

# **SOCIETE MEDICALE DES HOPITAUX DE PARIS**

Association reconnue d'utilité publique - FMC n° 11752573775

Hôpital Hôtel Dieu - Service de Médecine Interne  
1, place du Parvis Notre-Dame - 75181 PARIS Cedex 4

## **78<sup>e</sup> JOURNEE FRANÇAISE DE MEDECINE**

Sous la présidence du Professeur Jean CABANE

### **ACTUALITES EN ENDOCRINOLOGIE**

**Organisateurs :**

Philippe CHANSON et Hervé MAYAUDON

**Vendredi 17 Mai 2013**

**9 h 00 – 17 h 00**

**Amphithéâtre Baudens  
Ecole du Val de Grâce  
1, Place Alphonse Laveran – 75005 Paris**

## **MATINEE**

- 9 h 00**      **Accueil des participants**
- 9 h 30**      **L'année en thyroïde**  
*Jean-Louis Wémeau, Lille*
- 10 h 00**      **Chez qui faut-il dépister un syndrome de Cushing ?**  
*Antoine Tabarin, Bordeaux*
- 10 h 30**      **Complications endocriniennes des thérapeutiques moléculaires ciblées**  
*Jacques Young, Kremlin-Bicêtre*
- 11 h 00**      **PAUSE-CAFÉ**
- 11 h 30**      **Incidentalomes surrenaliens : quelle stratégie diagnostique ?**  
*Hervé Mayaudon, Paris*
- 12 h 00**      **Hyperthyroïdie et surcharges iodées**  
*Laurence Leenhardt, Paris*

## **APRES-MIDI**

- 14 h 00**      **Hypophysites : nouveaux aspects en 2013**  
*Vincent Rohmer, Angers*
- 14 h 30**      **Ce que l'interniste doit savoir sur les tumeurs neuro-endocrines**  
*Éric Baudin, Villejuif*
- 15 h 00**      **Incidentalomes hypophysaires**  
*Philippe Chanson, Kremlin-Bicêtre*
- 15 h 30**      **Les dysthyroïdies infra-cliniques**  
*Bernard Goichot, Strasbourg*
- 16 h 00**      **Nouvelles causes d'hypercorticisme**  
*Jérôme Bertherat, Paris*
- 16 h 30**      **Conclusions**

# L'ANNEE EN THYROÏDOLOGIE

*Jean-Louis Wémeau,  
Lille*

La thyroïde constitue un modèle d'évaluation, ce qu'illustrent à nouveau les enquêtes de l'année.

On s'interroge sur l'opportunité du dépistage de l'hypothyroïdie en cours de grossesse, puisqu'une augmentation même mineure de la TSH maternelle au 2<sup>e</sup> trimestre amputerait le QI des enfants. Cependant dans l'enquête de Lazarus (NEJM 2012), la supplémentation par levothyroxine (150  $\mu$ g/jour) des hypothyroïdies maternelles dépistées vers la 12<sup>e</sup> semaine, n'entraînait pas de modification significative du QI des enfants évalué 3 ans après la naissance.

Les dysfonctions thyroïdiennes subcliniques et l'auto-immunité antithyroïdienne sont associées à une prévalence accrue d'avortements à répétition, ce que confirment la revue de Van Den Bogaard (Human Reprod Update 2011) et la métaanalyse de Chen et Hu (Clin.Endocrinol 2011). Cependant les enquêtes interventionnelles et la supplémentation par la thyroxine n'améliorent pas nécessairement le pronostic obstétrical.

Longtemps seules les mutations ou délétions portant sur TR $\beta$  étaient responsables de résistance aux hormones thyroïdiennes. En réalité, les mutations de TR $\alpha$  existent et déterminent un morphotype osseux très spécial avec petite taille, altération des points d'ossification, arriération mentale, constipation lorsque les mutations affectent TR $\alpha$ 1. Dans ces circonstances, les modifications de FT4, FT3, TSH sont presque inapparentes (Bochukowa, Van Mullen NEJM 2012).

Après chirurgie des cancers thyroïdiens à faible risque, l'iode 131 à faible dose (1,5 GBq soit 30 mCi) sous stimulation par rhTSH, s'avère aussi efficace que les traitements traditionnels pour l'éradication du tissu résiduel (Malik, Schlumberger NEJM 2012). Des doses plus modestes encore de 740 MBq (20 mCi) en ambulatoire ont été proposées (Clerc JCEM 2012).

# **CHEZ QUI FAUT-IL DEPISTER UN SYNDROME DE CUSHING ?**

*Antoine Tabarin,  
Bordeaux*

**COMPLICATIONS ENDOCRINIENNES  
DES THERAPEUTIQUES MOLECULAIRES CIBLEES**

*Jacques Young,  
Kremlin-Bicêtre*

## **INCIDENTALOMES SURRENALIENS : QUELLE STRATEGIE DIAGNOSTIQUE ?**

*Hervé Mayaudon,  
Paris*

L'incidentalome surrénalien désigne une formation surrénalienne de plus d'un centimètre, découverte de façon fortuite sur un examen d'imagerie abdominale qui n'est pas motivé par l'exploration d'une pathologie surrénalienne. Dans la population générale la prévalence des incidentalomes surrénaliens varie entre 0,4 et 4,2 %. Dans plus de 85 % des cas ces formations sont unilatérales. Dans 71 % des cas elles correspondent à des adénomes bénins. L'un des problèmes posés par ces masses de découverte fortuite est d'en définir l'indication chirurgicale. Les données de la tomodensitométrie peuvent permettre de différencier les formations bénignes des lésions malignes et de reconnaître certaines causes rares d'incidentalomes (kyste, hématome, myélolipome...). Un bilan hormonal systématique doit être effectué devant tout incidentalome. Le dosage de la cortisolémie à 23 heures, de la cortisolurie des 24 heures et le test de freinage rapide à la dexaméthasone permettent de reconnaître les adénomes cortisoliques infra-cliniques. La recherche d'un phéochromocytome s'effectue par le dosage des dérivés méthoxylés urinaires. Les autres dosages hormonaux (rénine, aldostérone) seront effectués en fonction du contexte.

Les données radiologiques et hormonales ainsi recueillies vont permettre de retenir deux indications chirurgicales : formations sécrétantes et formations malignes ou à haut risque de malignité (taille supérieure à 4 cm).

## **HYPERTHYROÏDIE ET SURCHARGES IODEES**

*Laurence Leenhardt,  
Paris*

Les mécanismes d'adaptation de la fonction thyroïdienne à une surcharge iodée brutale comme l'amiodarone, sont parfois en défaut, conduisant à des hyperthyroïdies pouvant survenir sur thyroïde saine ou pathologique. Ces hyperthyroïdies sont facilement diagnostiquées par la scintigraphie thyroïdienne mais posent des problèmes thérapeutiques délicats.

La surcharge iodée due à l'amiodarone est massive et prolongée et s'accumule dans le tissu adipeux, la thyroïde et le cœur. Cela provoque un blocage transitoire de l'organification de l'iodure par diminution de la production d' $H_2O_2$ , puis du captage de l'iodure par la thyroïde par effet direct sur le transporteur NIS. Ce processus est appelé « effet Wolff-Chaikoff ». Puis, la thyroïde s'adapte à la surcharge iodée avec retour en 48h à la normale de la concentration intrathyroïdienne de l'iodure et levée de l'inhibition de l'organification, processus appelé « échappement à l'effet Wolff-Chaikoff ». En plus de cet effet Wolff-Chaikoff, l'iodure de l'amiodarone, présent en concentration très élevée, devient directement toxique pour la cellule thyroïdienne (thyroïdite induite par l'iode) avec nécrose des cellules thyroïdiennes et libération des stocks intrathyroïdiens d'hormones thyroïdiennes déjà formées.

La formule biologique normale d'un sujet sous amiodarone dans les 3 premiers mois est : T4 libre élevée, T3 libre basse ou normale basse, TSH modérément élevée. Une simple élévation de la T4 libre n'est pas synonyme d'hyperthyroïdie. La TSH se normalise secondairement et après 3 mois de prise d'amiodarone, la TSH doit être normale. Tout écart de cette formule impose de prendre l'avis d'un endocrinologue, de s'interroger sur le caractère indispensable ou non du traitement par amiodarone, et de prendre l'avis du cardiologue qui a prescrit ce traitement.

En cas de confirmation de l'hyperthyroïdie, l'examen clef pour faire la différence entre hyperthyroïdie induite par l'amiodarone sur corps thyroïde sain (type II) et hyperthyroïdie révélant une pathologie thyroïdienne sous jacente (type I) est la scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123 :

- type I : image avec contraste faible et fixation basse,
- type II : pas de captage, scintigraphie blanche.

Des formes mixtes sont possibles. L'échographie thyroïdienne avec étude Doppler est utile au diagnostic de même que le dosage des anticorps anti récepteurs de la TSH (TRAK) spécifiques de la maladie de Basedow. L'iodurie n'a guère d'intérêt.

La gravité des hyperthyroïdies de type II est essentiellement liée au terrain, à l'existence d'une cardiopathie sous jacente, à l'importance clinique de la thyrotoxicose et au taux de T3 libre.

Dans les formes peu sévères, bien tolérées sur cœur sain, le traitement peut être la surveillance associée à la prescription de  $\beta$ -bloquants à titre symptomatique si le taux de T3 libre le permet.

Pour les formes plus sévères, les antithyroïdiens de synthèse type carbimazole sont inefficaces sur l'évolution de la thyroïdite iodo-induite. Le Propyl thiouracyl à la posologie de 600 mg/j est théoriquement plus efficace de par son action périphérique sur la désiodation de la T4 en T3. En fait, cette efficacité est inconstante. Dans les formes graves (cardiothyroïse, fraction d'éjection basse, troubles du rythme sévères, franche élévation de la T3 libre, la corticothérapie est le traitement le plus efficace à raison de 0.5 à 1 mg/kg/. Mais parfois, la sévérité de l'insuffisance cardiaque ne permet pas de l'utiliser du fait de ses effets secondaires. Des données récentes ont remis en cause le fait que la prednisone raccourcisse la durée d'évolution. Les patients ayant une fraction d'éjection (FE) ventriculaire gauche basse (< 50 %) ont un moins bon pronostic que ceux ayant une FE > 50 %. La survenue d'une thyrotoxicose induite par l'amiodarone est associée à une augmentation relative du risque de 2.7 de faire un évènement grave (critère combiné de morbi mortalité). La chirurgie en semi-urgence est réservée aux formes graves, avec complications cardiaques, altération de l'état général, pour lesquels l'aggravation malgré une thérapeutique médicamenteuse maximale fait craindre une évolution fatale. La plasmaphérèse (si elle est bien tolérée sur le plan volémique) permet en 1 ou 2 séances de normaliser ou presque le taux d'hormones libres et de pratiquer une anesthésie générale dans de meilleures conditions de sécurité. Le traitement par le radioiode est impossible car la scintigraphie est blanche.

En bref, le dosage de TSH doit être systématique avant la mise sous amiodarone y compris en situation d'urgence. Il est suffisant pour confirmer l'euthyroïdie. Dans ce cas et en l'absence d'antécédents thyroïdiens, un contrôle de la TSH tous les 6 mois est indispensable, le temps de la durée du traitement mais aussi jusqu'à 1an à 18 mois après l'arrêt de l'amiodarone.



## **HYPOPHYSITES : NOUVEAUX ASPECTS EN 2013**

*Vincent Rohmer,  
Angers*

Annales d'Endocrinologie 73(2012)S17-S25

L'hypophysite auto-immune est une pathologie rare, correspondant à une inflammation chronique de la glande dont la pathogenèse est complexe et encore mal comprise. L'hypophysite lymphocytaire et granulomateuse sont les formes les plus fréquentes mais de nouvelles formes ont été identifiées ces dernières années. Il a été décrit une nouvelle forme histologique : l'hypophysite est liée à une infiltration d'IgG4 et des critères diagnostiques sont clairement identifiés. Par ailleurs, il a été rapporté pour la première fois des hypophysites chez des patients présentant une vascularite à ANCA. Des formes d'hypophysite secondaire à des traitements immuno-modulateurs, tel que les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4, utilisés dans le traitement du mélanome ont été récemment décrites. La pathogenèse de cette maladie reste encore inconnue mais plusieurs candidats d'auto-antigènes ont été identifiés ces dernières années.

**CE QUE L'INTERNISTE DOIT SAVOIR  
SUR LES TUMEURS NEURO-ENDOCRINES**

*Éric Baudin, Villejuif*

## INCIDENTALOMES HYPOPHYSAIRES

*Philippe Chanson,  
Kremlin-Bicêtre*

Avec l'utilisation de plus en plus fréquente des techniques d'imagerie moderne, on trouve de plus en plus souvent des anomalies de l'hypophyse chez des patients asymptomatiques. Le néologisme « incidentalome » (lésion de découverte fortuite), largement diffusé en endocrinologie pour la surrenale ou la thyroïde, s'applique donc tout autant à l'hypophyse. Il faut néanmoins souligner que le terme d'incidentalome est souvent utilisé de façon trop généreuse. En effet, chez certains patients, le problème hypophysaire est découvert de façon fortuite lors d'une imagerie pratiquée pour des raisons dites « indépendantes »... alors que des symptômes ou des signes, certes minimes mais bien présents, n'avaient pas attiré l'attention du médecin, retardant ainsi le diagnostic correct. Ceci explique probablement la grande variabilité de la prévalence des incidentalomes hypophysaires rapportée dans la littérature. La prise en charge des incidentalomes hypophysaires est controversée. Certaines lésions peuvent augmenter en taille risquant de conduire à une insuffisance hypophysaire ou peuvent comprimer le chiasma optique alors que d'autres ne changeront pas de taille et ne produiront jamais aucun symptôme tumoral ou hormonal. Le type d'évaluation hormonale initiale, la fréquence et la durée du suivi doivent être déterminés avec soin, en prenant en compte les rapports coût/efficacité. Dans ce contexte, il est bien sûr crucial d'avoir des informations précises sur l'histoire naturelle de chaque type de lésion hypophysaire. À côté des lésions hypophysaires, l'augmentation physiologique de la taille de l'hypophyse est une cause fréquente « d'incidentalome » conduisant à adresser un patient à un endocrinologue pour évaluation hormonale et avis thérapeutique .

## LES DYSTHYROÏDIES INFRA-CLINIQUES

*Bernard Goichot,  
Strasbourg*

Les dysthyroïdies infra-cliniques (parfois dénommées plus justement « frustes » en France) sont définies biologiquement par une anomalie isolée, augmentation ou diminution, durable de la TSH avec des concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes normales. Individualisées à la fin des années 80 avec l'apparition des dosages ultra-sensibles de la TSH, elles sont devenues un problème majeur de santé publique de par leur fréquence et par les incertitudes entourant leur prise en charge. IL ne s'agit en effet pas tant de la situation d'un diagnostic précoce d'une maladie thyroïdienne rendue possible par l'amélioration des performances des outils biologiques que l'identification d'une situation jusque-là méconnue s'accompagnant d'un risque potentiel de complications notamment cardio-vasculaires. La difficulté majeure actuellement est l'absence d'essais thérapeutiques qui permettraient de guider la prise en charge de ces situations extrêmement fréquentes.

L'hyperthyroïdie infra-clinique (HERIC), définie consensuellement par une TSH durablement abaissée en dessous d'un seuil de 0,4 mU/L est liée aux mêmes étiologies que les hyperthyroïdies avérées. Les complications clairement démontrées de l'HERIC sont l'arythmie par fibrillation auriculaire (ACFA) chez le sujet de plus de 60 ans avec un risque relatif de 2 à 3 fois celui du sujet euthyroïdien. L'impact sur la mortalité cardio-vasculaire reste incertain mais paraît vraisemblable. Beaucoup d'anomalies cardio-vasculaires para-cliniques ont été décrites dans l'HERIC mais leur rôle dans la survenue de la complication principale et leur réversibilité sous traitement ne sont pas avérés. Les autres manifestations possibles (symptômes, qualité de vie, ostéoporose, troubles cognitifs...) ne sont pas clairement établies. Les recommandations actuelles sont de traiter (le plus souvent par Iode 131) les sujets âgés, ayant d'autres facteurs de risque d'ACFA, d'autant plus que la TSH est abaissée (< 0,1 mU/L) et que l'hyperthyroïdie est autonome (goitre multinodulaire ou adénome toxique). Ces recommandations ne reposent malheureusement pas sur des essais cliniques dont la réalisation s'avère extrêmement difficile puisque le seul essai contrôlé

encore en cours au niveau international est issu d'un PHRC français et n'atteindra probablement pas ses objectifs de recrutement.

L'hypothyroïdie infra-clinique (HOIC) pose des problèmes différents, notamment celui des intervalles de référence de la TSH dans différentes classes d'âge et différentes populations. Schématiquement, l'HOIC concerne des patients ayant une TSH durablement entre 4 et 10 mU/L (la situation très particulière de la grossesse ne sera pas abordée ici). Le risque d'évolution vers une hypothyroïdie avérée est estimé à environ 2 % par an, ce chiffre doublant lorsque les anticorps anti-TPO sont positifs. Le bénéfice d'un traitement précoce n'a jamais été démontré et la décision de débiter un traitement substitutif qui sera en général poursuivi toute la vie du patient n'est jamais urgente. L'élévation progressive de la TSH au cours du suivi est un des arguments pour traiter. Une prudence particulière est recommandée chez le sujet âgé d'une part parce que l'intervalle de référence de la TSH est plus large et d'autre part parce que plusieurs études suggèrent un effet protecteur l'élévation de la TSH sur le risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaire. Là aussi les études ne permettent pas pour l'instant d'établir des recommandations fondées sur des preuves mais une étude européenne a récemment débuté et permettra peut-être de mieux définir les situations justifiant un traitement.

## NOUVELLES CAUSES D'HYPERCORTICISME

*Jérôme Bertherat,  
Paris*

La prise de glucocorticoïdes exogènes est la cause la plus fréquente d'hypercorticisme clinique. L'anamnèse permet le plus souvent de retrouver les prises médicamenteuses en cause. Dans les causes plus récemment identifiées d'hypercorticisme exogène, on note l'association d'un inhibiteur de protéase, le ritonavir, et de corticoïdes inhalés de type fluticasone chez des patients enfants ou adultes asthmatiques.

Le syndrome de Cushing endogène se divise classiquement entre les causes surrénaliennes (ACTH indépendantes) des causes extrasurréaliennes (ACTH dépendantes). Ces dernières sont les plus fréquentes et représentent plus de trois quarts des cas (80 % de maladie de Cushing et 20 % de causes ectopiques). Parmi les causes ACTH indépendantes, les tumeurs unilatérales sont majoritaires avec environ 60 % d'adénomes et 40 % de corticosurréalomés. De façon plus rare, l'atteinte peut être bilatérale, avec soit une hyperplasie macronodulaire, soit une dysplasie micronodulaire pigmentée. Cette dernière peut s'intégrer dans un complexe de Carney (association de myxome, lentiginose et Cushing ACTH-indépendant).

Les nouvelles étiologies sont essentiellement la description de nouvelles situations de Cushing iatrogènes et la découverte d'anomalies génétiques responsables de la dysplasie micronodulaire pigmentée. Les gènes impliqués sont des acteurs de la voie de l'AMP cyclique (AMPC). Ceci confirme le rôle majeur de cette voie de signalisation dans la tumorigénèse surrénalienne.

**Nous vous informons que notre 79<sup>e</sup> SÉANCE**

**OS ET DOULEURS**

*Organisateur*

**Serge PERROT**

*aura lieu le*

**Vendredi 18 Octobre 2013 à 9 h 00**

Amphithéâtre Baudens - Ecole du Val de Grâce - 1, Place Laveran 75005 Paris

PROGRAMME EN COURS