle turcique vide.

Insuffisance somatotrope acquise

- Tumeur intracrânienne : craniopharyngiome, gliome, dysgerminome, tératome, adénome, kyste...
- Lésions post-traumatiques.
- Maladies de surcharge : histiocytose, sarcoïdose.
- Radiothérapie et irradiation intracrânienne.

Déficit en hormone de croissance idiopathique

- Étiologie la plus fréquente.

Diagnostic différentiel :

insuffisances somatotropes fonctionnelles sans déficit vrai

- Retard pubertaire;
- Malnutrition sévère, anorexie mentale.
- Pathologie chronique, insuffisance rénale chronique en particulier.
- Hypercorticisme, hypothyroïdie (ces pathologies sont détaillées dans le tome 2, « *Endocrinologie de l'adolescent - Orientations diagnostiques : Les spécificités de l'adolescence* »).
- Nanisme psycho-social.

Connaître les éléments du diagnostic de déficit en hormone de croissance

Chez l'enfant et l'adolescent en croissance

Clinique

- Retard de croissance :
 - retard statural avec une taille inférieure à -2DS pour l'âge et pour le sexe ;
 - et/ou ralentissement de la vitesse de croissance.
- Tableau clinique évocateur :
 - visage poupin, saillie des bosses frontales, ensellure nasale marquée, menton peu développé, voix perchée, joues rondes, cheveux fins ;
 - aspect potelé des mains et des pieds, acromicrie (mains et pieds de petite taille) ;
 - retard de dentition, chute tardive des dents ;
 - adiposité tronculaire, surcharge pondérale relative, faible développement musculaire.
- Hypoglycémies récidivantes.
- Puberté différée.

Bilan paraclinique

- Bilan biologique :
 - concentrations d'IGF-1 et d'IGFBP3 normales ou basses. L'IGF-1 inférieure à -2DS pour l'âge (normes du laboratoire) est évocatrice mais sa normalité n'élimine pas le diagnostic ;
 - hormone de croissance dosée à l'occasion d'une hypoglycémie inférieure à 20 mUI/L ;
 - réponse insuffisante de l'hormone de croissance à 2 tests de stimulation (tests détaillés en *Annexes*) :
 - déficit complet si la réponse est inférieure à 10 mUI/L,
 - déficit partiel si la réponse est entre 10 et 20 mUI/L,
 - le déficit en hormone de croissance peut être affirmé si 2 tests de stimulation sont négatifs (classiquement 1 test couplé et un test simple),
 - parfois mise en évidence d'une anémie, baisse de la calciurie, hypophosphatémie, hypo-insulinémie ;
 - si le déficit en hormone de croissance est confirmé, il est conseillé d'explorer les autres axes hypophysaires à la recherche de l'atteinte éventuelle d'une autre lignée :
 - bilan thyroïdien,
 - dosage des gonadotrophines sous stimulation (test au LHRH) en cas de retard pubertaire associé,
 - dosage du cortisol et de l'ACTH selon les cas.
- Bilan radiologique :
 - âge osseux : retard de maturation osseuse, parfois associé à une ostéopénie ;
 - IRM cérébrale à la recherche d'une pathologie hypophysaire sous-jacente ;
 - dans le cas où il existe une ostéopénie, faire pratiquer une ostéodensitométrie pour évaluer l'importance de la déminéralisation osseuse.

Chez le jeune adulte

Clinique

- Asthénie, diminution de la vitalité, diminution des capacités de résistance.
- Sentiments dépressifs et anxieux, faible estime de soi, labilité émotionnelle.
- Diminution de la force musculaire proximale et distale, fatigabilité musculaire.
- Modification de la composition corporelle avec augmentation de la masse grasse (graisse viscérale intra-abdominale en particulier) et diminution de la masse maigre.
- Surpoids avec une augmentation du rapport taille/hanches.
- Peau froide et sèche.
- Déminéralisation osseuse, ostéopénie.

- Altération de la fonction cardiaque (diminution de la masse ventriculaire gauche et de la fonction systolique du ventricule gauche en particulier).

Bilan paraclinique

- Modification du profil lipidique avec augmentation du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides, et diminution du HDL-cholestérol.
- Augmentation de la glycémie à jeun et de l'insulinémie à jeun.
- Absence d'augmentation sur 2 tests de stimulation de la GH :
 - le test de référence est l'hypoglycémie insulinique (*cf. Annexes*) ;
 - le déficit en hormone de croissance est confirmé en l'absence d'augmentation des taux de GH au-dessus de 9 mUI/L.
- Les dosages d'IGF-1 et IGFBP3 ne permettent pas un diagnostic fiable du déficit en hormone de croissance chez l'adulte. Ils ne sont qu'un élément de présomption, leur normalité très fréquente (faux négatifs) n'excluant pas le diagnostic de déficit somatotrope.
- Faire pratiquer une ostéodensitométrie pour évaluer l'importance de la déminéralisation osseuse.

Maîtriser les principes du traitement par hormone de croissance

Principes

- Traitement par injection sous-cutanée d'hormone de croissance recombinante débuté lorsque le diagnostic est confirmé.
- Doses utilisées :
 - chez l'enfant et l'adolescent : 0,025 à 0,035 mg/kg/j soit 0,7 à 1 mg/m²/j, à adapter secondairement en fonction de la vitesse de croissance, des taux d'IGF-1 et de l'évolution de l'âge osseux ;
 - chez l'adulte : 0,006 à 0,012 mg/kg/j soit 0,15 à 0,30 mg par jour, à adapter en fonction de l'efficacité clinique et des concentrations d'IGF-1 par paliers d'augmentation de 0,1 mg, sans dépasser 1 mg par jour.

Contre-indications

- Processus tumoral évolutif.
- État critique aigu, complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme, une insuffisance respiratoire aiguë, etc.
- L'indication est à discuter s'il existe un diabète insulino-dépendant dans la famille proche. Dans ce cas, surveiller la glycémie à jeun et réaliser une hypoglycémie provoquée par voie orale.

Effets secondaires

- Effets secondaires les plus fréquents :
 - réactions cutanées transitoires au point d'injection ;
 - apparition d'une intolérance au glucose, régressive à l'arrêt du traitement ;
 - révélation d'une hypothyroïdie infraclinique préexistante ;
 - arthralgies ;
 - rétention hydro-sodée responsable d'œdèmes de membres inférieurs ou de syndrome du canal carpien (en particulier dans les premiers mois de traitement).
- Chez le jeune adolescent en cours de croissance :
 - augmentation du risque d'épiphyse de la hanche, plus volontiers en cas de surcharge pondérale ; proposer alors un traitement orthopédique approprié, le plus souvent sans arrêter le traitement par hormone de croissance ;
 - la survenue d'une scoliose doit être surveillée car sa fréquence est augmentée par la croissance rapide ;
 - apparition possible d'une gynécomastie prépubertaire.
- Plus rarement :
 - hypertension intracrânienne bénigne lors des premières semaines de traitement (céphalées, nausées et vomissements ; présence d'un œdème papillaire au fond d'œil) ; le traitement par hormone de croissance doit alors être momentanément arrêté puis repris à dose progressive ;
 - pancréatite aiguë ;
 - augmentation du nombre de nævi pigmentaires cutanés.
- Réactivation possible d'un processus tumoral préexistant. Pas de risque leucémogène.

Modalités du traitement

Mise en route du traitement

- Demande d'entente préalable auprès de la Sécurité Sociale pour prise en charge à 100 %.
- Prescription initiale et renouvellement annuel en milieu hospitalier par un pédiatre ou un endocrinologue exerçant dans un service spécialisé.
- Ordonnance de « médicament d'exception » pour l'hormone de croissance, et ordonnance simple pour le matériel (aiguilles, kit collecteur d'aiguilles, désinfectant...).
- Éducation de l'adolescent et de la famille à l'utilisation du stylo injecteur choisi.
- Renouvellement de l'ordonnance tous les 6 mois.

Modalités quotidiennes du traitement

- Injection sous-cutanée quotidienne, 6 jours sur 7 ou 7 jours sur 7 selon les cas.
- Injection en fin de journée, si possible dans la même tranche horaire (classiquement entre 17 et 22 heures).
- Changer chaque jour le site d'injection pour éviter les lipodystrophies.
- Modalités de conservation de la cartouche (au frais, à température ambiante) variable selon les hormones de croissance.

Bilans à prévoir

- Avant la mise en route du traitement :
 - bilan biologique :
 - dosage de l'IGF-1,
 - bilan thyroïdien,
 - glycémie à jeun, hyperglycémie provoquée par voie orale en cas de risque d'insulinorésistance,
 - bilan lipidique chez l'adulte,
 - bilan radiologique :
 - âge osseux chez l'adolescent en cours de croissance,
 - ostéodensitométrie en cas de doute sur une déminéralisation osseuse,
 - certaines équipes proposent la réalisation systématique d'un bilan cardiaque.
- Bilans de suivi, biennuel ou annuel :
 - consultation médicale pour évaluation de l'efficacité, de la tolérance et de la compliance du traitement ;
 - dosage de l'IGF-1 avec pour objectif des taux d'IGF-1 entre la moyenne et +2DS des normes pour l'âge et pour le sexe ;
 - glycémie à jeun, HbA1C et hyperglycémie provoquée par voie orale au moindre doute ;
 - bilan thyroïdien ;
 - chez l'adulte ou selon les cas : bilan lipidique, bilan cardiaque ;
 - âge osseux chez l'enfant.

Effets du traitement

- Accélération de la vitesse de croissance et normalisation de la taille pour l'âge et pour le sexe chez le jeune adolescent.
- Diminution de la masse grasse et normalisation de la masse maigre.
- Restauration d'un équilibre hydrique.
- Amélioration voire normalisation de la minéralisation osseuse.
- Augmentation de la force musculaire et des performances physiques.
- Normalisation du bilan lipidique.
- Amélioration subjective modérée de la qualité de vie.

Critères d'arrêt du traitement

- Apparition d'un processus tumoral.
- L'apparition d'un état critique aigu (complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme, une insuffisance respiratoire aiguë, etc.) devra faire arrêter temporairement le traitement.
- Chez l'enfant et l'adolescent
 - vitesse de croissance inférieure à 3 cm par an ou inférieure à 1 DS par an ;
 - fille : âge osseux supérieur à 13 ans, taille supérieure à 160 cm ;
 - garçon : âge osseux supérieur à 15 ans, taille supérieure à 170 cm ;
 - l'apparition d'une hypertension intracrânienne ou d'une épiphysio-lyse de la hanche n'est pas un critère d'arrêt définitif du traitement. La conduite à tenir sera à l'appréciation du médecin qui suit l'enfant, en fonction de la clinique.
- Chez l'adulte, l'arrêt du traitement sera à l'appréciation du médecin en charge du suivi.

Comprendre la problématique de la transition

Problème posé

- Les adolescents ayant un déficit en hormone de croissance sont souvent traités depuis de nombreuses années et souhaitent stopper le traitement à la fin de la croissance.
- Si le déficit en hormone de croissance est sévère et s'il persiste, il est nécessaire de poursuivre le traitement pour éviter les conséquences du déficit en hormone de croissance à l'âge adulte.
- En particulier, la minéralisation osseuse à laquelle participe l'hormone de croissance se poursuit après la fin de la croissance et le pic de densité osseuse est atteint dans les années qui suivent. L'arrêt précoce du traitement risque donc de compromettre la composition osseuse.
- Tous les adolescents ne sont pas concernés et certains pourront stopper leur traitement en fin de croissance. En particulier, la plupart des adolescents ayant un déficit en hormone de croissance isolé sans atteinte organique de l'hypophyse auront une amélioration spontanée de la fonction somatotrope en fin de croissance.
- Il faut donc dépister parmi les adolescents porteurs d'un déficit en hormone de croissance ceux pour lesquels il faudra poursuivre un suivi et un traitement. Il s'agit en particulier des patients porteurs :
 - d'un déficit en hormone de croissance sévère ;
 - d'un déficit hypophysaire multiple ;
 - d'une pathologie hypophysaire d'origine organique (rupture de la tige pituitaire, hypophyse ectopique...).

Conduite à tenir

- Maintenir le lien médical avec l'adolescent.
- Organiser la transition entre l'équipe pédiatrique et l'équipe adulte qui suivra l'adolescent.
- Expliquer les objectifs et les enjeux de ce suivi à l'adolescent et à ses parents.

Bilan de fin de croissance

- Réévaluation du diagnostic
 - Dosage de l'IGF-1 un mois après l'arrêt du traitement. Un dosage inférieur à -2DS pour l'âge et pour le sexe en situation nutritionnelle correcte évoque un déficit en hormone de croissance sévère.
 - Test de stimulation de l'hormone de croissance (hypoglycémie insulinique) :
 - à réaliser en situation d'équilibre correct des autres fonctions hypophysaires,
 - le déficit en hormone de croissance est confirmé en l'absence d'augmentation des taux de GH au-dessus de 9 mUI/L (cette valeur seuil est discutée).
 - Chez les adolescents présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, le diagnostic de déficit en hormone de croissance persistant à l'âge adulte sera affirmé devant :
 - l'absence d'augmentation de l'hormone de croissance sur deux tests de stimulation,
 - un taux bas d'IGF-1 (inférieur à -2 DS) et l'absence d'augmentation de l'hormone de croissance sur un test de stimulation.
 - Prévoir la réalisation d'une IRM hypophysaire.
- Analyse des paramètres altérés par le déficit en hormone de croissance :
 - force musculaire ;
 - bilan glycémique, bilan lipidique ;
 - bilan cardiaque selon les cas ;
 - analyse de la composition corporelle (masse maigre, masse grasse), impédancemétrie ;
 - densité minérale osseuse (ostéodensitométrie).
- Selon les cas, évaluation des autres axes hypophysaires (*tests détaillés en Annexes*) :
 - bilan thyroïdien ;
 - cortisol, ACTH, test au Synacthène® ;
 - gonadotrophines (FSH, LH), stéroïdes sexuels (estradiol, testostérone), test au LHRH.

Adaptation du traitement

- Adaptation des doses, avec utilisation de posologies adultes : 0,006 à 0,012 mg/kg/j soit 0,15 à 0,30 mg par jour, à adapter en fonction de l'efficacité clinique

et des concentrations d'IGF-1 par paliers d'augmentation de 0,1 mg, sans dépasser 1 mg par jour.

- Suivi médical biannuel avec bilans biologiques annuels :
 - dosage de l'IGF-1 avec pour objectif des taux d'IGF-1 dans les normes ;
 - glycémie à jeun, HbA1C et hyperglycémie provoquée par voir orale au moindre doute ;
 - bilan thyroïdien ;
 - bilan lipidique ;
 - bilan cardiaque selon les cas.

Déficit en hormone de croissance à l'adolescence : les enjeux de la transition

Comprendre et expliquer la pathologie

- Défaut de sécrétion d'hormone de croissance, partiel ou complet.
- Déficit isolé ou associé à d'autres déficits hypophysaires.
- Lésion organique éventuelle de l'hypophyse associée (IRM).

Connaitre et reprendre avec l'adolescent les éléments diagnostiques et les complications

- Retard de croissance.
- Ostéopénie, ostéoporose.
- Modification de la répartition masse grasse/masse maigre, diminution de la force musculaire.
- Troubles de la régulation de la glycémie.
- Altération de la fonction cardiaque.

Maitriser et préciser les principes du traitement

- Traitement quotidien par injections sous-cutanées d'hormone de croissance.
- Suivi médical clinique et paraclinique régulier pour une bonne adaptation des doses.

Comprendre et détailler les enjeux de la transition

- Poursuite de la construction de la masse osseuse dans les années qui suivent l'arrêt de la croissance.
- Symptomatologie clinique propre au déficit en hormone de croissance chez l'adulte.

Parler d'avenir

- Nécessité de poursuivre un suivi même après l'arrêt du traitement, pour des évaluations cliniques et éventuellement paracliniques : bilan de fin de croissance avec réévaluation de la sécrétion d'hormone de croissance et poursuite éventuelle du traitement.
- Synthétiser et actualiser les données cliniques et paracliniques et thérapeutiques du suivi pédiatrique.
- Proposer et accompagner la transition avec une équipe d'endocrinologues adultes.

Forme classique d'hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21-hydroxylase

Problématiques posées

- Virilisation clinique et biologique
- Syndrome de perte de sel, inconstant, avec un risque de décompensation aiguë
- Diminution du pronostic de taille
- Risque de puberté précoce centrale et pseudo-puberté précoce
- Décompensation possible avec insuffisance surrénale aiguë

Éléments clés de la prise en charge

- Suivi régulier par une équipe spécialisée
- Adaptation stricte et observance du traitement : hydrocortisone \pm fludrocortisone
- Prévenir efficacement et traiter rapidement les complications

Comprendre la pathologie

- Maladie génétique transmise sur le mode récessif.
- Anomalie de la synthèse des hormones surrénaliennes par bloc enzymatique (bloc en 21-hydroxylase) responsable :
 - d'une accumulation d'androgènes circulants avec un tableau hyperandrogénie biologique et clinique ;
 - d'un défaut de synthèse des glucocorticoïdes avec un risque d'insuffisance surrénale en situation de stress physiologique ;
 - d'un défaut de synthèse inconstant des minéralocorticoïdes responsable d'un syndrome de perte de sel.
- Formes cliniques variables en fonction du type d'atteinte génétique.
- Les formes virilisantes pures sans syndrome de perte de sel représentent 25 % des cas.
- Nous n'aborderons dans ce chapitre que les formes classiques d'hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21-hydroxylase. Les formes non classiques sont évoquées dans le tome 3 *Endocrinologie de l'adolescent - Pathologies pubertaires*.

Connaître l'histoire vécu par l'adolescent

Le diagnostic est posé à la naissance grâce au test au papier buvard (Guthrie) ou devant un tableau de malformation des organes génitaux externes et/ou d'hyperandrogénie clinique.

Diagnostic clinique

- Hyperandrogénie clinique :
 - virilisation des organes génitaux externes à la naissance, avec chez la fille un tableau de malformation des organes génitaux externes ;
 - chez l'enfant et l'adolescent : acné, hypertrichose, hypersudation, cheveux gras, augmentation de la masse musculaire.
- Syndrome de perte de sel :
 - forme aiguë à la naissance avant que le diagnostic ne soit posé, avec déshydratation, perte de poids, collapsus ;
 - pauci-symptomatique dans l'enfance car contrôlé par le traitement, en dehors des épisodes de décompensation aiguë.

Diagnostic biologique

- Hyperandrogénie biologique :
 - augmentation des taux de testostérone, SDHA, delta-androstènedione.
- Élévation des précurseurs :
 - 17-hydroxyprogesterone le matin à jeun normale ou augmentée (supérieure à 15 nmoles/L) ;
 - rapport delta-4androstènedione/17-hydroxyprogesterone inférieur à 0,5 ;
 - élévation de la 17-hydroxyprogesterone au-delà de 30 nmoles/L au test au Synacthène® (test décrit en *Annexes*).
- Hypocorticisme variable :
 - cortisolémie à 8 heures normale ou basse ;
 - ACTH augmentée.
- En cas de syndrome de perte de sel :
 - hyponatrémie, hyperkaliémie ;
 - acidose métabolique.
- Analyse en biologie moléculaire confirmant le diagnostic, avec en particulier des mutations du gène *CYP21*.

Optimiser le traitement

Corticothérapie substitutive

Principes de traitement

- Formes classiques avec hyperandrogénie et syndrome de perte de sel :
 - traitement glucocorticoïde (hydrocortisone) ;
 - traitement minéralocorticoïde ;
 - supplémentation par NaCl pendant les premières années de vie.

- Formes virilisantes pures : traitement par glucocorticoïdes seuls.
- Les doses de corticoïdes sont à ajuster en fonction de la clinique et des bilans biologiques (*cf. infra*).
- Ne pas modifier dans le même temps les doses de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes. Classiquement, il est conseillé de ne changer la dose de minéralocorticoïdes que lorsque la dose de glucocorticoïdes est stable.

Molécules utilisées

- Glucocorticoïdes :
 - traitement de référence : hydrocortisone :
 - à l'adolescence, l'obtention d'un équilibre hormonal adéquat nécessite souvent d'augmenter les doses d'hydrocortisone, sans dépasser 20 mg/m²/j si possible,
 - chez le grand enfant et le jeune adolescent : doses habituelles 20 à 35 mg/j,
 - chez l'adolescent et le jeune adulte : doses habituelles 15 à 40 mg par jour,
 - dans certains cas d'équilibre hormonal difficile à obtenir chez l'adolescent en fin de croissance et chez le jeune adulte, le traitement par hydrocortisone peut être remplacé par :
 - prednisolone : 2 à 4 mg/m²/j en 1 prise orale,
 - ou dexaméthasone 0,25 à 0,375 mg/m²/j en 1 prise orale,
 - surveillance particulière : poids et tension artérielle,
 - les traitements, à durée d'action plus longue et plus freinateurs, sont contre-indiqués avant la fin de la croissance en raison du risque de ralentissement de la vitesse de croissance et de leurs effets secondaires vasculaires, métaboliques et osseux.
- Minéralocorticoïdes :
 - molécule utilisée : 9-alpha-fludrocortisone (fludrocortisone) ;
 - dose moyenne : 100 µg par jour chez le grand enfant, l'adolescent et le jeune adulte.

Autres aspects du traitement

- Traitement anti-androgènes chez l'adolescente et la jeune femme en cas d'hyperandrogénie : acétate de cyprotérone 20 mg par jour associé à un œstrogène naturel (17-beta-estradiol 2 mg par voie orale ou 3 mg par voie percutanée), 21 jours par mois.
- Traitement chirurgical des organes génitaux externes en cas de malformation sexuelle, dans les 2 à 3 premières années de vie, avec parfois la nécessité de reprises chirurgicales à l'adolescence.
- Suivi dermatologique : traitement symptomatique de l'acné et de l'hirsutisme.

Adaptation et surveillance du traitement (recommandations de la HAS 2011)

Surveillance clinique

- Consultation tous les 3 à 6 mois jusqu'à l'âge adulte puis tous les 6 à 12 mois.
- Surveillance de la croissance staturo-pondérale qui doit être harmonieuse (proche du profil familial), sans accélération de la vitesse de croissance.
- Examen des organes génitaux externes, à la recherche des signes de virilisation.
- Surveillance de la tension artérielle ; une élévation de la tension artérielle signe un surdosage en minéralocorticoïdes.

Bilan biologique le matin à jeun (entre 8 et 9 heures) avant toute prise médicamenteuse

- Ionogramme sanguin
- Dosage de la 17-hydroxyprogestérone pour adapter les doses d'hydrocortisone :
 - objectif : maintenir les taux le matin à jeun entre 10 et 50 nmoles/L ;
 - éviter des taux trop bas pour prévenir tout risque d'insuffisance surrénale aiguë.
- Dosage de la rénine pour adapter la 9-alpha-fludrocortisone :
 - objectif : maintenir les taux le matin à jeun dans les normes supérieures du laboratoire.
- Dosage de la testostérone :
 - objectif : maintenir les taux dans les normes du laboratoire pour l'âge et pour le sexe.
- Dosage de l'ACTH :
 - objectif : maintenir les taux entre 30 et 100 pg/mL.
- Complément de bilan selon les cas :
 - glycémie, insulïnémie à jeun ;
 - bilan phosphocalcique, 25-OH vitamine D, PTH, phosphatases alcalines en début de puberté, puis en fin de croissance en cas de normalité ;
 - cycle de 17-hydroxyprogestérone sur 24 heures (dosage toutes les 4 heures) en cas d'équilibre hormonal difficile ;
 - inhibine B, FSH, LH voire spermogramme à la fin de la puberté en cas d'inclusion testiculaire.

Bilan radiologique

- Âge osseux tous les 6 à 12 mois jusqu'à la fin de la croissance :
 - son accélération signe un traitement inadapté ;
 - son avance éventuelle ne doit pas excéder 1 à 2 ans.

- Échographie pelvienne chez la fille.
- Surveillance de l'échographie testiculaire chez le garçon (recherche d'inclusions testiculaires).
- Ostéodensitométrie pour évaluer la masse osseuse vers 10-11 ans et en fin de croissance.

Traiter et prévenir les complications

Décompensation aiguë avec insuffisance surrénale aiguë

(Cf. Annexes, *Insuffisance surrénale aiguë*.)

Circonstances

- Décompensation à l'occasion d'un stress : pathologie aiguë, hyperthermie, intervention chirurgicale, accident traumatique, choc psychologique.
- Arrêt du traitement : troubles digestifs, vomissements, arrêt volontaire, oubli.

Clinique

- Déshydratation extracellulaire sévère avec pli cutané, perte de poids, collapsus cardio-vasculaire.
- Hypotension artérielle.
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales avec parfois tableau pseudo-chirurgical.
- Hyperthermie, d'origine centrale ou liée à une infection surajoutée (qui peut être le facteur déclenchant).
- Polypnée.
- Douleurs musculaires diffuses.
- Troubles neuropsychiques : convulsions, confusion, obnubilation, coma.

Bilan paraclinique

- Hypoglycémie, hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose métabolique.
- Signes biologiques de déshydratation et d'hémoconcentration (hypernatrémie, augmentation de l'hématocrite, hyperprotidémie), insuffisance rénale fonctionnelle.
- 17-hydroxyprogestérone et rénine augmentées.
- Natriurèse normale ou augmentée, inadaptée à la natrémie ; kaliurèse basse.
- Signes ECG de l'hyperkaliémie.

Traitement

(Cf. Annexes, *Insuffisance surrénale aiguë*.)

Mesures préventives

- Explication précise de la pathologie, des circonstances de décompensation et des risques en cas de stress, à l'importance de l'observance.
- Adaptation des doses de traitement en cas de stress :
 - Situations à risque : syndrome fébrile (température supérieure à 38 °C), infection, troubles digestifs, vomissements répétés, diarrhée, accidents (fracture), intervention chirurgicale, extraction dentaire, vaccination, etc. L'effort intellectuel et la pratique sportive courante ne constituent pas des situations à risque.
 - Doubler ou tripler les doses d'hydrocortisone en cas de stress. La dose de fludrocortisone ne sera augmentée qu'en cas de décompensation hydro-électrolytique (à surveiller en cas de diarrhée).
 - Si la prise orale est impossible, administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intramusculaire 20 mg/m² (à prescrire par anticipation).
 - Discuter une hospitalisation si le stress est important ou la prise orale des traitements impossible.
- Contre-indication à la prise de médicaments responsables de pertes hydro-sodées (diurétiques, laxatifs en particulier).
- Protocole de prise en charge préventive en cas de chirurgie (*cf. Annexes, Insuffisance surrénale aiguë*).
- Port d'une carte d'insuffisant surrénalien en indiquant la conduite à tenir en cas de décompensation aiguë.

Puberté précoce

L'apparition des premiers signes pubertaires et des premières règles doit survenir à un âge normal.

Deux complications sont possibles : la pseudo-puberté précoce d'origine surrénalienne et la puberté précoce d'origine centrale.

Pseudo-puberté précoce

- Elle est liée à une exposition excessive aux androgènes surrénaliens insuffisamment freinés par un traitement mal conduit (traitement mal adapté ou mauvaise observance thérapeutique).
- Clinique :
 - chez le garçon : développement excessif de la pilosité pubienne, augmentation de la taille de la verge alors que les testis sont de taille pré-pubère, hyperpigmentation du scrotum ;
 - chez la fille : tableau de prématurité pubarche avec augmentation de la pilosité pubienne sans développement mammaire, augmentation de la taille du clitoris ;
 - dans les deux sexes : accélération de la vitesse de croissance, développement musculaire excessif, acné du visage.

- Bilan paraclinique :
 - avance importante de la maturation osseuse (plus de 2 ans) ;
 - augmentation des taux de testostérone, de 17-hydroxyprogesterone ;
 - réponse de type pré-pubère au test au LHRH (absence d'élévation des gonadotrophines). *Les modalités de réalisation de test sont détaillées en Annexes.*
- Conduite à tenir :
 - réajuster les doses d'hydrocortisone (en fonction de la 17-hydroxyprogesterone) et éventuellement les doses de 9-alpha-fludrocortisone (en fonction de la rénine) ;
 - surveillance paraclinique :
 - vérifier la normalisation des taux de testostérone pour l'âge et pour le sexe,
 - maintenir des taux de 17-hydroxyprogesterone dans les limites recherchées (entre 10 et 50 nmoles/L le matin à jeun),
 - surveiller le ralentissement de la maturation osseuse,
 - si besoin, introduction d'un traitement anti-androgène par acétate de cyprotérone 10 à 20 mg par jour sous surveillance du poids.

Puberté précoce centrale

- Elle peut apparaître entre 6 et 9 ans après une période de sous-dosage thérapeutique ou d'arrêt du traitement.
- Bilan clinique :
 - chez le garçon : développement excessif de la pilosité pubienne et axillaire, augmentation de la taille des testicules et de la verge ;
 - chez la fille : poussée mammaire, apparition d'une pilosité pubienne ;
 - dans les deux sexes : accélération de la vitesse de croissance.
- Bilan paraclinique :
 - avance importante de la maturation osseuse avec un âge osseux de plus de 11 ans chez les filles, 13 ans chez le garçon ;
 - augmentation des taux de testostérone chez le garçon et des taux d'estradiol chez la fille ;
 - réponse de type pubère au test au LHRH (élévation des gonadotrophines) ; *les modalités de réalisation de test sont détaillées en Annexes* ;
 - augmentation des taux de FSH et LH urinaires (rarement réalisés).
- Conduite à tenir :
 - vérifier les doses d'hydrocortisone et de 9-alpha-fludrocortisone et les adapter si besoin ;
 - traitement freinateur de la puberté par agonistes du GnRH par voie intramusculaire :
 - leucoprорoréline 11,25 mg toutes les 12 semaines ou 3,75 mg toutes les 4 semaines,
 - triptoréline 3,75 mg J0-J14-J28 puis toutes les 4 semaines,

- l'arrêt du traitement sera évalué par le clinicien, en fonction de l'âge du patient, de son développement pubertaire et de son âge osseux. Habituellement, le traitement est poursuivi jusqu'à un âge physiologique de puberté et/ou jusqu'à ce que l'âge osseux atteigne 12 ans chez la fille, 13 ans chez le garçon.

Diminution du pronostic de taille

- Le pronostic de taille est réduit, d'autant plus si le traitement est mal suivi ou mal adapté.
- Facteurs de risques de petite taille :
 - doses importantes de glucocorticoïdes ;
 - mauvaise compliance ou mauvaise adaptation du traitement ;
 - excès d'androgènes (hyperandrogénie biologique) ;
 - puberté précoce ;
 - avance importante de l'âge osseux.
- L'évaluation du pronostic de taille et la prise en charge de la croissance doivent être précoces, avant l'apparition des premiers signes pubertaires.
- Prise en charge :
 - bon équilibre du traitement glucocorticoïde et suivi de l'observance thérapeutique ;
 - suivi précis des taux d'androgènes, de l'âge osseux ;
 - prise en charge rapide d'une puberté précoce débutante par traitement freinateur ;
 - traitement par hormone de croissance recombinante proposé par certaines équipes au cas par cas, sous surveillance des taux d'IGF-1 ;
 - certaines équipes utilisent des traitements anti-androgènes (spironolactone, flutamide).

Surpoids et obésité

- Le risque de surpoids est augmenté par la prise de glucocorticoïdes à doses freinatrices, par l'excès d'androgènes surrénaliens et par les traitements anti-androgènes éventuellement prescrits (acétate de cyprotérone).
- Le surpoids aggrave le risque d'avance pubertaire et le tableau d'acné et hirsutisme.
- Il participe à la mauvaise adaptation des doses de traitement.
- La surveillance pondérale, le suivi de l'indice de masse corporelle et la prévention du surpoids par des conseils diététiques et une activité physique soutenue font partie de la prise en charge de ces patients.

Ostéopénie et ostéoporose

- Les glucocorticoïdes donnés à doses freinatrices peuvent appauvrir la masse osseuse.
- Une ostéodensitométrie pourra être réalisée vers 10-11 ans puis en fin de croissance vers 18-20 ans.
- Traitement préventif : s'assurer d'un apport calcique suffisant et proposer si besoin une supplémentation par vitamine D.

Complications gonadiques

Troubles du cycle chez la fille

- Secondaires à l'action de l'hyperandrogénie biologique sur la fonction gonadotrope.
- Conséquences cliniques :
 - dysovulation ou anovulation ;
 - oligospanioménorrhée voire aménorrhée primaire ou secondaire.
- Traitement
 - optimisation du traitement corticoïde ;
 - adjonction d'un progestatif du 16^e au 25^e jour du cycle pour régulariser les cycles ;
 - si besoin, prescription d'un traitement estroprogestatif en l'absence de contre-indication ;
 - si l'hyperandrogénie clinique et biologique est importante, prescription d'acétate de cyprotérone 20 mg par jour associé à un œstrogène naturel (17-bêta-estradiol 2 mg par voie orale ou 3 mg par voie percutanée), 21 jours par mois.

Syndrome des ovaires polykystiques chez la fille

- Augmentation du risque de syndrome des ovaires polykystiques, expliqué en partie par l'hyperandrogénie biologique.
- Il justifie la surveillance régulière de la glycémie et de l'insulinémie à jeun.
- Le syndrome des ovaires polykystiques est détaillé dans le tome 3 *Endocrinologie de l'adolescent - Pathologies pubertaires*.

Inclusions testiculaires chez le garçon

- Inclusion ectopique de reliquats surrénaux intratesticulaires.
- Conséquences :
 - hypotrophie testiculaire ;
 - risque de cancérisation secondaire ;
 - diminution de la fonction testiculaire exocrine ;
 - hypofertilité.

Diminution de la fertilité dans les 2 sexes

- Chez la femme :
 - dysovulation ou anovulation, conséquence de l'hyperandrogénie biologique sur la fonction gonadotrope ;
 - développement inadéquat de l'endomètre avec des difficultés de nidation de l'œuf fécondé ;
 - phénomène aggravé par les difficultés sexuelles liées aux antécédents de chirurgie des organes génitaux ;
 - conséquences : difficultés de procréation, fausses couches spontanées, difficultés d'implantation de l'embryon en cas d'aide médicale à la procréation.
- Chez l'homme :
 - diminution de la fonction testiculaire exocrine (oligo-asthénospermie, azoospermie) ;
 - inclusion ectopique de reliquats surrénaliens intratesticulaires ;
 - hypotrophie testiculaire.

Améliorer le vécu au quotidien de la maladie

- Rediscuter des horaires de prises du traitement et les adapter au quotidien de l'adolescent.
- Proposer le port d'une carte d'insuffisant surrénalien en indiquant la conduite à tenir en cas de décompensation aiguë.
- Faire un Protocole d'Accueil Individualisé pour l'établissement scolaire si l'adolescent est scolarisé, se rapprocher du médecin du travail s'il a une activité professionnelle.
- Vérifier la prise en charge à 100 %, les prestations sociales éventuelles (Maladie rare).
- Fournir à l'adolescent et à sa famille des documents explicatifs de sa pathologie (par exemple disponibles sur le site Orphanet).
- Proposer un contact avec Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20.
- Rapprocher l'adolescent d'une association de patients : Association surrénales (www.surrenales.com).

Proposer un suivi psychologique

Un suivi psychologique régulier semble nécessaire dans cette pathologie pour les raisons suivantes :

- vécu ancien, pathologie présente dès la naissance ;
- suivi médico-chirurgical lourd depuis la petite enfance ;
- problématique de l'identité sexuelle, atteinte des organes génitaux ;
- problèmes liés à la petite taille et au surpoids éventuels ;
- pathologie nécessitant une prise en charge et un traitement à vie ;
- pathologie transmissible à la descendance.

Parler d'avenir

- Évoquer les possibles difficultés de sexualité chez la fille, difficultés liées aux antécédents chirurgicaux des organes génitaux et à la baisse de la libido secondaire à l'hyperandrogénie.
- Proposer une rencontre avec un généticien.
- Parler de la problématique des grossesses.

Grossesse

Risques

- Chez la femme : virilisation d'un fœtus de sexe féminin par les androgènes circulants de la mère atteinte d'une hyperplasie congénitale des surrénales, avec risque de malformation des organes génitaux du fœtus.
- Dans les 2 sexes : transmission de la pathologie à l'enfant si les deux parents sont porteurs du gène muté.

Prévention

- Conseil génétique avec dépistage du conjoint (recherche d'hétérozygotie pour le gène de la 21-hydroxylase).
- Programmation de la grossesse avec prise en charge en amont par un endocrinologue et un gynécologue.
- Diagnostic prénatal si le conjoint est atteint :
 - déterminer le sexe fœtal : s'il s'agit d'une fille, il y a un risque de virilisation des organes génitaux externes ;
 - évaluer si le fœtus est atteint ou non.
- Traitement prénatal d'une virilisation éventuelle des organes génitaux externes d'un fœtus de sexe féminin, par traitement de la mère par dexaméthasone avant la 7^e semaine de grossesse si possible.

Hyperplasie congénitale des surrénales, forme classique par bloc en 21-hydroxylase : les enjeux de la transition

Comprendre et réexpliquer la pathologie :

- Bloc enzymatique surrénalien.
- Formes cliniques variables selon le type d'atteinte.

Reprendre l'historique vécu par l'adolescent

- Un diagnostic à la naissance.
- Une hyperandrogénie clinique et biologique, avec chez les filles une éventuelle malformation des organes génitaux externes.
- Un syndrome de perte de sel néonatal, inconstant.

Les objectifs de la prise en charge et du suivi (recommandations de la HAS)

- Obtenir un équilibre hormonal satisfaisant.
- Permettre la compréhension de la maladie.
- Prévenir les décompensations aiguës : éducation, adaptation aux situations de stress.

- Optimiser la croissance et la taille adulte, prévenir l'excès pondéral.
- Dépister et éviter les complications à long terme.
- Obtenir chez la fille un aspect d'organes génitaux externes féminins et fonctionnels.
- Éviter l'hyperandrogénie (hirsutisme, morphotype).
- Permettre une fertilité normale.
- Assurer une prise en charge multidisciplinaire aux âges pédiatrique et adulte.
- Prévenir et prendre en charge les complications psychologiques.
- Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatrique et adulte.

Adapter et optimiser le traitement

- Traitement par glucocorticoïdes (hydrocortisone).
- Traitement par minéralocorticoïdes (9-alpha-fludrocortisone) en cas de syndrome de perte de sel.
- Traitement chirurgical des organes génitaux chez la fille selon les cas.
- Traitement anti-androgènes selon les cas chez la fille.
- Traitement préventif de l'ostéoporose (calcium, vitamine D).
- Surveillance clinique régulière associée à :
 - bilans biologiques réguliers pour l'adaptation du traitement ;
 - bilans radiologiques et échographiques à la recherche de complications.

Expliquer, traiter et prévenir les complications

Elles sont aggravées par un traitement mal adapté et/ou mal suivi.

- Risque de décompensation avec insuffisance surrénale aiguë :
 - à l'occasion d'un stress, il faut donc expliquer la conduite à tenir et prescrire un traitement d'urgence ;
 - en cas d'arrêt du traitement, d'où l'importance d'insister sur l'observance
- Puberté précoce :
 - pseudo-puberté précoce par augmentation des androgènes surrénaliens en cas de mauvaise adaptation des doses de traitement ou de mauvaise observance ;
 - puberté précoce centrale secondaire à l'augmentation du taux d'androgènes, nécessitant la mise en place d'un traitement freinateur.
- Diminution du pronostic de taille.
- Surpoids et obésité.
- Diminution de la fertilité.
- Risque de tumeur testiculaire chez le garçon.
- Ostéopénie et ostéoporose.
- Grossesses : risque de transmission de la pathologie à la descendance, virilisation d'un fœtus féminin.

Améliorer le vécu de la pathologie

- Adapter le traitement au vécu quotidien de l'adolescent.
- Proposer un suivi psychologique.

Parler d'avenir

- Synthétiser et actualiser les données cliniques et paracliniques et thérapeutiques du suivi pédiatrique.
- Proposer et accompagner la prise en charge par une équipe d'endocrinologues adultes habituée à la pathologie en cause.
- Évoquer les problématiques liées aux grossesses.
- Proposer une rencontre avec un généticien.

Insuffisance surrénale chronique

Problématiques posées

- Installation lente de la symptomatologie avec un diagnostic parfois difficile
- Mise en jeu du pronostic vital en l'absence de traitement, en particulier dans le cas de la maladie d'Addison

Éléments clefs de la prise en charge

- Savoir poser le diagnostic clinique et étiologique
- Mettre en place un traitement curatif et préventif adapté

Insuffisance surrénale chronique d'origine périphérique : la maladie d'Addison

Connaître les caractéristiques

- Atteinte surrénalienne responsable d'un défaut de sécrétion des gluco- et minéralocorticoïdes et des androgènes surrénaliens.
- Pathologie rare à l'adolescence.

Savoir distinguer les différentes étiologies

Insuffisance surrénale périphérique acquise

- Insuffisance surrénale auto-immune, isolée ou associée à d'autres pathologies auto-immunes (thyroïdites auto-immunes, lupus, diabète insulino-dépendant, vitiligo, hypoparathyroïdie...).
- Infiltration des surrénales : amylose, lésions mycosiques, histiocytose.
- Infections : tuberculose, VIH, candidose, affections opportunistes.
- Médicamenteuses : kétoconazole, traitements anticoagulants responsables d'hémorragie des surrénales.

Insuffisance surrénale périphérique génétique

- Poly-endocrinopathie auto-immune de type 1 (APECED).
- Hyperplasie congénitale des surrénales avec blocs enzymatiques surrénaliens : déficits en 21-hydroxylase*, 11-hydroxylase et 17-alpha-hydroxylase en particulier**.
- Adrénoleucodystrophie.
- Pathologies génétiques rares.

* Étiologies détaillées dans le livre.

** Étiologies détaillées dans le tome 3 « Endocrinologie de l'adolescent - Pathologies pubertaires ».

Reconnaître le tableau clinique

Les signes cliniques sont parfois peu bruyants.

- Chez l'adolescent en cours de puberté :
 - ralentissement de la croissance staturale ;
 - hypogonadisme, retard pubertaire.
- Mélanodermie :
 - pigmentation brune voisine du hâle solaire mais plus hétérogène, aspect « sale » ;
 - prédomine aux régions normalement pigmentées, aux zones de frottement (coudes, ceinture), aux zones exposées au soleil, aux plis de flexion (face palmaire des mains, articulations interphalangiennes), souligne les cicatrices ;
 - atteint également les muqueuses : « taches ardoisées » de la face interne des joues, de la langue, des gencives, et les phanères (cheveux, ongles).
- Altération de l'état général :
 - asthénie physique, ralentissement psychomoteur ;
 - amaigrissement.
- Hypotension artérielle avec hypotension orthostatique et pouls peu frappé.
- Troubles digestifs :
 - nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, anorexie.
- Troubles neurologiques (convulsions en particulier).
- Myalgies, arthralgies.

Proposer un bilan paraclinique

Bilan biologique

- Bilan biologique standard : signes biologiques discrets voire absents dans les formes modérées :
 - hypoglycémie à jeun ;
 - ionogramme sanguin :
 - hyponatrémie de dilution,
 - hyperkaliémie,
 - hypercalcémie modérée et inconstante,
 - acidose métabolique modérée,
 - insuffisance rénale fonctionnelle ;
 - numération formule sanguine :
 - anémie normocytaire modérée,
 - leuconéutropénie, hyperéosinophilie,
 - ionogramme urinaire : augmentation de la natriurèse.
- Dosages hormonaux à visée diagnostique :
 - diminution du cortisol plasmatique dosé à 8 heures ;
 - augmentation de l'ACTH plasmatique ; cette augmentation de l'ACTH alors que le cortisol est bas signe l'origine surrénalienne de l'insuffisance surrénale ;

- test au Synacthène® immédiat (*cf. Annexes*) : absence d'élévation du cortisol sous stimulation ;
- diminution de l'aldostéronémie alors que la rénine est élevée ;
- diminution des androgènes surrénaliens le plus souvent, sauf dans certaines étiologies (bloc enzymatique en particulier) ;
- élévation possible de la 17-hydroxyprogestérone dans certaines étiologies (bloc enzymatique en particulier).
- Bilan à visée étiologique :
 - recherche d'anticorps anti-surrénaliens ; leur absence n'élimine pas l'origine auto-immune de l'affection ;
 - en cas de suspicion de bloc enzymatique : dosage des androgènes surrénaliens et de la 17-hydroxyprogestérone (ces valeurs seront élevées dans cette étiologie) et biologie moléculaire à la recherche d'une mutation évocatrice du diagnostic ;
 - en cas de suspicion d'adrénoleucodystrophie : dosage des acides gras à très longue chaîne.

Bilan radiologique

- Échographie, scanner des glandes surrénales à la recherche de calcifications en faveur de l'origine tuberculeuse ou mycosique.
- Électrocardiogramme : bas voltage.

Connaître les complications

- Insuffisance surrénale aiguë en cas de stress physiologique (*cf. Annexes, Insuffisance surrénale aiguë*).
- Hypoglycémies, hypotension, malaises.
- Chez l'adolescent en cours de puberté :
 - ralentissement de la croissance staturale ;
 - hypogonadisme, retard pubertaire.

Mettre en place et adapter le traitement

Traitements médicamenteux

- Glucocorticoïdes : hydrocortisone 15 à 30 mg/m²/j en trois prises :
 - doses habituelles : 20 à 40 mg par jour, soit 10 à 20 mg le matin, 10 mg à midi et 10 mg à 16 heures ou le soir.
- Minéralocorticoïdes : fludrocortisone 50 à 100 µg/j en 1 prise :
 - non systématique, discuté selon le tableau clinique et biologique ;
 - à débiter après le traitement par hydrocortisone.
- Les doses de traitement sont à adapter en fonction du bilan ionique.
- Ne pas chercher à normaliser la cortisolémie, la cortisolurie ni l'ACTH.

Mesures associées, traitement préventif

- Régime normo-sodé et contre-indication au régime sans sel.
- Explication précise de la pathologie, des circonstances de décompensation et des risques en cas de stress, à l'importance de l'observance.
- Adaptation des doses de traitement en cas de stress :
 - Situations à risque : syndrome fébrile (température supérieure à 38 °C), infection, troubles digestifs, vomissements répétés, diarrhée, accidents (fracture), intervention chirurgicale, extraction dentaire, vaccination, etc. L'effort intellectuel et la pratique sportive courante ne constituent pas des situations à risque.
 - Doubler ou tripler les doses d'hydrocortisone en cas de stress. La dose de fludrocortisone ne sera augmentée qu'en cas de décompensation hydro-électrolytique (à surveiller en cas de diarrhée)
 - Si la prise orale est impossible, administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intramusculaire 20 mg/m² (à prescrire par anticipation).
 - Discuter une hospitalisation si le stress est important ou la prise orale des traitements impossible.
- Contre-indication à la prise de médicaments responsables de pertes hydro-sodées (diurétiques, laxatifs en particulier).
- Protocole de prise en charge préventive en cas de chirurgie (*cf. Annexes, Insuffisance surrénale aiguë*, pour le protocole détaillé).
- Port d'une carte d'insuffisant surrénalien en indiquant la conduite à tenir en cas de décompensation aiguë.

Insuffisance surrénale d'origine centrale : l'insuffisance corticotrope

Connaître les caractéristiques

- Insuffisance surrénalienne secondaire à un défaut de sécrétion de l'ACTH par l'hypophyse.
- Conséquence : défaut de sécrétion des glucocorticoïdes et des androgènes surrénaliens seulement, la lignée minéralocorticoïde est préservée.
- L'insuffisance corticotrope ne comporte pas de déficit minéralocorticoïde, l'aldostérone restant stimulée par la rénine. Il y a donc peu de risque d'insuffisance surrénale aiguë (le risque d'insuffisance surrénale aiguë est possible à long terme en cas d'atrophie des surrénales secondaire au déficit en ACTH).

Savoir distinguer les différentes étiologies

- Toutes les causes d'insuffisance antéhypophysaire peuvent être retrouvées (*cf. chapitre correspondant*).

- Le déficit corticotrope s'associe généralement à des déficits plus ou moins marqués des autres lignées.
- On retiendra en particulier à l'adolescence les étiologies suivantes :
 - l'insuffisance corticotrope due à une corticothérapie au long cours, constante sous traitement, démasquée par l'arrêt du traitement ou une infection intercurrente ;
 - l'insuffisance corticotrope par hypophysite auto-immune, plus rare (présence d'anticorps dirigés contre les cellules sécrétant l'ACTH).

Reconnaître le tableau clinique

Les signes cliniques sont peu bruyants, le diagnostic est souvent tardif.

Signes cliniques d'insuffisance surrénale chronique

- Chez l'adolescent en cours de puberté :
 - ralentissement de la croissance staturale ;
 - hypogonadisme, retard pubertaire.
- Altération de l'état général :
 - asthénie physique, ralentissement psychomoteur ;
 - amaigrissement.
- Hypotension artérielle avec hypotension orthostatique et pouls peu frappé.
- Troubles digestifs :
 - nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, anorexie.
- Myalgies, arthralgies.
- Troubles neurologiques liés à l'hypoglycémie et à l'hyperhydratation.

Signes cliniques propres à l'insuffisance corticotrope

- Absence de mélanodermie : peau pâle, dépigmentée.
- Dépilation axillopubienne chez l'adolescent pubère.
- Signes cliniques d'atteinte des autres lignées gonadotrope, thyrotrope, somatotrope (*cf. chapitre Insuffisance antéhypophysaire*).

Proposer un bilan paraclinique

Bilan biologique

- Bilan biologique standard :
 - ionogramme sanguin :
 - hyponatrémie de dilution souvent importante,
 - kaliémie normale
 - ionogramme urinaire normal : pas de fuite sodée.
- Dosages hormonaux à visée diagnostique :
 - diminution du cortisol plasmatique dosé à 8 heures ;

- ACTH plasmatique normal ou diminué ; l’absence d’augmentation de l’ACTH alors que le cortisol est bas signe l’origine centrale de l’insuffisance surrénale ;
- test au Synacthène® immédiat (détaillé en *Annexes*) : absence d’élévation ou élévation modérée du cortisol sous stimulation (inertie liée à l’absence prolongée de sécrétion corticotrope) ;
- absence de réponse de l’axe corticotrope à l’hypoglycémie insulinique (détaillée en *Annexes*).

Bilan radiologique

- IRM hypophysaire de principe, à la recherche d’une lésion.

Mettre en place et adapter le traitement

- Glucocorticoïdes : hydrocortisone 15 à 30 mg/m²/j en trois prises :
 - doses habituelles : 20 à 30 mg par jour, soit 10 à 20 mg le matin, 10 mg à midi et 10 mg à 16 heures ou le soir.
- Minéralocorticoïdes : inutiles (la lignée minéralocorticoïde est préservée).
- Les doses de traitement sont à adapter en fonction du bilan ionique.
- Expliquer le traitement préventif en cas de stress à l’adolescent, même si le risque d’insuffisance surrénale aiguë est moins important que dans le cas de l’insuffisance surrénale chronique périphérique (traitement préventif détaillé dans le chapitre *Maladie d’Addison*).

Tableau comparatif des principales différences entre l’insuffisance surrénale chronique périphérique (maladie d’Addison) et l’insuffisance surrénale chronique centrale (insuffisance corticotrope).

	Maladie d’Addison	Insuffisance corticotrope
Principales étiologies chez l’adolescent	Atteinte surrénalienne auto-immune Bloc enzymatique	Corticothérapie au long cours Pathologie hypophysaire
Clinique caractéristique	Mélanodermie	Peau pâle et dépigmentée Signes d’atteinte des lignées hypophysaires
Biologie	Hyponatrémie, hyperkaliémie Natriurèse augmentée	Hyponatrémie, kaliémie normale Natriurèse normale
Bilans hormonaux	Cortisol bas ACTH augmentée Absence de réponse au test au Synacthène®	Cortisol bas ACTH normal ou bas Absence de réponse ou réponse modérée au test au Synacthène® Absence de réponse à l’hypoglycémie insulinique
Complications	Insuffisance surrénale aiguë	Complications liées au panhypopituitarisme
Traitement	Hydrocortisone Fludrocortisone Traitement préventif de l’insuffisance surrénale aiguë	Hydrocortisone

Insuffisance surrénale chronique : les enjeux de la transition

Comprendre et expliquer la pathologie en cause

- Atteinte surrénalienne d'origine centrale ou périphérique.
- Détailler et expliquer l'étiologie présentée par l'adolescent. Principales étiologies :
 - maladie d'Addison : bloc enzymatique, atteinte surrénalienne auto-immune ;
 - insuffisance corticotrope : corticothérapie au long cours, pathologie hypophysaire.

Connaitre et évoquer les éléments du diagnostic clinique

- Asthénie, altération de l'état général, amaigrissement.
- Hypotension.
- Troubles digestifs.
- Mélanodermie en cas d'atteinte périphérique/peau pâle et dépigmentée en cas d'atteinte centrale.
- Chez l'adolescent en cours de croissance : retard de croissance et/ou retard pubertaire.

Savoir orienter et justifier les bilans paracliniques

- Ionogramme sanguin : hyponatrémie avec kaliémie variable selon l'étiologie.
- Dosage hormonaux : cortisol diminué, ACTH variable selon l'origine de l'insuffisance surrénale, androgènes surrénaliens variables selon l'étiologie.
- Tests dynamiques : test au Synacthène® dans tous les cas, hypoglycémie insulinique en cas d'atteinte centrale.
- IRM hypophysaire en cas de suspicion d'atteinte centrale.

Prévenir les complications

- Prévenir des risques de décompensation aiguë (insuffisance surrénale aiguë), tout particulièrement en cas de maladie d'Addison.

Connaitre et détailler le traitement

- Glucocorticoïdes : hydrocortisone.
- Minéralocorticoïdes : fludrocortisone uniquement en cas de syndrome de perte de sel dans les atteintes surrénaliennes périphériques.
- Traitement préventif d'une décompensation aiguë.

Parler d'avenir

- Prévenir de la nécessité d'un suivi et d'un traitement à vie.
- Synthétiser et actualiser les données cliniques et paracliniques et thérapeutiques du suivi pédiatrique.
- Assurer et accompagner une transition harmonieuse entre les équipes d'endocrinologie pédiatrique et adulte.

Insuffisance antéhypophysaire

Problématiques posées

- Défaut de sécrétion de plusieurs lignées hypophysaires avec des conséquences cliniques et biologiques variables selon les lignées atteintes
- La symptomatologie peut évoluer avec le temps

Éléments clefs de la prise en charge

- Suivi régulier et prolongé, pour suivre et dépister l'atteinte de chacun des axes
- Traitement adapté

Comprendre la pathologie en cause

Définitions et caractéristiques

Définitions

- On parle d'insuffisance antéhypophysaire lorsqu'une ou plusieurs des lignées hormonales hypophysaires est atteinte :
 - insuffisance corticotrope (défaut de sécrétion de l'ACTH) ;
 - insuffisance somatotrope (défaut de sécrétion de la GH) ;
 - insuffisance thyroïdienne (défaut de sécrétion de la TSH) ;
 - insuffisance gonadotrope (défaut de sécrétion des gonadotrophines LH et FSH).
- Chez l'enfant et l'adolescent, l'insuffisance lactotrope (défaut de sécrétion de la prolactine) n'existe pas dans la mesure où cet axe est inactif.
- On parle de panhypopituitarisme lorsqu'il y a atteinte d'au moins 2 lignées.

Caractéristiques

- L'insuffisance antéhypophysaire peut être :
 - acquise ou congénitale ;
 - d'origine hypothalamique ou hypophysaire.
- Elle peut être révélatrice d'une pathologie intracrânienne et doit donc impérativement faire pratiquer une IRM cérébrale.
- Les bilans biologiques seront adaptés à l'orientation clinique en fonction du type d'atteinte suspectée.
- Son pronostic dépend des lignées atteintes et de l'étiologie en cause.

Étiologies

Insuffisance antéhypophysaire congénitale

- Insuffisance hormonale d'origine congénitale :
 - isolée sur une lignée ou multiple ;
 - liée à la mutation d'un ou plusieurs gènes.
- Insuffisance antéhypophysaire associée à un syndrome polymalformatif :
 - anomalie de la ligne médiane, holoprosencéphalie ;
 - syndrome de la posthypophyse ectopique, avec ou sans agénésie de l'antéhypophyse ;
 - syndrome d'interruption de la tige pituitaire ;
 - selle turcique vide.

Insuffisance antéhypophysaire acquise

- Tumeur intracrânienne : craniopharyngiome, gliome, dysgerminome, tératome, adénome, kyste, etc.
- Maladies de surcharge : histiocytose, sarcoïdose.
- Pathologies auto-immunes, hypophysite lymphocytaire.
- Radiothérapie et irradiation intracrânienne.
- Lésions post-infectieuses : méningite, encéphalite, abcès hypophysaire.
- Lésions post-traumatiques, post-chirurgicales.
- Lésions vasculaires.
- Métastases hypophysaires et/ou hypothalamiques (rares).

Cas particuliers propres à une lignée

- Lignée somatotrope : syndrome de Laron lié à une insensibilité à l'hormone de croissance secondaire à une anomalie du gène du récepteur de l'hormone de croissance.
- Lignée gonadotrope : syndrome de Kallmann (dysplasie génito-olfactive d'origine génétique (mutation du gène *KAL*), associant un déficit gonadotrope congénital et une anosmie ou hyposmie liées à une hypoplasie des bulbes olfactifs).
- Le syndrome de Prader-Willi associe une atteinte de la lignée gonadotrope et dans la majorité des cas une atteinte de la lignée somatotrope (cf. chapitre correspondant).

Connaître les éléments du diagnostic clinique et les complications

Éléments cliniques évocateurs d'un panhypopituitarisme communs à plusieurs lignées

- Signes généraux :
 - altération de l'état général, asthénie, anorexie, amaigrissement ;
 - hypoglycémies, malaises (liées au déficit somatotrope et/ou au déficit corticotrope).

- Présence d'un syndrome polyuro-polydipsique (lié à un diabète insipide révélateur, associé à l'insuffisance antéhypophysaire).
- Anomalie de la ligne médiane (antécédents de fente labiopalatine en particulier).
- Signes cutanés :
 - dépigmentation des aréoles mammaires et des organes génitaux externes ;
 - peau mince, pâle, froide et sèche ;
 - cheveux fins et soyeux ;
 - dépilation des aisselles et du pubis.
- Chez l'adolescent en cours de puberté :
 - retard statural, ralentissement de la croissance staturale ;
 - retard pubertaire (lié au déficit somatotrope et/ou corticotrope et/ou thyrotrope) ;
 - malformations sexuelles chez le garçon : micropénis, cryptorchidie, testis de petite taille (liés au déficit somatotrope et/ou au déficit gonadotrope).

Signes cliniques propres à l'atteinte de chaque lignée hypophysaire

Déficit gonadotrope

- Chez le jeune adolescent :
 - retard pubertaire, impubérisme ;
 - retard de croissance.
- Chez l'adolescent garçon :
 - stagnation de l'évolution des signes pubertaires, dysfonction érectile ;
 - testis petits et mous à la palpation ;
 - raréfaction de la pilosité du visage.
- Chez l'adolescente fille :
 - aménorrhée primo-secondaire, oligospanioménorrhée ;
 - atrophie des muqueuses vaginales et vulvaires.
- Déminéralisation osseuse progressive.

Cf. chapitre Hypogonadisme dans le tome 3 « Endocrinologie de l'adolescent - Pathologies pubertaires ».

Déficit corticotrope

- Hypoglycémies, malaises.
- Hypotension artérielle avec hypotension orthostatique et pouls peu frappé.
- Myalgies, arthralgies.
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, anorexie.
- Pas de mélanodermie, contrairement à l'insuffisance surrénale périphérique. On observe classiquement au contraire une dépigmentation des zones normalement pigmentées (aréoles mammaires, organes génitaux, cicatrices).

- Ralentissement psychomoteur.
 - Chez le jeune adolescent : ralentissement de la croissance staturale.
- Cf. chapitre Insuffisance surrénale d'origine centrale, dans ce livre (tome 1).*

Déficit thyroïdote

- Constipation, anorexie.
 - Frilosité.
 - Troubles de l'attention, lenteur d'idéation.
 - Asthénie, fatigabilité à l'effort, mobilisation lente.
 - Hypotonie, atrophie des masses musculaires/pseudo-hypertrophie musculaire.
 - Surpoids relatif, obésité.
 - Bradycardie.
 - Signes cutanés : peau sèche, froide, squameuse. Érythrose des pommettes, cyanose des lèvres.
 - Ongles striés, cassants, cheveux épais.
 - Chez le jeune adolescent : retard staturo-pondéral, retard pubertaire.
- Cf. chapitre Hypothyroïdie dans le tome 2 Endocrinologie de l'adolescent - Orientations diagnostiques, les spécificités de l'adolescence.*

Déficit somatotrope

- Chez le jeune adolescent :
 - retard statural, ralentissement de la vitesse de croissance, retard de dentition ;
 - visage poupin, saillie des bosses frontales, ensellure nasale marquée, menton peu développé, voix perchée, joues rondes, cheveux fins ;
 - aspect potelé des mains et des pieds, acromicrie (mains et pieds de petite taille) ;
 - adiposité tronculaire, surcharge pondérale relative, faible développement musculaire ;
 - hypoglycémies récidivantes ;
 - puberté différée.
 - Chez l'adolescent en fin de croissance et le jeune adulte :
 - asthénie, syndrome dépressif ;
 - diminution de la masse musculaire et de la force musculaire ;
 - adiposité abdominale ;
 - hypoglycémies, en particulier si le déficit somatotrope est associé au déficit corticotrope.
 - Déminéralisation osseuse.
- Cf. chapitre Déficit en hormone de croissance, dans ce livre (tome 1).*

Déficit lactotrope

- Chez l'enfant et l'adolescent, l'insuffisance lactotrope (défaut de sécrétion de la prolactine) n'existe pas dans la mesure où cet axe est inactif.

- La principale manifestation clinique liée à un déficit lactotrope est l'absence de lactation en post-partum. Elle peut donc s'observer secondairement chez la jeune fille.

Savoir orienter le bilan paraclinique

Le bilan paraclinique devra être adapté à (aux) lignée(s) atteinte(s) et à l'étiologie évoquée.

Bilan biologique

Principes

- Il faudra systématiquement faire un « hypophysiogramme » complet, c'est-à-dire l'évaluation de l'ensemble des lignées hypophysaires.
- Le bilan comprendra un dosage des hormones périphériques et hypophysaires en base et des tests de stimulation de chaque axe hypophysaire ou des tests couplés (tests détaillés en *Annexes*).
- L'atteinte d'une lignée hypophysaire sera confirmée par :
 - sur le bilan de base, un dosage d'hormones périphériques abaissé avec des hormones hypophysaires normales ou basses (non adaptées à la diminution du taux d'hormones périphériques) ;
 - l'absence de réponse des hormones hypophysaires aux tests de stimulation.

Dosage des hormones périphériques et hypophysaires en base

- Axe thyroïdienne : TSH, T3 libre, T4 libre.
- Axe somatotrope : IGF-1. Le dosage de l'hormone de croissance en base n'a pas d'intérêt en l'absence d'hypoglycémie.
- Axe corticotrope : ACTH, cortisolémie à 8 heures.
- Axe gonadotrope en période pubère : FSH, LH, testostérone ou estradiol.

Tests de stimulation

Les modalités pratiques de ces différents tests sont décrites en Annexes.

	Fonction hypophysaire
Axe thyroïdienne	Test au TRH <i>peu utile, le bilan de base suffit au diagnostic</i>
Axe somatotrope	Tests au glucagon, betaxolol, arginine, ornithine, hypoglycémie insulinique
Axe corticotrope	Hypoglycémie insulinique, test à la métopirone, test au Synacthène® immédiat
Axe gonadotrope	Test au LHRH

Bilan complémentaire

- IRM cérébrale systématique à la recherche d'une pathologie hypophysaire.
- Bilan étiologique selon la cause évoquée (biologie moléculaire, bilan auto-immun).
- Ostéodensitométrie pour l'évaluation de la déminéralisation osseuse.
- Âge osseux chez l'adolescent en cours de croissance.

Maîtriser les différents traitements

Traitement du déficit somatotrope

Principes

- Traitement par injection sous-cutanée d'hormone de croissance recombinante débuté lorsque le diagnostic est confirmé.
- Doses utilisées :
 - chez l'enfant et l'adolescent : 0,025 à 0,035 mg/kg/j soit 0,7 à 1 mg/m²/j, à adapter secondairement en fonction de la vitesse de croissance, des taux d'IGF-1 et de l'évolution de l'âge osseux ;
 - chez l'adulte : 0,006 à 0,012 mg/kg/j soit 0,15 à 0,30 mg par jour, à adapter en fonction de l'efficacité clinique et des concentrations d'IGF-1 par paliers d'augmentation de 0,1 mg, sans dépasser 1 mg par jour.
- Injection sous-cutanée quotidienne, dans la soirée, 6 jours sur 7 ou 7 jours sur 7 selon les cas.

Contre-indications

- Processus tumoral évolutif.
- État critique aigu, complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme, une insuffisance respiratoire aiguë, etc.
- L'indication est à discuter s'il existe un diabète insulino-dépendant dans la famille proche. Dans ce cas, surveiller la glycémie à jeun et réaliser une hyperglycémie provoquée par voie orale au moindre doute.

Effets secondaires

- Réactions cutanées transitoires au point d'injection.
- Rétention hydrosodée responsable d'œdèmes de membres inférieurs ou de syndrome du canal carpien en particulier (en particulier dans les premiers mois de traitement).
- Hyperglycémie, intolérance au glucose.
- Hypertension intracrânienne bénigne.
- Réactivation d'un processus tumoral existant.
- Révélation d'une hypothyroïdie infraclinique préexistante.
- Augmentation du risque d'épiphysiolyse de la hanche chez l'enfant.

Bilans de suivi, biannuel ou annuel

- Dosage de l'IGF-1 avec pour objectif des taux d'IGF-1 entre la moyenne et +2DS des normes pour l'âge et pour le sexe.
- Glycémie à jeun, HbA1C et hyperglycémie provoquée par voie orale au moindre doute.
- Bilan thyroïdien.
- Chez le grand adolescent ou selon les cas : bilan lipidique, bilan cardiaque.
- Âge osseux chez l'enfant.

Cf. chapitre *Déficit en hormone de croissance*, dans ce livre (tome 1).

Traitement du déficit gonadotrope

Chez l'enfant non pubère

- Le traitement est débuté lorsque l'âge osseux est de 11-12 ans chez la fille, 12-13 ans chez le garçon.
- Il faudra débuter par de faibles doses progressivement croissantes afin d'éviter une maturation osseuse trop rapide.
- Chez le garçon : testostérone injectable par voie intramusculaire à la dose de 50 mg toutes les 3 à 4 semaines pendant 3 à 6 mois, puis augmenter les doses de 50 mg tous les 6 mois jusqu'à 250 mg par mois.
- Chez la fille :
 - introduction d'œstrogènes à des doses de l'ordre de 1/8^e de la dose adulte :
 - œstrogènes transdermiques en patch, à appliquer la nuit de 22 h à 8 h : 0,8 à 0,12 µg/kg/j pendant 9 mois, puis doubler la dose tous les 6 mois,
 - œstrogènes naturels : 17-bêta-estradiol 0,25 mg pendant 9 mois puis augmentation de 0,25 mg tous les 6 mois,
 - après 2 ans de traitement, introduction d'un traitement progestatif :
 - lorsque la dose d'estradiol est supérieure à 0,5 mg/j *per os*, 10 µg en patch,
 - association d'œstrogènes naturels du 1^{er} au 21^e jour du cycle + progestatif non norstéroïdien 10 mg du 11^e jour au 21^e jour du cycle,
 - pilule œstroprogestative selon les cas en fin de puberté ; chez l'adolescente, les recommandations actuelles conseillent l'utilisation d'une pilule associant lévonorgestrel et éthinylestradiol.
- Surveillance tous les 6 mois :
 - clinique : développement pubertaire, croissance, tension artérielle ;
 - biologique : bilan hépatique, bilan glycémique et lipidique à jeun, dosages hormonaux éventuels ;
 - radiologique : âge osseux, échographie pelvienne chez la fille.

Chez l'adolescent pubère

- Chez la fille :
 - œstrogènes par voie percutanée ou orale pendant 21 jours par mois, associés à un progestatif pendant 10 jours par mois ;
 - ou pilule œstroprogestative adaptée à l'histoire clinique de l'adolescente ; chez l'adolescente, les recommandations actuelles conseillent l'utilisation d'une pilule associant lévonorgestrel et éthinylestradiol.
- Chez le garçon : androgènes retard par voie intramusculaire 250 mg toutes les 3 à 4 semaines.

Cf. chapitre *Hypogonadisme* dans le tome 3 *Endocrinologie de l'adolescent - Pathologies pubertaires*.

Traitement du déficit corticotrope

Glucocorticoïdes : hydrocortisone

- Doses : 15 à 30 mg/m²/j chez le jeune adolescent, 10 à 12,5 mg/m²/j chez l'adolescent en fin de puberté.
- Prises : 2 à 3 par jour.
- Les doses de traitement seront adaptées à la clinique uniquement (poids, tension artérielle, état général), ne pas chercher à normaliser l'ACTH ni la cortisolémie.
- Le dosage de la cortisolurie des 24 heures peut être utilisé pour dépister un surdosage médicamenteux.
- Objectif : trouver la posologie minimale efficace pour éviter les effets secondaires liés à un surdosage en glucocorticoïdes.
- La substitution en minéralocorticoïdes n'est pas nécessaire, leur synthèse n'étant pas ACTH-dépendante.

Influence des autres traitements hormonaux

- En cas d'hypothyroïdie associée, la substitution par hormones thyroïdiennes ne doit jamais être administrée avant la substitution corticotrope en raison du risque d'insuffisance surrénale aiguë lors de la normalisation du bilan thyroïdien (par accélération du métabolisme du cortisol).
- La substitution d'une insuffisance somatotrope peut nécessiter une adaptation des posologies d'hydrocortisone.

Mesures associées

- Ne jamais interrompre le traitement.
- Doubler les doses en cas de stress physiologique (asthénie ou d'infection, d'intervention chirurgicale, de soins douloureux, etc.).
- Contre-indication à la prise de médicaments responsables de pertes hydrosodées (diurétiques, laxatifs en particulier).
- Prescription d'hydrocortisone injectable à utiliser en cas de troubles digestifs ou de suspension de l'alimentation orale.

Cf. chapitre sur *Insuffisance surrénale chronique d'origine centrale*, dans ce livre (tome 1).

Traitement du déficit thyroïdienne

Traitement

- L-thyroxine en une prise le matin à jeun.
- Dose variable selon les cas, de l'ordre de :
 - 3 à 6 µg/kg/j chez le jeune adolescent ;
 - 1 à 3 µg/kg/j chez l'adolescent en cours de puberté et le jeune adulte.

Adaptation du traitement

- Évaluation clinique : disparition des signes cliniques d'hypothyroïdie.
- Bilan biologique 6 semaines après l'instauration du traitement ou 6 semaines après la modification de posologie :
 - normalisation des taux de T4 libre, idéalement dans la partie supérieure de l'intervalle normal ;
 - ne pas chercher à normaliser les taux de T3 libre, ils peuvent rester bas en raison de la diminution de la conversion périphérique de T4 en T3 ;
 - le dosage de la TSH est inutile : la TSH restera basse en raison du déficit thyroïdienne même après substitution.

Influence des autres traitements hormonaux

- En cas de déficit corticotrope associé, la substitution par hormones thyroïdiennes ne doit jamais être administrée avant la substitution corticotrope en raison du risque d'insuffisance surrénale aiguë lors de la normalisation du bilan thyroïdien.
- La mise en route d'un traitement par œstrogènes ou œstroprogestatifs peut augmenter les besoins en L-thyroxine.
- La substitution d'une insuffisance somatotrope peut nécessiter une adaptation des posologies de L-thyroxine (augmentation des besoins).

Insuffisance antéhypophysaire de l'adolescent : les enjeux de la transition

Comprendre et expliquer la pathologie en cause

- Atteinte d'une ou de plusieurs lignées hypophysaires.
- Détailler l'étiologie présentée par le patient (congénitale ou acquise).

Connaître et évoquer les éléments du diagnostic clinique et les complications

- Signes cliniques et biologiques, et complications propres à chaque lignée hypophysaire :
 - axe somatotrope : croissance ;
 - axe thyroïdienne : fonction thyroïdienne ;
 - axe corticotrope : réponse métabolique au stress ;
 - axe gonadotrope : puberté et fertilité ;
 - axe lactotrope : lactation.
- Évolutivité de la symptomatologie en fonction de l'âge :
 - axe gonadotrope : à l'adolescence et à l'âge adulte (puberté et fertilité) ;
 - axe lactotrope : à l'âge adulte (lactation).

Savoir orienter et justifier les bilans paracliniques

- S'assurer que l'évaluation des axes hypophysaires a été complète et bien documentée.
- Bilan hormonal de base et tests dynamiques adaptés.
- Nécessité d'évaluer l'ensemble des axes hypophysaires.

Connaître et détailler le traitement

- Traitement substitutif en fonction des axes atteints :
 - axe somatotrope : hormone de croissance ;
 - axe thyroïdienne : L-thyroxine ;
 - axe corticotrope : hydrocortisone ;
 - axe gonadotrope : stéroïdes sexuels.
- Nécessité d'un suivi clinique et paraclinique régulier pour optimiser et adapter les doses de traitement.

Parler d'avenir

- Prévenir de la nécessité d'un suivi et d'un traitement à vie.
- Évoquer les conséquences à long terme, le risque de stérilité en cas d'hypogonadisme, le risque d'atteinte de la fonction lactotrope chez la jeune femme.
- Synthétiser et actualiser les données cliniques et paracliniques et thérapeutiques du suivi pédiatrique.
- Assurer et accompagner une transition harmonieuse entre les équipes d'endocrinologie pédiatrique et adulte.

PATHOLOGIES MÉTABOLIQUES

Diabète de type 1

Problématiques posées

- Nécessité d'un équilibre glycémique optimal pour prévenir les complications chroniques
- Difficultés du vécu du diabète au quotidien à l'adolescence

Éléments clefs de la prise en charge

- Adapter le traitement au quotidien de l'adolescent
- Évoquer les situations à risque pour prévenir les complications aiguës

Connaître les caractéristiques de la pathologie

Physiopathologie

- Le diabète de type 1 est une pathologie auto-immune liée à la destruction progressive des cellules bêta des îlots de Langerhans sécrétrices d'insuline.
- Il existe des facteurs génétiques prédisposant au diabète de type 1, avec une susceptibilité liée au système HLA de classe II en particulier HLA DR3 et/ou DR4, DQB1 * 0302.
- Des facteurs environnementaux, d'origine virale ou toxique en particulier, sont probablement impliqués dans le déclenchement de la maladie.
- On observe l'association fréquente d'un diabète insulino-dépendant à d'autres pathologies auto-immunes.

Épidémiologie

- Seuls 10 % des cas de diabète de type 1 sont familiaux.
- En France, le diabète de type 1 touche 0,38 % de la population totale et environ 10 % des diabétiques.
- Selon l'Institut de Veille Sanitaire, l'incidence du diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent en France serait de 13,5 individus pour 100 000 (chiffres de 2004), en augmentation régulière depuis 20 ans (+3,7 % par an).
- Dans la grande majorité des cas, le diabète de type 1 débute avant 35 ans. L'incidence du diabète de type 1 est très faible avant l'âge de 1 an, maximale entre 4 et 10 ans, puis l'incidence décroît entre 10 et 20 ans et reste stable après 20 ans.
- Le sex-ratio est égal à 1.

Caractéristiques du diabète du grand enfant et de l'adolescent

- Fréquence des acidocétoses révélatrices avec un risque d'œdème cérébral accru au cours de leur prise en charge initiale.
- Fréquence des hypoglycémies avec un risque cérébral potentiel.
- Diabète difficile à équilibrer pendant l'adolescence avec une augmentation des besoins en insuline pendant la puberté (au moins de 50 % selon certains chiffres).

Savoir comment a été posé le diagnostic

Circonstances de diagnostic du diabète de type 1

- Tableau d'acidocétose diabétique dans la grande majorité des cas : forme classique d'évolution rapide :
 - syndrome cardinal associant syndrome polyuropolydipsique, polyphagie, amaigrissement rapide, glycosurie et cétonurie franches à la bandelette urinaire ;
 - dans les formes graves : tableau de déshydratation sévère, coma acidocétosique ;
 - le tableau clinique et la prise en charge au diagnostic de l'acidocétose sont décrits en *Annexes*, et détaillés dans le tome 2 « *Endocrinologie de l'adolescent - Orientations diagnostiques, les spécificités de l'adolescence* ».
- Découverte fortuite :
 - mise en évidence d'une hyperglycémie à l'occasion d'un bilan sanguin, l'examen clinique étant normal ;
 - le caractère insulino-dépendant est alors difficile à affirmer : l'absence de surcharge pondérale et d'antécédents familiaux, le jeune âge du patient, la présence d'auto-anticorps sont des éléments d'orientation.

Diagnostic différentiel

Autres formes de diabètes insulino-dépendants, beaucoup plus rares

- Diabète de type 1 lent ou LADA :
 - début tardif et progressif pouvant faire évoquer un diabète de type 2 ;
 - présence d'anticorps positifs ;
 - association fréquente à d'autres pathologies auto-immunes ;
 - évolution vers l'insulino-dépendance en 5 à 10 ans.
- Diabète du sujet noir d'origine africaine sub-saharienne (flatbush diabetes ou diabète de type 3) :
 - début cétosique ;
 - puis évolution vers l'insulino-indépendance transitoire et rechutes sur le mode acidocétosique ;

- les auto-anticorps sont négatifs ;
- tableau associant une carence insulinaire et une insulino-résistance.
- Diabète mitochondrial :
 - à hérédité maternelle ;
 - il s'associe souvent à une surdité de perception.

Diabètes non insulino-dépendants, en particulier

- Le diabète « MODY » : diabète non insulino-dépendant de caractère familial, monogénique, autosomique dominant, survenant chez des sujets jeunes.
- Le diabète de type 2 (cf. chapitre correspondant) :
 - décompensation transitoire d'un diabète de type 2, qui peut parfois s'accompagner d'une cétonurie ;
 - l'acidocétose inaugurale peut révéler un diabète de type 2.
- Le diabète lipo-atrophique (très rare) : congénital ou acquis, lié à la disparition du tissu adipeux avec une insulino-résistance majeure, une hyperlipidémie et stéatose hépatique.

Hyperglycémies secondaires

- Insulino-résistance et/ou hyperglycémie secondaire à une pathologie endocrinienne : hyperthyroïdie, phéochromocytome, syndrome de Cushing, acromégalie, syndrome de Conn, glucagonome, somatostatine.
- Hyperglycémie iatrogène, médicamenteuse en particulier (corticoïdes, bêta-bloquants non cardio-sélectifs, diurétiques hypokaliémisants, progestatifs de synthèse de type norstéroïdes, sympathicomimétiques type salbutamol).
- Hyperglycémie secondaire à une pathologie pancréatique, une hémochromatose.
- Hyperglycémie au cours d'un syndrome infectieux (infection virale, sepsis bactérien).

Bilan biologique

Bilan à visée diagnostique

- Bandelette urinaire à la recherche d'une glycosurie et d'une cétonurie dont la positivité signe le diagnostic.
- Dans le cas d'un tableau d'acidocétose :
 - hyperglycémie importante, hyperosmolarité ;
 - acidose métabolique à trou anionique augmenté avec hyperchlorémie ;
 - natrémie variable selon les pertes hydrosodées ; penser à corriger la natrémie en fonction de la glycémie : $\text{natrémie corrigée} = \text{natrémie mesurée} + (\text{glycémie} - 5)/3$;
 - kaliémie : la kaliémie dosée n'est pas le reflet de la kaliémie réelle, il existe une déplétion potassique constante (hypokaliémie) souvent démasquée à l'introduction de l'insulinothérapie ;

- signes de déshydratation intra- et extracellulaire :
 - hémococoncentration : hyperprotidémie, hématokrite élevée,
 - insuffisance rénale fonctionnelle : élévation de l'urée sanguine.
- Dans le cas d'une découverte à l'occasion d'un bilan systématique :
 - glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) à deux reprises ;
 - ou glycémie supérieure à 2 g/L (11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée.

Bilan à visée étiologique

- Dosage du peptide C, précurseur de l'insuline, abaissé voire effondré en cas de diabète de type 1.
- Recherche d'auto-anticorps :
 - anticorps anti-îlots de Langerhans, anti-insuline, anti-décarboxylase de l'acide glutamique (anti-GAD), anti-IA2 ;
 - la présence d'auto-anticorps est un élément en faveur du diabète de type 1 mais leur absence n'élimine pas le diagnostic.
- En raison de l'association fréquente à d'autres pathologies auto-immunes, proposer :
 - un bilan thyroïdien (T3, T4, TSH) avec dosage des anticorps antithyroïdiens (anticorps anti-thyroperoxydase, anti-thyroglobuline) ;
 - un dosage des anticorps de la maladie coéliqua (anticorps anti-endo-mysium, anti-transglutaminase).

Le bilan et la conduite à tenir au diagnostic de diabète de type 1 sont évoqués dans le chapitre *Prise en charge de l'acidocétose diabétique* et dans le tome 2 *Endocrinologie de l'adolescent - Orientations diagnostiques, les spécificités de l'adolescence* chapitre *Diabète de type 1, prise en charge au diagnostic*.

Garder à l'esprit l'évolution et les complications

Évolution spontanée du diabète de type 1

- Après la prise en charge initiale, une période de rémission partielle ou totale est fréquente (appelée « lune de miel ») :
 - elle est favorisée par l'insulinothérapie intensive et précoce ;
 - elle se traduit par une diminution des besoins en insuline ;
 - cette phase est transitoire (quelques mois à 1 an).
- Pendant les premières années de la maladie, une insulinosécrétion résiduelle minime peut persister et faciliter l'équilibre du diabète (dans ce cas le dosage du C peptide reste positif).
- Après 5 années d'évolution, l'insulinodépendance est complète (négativation du peptide C).

Complications aiguës

- Hypoglycémie sévère avec risque de troubles de la conscience, convulsion, coma.
- Hyperglycémie sévère avec insulino-pénie responsable d'un tableau d'acidocétose pouvant évoluer vers un coma.

Ces complications sont détaillées en Annexes.

Complications chroniques

- Elles apparaissent après une dizaine d'années d'évolution de la maladie et sont donc rares chez les enfants et adolescents.
- Facteurs favorisants : déséquilibre glycémique et durée d'évolution du diabète.
- Complications micro-angiopathiques :
 - rétinopathie diabétique ;
 - néphropathie diabétique : albuminurie supérieure à 20 µg/min ou 20 mg/L (sur une miction) ou 30 mg/24 heures, dosée à plusieurs reprises et en l'absence d'infection urinaire, d'hématurie ou d'autre pathologie rénale ;
 - neuropathie diabétique rare à l'adolescence.
- Macroangiopathies diabétiques :
 - diabète : facteur de risque de constitution d'une athérosclérose ;
 - risque d'accidents vasculaires précoces, d'autant plus que coexistent d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire (tabac, obésité, hypertension, sédentarité) ;
 - les accidents vasculaires sont très rares à l'adolescence.
- Le risque de pied diabétique est quasi-inexistant à l'adolescence.
- Les troubles du comportement alimentaire sont fréquents chez l'adolescent diabétique, parfois induits par les régimes mis en place à visée glycémique ou pondérale, à dépister.

Maîtriser le traitement

Principes

- L'objectif est de maintenir l'HbA1c à moins de 7,5 % (objectif à moduler par le médecin selon les patients et les situations particulières) en prenant en compte le risque hypoglycémique.
- Association d'une éducation thérapeutique et d'une insulinothérapie sous-cutanée par voie injectable ou par pompe.
- Alimentation variée et sans interdits, mais horaires et apports glucidiques réguliers.

- Activité physique régulière avec une prise en charge adaptée pour éviter les hypoglycémies (*cf.* chapitre correspondant).
- Définir des objectifs thérapeutiques personnalisés, c'est-à-dire des objectifs glycémiques selon les heures de la journée :
 - classiquement : 0,8 à 1,2 g/L à jeun et moins de 1,6 g/L en post-prandial ;
 - ou plus précisément, un exemple à adapter selon les cas :
 - le matin à jeun : 1 à 1,20 g/L,
 - avant les repas : 0,8 à 1,2 g/L,
 - 2 heures après les repas : 1,2 à 1,8 g/L,
 - au coucher 1 à 1,2 g/L,
 - à 3 heures du matin > 0,8 g/L,
 - hypoglycémies modérées : moins de 5 par semaine,

Éducation thérapeutique

Apprentissage et évaluation des connaissances de l'adolescent et de son entourage proche sur :

- la maladie, sa physiopathologie ;
- la maîtrise des gestes techniques d'autosurveillance ;
- l'adaptation des doses d'insuline ;
- l'adaptation du régime alimentaire ;
- la gestion du diabète au quotidien : sport, repas de fête, pathologies intercurrentes (*cf.* chapitre correspondant) ;
- la conduite à tenir en situation d'urgence : hypoglycémie, troubles digestifs, acidocétose (*cf.* chapitres correspondants).

Insulinothérapie

Variétés d'insuline

- Différents types d'insuline :
 - insuline porcine humanisée (hémisynthétique) ;
 - insuline recombinante (strictement identique à l'insuline humaine) ;
 - insuline recombinante légèrement modifiée (analogue).
- Concentration : 100 U/mL.
- Durée d'action variable :
 - ultrarapides (3 à 5 heures) et rapides (4 à 8 heures) pour la couverture post-prandiale ;
 - intermédiaires (NPH, 9 à 16 heures) ;
 - ultralentes (environ 24 heures) pour couvrir les besoins de base.

- Conservation :
 - Les cartouches ou stylos jetables entamés se conservent à température ambiante à l’abri de la chaleur excessive et de la lumière, et dans leur emballage extérieur (flacon, cartouche) ou dans le stylo avec le capuchon. Le délai de conservation du produit après ouverture est indiqué dans la notice du médicament.
 - Avant utilisation, les cartouches ou stylos jetables de réserves se conservent au réfrigérateur à une température comprise entre +2 °C et +8 °C, à distance du compartiment congélateur (bac à légumes) et à l’abri de la lumière.

Délai et durée d’action des insulines en fonction du type d’insuline (les délais et durées d’action sont variables en fonction des marques d’insuline).

Types d’insuline	Délai d’action	Durée d’action	Durée d’action
Ultrarapides (analogues rapides)	5 à 10 minutes	1 à 3 heures	3 à 5 heures
Rapides	30 à 60 minutes	2 à 4 heures	5 à 8 heures
Semi-retard ou semi-lentes	1 heure 30 minutes à 3 heures	4 à 12 heures	12 à 22 heures
Retard ou lentes	2 à 4 heures	6 à 12 heures	20 à 24-28 heures
Mélanges d’insulines (rapide + lente)	15 à 60 minutes	1 à 4 heures	12 à 16 heures

Modalités du traitement

- Distribution de l’insuline :
 - par stylo à insuline réutilisable ou jetable ;
 - par pompe sous-cutanée à insuline.
- Sites d’injection :
 - abdomen sauf à proximité immédiate du nombril (> 1 cm), bras (face antéro-externe), cuisses (face antéro-externe), fesses (quadrant supéro-externe) ;
 - changer de site à chaque injection pour éviter l’apparition de lipodystrophies.
- Besoins journaliers :
 - 0,8 à 1 UI/kg/j chez le jeune adolescent, 1 à 1,8 UI/kg/j chez l’adolescent en cours de puberté ;
 - à adapter en fonction de l’adolescent, de ses glycémies, de son alimentation, de son activité physique, etc.
- On distingue :
 - l’insulinothérapie conventionnelle : 2 à 3 injections sous-cutanées par jour dont les doses sont fixes au jour le jour ;

- l’insulinothérapie fonctionnelle, où l’on tente d’imiter la sécrétion pancréatique naturelle d’insuline par 4 ou 5 injections sous-cutanées quotidiennes ou par pompe à insuline, avec des doses d’insuline adaptées aux prises alimentaires.

Indications du traitement par pompe chez l’adolescent diabétique de type 1, selon les recommandations françaises (*Lassmann-Vague V. Diabetes Metab 2010; 36: 79-85*)

Indications communes aux enfants, adolescents et adultes	Indications propres aux enfants et adolescents
HbA1C supérieure à 7,5 % malgré une prise en charge intensive Épisodes d’hypoglycémies récurrentes Variabilité glycémique importante Phénomène de l’aube (hyperglycémie matinale) Complications microvasculaires et/ou facteurs de risque de complications macrovasculaires Allergie à l’insuline Inadéquation du traitement au mode de vie	Instabilité du diabète Douleur et/ou phobie des injections Non-faisabilité des multi-injections Hypoglycémies nocturnes

Schémas insuliniques

- Au stylo : les schémas insuliniques possibles au stylo sont nombreux ; très succinctement :
 - en 2 ou 3 injections matin et soir \pm midi :
 - association d’une insuline rapide et d’une insuline lente matin et soir,
 - ou utilisation d’une insuline mix (composée d’une insuline rapide et d’une insuline lente),
 - classiquement, les doses sont réparties comme suit :
 - 2/3 d’insuline lente et 1/3 d’insuline rapide sur la journée,
 - 2/3 de la dose totale d’insuline le matin et 1/3 de la dose totale d’insuline le soir,
 - ce schéma nécessite parfois l’adjonction d’une injection d’insuline rapide au repas de midi,
 - protocole basal-bolus :
 - le soir, injection d’insuline ultra-lente,
 - à chaque repas, injection d’insuline ultra-rapide, adaptée au dextro et/ou à la prise alimentaire (insulinothérapie fonctionnelle).
- À la pompe sous-cutanée à insuline :
 - programmation d’un débit de base, qu’il est possible de moduler en fonction des heures du jour ou de la nuit ; le débit de base représente classiquement 40 % de la dose totale d’insuline ;
 - réalisation de bolus au moment des repas. La somme des bolus représente environ 60 % de la dose totale d’insuline.

Alimentation

Proposer quelques règles simples à adapter en fonction de l'adolescent et de l'équilibre de son diabète. Il est souvent utile de demander l'aide d'une diététicienne habituée à la prise en charge des adolescents diabétiques.

- Privilégier une alimentation équilibrée et normo-calorique pour le sexe, l'âge et le poids.
- Ne pas sauter de repas.
- Répartir l'apport glucidique sur les 3 principaux repas.
- S'assurer d'un apport régulier de fibres à chaque repas.
- Éviter le grignotage.
- Il est possible d'introduire des collations systématiques au cas par cas selon le type de schéma insulinaire et l'équilibre glycémique (en particulier dans le schéma en 2 injections quotidiennes, une collation à 10 h est souvent utile pour éviter l'hypoglycémie de fin de matinée).

Autres éléments à prendre en compte

- Les infections de tous ordres survenant chez les patients diabétiques doivent être prises en charge, en raison de leur gravité particulière sur ce terrain.
- Vaccinations : le diabète n'est pas une contre-indication aux vaccinations. La vaccination contre la grippe est conseillée en raison des risques de déséquilibre du diabète et complications aiguës en cas d'infection par le virus grippal.
- Prévention des autres facteurs de risque cardio-vasculaires :
 - lutte contre l'obésité, avec pour objectif un indice de masse corporelle inférieur au 95^e percentile des courbes de référence pour l'enfant et l'adolescent ;
 - sevrage tabagique si besoin ;
 - contrôle du bilan lipidique et de la tension artérielle si nécessaire.
- Évoquer la problématique des grossesses chez l'adolescente pubère et prescrire, si besoin, une contraception efficace et adapter au terrain. (La contraception de l'adolescente est évoquée dans le tome 3 « *Endocrinologie de l'adolescent - Pathologies pubertaires* ».)

Suivi médical

Suivi clinique et évaluation des éléments suivants

- Croissance, stade pubertaire.
- Zones et les techniques d'injection (recherche de lipodystrophies).
- Autonomie de prise en charge et d'autosurveillance glycémique.
- Tolérance de la maladie, du traitement.

- Apparition ou la survenue de nouveaux facteurs de risque : prise de poids, tabagisme, tension artérielle.
- Recherche d'arguments cliniques en faveur de l'apparition d'autres pathologies auto-immunes (dysthyroïdie, maladie coeliaque).

Bilans paracliniques

- La fréquence des examens est à adapter à l'âge et à l'équilibre glycémique de chacun.
- L'HbA1C est habituellement dosée tous les 3 à 4 mois, par voie sanguine ou capillaire selon les centres.

Correspondance entre l'HbA1C et la moyenne glycémique.

HbA1C	Moyenne glycémique
6 %	1,20 g/L
7 %	1,50 g/L
8 %	1,80 g/L
9 %	2,10 g/L
10 %	2,40 g/L

- Bilan biologique 1 fois par an :
 - bilan lipidique ;
 - microalbuminurie ;
 - créatininémie à jeun et calcul de la clairance de la créatinine ;
 - TSH ;
 - selon les cas, dosage des anticorps de la maladie coeliaque et des anticorps antithyroïdiens.
- Dépistage annuel de la rétinopathie diabétique par un examen ophtalmologique après 5 ans d'évolution.

Expliquer les conduites à tenir en cas de variations de la glycémie

Hypoglycémie

Définition et caractéristiques de l'hypoglycémie chez le patient diabétique de type 1

- Définition : glycémie inférieure à 0,5 g/L ou 2,5 mmol/L.
- Les signes cliniques sont classiquement reproductibles lors de chaque hypoglycémie chez le même patient.
- Elles sont inévitables chez tout diabétique de type 1 « bien équilibré » : 3 à 5 hypoglycémies modérées en moyenne par semaine.
- Elles sont souvent appréhendées par le patient diabétique qui préfère se maintenir en hyperglycémie pour éviter l'hypoglycémie.
- La perception tardive des signes d'hypoglycémies augmente le risque d'hypoglycémie sévère.

Diagnostic clinique

- Souvent asymptomatique chez le diabétique de type 1.
- Nausées, sensation de faim.
- Anxiété, agitation, transpiration, pleurs injustifiés.
- Céphalées, vertiges, troubles visuels, troubles de la parole, malaises, picotements, tremblements.
- Troubles de la conscience, convulsions, coma.

Complications

- Risque d'accident traumatique : accidents de la route, métiers à risque.
- Diminution des performances scolaires chez l'adolescent scolarisé.
- Diminution de la sensibilité aux hypoglycémies en cas d'hypoglycémies répétées.
- Convulsion, crises convulsives nocturnes, coma.

Étiologies

- Inadéquation entre les doses d'insuline, les apports alimentaires et l'activité physique :
 - repas non pris, insuffisants ou retardés ;
 - vomissements et troubles digestifs ;
 - effort physique excessif, non programmé, ou sans adaptation des doses d'insuline ;
 - erreur dans les doses d'insuline ;
 - schéma ou doses d'insuline inappropriés ;
 - éducation thérapeutique insuffisante (adaptation des doses d'insuline, resucrage, etc.).
- Instabilité glycémique :
 - hypoglycémies nocturnes ;
 - hypoglycémies mineures répétées plus ou moins ignorées ;
 - alternance d'hyperglycémies importantes et d'hypoglycémies ;
 - lipodystrophies.
- Facteurs psychologiques :
 - obsession de la normoglycémie ;
 - angoisse de l'hyperglycémie ;
 - recherche de bénéfices secondaires.
- Facteurs surajoutés :
 - intoxication alcoolique ;
 - médicament hypoglycémiant ;
 - insuffisance rénale, pathologie hormonale surajoutée (insuffisance hypophysaire ou insuffisance surrénale).
- Chez les patients sous pompe à insuline : éliminer le problème technique (débit de base non adapté ou mal réglé, bolus excessif ou mal réglé).

Idées reçues

Il faut parfois préciser à l'adolescent que :

- l'hypoglycémie ne laisse pas de séquelles cérébrales, sauf en cas d'hypoglycémie très profonde et prolongée ou d'état de mal convulsif ;
- le risque de mortalité secondaire à une hypoglycémie est très faible ;
- l'hypoglycémie ne participe pas aux complications du diabète ;
- l'hypoglycémie ne fait pas prendre de poids, c'est le resucrage excessif et répété et l'insulinothérapie intensifiée qui peuvent être à l'origine d'une prise de poids.

Traitement

- Si le patient est conscient : resucrage immédiat par 15 g de sucres rapides (1 carré de sucre pour 20 kg de poids) et un sucre lent (pain, biscotte).
- Si le patient est inconscient ou incapable de s'alimenter :
 - glucagon 0,3 mg/kg en intramusculaire ou intraveineux ;
 - ou glucosé 30 % injectable 50 mL ;
 - puis resucrage par voie orale lorsque le patient reprend conscience.
- Contrôle du dextro 20 à 30 minutes puis nouveau resucrage si la glycémie toujours basse.
- Pièges :
 - toujours associer un sucre rapide et un sucre lent, pour éviter la rechute de l'hypoglycémie ;
 - éviter *a contrario* un resucrage trop important responsable d'une hyperglycémie secondaire (favorisée également par la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes en réponse à l'hypoglycémie).
- Indications d'hospitalisation :
 - troubles digestifs nécessitant un resucrage par voie intraveineuse ;
 - hypoglycémie persistante malgré resucrage ;
 - troubles de la conscience ou signes neurologiques.
- Dans tous les cas, prévoir une adaptation des doses d'insuline le lendemain si l'hypoglycémie est inexpliquée.
- Si l'adolescent est sous pompe à insuline, il ne faut arrêter la pompe que s'il existe des troubles graves de la conscience.

Prévention

- Éducation thérapeutique :
 - favoriser l'éducation de l'adolescent et de son entourage, en particulier :
 - autocontrôle glycémique,
 - connaissance des symptômes de l'hypoglycémie et des techniques de resucrage,
 - adaptation de l'alimentation et de l'insulinothérapie à l'effort,
 - éduquer les membres de l'entourage proche à l'injection de glucagon par voie intramusculaire.

- Adaptation du traitement :
 - adapter les doses d'insuline prévues le lendemain si l'hypoglycémie observée n'était pas explicable pour éviter toute récurrence ;
 - optimiser le schéma insulinaire :
 - adaptation des doses d'insuline,
 - lutte contre les hypoglycémies nocturnes par adaptation des doses d'insuline rapide injectées le soir,
 - individualiser l'objectif glycémique ;
 - rechercher des hypoglycémies asymptomatiques par des contrôles glycémiques systématiques réguliers.
- Mesures alimentaires :
 - introduire si besoin des collations ;
 - porter un resucrage en permanence sur soi ;
 - ne pas retarder un repas.
- Mais aussi...
 - lutter contre les lipodystrophies ;
 - lors de la prise d'un nouveau traitement ou d'un produit de santé en vente libre, vérifier auprès du médecin ou du pharmacien s'il peut avoir un effet sur la glycémie ;
 - combattre l'angoisse de l'hyperglycémie ;
 - avoir une carte de diabétique précisant le traitement et rappelant la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie.

Hyperglycémie

Caractéristiques de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 1

- L'hyperglycémie doit être surveillée si la glycémie est supérieure à 2,5 g/L ou 14 mmol/L, avec en particulier la recherche d'une acétonurie (bandelette urinaire) ou de cétonémie avec lecteur et bandelette spécifique.
- L'hyperglycémie est inévitable, y compris chez les patients diabétiques qui suivent leur régime alimentaire et leur traitement à la lettre.

Étiologies

- Carence d'insuline.
- Apports glucidiques trop importants au regard de la dose d'insuline.
- Pathologie sous-jacente, infectieuse en particulier.
- Lipodystrophies.
- Situation de stress.
- Chez les patients sous pompe à insuline : éliminer aussi le problème technique (cathéter bouché ou coudé, bulle dans le circuit, tubulure bouchée ou coudée, dysfonctionnement de la pompe, cartouche d'insuline vide...).

Signes cliniques

- Asymptomatique dans la grande majorité des cas.
- Irritabilité, modification du comportement.
- Polyurie, polydipsie.
- Céphalées, vertiges, crampes.

Conduite à tenir (à adapter en fonction du patient et des habitudes de l'équipe médicale)

Si l'adolescent est traité par insulinothérapie sous-cutanée discontinue (stylo à insuline)

- Si la glycémie est comprise entre 1,5 et 2,5 g/L :
 - en dehors des repas, pas d'injection d'insuline ;
 - au moment d'un repas, ajouter quelques unités d'insuline selon le protocole établi.
- Si la glycémie est supérieure à 2,5 g/L et qu'il n'y a pas d'acétone dans les urines :
 - prévoir avec l'adolescent selon les cas une injection éventuelle d'insuline pour éviter l'aggravation de l'hyperglycémie, en fonction du moment de la journée.
- Si la glycémie est supérieure à 2,5 g/L et qu'il y a de l'acétone dans les urines :
 - faire une injection supplémentaire d'insuline rapide ou un supplément à l'injection prévue (supplément d'insuline = $1/10^e$ du poids ou $1/10^e$ de la dose totale d'insuline sur 24 heures) ;
 - en l'absence de nausées ou vomissements, manger normalement au moment du repas malgré l'hyperglycémie ;
 - surveiller la glycémie une heure après. Si l'hyperglycémie persiste avec la présence d'acétone dans les urines, faire une nouvelle injection d'insuline rapide (supplément d'insuline = $1/20^e$ du poids ou $1/20^e$ de la dose totale d'insuline sur 24 heures) ;
 - conseiller à l'adolescent de consulter rapidement un médecin pour une hospitalisation éventuelle (numéro d'urgence du service de diabétologie) :
 - si l'hyperglycémie et l'acétonurie persistent malgré les injections d'insuline,
 - s'il existe des troubles digestifs,
 - en cas de troubles neurologiques.
- Dans tous les cas, prévoir une adaptation des doses d'insuline si l'hyperglycémie se répète sans explication particulière.

Si l'adolescent est traité par pompe sous-cutanée à insuline

- Éliminer le problème technique :
 - purger la tubulure voire le cathéter ;
 - vérifier la pompe et la cartouche d'insuline ;
 - repositionner le cathéter si besoin.

- Si la pompe fonctionne, faire un bolus d'insuline en suivant la conduite à tenir proposée ci-dessus (*conduite à tenir chez l'adolescent traité par insulinothérapie sous-cutanée discontinue*).
- Si la pompe ne fonctionne pas ou si l'hyperglycémie persiste avec acétonurie, débrancher la pompe et faire une injection d'insuline sous-cutanée au stylo selon la conduite à tenir proposée ci-dessus (*conduite à tenir chez l'adolescent traité par insulinothérapie sous-cutanée discontinue*).

Adaptation quotidienne des doses d'insuline

Les modalités d'adaptation des doses sont très spécifiques à chaque équipe et à chaque service et centre de diabétologie, adaptées aussi en fonction des patients, de leur âge, de l'ancienneté du diabète, du type d'insulinothérapie, etc.

La triple adaptation est proposée par de nombreuses équipes, elle distingue trois volets d'adaptation des doses d'insuline qui seront suivis simultanément par le patient.

L'adaptation rétrospective

- Principes :
 - Adaptation en fonction des résultats glycémiques des 2 à 3 jours précédents.
 - La glycémie mesurée correspond à l'insuline qui a été injectée auparavant, il faut donc apprendre au patient à connaître l'insuline qui agit au moment où la glycémie est mesurée.
 - Si les 2 insulines (lente et rapide) agissent en même temps, on adaptera la dose d'insuline rapide.
 - En cas d'hyperglycémie : un incident isolé ne doit pas faire modifier trop rapidement les doses d'insuline, c'est pourquoi il est conseillé d'attendre 2 ou 3 jours afin d'observer si l'hyperglycémie se répète avant d'adapter les doses d'insuline.
 - En cas d'hypoglycémie : si l'hypoglycémie est inexpliquée, il faudra modifier les doses d'insuline dès le lendemain.
- En pratique :
 - Modifier la dose de l'insuline retard injectée le soir en fonction des résultats des glycémies des matins antérieurs.
 - Modifier la dose d'insuline rapide injectée le matin en fonction des résultats des glycémies de la matinée et de midi des jours précédents.
 - Modifier la dose d'insuline rapide de midi en fonction des résultats glycémiques de l'après-midi et de la glycémie qui précède le dîner des jours précédents.

L'adaptation immédiate

- Principe : l'adaptation est basée sur le résultat de la glycémie au moment de l'injection d'insuline.

- En pratique :
 - Augmentation de la dose d'insuline rapide d'1 ou 2 unités si la glycémie est élevée, en particulier au moment du repas. Un protocole sera proposé à chaque adolescent au cas par cas.
 - Habituellement, il n'est pas conseillé de diminuer la dose d'insuline rapide si la glycémie est basse, en particulier au moment du repas (dans ce cas, commencer par le dessert, ou faire l'injection en fin de repas).

L'adaptation prospective

- Principe : Le patient adapte ses doses d'insuline en tenant compte de la quantité de glucides du repas à venir et l'activité physique prévisible dans les heures suivantes.
- En pratique :
 - Augmentation ou diminution des doses d'insuline prévues au moment du repas en fonction de l'apport glucidique du repas (un tableau peut être remis au patient précisant les doses à injecter en fonction des glucides).
 - Diminution des doses d'insuline prévues au moment de l'injection en cas d'activité physique à venir (*cf. infra*).

Préciser l'attitude à adopter dans certaines situations particulières

Diabète de type 1 et jeûne

En cas de vomissements

- Ne pas arrêter l'insuline :
 - poursuivre l'insuline lente aux mêmes doses ;
 - l'insuline rapide peut soit être stoppée, soit injectée à la moitié de la dose.
- Prendre des collations liquides et sucrées fractionnées.
- Surveiller les dextros.
- Si les vomissements persistent ou qu'il existe des hypoglycémies sévères, hospitalisation pour un resucrage par voie intraveineuse.

En cas d'examen nécessitant d'être à jeun plus d'une heure

- Maintenir l'insulinothérapie sous-cutanée (pour certains réduite de 25 %).
- Hospitalisation pour la mise en place d'une perfusion glucosée.

En cas de chirurgie

- En cas de chirurgie avec réalimentation possible dans les 24 heures :
 - apports glucosés habituels sous forme de perfusion intraveineuse ;
 - maintien de l'insulinothérapie basale soit par voie sous-cutanée avec des suppléments d'insuline ultrarapide si besoin, soit par voie intraveineuse continue.

- En cas de chirurgie lourde avec un jeûne long :
 - apports glucosés habituels sous forme de perfusion intraveineuse ;
 - insulinothérapie continue par voie intraveineuse jusqu'à la réalimentation ;
 - reprise du schéma insulinique habituel sous surveillance dès que la réalimentation est possible et normale.

Gestion de l'activité physique

Quels sports ?

- La plupart des sports sont autorisés sous réserve de respecter certaines précautions.
- Le risque hypoglycémique contre-indique les sports tels que l'escalade ou la plongée en solitaire, la course automobile (mais pas les rallyes) et le pilotage d'avion.

Avant et pendant l'effort

- En cas d'activité physique programmée prolongée :
 - diminuer la dose d'insuline de l'injection précédente de 25 à 50 % ;
 - il est parfois conseillé de faire l'injection dans une région du corps différente de celle sollicitée par l'activité physique ;
 - contrôler de façon répétée la glycémie capillaire ;
 - prendre des collations supplémentaires adaptées, avant et/ou pendant l'effort si l'effort est prolongé.
- En cas d'activité physique non programmée ou d'effort intense et bref :
 - contrôler de façon répétée sa glycémie capillaire ;
 - prendre des collations, en privilégiant pendant l'effort les sucres d'absorption rapide.

Après l'effort

- L'effet hypoglycémiant d'un effort intense soutenu se prolonge jusqu'à 12 à 24 heures après l'effort.
- Il faut donc diminuer les doses d'insuline retard du soir de 25 à 50 %.
- Et/ou prendre une collation suffisante au coucher, pour éviter la survenue d'hypoglycémie nocturne.

Les repas exceptionnels

- Dans tous les cas, suivre les règles suivantes :
 - sur le plan diététique : choisir un menu équilibré, vérifier la présence d'apports suffisants de féculents et de fibres, et choisir le dessert en fonction des apports glucidiques du reste du menu ;
 - adapter les doses d'insuline injectées avant le repas.

- Repas de fête :
 - limiter l'apport en glucides de l'apéritif surtout si l'apéritif est prolongé, sauf si l'adolescent a fait son injection en début d'apéritif ;
 - évaluer la quantité de féculents : à l'apéritif, en entrée, en accompagnement, au dessert, sans oublier le pain, et adapter les doses d'insuline en fonction ;
 - se méfier des horaires décalés du repas et adapter les horaires d'injection d'insuline et les doses injectées pour éviter l'hypoglycémie d'une part et couvrir l'intégralité du repas d'autre part.
- Apéritifs :
 - privilégier des apéritifs pauvres en glucides (crudités, bâtonnets de surimi, charcuteries, dés de fromage), sauf si l'adolescent a fait son injection en début d'apéritif ;
 - choisir des boissons peu sucrées (eau, eau aromatisée sans glucide, jus de légumes, boissons light...) ;
 - si l'apéritif est riche en glucides, diminuer les apports glucidiques au moment du repas ou augmenter la dose d'insuline lors de l'injection ;
 - *Prise d'alcool* : voir ci-dessous.

Diabète de type 1 et prise aiguë d'alcool

Les risques

- En dehors des problématiques propres à l'alcoolisation aiguë, le principal risque de la prise aiguë d'alcool pour un diabétique est l'hypoglycémie.
- L'alcool aggrave le risque d'hypoglycémie dont il diminue par ailleurs les signes cliniques.
- L'hypoglycémie peut être tardive, parfois 18 à 24 heures après la prise d'alcool.

Conduite à tenir

- Dans l'idéal, ne pas consommer d'alcool et rester sobre pour raccompagner les autres (« capitaine de soirée »).
- En cas de prise d'alcool prévue (soirée), faire l'injection d'insuline lente et diminuer les doses d'insuline rapide.
- Contrôler régulièrement le taux de glycémie, y compris pendant la nuit qui suit.
- Éviter l'augmentation rapide de l'alcoolémie :
 - consommer lentement et avec modération ;
 - évitez de prendre de l'alcool à jeun.
- Prévenir le risque d'hypoglycémie :
 - manger si possible avant pendant et après les prises d'alcool ;
 - préférer les mélanges alcool-soda ;
 - ne pas consommer de boisson alcoolisée après avoir fourni des efforts physiques.

- Assurer une surveillance extérieure :
 - prévenir ses amis que l'adolescent est diabétique, et attirer leur attention sur la problématique pour qu'ils ne prennent pas une hypoglycémie pour un état d'ébriété ;
 - s'assurer que l'adolescent est raccompagné en fin de soirée et qu'il ne dort pas seul, que quelqu'un viendra vérifier s'il se réveille bien le lendemain.
- Rappeler à l'adolescent que la consommation simultanée de drogue et d'alcool est à très haut risque.

Diabète de type 1 et drogues

- Toutes les drogues sont à déconseiller vivement quelles qu'elles soient.
- Signes évocateurs d'un adolescent diabétique consommant des drogues :
 - acidocétoses répétées ;
 - hypoglycémies sévères à répétition ;
 - isolement social, absentéisme scolaire ;
 - changement radical de comportement.
- Tabagisme : le tabac ne modifie pas la glycémie mais il aggrave le risque cardio-vasculaire, entre autres.
- Marijuana : elle augmente l'appétit avec risque d'hyperglycémie secondaire, et augmente le risque cardio-vasculaire.
- Cocaïne, amphétamines, ecstasy : elles diminuent l'appétit (risque d'hypoglycémie), et stimulent le système adrénergique (risque d'hyperglycémie).

Diabète de type 1 et conduite de véhicule

- Vérifier la glycémie avant de prendre la voiture, et pendant le trajet s'il est long.
- Avoir toujours une collation disponible dans la boîte à gants.
- En cas d'hypoglycémie, stopper la voiture, se resucrer et ne reprendre le volant qu'après normalisation de la glycémie.

Diabète de type 1 et voyage

- Aspects techniques et pratiques :
 - inciter l'adolescent à avoir toujours sur lui pendant le voyage son traitement, son lecteur de glycémie ainsi que des collations ;
 - vérifier la possibilité de mettre l'insuline au frais (accès à un frigo) ;
 - prescrire des doses suffisantes d'insuline et matériel (lancettes, aiguilles...) pour éviter toute rupture de stock ;
 - s'assurer de la nature et de la disponibilité des réserves d'insuline dans le pays de destination ;
 - fournir au patient un certificat médical (français et anglais) pour le passage aux douanes autorisant la conservation de l'insuline et du matériel en cabine dans l'avion.

- Autour du diabète :
 - vérifier que l'adolescent a souscrit à une assurance voyage et rapatriement qui couvre les frais médicaux liés au diabète ;
 - vérifier l'équilibre glycémique et ajuster le traitement avant le départ ;
 - donner à l'adolescent une carte de diabétique ainsi que, selon les cas, une lettre détaillant son traitement dans l'idéal dans la langue du pays de destination.
- En plus du diabète :
 - s'assurer que les vaccinations recommandées dans le pays de destination sont à jour ;
 - rappeler à l'adolescent la nécessité d'éviter toute déshydratation ou infection qui pourrait déséquilibrer son diabète ;
 - prescrire des traitements annexes type antidiarrhéiques, solutés de réhydratation.

Améliorer le vécu au quotidien de la pathologie

- Le traitement :
 - privilégier les protocoles insuliniques permettant un mode de vie identique aux adolescents de la tranche d'âge (protocole basal-bolus, insulinothérapie fonctionnelle) ;
 - décrypter le quotidien de l'adolescent pour l'aider à trouver les meilleurs moments pour mesurer sa glycémie, dans quel lieu faire ses injections d'insuline.
- La gestion de la pathologie :
 - évoquer l'ensemble des éléments décrits dans la partie sur les « Situations particulières » ;
 - donner à l'adolescent les guides proposés par la HAS sur la gestion du diabète de type 1 au quotidien (www.has-santé.fr : ALD n° 8. Guide patient : Vivre avec un diabète de type 1 enfant et adolescent / adulte).
- Proposer un Protocole d'Accueil Individualisé pour les adolescents scolarisés, une information de l'employeur ou du médecin du travail le cas échéant.
- Mettre à disposition les coordonnées d'associations de patients diabétiques :
 - Association des Jeunes Diabétiques (site internet www.ajd-educ.org ou www.diabete-france.net) ;
 - Association Enfance Adolescence et Diabète (site internet : www.enfance-adolescence-diabete.org) ;
 - Association Française des Diabétiques (site internet www.afd.asso.fr) ;
 - Maisons du diabète (site internet www.maison-diabete.info) ;
 - Association Nationale de Coordination des Réseau du Diabète (site internet www.ancred.fr) ;
 - La ligue des diabétiques de France (site internet www.diabetenet.com).

Proposer un suivi psychologique

- Refus de la maladie, arrêts des traitements :
 - mettre en garde l'adolescent sur les risques encourus ;
 - élargir si besoin les objectifs thérapeutiques.
- Risque de dépression, d'isolement :
 - crainte du rejet, différence liée à la maladie, activités plus difficiles à pratiquer à cause du diabète ;
 - pression des parents pour l'autonomisation vis-à-vis de la maladie ;
 - difficulté à établir une relation amoureuse en raison de la pathologie.
- Fréquence des troubles du comportement alimentaire :
 - les troubles du comportement alimentaire seraient plus fréquents chez l'adolescent diabétique ;
 - ils aggravent le risque de déséquilibre du diabète ;
 - ils doivent systématiquement être dépistés et traités.
- Risque de passage à l'acte, en cas de syndrome dépressif en particulier :
 - utilisation du traitement pour un passage à l'acte (injection inopinée d'insuline pour obtenir une hypoglycémie, acidocétose par arrêt du traitement) ;
 - rester vigilant, prévenir les parents, aborder le problème avec l'adolescent.

Préparer l'avenir

- Évolution vers des comportements d'adulte :
 - tabagisme : rappeler les risques liés au tabagisme ; le tabac ne modifie pas la glycémie mais il aggrave le risque cardio-vasculaire, entre autres ;
 - contraception : proposer une consultation chez un gynécologue pour adapter le traitement œstroprogestatif à la pathologie (*cf. chapitre Contraception de l'adolescente dans le tome 3 Endocrinologie de l'adolescent - Pathologies pubertaires*).
- Évoquer si nécessaire la problématique des grossesses chez la femme diabétique (risque encourus par la mère et par le fœtus) et, le cas échéant, orienter la jeune fille vers des gynécologues et endocrinologues habitués au suivi de ces grossesses à risque.

Risques de la grossesse en cas de diabète de type 1

- Pour la mère : aggravation des complications micro-angiopathiques, hypertension artérielle gravidique.
- Pour le fœtus : risque malformatifs (cardiaques et neurologique en particulier), mort fœtale *in utero*, macrosomie fœtale, retard de la maturation pulmonaire, hypoxie tissulaire, hypertrophie du septum interventriculaire.

- Pendant l'accouchement : complications de l'accouchement liées à la macrosomie fœtale (dystocie des épaules), hypoglycémie néonatale, détresse respiratoire néonatale.

Le diabète de type 1 à l'adolescence : les enjeux de la transition

Savoir quelles sont les caractéristiques du diabète de type 1 propres à l'adolescence

- Augmentation des besoins en insuline à l'adolescence.
- Complexité de la gestion du diabète en raison des conduites à risque, du refus de la maladie.
- Augmentation du risque de complications aiguës (hypo- et hyperglycémies sévères).

Connaitre la problématique de la transition dans le diabète de type 1

- Période à risque :
 - changement de mode de vie de l'adolescent : études supérieures, départ du domicile des parents ;
 - autonomisation vis-à-vis de la famille qui assurait une surveillance
 - conduites à risque.
- Prise en charge du diabète souvent difficile :
 - moindre contrôle des glycémies ;
 - difficultés de suivi du régime.
- Différence de prise en charge entre les services de diabétologie pédiatrique et adulte parfois mal vécue par l'adolescent.
- Risque de perte de vue de l'adolescent.

Évoquer l'évolution et les complications de la maladie

- Mettre en garde l'adolescent sur les risques liés à une décompensation aiguë ou une hypoglycémie sévère.
- Parler des complications chroniques, qui parfois apparaissent en fin d'adolescence lorsque le diabète est ancien : atteintes macro- et microvasculaires.

Adapter le traitement et faciliter le vécu au quotidien de la maladie

- Maîtrise des apports glucidiques et activité physique régulière.
- Insulinothérapie et objectifs glycémiques adaptés au quotidien de l'adolescent.
- Accompagnement psychologique si besoin.

Expliquer la conduite à tenir en cas de variation de la glycémie

- Hypoglycémie : resucrage par voie orale.
- Hyperglycémie : surveillance de la cétonurie et injections supplémentaires éventuelles d'insuline.
- Dans les 2 cas, rester vigilant et surveiller les dextros.

Éviter les décompensations aiguës dans les situations particulières

- En cas de jeûne : poursuivre l'insulinothérapie et resucrer fréquemment.
- En cas d'activité physique : surveiller les dextros et prévoir des collations pendant, avant et/ou après. Adapter selon les cas les doses d'insuline.
- En cas de prise d'alcool : prévoir un apport régulier en sucre et une surveillance par les accompagnateurs.
- En cas de voyage : s'assurer que la prise en charge du diabète sera optimale dans le pays d'accueil.

Parler d'avenir

- Synthétiser et actualiser les données cliniques et paracliniques et thérapeutiques du suivi pédiatrique.
- Assurer et accompagner la transition avec l'équipe d'endocrinologues adultes.
- Proposer une consultation gynécologique pour les jeunes filles (contraception, grossesse).

Diabète de type 2

Problématiques posées

- Pathologie secondaire à l'obésité morbide
- Complications cardio-vasculaires précoces

Éléments clefs de la prise en charge

- Un dépistage le plus précoce possible
- Une prise en charge intensive
- Une réduction de l'obésité

Comprendre la pathologie

Définition

- Glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/l) vérifiée à 2 reprises.
- Et/ou glycémie supérieure à 2 g/L à n'importe quel moment de la journée (y compris après un repas).
- Insulinorésistance avec persistance d'une insulinosécrétion résiduelle insuffisante pour maintenir une glycémie normale.
- Appelé auparavant « diabète gras » ou « diabète non insulino-dépendant ».

Caractéristiques du diabète de type 2

- L'absence de signe clinique évocateur évident retarde souvent le diagnostic.
- Les complications cardio-vasculaires sont précoces et souvent présentes au diagnostic.
- Facteurs de risque :
 - obésité, en particulier répartition abdominale (androïde) des graisses ;
 - antécédents familiaux de diabète (l'absence d'hérédité chez un patient suspecté de diabète de type 2 doit faire évoquer une autre étiologie de diabète) ;
 - sédentarité ;
 - alimentation hypercalorique, consommation excessive de graisses saturées et de sucres rapides.

Caractéristiques propres au diabète de type 2 de l'adolescent

- Profil type :
 - milieu ou fin de puberté : âge moyen 13,5 ans ;
 - très forte corpulence (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m² dans la majorité des cas) ;
 - antécédents familiaux de diabète.

- Prépondérance féminine.
- Dans un tiers des cas, tableau d'acidocétose inaugurale.
- Incidence actuellement faible mais fréquence en augmentation.

Savoir évoquer le diagnostic

Diagnostic clinique

- Le diabète de type 2 est le plus souvent asymptomatique.
Le diagnostic est alors posé à l'occasion d'un dépistage systématique, dans un contexte d'obésité, d'antécédents familiaux
- Les signes cliniques évocateurs sont ceux de l'insulinorésistance et des complications de l'hyperglycémie chronique :
 - acanthosis nigricans ;
 - tableau clinique de syndrome des ovaires polykystiques chez la fille ;
 - plus rarement infections cutanées ou muqueuses, bactériennes ou mycosiques, infections urinaires à répétition, prurit vulvaire, balanite ;
 - très rarement, mise en évidence de complications de microangiopathie (insuffisance rénale, protéinurie, rétinopathie) ou macroangiopathie
- Chez le sujet jeune, il n'est pas rare d'observer :
 - un syndrome polyuropolydipsique isolé ;
 - voire un tableau d'acidocétose inaugurale (un tiers des cas selon les articles) (*cf. supra*).

Diagnostic biologique

Diagnostic positif

- Le diagnostic sera posé par le dosage de la glycémie veineuse :
 - glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) vérifiée à 2 reprises ;
 - et/ou glycémie supérieure à 2 g/L à n'importe quel moment de la journée (y compris après un repas).
- Sont évocatrices de diabète de type 2, dans un contexte d'hyperglycémie et/ou d'acidocétose :
 - la présence d'une insulinoémie et/ou d'un dosage de peptide C élevés ou non abaissés au regard de la glycémie ;
 - l'absence d'auto-anticorps circulants (anti-îlots de Langerhans, anti-GAD, anti-IA2) ;
 - la négativité des haplotypes HLA classiquement associés au diabète de type 1 (HLA DR3 et/ou DR4, DQB1 * 0302).
- Dans un certain nombre de cas chez le sujet jeune, le diagnostic peut être porté sur un tableau biologique d'acidocétose inaugurale.

Autres facteurs biologiques

- L'hyperglycémie provoquée par voie orale n'a pas sa place dans le diagnostic de diabète de type 2, la glycémie veineuse suffit.

- L'hémoglobine glyquée (HbA1C) sera utilisée pour le suivi du diabète de type 2 mais ne constitue pas un facteur diagnostic.
- La glycosurie peut être normale au début de la maladie, elle s'élève tardivement, lorsque la glycémie est supérieure à 1,8 g/L.
- La cétonurie est presque toujours négative dans les formes non acidocétosiques, même en cas d'insulinopénie importante. Sa présence doit alerter et faire évoquer une acidocétose.

Diagnostic différentiel

- Hyperglycémie :
 - insulinorésistance et/ou hyperglycémie secondaire à une pathologie endocrinienne : hyperthyroïdie, phéochromocytome, syndrome de Cushing, acromégalie, syndrome de Conn, glucagonome, somatostatine ;
 - hyperglycémie iatrogène, médicamenteuse en particulier (corticoïdes, bêtabloquants non cardio-sélectifs, diurétiques hypokaliémisants, progestatifs de synthèse de type norstéroïdes, sympathicomimétiques comme le salbutamol) ;
 - hyperglycémie secondaire à une pathologie pancréatique, une hémochromatose ;
 - hyperglycémie au cours d'un syndrome infectieux (rubéole, coxsachie, cytomégalovirus, adénovirus, septicémie bactérienne).
- Autres formes de diabète :
 - diabète « MODY » (diabète non insulinodépendant de caractère familial, monogénique, autosomique dominant, survenant chez des sujets jeunes) ;
 - diabète mitochondrial ;
 - diabète de type 1 en tout début d'évolution.

Connaître et prévenir les complications

Complications métaboliques aiguës

- L'acidocétose :
 - elle peut être inaugurale et faire porter le diagnostic de diabète de type 2 ;
 - si elle est intercurrente dans l'évolution de la maladie, elle doit faire rediscuter le cadre nosologique (type 1 lent ou pseudo-type 2) ;
 - elle est le plus souvent consécutive à un facteur précipitant : stress majeur, traumatisme, chirurgie, corticothérapie, infection grave ;
 - *sa prise en charge est détaillée en Annexes.*
- L'acidose lactique est exceptionnelle chez l'adolescent, elle ne pourra s'observer qu'en cas d'insuffisance hépatique cardiaque ou rénale grave.
- Le coma hyperosmolaire est rarissime chez l'adolescent dans la mesure où le risque de déshydratation sévère est très faible.

Complications cardio-vasculaires

- Elles sont précoces et peuvent être présentes dès le diagnostic.
- Facteurs favorisants : déséquilibre glycémique et durée d'évolution du diabète.
- Complications micro-angiopathiques :
 - rétinopathie diabétique à dépister dès le diagnostic (consultation ophtalmologique) ;
 - néphropathie diabétique à dépister dès le diagnostic : albuminurie supérieure à 20 µg/minute ou 20 mg/litre ou 30 mg/24 heures à plusieurs reprises et en l'absence d'infection urinaire, d'hématurie ou d'autre pathologie rénale ;
 - neuropathie diabétique rare à l'adolescence.
- Macroangiopathies diabétiques :
 - risque de constitution d'une athérosclérose ;
 - facteur de risque d'accidents vasculaires précoces, d'autant plus que coexistent d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire (tabac, obésité, sédentarité, hypertension artérielle, hyperlipidémie) ;
 - les accidents vasculaires sont très rares à l'adolescence.
- Le risque de pied diabétique est quasi-inexistant à l'adolescence.

Autres complications

- Sensibilité aux infections, en particulier bactériennes et mycosiques.
- Parodontolyse possible.
- Fréquence des troubles du comportement alimentaire chez l'adolescent diabétique, parfois induits par les régimes mis en place à visée glycémique ou pondérale, à dépister.

Optimiser le traitement

Objectifs du traitement

- Hémoglobine glyquée (HbA1C) inférieure à 6,5-7 %.
- Glycémie à jeun inférieure à 1,2 g/L.
- Normalisation du poids.

Règles hygiéno-diététiques en premier lieu

- Régime alimentaire adapté :
 - maintenir l'apport en glucides à 50 et 55 % de la ration en privilégiant les glucides à index glycémique faible ;
 - réduire les apports lipidiques à 30 à 35 % de la ration (1/3 mono-insaturés, 1/3 polyinsaturés, 1/3 saturés).

- Activité physique régulière.
- Diminution voire normalisation de l'indice de masse corporelle (*cf.* chapitre *Obésité*).
- Lutte contre les autres facteurs de risque cardio-vasculaires, chez l'adolescent en particulier le tabac et la sédentarité.

Traitement médicamenteux

Insulinothérapie

- Une insulinothérapie transitoire est souvent nécessaire chez l'adolescent au début de la prise en charge.
- Une insulinothérapie transitoire peut également être nécessaire lors d'une décompensation aiguë à l'occasion d'un stress, d'une infection intercurrente, d'une chirurgie, d'un traumatisme, etc.
- Le diabète de type 2 devient rarement insulinorequérant à l'adolescence. Si c'est le cas, il faudra évoquer une autre étiologie (type 1 lent en particulier).

Antidiabétiques oraux

- Ils seront proposés en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques.
- Biguanides : metformine :
 - c'est le traitement de première intention chez l'adolescent ;
 - les effets secondaires sont essentiellement digestifs (douleurs abdominales, diarrhées) et sont diminués si les prises ont lieu au cours des repas ;
 - doses à adapter selon les cas : 500 à 2 000 mg/j, en augmentant les doses de façon très progressive par paliers de plusieurs semaines.
- Sulfonylurées et insulinosécréteurs :
 - ils seront associés ou substitués aux biguanides en cas d'inefficacité de la metformine ;
 - leur principale complication est l'hypoglycémie qu'il faudra prévenir ;
 - doses à adapter selon les cas et selon la molécule utilisée, en débutant par la dose minimale efficace qui sera augmentée progressivement si besoin.

Proposer un suivi médical

Suivi clinique

- Évaluation des autres facteurs de risque cardio-vasculaire : poids, tension artérielle, tabagisme, activité physique.
- Examen cardio-vasculaire.
- Examen neurologique à la recherche de signes évocateurs de neuropathie (rare chez l'adolescent).

Suivi biologique

Recommandations de la HAS (2007) :

- HbA1C : suivi systématique 4 fois par an.
- Glycémie veineuse à jeun (contrôle de l'autosurveillance glycémique chez les patients concernés) 1 fois par an.
- Bilan lipidique 1 fois par an.
- Microalbuminurie 1 fois par an.
- Créatininémie à jeun et calcul de la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft) 1 fois par an.
- TSH, en présence de signes cliniques.
- Bilan ophtalmologique 1 fois par an.
- Examen bucco-dentaire 1 fois par an.

Favoriser le vécu au quotidien de la pathologie

- Adapter le régime alimentaire et l'activité physique aux possibilités et au quotidien de l'adolescent.
- S'assurer de la tolérance et de la compliance des traitements le cas échéant.
- Proposer un suivi psychologique : vécu de la maladie, complexes liés à l'obésité (*cf.* chapitre *Obésité*).

Préparer l'avenir

- Informer sur les complications.
- Orienter la jeune fille vers un gynécologue pour la prescription d'un traitement œstroprogestatif adapté à la pathologie et pour évoquer les risques à l'occasion d'une grossesse (*cf.* chapitre *Contraception de l'adolescente* dans le tome 3 « *Endocrinologie de l'adolescent - Pathologies pubertaires* »).
- Évoquer les risques de la grossesse en cas de diabète :
 - pour la mère : aggravation des complications micro-angiopathiques, hypertension artérielle gravidique ;
 - pour le fœtus : risque malformatifs (cardiaques et neurologique en particulier), mort fœtale *in utero*, macrosomie fœtale, retard de la maturation pulmonaire, hypoxie tissulaire, hypertrophie du septum interventriculaire ;
 - pendant l'accouchement : complications de l'accouchement liées à la macrosomie fœtale (dystocie des épaules), hypoglycémie néonatale, détresse respiratoire néonatale.

Diabète de type 2 de l'adolescent : les enjeux de la transition**Comprendre et expliquer à l'adolescent sa pathologie**

- Secondaire à une obésité morbide et ancienne.
- Les complications cardio-vasculaires sont précoces, asymptomatiques et souvent présentes au diagnostic.

Savoir évoquer le diagnostic

- Le plus souvent asymptomatique ou pauci-symptomatique, le diagnostic sera posé sur le dosage de la glycémie.
- Chez l'adolescent, une acidocétose inaugurale est possible (1/3 des cas).

Expliquer et prévenir les complications

- Faire un état des lieux des complications.
- Complications aiguës : acidocétose secondaire à un stress physique ou physiologique.
- Complications chroniques cardio-vasculaires micro- et macro-angiopathiques présentes dès le diagnostic et à dépister de façon précise.

Connaître et insister sur l'importance du traitement

- En premier lieu, normalisation de l'indice de masse corporelle.
- Activité physique régulière, régime alimentaire équilibré.
- Lutte contre les autres facteurs de risque cardiovasculaires.
- Dans certains cas, traitement médicamenteux associé.

Préparer l'avenir

- Avec la jeune fille, proposer une contraception adaptée.
- Accompagner et optimiser le passage entre l'équipe pédiatrique et l'équipe d'endocrinologues adultes.

Obésité

Problématiques posées

- Fréquence en augmentation dans toutes les classes d'âge
- Complications cardio-vasculaires
- Pathologie en grande partie liée aux habitudes et mode de vie
- Garder à l'esprit la possibilité d'obésités secondaires

Éléments clefs de la prise en charge

- Des programmes de prévention efficaces
- Une prise en charge précoce, intensive, bien suivie et prolongée dans le temps
- Une sensibilisation de l'entourage, une modification du mode de vie

Avoir quelques notions sur l'obésité en général

Définitions

Indice de masse corporelle

- La corpulence d'un individu est évaluée par l'indice de masse corporelle (IMC ou *Body Mass Index*, BMI) calculé en divisant le poids (en kg) par la taille au carré (en mètres).
- L'IMC est un indicateur mais il donne une indication approximative car il ne correspond pas au même degré d'adiposité d'un individu à l'autre.

Définition de l'obésité

- Chez l'enfant et l'adolescent en cours de croissance, on parle d'obésité lorsque l'IMC est supérieur aux normes des courbes de corpulence en fonction du sexe et de l'âge :
 - obésité de degré 1 (surpoids) : IMC situé dans la zone comprise entre la courbe rejoignant l'IMC de 25 à 18 ans (proche du 97^e percentile) et la courbe rejoignant l'IMC de 30 à 18 ans ;
 - obésité de degré 2 (obésité) : IMC situé au-dessus de la courbe rejoignant l'IMC de 30 à 18 ans.
- Chez l'adolescent en fin de croissance et l'adulte :
 - surpoids : IMC entre 25 et 29,9 kg/m² ;
 - obésité modérée ou commune : IMC entre 30 et 34,9 kg/m² ;
 - obésité sévère : IMC entre 35 et 39,9 kg/m² ;
 - obésité morbide : IMC supérieur à 40 kg/m² ;

Obésité androïde, obésité gynoïde

- Obésité androïde : répartition abdominale des graisses :
 - chez l'adolescent et l'adulte, l'obésité androïde est définie par un rapport taille/hanche supérieur à 0,85 chez la femme et supérieur à 1 chez l'homme ;

- d'après le National Cholesterol Education Program (NCEP), on parle d'obésité abdominale (ou androïde) lorsque le tour de taille dépasse 88 cm chez la femme adulte et 102 cm chez l'homme adulte ;
- elle est plus fréquente chez les hommes ;
- l'obésité androïde associée à un risque accru de syndrome métabolique (diabète de type 2, hypertension artérielle, hyperlipidémie, risque cardiovasculaire).
- Obésité gynoïde : répartition des graisses sur les hanches et les cuisses :
 - chez l'adolescent et l'adulte, l'obésité gynoïde est définie par un rapport taille/hanche inférieur à 0,85 chez la femme et inférieur à 1 chez l'homme ;
 - l'obésité gynoïde est plus fréquente chez les femmes ;
 - ce type d'obésité se complique rarement de diabète ou maladies cardiovasculaires, mais plutôt de complications ostéo-articulaires ou respiratoires.

Épidémiologie

- D'après l'Organisation mondiale pour la Santé, à l'échelle mondiale :
 - le nombre de cas d'obésité a doublé depuis 1980 ;
 - 65 % de la population mondiale habite dans des pays où le surpoids et l'obésité tuent plus de personnes que l'insuffisance pondérale ;
 - en 2008, le surpoids concernait 1,5 milliard de personnes de 20 ans et plus ;
 - en 2010, le surpoids concernait 1 enfant sur 10 soit près de 43 millions d'enfants de moins de 5 ans.
- En France :
 - le surpoids concerne environ 30 % de la population adulte et 20 % des enfants ;
 - l'obésité touche environ 10 % des adultes et 12 % des enfants ;
 - sur le plan régional, il y existe une répartition inégale sur le territoire français : les campagnes sont plus affectées que les villes, la prévalence dans le pourtour méditerranéen augmente de façon importante, la Corse est la région la plus touchée avec 24 % d'obèses.

Évoquer les étiologies possibles

Obésités communes (90 à 95 % des cas)

- Elles sont d'origine alimentaire, à hérédité polygénique (interaction entre des gènes de susceptibilité et un environnement à risque).
- Facteurs de risque :
 - macrosomie fœtale, retard de croissance intra-utérin ;
 - alimentation riche, à haute teneur en graisses, rations alimentaires excessives, comportements alimentaires inadaptés ;

- habitudes familiales et sociales, contexte culturel ;
- obésité familiale (association d'une transmission génétique et d'une transmission des habitudes de vie familiale) ;
- inactivité physique, sédentarité ;
- niveau socio-économique bas ;
- absence d'implication affective ou éducative parentale dans l'enfance ;
- facteurs psychologiques et sociaux : dépression, isolement, anxiété, choc affectif ;
- rebond d'adiposité précoce, surpoids dans l'enfance.

Obésités endocriniennes (< 5 % des cas)

- Éléments évocateurs :
 - prise de poids récente ;
 - cassure de la vitesse de croissance chez l'adolescent en cours de croissance ;
 - signes cliniques évocateurs selon l'étiologie évoquée.
- Étiologies à évoquer :
 - hypothyroïdie** ;
 - hypercorticisme, syndrome de Cushing** ;
 - déficit en hormone de croissance* ;
 - hyperandrogénie*** ;
 - obésité hypothalamique (avec un tableau de déficit hypophysaire complet)*.

Obésités génétiques (< 5 % des cas)

- Syndromiques :
 - éléments évocateurs : obésité précoce, hypotonie néonatale, retard psychomoteur, retard statural, éléments dysmorphiques, troubles du comportement, hypogonadisme, déficit en hormone de croissance, insuffisance antéhypophysaire ;
 - étiologies : syndrome de Prader-Willi*, pseudo-hypoparathyroïdie**, syndrome de Bardet-Biedl, X fragile.
- Monogéniques et oligogéniques :
 - éléments évocateurs : obésités très sévères débutant dès l'enfance ;
 - mutation des gènes de la leptine, des gènes régulateurs de l'appétit, du métabolisme énergétique ;
 - familiales, rares et toutes récessives.

* Étiologies détaillées dans ce tome.

** Étiologies détaillées dans le tome 2 « Orientations diagnostiques - les spécificités de l'adolescence ».

*** Étiologies détaillées dans le tome 3 « Orientations diagnostiques - Pathologies pubertaires ».

Dépister et prévenir les complications

Morbidité et mortalité

- Diminution de l'espérance de vie, d'autant plus importante que l'obésité est sévère et survient plus tôt dans la vie : chez l'adolescent et l'adulte, un IMC supérieur à 30 kg/m² est associé à une mortalité 2 fois plus importante que celle observée pour un IMC inférieur à 25 kg/m².
- Le syndrome métabolique et ses complications cardio-vasculaires sont la première cause de morbi-mortalité chez le sujet obèse.

Syndrome métabolique et risque cardio-vasculaire

- Insulinorésistance, intolérance au glucose, diabète de type 2 (*cf. chapitre Diabète de type 2*).
- Dyslipidémie (hypertriglycémie, hypercholestérolémie).
- Hypertension artérielle (risque multiplié par 3).
- Hyperuricémie.
- Les obésités installées précocement, dès l'enfance, sont à plus hauts risques cardiovasculaires.

Conséquences endocriniennes

- Chez l'enfant, accélération de la croissance staturale avec une taille définitive normale.
- Chez la fille :
 - puberté avancée ;
 - troubles des règles (spanioménorrhée ou aménorrhée) ;
 - syndrome des ovaires polykystiques (*cf. tome 3 Endocrinologie de l'adolescent - Pathologies pubertaires*).
- Chez le garçon :
 - pseudo-micropénis (verge enfouie dans la masse graisseuse) ;
 - adipo-gynécomastie (accumulation de graisse au niveau de la région mammaire simulant le développement de la glande mammaire) ;
 - retard pubertaire.

Autres complications

- Complications respiratoires : syndrome restrictif, asthme, apnées du sommeil.
- Complications digestives : stéatose hépatique (NASH syndrome).
- Complications orthopédiques : lombalgies, pieds plats, genu valgum, épiphysiolyse de la tête fémorale, arthrose.

- Chez l'adulte :
 - troubles de la fertilité ;
 - majoration du risque de cancer (prostate et côlon chez l'homme, utérus, seins, ovaires chez la femme, voies biliaires chez les individus des deux sexes).

Connaître la conduite à tenir

Diagnostic clinique

Interrogatoire

- Histoire de l'obésité : courbe d'IMC, ancienneté et importance de l'obésité. Situer sur la courbe d'IMC certains événements de la vie de l'adolescent qui peuvent coïncider avec une aggravation de la surcharge pondérale.
- Évaluation du développement psychomoteur : âge de la marche, scolarité, etc.
- Hygiène de vie : habitudes nutritionnelles, activité physique.
- Contexte socio-économique et psychoaffectif.
- Prise de médicaments favorisant l'obésité (corticoïdes, valproate).

Ce qui doit alerter

- La présence d'éléments évocateurs d'obésité non commune :
 - petite taille, croissance moins importante que ne le laisserait espérer la prise de poids : les obésités pathologiques s'accompagnent d'un ralentissement de la croissance staturale, alors que celle-ci est volontiers accélérée en cas d'obésité commune ;
 - signes en faveur d'une pathologie endocrinienne : prise de poids très récente, goitre, « buffalow neck », hypertension artérielle, obésité androïde, vergetures pourpres, signes d'hyperandrogénie ;
 - signes en faveur d'une obésité génétique : éléments dysmorphiques, hypotonie, retard psychomoteur, association avec un hypogonadisme ou des signes d'atteinte hypophysaire.
- La présence d'éléments évocateurs d'obésité compliquée :
 - acanthosis nigricans par hyperinsulinisme ;
 - association à des facteurs de risque (antécédents familiaux, tabagisme, traitement œstroprogestatifs, hypertension artérielle, hyperlipidémie) ;
 - troubles de la statique vertébrale, genu valgum, douleur de la hanche, pieds plats ;
 - hépatomégalie ;
 - notion de troubles du sommeil, de ronflements nocturnes, d'apnées du sommeil, de dyspnée d'effort.

Bilan paraclinique

Aucun bilan en l'absence d'argument clinique

- Absence d'argument en faveur d'une pathologie endocrinienne.
- Absence d'argument en faveur d'une obésité syndromique.
- Absence d'argument en faveur d'une obésité compliquée.

Bilan paraclinique orienté en fonction de la clinique

- Bilan de complications : HbA1C, bilan lipidique, bilan hépatique, glycémie et insulinémie à jeun, hyperglycémie provoquée par voie orale si besoin.
- Bilan endocrinien en cas de doute sur une pathologie endocrinienne : cortisolurie des 24 heures, bilan thyroïdien, dosage des androgènes.
- Bilan génétique en cas de doute sur une pathologie génétique : caryotype, biologie moléculaire.

Proposer une prise en charge thérapeutique

Principes

- C'est une prise en charge de longue haleine.
- Le traitement proposé sera réaliste, adapté aux possibilités réelles de l'adolescent et à son degré de motivation.
- Une modification complète du mode de vie de toute la famille est souvent nécessaire.
- Dans l'idéal, proposer une prise en charge multidisciplinaire (médecin, diététicienne, éducateur sportif, psychologue) et s'aider des centres de référence, des réseaux de prise en charge.
- Proposer un objectif pondéral atteignable.
- Une stabilisation prolongée de la prise de poids peut suffire en période de croissance.

Diététique

- Remettre en place une alimentation équilibrée, modifier progressivement mais durablement les habitudes alimentaires.
- Les apports énergétiques seront adaptés au sexe et à l'âge.
- S'assurer que les quantités ne sont pas excessives et que l'adolescent sait respecter sa satiété.
- Dans les cas d'obésité importante à l'adolescence, une restriction énergétique est souvent nécessaire, sous surveillance médicale (éviter les carences) :
 - régime modérément hypocalorique ;
 - apports lipidiques limités à 30 % des calories.

Activité sportive

- Lutte contre la sédentarité par des habitudes de vie simple (prendre les escaliers, diminuer le temps passé devant un écran, se déplacer à pied...).
- Augmentation de l'activité physique qui sera régulière, ludique et adaptée à l'adolescent.
- L'activité sportive doit être modérée au départ, régulière, progressive et soutenue, pour atteindre dans l'idéal l'équivalent d'une heure par jour.
- L'activité physique a une efficacité modérée sur la perte de poids, elle est néanmoins indispensable pour la prévention du risque cardiovasculaire.

Traitement des complications

- La réduction de la surcharge pondérale est un élément essentiel du traitement des complications.
- L'insulinorésistance et l'intolérance au glucose nécessitent un suivi et un traitement adapté (cf. chapitre *Diabète de type 2*).
- Les complications respiratoires imposent une prise en charge active : traitement de l'asthme, mise en place d'une pression positive continue nasale nocturne dans les formes sévères d'apnées du sommeil.
- La stéatose hépatique ne nécessite aucune prise en charge spécifique.
- Les complications orthopédiques doivent être prises en charge sur le plan orthopédique.

Traitements médicamenteux chez l'adolescent en fin de croissance et le jeune adulte (Vidal 2011)

Indications

- Chez l'adolescent en fin de croissance : IMC supérieur à 30 kg/m² ou IMC supérieur à 27 kg/m² avec des complications cliniques du surpoids.
- Avant 18 ans, aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité et les études ne permettent pas d'assurer leur innocuité.
- Le traitement médicamenteux sera débuté uniquement après avoir démontré l'inefficacité d'un régime alimentaire adapté et bien suivi et d'une activité physique régulière et suffisante.

Orlistat

- Blocage de la réabsorption des graisses ingérées dans les aliments.
- Posologie : 1 gélule 3 fois par jour.
- Une des formes d'Orlistat est disponible en vente libre dans les pharmacies.
- Contre-indications : âge inférieur à 18 ans, syndrome de malabsorption, cholestase, traitement par ciclosporine ou anticoagulant oral.

- Arrêt du traitement en l'absence de perte de poids après 12 semaines de traitement.
- Effets indésirables essentiellement digestifs : diarrhées, ballonnement abdominaux, flatulences, etc.

D'autres traitements auparavant utilisés dans la prise en charge de l'obésité ont été retirés du marché en raison de la gravité de leurs effets secondaires.

Traitement chirurgical chez l'adolescent en fin de croissance et le jeune adulte : la chirurgie bariatrique (Recommandations de la HAS - janvier 2009)

Indications

- Dans les cas d'obésités morbides et/ou compliquées.
- Après échec des règles hygiéno-diététiques bien conduites.
- Par une équipe spécialisée multidisciplinaire et sous surveillance médicale stricte.

Indications de la HAS chez l'adulte

- Patients avec un IMC supérieur ou égal à 40 kg/m² ou avec un IMC supérieur ou égal à 35 kg/m² associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (notamment hypertension artérielle, syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil et autres troubles respiratoires sévères, désordres métaboliques sévères, en particulier diabète de type 2, maladies ostéo-articulaires invalidantes, stéatohépatite non alcoolique).
- En deuxième intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6 à 12 mois.
- En l'absence de perte de poids suffisante ou en l'absence de maintien de la perte de poids.
- Patients bien informés au préalable, ayant bénéficié d'une évaluation et d'une prise en charge préopératoires pluridisciplinaires.
- Patients ayant compris et accepté la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme.
- Risque opératoire acceptable.

Techniques opératoires

- Techniques de restriction gastrique : anneau gastrique, gastrectomie longitudinale, gastroplastie verticale calibrée de moins en moins pratiquée.
- Techniques comportant une malabsorption intestinale : dérivation bilio-pancréatique ou by-pass gastrique.
- Le rapport bénéfice/risque des différentes techniques ne permet pas d'affirmer la supériorité d'une technique par rapport à une autre.

Avant l'intervention (Recommandations HAS 2009)

- « L'évaluation médico-chirurgicale préopératoire comporte notamment :
 - un bilan et une prise en charge des comorbidités (cardio-vasculaires, métaboliques, respiratoires) ;

- une évaluation du comportement alimentaire et la prise en charge d'un éventuel trouble du comportement alimentaire ;
- un bilan nutritionnel et vitaminique (dosages d'albumine, hémoglobine, ferritine et coefficient de saturation en fer de la transferrine, calcémie, vitamine D, vitamines B1, B9, B12) et une correction des déficits éventuels, une évaluation des capacités de mastication ;
- une endoscopie œsogastroduodénale et la recherche d'*Helicobacter pylori*.
- La mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique aux plans diététique et de l'activité physique est recommandée dès la période préopératoire.
- L'évaluation psychologique et psychiatrique est recommandée pour tous les patients candidats à la chirurgie bariatrique. »

Après l'intervention (Recommandations HAS 2009)

« Le suivi et la prise en charge du patient après l'intervention doivent être assurés la vie durant, l'obésité étant une maladie chronique et en raison du risque de complications tardives (chirurgicales ou nutritionnelles dont certaines peuvent conduire à des atteintes neurologiques graves).

- Fréquence des consultations : au moins 4 fois la première année, 1 ou 2 fois par an après.
- Le suivi médico-chirurgical doit mettre l'accent sur :
 - la prévention et la recherche de carence vitaminique ou nutritionnelle : recherche de signes cliniques (notamment signes neurologiques) et biologiques de dénutrition ou de carence vitaminique, supplémentation systématique après chirurgie malabsorptive (multivitamines, calcium, vitamine D, fer et vitamine B12) ;
 - la recherche de complications ou de dysfonctionnement du montage chirurgical.
- Les traitements doivent être adaptés :
 - traitement des comorbidités (cardio-vasculaires, métaboliques, respiratoires...) ;
 - traitements en cours pouvant faire l'objet d'une malabsorption après chirurgie malabsorptive (par exemple anti-vitamines K, hormones thyroïdiennes, antiépileptiques).
- Le suivi éducatif établi en préopératoire au plan diététique et de l'activité physique est poursuivi.
- Le suivi au plan psychologique et psychiatrique est recommandé pour les patients qui présentaient des troubles du comportement alimentaire ou des pathologies psychiatriques en préopératoire ; il est proposé au cas par cas pour les autres patients.
- Le recours à la chirurgie réparatrice est possible après stabilisation de la perte de poids, 12 à 18 mois après chirurgie bariatrique, en l'absence de dénutrition. »

Mettre en place un suivi psychologique

- Conséquences psychosociales : souffrance liée au surpoids, isolement, dépression, altération de la qualité de vie, discrimination, altération de l'image et de l'estime de soi, conséquences néfastes des régimes restrictifs.
- Outils : thérapie personnelle, thérapie familiale, thérapie comportementale. Proposer une thérapie brève, adaptée à la situation personnelle et familiale de l'adolescent.

Obésité de l'adolescent : les enjeux de la transition

Connaitre et expliquer le type d'obésité en cause

- Distinguer les différents stades d'obésité et situer l'adolescent dans cette échelle.
- Évaluer le type d'obésité (androïde, gynoïde).

Préciser les étiologies de l'obésité

- Obésité commune, endocrinienne ou génétique.
- Situer l'adolescent, lui expliquer les facteurs de risque qu'il a présentés, reprendre son parcours, son évolution pondérale.
- Proposer selon les cas un bilan paraclinique à visée étiologique.

Détailler, dépister, prendre en charge et prévenir les complications

- Augmentation de la morbi-mortalité.
- Complications cardio-vasculaires au premier plan.
- Complications endocriniennes, pubertaires en particulier.
- Complications orthopédiques, respiratoires, hépatiques.
- Proposer selon les cas un bilan paraclinique.

Proposer une prise en charge adaptée

- Rééquilibration du régime alimentaire, avec respect de la satiété.
- Activité physique régulière adaptée et soutenue.
- Prise en charge psychologique.
- Traitement médicamenteux et chirurgical à réserver au jeune adulte.

Parler d'avenir

- Mettre en garde l'adolescent sur le risque d'obésité à l'âge adulte et la nécessité d'un suivi prolongé y compris à l'âge adulte.
- Préciser les risques encourus en cas de persistance de l'obésité (complications).
- L'ensemble des personnels médicaux et paramédicaux devront participer à la transition pédiatrie-adulte (médecin généraliste, médecin spécialiste, diététicien...).
- Le médecin généraliste de famille sera en première ligne dans le suivi de l'adolescent et la transition vers les équipes spécialisées.

Hyperlipidémie familiale

Problématiques posées

- Difficultés à établir un diagnostic pendant l'enfance et l'adolescence (normes mal connues)
- Importance de protéger le capital cardio-vasculaire

Éléments clefs de la prise en charge

- Prise en charge diététique adaptée
- Activité physique régulière

Connaître les étiologies

Aspects génétiques

- Maladie génétique autosomique dominante : présence à l'état hétérozygote d'une mutation sur les gènes codant pour le récepteur des LDL ou pour l'apolipoprotéine B, à l'origine d'un défaut de clairance des LDL.
- Les formes homozygotes sont très rares (1/1 million dans la population générale). Dans ce cas :
 - l'hypercholestérolémie est majeure (en moyenne 4 fois la normale), décelable dès la naissance ;
 - elle est associée à des dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes) ;
 - les complications coronariennes sont sévères et souvent infantiles, déterminant le pronostic vital avec une espérance de vie souvent inférieure à 40 ans.
- Les formes hétérozygotes sont les plus fréquentes. Ce sont ces formes que nous aborderons dans ce chapitre.

Étiologies de l'hypercholestérolémie familiale primitive

- Hypercholestérolémie polygénique (1 à 2 % de la population générale).
- Mutation du récepteur LDL (1/500 hétérozygotes, c'est la plus fréquente des maladies monogéniques dans les pays développés).
- Mutation de l'apolipoprotéine B100 (1/1 200 hétérozygotes).

Diagnostic différentiel

Il faudra systématiquement éliminer une hypercholestérolémie secondaire de principe devant tout bilan lipidique perturbé :

- Obésité.
- Diabète.

- Insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique.
- Hypothyroïdie.
- Cholestase, hépatite, pancréatite.
- Hyperlipidémie d'origine médicamenteuse (traitements antiépileptiques, corticoïdes).
- Infection à VIH.
- Transplantation d'organes.

Savoir établir un diagnostic

Diagnostic clinique

- L'hyperlipidémie est cliniquement asymptomatique dans la très grande majorité des cas.
- En pratique, le diagnostic est le plus souvent posé à l'adolescence voire à l'âge adulte à l'occasion d'un bilan biologique.
- La présence de xanthomes cutanés ou tendineux est très rare chez l'adolescent, leur présence signe une hypercholestérolémie familiale sévère homozygote.

Bilan biologique

Dépistage des hyperlipidémies familiales dans l'enfance : les recommandations actuelles

- Dans l'état actuel des connaissances, il est conseillé de ne proposer un dépistage qu'à partir de l'âge de 3-4 ans, les dosages avant cet âge n'ayant pas de valeur prédictive.
- Les nouvelles recommandations proposent de doser le cholestérol chez les enfants de plus de 4 ans (dans l'idéal entre 4 et 9 ans) lorsqu'il existe des antécédents familiaux tels que :
 - accidents cardiovasculaires prématurés (avant 55 ans chez les hommes et avant 60 ans chez les femmes) à type d'insuffisance coronarienne, ou d'accident vasculaire cérébral ;
 - et/ou hypercholestérolémie supérieure à 240 mg/dL chez un des parents.
- Certaines équipes proposent d'élargir ce dépistage à tous les enfants âgés de 4 à 9 ans.

Bilan à visée diagnostique

- Bilan lipidique à jeun.

Normes du bilan lipidique chez l'adolescent, à adapter en fonction des laboratoires.

Valeurs	Taux souhaitable	Taux pathologiques
Cholestérol total	Inférieur à 200 mg/dL ou 2 g/L	Supérieur à 240 mg/dL ou 2,4 g/L
LDL cholestérol	Inférieur à 160 mg/dL ou 1,6 g/L	Supérieur à 180 mg/dL ou 1,8 g/L
HDL cholestérol	Supérieur à 50 mg/dL ou 0,5 g/L	Inférieur à 40 mg/dL ou 0,4 g/L
Triglycérides après 10 ans	Inférieur à 150 mg/dL ou 1,5 g/L	Supérieur à 160 mg/dL ou 1,6 g/L

Résultats du bilan lipidique en fonction du type d'hyperlipidémie, par ordre de fréquence dans la population générale.

Type	CT*	HDL	LDL	TG*	Caractéristiques
IIa Hypercholestérolémie essentielle	↑	N	↑	N	Mutation du récepteur au LDL Athérogénicité élevée, proportionnelle à la cholestérolémie
IIb Hypercholestérolémie mixte	↑	↓	↑	↑	Hyperlipidémie familiale combinée ou association type IIa et type IV Athérogénicité élevée
IV Hypertriglycéridémie endogène	N ou ↑	↓	N ou ↑	↑	Importance des facteurs environnementaux (alimentation, obésité) Athérogénicité faible
III Dysbétalipoprotéïnémie	↑	variable	variable	↑	Pure ou associée à un type IIb ou IV Athérogénicité très élevée
I Hyperchylomicronémie	N	N ou ↓	N	↑	Exceptionnelle Athérogénicité nulle, risque de pancréatite aiguë

*CT : cholestérol total - TG : triglycérides.

- Prévoir un bilan en cas de doute sur une hypercholestérolémie secondaire :
 - bilan rénal : urée, créatinine, clairance de la créatinine urinaire, protéinurie ;
 - bilan thyroïdien : TSH, T3, T4 ;
 - bilan hépatique : TGO, TGP, gamma GT, phosphatases alcalines ;
 - bilan pancréatique : amylase, lipase.

Bilan étiologique : quand proposer un bilan génétique ?

- En cas d'hypercholestérolémie sévère (LDL supérieur à 2,20 g/L).
Et s'il existe un contexte familial (au moins deux apparentés présentant une hypercholestérolémie avérée).
- La présence de xanthomes précoces est évocatrice d'hypercholestérolémie familiale homozygote et devra faire discuter une analyse génétique.

- Si une mutation a déjà été identifiée chez un membre de la famille, proposer la recherche de la mutation chez tout apparenté du premier degré présentant une élévation du LDL-cholestérol.

Garder à l'esprit les complications futures

- Les complications sont tardives, très rarement présentes à l'adolescence (sauf dans les rares cas d'hyperlipidémie familiale homozygote).
- Risques d'une hyperlipidémie prolongée : constitution de lésions d'athérosclérose avec obstruction artérielles et risque d'accidents vasculaires.
- À l'âge adulte :
 - complications cardiovasculaires type angine de poitrine, infarctus du myocarde, artérite des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral ;
 - une stéatose hépatique est possible en cas d'hypertriglycéridémie.
- Prévention :
 - normalisation du bilan lipidique ;
 - lutte contre les autres facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, obésité, sédentarité, hypertension artérielle, diabète, etc.).

Proposer une prise en charge et un traitement adaptés

Hygiène de vie

C'est le traitement de première intention.

- Équilibre alimentaire :
 - maintien d'apports caloriques adaptés à l'âge et au sexe ;
 - normalisation de l'apport lipidique (30 à 35 % des apports caloriques quotidiens) ;
 - réduction de la consommation de graisses saturées (moins de 7 à 10 % de l'apport énergétique) et de produits riches en cholestérol ;
 - augmentation de la consommation de graisses mono- et poly-insaturées et des aliments riches en fibres ;
 - aliments de choix : légumes, fruits, sucres lents, fibres, poisson gras, graisses végétales.
- Activité physique régulière : privilégier une activité physique d'endurance.
- Lutte contre les facteurs de risques cardiovasculaires associés : surpoids, tabagisme, diabète, hypertension artérielle, sédentarité.

Traitement médicamenteux

Il sera mis en place après 6 mois à 1 an de régime diététique bien conduit, si le LDL-cholestérol reste élevé, c'est-à-dire supérieur à 1,9 g/L dans les recommandations actuelles.

Statines

- C'est le traitement de référence des hyperlipidémies familiales.
- Elles pourront être débutées à partir de l'âge de 8 à 10 ans, rarement plus tôt dans les formes homozygotes.
- Traitement à prendre en une prise, de préférence de soir.
- Effets secondaires :
 - fréquents à surveiller : myalgies, élévation des transaminases ;
 - plus rares : troubles du transit, troubles digestifs, céphalées, vertiges.
- Surveillance biologique après 3 mois de traitement puis 2 fois par an :
 - bilan lipidique ;
 - recherche d'effets secondaires : dosage des CPK, bilan hépatique.
- Penser à associer une contraception chez l'adolescente en privilégiant les progestatifs compte tenu du contexte d'hyperlipidémie familiale.

Molécule	Dose	Indications
Atorvastatine	Dose initiale 10 mg/j en 1 prise Adaptation secondaire 10 à 20 mg/j	Indiquée à partir de 10 ans
Fluvastatine	Dose initiale 20 mg/j en 1 prise Adaptation secondaire 20 à 40 mg/j	Indiquée à partir de 15 à 18 ans selon les laboratoires
Pravastatine	10 à 20 mg une fois par jour entre 8 et 13 ans 10 à 40 mg par jour entre 14 et 18 ans	Indiquée à partir de 8 ans
Rosuvastatine	Dose initiale 5 mg/j en 1 prise Adaptation secondaire 5 à 20 mg/j	Indiquée après 10 ans, chez les garçons au stade II ou plus de Tanner, et filles au moins 1 an après l'apparition des règles
Simvastatine	Dose initiale 10 mg/j en 1 prise Adaptation secondaire 10 à 40 mg/j	Indiquée après 10 ans, chez les garçons au stade de Tanner II ou plus, et filles au moins 1 an après l'apparition des règles

Colestyramine

- À proposer en cas de contre-indication aux statines, ou en association avec les statines dans les formes graves.
- Indiquée à partir de 4 à 5 ans.
- Doses : 4 g/kg/j en 2 prises (1 sachet = 4 g).
- Effets secondaires : constipation, diminution de l'absorption des vitamines liposolubles, agueusie, nausées, ballonnements, élévation des triglycérides.
- Associer une supplémentation en vitamine D.
- Surveillance biologique :
 - bilan lipidique après 3 mois de traitement puis tous les 6 mois ;
 - recherche d'effets secondaires : dosage des vitamines liposolubles, folates, triglycérides.

Fibrates

- À proposer en cas de contre-indication aux statines, ou en association avec les statines dans les formes graves.
- Contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Effets secondaires :
 - à surveiller : atteinte musculaire, élévation des transaminases, insuffisance rénale ;
 - autres effets à signaler : troubles digestifs.
- Surveillance biologique à 3 mois de traitement puis 2 fois par an :
 - bilan lipidique ;
 - recherche de complications : bilan hépatique, bilan rénal, CPK.

Molécule	Posologie	Âge limite
Ciprofibrate	100 mg par jour	À partir de 15 ans
Fenofibrate	1 gélule à 67 mg par jour à adapter secondairement sans dépasser 1 gélule par 20 kg de poids et par jour	À partir de 10 ans

Hyperlipidémie familiale de l'adolescent : les enjeux de la transition

Connaitre et expliquer les étiologies

- Pathologie autosomique dominante par mutation des gènes de la régulation du cholestérol.
- Formes hétérozygotes fréquentes, formes homozygotes rares et graves.
- Éliminer au moindre doute une hypercholestérolémie secondaire.

Savoir établir un diagnostic

- Bilan lipidique à jeun.
- À proposer chez l'adolescent en cas d'antécédents familiaux d'hyperlipidémie ou d'accidents cardio-vasculaires précoces.

Proposer une prise en charge adaptée

- Régime alimentaire contrôlé en lipides.
- Activité physique régulière.
- Traitement médicamenteux en cas de persistance de valeurs élevées malgré un suivi strict des règles hygiéno-diététiques.

Détailler et prévenir les complications

- Complications cardio-vasculaires à l'âge adulte.
- Importance de la lutte contre les autres facteurs de risque cardio-vasculaires.

Parler d'avenir

- Sensibiliser l'adolescent sur les risques cardio-vasculaires à l'âge adulte.
- Proposer et accompagner un suivi avec le médecin généraliste ou un endocrinologue adulte.
- Si nécessaire, proposer une contraception chez l'adolescente en particulier en cas de traitement par statines, en privilégiant les progestatifs compte tenu de l'antécédent d'hyperlipidémie familiale.

PATHOLOGIES D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

Syndrome de Turner

Problématiques posées

- Retard de croissance et petite taille finale
- Insuffisance ovarienne, stérilité
- Complications liées aux autres malformations associées, en particulier malformations cardiaques

Éléments clefs de la prise en charge

- Diagnostic précoce
- Traitement substitutif par hormone de croissance et stéroïdes sexuels
- Suivi cardiologique régulier et prolongé

Comprendre la pathologie

- Le syndrome de Turner est lié à l'absence complète ou partielle d'un des 2 chromosomes X chez la fille :
 - dans la forme complète, le caryotype est 45X0 ;
 - dans les autres cas, il s'agit d'une mosaïque (45X0/46XX) et/ou d'une anomalie du chromosome X voire du chromosome Y (délétion, isochromosome, chromosome dicentrique).
- Le phénotype clinique est hétérogène selon le type d'atteinte génétique, et le diagnostic peut se faire à tout âge, de la naissance à l'âge adulte.
- Le syndrome de Turner touche 1/2 500 nouveau-nés de sexe féminin.

Savoir faire le diagnostic

Tableau clinique

Signes cliniques

- Visage et cou :
 - implantation basse des cheveux dite implantation « en trident », alopecie ;
 - yeux : ptosis, épicanthus, myopie, orientation anti-mongoloïde des fentes palpébrales, hypertélorisme ;
 - palais ogival, microrétrognathisme, anomalies dentaires ;
 - fente palatine, fente sous-muqueuse, lèvre bifide ;
 - oreilles implantées bas, malformation du pavillon, oreilles décollées ;
 - cou court, avec dans 25 % des cas un pterygium coli (replis cutanés bilatéraux tendus de la région mastoïdienne à la région acromiale).

- Squelette :
 - membres courts ;
 - cubitus valgus, genu valgum ;
 - thorax large, bombé (en bouclier), mamelons ombiliqués, écartement mamelonnaire ;
 - mains : ongles petits et convexes, brachymétacarpie du IV, grandes mains, doigts courts ;
 - déformation de Madelung (radius court et incurvé avec cubitus long, provoquant une subluxation postérieure de l'extrémité du cubitus et limitant la mobilité du poignet et du coude) ;
 - scoliose, cyphose.
- Peau :
 - nævi pigmentaires multiples ;
 - hyperélasticité cutanée et articulaire ;
 - propension aux cicatrices chéloïdes ;
 - vitiligo.

Caractéristiques chez l'enfant et l'adolescent

- Retard de croissance intra-utérin avec petite taille de naissance contrastant avec un poids de naissance et un périmètre crânien normal.
- Petite taille avec envergure augmentée, augmentation du rapport segment supérieur/segment inférieur.
- Hypogonadisme, impubérisme, retard pubertaire.

Bilan paraclinique

Bilan biologique

- Caryotype avec recherche du gène *SRY* (caryotype 45X0, mosaïque 45X0/46XX, anomalie de l'X, présence de matériel Y).
- Évaluation de la fonction gonadique à l'âge pubertaire, évocateur d'un hypogonadisme hypergonadotrope ou hypogonadisme périphérique :
 - taux d'estradiol bas ;
 - élévation des gonadotrophines (FSH et LH supérieures à 20 mUI/mL en base) ;
 - hormone antimüllérienne effondrée ;
 - test dynamique non indispensable : test au LHRH normal voire explosif (test détaillé en *Annexes*).
- Recherche de complications (*cf. supra*) :
 - bilan thyroïdien : TSH \pm T4L, anticorps antithyroïdiens (anti-TPO) ;
 - glycémie à jeun, HbA1C en cas de doute ;
 - bilan lipidique : cholestérol (total, HDL, LDL), triglycérides à jeun ;
 - bilan hépatique : ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL ;
 - bilan rénal en cas de malformations rénales ou d'hypertension artérielle ;
 - bilan auto-immun : anticorps antitransglutaminase (IgA).

Bilan radiologique

- Recherche de malformations associées : échographie rénale, échographie cardiaque.
- Échographie pelvienne : ovaires rudimentaires fibreux.
- Signes radiographiques de dysplasie épiphysaire :
 - radiographie du poignet : aspect « en casquette » de l'épiphyse radiale inférieure, quatrièmes métacarpiens (signe d'Archibald) et métatarsiens courts avec parfois une synbrachydactylie ;
 - vertèbres hypoplasiques, scoliose ;
 - ostéoporose.
- Réalisation d'un panoramique dentaire en cas de prognathisme ou de trouble de l'articulé dentaire.
- Ostéodensitométrie (DMO ajustée à taille de la patiente).
- Consultation ORL avec évaluation de l'audition par audiogramme.

Dépister les complications

Retard de croissance

Le retard de croissance

- Il est presque constant (95 % des cas).
- Il s'installe tôt dans l'enfance, dès l'âge de 2 ans, et s'aggrave à partir de 9 ans en raison de l'absence de pic pubertaire.
- Pronostic de taille : taille adulte spontanée environ 20 cm en dessous de la taille de la population féminine de même origine ethnique.
- Il existe des courbes de croissance spécifiques au syndrome de Turner.

Facteurs déterminant la croissance dans le syndrome de Turner

- Facteurs génétiques : ethnie, taille cible parentale, taille de la mère.
- Type d'anomalie génétique : forme complète 45X0 ou mosaïque.
- Existence d'un retard de croissance intra-utérin.
- Fonction thyroïdienne (fréquence de l'hypothyroïdie).
- Hypogonadisme avec absence de pic de croissance pubertaire.

Traitement par hormone de croissance

- Effets du traitement : les études réalisées montrent :
 - l'efficacité du traitement par hormone de croissance sur le pronostic de taille du syndrome de Turner ;
 - l'amélioration de la densité minérale osseuse.
- *Les indications et modalités sont décrites dans le paragraphe « Connaître le traitement ».*

Hypogonadisme hypergonadotrope

Caractéristiques

- Hypogonadisme secondaire à la dysgénésie gonadique responsable d'une apoptose folliculaire précoce.
- La puberté peut débuter spontanément dans 20 à 30 % des cas. Elle peut ensuite être incomplète.
- Les pubertés normales sont rares, et aboutissent fréquemment à une insuffisance ovarienne prématurée.

Diagnostic

- Clinique :
 - impubérisme, retard pubertaire ;
 - stagnation du développement des signes pubertaires en cours de puberté ;
 - aménorrhée primaire.
- Biologie :
 - taux d'estradiol bas ;
 - élévation des gonadotrophines (FSH et LH supérieures à 20 mUI/mL en base) ;
 - hormone antimüllérienne effondrée ;
 - test dynamique non indispensable : test au LHRH normal voire explosif.

Traitement

Traitement œstroprogestatif (*détaillé dans le paragraphe « Connaître le traitement »*).

Malformations cardiaques et atteintes du système cardio-vasculaire

- Malformations cardiaques observées :
 - obstacles au cœur gauche en particulier : coarctation de l'aorte, valves aortiques bicuspidées ou dysplasiques, anévrisme de l'aorte ;
 - hypoplasies du cœur gauche, visibles en anténatal ;
 - plus rarement : retours veineux pulmonaires partiels, persistance de la veine cave supérieure gauche, anomalies valvulaires mitrales.
- Autres atteintes du système cardio-vasculaire :
 - hypertension artérielle : 25 % chez l'enfant, 40 à 60 % chez l'adulte ;
 - anomalies ECG : trouble de la conduction ou de la repolarisation (allongement du QT).
- Suivi cardio-vasculaire :
 - bilan cardiaque complet au diagnostic : examen clinique, échographie cardiaque bidimensionnelle, ECG, si besoin IRM cardiaque, IRM aortique ;

- suivi clinique ;
- prévention des facteurs de risque (surpoids, hyperlipidémie, tabac, diabète, hypertension artérielle, sédentarité) ;
- échographie tous les ans en cas de cardiopathie, tous les 3 à 5 ans sinon ;
- prévention du risque oslérien si nécessaire.

Pathologies ORL

- Surdité bilatérale et symétrique :
 - avant 6 ans, surdité de perception ;
 -   partir de 6 ans, développement possible d'une surdité de transmission seule ou s'associant à une surdité de perception ;
 - le trouble auditif s'aggrave entre 20 et 40 ans avec une atteinte des fréquences aiguës (presbyaccousie) ;
 - traitement chirurgical pour restituer des conditions anatomiques satisfaisantes et améliorer l'audition, parfois appareillage.
- Infections ORL   répétition, otites moyennes aiguës et otites séreuses en particulier.
- Syndrome d'apnées du sommeil lié aux anomalies maxillopharyng es, qui lui-même aggrave le risque cardio-vasculaire.

Pathologies digestives et hépatiques

- Perturbations du bilan hépatique par atteinte du parenchyme hépatique :  l vation des enzymes hépatiques, cholestase :
 - aggravées par le surpoids, les traitements o stroprogestatifs ;
 - parfois secondaires à une atteinte hépatique auto-immune ;
 - elles doivent faire éliminer les autres étiologies d'atteinte hépatique (virales, médicamenteuses, pathologies de surcharges...) ;
 - nécessité d'un bilan hépatique une à deux fois par an, complété d'une échographie-doppler hépatique si besoin à la recherche de nodules, stéatose ou signes d'hypertension portale.
- Maladie co liaque ( l vation des IgA anti-endomysium et antitransglutaminase), avec des formes asymptomatiques fréquentes justifiant un dépistage.
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladies de Crohn, rectocolite hémorragique) : augmentation du risque.

Pathologies métaboliques et endocriniennes

- Intolérance au glucose, diabète de type 2 avec diminution de la sensibilité à l'insuline.
- Thyroïdite auto-immune avec ou sans hypothyroïdie, présence d'anticorps antithyroïdiens (anti-thyroperoxydase, anti-thyroglobuline). L'hyperthyroïdie est possible mais beaucoup plus rare.

- Diabète insulino-dépendant, sans qu'il y ait une augmentation des anticorps anti-pancréas.
- Hypercholestérolémie sans modification du HDL-cholestérol et des triglycérides.

Autres éléments à évaluer

- Surpoids, avec un excès de masse grasse abdominale. Apparition d'une surcharge pondérale à partir de 5 ans.
- Ostéoporose liée à une dysplasie osseuse constitutionnelle et à l'hypogonadisme, avec augmentation du risque de fracture.
- Malformations rénales : rein en fer à cheval, bifidité pyélo-urétérale, ectopie, malrotation ou agénésie rénale.

Développement psychomoteur

- Perturbation des fonctions cognitives : difficultés en mathématiques, anomalies de la vision dans l'espace, troubles de la motricité fine.
- Troubles de l'attention, hyperactivité, immaturité.

Surmortalité

- Diminution de l'espérance de vie de l'ordre d'une dizaine d'années.
- Surmortalité d'origine cardiaque le plus souvent : en premier lieu dissection aortique ; Association de facteurs de risque cardiaque : malformations, HTA, intolérance au glucose, surpoids.
- Augmentation de l'incidence des cancers du colon, tumeurs cérébrales, cancer du col de l'utérus.
- En cas de présence d'un contingent Y : surveillance + gonadectomie pour éviter un gonadoblastome.

Connaître le traitement

Traitement de l'hypogonadisme par traitement œstroprogestatif

Indications

- Absence de développement mammaire à 12 ans d'âge chronologique, ou à 11 ans d'âge osseux.
- Taille supérieure à 140 cm.
- Âge osseux supérieur à 11 ans.

Principes

- L'objectif est de maintenir des faibles doses d'œstrogènes jusqu'à la fin de la croissance, suffisantes pour induire un développement pubertaire satisfaisant mais sans induire de progression excessive de la maturation osseuse.

- Le traitement proposé ici est indicatif (recommandations de la HAS, janvier 2008), les doses et durées de traitement sont discutées en fonction des habitudes et des équipes.
- En cas de puberté spontanée avec aménorrhée secondaire, une supplémentation œstroprogestative pourra être proposée.

Modalités (recommandations de la HAS, janvier 2008)

- Bilan pré-thérapeutique :
 - dosage de FSH \pm LH \pm AMH (Hormone anti-Müllerienne témoin d'une activité ovarienne résiduelle) ;
 - bilan de thrombophilie en cas de facteurs de risque de maladie thromboembolique ;
 - bilan lipidique, cholestérol (total, HDL, LDL) et triglycérides.
- Traitement par œstrogènes seuls pendant 1,5 à 2 ans : 17 bêta-estradiol :
 - *per os*, transdermique (patchs de 25 μ g appliqués le soir et enlevés le matin) ou percutané (gel) ; en cas d'atteinte hépatique, privilégier les formes percutanées ;
 - dose initiale : 1/10^e à 1/8^e de la dose adulte (0,2 mg/jour de 17-bêta-estradiol) ;
 - doubler la dose tous les 6 à 12 mois en fonction de l'évolution pubertaire et de l'aspect de l'utérus en échographie.
- Traitement progestatif :
 - indications :
 - développement pubertaire suffisant,
 - traitement par œstrogènes depuis 18 à 24 mois,
 - dose de 17-bêta-estradiol supérieure à 0,8 mg/jour,
 - taille de l'utérus supérieure à 55 mm avec un endomètre visible
 - progestatifs utilisés : chlormadinone 1 comprimé/j ou dydrogestérone 2 comprimé/j ;
 - administration 10 à 14 jours par mois avec apparition des règles à l'arrêt.
- Proposition de schéma thérapeutique chez la jeune femme adulte :
 - 17-bêta-estradiol *per os* 2 mg par jour du 1^{er} au 21^e ou 25^e jour du cycle associé à un progestatif : 1 dose du 12 ou 15^e jour au 25^e jour du cycle ;
 - ou association œstroprogestative : estradiol-dydrogestérone 1 comprimé par jour, ou estradiol-medroxyprogestérone 1 comprimé par jour de J1 à J21 (puis arrêt 7 jours).

Surveillance

- Clinique : développement des signes pubertaires, croissance.
- Diminution des doses d'œstrogènes en cas de mastodynie, augmentation des doses de progestatifs en cas de métrorragies.
- Échographie pelvienne : croissance de l'utérus (objectif : taille supérieure à 60 mm).
- Bilan biologique : bilan lipidique, bilan hépatique.

- Chez la jeune femme adulte, suivi gynécologique identique à celui de la population féminine générale (frottis cervical, mammographie, etc.).

Traitement du retard statural par hormone de croissance

Indications

- Lorsque la taille est inférieure ou égale à -2 DS.
- En cas de ralentissement statural important quel que soit l'âge.

Modalités du traitement

- Doses quotidiennes de l'ordre de 0,045 à 0,050 mg/kg/j (0,35 mg/kg/semaine) en une injection sous-cutanée quotidienne le soir, 6 jours sur 7 ou 7 jours sur 7.
- Bilan pré-thérapeutique :
 - glycémie à jeun (\pm HGPO) ;
 - IGF-1 sérique ;
 - âge osseux ;
 - consultation ORL (risque d'aggravation d'otites sous traitement).
- Surveillance :
 - clinique : croissance, stade pubertaire, examen du rachis ;
 - biologique : IGF-1, glycémie, HbA1C, âge osseux.

Effets secondaires

- Effets secondaires du traitement par hormone de croissance en général :
 - effets secondaires les plus fréquents :
 - apparition d'une intolérance au glucose, régressive à l'arrêt du traitement,
 - révélation d'une hypothyroïdie infraclinique préexistante,
 - arthralgies,
 - rétention hydrosodée,
 - chez la jeune adolescente en cours de croissance, augmentation du risque d'épiphyse de la hanche, plus volontiers en cas de surcharge pondérale ;
 - plus rarement :
 - hypertension intracrânienne bénigne,
 - pancréatite aiguë,
 - augmentation du nombre de nævi pigmentaires cutanés,
 - réactivation possible d'un processus tumoral préexistant ; pas de risque leucémogène.
- Effets secondaires du traitement propres au syndrome de Turner :
 - risque cardiaque : atteinte des gros vaisseaux et en particulier de l'aorte ;
 - intolérance au glucose, insulino-résistance, diabète de type 2 ;

- augmentation du risque d'otites ;
- aggravation d'une scoliose préexistante.
- Année 2011 : « La communauté endocrino-pédiatrique émet des réserves sur le traitement par hormone de croissance dans le syndrome de Turner en particulier en raison du risque cardiaque, les indications devront donc être discutées au cas par cas avec les médecins des centres de références. »

Traitement propre à chaque complication

Traitements non chirurgicaux

- Régime pauvre en sucres rapides voire antidiabétiques oraux ou insuline en cas d'intolérance au glucose ou de diabète.
- Traitement hormonal en cas de dysthyroïdie.
- Traitement antihypertenseur en cas d'HTA.
- Régime sans gluten en cas de maladie cœliaque.
- Régime pauvre en lipides en cas de dyslipidémie, traitement médicamenteux si besoin.
- Traitement adapté en cas de maladie hépatique.
- Kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie.
- Traitement orthodontique.
- Drainages lymphatiques, port de bas de contention, bandes de contention nocturnes.
- Surveillance infectieuse :
 - traitement antibiotique efficace en cas d'otite moyenne aiguë avec contrôle otoscopique systématique au décours du traitement, en raison du risque accru de surdité ;
 - antibioprophylaxie anti-oslérienne en cas de bicuspidie aortique (soins dentaires, chirurgie, etc.) ;
 - dépistage et traitement des infections urinaires en cas de malformation des voies urinaires.

Traitements chirurgicaux

- Chirurgie cardiaque (coarctation, dilatation aortique à risque, etc.).
- Chirurgie ORL (adénoïdectomie, cholestéatome, etc.), stomatologique.
- Chirurgie urologique (en cas de reflux vésico-urétéral).
- Chirurgie plastique (pterygium coli, hypoplasie mammaire).
- Chirurgie ou appareillage orthopédique.
- Chirurgie adaptée en cas de maladie tumorale (nævi).

Suivi à l'adolescence

Le suivi sera adapté en fonction des équipes, en fonction du phénotype, des complications, etc.

Suivi clinique

- Croissance et développement pubertaire.
- Examen cardio-vasculaire, tension artérielle.
- Statique rachidienne (risque d'aggravation d'une scoliose).

Suivi paraclinique

- Bilan biologique, par exemple :
 - une à deux fois par an selon les cas : bilan hépatique, glycémie, HbA1C, bilan lipidique, bilan thyroïdien ;
 - tous les 2 ans : bilan auto-immun avec dosage des anticorps de la maladie cœliaque, des anticorps antithyroïdiens.
- Ostéodensitométrie vers 10-11 ans puis en fin de croissance.

Bilan et avis spécialisé tous les 1 à 3 ans selon les cas

- Bilan cardiaque, échographie, ECG.
- Bilan ORL, audiogramme tous les 5 ans.
- Dermatologue : suivi des naevi pigmentaires.

Améliorer la tolérance au quotidien de la pathologie

- Expliquer et adapter les modalités du traitement au quotidien de l'adolescente.
- Orienter selon les cas vers une prise en charge psychomotrice, orthophonique.
- Mise en relation avec des associations de patients : Association des Groupes Amitié Turner (Site internet : www.agat-turner.org).
- Prise en charge si possible par un centre de référence « Syndrome de Turner ».
- Favoriser l'intégration scolaire, l'insertion professionnelle.
- Proposer une aide personnalisée en cas de difficultés socioprofessionnelles.
- Le cas échéant, orientation vers les maisons départementales pour les personnes handicapées (MDPH).

Proposer un suivi psychologique

- 10 % des patientes porteuses d'un syndrome de Turner présentent un retard de développement.
- Profil neuropsychologique particulier, avec des difficultés dans certains apprentissages spécifiques (calcul, résolution de problèmes mathématiques, orientation visuospatiale, attention, motricité fine dans environ 70 % des cas).
- Parfois, profil de type hyperactif avec déficit de l'attention.
- Comportements d'isolement, d'anxiété, et un certain degré d'immaturité fréquents à l'adolescence.
- Difficultés dans leur vie relationnelle, en particulier affective.
- Difficultés liées à la féminité, à la sexualité (puberté retardée, petite taille, infertilité), à l'image corporelle.

- Diminution de l'estime de soi.
- Traumatisme lié à l'annonce de l'infertilité.

Préparer l'avenir

- Guidance anticipatrice et soutien éducatif approprié pour minimiser les troubles cognitivo-comportementaux.
- Certaines équipes proposent un carnet de suivi adulte où sont notés les résultats du caryotype, le bilan de fin de croissance, le suivi ORL ou cardiaque si besoin, la programmation personnalisée du suivi à l'âge adulte, le traitement.
- Évoquer le problème de l'infertilité, la possibilité d'Aide Médicale à la Procréation (possibilité de grossesse par dons d'ovocytes). Les succès sont rares et il existe des risques cardio-vasculaires en cas de grossesse.

Syndrome de Turner : les enjeux de la transition

Comprendre et expliquer à l'adolescente sa pathologie et les éléments diagnostiques

- Absence partielle ou complète d'un des chromosomes X chez la fille/présence de matériel Y.
- Tableau clinique évocateur (syndrome dysmorphique).
- Retard de croissance.
- Retard pubertaire, impubérisme.
- Proposer si besoin un bilan paraclinique complet pour étayer le diagnostic clinique.

Dépister et détailler les complications possibles

- Retard de croissance et petite taille adulte.
- Impubérisme, insuffisance ovarienne périphérique, infertilité.
- Pathologies auto-immunes associées.
- Complications cardiaques et cardio-vasculaires.
- Pathologies ORL, surdité.
- Complications digestives et hépatiques.
- Complications métaboliques : intolérance glucidique, hyperlipidémie.
- Autres : surpoids, atteinte rénale, ostéoporose.

Connaître et adapter le traitement

- Traitement du retard de croissance par hormone de croissance.
- Traitement de l'insuffisance ovarienne par œstrogénostatifs.
- Traitements propres à chaque complication.

Améliorer la tolérance au quotidien de la pathologie

- Prise en charge par kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie.
- Associations de patientes, centres de référence.
- Soutien psychologique.

Préparer l'avenir

- Synthétiser et actualiser les données cliniques et paracliniques et thérapeutiques du suivi pédiatrique.
- Organiser le transfert des soins vers une structure d'endocrinologie adulte proposant une prise en charge multidisciplinaire adaptée.
- Évoquer la problématique des grossesses.

Syndrome de Prader-Willi

Problématiques posées

- Troubles du comportement alimentaire
- Obésité morbide
- Dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire

Éléments clefs de la prise en charge

- Diagnostic précoce
- Prise en charge rapide et rigoureuse des troubles alimentaires pour prévenir l'obésité
- Suivi multidisciplinaire dans un centre de référence

Comprendre la définition et les caractéristiques du syndrome

- Pathologie liée à la présence d'une mutation sur le chromosome 15 provenant du père (région 15q11-q13), le plus souvent par microdélétion sur le gène paternel ou disomie uniparentale.
- Sex-ratio = 1.
- Fréquence : 1 nouveau-né sur 20 à 25 000 naissances environ, soit 1 000 à 2 000 personnes atteintes en France.
- C'est la première cause d'obésité syndromique en fréquence.
- La symptomatologie se caractérise par un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire associé à une hypotonie majeure.
- Il existe une grande hétérogénéité clinique et génétique.

Savoir faire le diagnostic

Diagnostic clinique

- À la naissance :
 - hypotonie ;
 - luxation des hanches ;
 - troubles de la déglutition ;
 - troubles de la succion ;
 - hypoventilation.
- Syndrome dysmorphique :
 - front étroit (dolichocéphalie), yeux en amande, bouche en chapeau de gendarme avec une lèvre supérieure fine, épicanthus, télécanthus ;
 - cheveux clairs, hypopigmentation cutanée ;
 - acromicrie (mains et pieds de petite taille).

- **Hypotonie centrale** néonatale et infantile sévère :
 - retard à la marche (acquise en moyenne vers 2 ans) ;
 - fatigabilité à l'effort, maladresse ;
 - complications orthopédiques (luxations, scoliose) ;
 - dysarthrie ;
 - faiblesse des muscles respiratoires (infections respiratoires récidivantes, apnées).
- **Troubles du comportement alimentaire** :
 - avant 2 ans : troubles de la succion-déglutition avec parfois nécessité d'une alimentation entérale en période néonatale ;
 - après 2 ans : comportement boulimique avec hyperphagie et perte de la sensation de satiété.
- **Obésité morbide** avec risques de complications propres à l'obésité :
 - hyperlipidémie, hypertension artérielle, intolérance au glucose et diabète de type 2, stéatose hépatique, syndrome métabolique.
- **Dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire** :
 - retard de croissance staturo-pondéral par déficit en hormone de croissance associé dans plus de la moitié des cas ;
 - hypogonadisme hypogonadotrope partiel ou complet :
 - se manifestant parfois par une cryptorchidie et/ou un micropénis,
 - responsable d'un retard pubertaire ou de l'absence de puberté,
 - hypothyroïdie frustrée dans un tiers des cas ;
 - troubles de la régulation thermique.
- **Retard des acquisitions**, difficultés d'apprentissage, retard de langage, dysarthrie, retard psychomoteur variable.
- **Troubles du comportement**, agitation, labilité de l'humeur, violence, troubles du sommeil, comportements obsessionnels, violences.
- **Autres signes associés** :
 - apnées centrales et obstructives ;
 - épisodes convulsifs ;
 - cyphose, scoliose, luxations articulaires ;
 - strabisme, myopie ;
 - fragilité cutanée, diminution de la sensibilité à la douleur, prurit, fragilité vasculaire.

Bilan paraclinique

- **Génétique** : analyse en biologie moléculaire ou technique de FISH selon les cas :
 - recherche d'une mutation sur le chromosome 15 provenant du père (région 15q11-q13), le plus souvent par microdélétion sur le gène paternel ou disomie uniparentale ;
 - la négativité de la recherche génétique n'élimine pas formellement le diagnostic.
- **Bilan thyroïdien** à la recherche d'une hypothyroïdie associée (T3, T4, TSH).

- Bilan des complications liées à l'obésité :
 - glycémie à jeun, hyperglycémie provoquée par voie orale ;
 - bilan lipidique.
- Test de stimulation de l'axe somatotrope en raison de l'association fréquente avec un déficit en hormone de croissance (tests détaillés en *Annexes*).
- Évaluation de l'hypogonadisme en période pubertaire :
 - bilan hormonal : testostérone/estradiol, FSH, LH ;
 - test de stimulation de l'axe gonadotrope (test au LHRH détaillé en *Annexes*).
- Ostéodensitométrie à programmer au diagnostic et/ou dans le cadre du suivi.

Connaître le traitement

Prise en charge alimentaire

- Alimentation adaptée et surveillée dès le plus jeune âge, pour prévenir les carences alimentaires initialement, puis pour limiter les apports caloriques ensuite et prévenir l'obésité.
- Les besoins caloriques sont de l'ordre de 60 % de la normale pour leur âge environ.
- Cette prise en charge devra prendre en compte l'absence de satiété caractéristique du syndrome.
- L'association d'un régime adapté et d'une activité physique régulière permet le plus souvent de limiter les risques d'obésité.

Rééducation

- Psychomotricité et kinésithérapie motrice : l'hypotonie des premiers mois régresse spontanément, mais un décalage des acquisitions motrices est quasi constant. Il persiste également souvent une hypotonie résiduelle et une fatigabilité qu'il faudra rééduquer. Les anomalies de la statique vertébrale pourront aussi bénéficier de séances de kinésithérapie.
- Orthophonie : travail sur la déglutition et la mastication, sur les difficultés de l'articulation et l'acquisition du langage, soutien aux apprentissages scolaires.

Traitements médicamenteux

Traitement par hormone de croissance recombinante

- Il sera débuté précocement (dès 1 à 2 ans selon les cas) et poursuivra jusqu'à la fin de la croissance. Seuls les patients présentant un déficit complet en hormone de croissance poursuivront leur traitement à l'âge adulte.
- Effets du traitement par hormone de croissance dans le syndrome de Prader-Willi :
 - traitement d'un éventuel déficit en hormone de croissance ;
 - optimisation de la croissance ;

- amélioration du développement musculaire et de la minéralisation osseuse ;
- lutte contre la surcharge pondérale par diminution de la masse graisseuse et augmentation du métabolisme énergétique ;
- amélioration de l'agilité et de l'activité physique.
- Doses :
 - la posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour, soit 1,0 mg/m² de surface corporelle par jour ;
 - la dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg.
- Surveillance : le traitement par hormone de croissance nécessite une surveillance stricte :
 - des apnées du sommeil qui peuvent être aggravées par l'hormone de croissance et justifient parfois l'arrêt du traitement ;
 - de l'axe rachidien à la recherche d'une cyphose ou d'une scoliose aggravées par le traitement ;
 - du bilan biologique : glycémie à jeun, HbA1C, bilan thyroïdien, IGF-1.
- Les effets secondaires du traitement par hormone de croissance sont détaillés dans le chapitre *Déficit en hormone de croissance*.

Traitement de l'hypogonadisme

- Prise en charge chirurgicale d'une cryptorchidie éventuelle.
- Traitement de l'hypogonadisme chez le garçon :
 - testostérone injectable par voie intramusculaire à la dose de 50 mg toutes les 3 à 4 semaines pendant 3 à 6 mois, puis augmenter les doses de 50 mg tous les 6 mois jusqu'à 250 mg par mois ;
 - surveillance tous les 6 à 12 mois : bilan hépatique, testostérone, âge osseux.
- Traitement de l'hypogonadisme chez la fille :
 - introduction d'œstrogènes à des doses de l'ordre de 1/8^e de la dose adulte :
 - œstrogènes transdermiques en patch, à appliquer la nuit de 22 h à 8 h : 0,8 à 0,12 µg/kg/j pendant 9 mois, puis doubler la dose tous les 6 mois,
 - œstrogènes naturels : 17-bêta-estradiol 0,25 mg pendant 9 mois puis augmentation de 0,25 mg tous les 6 mois,
 - après 2 ans de traitement, lorsque la dose d'estradiol est supérieure à 0,5 mg/j *per os*, 10 µg en patch, introduction d'un traitement progestatif : association d'œstrogènes naturels du 1^{er} au 21^e jour du cycle + progestatif non norstéroïdien 10 mg du 11^e jour au 21^e jour du cycle ;
 - pilule œstroprogestative en fin de puberté ;
 - surveillance tous les 6 à 12 mois : bilan glycémique et lipidique à jeun, bilan hépatique, âge osseux, échographie pelvienne.

Autres traitements médicamenteux

- Traitement des complications de l'obésité.
- Selon les cas, il est possible de proposer des traitements antidépresseurs (type inhibiteurs de la recapture de la sérotonine).

Suivi médical

- Suivi multidisciplinaire dans un centre de référence : médecin, pédiatre, endocrinologue, généticien, diététicien, kinésithérapeute, orthophoniste, psychologue, psychiatre...
- Suivi endocrinien : croissance, prise de poids, tension artérielle, évolution des signes pubertaires, suivi et prise en charge des complications de l'obésité.
- Suivi orthopédique : statique vertébrale.
- Suivi dentaire (salive épaisse, risque de caries).
- Suivi dermatologique : surveillance des lésions de grattage, qui peuvent provoquer des surinfections cutanées.
- Suivi ophtalmologique : strabisme, myopie.
- Suivi pneumologique : enregistrement des apnées du sommeil.
- Suivi biologique : bilan lipidique, bilan thyroïdien, suivi biologique adapté aux traitements mis en place, etc.

Améliorer la tolérance au quotidien de la pathologie

- Informer l'entourage de l'adolescent de sa pathologie.
- Favoriser l'intégration scolaire, l'insertion professionnelle.
- Proposer un Projet d'Accueil Individualisé ou une scolarisation adaptée si l'adolescent est scolarisé (CLIS ou UPI en collège et lycée), un aménagement du lieu de travail s'il a une activité professionnelle.
- Orienter selon les cas vers une prise en charge psychomotrice, orthophonique, kinésithérapique.
- Mise en relation avec des associations de patients : Association Prader-Willi France (Site internet : www.prader-willi.fr/)
- Prise en charge si possible par un centre de référence « Syndrome de Prader-Willi ». Les centres de références proposent des prises en charge multidisciplinaires pédiatriques et adultes, permettant ainsi le suivi du patient par la même équipe quel que soit son âge, ce qui optimise la qualité de la prise en charge.
- Proposer un suivi social si besoin.
- Faire des demandes d'aides financières (allocations d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), allocation d'adulte handicapé).
- Le cas échéant, orientation vers les maisons départementales pour les personnes handicapées (MDPH).

Proposer un soutien psychologique

- Le suivi sera proposé dès le plus jeune âge à l'enfant et à son entourage.
- Soutien de l'adolescent et de sa famille pour la gestion des accès de colère, le contrôle du comportement alimentaire, la tolérance de la maladie, les troubles du comportement, etc.

- Il est conseillé de favoriser un environnement rassurant et stable, avec l'annonce des changements à l'avance, de limiter les sources de stress, de tenir compte des capacités et de la fatigabilité du patient.

Syndrome de Prader-Willi : les enjeux de la transition

Savoir faire le diagnostic et l'expliquer

- Pathologie génétique liée à une mutation du chromosome 15.
- Syndrome dysmorphique.
- Troubles du comportement alimentaire.
- Obésité morbide avec les complications associées.
- Dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire : hypogonadisme, déficit en hormone de croissance.
- Retard des acquisitions et troubles du comportement, hypotonie.

Connaitre et adapter le traitement au quotidien de l'adolescent

- Traitement par hormone de croissance.
- Traitement de l'hypogonadisme.
- Suivi multidisciplinaire (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie).
- Prise en charge dans un centre de référence.
- Suivi psychologique.
- Prise en charge du handicap.

Conseils au patient adolescent détaillés sur la carte de soin du syndrome de Prader-Willi éditée par le ministère de la santé (disponible sur www.sante.gouv.fr/le-syndrome-de-prader-willi.html)

- Poursuivre un suivi médical régulier.
- Poursuivre et adapter la rééducation kinésithérapique et orthophonique ainsi que le suivi psychologique.
- Suivre le régime alimentaire et pratiquer une activité physique régulière.
- Boire régulièrement, en particulier en cas d'activité physique ou de fortes chaleurs.
- Consulter rapidement en cas de :
 - gêne respiratoire avec ou sans fausse-route, encombrement respiratoire ;
 - douleur abdominale ou thoracique d'apparition brutale ;
 - nausées, vomissements, diarrhées ;
 - malaise avec pâleur ;
 - constipation opiniâtre.
- Ne pas interrompre le traitement médical mis en place.
- Respecter les contre-indications médicamenteuses (benzodiazépines, anticoagulants en cas de traitement par testostérone).
- Informer son entourage de sa pathologie et des signes cliniques nécessitant une prise en charge médicale, avoir toujours sur lui sa carte de soins.

Parler d'avenir

- Synthétiser et actualiser les données cliniques et paracliniques et thérapeutiques du suivi pédiatrique.
- Organiser le transfert des soins vers une structure d'endocrinologie adulte proposant une prise en charge multidisciplinaire adaptée.
- Optimiser l'insertion sociale et professionnelle.

**CONSÉQUENCES ENDOCRINIENNES
DES MALADIES ET TRAITEMENTS
CHRONIQUES DE L'ENFANCE**

Conséquences endocriniennes de l'anorexie mentale

Il s'agit d'une atteinte fonctionnelle et centrale.

Conséquences sur l'axe thyroïdien

Syndrome de basse T3

Baisse de la sécrétion de TSH

- La TSH dosée est plus souvent dans les normes basses que diminuée.
- Cette baisse s'observe dans les phases restrictives de la maladie.

Hypothyroïdie fonctionnelle d'origine centrale

- Elle est secondaire à la baisse de la TSH.
- Le plus souvent : T3 libre diminuée parfois de façon importante, T4 libre normale basse.

Conséquences cliniques

- Diminution de la température corporelle, frilosité.
- Troubles cutané-muqueux (sécheresse de la peau, lanugo, perte des cheveux).
- Constipation.
- L'hypothyroïdie pourrait participer à l'anorexie vraie (perte de la sensation de faim) observée chez les anorexiques chroniques, et à l'hypercholestérolémie.

Évolution lors de la renutrition

- Augmentation de la TSH qui se normalise le plus souvent avant le retour à un indice de masse corporelle normal.
- Disparition de l'hypothyroïdie en quelques semaines.

Conduite à tenir

Aucun traitement n'est nécessaire, dans la mesure où cette hypothyroïdie est adaptative.

Conséquences sur l'axe cortico-surrénalien

Hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Augmentation de la sécrétion d'ACTH

- ACTH normale ou élevée.
- L'augmentation des taux d'ACTH s'observe dans les phases de jeûne de la maladie.
- Elle pourrait s'expliquer par une augmentation de l'activité de la vasopressine (maintien de la tension artérielle).

Hypercorticisme

- Il est secondaire à l'augmentation de la sécrétion d'ACTH.
- Le cortisol plasmatique et cortisol libre urinaire sont le plus souvent peu augmentés.

Hyperaldostéronémie

- Elle s'observe surtout lorsque l'indice de masse corporel est inférieur à 15 kg/m^2 .
- On peut noter une inversion du rapport Na/K urinaire par hyperaldostéronémie.

Conséquences cliniques

- Aggravation de l'ostéoporose.
- Hyperactivité physique et mentale.

Conduite à tenir

Régime pauvre en sodium lorsque l'indice de masse corporel est inférieur à 15 kg/m^2 .

Conséquences sur l'axe somatotrope

Augmentation de la sécrétion d'hormone de croissance

- La somatomédine ou IGF-1 est diminuée.
- On peut observer une augmentation modérée des taux d'hormone de croissance.
- Dans les cas de dénutrition importante, le tableau biologique peut être évocateur d'une résistance à l'hormone de croissance : taux d'hormone de croissance augmenté contrastant avec un IGF-1 diminué ou effondré.

Conséquences cliniques

- Aggravation de l'ostéoporose.
- Ralentissement de la vitesse de croissance (facteurs multiples).

Conduite à tenir

Pas de prise en charge particulière.

Conséquences sur l'axe gonadotrope

Hypogonadisme hypogonadotrope

- L'hypogonadisme hypogonadotrope s'observe :
 - lorsque l'indice de masse corporel (IMC) est inférieur à 18 kg/m^2 ;
 - parfois en cas de sélectivité alimentaire stricte sur les graisses quel que soit l'IMC.
- Tableau clinique :
 - stagnation de l'évolution des signes pubertaires ;
 - aménorrhée primaire ou secondaire.
- Tableau biologique :
 - diminution de la sécrétion de LH-RH, de FSH et de LH ;
 - diminution voire effondrement des concentrations plasmatiques d'estradiol, d'estrone, de progestérone et de testostérone ;
 - réponse retardée au test au LHRH, ou parfois réponse de type pré-pubère (test détaillé en *Annexes*).

Conséquences cliniques

- Aménorrhée et les troubles de la fertilité.
- Aggravation de l'ostéoporose.

Évolution lors de la renutrition

- On note une augmentation des gonadotrophines (FSH, LH) et des hormones ovariennes (œstrogènes) lors des phases de reprise pondérale, avec habituellement une normalisation lorsque l'indice de masse corporelle dépasse $18,5 \text{ kg/m}^2$.
- La normalisation de la FSH est plus rapide que celle de la LH.
- Il semble que la qualité de l'alimentation participe également au retour des cycles ovariens.

Conduite à tenir

- La question de la prescription d'œstroprogestatifs permettant un retour des règles et le maintien d'une certaine trophicité vaginale, évitant également les effets de l'ostéopénie peut être posée.
- Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2010 proposent de réserver l'indication des traitements œstroprogestatifs à la prévention de grossesses éventuelles, le cas échéant :
« La contraception œstroprogestative crée des hémorragies de privation qui masquent l'aménorrhée, élément essentiel de la prise de conscience de la maladie et de l'évaluation de l'évolution.
En l'absence de désir de grossesse, il est recommandé :
 - de prévenir la patiente du risque (même infime) de grossesse en cas de relation sexuelle ;
 - de l'informer des différentes possibilités contraceptives, afin d'appliquer celle qui correspond le mieux à son cas. »

Conséquences sur l'axe lactotrope

Diminution des taux de prolactine

- La prolactinémie est le plus souvent diminuée en phase de dénutrition.
- Si des tests de stimulation sont réalisés (bilan d'aménorrhée par exemple), ils mettent en évidence une hypersensibilité (tests détaillés en *Annexes*).

Conséquences cliniques et conduite à tenir

Aucune.

Autres perturbations hormonales et métaboliques observées

Perturbations hormonales

- Troubles de sécrétion de la thyrocalcitonine.
- Anomalie de sécrétion de la parathormone.
- Troubles de la sécrétion des hormones pancréatiques (insuline, glucagon, somatostatine).

Perturbations métaboliques

Hypokaliémie

- Fréquente dans l'anorexie.

- Secondaire à une carence d'apport, à la perte de masse grasse et à l'hyperaldostéronisme secondaire.
- Aggravée par la prise de laxatifs ou de diurétiques.
- Elle signe, lorsqu'elle est profonde, la présence de vomissements et/ou épisodes de boulimie.
- C'est un élément pronostique à court terme : risque de trouble du rythme cardiaque avec mort subite.

Autres anomalies métaboliques observées

- Hypoglycémie.
- Hyponatrémie, en particulier en cas de potomanie.
- Hypocalcémie.
- Hypoprotidémie, hypoalbuminémie, baisse de la pré-albumine.
- Diminution de la transferrine dans les formes très sévères ou en cas de surinfection.
- Leucopénie et thrombopénie, anémie carentielle rare.
- Augmentation de l'urée sanguine, baisse de la créatininémie, insuffisance rénale fonctionnelle modérée.
- Hypercholestérolémie.
- Hyperamylasémie.
- Augmentation des transaminases et de la bilirubine non conjuguée.
- Carences vitaminiques.

Ostéoporose

Mécanisme

- Les marqueurs biochimiques de la formation osseuse (phosphatases alcalines, ostéocalcine) sont souvent diminués.
- L'ostéoporose est multifactorielle :
 - carence en calcium et vitamine D, hypoprotidémie ;
 - carence œstrogénique, hypersécrétion de cortisol, diminution de l'IGF-1.

Conséquences cliniques

Le risque de fracture est multiplié par 7, avec parfois des fractures du col du fémur.

Conduite à tenir

- L'intérêt des différentes thérapies médicamenteuses, en particulier des œstroprogestatifs, sur la densité osseuse n'est pas démontré.

- L'apport calcique semble avoir peu d'impact sur l'ostéodensitométrie.
- Les biphosphonates peuvent être discutés dans les cas d'ostéoporose sévère, leur efficacité ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement.
- L'amélioration de l'ostéodensitométrie ne s'observe que lors du retour des cycles menstruels spontanés et est rarement complète.

Conduite à tenir sur le plan somatique

Quel bilan demander ? (Recommandations HAS - juin 2010)

Se méfier de ce bilan qui peut être longtemps normal et rassurer à tort.

Bilan biologique

- Numération formule sanguine.
- Ionogramme sanguin.
- Fonction rénale (urée, créatinine, clairance de la créatinine).
- Protidémie, albumine et pré-albumine.
- Calcémie, phosphorémie.
- Bilan hépatique (ALAT, ASAT, PAL et TP).
- Dosage de la vitamine 25OH-D3.
- Les bilans endocriniens sont inutiles si le diagnostic d'anorexie mentale est certain.

Bilan radiologique

- Ostéodensitométrie au diagnostic après 6 mois d'aménorrhée puis tous les 2 ans en cas d'anomalies ou d'aménorrhée persistante.
- Électrocardiogramme : recherche d'un QT long (risque de torsade de pointe), d'une tachycardie supraventriculaire ou ventriculaire, de pauses sinusales, d'une bradycardie jonctionnelle, de signes d'hypokaliémie.

Traitement (hors prise en charge psychiatrique)

- Prise en charge par une équipe multidisciplinaire expérimentée.
- Avant tout, reprise progressive d'une alimentation normale en quantité et en qualité, par voie orale dans l'idéal ou dans certains cas graves par voie entérale (sonde nasogastrique).
- Les compléments nutritionnels non énergétiques sont discutés, *a priori* inutiles en dehors d'une dénutrition grave ou d'une réalimentation par voie entérale.
- Une supplémentation par calcium et vitamine D peut se discuter en cas d'ostéoporose.
- En cas d'hypokaliémie sévère, on pourra proposer une supplémentation potassique par voie orale.

Critères somatiques d'hospitalisation (Recommandations HAS - juin 2010)

Critères anamnestiques

- Perte de poids rapide : plus de 2 kg par semaine.
- Refus de manger : aphagie totale.
- Refus de boire.
- Lipothymies ou malaises d'allure orthostatique.
- Fatigabilité voire épuisement évoqué par le patient.

Critères cliniques

- IMC inférieur à 14 kg/m² au-delà de 17 ans, ou IMC inférieur à 13,2 kg/m² à 15 et 16 ans, ou IMC inférieur à 12,7 kg/m² à 13 et 14 ans.
- Ralentissement idéique et verbal, confusion.
- Syndrome occlusif.
- Bradycardies extrêmes : pouls inférieur à 40 battements par minute.
- Tachycardie.
- Pression artérielle systolique basse (inférieure à 80 mmHg).
- Pression artérielle inférieure à 80/50 mmHg, hypotension orthostatique.
- Hypothermie inférieure à 35,5 °C.
- Hyperthermie.

Critères paracliniques

- Acétonurie (bandelette urinaire), hypoglycémie inférieure à 0,6 g/L.
- Troubles hydro-électrolytiques ou métaboliques sévères, en particulier : hypokaliémie, hyponatrémie, hypophosphorémie, hypomagnésémie (seuils non précisés chez l'enfant et l'adolescent).
- Élévation de la créatinine (au-delà de 100 µmol/L).
- Cytolyse (transaminases supérieures à 4 fois la normale).
- Leuconéutropénie (inférieure à 1 000/mm³).
- Thrombopénie (inférieure à 60 000/mm³).

Critères d'hospitalisation en réanimation

- Hypokaliémie sévère avec troubles du rythme cardiaque à l'électrocardiogramme (ECG).
- Cytolyse hépatique importante avec signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire.
- Insuffisance cardiaque décompensée.
- Défaillance multiviscérale dans un contexte de syndrome de renutrition inappropriée.
- Autres complications somatiques liées à la dénutrition : septicémies, infections pulmonaires hypoxémiantes, atteinte neurologique centrale et/ou périphérique.

Conséquences endocriniennes de l'anorexie mentale

Conséquences endocriniennes ne nécessitant pas de prise en charge particulière :

- Syndrome de basse T3.
- Augmentation de la sécrétion d'hormone de croissance.
- Hyperactivité de l'axe cortico-surrénalien.
- Diminution des taux de prolactine.

Conséquences endocriniennes à suivre sur le plan clinique :

- Hypogonadisme hypogonadotrope.
- Ostéoporose.
- Hypokaliémie.

Conduite à tenir dans la prise en charge de l'anorexie mentale sur le plan somatique :

- Surveiller le bilan biologique, qui peut être longtemps normal et rassurer à tort.
- Dépister les critères d'hospitalisation.

Conséquences endocriniennes des maladies chroniques

Les maladies chroniques de l'enfance et de l'adolescence peuvent avoir des conséquences endocriniennes qu'il faudra dépister, surveiller voire traiter, y compris après la guérison.

Les principales complications endocrinologiques sont le retard pubertaire et le retard de croissance.

Pathologies en cause

- Insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique corticodépendant.
- Arthrite chronique juvénile.
- Pathologies pulmonaires : asthme grave, mucoviscidose.
- Cardiopathies sévères.
- Pathologies digestives inflammatoires : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique ulcéro-nécrosante.
- Maladies hépatiques : syndrome d'Alagille, atresie des voies biliaires, hypertension portale.
- Cancers et hémopathies.
- Pathologies systémiques inflammatoires.

Peuvent être en cause :

- la pathologie elle-même (tumeurs cérébrales, atteinte glandulaire)
- les conséquences métaboliques liées à la pathologie chronique (inflammation chronique, dysfonctionnement métabolique, carences nutritionnelles)
- les traitements au long cours (*cf.* chapitre *Conséquences endocriniennes des traitements au long cours*).

Anomalies du développement pubertaire

Retard pubertaire

- Les premiers signes pubertaires (développement mammaire chez la fille ou augmentation du volume testiculaire chez le garçon) apparaissent avec un retard moyen de 2 ans environ.
- La progression clinique des signes pubertaires est ralentie.
- Éléments aggravant le retard pubertaire :
 - malnutrition, fréquente chez les enfants atteints de pathologie chronique ;

- inflammation chronique ;
- lésion primitive d'organe (insuffisance rénale chronique) ;
- traitements au long cours (corticothérapies, chimiothérapies) ;
- radiothérapie pelvienne responsable de lésions locale des organes génitaux (fibrose, lésions tissulaires) ou radiothérapie cérébrale avec atteinte hypophysaire.

Anomalie de la croissance pubertaire

- Accentuation du ralentissement physiologique de la vitesse de croissance dans les mois qui précèdent l'apparition des signes pubertaires. La taille à l'entrée en puberté est donc réduite.
- Réduction de la durée et de l'amplitude du pic de croissance pubertaire.
- La petite taille à l'entrée en puberté associée à un gain de croissance pubertaire réduit conduit à une taille finale adulte en dessous du profil familial voire inférieure à -2DS.

Retard de croissance et petite taille finale

- Les enfants présentant une pathologie chronique grave (type arthrite chronique juvénile, mucoviscidose, insuffisance rénale chronique) atteignent une taille adulte souvent inférieure à -2DS, et dans la grande majorité des cas inférieure à la taille cible parentale.
- En cancérologie, on observe une taille inférieure à -2DS chez 5 % des enfants suivis pour une leucémie aiguë et 30 % des enfants traités pour une tumeur cérébrale.
- Les radiothérapies de la région sellaire sont responsables dans plus de 50 % des cas de retard de croissance sévère, avec un risque de puberté précoce qui peut minorer le pronostic statural.
- Le retard de croissance se constitue le plus souvent tôt dans l'enfance.
- Il est aggravé par :
 - les anomalies de la puberté souvent associées ;
 - les thérapeutiques utilisées ;
 - la sévérité de la maladie.
- Le retard de croissance s'accompagne d'un retard important de l'âge osseux.

Possibilités thérapeutiques

- Prise en compte de la problématique dès la petite enfance avec un suivi régulier de la croissance.
- Prise en charge optimale de la pathologie pour diminuer ses effets secondaires sur la croissance et la puberté.

- Diminution des facteurs aggravant la petite taille et le retard pubertaire : lutte contre la malnutrition, lutte contre l'inflammation en particulier.
- Limitation au maximum des thérapeutiques lourdes en particulier réduction si possible des doses de corticothérapie.
- Au cas par cas, il est possible de discuter la mise en route de traitements substitutifs :
 - par les stéroïdes sexuels en cas de retard pubertaire (*cf.* chapitre sur l'hypogonadisme hypogonadotrope dans le tome 3 *Endocrinologie de l'adolescent - Pathologies pubertaires*) ;
 - par hormone de croissance, les indications seront discutées avec des spécialistes en réunion multidisciplinaire selon la pathologie en cause (insuffisance rénale chronique, pathologies inflammatoires, séquelles de cancers) et l'importance du retard statural.

Conséquences endocriniennes des traitements au long cours

Conséquences endocriniennes de la corticothérapie au long cours

Retard de croissance avec risque de réduction de la taille finale

- Ralentissement de la vitesse de croissance.
- Retard d'âge osseux.

Complications métaboliques

- Hyperglycémie chronique.
- Hypertriglycéridémie.
- Surpoids.
- Ostéopénie voire ostéoporose.

Insuffisance surrénale chronique avec risque d'insuffisance surrénale aiguë à l'arrêt du traitement

Tout adolescent en cours de corticothérapie doit être considéré comme à risque de décompensation aiguë (insuffisance surrénale aiguë) à l'occasion d'un stress (fièvre, pathologie intercurrente, chirurgie) ou de l'arrêt volontaire ou non du traitement.

Mécanisme

- La corticothérapie prolongée est responsable d'un freinage de la libération d'ACTH, d'une diminution de la sécrétion cortisolique et de l'installation progressive d'une atrophie surrénalienne.
- Le risque d'insuffisance surrénale aiguë survient en cas de corticothérapie prolongée (supérieure à 3 semaines), en particulier par voie orale mais aussi par voie inhalée.
- Le risque dépend de la dose, de la molécule utilisée, de la susceptibilité individuelle, des modalités d'administration (il y a moins de risque si la prise est 1 jour sur 2).

Équivalences

Les glucocorticoïdes ont une puissance d'activité anti-inflammatoire et immunosuppressive qui diffèrent suivant le composé utilisé.

Produit	Effet de freinage sur l'ACTH	Activité minéralo-corticoïde	Activité anti-inflammatoire	Équivalence de dose en mg	Demi-vie (heures)
Hydrocortisone	1	1	1	20	8 à 12
Cortisone	1	0,8	0,8	25	8 à 12
Prednisone	3 à 5	0,8	4	5	12 à 36
Méthylprednisolone	5	0,5	5	4	12 à 36
Dexaméthasone	5 à 35	0,1	25	0,75	36 à 54
Bétaméthasone	5 à 35	0,1	25	0,75	36 à 54

Prévention : principes de prescription d'une corticothérapie

Voici quelques propositions de conduite d'une corticothérapie, à adapter à la pathologie en cause, à la clinique et au type de corticothérapie utilisée.

- Prescrire les doses minimales efficaces.
- Avant l'arrêt du traitement, décroître progressivement les doses pour prévenir l'insuffisance surrénale et la corticodépendance de la maladie causale : diminuer les doses de 10 à 20 % de la dose précédente, par paliers successifs de 1 à 4 semaines selon l'évolution clinique et la pathologie traitée.
- Lorsque la corticothérapie atteint des doses inférieures à 0,5 mg/kg/j d'équivalent prednisone, certaines équipes proposent de substituer le traitement glucocorticoïde par une dose équivalente d'hydrocortisone (10 à 20 mg/m²/j le plus souvent), puis de poursuivre la décroissance.
- Dans tous les cas, prévoir une évaluation surrénalienne pour tout traitement prolongé de plus de 2 à 3 semaines, et pour une dose équivalente à 0,5 mg/kg/j de prednisone ou supérieure.

Évaluation de la fonction surrénalienne à l'arrêt d'une corticothérapie

- L'évaluation de la fonction surrénalienne sera faite après un arrêt de corticothérapie variable selon les équipes :
 - certaines équipes recommandent de réaliser cette évaluation après arrêt du traitement depuis 24 heures pour l'hydrocortisone et 3 à 4 jours sous couvert d'hydrocortisone pour les dérivés de la prednisone ;
 - d'autres font pratiquer ce bilan le matin à jeun, la dernière prise de corticoïdes datant de plus de 12 heures ;
 - dans tous les cas, le traitement sera pris dès la fin du bilan et poursuivit jusqu'aux résultats.

- Dosage de la cortisolémie à 8 heures, à jeun :
 - si la cortisolémie est basse, c'est qu'il existe une insuffisance surrénalienne ;
 - si la cortisolémie est normale, programmer un test de stimulation.
- Test de stimulation : test au Synacthène® immédiat en première intention (en raison d'une meilleure tolérance), hypoglycémie insulinique sinon (tests détaillés en *Annexes*) :
 - le test doit être pratiqué le matin à jeun ;
 - le taux de cortisol doit doubler à T60 et dépasser 550 mmol/L (490 à 610 mmol/L selon les données de la littérature).

Conduite à tenir en cas d'insuffisance surrénale chronique chez un adolescent traité ou ayant été traité par corticothérapie

Diagnostic

- Symptomatologie évocatrice (*cf.* chapitre *Insuffisance surrénale chronique*) :
 - asthénie physique, ralentissement psychomoteur, difficultés d'apprentissage ;
 - hypotension artérielle avec hypotension orthostatique et pouls peu frappé ;
 - amaigrissement, ralentissement de la croissance staturale ;
 - hypogonadisme, retard pubertaire ;
 - myalgies, arthralgies ;
 - troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, anorexie.
- Et/ou bilan biologique avec cortisol à 8 heures bas ou absence de réponse au test de stimulation.

Conduite à tenir

- Informer la famille des risques de l'insuffisance surrénale et prendre en charge l'adolescent comme dans les cas d'insuffisance surrénale (doubler les doses en cas de stress, etc.).
- Reprendre ou poursuivre la corticothérapie en diminuant progressivement les doses.
- Lorsque la dose a atteint un équivalent de 0,3 mg/kg/j de prednisone, remplacer le traitement par une dose équivalente d'hydrocortisone (de l'ordre de 10 mg/m²/j), puis baisser lentement les doses.
- Réévaluer la fonction surrénalienne 3 à 6 mois plus tard.
- Chez certains patients, le déficit corticotrope peut être définitif.

Dysthyroïdies à l'amiodarone

Généralités

- Mécanisme :
 - intoxication à l'iode en raison de la quantité très importante d'iode présente dans les comprimés ;
 - inadaptation de la thyroïde à l'apport iodé.

- Demi-vie de l'amiodarone = 40 ± 10 jours en moyenne.
- Tableau clinique :
 - tableau d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie selon les cas (la symptomatologie varie selon l'exposition habituelle à l'iode, en fonction de la zone géographique) ;
 - l'hyperthyroïdie est plus fréquente.
- Bilan biologique : profil hormonal habituel sous amiodarone :
 - T4 libre élevée ;
 - T3 libre normale ou basse ;
 - TSH normale.

Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose

Spécificités de l'hyperthyroïdie sous amiodarone

- Caractéristiques biologiques :
 - les hyperthyroïdies à l'amiodarone ne doivent pas être confondues avec le profil hormonal habituel sous ce traitement (T4 libre élevée, T3 libre normale ou basse et TSH normale) ;
 - c'est la diminution de la TSH qui fera le diagnostic.
- Caractéristiques chronologiques :
 - l'hyperthyroïdie sous amiodarone est de survenue brutale ;
 - elle apparaît quelques mois à quelques années après l'introduction du traitement ;
 - elle peut parfois survenir plusieurs semaines après l'arrêt du traitement en raison de la durée de sa demi-vie.

Clinique

- Tableau d'hyperthyroïdie : asthénie, amaigrissement, excitabilité neuro-psychique, diarrhée... (cf. chapitre sur l'hyperthyroïdie dans le tome 2 *Endocrinologie de l'adolescent - Orientations diagnostiques, les spécificités de l'adolescence*).
- Les symptômes classiques d'hyperthyroïdie peuvent être absents en raison de l'action anti-adrénargique de l'amiodarone et l'hyperthyroïdie peut être asymptomatique.
- L'aggravation des troubles du rythme cardiaque sous traitement est un bon signe d'hyperthyroïdie à la cordarone.

Traitement

- Arrêt du traitement par amiodarone.
- Traitement antithyroïdien de synthèse selon les cas, parfois associé à une corticothérapie (prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j) s'il n'y a pas de pathologie thyroïdienne sous-jacente (nodule, Basedow...).

Hypothyroïdie

- Tableau clinique d'hypothyroïdie : asthénie, prise de poids, constipation, troubles de la peau et des phanères... (cf. chapitre sur l'hypothyroïdie dans le tome 2 *Endocrinologie de l'adolescent - Orientations diagnostiques, les spécificités de l'adolescence*).
- Traitement :
 - poursuite de l'amiodarone ;
 - supplémentation en L-thyroxine adapté à la TSH (50 à 100 µg/j).
- Résolution spontanée à l'arrêt du traitement.

Conduite à tenir

- Recommandations :
 - faire pratiquer de façon systématique un dosage de la TSH avant l'instauration d'un traitement par l'amiodarone ;
 - en cours de traitement, la TSH doit être dosée tous les 6 mois à 12 mois y compris l'année qui suit l'arrêt du traitement et en cas de signes d'appel clinique de dysthyroïdie.
- Lorsque la TSH est abaissée, faire un dosage de la T4 libre et de la T3 libre :
 - si la T4 libre est normale ou peu augmentée et la T3 libre normale :
 - l'interruption de l'amiodarone est à discuter avec le cardiologue,
 - la surveillance clinique et biologique doit être renforcée (contrôle de TSH, T4 libre et T3 libre tous les 2 à 3 mois jusqu'à normalisation de la TSH),
 - si la T4 libre et la T3 libre sont augmentées :
 - l'hyperthyroïdie est patente,
 - l'interruption de l'amiodarone est quasi impérative, sauf cas exceptionnels (du type arythmie ventriculaire maligne).

Autres traitements

Traitements anticancéreux

Chimiothérapies

- Agents en cause en particulier :
 - agents alkylants : procarbazine, melphalan, chlorambucil, cyclophosphamide, isophosphamide, bisulfan ;
 - vinca-alcaloïdes : vincristine, vindésine.
- Conséquences endocriniennes :
 - anomalies du développement pubertaire :
 - retard pubertaire,

- hypogonadisme hypergonadotrope par atteinte des gonades et organes génitaux,
- insuffisance ovarienne prématurée,
- risque de stérilité ultérieure ;
- retard de croissance.

Radiothérapies

- Sont en cause les radiothérapies :
 - centrées sur l'encéphale ;
 - locales avec lésion glandulaire de proximité (fibrose) ;
 - les irradiations de corps total.
- Conséquences cliniques endocriniennes :
 - radiothérapies de l'encéphale et corps total :
 - puberté précoce,
 - retard pubertaire, hypogonadisme,
 - déficit en hormone de croissance,
 - dysthyroïdie,
 - radiothérapies locales avec lésions glandulaires :
 - hypothyroïdie souvent infraclinique en cas de lésion thyroïdienne (radiothérapie cervicale),
 - hypogonadisme hypergonadotrope en cas de lésion gonadique (radiothérapie pelvienne).

Autres complications décrites

- Obésité, syndrome métabolique.
- Ostéoporose, ostéopénie, secondaires aux traitements et à l'hypogonadisme.

Prévention

- Adaptation stricte des doses de chimio- et radiothérapies.
- Congelation du sperme/cryoconservation du cortex ovarien.
- Suivi clinique strict et prolongé jusqu'à l'âge adulte pour dépister et traiter les complications.

Immunomodulateurs

Immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux, immunothérapie

- Les conséquences endocriniennes sont actuellement mal connues dans la mesure où ils sont utilisés chez l'enfant depuis quelques années seulement.
- La toxicité gonadique est probable.

Cas particulier de la ciclosporine

- Hypercholestérolémie.
- Hyperglycémie.
- Hypertrichose.

Méthylphénidate - Ritaline®

- Anorexie, diminution de l'appétit responsable d'un ralentissement de la prise de poids, avec parfois stagnation pondérale voire hypotrophie pondérale.
- Ralentissement de la vitesse de croissance.
- Gynécomastie.
- Certains articles évoquent de possibles dysfonctionnements hypophysaires avec diminution de la sécrétion des hormones hypophysaires (hormone de croissance, prolactine).

ANNEXES

Conduites à tenir en situation d'urgence

Ces différentes situations cliniques d'urgence sont détaillées dans le tome 2, *Endocrinologie de l'adolescent - Orientations diagnostiques, les spécificités de l'adolescence*.

Acidocétose diabétique

Tableau clinique

Signes cliniques

- Syndrome cardinal :
 - polyurie avec parfois chez le jeune adolescent une énurésie secondaire : l'adolescent se lève la nuit pour boire et uriner ;
 - soif, polydipsie ;
 - perte de poids malgré polyphagie.
- Asthénie.
- Signes cliniques de déshydratation globale :
 - déshydratation extracellulaire : pli cutané, hypotension artérielle ;
 - déshydratation intracellulaire : soif, sécheresse de la muqueuse buccale.
- Signes respiratoires :
 - dyspnée de Küssmaul : hyperpnée ample et bruyante de rythme régulier, avec absence apparente d'effort ventilatoire ;
 - odeur acétonémique de l'haleine (pomme verte).
- Signes digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales.
- Signes neurologiques :
 - irritabilité, agitation ;
 - troubles visuels ;
 - troubles de la conscience, confusion, somnolence.
- Signes cardio-vasculaires :
 - tachycardie sinusale, hypotension artérielle ;
 - ECG : signes de dyskaliémie, trouble de rythme, trouble de l'excitabilité.
- Autres signes cliniques non systématiques :
 - crampes nocturnes ;
 - hypothermie possible, y compris en cas de surinfection.

Principales complications de l'acidocétose diabétique

- Hypovolémie et collapsus lié à la déshydratation.
- Œdème cérébral lié à une correction trop rapide de la glycémie ou à une réhydratation inadaptée, avec troubles de la conscience et coma.

- Troubles du rythme cardiaque liés à une dyskaliémie.
- Thrombose veineuse profonde liée à la déshydratation.
- Septicémie à gram négatif en cas de surinfection bactérienne (qui peut également être la cause déclenchante de l'acidocétose sur un terrain d'insulinopénie).

Critères de gravité

- Troubles de la conscience, coma.
- Signes évocateurs d'œdème cérébral :
 - céphalées ;
 - modification du statut neurologique : irritabilité, altération de la conscience, incontinence ;
 - signes neurologiques spécifiques : paralysie des nerfs crâniens, asymétrie pupillaire ;
 - augmentation de la tension artérielle, diminution du rythme cardiaque ;
 - diminution de la saturation en oxygène.
- Déshydratation sévère avec collapsus, insuffisance rénale.
- Troubles du rythme cardiaque.
- Signes biologiques de gravité :
 - acidose métabolique sévère avec pH inférieur à 7,10 ou réserve alcaline inférieure à 5 mmol/L ;
 - troubles électrolytiques : hypokaliémie en particulier.

Bilan biologique

Bilan biologique à programmer en urgence

- Bandelette urinaire.
- Gaz du sang.
- Ionogramme sanguin, réserve alcaline, fonction rénale, osmolarité.
- Numération formule sanguine.
- Éventuellement si besoin bilan infectieux (hémocultures, ECBU, prélèvements à visée bactériologique).
- ECG.
- Bilan selon l'orientation clinique pour éliminer un diagnostic différentiel :
 - recherche de toxiques sanguins et urinaires ;
 - bilan pancréatique ;
 - peptide C ;
 - échographie abdominale ou imagerie cérébrale au moindre doute.

Résultats du bilan

- Bandelette urinaire : présence d'une glycosurie et d'une cétonurie.
- Hyperglycémie, hyperosmolarité.
- Gazométrie et réserve alcaline :
 - acidose métabolique à trou anionique augmenté avec hyperchlorémie ;
 - pH inférieur à 7,35.

- Natrémie variable selon les pertes hydrosodées. Penser à corriger la natrémie en fonction de la glycémie : $\text{natrémie corrigée} = \text{natrémie mesurée} + (\text{glycémie} - 5)/3$.
- Kaliémie : la kaliémie dosée n'est pas le reflet de la kaliémie réelle, il existe une déplétion potassique constante (hypokaliémie) souvent démasquée à l'introduction de l'insulinothérapie.
- Signes de déshydratation intra- et extracellulaire :
 - hémococoncentration : hyperprotidémie, hématicrite élevée ;
 - insuffisance rénale fonctionnelle : élévation de l'urée sanguine.
- Diminution possible des taux de calcium, phosphore et magnésium mais sans conséquence clinique.
- Transaminases et CPK souvent augmentées.

Traitement de l'épisode aigu

Principes de prise en charge

- Prise en charge en réanimation si le pH sanguin est inférieur à 7,2 ou s'il existe des troubles neurologiques.
- Corriger très progressivement de la glycémie qui ne doit pas baisser de plus de 2 mmol/L par heure en raison du risque d'œdème cérébral (surveillance dextros horaire).
- Surveiller de la natrémie et éviter l'hypokaliémie (ionogramme sanguin toutes les 4 heures et adaptation des apports parentéraux).
- L'adolescent doit rester à jeun :
 - jusqu'à disparition des troubles digestifs ;
 - tant que persiste une cétonurie supérieure ou égale à 2+ ou tant que l'acétonémie est supérieure à 0,1 mmol/L.
- Ce protocole sera poursuivi jusqu'à normalisation des dextros et disparition de l'acétonémie/acétonurie.

Hydratation

- En situation d'urgence :
 - macromolécules ou sérum salé isotonique 10 mL/kg (ou 500 mL) en 20 minutes si collapsus ;
 - bicarbonates :
 - les bicarbonates sont controversés car ils majorent l'hypokaliémie, augmentent la surcharge sodée et risquent de provoquer une acidose paradoxale,
 - certaines équipes proposent une perfusion de bicarbonates si le pH est inférieur à 7 et/ou s'il existe des signes menaçants d'hyperkaliémie à l'ECG,
 - bicarbonates 14 % 100 à 250 mL ou 5 à 10 mL/kg dans 500 mL de sérum physiologique, sur 30 minutes à 2 heures.

- Pendant les 2 premières heures de prise en charge :
 - NaCl 0,9 % : 8 à 15 mL/kg sur 2 heures soit 1 à 2 litres chez le grand adolescent ;
 - KCl 10 % : 1,5 à 2 g/L dans la perfusion de NaCl, si la kaliémie est normale et la diurèse conservée.
- À partir de la troisième heure de prise en charge :
 - hydratation à 3 litres/m²/24 h (maximum 6 litres par 24 heures dont 3 litres dans les 6 premières heures) :
 - sérum salé isotonique tant que la glycémie est supérieure à 2,5 à 3,5 g/L selon les équipes,
 - G5 % dès que la glycémie est inférieure à 2,5 à 3,5 g/L selon les équipes,
 - G10 % en dérivation si la glycémie est inférieure à 2 à 3 g/L selon les équipes,
 - dans la perfusion :
 - NaCl 10 % : 30 à 40 mL/L soit 3 à 4 g/L,
 - KCl 10 % : 20 à 30 mL/L soit 2 à 3 g/L,
 - gluconate de calcium 10 % : 10 mL/L soit 1 g/L,
 - certaines équipes y ajoutent du magnésium,
 - adapter ensuite le contenu de la perfusion aux résultats des ionogrammes sanguins.

Insulinothérapie intraveineuse continue

- Dilution : 1 unité par mL (soit 0,5 U d'insuline dans 49,5 mL de sérum physiologique).
- Pendant les 2 premières heures de prise en charge :
 - insulinothérapie 30 mU/kg/h ;
 - si la glycémie baisse de plus de 1 mmol par 30 minutes : diminuer le débit de moitié.
- À partir de la 3^e heure de prise en charge, adapter le débit d'insuline pour obtenir une décroissance progressive des dextros. La glycémie ne doit pas baisser de plus de 2 mmol par heure pour éviter l'œdème cérébral.
Par exemple :
 - dextro supérieur à 2 g/L : 100 mU/kg/h ;
 - dextro entre 1 et 2 g/L : 75 mU/kg/h ;
 - dextro entre 0,6 et 1 g/L : 50 mU/kg/h ;
 - dextro inférieur à 0,6 g/L : arrêter l'insuline et resucrer l'adolescent.
- Chez le jeune adulte, il est possible d'utiliser des débits constants :
 - 5 à 10 unités par heure jusqu'à la disparition de la cétose ;
 - ne pas descendre en dessous de 5 U/h tant que cétonémie ou la cétonurie sont positives ;
 - à la disparition de la cétonurie, le débit sera adapté en fonction de la glycémie capillaire, de type 3 à 4 unités par heure.

Traitement de relai : protocole « encadrement des repas »

Indications

- En relai du protocole acidocétose à la normalisation des dextros, pour calculer les besoins en insuline de l'enfant avant le passage en insulinothérapie discontinue.
- Mis en place d'emblée, sans passer par le protocole acidocétose, en cas de déséquilibre glycémique avec :
 - perte de poids inférieure à 7,5 % ;
 - bonne tolérance alimentaire ;
 - réserve alcaline supérieure à 15 mmol/L, pH normal.
- En cas de vomissements ou troubles digestifs chez un diabétique de type 1.
- Pour réévaluer les besoins en insuline d'un patient diabétique de type 1 déséquilibré.

Apports

- Alimentation en régime diabétique.
- Sérum salé isotonique en garde veine, supplémenté si besoin par potassium en fonction de la kaliémie.

Insulinothérapie intraveineuse continue

- Débit de base = 20 mU/kg/h.
- Encadrement des 3 principaux repas (matin, midi, soir) :
 - 120 mU/kg/h pendant 2 heures (dès le début du repas et pendant 2 heures) ;
 - ou, chez le grand adolescent et l'adulte, en bolus de 200 à 240 mU/kg.
- Encadrement du goûter :
 - 60 mU/kg/h pendant 2 heures (dès le début du repas et pendant 2 heures) ;
 - ou, chez le grand adolescent et l'adulte, en bolus de 100 à 120 mU/kg.
- Adaptation des débits : adapter le débit *en cours* (débit de base/encadrement repas) :
 - si dextro inférieur à 0,8 g/L, diviser le débit par 2 ;
 - si dextro inférieur à 0,6 g/L, arrêter l'insuline et resucrer l'adolescent ;
 - si dextro supérieur à 2,5 g/L, multiplier le débit par 2.

Relai par insulinothérapie sous-cutanée

- Additionner les débits horaires pendant les 24 dernières heures d'insulinothérapie continue pour évaluer les besoins en insuline.
- Répartir les besoins sur la journée, en fonction du protocole choisi, en sous-estimant éventuellement un peu les doses d'insuline pour éviter l'hypoglycémie.

Hypoglycémie chez un diabétique de type 1

Diagnostic clinique

- Définition : glycémie inférieure à 0,5 g/L ou 2,5 mmol/L.
- Souvent asymptomatique chez le diabétique de type 1.
- Nausées, sensation de faim.
- Anxiété, agitation, transpiration.
- Céphalées, vertiges, troubles visuels, troubles de la parole, malaises, picotements, tremblements.
- Troubles de la conscience, convulsions, coma.

Traitement

- Si le patient est conscient :
 - resucrage immédiat par 15 g de sucre rapide (1 sucre pour 20 kg de poids) et un sucre lent ;
 - contrôle du dextro 20 à 30 min puis resucrer à nouveau si la glycémie toujours basse.
- Si le patient est inconscient ou incapable de s'alimenter :
 - glucagon 0,3 mg/kg en intramusculaire ou intraveineux ;
 - ou glucosé 30 % injectable 50 mL ;
 - puis resucrage par voie orale lorsque le patient reprend conscience.
- Pièges :
 - toujours associer un sucre rapide et un sucre lent, pour éviter la rechute de l'hypoglycémie ;
 - éviter *a contrario* un resucrage trop important responsable d'une hyperglycémie secondaire (favorisée également par la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes en réponse à l'hypoglycémie).
- Indications d'hospitalisation :
 - troubles digestifs nécessitant un resucrage par voie intraveineuse ;
 - hypoglycémie persistante malgré resucrage ;
 - troubles de la conscience ou signes neurologiques.
- Si l'adolescent est sous pompe à insuline, il ne faut arrêter la pompe que s'il existe des troubles graves de la conscience.

Insuffisance surrénale aiguë

Clinique

- Signes cliniques évocateurs :
 - déshydratation extracellulaire sévère, avec collapsus cardio-vasculaire, pli cutané, perte de poids ;
 - hypotension artérielle ;

- troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales avec parfois tableau pseudo chirurgical ;
- hyperthermie, d'origine centrale ou liée à une infection surajoutée (qui peut être le facteur déclenchant) ;
- troubles neuropsychiques : convulsions, confusion, obnubilation, coma.
- Signes cliniques non spécifiques :
 - altération de l'état général, asthénie ;
 - polypnée ;
 - douleurs musculaires diffuses.

Bilan paraclinique

Faire le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë

- Ionogramme sanguin : hyponatrémie, hyperkaliémie.
- Signes biologiques de déshydratation et d'hémoconcentration, insuffisance rénale fonctionnelle.
- Hypoglycémie.
- Acidose métabolique modérée (gaz du sang, lactates).
- Hypercalcémie.
- Natriurèse normale ou augmentée, inadaptée à la natrémie ; kaliurèse basse.
- Si possible, avant la mise en route du traitement, faire un prélèvement avec dosage du cortisol et de l'ACTH.

Rechercher un facteur déclenchant, une étiologie

- Rechercher un syndrome infectieux : bilan inflammatoire, NFS, hémocultures, prélèvements à visée infectieuse.
- Discuter un dosage d'HCG chez la jeune fille pubère.

Traitement

Les protocoles varient selon les équipes. Voici une proposition de prise en charge qu'il faudra adapter aux habitudes du service.

Au domicile du patient

- Injection par voie IM d'hydrocortisone 100 mg.
- Pose d'une voie veineuse et début de réhydratation si possible (voir ci-dessous).
- Transfert en urgence en réanimation.

Réhydratation

- En cas de collapsus :
 - remplissage : sérum salé isotonique 20 mL/kg ou 500 mL en 20 minutes ;

- selon la gravité, remplissage vasculaire par produits dérivés du sang et/ou amines pressives.
- Apports hydriques par voie intraveineuse :
 - volume total :
 - jeune adolescent : 2,5 à 3 L/m²/j,
 - adolescent et jeune adulte : 1 L la première demi-heure puis 3 à 5 L en 24 heures,
 - solutés utilisés :
 - sérum salé isotonique,
 - ou perfusion avec apport sodé de 10 à 15 mmoles/kg/j *ou* (140-natrémie) × 0,6 × poids (kg),
 - traitement d'une hypoglycémie éventuelle par adjonction de sérum glucosé à 5 ou 10 %,
 - jamais de potassium dans la perfusion.

Traitement hormonal en urgence pendant les 24 premières heures

- Glucocorticoïdes : hydrocortisone
 - jeune adolescent : 2 mg/kg en intraveineux direct puis 10 mg/kg en intraveineux continu sur 24 heures, ou 2 à 4 mg/kg/6 h en intraveineux direct ;
 - adolescent et jeune adulte : 100 mg en intraveineux direct puis 120 à 240 mg en intraveineux continu sur 24 heures ou 50 à 100 mg toutes les 6 à 8 heures.
- Certaines équipes proposent d'administrer de fortes doses d'hydrocortisone de type 400 mg en perfusion continue sur 24 heures après un bolus de 100 mg ; à fortes doses, l'hydrocortisone a un pouvoir minéralocorticoïde, il est alors inutile d'associer un traitement par désoxycortone.
- Minéralocorticoïdes : désoxycortone IM :
 - non indispensables, à discuter au cas par cas en particulier en cas de syndrome de perte de sel sévère ;
 - dose : 5 à 10 mg toutes les 12 heures.

Autres éléments thérapeutiques

- Traitement étiologique (d'une infection sous-jacente en particulier).
- Traitement d'une éventuelle hyperkaliémie (en particulier si elle est supérieure à 7 mmoles/L) par polystyrène sulfonate de sodium.
- Si besoin, antipyrétiques, antalgiques.

Les jours suivants

- Par voie veineuse :
 - hydrocortisone : 50 mg toutes les 6 à 8 heures par voie veineuse ;
 - si besoin désoxycortone IM 5 à 10 mg toutes les 12 heures.

- Relais *per os* après stabilisation de la fonction surrénalienne et traitement du facteur déclenchant (3 à 4 jours environ) :
 - hydrocortisone en décroissance progressive (par exemple 50 mg/m²/j en 3 fois pendant 10 à 15 jours, puis 30 mg/m²/j pendant 10 à 15 jours, puis adaptation secondaire en fonction de l'évolution clinique et biologique) ;
 - si besoin, 9-alpha-fludrocortisone 37,5 à 75 µg/j en 2 à 3 prises.

Surveillance

- Clinique : en particulier tension artérielle, glycémie, diurèse, poids, conscience.
- Biologique : l'augmentation de la natrémie ne doit pas dépasser 1 mEq/kg/heure.

Proposition de protocole en cas d'intervention chirurgicale prévue chez un adolescent insuffisant surrénalien (HAS - Service des bonnes pratiques professionnelles, avril 2011)

La veille de l'intervention

- Hydrocortisone *per os* en doublant les doses.
- Ou hydrocortisone 25 à 50 mg/m² en intraveineux direct (IVD) ou en intramusculaire (IM).
- Doses habituelles de fludrocortisone si nécessaire.

Le jour de l'intervention

- Hydrocortisone en IVD ou en IM 25 à 50 mg/m² toutes les 6 heures.
- Desoxycortone IM : 5 mg ou aux doses habituelles, en adaptant à la clinique (poids, tension artérielle) et au ionogramme sanguin.
- Apports hydriques : ne pas dépasser 100 mL/kg/j et adapter les apports sodés.

Dans les suites de l'intervention

- Si la chirurgie était lourde ou si l'état de l'adolescent le nécessite :
 - hydrocortisone IVD 1 mg/kg ou 25 mg/m² toutes les 6 heures ;
 - desoxycortone IM si besoin, aux mêmes doses que la veille.
- Après la reprise du transit et/ou de l'alimentation :
 - reprise du traitement habituel en doublant ou triplant les doses d'hydrocortisone, réparties en 2 ou 3 prises, puis diminution progressive avec retour au traitement habituel en 2 à 6 jours ;
 - 9-alpha-fludrocortisone aux doses habituelles si besoin.
- Assurer un apport hydroélectrolytique et glucidique adapté.
- Surveillance clinique et biologique étroite en particulier jusqu'au 7^e jour postopératoire.

En cas d'anesthésie légère ne nécessitant pas d'être à jeun ou d'anesthésie locale

- Doubler les doses d'hydrocortisone la veille, le jour et le lendemain de l'anesthésie.
- La voie injectable ne sera utilisée qu'en cas de troubles digestifs.

Tableau de conversion des unités

Il est difficile de résumer dans un tableau les normes biologiques des bilans hormonaux, car la plupart d'entre elles sont variables en fonction des laboratoires.

L'analyse des bilans biologiques doit donc prendre en compte les normes établies par le laboratoire qui rend les résultats.

Tableau des facteurs de conversion entre unités traditionnelles et unités du système international. Unités traditionnelles × facteur de conversion = unités internationales.

Valeur mesurée	Unités traditionnelles	Facteur de conversion	Unités du système international
ACTH	pg/mL	0,22	pmol/L
ADH	pg/mL	0,923	pmol/L
Aldostérone	ng/dL	27,74	µmol/L
Aldostérone	pg/mL	2,774	pmol/L
Androstènedione	µg/L	3,49	nmol/L
Cholestérol	g/L	2,58	mmol/L
Corticostérone	ng/ml	2,886	nmol/L
Cortisol	µg/dL	27,58	nmol/L
Cortisol	ng/mL	2,758	nmol/L
Desoxycorticostérone	pg/mL	3,026	pmol/L
Desoxycortisol	ng/mL	2,89	nmol/L
DHEA	ng/mL	3,467	nmol/L
Dihydrotestostérone	ng/mL	3,443	nmol/L
Estradiol	µg/L	3,671	nmol/L
Estradiol	pg/mL	3,671	pmol/L
Estriol	µg/L	3,47	nmol/L
Estriol	pg/mL	3,47	pmol/L
Estrone	pg/mL	3,699	pmol/L
Glycémie	mg/dL	0,055	mmol/L
17-hydroxycorticostéroïdes	mg/L	2,76	µmol/L
17-hydroxyprogestérone	µg/L	3,026	nmol/L
Insuline	µg/L	172,1	pmol/L
Lipoprotéines (HDL, LDL)	g/L	2,586	mmol/L
Prégnénolone	ng/mL	3,16	nmol/L
Progestérone	ng/mL	3,18	nmol/L
Prolactine	µg/L	43,478	pmol/L
Rénine	pg/mL	0,0237	pmol/L
SDHEA	ng/mL	2,722	nmol/L
Testostérone	µg/L	3,467	nmol/L
Thyroxine (T4)	µg/L	1,287	nmol/L
Thyroxine (T4)	pg/mL	1,287	pmol/L
Tri-iodothyronine (T3)	ng/dL	0,0154	nmol/L
Tri-iodothyronine (T3)	pg/mL	1,536	pmol/L
Triglycérides	g/L	1,142	mmol/L

1 µg/l = 1 ng/mL
1 pg/mL = 1 mg/L

Tests endocriniens

Principaux tests endocriniens

Les tests dynamiques cités dans ce tableau sont détaillés ci-dessous, sauf ceux notés d’une étoile* qui sont décrits dans les chapitres correspondants (dans les 3 tomes « *Pathologies chroniques, les enjeux de la transition* » - « *Orientations diagnostiques, les spécificités de l’adolescence* » et « *Pathologies pubertaires* »).

Test	Dosages	Indications
Arginine	Hormone de croissance	Retard de croissance Insuffisance antéhypophysaire
Clonidine	Hormone de croissance	Retard de croissance Insuffisance antéhypophysaire
CRH ou CRF	ACTH Cortisol	Hypercorticisme Insuffisance surrénale
Dexaméthasone	Cortisolémie Cortisolurie	Hypercorticisme
Épreuve de jeûne*	Glycémie, cétonémie Insulinémie	Hypoglycémies
Glucagon betaxolol	Hormone de croissance	Retard de croissance
Hyperglycémie provoquée par voie orale	Glycémie Insulinémie Hormone de croissance	Diabète de type 2 Acromégalie Syndrome des ovaires polykystiques
Hypoglycémie insulinique	Hormone de croissance Glycémie ACTH Cortisol	Insuffisance antéhypophysaire Retard de croissance Hypoglycémies
LHRH	FSH LH	Insuffisance antéhypophysaire Hypogonadisme
Minirin®*	Diurèse Osmolarité sanguine et urinaire	Syndrome polyuro-polydipsique
Ornithine	Hormone de croissance	Retard de croissance
Restriction hydrique*	Diurèse Osmolarité sanguine et urinaire Vasopressine	Syndrome polyuro-polydipsique
Synacthène	Cortisol Androgènes surrénaliens	Insuffisance surrénale Hyperandrogénie
TRH	TSH prolactine	Insuffisance antéhypophysaire Hyperthyroïdies

* Test dynamique détaillé dans le chapitre correspondant.

Généralités sur les tests endocriniens

Exploration des axes hypophysaires

	Fonction somatotrope	Fonction gonadotrope	Fonction thyroïdrotrope	Fonction corticotrope	Fonction lactotrope
Hormone sécrétée par l'hypophyse	Hormone de croissance (GH)	Gonadotrophines FSH et LH	TSH	ACTH	Prolactine
Hormones sécrétées par les organes cibles	IGF-1	Estradiol (ovaires) Testostérone (testicule)	Hormones thyroïdiennes T3 T4	Cortisol Androgènes surrénaliens	<i>Action directe de la prolactine sur les organes cibles</i>
Test de stimulation	Glucagon-kerlone Insuline Ornithine Arginine GHRH	GnRH	TRH	Hypoglycémie insulinique Test au Synacthène® Métopirone CRH	TRH Métoclopramide
Test de freinage	Hyperglycémie provoquée par voie orale	Analogues du GnRH		Dexaméthasone	Bromocriptine

Il est possible de réaliser des tests couplés, pour l'exploration simultanée de plusieurs axes hypophysaires, mais cette pratique est discutée.

- TRH + GnRH + arginine + CRH
- TRH + GnRH + insuline
- TRH + GnRH + GHRH + CRH

Réalisation des tests

- Les tests dynamiques sont peu utiles pour l'exploration des fonctions lactotropes et thyroïdrotropes, le dosage des hormones hypophysaires et périphériques (sécrétées par les organes cibles) en base suffit au diagnostic.
- Les tests de stimulation seront utilisés pour la recherche d'une insuffisance hormonale.
- Les tests de freinage seront utilisés pour le bilan diagnostique et étiologique d'une hypersécrétion hormonale.
- Des taux très élevés d'hormones hypophysaires suffisent au diagnostic dans la majorité des cas, les tests dynamiques sont alors inutiles.

Interprétation des bilans et des tests

- Interprétation des taux de FSH-LH, TSH et ACTH :
 - elle n'a de valeur qu'en association avec l'analyse des taux d'hormones sécrétées par les organes cibles ;

- l'évolution est parallèle en cas de pathologie hypothalamo-hypophysaire, et dans un sens discordant en cas d'atteinte des organes cibles.
- Interprétation des tests :
 - elle devra prendre en compte l'ensemble des bilans réalisés, un test isolé ne peut en aucun cas affirmer de façon certaine un diagnostic ;
 - ne pas hésiter à contrôler les tests en cas de doute.

Exploration de l'axe somatotrope

Principes

- Objectif : stimuler l'axe somatotrope et évaluer sa réponse pour dépister un déficit en hormone de croissance (GH).
- Il existe plusieurs tests de stimulation de l'axe somatotrope, décrits ci-dessous.
- Certaines équipes proposent de réaliser en première intention un test couplé type test au glucagon-betaxolol qui est le plus stimulant :
 - s'il est normal, c'est qu'il n'y a pas de déficit en hormone de croissance ;
 - si la réponse de la GH est insuffisante, on réalisera un deuxième test pour confirmer le diagnostic de déficit en hormone de croissance.

Résultats

- Test normal si le pic de GH obtenu est supérieur à 20 mUI/L.
- Déficit partiel en hormone de croissance si le pic de GH est entre 10 et 20 mUI/L.
- Déficit complet en hormone de croissance si le pic de GH est inférieur à 10 mUI/L.
- Le déficit en hormone de croissance peut être affirmé si 2 tests de stimulation sont négatifs (classiquement 1 test couplé et un test simple).

Test au glucagon betaxolol

Réalisation

- Patient à jeun depuis la veille, au repos depuis 15 à 30 minutes.
- Avoir à proximité de quoi resucrer le patient en cas d'hypoglycémie grave.
- Administration *per os* d'un comprimé betaxolol 0,25 mg/kg.
- Injection de glucagon intramusculaire 0,03 mg/kg (maximum 1 mg).
- Prélèvement de la glycémie sanguine (ou glycémie capillaire), des taux de GH et éventuellement de la cortisolémie :
 - 15 minutes avant le test ;
 - au moment de l'injection ;
 - puis toutes les 30 minutes pendant 3 heures (ou à 10, 20, 30, 40, 50, 60 et 90 minutes selon les protocoles).

Contre-indications

- Âge inférieur à 1 an ou poids inférieur à 10 kg.
- Asthme.
- Bradycardie inférieure à 45 battements par minute.
- Glycogénose de type 1.
- Phéochromocytome.

Effets secondaires

- Bradycardie.
- Bronchospasme.
- Maltolérance de l'hypoglycémie avec nausées, malaise, vomissements, hypotension, etc.

Test à l'insuline

Réalisation

- Patient à jeun depuis la veille, au repos depuis 15 à 30 minutes.
- Avoir de quoi resucrer le patient, un soluté glucosé et du glucagon à proximité.
- Injection d'insuline 0,1 U/kg en intraveineux lent.
- T0 dès que le dextro est inférieur à 0,45 g/L.
- Prélèvement de la glycémie sanguine (ou glycémie capillaire), des taux de GH et éventuellement de la cortisolémie :
 - 15 minutes avant le test ;
 - au moment de l'injection ;
 - puis toutes les 30 minutes pendant 3 heures (ou à 10, 20, 30, 40, 50, 60 et 90 minutes selon les protocoles).

Contre-indications

- À éviter si forte suspicion de déficit en hormone de croissance (risque d'hypoglycémie sévère et de convulsions).
- Âge inférieur à 1 an ou poids inférieur à 10 kg.
- Épilepsie connue.
- Pathologie cardiaque.

Effets secondaires

- Maltolérance de l'hypoglycémie avec nausées, malaise, vomissements, hypotension, etc.
- Convulsions.

Test à l'arginine insuline

Réalisation

- Patient à jeun depuis la veille, au repos depuis 15 à 30 minutes.

- Avoir de quoi resucrer le patient, un soluté glucosé et du glucagon à proximité.
- Perfusion d'arginine 20 g/m² (maximum 25 g) pendant 30 minutes.
- Injection d'insuline 0,1 U/kg à partir de T90.
- Prélèvement de la glycémie sanguine (ou glycémie capillaire), des taux de GH et éventuellement de la cortisolémie :
 - 15 minutes avant le test ;
 - au moment de l'injection ;
 - puis toutes les 30 minutes pendant 3 heures (ou à 10, 20, 30, 40, 50, 60 et 90 minutes selon les protocoles).
 - Surveillance des dextros toutes les 10 minutes.

Contre-indications

- Nourrissons.
- Épilepsie connue.
- Anomalie du cycle de l'urée ou insuffisance hépatocellulaire.

Effets secondaires

- Maltolérance de l'hypoglycémie avec nausées, malaise, vomissements, hypotension, etc.
- Convulsions.

Test à l'ornithine

Réalisation

- Patient à jeun depuis la veille, au repos depuis 15 à 30 minutes.
- Avoir à proximité de quoi resucrer le patient en cas d'hypoglycémie grave.
- Injection d'ornithine 15 mg/m² (maximum 20 mg) pendant 30 minutes.
- Prélèvement de la glycémie sanguine (ou glycémie capillaire), des taux de GH et éventuellement de la cortisolémie :
 - 15 minutes avant le test ;
 - au moment de l'injection ;
 - puis toutes les 30 minutes pendant 3 heures (ou à 10, 20, 30, 40, 50, 60 et 90 minutes selon les protocoles).
- Peut être couplé aux tests LHRH et/ou TRH (pratique discutée).

Contre-indications

- Insuffisance rénale terminale.
- Tumeur cérébrale.
- Intervention chirurgicale de Nissen.
- Troubles de la déglutition.

Effets secondaires

- Maltolérance de l'hypoglycémie avec nausées, malaise, vomissements, hypotension, etc.

Test à la clonidine

Réalisation

- Administration *per os* de clonidine à la dose de 4 µg/kg (maximum 0,15 mg).
- Prélèvement glycémie et taux de GH 15 minutes avant le test, au moment de l'injection, puis toutes les 30 minutes pendant 2 heures.

Effets secondaires

- Endormissement en cours d'épreuve.
- Hypotension avec malaise, nécessitant la position couchée stricte pendant toute l'épreuve, avec le contrôle du pouls et de la tension artérielle, et un lever progressif.

Exploration de l'axe gonadotrope

Principe

L'axe gonadotrope s'évalue par le test au LHRH qui permet de :

- dépister un démarrage pubertaire
- évaluer la fonction gonadotrope
- rechercher un hypogonadisme hypogonadotrope.

Protocole

- Réalisé le matin ou l'après-midi, à jeun ou après une collation légère.
- Si la patiente est réglée, le test doit être fait entre le 2^e et le 5^e jour du cycle. Les traitements œstroprogestatifs ou macroprogestatifs doivent être arrêtés depuis 1 mois.
- Injection de gonadoreline en intraveineux direct : 50 à 100 µg/m² (maximum 100 µg).
- Prélèvements pour le dosage de FSH et LH avant l'injection (T-15, T0) puis à 30, 60 et 90 minutes.
- Peut être couplé au test au TRH ou à l'hypoglycémie insulinique (pratique discutée), mais ne doit pas être réalisé immédiatement après un test au Synacthène®.
- **Cas particuliers :**
 - test à réaliser dans les 5 premiers jours du cycle s'il s'agit d'une fille réglée ;
 - test à réaliser en dehors de tout traitement œstroprogestatif ;
 - s'il s'agit d'un garçon traité par testostérone retard, attendre 3 mois après l'arrêt du traitement pour faire le test ;
 - si l'adolescent bénéficie d'un traitement par analogues du LHRH, faire le test dans les 3 jours précédant la date de l'injection.

- **Contre-indications** : aucune.
- **Effets secondaires** : flush au moment de l'injection, vomissements.

Résultats

Les résultats devront être interprétés en fonction du sexe du patient, de son âge, de son stade pubertaire et de son âge osseux.

Réponse normale

- Avant la puberté :
 - LH et FSH inférieures à 5 UI/L ;
 - réponse de la FSH supérieure à celle de la LH.
- En période pubertaire :
 - pic de LH supérieur au pic de FSH ;
 - le taux de FSH est multiplié par 1,5 à 2,5 avec un pic supérieur à 3 UI/L ;
 - le taux de LH est multiplié par 3 à 5 avec un pic supérieur à 7 UI/L ;
 - parfois, chez la fille, la réponse de la FSH prédomine sur celle de la LH dans les premiers stades de développement pubertaire.

En pathologie

Suspicion de puberté précoce

- En cas de puberté précoce d'origine centrale, le test au LHRH est de type pubère, la réponse de la LH est importante alors que les valeurs de FSH sont peu augmentées.
- En cas de puberté précoce d'origine périphérique ou de prémature pubarche ou thélarche, le test au LHRH est « plat » (de type prépubère).

Retard pubertaire

- En cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, les valeurs de LH et FSH sont inférieures à 5 UI/L alors que l'âge osseux est supérieur à 11 ans chez la fille et supérieur à 13 ans chez le garçon. La réponse de la FSH supérieure à celle de la LH.
- En cas de dysgénésie gonadique, les valeurs de base de FSH et LH sont élevées, le test au LHRH n'est pas nécessaire au diagnostic.
- En cas de retard pubertaire simple, la réponse de la FSH est de type impubère, la réponse de la LH est variable.
- Un test normal n'élimine pas un déficit gonadotrope partiel ou d'origine hypothalamique.

Cas particuliers

- Une LH élevée en base et/ou une réponse explosive des taux de LH avec des valeurs de FSH normales peut faire évoquer un syndrome des ovaires polykystiques.

- La réponse de la FSH peut être augmentée chez les patientes ayant une aménorrhée d’origine hypothalamique, en particulier nutritionnelle.
- En cas de traitement freinateur de la puberté par des analogues du LHRH, l’efficacité du traitement est confirmée si les pics de LH et FSH sont inférieurs à 2 UI/L.

	FSH	LH	Interprétation
Taux de base	Normal	Normal	Réponse normale pubère, puberté débutée
Réponse	Multiplié par 2 50 à 150 %	Multiplié par 3 à 4 150 à 500 %	
Taux de base	Normal ou diminué	Normal ou diminué	Réponse pré-pubère Hypogonadisme hypogonadotrope
Réponse	< 50 %	< 100 %	
Taux de base	Augmenté	Augmenté	Insuffisance ovarienne Hypogonadisme hypergonadotrope
Réponse	> 200 %	> 500 %	
Taux de base	Normal ou augmenté	Augmenté	Dystrophie ovarienne Ovaires polykystiques
Réponse	Normal ou peu augmenté	Explosif (> 60 UI/l)	

(Source : Guide des analyses spécialisées - Laboratoire Pasteur Cerba)

Exploration de l’axe corticotrope

Test de stimulation des surrénales : test au Synacthène® faible ou immédiat

Indications

- Mise en évidence d’une insuffisance surrénale partielle ou complète.
- Arrêt d’une corticothérapie prolongée (cf. chapitre *Prévention de l’insuffisance surrénale post-corticothérapie*).

Contre-indications : virose évolutive.

Protocole

- En cas de traitement par corticothérapie, réaliser le matin *sans prendre le traitement prévu*, et donner la dose de traitement dès la fin du test (15 minutes après le début du test pour certaines équipes).
- Le matin à 8 heures à jeun.
- Injection Synacthène® immédiat 1 µg
- Prélèvement ACTH et cortisol à T0, T30 et T60.

Résultats

- Le taux de cortisol doit doubler à T60 et dépasser 550 mmol/L (490 à 610 mmol/L selon les équipes).
- Dans le cas inverse, il existe une insuffisance surrénale.

Test de stimulation des surrénales : test au Synacthène® fort

Indications

- Mise en évidence d'une insuffisance surrénale.
- Mise en évidence d'un bloc enzymatique surrénalien (bloc en 21-hydroxylase en particulier).

Contre-indications : virose évolutive.

Protocole

- Le matin à 8 heures à jeun.
- Injection Synacthène® immédiat 250 µg/m² (maximum 250 µg soit 0,25 mg).
- Prélèvements à T0 et T60 : ACTH, cortisol, précurseurs du cortisol (17-hydroxyprogestérone, 11-désoxycortisol, 21-désoxycortisol), androgènes (delta-4-androstènedione, DHEA), et éventuellement minéralocorticoïdes (désoxycortisol, corticostérone, aldostérone).

Résultats

- Fonction cortico-surrénalienne : augmentation du cortisol :
 - le cortisol doit doubler à T60 et dépasser 550 mmol/L (490 à 610 mmol/L selon les équipes) ;
 - dans le cas inverse, il existe une insuffisance surrénale.
- Bloc enzymatique : augmentation des dérivés situés en amont du bloc enzymatique :
 - suspicion de déficit en 21-hydroxylase si le pic de 17-hydroxyprogestérone est supérieur à 10 ng/mL ; la normalité de ce test n'élimine pas une forme hétérozygote ;
 - suspicion de forme hétérozygote de déficit en 21-hydroxylase si le pic de 21-désoxycortisol est supérieur à 0,5 ng/mL ;
 - suspicion de déficit en 11-bêtahydroxylase en cas d'augmentation du 11-désoxycortisol ;
 - suspicion de bloc en 3-bêta-hydroxy-désydrégénase en cas d'augmentation du DHA et de la 17-hydroxyprégnénolone.

Orientation diagnostique en fonction de la réponse au test au Synacthène®

Hormones dosées	Taux en réponse au test	Orientation diagnostique
17-hydroxyprogesterone	Supérieur à 60 nmoles/L Supérieur à 20 ng/mL	Bloc en 21-hydroxylase, forme homozygote
	30 à 60 nmoles/L 10 à 20 ng/mL	Bloc en 21-hydroxylase possible, à confirmer par la biologie moléculaire
21-désoxcortisol	Supérieur à 11,5 nmoles/L Supérieur à 4 ng/mL	Bloc en 21-hydroxylase, forme homozygote
	Entre 2 et 11 nmoles/L Entre 0,5 et 4 ng/mL	Bloc en 21-hydroxylase, forme homozygote ou hétérozygote
11-désoxcortisol	Supérieur à 11,5 nmoles/L Supérieur à 4 ng/mL	Déficit en 11-bêtahydroxylase, forme homozygote
17-hydroxyprégnénolone	Supérieur à 50 nmoles/L Supérieur à 17,5 ng/mL	Déficit en 3 bêta-HSD
Déhydroépiandrostérone (DHEA)	Supérieur à 70 nmoles/L Supérieur à 20 ng/mL	
Rapport 17-hydroxyprégnénolone/17-hydroxyprogesterone (en ng/mL)	Supérieur à 9 (N 1,5 à 7,5)	
Rapport 17-hydroxyprégnénolone/cortisol $\times 10^{-3}$	Supérieur à 53 (N 12 à 52)	

Test de stimulation hypophysaire : hypoglycémie insulinique

Indications : exploration des hormones sensibles au stress (GH, ACTH, prolactine, cortisol).

Contre-indications

- Antécédents d'épilepsie.
- Pathologie cardiaque.

Protocole

- Avoir un soluté glucosé et du glucagon à proximité en cas d'hypoglycémie.
- Injection d'insuline 0,1 U/kg en intraveineux lent.
- T0 dès que le dextro est inférieur à 0,45 g/L.

- Dans le cas de l'analyse de l'axe corticotrope, dosage glycémie sanguine (ou glycémie capillaire), cortisol et ACTH \pm dosage de la GH et de la prolactine si besoin :
 - 15 minutes avant le test ;
 - au moment de l'injection ;
 - puis toutes les 20 minutes pendant 90 minutes.
- Surveillance des dextros toutes les 10 minutes.

Résultats

- Le cortisol doit doubler à T60, et dépasser 550 mmol/L (490 à 610 mmol/L selon les équipes).
- En l'absence d'augmentation du cortisol, il existe une insuffisance surrénale.
- Déficit hypophysaire s'il n'y a pas de pic d'ACTH (classiquement entre T30 et T60).

Test de stimulation de l'ACTH : test au CRF ou CRH

Indication

- Évaluation du syndrome de Cushing.
- Insuffisance surrénale : évaluation de la capacité des cellules antéhypophysaires à libérer de l'ACTH.

Protocole

- L'administration par voie intraveineuse d'une dose 1 μ g/kg de CRF permet de stimuler la synthèse hypophysaire d'ACTH.
- Prélèvements à T0, T15, T30 et T60 du cortisol et de l'ACTH.

Résultats

- Augmentation de 100 % du taux de l'ACTH et du cortisol dans l'heure qui suit l'injection.
- L'absence de réponse témoigne d'un déficit hypophysaire.
- Une réponse ample et prolongée évoque un déficit hypothalamique.

Test de freinage de l'axe corticotrope : test à la dexaméthasone

Indications : mise en évidence d'un hypercorticisme.

Freinage minute

- Protocole :
 - administrer à minuit 20 μ g/kg (maximum 1 mg) de dexaméthasone acétate *per os* ;
 - doser la cortisolémie à 8 heures.

- Résultats : une cortisolémie à 8 heures inférieure à 2 µg/dL (55 nmoles/L) élimine un hypercorticisme.

Freinage faible ou standard

- Protocole sur 3 jours (J1, J2, J3) :
 - J1 : doser le cortisol libre urinaire (CLU) des 24 dernières heures, prélever cortisol et ACTH à 8 heures puis administrer 10 µg/kg (maximum 0,5 mg) de dexaméthasone acétate *per os* à 8 h, 12 h, 18 h et 0 h ;
 - J2 : dexaméthasone acétate *per os* à 6 h, 12 h, 18 h et 0 h et recueil urinaire du CLU ;
 - J3 : dosage CLU, cortisol et ACTH à 8 heures.
- Résultats : une cortisolémie à 8 heures à J3 inférieure à 1,8 µg/dL (50 nmoles/L) et un CLU à J3 inférieur à 10 µg/j (27,5 nmoles/j) élimine un hypercorticisme.

Freinage fort

- Protocole sur 3 jours (J1, J2, J3) :
 - J1 : doser le CLU des 24 dernières heures, prélever cortisol et ACTH à 8 heures puis administrer 50 µg/kg (maximum 2 mg) de dexaméthasone acétate *per os* à 8h, 12 h, 18 h et 0 h ;
 - J2 : dexaméthasone acétate *per os* à 6 h, 12 h, 18 h et 0 h et recueil urinaire du CLU ;
 - J3 : dosage CLU, cortisol et ACTH à 8 heures.
- Résultats :
 - maladie de Cushing : diminution des taux de cortisol et ACTH de plus de 50 % ;
 - sécrétion ectopique d'ACTH : pas de freinage.

Exploration de l'axe thyroïdienne

Test au TRH

Principe

- Évaluer la réponse hypophysaire à l'injection de thyrolibérine (TRH). Le TRH stimule la sécrétion de TSH et de prolactine.
- Ce test a peu d'intérêt pour le diagnostic de déficit thyroïdienne, le bilan thyroïdien suffit au diagnostic.
- Il peut être utilisé pour définir l'origine hypothalamique d'un déficit thyroïdienne ou dans le diagnostic des hyperprolactinémies.
- Il peut être couplé au test au LHRH ou à l'hypoglycémie insulinaire.

Protocole

- Réalisation le matin ou l'après-midi, une collation légère est autorisée avant le test.
- Bilan à T0 : TSH et éventuellement prolactine.
- Injection de TRH par voie intraveineuse 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (maximum 250 μg).
- Dosage de la TSH et éventuellement de la prolactine à T15, T30, T60 et T120.

Effets indésirables

- Troubles vasomoteurs.

Interprétation

- Une réponse normale entraîne une multiplication par 3 à 5 du taux de base de TSH et de prolactine à T15 ou T30 (maximum par 6) puis normalisation à T120.
- En cas d'hypothyroïdie d'origine thyroïdienne, le taux de TSH de base est élevé et s'accroît de manière ample après TRH.
- En cas de déficit hypophysaire thyroïdrotrope, le taux de base de la TSH est bas ou normal et n'est pas influencé par la TRH.
- Si le déficit est hypothalamique, le taux de base bas s'élève après TRH à des valeurs normales. La réponse est ample et prolongée.
- En cas d'hyperthyroïdie, la TSH reste uniformément basse lors du test (sans intérêt).
- En cas d'hyperprolactinémie, le test explore le caractère stimuable (étiologie non tumorale) ou non stimuable (adénome).

Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)

Principe

- Indications :
 - glycémie : recherche d'un diabète ou d'une intolérance au glucose ;
 - hormone de croissance : analyse de la freination de la GH en cas de suspicion d'hypersecretion de GH.
- Contre indication : aucune.
- Effets indésirables : nausées, vomissements, hypoglycémie secondaire (5 heures après l'ingestion de glucose).

Protocole

- Sujet à jeun depuis 12 heures, au repos 15 minutes avant et pendant la durée de l'épreuve.

- Ingestion de 1,75 g/kg de glucose (20 g/100 mL) sans dépasser la dose de 75 g, dans de l'eau froide en moins de 5 minutes.
- Prélèvements :
 - glycémie, insulémie toutes les 30 minutes pendant 2 à 3 heures ;
 - hormone de croissance toutes les 30 minutes pendant 2 à 3 heures si besoin.

Interprétation

Glycémie

- Diabète si la glycémie 2 heures après l'ingestion de glucose est supérieure à 2 g/L (11 mmol/L).
- Intolérance au glucose si la glycémie 2 heures après l'ingestion de glucose est entre 1,4 g/L (7,7 mmol/L) et 2 g/L (11 mmol/L).
- Un pic d'insulinosécrétion survient généralement avant la 60^e minute.

Hormone de croissance

- Le seuil au moment du nadir au cours de l'HGPO (75 g) est fixé à 0,3 µg/L (0,9 mUI/L).
- Un freinage incomplet ou absent, voire une augmentation paradoxale de l'hormone de croissance signent le diagnostic d'acromégalie.

Références

Livres et documents

- Bougnères P (2007) L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit de la 21-hydroxylase. Prise en charge dans l'enfance et à l'adolescence. Éditions Médecine Diffusion
- Chanson P, Young J (2007) Traité d'endocrinologie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences
- Limal JM (2005) Endocrinologie périnatale. Paris, Doin. Progrès en pédiatrie
- Lubetzki J, Chanson P, Guillausseau PJ (2005) Le livre de l'interne. Endocrinologie et maladies métaboliques. 3^e édition. Paris, Flammarion Médecines-Sciences
- Mariani Ecochard A (2011) Fiches pratiques d'endocrinologie pédiatrique. Paris, Springer Verlag
- Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète. Hors série novembre (2009) La transition
- Perelman R (1994) Pédiatrie pratique III - Maladies des glandes endocrines. Paris, Maloine
- Pienkowski C, Tauber M (2009) Le syndrome de Turner. Paris, Springer Verlag
- Sultan C (2006) Adolescente, ado-naissante. Paris, ESKA
- Tabone MD (2011) Que deviennent à l'âge adulte les enfants leucémiques guéris ? Réalités Pédiatriques n° 162 : 39-42
- Thomas-Teinturier C (2007) Le B.A.ba des tests en endocrinologie pédiatrique. Paris, John Libbey Eurotext
- Encyclopédie médico-chirurgicale. Extraits des traités Pédiatrie et Endocrinologie. Éditions Elsevier Masson.
- Réalités pédiatriques (2010) Le diabète de l'enfant. n° 151

HAS

- Haute Autorité de Santé Guide ALD. Guide médecin sur le diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent - Actualisation juillet 2007, n° 8
- Haute Autorité de Santé Guide ALD. Syndrome de Turner, protocole national de diagnostic et de soins. Janvier 2008
- Haute Autorité de Santé, Guide médecin affection longue durée. Hyperplasie congénitale des surrénales par bloc en 21-hydroxylase. Protocole national de diagnostic et de soin des maladies rares. Avril 2011
- Haute Autorité de Santé, recommandations de bonnes pratiques. L'anorexie mentale : prise en charge. Juin 2010
- Haute Autorité de Santé, synthèse des recommandations de bonnes pratiques. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Janvier 2009

Sites Internet

www.afssaps.fr
www.alfediam.org
www.chups.jussieu.fr
www.chu-toulouse.fr/-le-syndrome-de-prader-willi-
www.crmrcr.aphp.fr
www.endocrino.net
www.has-sante.fr
www.medecine.univ-lille2.fr
www.orpha.net
www.vidalonline.com

Articles

- Carranza D, Van Vliet G, Polak M (2006) Hypothyroïdie congénitale. Ann Endocrinol Encyclopédie Orphanet
- Petters A, Laffel L and the American diabetes association transitions working group (2011) Diabetes Care for Emerging Adults: Recommendations for Transition From Pediatric to Adult Diabetes Care Systems. Diabetes Care 34: 2477-85
- Lassmann-Vague V, Clavel S, Guerci B (2010) When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. Expert consensus. Société Francophone du Diabète. Diabetes Metab 36: 79-85
- Polak M (2003) Émergence du diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent : problèmes diagnostiques, quels traitements ? Métabolismes, Hormones, Diabète & Nutrition 5
- Tauber M, Jouret B, Oliver I, Diene G (2009) L'obésité de l'enfant. Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète 38
- Tubiana-Rufi N, Szerman-Nathan N, Ramos E (2009) Czernichow. Type 2 diabetes in children and adolescents: short review and preliminary French data. Médecine des maladies Métaboliques 3: 192-7
- Tubiana-Rufi N (2007) Augmentation de l'incidence du diabète de type 2 dans une large cohorte pédiatrique française, 2001-2003. BEH 44-45

Index

- 17-hydroxyprogesterone, 18, 20, 21, 23, 31, 159
- Acidocétose diabétique, 50, 139
- Amatrissement, 30, 33, 35, 38, 50, 131, 132
- Aménorrhée, 25, 39, 82, 100, 103, 119, 120, 122, 158
- Anorexie mentale, 8, 117, 122, 124
- Anticorps antithyroïdiens, 52, 58, 98, 101, 106
- Bloc en 21-hydroxylase, 17, 27, 159, 160
- Corticothérapie, 18, 33, 34, 73, 126, 127, 129-132, 158
- Déficit en hormone de croissance, 7-10, 13-15, 81, 110, 111, 114, 134, 153, 154
- Déshydratation, 18, 21, 50, 52, 68, 73, 139-141, 144, 145
- Diabète insipide, 39
- Diabète insulino dépendant, 10, 29, 42, 49, 102
- Dysgénésie gonadique, 100, 157
- Dyslipidémie, 82, 105
- Dysthyroïdie, 3-5, 58, 105, 131, 133, 134
- Fibrates, 94
- Fludrocortisone, 17, 19, 22, 31, 32, 34, 35, 147
- GH ("Growth Hormone"), 7, 10, 14, 37, 152-156, 160, 163
- Gynécomastie, 11, 82, 135
- Hirsutisme, 19, 24, 28
- Hormone de croissance, 7-11, 13-15, 24, 38, 41, 42, 46, 97, 99, 104, 105, 107, 111, 112, 114, 118, 124, 127, 135, 151, 164
- Hydrocortisone, 17-20, 22, 23, 28, 31, 32, 34, 35, 44, 46, 130, 131, 146-148
- Hyperandrogénie, 17-19, 24-27, 81, 83, 151
- Hypercholestérolémie, 82, 89, 90, 91, 94, 117, 121, 134
- Hypercorticisme, 8, 81, 118, 151, 161, 162
- Hyperglycémie, 42, 50, 51, 53, 56, 58-63, 67, 70, 72, 73, 134, 140, 144
- Hyperglycémie provoquée par voie orale, 12, 42, 43, 72, 84, 111, 163
- Hyperkaliémie, 18, 21, 30, 34, 141, 145, 146
- Hyperlipidémie, 51, 74, 80, 83, 89-94, 101, 107, 110
- Hypernatrémie, 21
- Hyperplasie congénitale des surrénales, 17, 29
- Hypertension artérielle, 69, 74, 76, 80, 82, 83, 86, 92, 98, 100, 101, 110
- Hyperthyroïdie, 4, 5, 51, 73, 101, 132, 133, 151, 163
- Hypertrichose, 18, 134
- Hypocorticisme, 18
- Hypoglycémie, 8, 9, 21, 30, 31, 33, 38-41, 50, 53, 54, 56, 60, 61, 63-67, 70, 75, 76, 121, 123, 143-146, 151, 153-155
- Hypoglycémie insulinaire, 10, 14, 34, 35, 41, 131, 151, 152, 156, 160, 162
- Hypogonadisme hypergonadotrope, 98, 100, 134, 158
- Hypogonadisme hypogonadotrope, 110, 119, 124, 156-158
- Hypokaliémie, 120, 122-124, 140, 141
- Hyponatrémie, 18, 21, 30, 33-35, 121, 123, 145
- Hypotension artérielle, 21, 30, 33, 39, 131, 139, 144
- Hypothyroïdie, 3-5, 8, 11, 42, 44, 45, 81, 90, 99, 101, 104, 110, 117, 132-134
- IGF-1, 10, 12, 14, 15, 24, 41-43, 104, 112, 118, 121, 152
- IGFBP3, 9, 10
- Insuffisance antéhypophysaire, 7, 33, 37, 38, 39, 46, 81, 151
- Insuffisance corticotrope, 32-35, 37
- Insuffisance gonadotrope, 37
- Insuffisance lactotrope, 37, 40
- Insuffisance ovarienne, 97, 100, 107, 134, 158
- Insuffisance surrénale aiguë, 17, 20, 21, 28, 31, 32, 34, 35, 44, 45, 129, 144, 145
- Insuffisance surrénale chronique, 29, 33-35, 129, 131
- Insuffisance thyroïdienne, 37
- Insulinorésistance, 12, 51, 71-73, 82, 85, 104
- Insulinothérapie, 51-56, 60, 62-65, 68, 70, 75, 141-143
- Madelung, déformation de, 98
- Maladie coeliaque, 52, 58, 101, 105, 106
- Maladie d'Addison, 29, 34, 35
- Mélanoderme, 30, 33-35, 39

- Micropénis, 39, 82, 110
- Obésité, 24, 28, 40, 53, 57, 71, 72, 74, 76, 77, 79-84, 86-89, 91, 92, 109, 111-114, 134
- Œdèmes, 11, 42
- Œstrogestatifs, 101, 120, 156
- Oligospanioménorrhée, 25, 39
- Ostéopénie, 9, 15, 25, 28, 120, 129, 134
- Ostéoporose, 15, 25, 28, 99, 102, 107, 118, 119, 121, 122, 124, 129, 134
- Panhypopituitarisme, 34, 37, 38
- Parathormone (PTH), 20
- Polydipsie, 62, 139
- Prednisone, 130-132
- Prolactine, 37, 40, 120, 124, 135, 149, 151, 152, 160-163
- Pseudo-hypoparathyroïdie, 81
- Puberté précoce, 17, 22-24, 28, 126, 134, 157
- Retard de croissance, 4, 8, 15, 35, 39, 80, 97-99, 107, 110, 125, 126, 129, 134, 151
- Retard pubertaire, 8, 9, 30, 31, 33, 35, 39, 40, 82, 98, 100, 107, 110, 125, 127, 131, 133, 134, 157
- Spanioménorrhée, 82
- Statines, 93, 94
- Syndrome de Cushing, 51, 73, 81, 161
- Syndrome de perte de sel, 17, 18, 27, 28, 35, 146
- Syndrome de Prader-Willi, 38, 81, 109, 111, 113, 114
- Syndrome de Turner, 97, 99, 104-107
- Syndrome des ovaires polykystiques, 25, 72, 82
- Syndrome polyuro-polydipsique, 39, 151
- Test à la clonidine, 156
- Test à la dexaméthasone, 161
- Test à l'arginine insuline, 154
- Test à l'insuline, 154
- Test à l'ornithine, 155
- Test au CRF ou CRH, 161
- Test au glucagon-betaxolol, 153
- Test au LHRH, 9, 14, 23, 41, 98, 100, 119, 156, 157, 162
- Test au Synacthène®, 14, 18, 31, 34, 35, 131, 156, 158-160
- Test au TRH, 41, 156, 162
- Testostérone, 14, 18, 20, 23, 41, 43, 112, 114, 119, 152, 156
- Traitement par hormone de croissance, 7, 10, 11, 24, 99, 104, 105, 111, 112, 114