

PATHOLOGIES DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

SÉMIOLOGIE BIOLOGIQUE

D_r NAÏMI MOURAD

Suite du cours

A. Introduction

B. Pathologies hypothalamo-hypophysaires

B.1 Étiologies

B.2 Circonstances de découverte

B.3 Démarche diagnostique

B.4 Perturbations de l'axe lactotrope

B.5 Perturbations de l'axe somatotrope

B.6 Perturbations de l'axe corticotrope

B.6.1 Sécrétion et rôles de l'ACTH

B.6.2 Sécrétion et rôles du cortisol / androgènes

B.6.3 Hypercortisolisme (syndrome de Cushing)

B.6.4 Déficit en cortisol (Insuffisance surrénale)

B.7 Insuffisance hypophysaire

B.6.4 Déficit en cortisol = Insuffisance surrénale

B.6.4.1 Étiologies

• Insuffisance surrénale primaire (= Maladie d'Addison)

- Problème surrénalien (destruction , bloc enzymatique...)

- Défaut de sécrétion en aldostérone et cortisol +/- androgènes

- Etiologies

➤ Causes acquises (50%)

- ✓ Auto-immune, isolée ou le plus souvent multiple (thyroïde, pancréas...)
- ✓ Infection (tuberculose, VIH...), métastase, hémorragie, iatrogène...

➤ Causes génétiques (50%): Hyperplasie congénitale surrénales....

• Insuffisance surrénale secondaire à une carence en ACTH

- Surrénales intactes mais mises au « repos »

- Défaut de sécrétion en cortisol et androgènes uniquement

- Etiologies

- Penser à l'arrêt brutal d'une corticothérapie au long cours (1% population)
- Sinon, penser aux causes d'insuffisance hypophysaire

B.6.4.2 Signes clinico-biologiques

• Insuffisance surrénale primaire

Absence de rétrocontrôle par le cortisol → ACTH ↑ et mélanodermie



Vitiligo, origine auto-immune

- Déficit en aldostérone:

- Rôle = Réabsorption rénale de Na^+ et d'eau et l'élimination du K^+
 - ✓ ↓ poids, TA et natrémie, ↑ kaliémie et créatininémie (insuffisance rénale)
- Hypovolémie → ↑ ADH et rétention hydrique pure → ↓ Osmolarité plasma
 - ✓ Anorexie, dégoût de l'eau, nausées

- Déficit en cortisol:

- Asthénie +/- hypoglycémie, anémie, lymphocytose, éosinophilie...

- Déficit en androgènes: Asthénie, dépilation axillaire et pubienne

Douleurs abdominales et Vomissements = Décompensation

Urgence médicale → Prélever et Traiter: Hydrocortisone 100mg IM/IV

• Insuffisance surrénale secondaire

Pas de mélanodermie mais pâleur, pas de déficit en aldostérone (moins sévère)

B.6.4.3 Prouver le déficit en cortisol

• Dosage basal de cortisolémie

- Faible valeur, évocateur si $<$ à $10\mu\text{g/dl}$ (normale $10\text{-}20\mu\text{g/dl}$)

• Test de stimulation au Synactène (ACTH de synthèse)

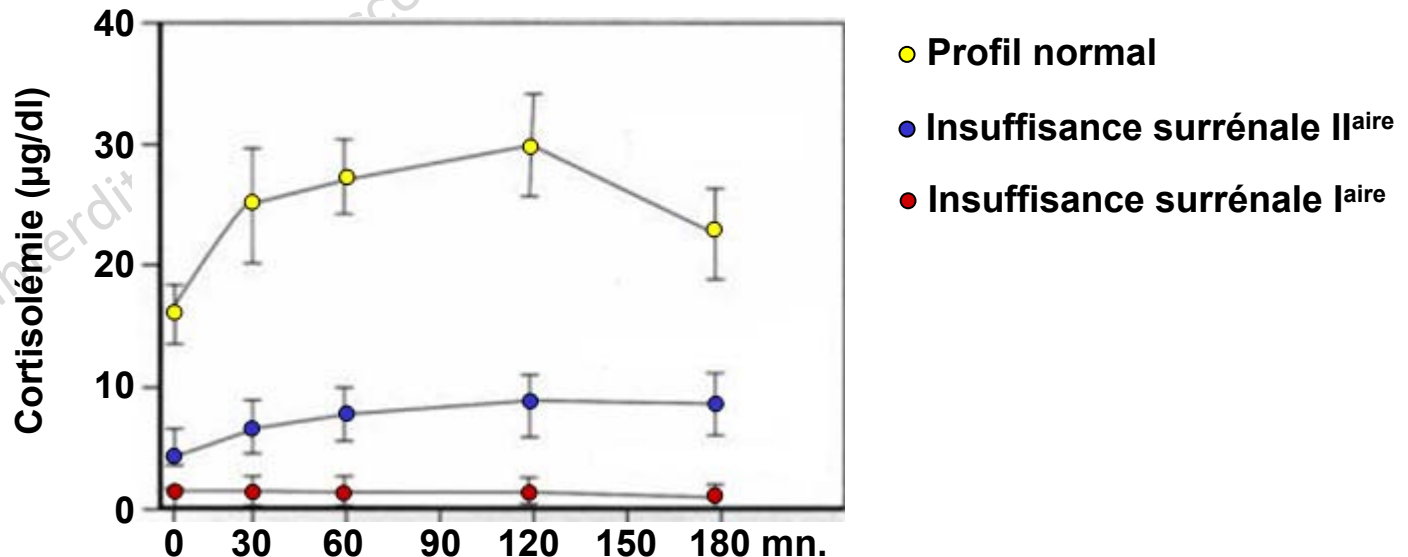
- Normalement, la cortisolémie une heure après est \sim multipliée par deux

- Une **réponse absente ou partielle** signe l'**insuffisance surrénale**

➤ Réponse partielle dans l'insuffisance surrénale secondaire

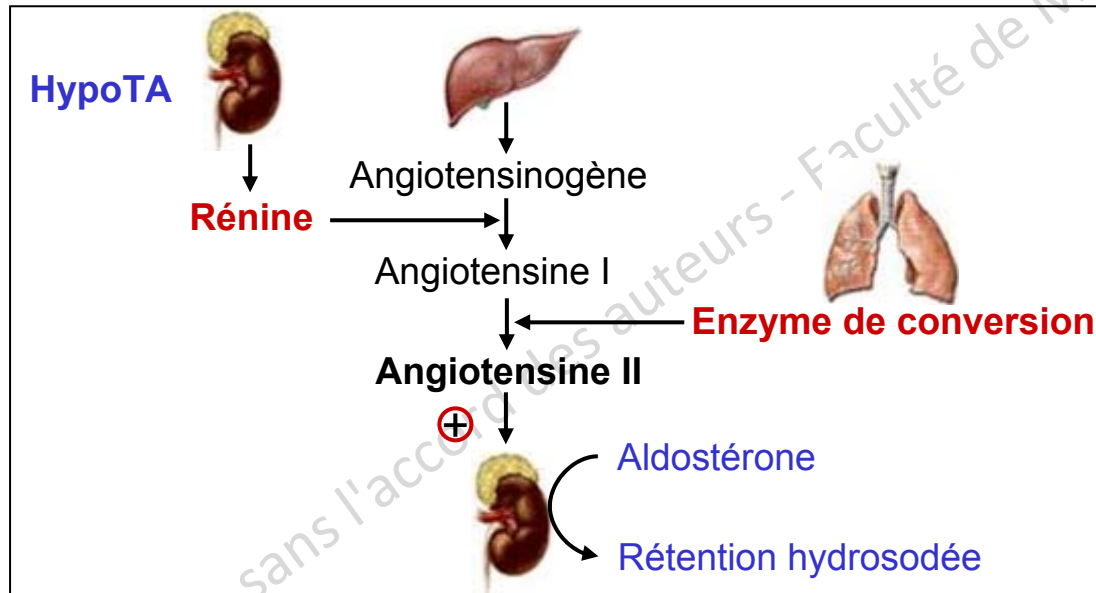
✓ Inertie des surrénales mises au repos

➤ Réponse absente dans l'insuffisance surrénale primaire



B.6.4.4 Recherche sa cause

- **Dosage d'ACTH, +/- Rénine et Aldostérone plasmatiques**
- **Cause primaire: ACTH élevé et aldostérone basse, malgré rénine élevée**
- **Cause secondaire: ACTH bas, rénine et aldostérone normales**



• Imagerie

- **Scanner surrénalien** si maladie d'Addison
 - Atrophiques = maladie auto-immune ou tuberculose (calcifications)
 - Augmentées = métastases, hémorragies, hyperplasie congénitale...
- **IRM hypophysaire** si origine secondaire



Cas clinique

Une femme de 40 ans consulte pour une asthénie progressivement croissante. Elle a peu d'appétit, un teint bronzé et quelques plaques de vitiligo au niveau des poignets. Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est évoqué. La patiente n'a pas d'antécédents et a été vaccinée par le BCG.

Questions

- A** Quels autres signes cliniques faut-il rechercher ?
- B** Quels sont les caractéristiques de la mélanodermie ?
- C** Quelles anomalies du bilan biologique usuel (non hormonales) renforcent-elles la suspicion d'insuffisance surrénalienne ?
- D** Sur quels éléments biologiques repose la certitude du diagnostic ?
- E** Quelle est la cause la plus vraisemblable de cette insuffisance surrénalienne ? Sur quels arguments repose cette présomption ?

- ① Un amaigrissement important ; une tension artérielle basse ; des troubles digestifs (nausées, anorexie, troubles du transit...) ; des troubles du cycle menstruel
- ② La mélanodermie prédomine au niveau des régions découvertes, des plis, des cicatrices et s'accompagne d'une pigmentation des muqueuses (buccale notamment).
- ③ Anomalies suggestives du bilan biologique standard :
 - NFS : anémie normochrome, éosinophilie modérée ;
 - ionogramme : hydonatrémie, hyperkaliémie,
 - tendance à l'hypoglycémie.
- ④ Les éléments biologiques du diagnostic positif :
 - cortisol plasmatique et cortisol libre urinaire abaissés ;
 - réponse négative à la stimulation par le Synacthène.
- ⑤ Étiologies probables :
 - rétraction corticale auto-immune ;
 - éléments du diagnostic étiologique éliminant une cause tuberculeuse : pas d'antécédents médicaux (en particulier pulmonaires), vaccination BCG ;
 - en faveur de l'origine auto-immune : la présence d'un vitiligo.

B.7 Insuffisance hypophysaire

• Insuffisance antéhypophysaire

- **Insuffisance partielle:** Au moins deux sécrétions antéhypophysaires

- **Insuffisance totale:** Ensemble des sécrétions antéhypophysaires

➤ Atteinte séquentielle GH > LH/FSH > TSH > ACTH

• Panhypopituitarisme

- **Insuffisance anté- et posthypophysaire**

➤ Diabète insipide par carence en ADH

B.7.1 Étiologies

Les causes tumorales ou iatrogènes prédominent (75%)

• Tumeurs cérébrales

- **Adénomes hypophysaires** (10% des tumeurs cérébrales)

➤ Peuvent s'accompagner d'une hypersécrétion

- Autres tumeurs (gliome, méningiome, craniopharyngiome, métastases...)

• Autres causes

- Traumatiques, vasculaires, infectieuses, inflammatoires, iatrogènes...

B.7.2 Manifestations clinico-biologiques

Variet selon l'axe touché et l'âge d'installation de l'insuffisance

• Déficit somatotrope

- Enfant: Retard de croissance
- Adulte: Tendance dépressive, fatigabilité à l'effort, obésité, hypoglycémies

• Déficit gonadotrope

- Le premier à se manifester chez l'adulte en âge de procréer
- Dépilation axillo-pubienne, aménorrhée ou impuissance, atrophie OGE

• Déficit thyroïdrotrope

- Pâleur, frilosité, apathie, chute des cheveux, dépilation de la queue du sourcil

• Déficit corticotrope

- Cortisol: Asthénie, hypoTA, dépigmentation (aréoles, organes génitaux)
- Androgènes: Dépilation axillo-pubienne

Triade évocatrice avant 60 ans: **Pâleur, dépilation, dépigmentation**

B.7.4 Préciser le niveau du déficit

- **Dans une atteinte hypothalamique,**

- **Hyperprolactinémie et Carence en ADH plus fréquentes**

- **Hormones hypophysaires restent stimulables, parfois avec retard**

- **Élévation de la GH au test à la GHRH**

- **Élévation de FSH et LH au test à la GnRH**

- **Élévation du taux d'ACTH au test à la CRH**

- **Élévation du taux de TSH au test à la TRH**

- **Dans une atteinte hypophysaire,**

- **Il n'y a pas de réponse à ces tests**

Épreuves Nationales Classantes

- **Item N° 220: Adénome Hypophysaire**

- **Diagnostiquer un adénome hypophysaire**

TROUBLES HYDRO-SODÉS ET ACIDO-BASIQUES

SÉMIOLOGIE BIOLOGIQUE

D_r NAÏMI MOURAD

EAU ET SOLUTÉS

– GÉNÉRALITÉS –

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

Plan

A. Répartition de l'eau dans l'organisme

- Compartiments liquidiens / Contenu du secteur plasmatique

B. Les solutés

- Perméabilité sélective des membranes biologiques

C. Mécanismes d'échanges de l'eau et des solutés

C.1. Diffusion

- Application aux échanges gazeux

C.2. Osmose

- Osmolarité et Régulation du volume cellulaire

C.3. Transports actifs

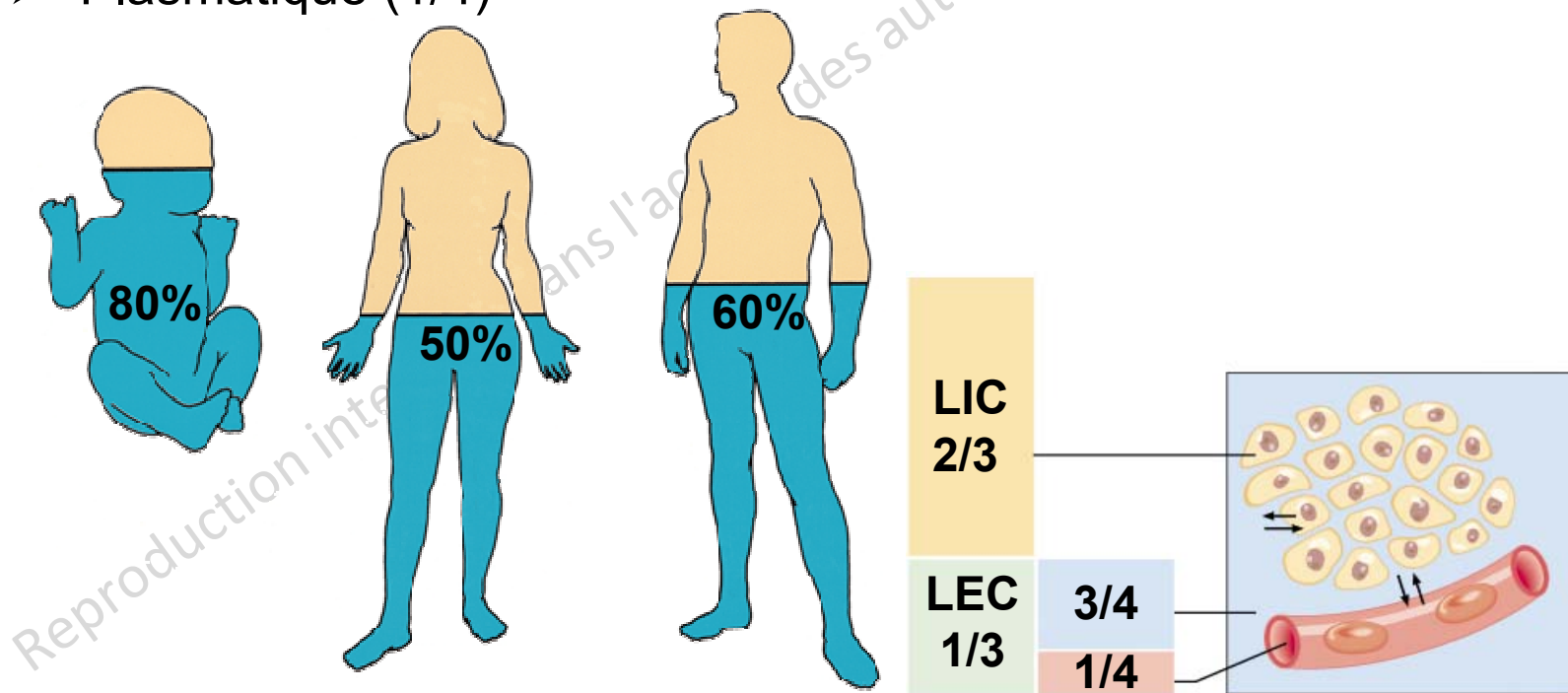
- Bilan sodé et Régulation du volume extracellulaire

C.4. Filtration

- Rein et Homéostasie hydroélectrolytique

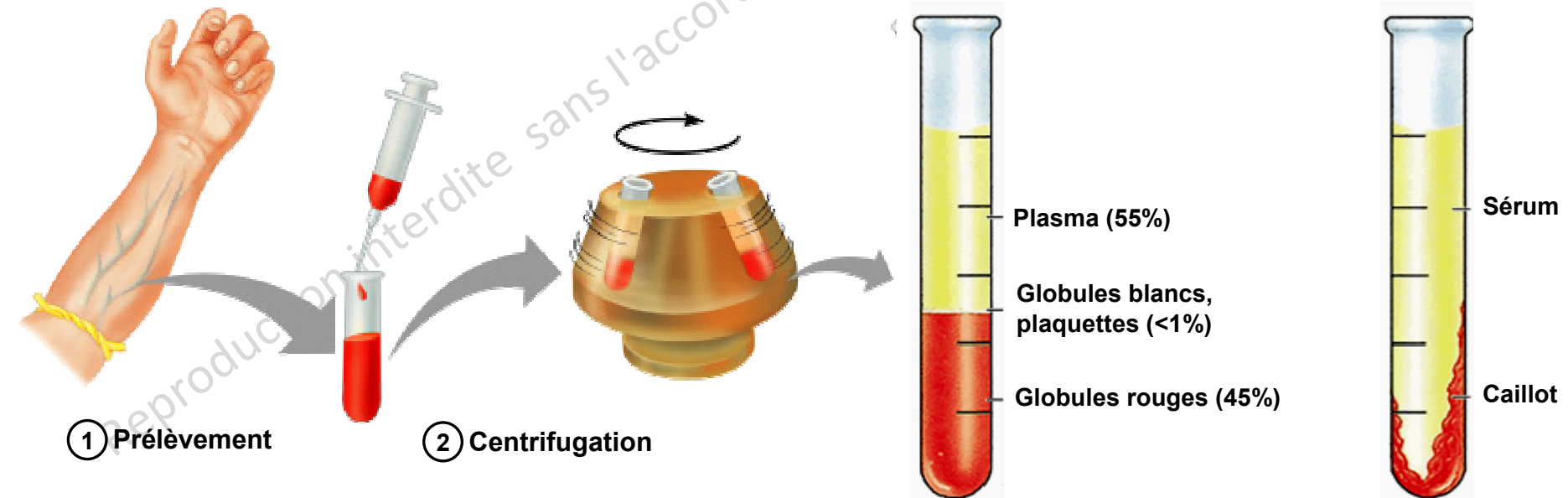
A. Répartition de l'eau dans l'organisme

- En majorité contenue dans les cellules (2/3)
 - → Secteur ou compartiment intracellulaire (LIC)
- Le reste de l'eau, appelé milieu intérieur (1/3)
 - → Secteur extracellulaire (LEC), subdivisé en deux compartiments
 - Interstitiel (3/4) dont la lymphe, le LCR, liquides articulaires, oculaires...
 - Plasmatique (1/4)




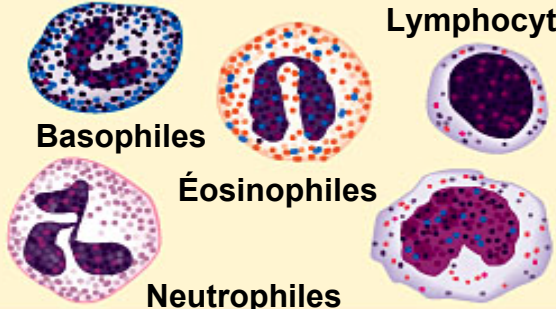
A. Répartition de l'eau dans l'organisme

- **Secteur plasmatique = Sang, constitué:**
 - **Des cellules sanguines ou éléments figurés**
 - Globules rouges, blancs et plaquettes
 - Hématocrite: proportion de globules rouges dans le sang ~ 45%
 - **Et du plasma (55%)**
 - Contient 93% d'eau (eau plasmatique) et 7 % de protides et lipides
 - Après coagulation, le plasma débarrassé de la fibrine constitue le sérum



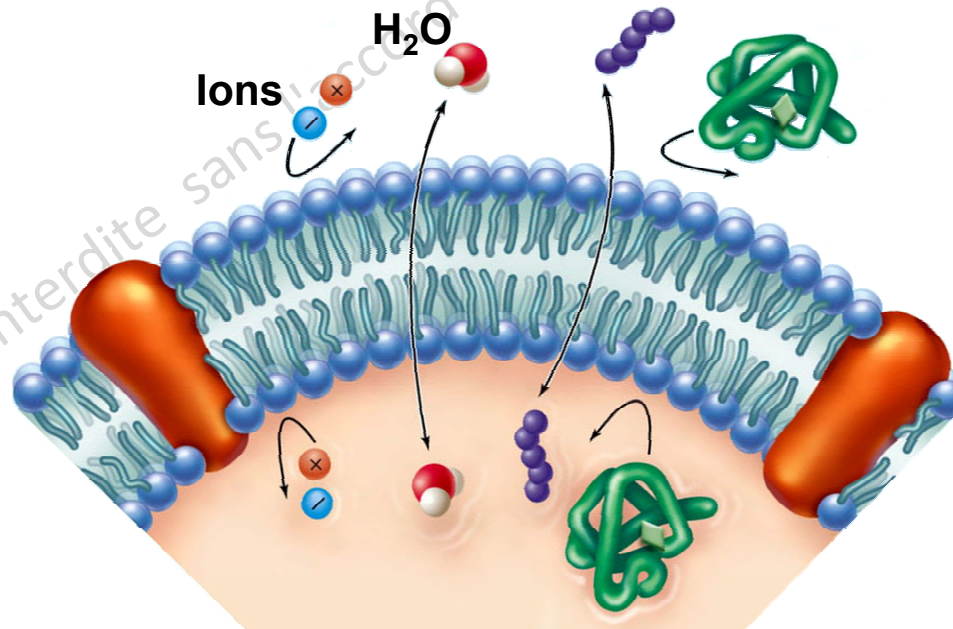
A. Répartition de l'eau dans l'organisme

• Composition du sang:

PLASMA 55%		ÉLÉMENTS FIGURÉS 45%		
COMPOSANT	FONCTION	TYPE CELLULAIRE	NOMBRE (par mm ³ de sang)	FONCTIONS
EAU (92%)	Solvant	ERYTHROCYTES (Globules rouges)	5–6 millions	Transport (O ₂ et CO ₂)
PROTÉINES (7%)				
- Albumine (60%)	Transport, osmose	LEUCOCYTES (globules blancs)	4,000–10,000	Immunité
- Globulines (36%)				
α1, α2 et β-globulines	Transport, coagulation...	PLAQUETTES	150,000–450,000	Coagulation
γ-globulines (anticorps)	Immunité			
- Fibrinogène (4%)	Coagulation			
ÉLECTROLYTES (< 1%)				
- Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺	Osmose, pH, métabolisme,...			
- Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻ , H ₂ PO ₄ ⁻ , SO ₄ ²⁻				
AUTRES SOLUTÉS				
- Nutriments (glucides, lipides, a.a..)				
- Hormones	Homéostasie			
- Déchets (urée, créatinine, bilirubine...)				
- Gaz (O ₂ , CO ₂)	Respiration, pH			

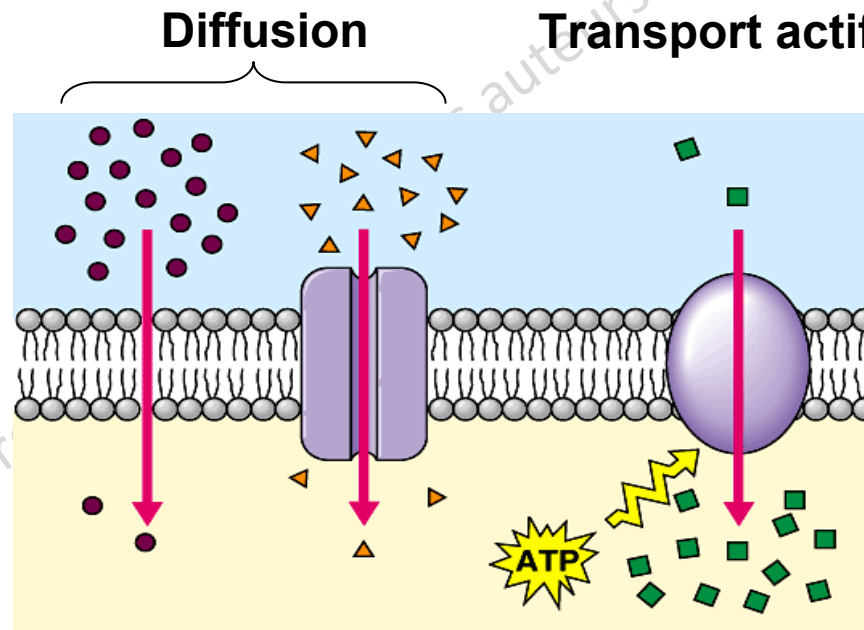
B. Les solutés (substances dissoutes)

- **Eau plasmatique → Transport et échange de solutés**
- **Substances ionisées** (Électrolytes et protéines)
 - Électroneutralité de chaque secteur $[\text{Anions}]^{\ominus} = [\text{Cations}]^{\oplus}$
- **Substances non ionisées**: Glucose, acides gras et aminés, gaz (O_2, CO_2)...
- **Membranes endothéliales et cellulaires +/- perméables**
- **Perméables**: Eau et petites molécules ou non chargées, hydrophobes
- **Imperméables**: Ions, macromolécules (protéines...)



C. Mécanismes d'échange de l'eau et des solutés

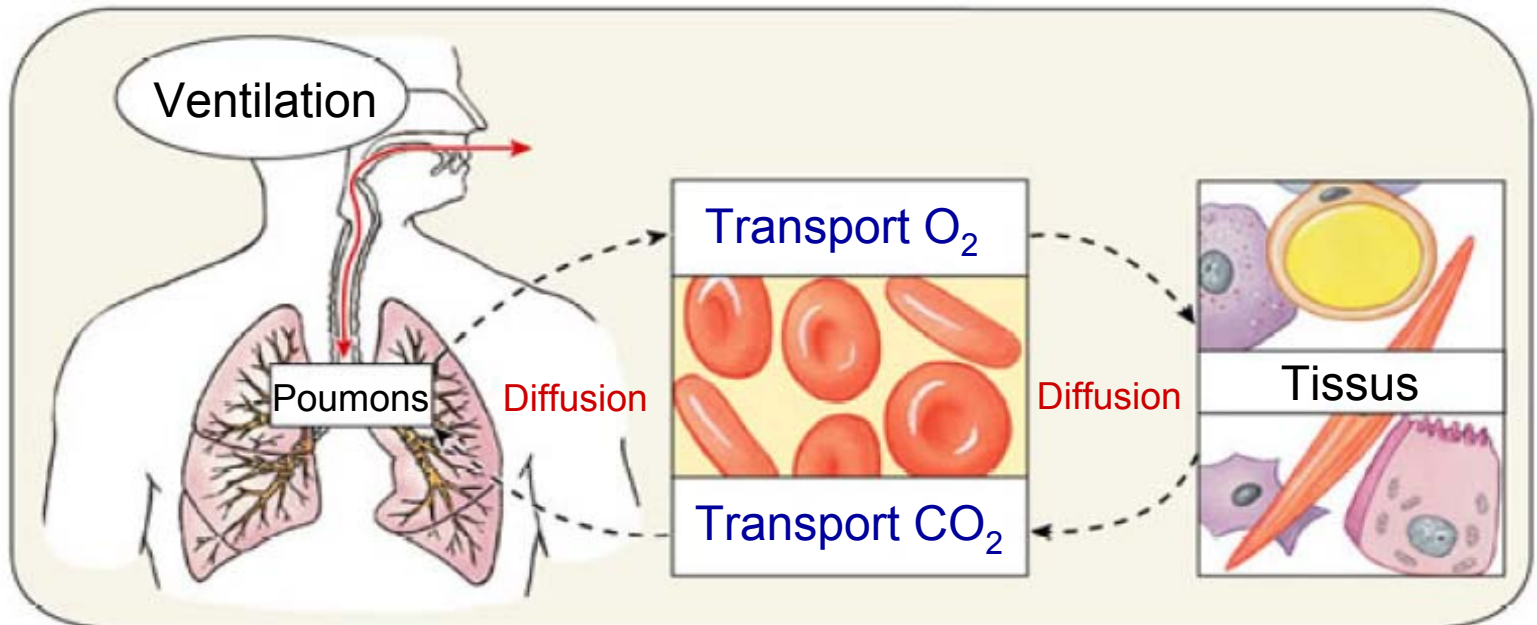
- **Consomment ou non de l'énergie**
- **Diffusion simple ou facilitée, Osmose**
 - Déplacement grâce au gradient de concentration entre secteurs
- **Transports actifs, primaire ou secondaire**
 - Déplacement contre un gradient de concentration entre secteurs



- **Au travers de pores membranaires / vésicules**
- **Filtration / Endocytose et exocytose**

C.1. Diffusion

- **Passif, dans le sens du gradient de concentration**
- Eau, molécules liposolubles (gaz), certains sucres et acides aminés
- **Application a la respiration**
- **Permet l'apport d'O₂ aux cellules et l'élimination du CO₂ produit**
 - L'O₂ diffuse de l'air contenu dans les poumons vers les tissus et inversement pour le CO₂
 - ✓ Leur transport est assuré par la circulation sanguine



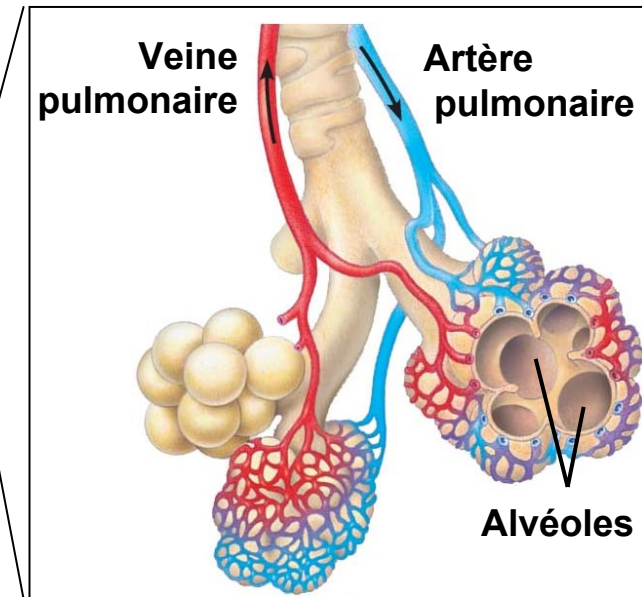
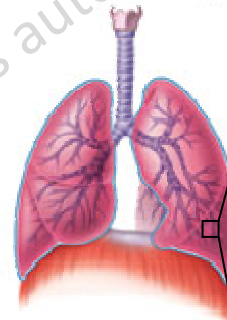
C.1. Diffusion

• Diffusion O₂ et CO₂ dans l'organisme

- Se fait selon leur gradient de pression partielle (Loi de Dalton)

- Dans un mélange de gaz, chacun exerce une pression proportionnelle à sa concentration (= pression partielle)
- Pression atmosphérique = Somme pressions partielles des gaz de l'air

Gaz	Air ambiant sec		Air alvéolaire	
	%	mm Hg	%	mm Hg
N ₂	79	600	75	571
O ₂	21	160	14	102
CO ₂			5	40
H ₂ O			6	47
Total	100	760	100	760



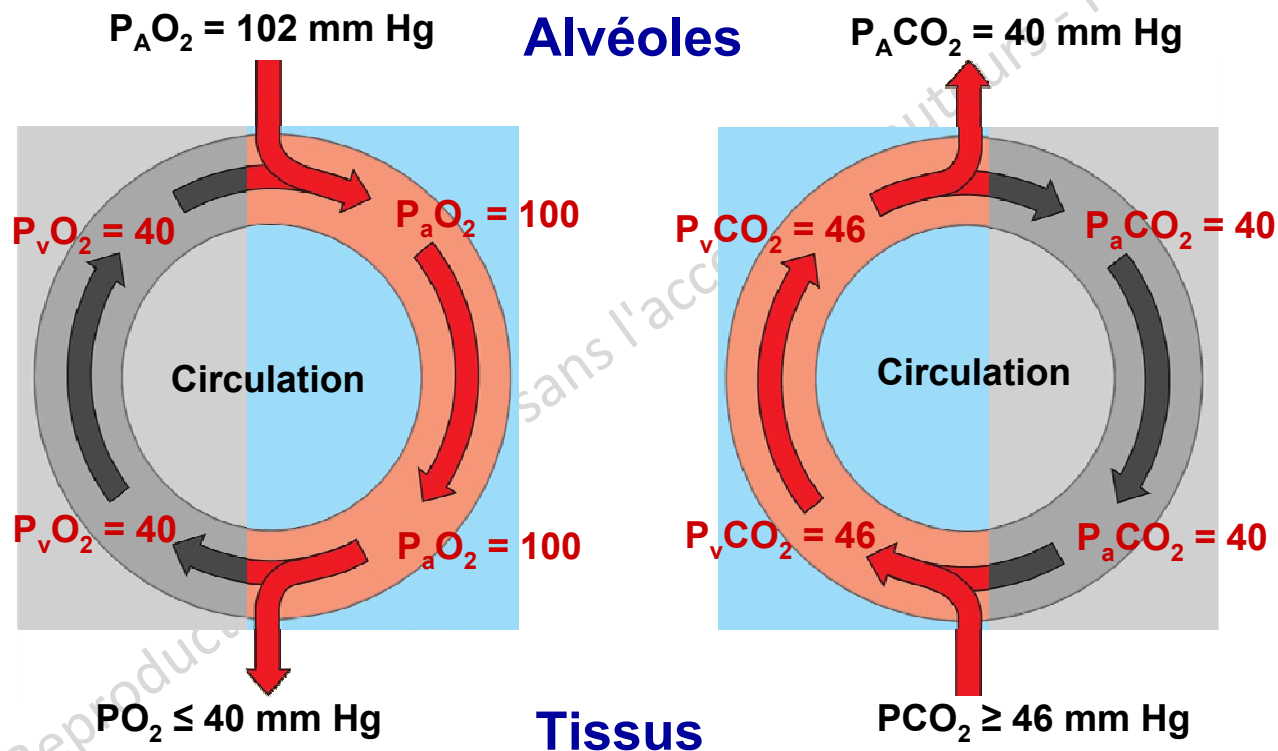
✓ Dans les voies aériennes, l'air se charge en humidité (~ gaz)

C.1. Diffusion

• Diffusion O₂ et CO₂ dans l'organisme

- L'O₂ diffuse des poumons vers les tissus et inversement pour le CO₂

- Poumons: le sang s'enrichit en O₂ et s'appauvrit en CO₂
- Tissus: le sang délivre l'O₂ et se charge en CO₂



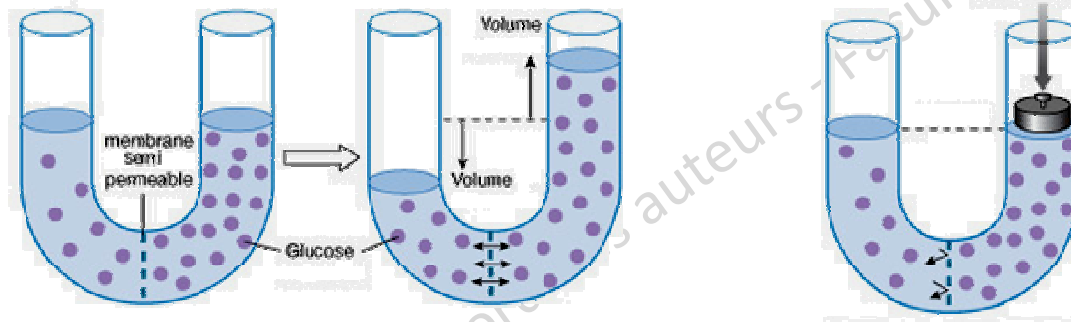
Définitions

- **Hypoxémie:**
 $PaO_2 < 60 \text{ mm Hg}$
- **Hypoxie:**
↓ PO₂ tissulaire
- **Hypercapnie:**
 $PaCO_2 > 45 \text{ mm Hg}$
- **Hypocapnie:**
 $PaCO_2 < 35 \text{ mmHg}$

N.B: L'hypoxémie est une des causes d'hypoxie (trouble circulatoire, anémie...)

C.2. Osmose, cas particulier de diffusion

- **Définition = Mouvement d'eau passif, selon gradient []°**
- Se produit lorsque deux milieux séparés par une membrane semi-perméable ont une []° en substances non diffusibles \neq ,
 - Se fait du plus concentré vers le moins concentré, jusqu'à équilibre

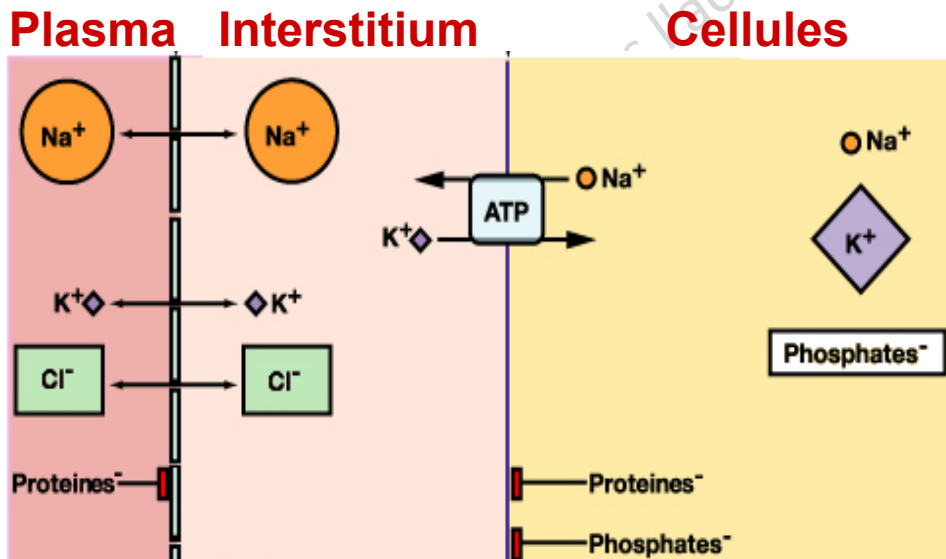


Pression
Hydrostatique
~ Pression
Osmotique

- **Pression osmotique**
 - Pression générée par le gradient de []° et à l'origine de l'osmose
 - Peut-être déduite de la pression à exercer pour s'opposer au mouvement d'eau (=pression hydrostatique)
- **Osmolarité d'une solution**
 - Correspond à sa **concentration en substances osmotiquement actives** ou **osmoles efficaces**, c.à.d. non diffusibles (Osm/l)

C.2. Osmose, cas particulier de diffusion

- **Osmolarité compartiments liquidiens** $\sim \frac{\Sigma \text{Électrolytes}}{\text{Quantité d'eau}}$
- **Membranes librement perméable à l'eau mais pas aux ions**
 - Composition ionique du plasma et du secteur interstitiel
 - ~ Identique, exception faite des protéines confinées au plasma
 - Sont enrichis en **sodium** et chlore
 - Composition ionique cellulaire
 - Enrichie en **potassium** et phosphates
 - Malgré cette répartition asymétrique, ~ 290 mOsm/l pour chaque secteur



Osmolarité extracellulaire

- Na⁺, principal cation [145 mmol/l]
- Osm = [Na⁺] + [Anions]
= [Na⁺] x 2 ~ 290 mOsm/l

Osmolarité intracellulaire

- K⁺, principal cation [145 mmol/l]
- Osm = [K⁺] + [Anions]
= [K⁺] x 2 ~ 290

C.2. Osmose, cas particulier de diffusion

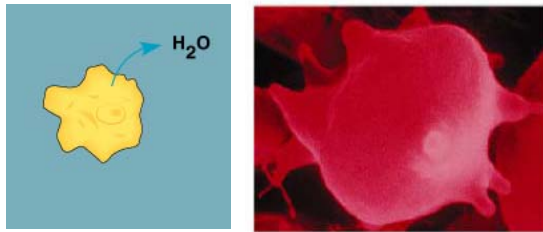
• Définitions

- Tonicité

➤ Notion relative à la \neq d'osmolarité efficace entre deux milieux/solutions (ne prend en compte que les osmoles non diffusibles)

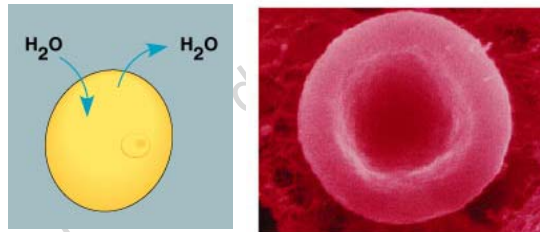
✓ Ex: Tonicité des solutions de perfusion comparée à celle du plasma

Solution Hypertonique



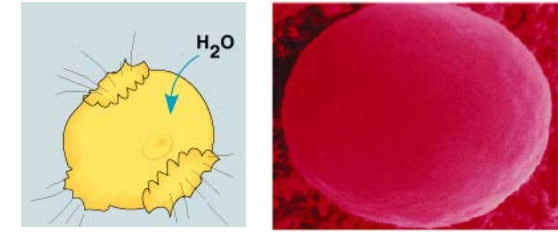
↑ Hydratation extracellulaire
↓ Hydratation cellulaire

Solution Isotonique (NaCl 0,9%)



↑ Hydratation extracellulaire
Volume cellulaire constant

Solution Hypotonique



↑ Hydratation extracellulaire
↑ Hydratation cellulaire

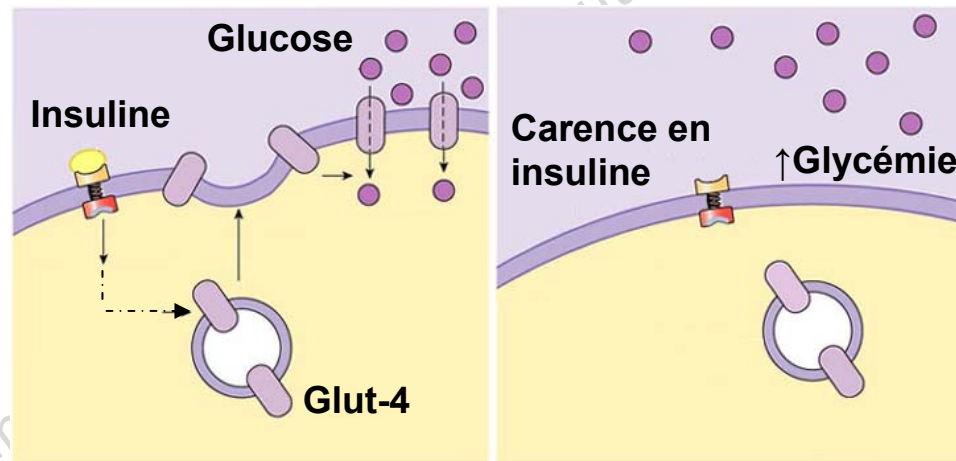
✓ Apports non isotoniques modifient le vol. du secteur intracellulaire

- ➔ **L'état d'hydratation cellulaire dépend de l'osmolarité extracellulaire**

➤ Il sera régulé en ajustant le bilan de l'eau (Apports = Pertes)

C.2. Osmose, cas particulier de diffusion

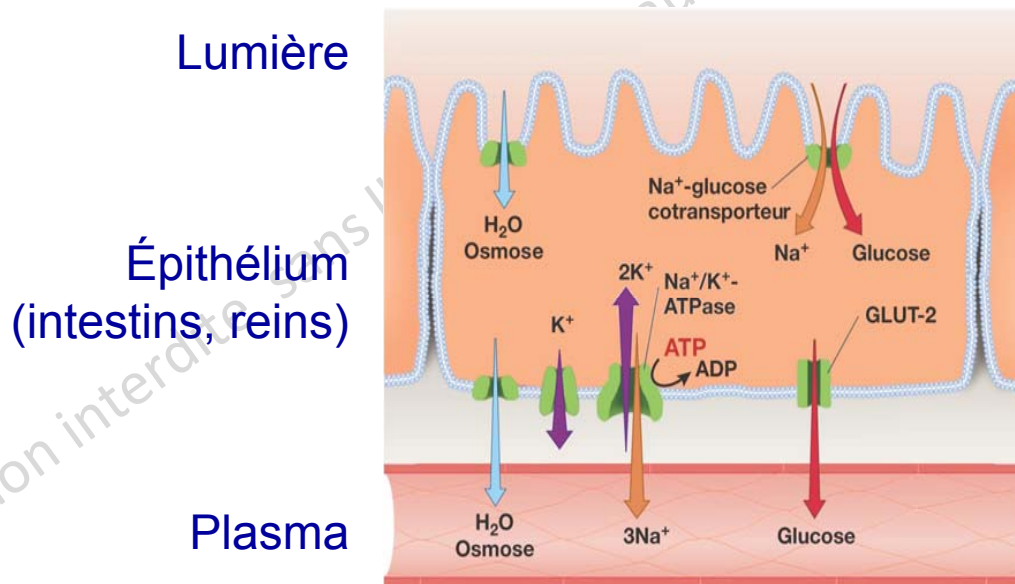
- **Le glucose, une osmole inefficace qui peut le devenir...**
- **Dans des conditions normales, ne participe pas à l'osmolarité**
 - Augmentation de la glycémie, sécrétion d'insuline par le pancréas
 - ✓ L'insuline favorise la translocation à la membrane du transporteur de glucose GLUT4 (muscle, tissu adipeux)
 - Pénétration cellulaire du glucose et ↓ glycémie



- **Diabète, carence en insuline totale (type I) ou relative (type II)**
 - Le glucose ne diffuse plus librement et devient une osmole efficace
 - ✓ Hyperglycémie → ↑ Osmolarité extracellulaire et déshydratation ϕ

C.3. Transports actifs

- = Déplacement contre un gradient de []°
- Prototype de transport actif primaire: Na^+/K^+ ATPase
 - Répartition \neq Électrolytes entre secteurs
 - ✓ Utilise l'ATP pour faire sortir 3 Na^+ et rentrer 2 K^+ dans la cellule
 - Génération potentiel de membrane (\rightarrow Excitabilité neuromusculaire)
 - (Ré)absorption eau (osmose), glucose et a.a (transport actif secondaire)



- \rightarrow L'eau suit le sodium par osmose (apports/pertes isotoniques)

C.3. Transports actifs

- **Modifications du bilan du Na⁺**

- **Concernent le secteur extracellulaire**

- Affecté par les apports ou les pertes en sodium
 - ✓ Absorption intestinale et réabsorption rénale +/- complète
- S'accompagnent d'un **mouvement parallèle d'eau**,
 - ✓ Selon les cas, ↑ ou ↓ du volume du secteur extracellulaire
 - ✓ **Osmolarité extracellulaire et hydratation cellulaire inchangées**
- ➔ **L'état d'hydratation extracellulaire dépend du pool sodé**
 - Il est régulé en ajustant le bilan du sodium (Apports = Pertes)

Hydratation cellulaire

Déterminant: l'eau libre

Marqueur biologique:

l'osmolarité



Hydratation extraç

Déterminant: le pool sodé

Marqueurs cliniques:

Poids, tension artérielle...

C.4. Filtration

- = Déplacement d'eau et solutés selon gradient de pression
- Pression oncotique
 - Exerce un effet ~ pression osmotique sur les mouvements d'eau → Permet le maintien de l'eau dans le secteur plasmatique
 - Liée aux protéines confinées au plasma, dont l'albumine ~ 60%
 - ✓ ↓ Albuminémie (fuite urinaire, insuffisance hépatique, malnutrition), → Passage d'eau du plasma vers secteur interstitiel (= Oedèmes)

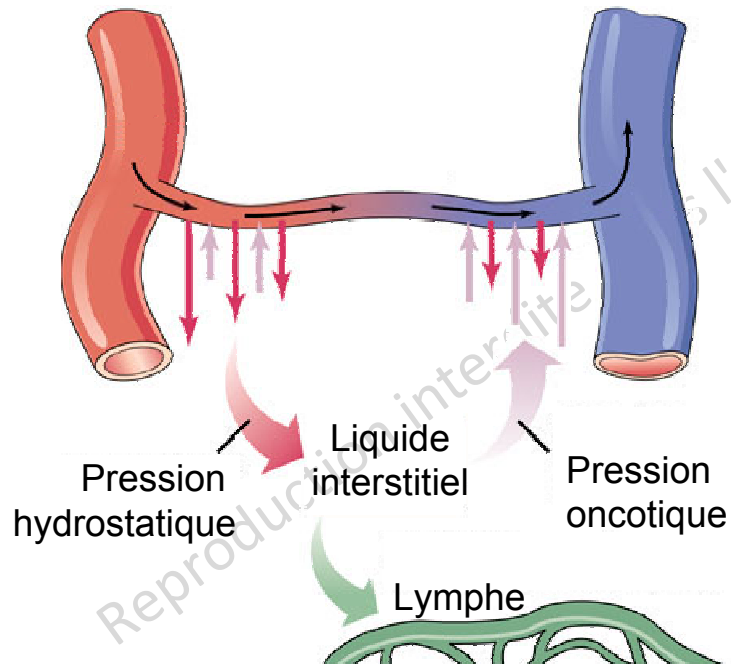


- Pression hydrostatique vasculaire

- Pression qui règne dans les vaisseaux
- → Tend à en faire sortir l'eau (Cf. Équilibre de Starling)

C.4. Filtration

- = Déplacement d'eau et solutés selon équilibre de Starling
- Au pôle artériel des capillaires, fuite d'eau et solutés
 - Pression hydrostatique > Pression oncotique
- Au pôle veineux, retour de l'eau et solutés (90%)
 - Pression hydrostatique < Pression oncotique
- Circulation lymphatique, retour de eau et solutés non réabsorbés (10%)



↑ Secteur interstitiel (œdèmes)

- ↑ Pression hydrostatique

Gène au retour veineux
(insuffisance cardiaque, phlébite, HTP...)

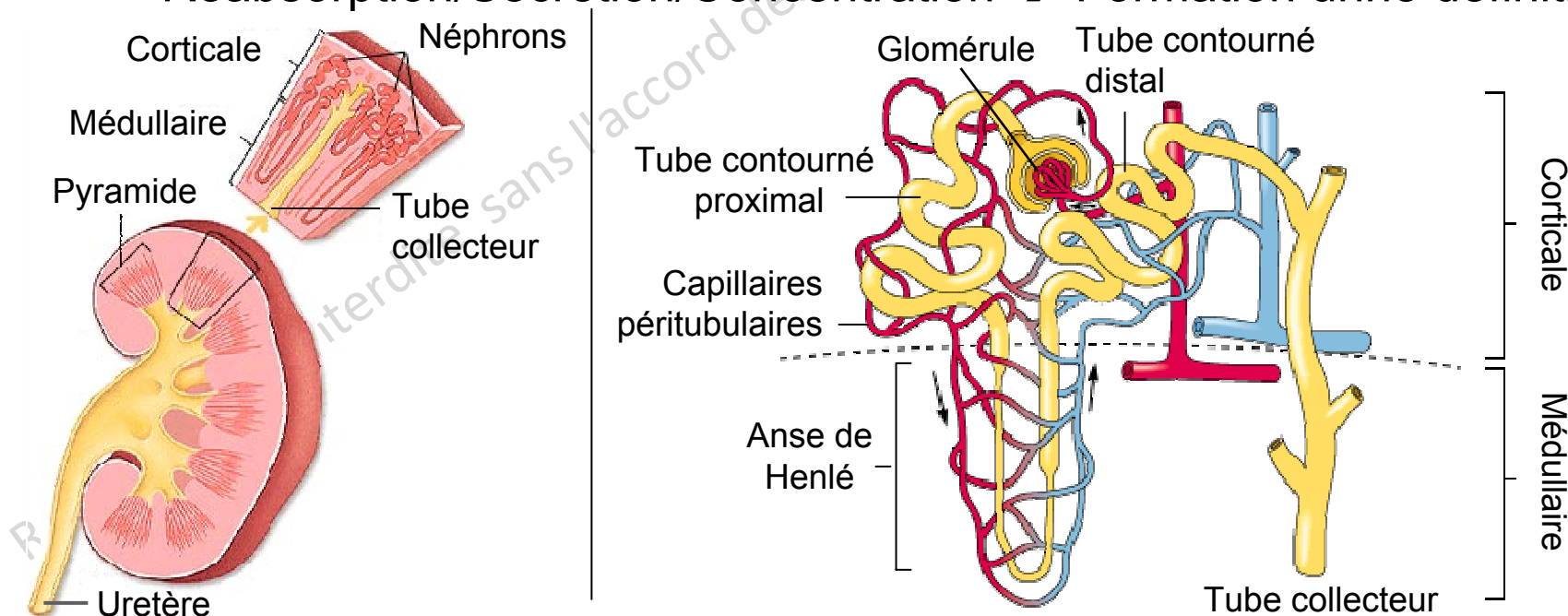
- ↓ Pression oncotique

Hypoalbuminémie (cirrhose, protéinurie...)

- Obstruction lymphatique

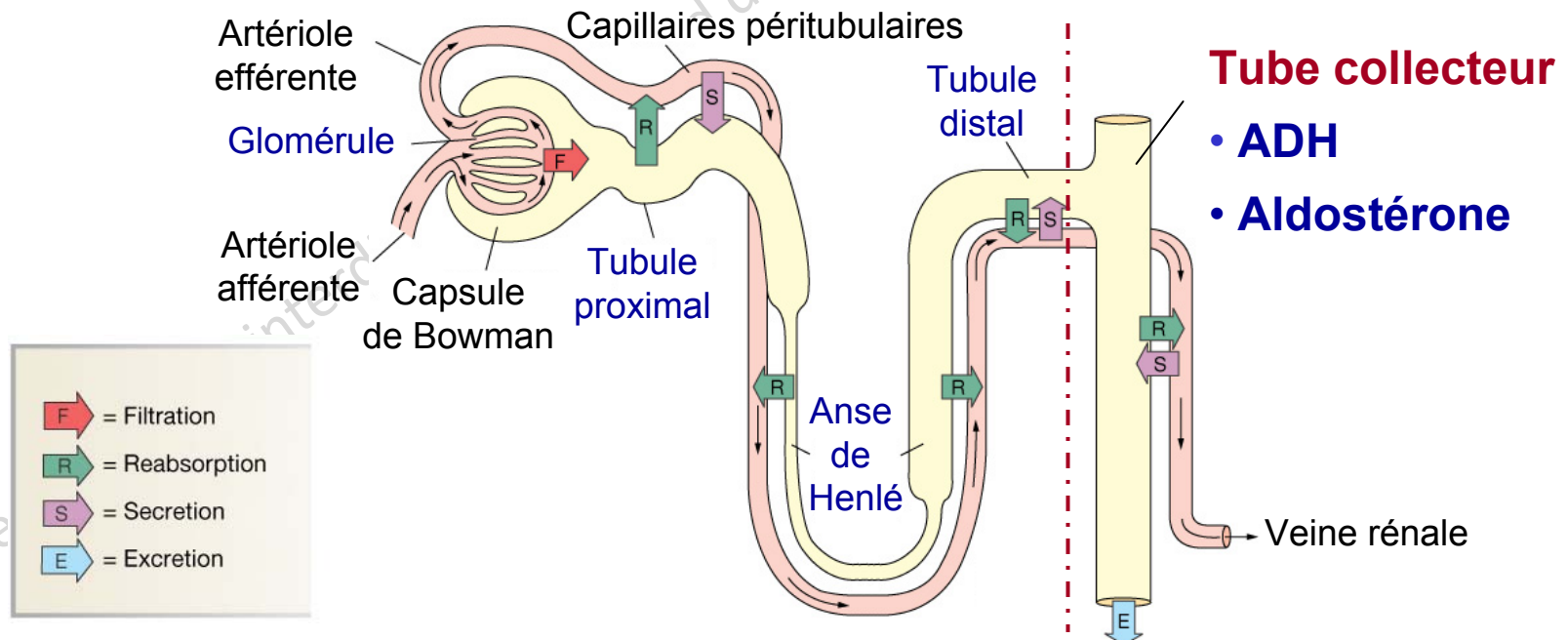
C.4. Filtration

- **Reins = Formation de l'urine / Filtration plasma**
- **L'unité fonctionnelle du rein, le néphron, est constitué par:**
 - Réseau capillaire glomérulaire → Filtration plasma
 - ✓ Filtrat ~ même composition plasma, même osmolarité
 - Capsule de Bowman, chambre de collecte de l'urine primitive
 - Tubules rénaux et capillaires péri-tubulaires
 - ✓ Réabsorption/Sécrétion/Concentration → Formation urine définitive



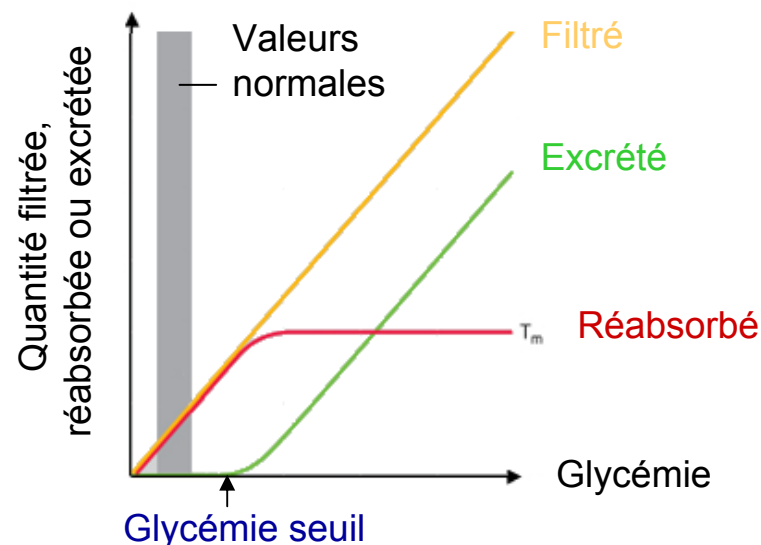
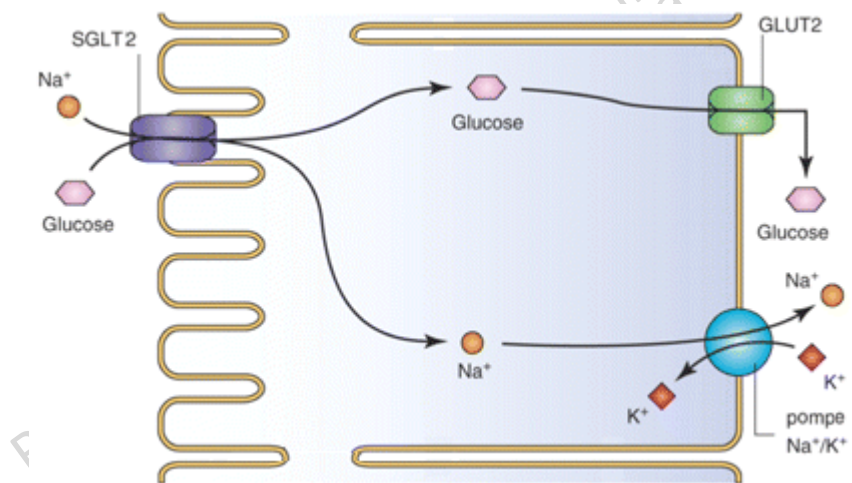
C.4. Filtration

- **Tubules rénaux et capillaires péri-tubulaires**
- **Phénomènes de réabsorption / sécrétion obligatoires,**
 - Massifs, non régulés, se produisent tout au long du néphron
- **Phénomènes de réabsorption / sécrétion facultatifs**
 - Fins, sous contrôle hormonal, au niveau du tube collecteur
 - Réabsorption de l'eau (ADH) et du sodium (Aldostérone)
 - Sécrétion du potassium (Aldostérone) et des ions H^+



C.4. Filtration

- **Réabsorption des nutriments (glucose et acides aminés)**
- **Totale (Tube contourné proximal), grâce à des cotransporteurs à Na^+**
 - Capacité de transport saturée au-delà d'un seuil, appelé T_m
 - ✓ Différents transporteurs pour les a.a selon leur nature
 - Cystinurie, défaut génétique transporteur a.a dibasiques (1/7000)
 - ➔ Précipitation urinaire de cystine et lithiases à répétition
 - ✓ Transporteur SGLT₂ pour le glucose
 - Glycémie > 1,8 g/l ➔ Glycosurie (utilisé pour dépistage diabète)



C.4. Filtration

• Excrétion des déchets azotés

- Urée

- Production hépatique (cycle de l'urée) à partir de l'ammoniaque (toxique, issu du catabolisme radical NH_2 des acides aminés)

- Créatinine

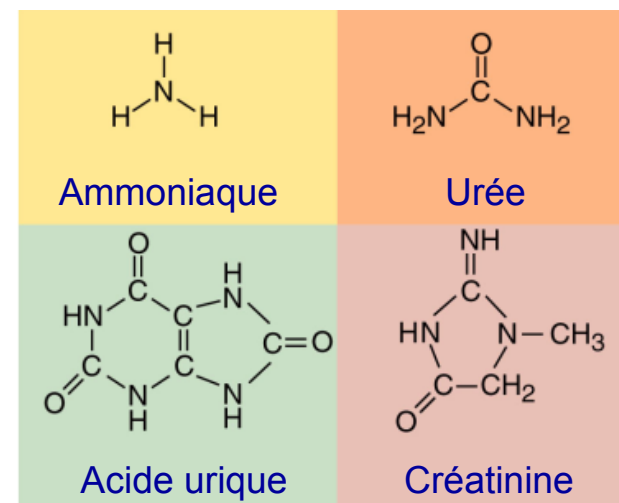
- Issue de la dégradation de la créatine musculaire
- Production stable, fonction masse musculaire (age, sexe, taille, race...)
- Filtrée, non réabsorbée, peu sécrétée

- Acide urique

- Issu de la dégradation des acides nucléiques

- Ammoniaque

- Produit par le rein
 - ✓ Participe à l'excrétion des ions H^+



C.4. Filtration

- **Débit de filtration glomérulaire**

- = **Volume de filtrat formé chaque minute ~ 120 ml/mn**

- La mesure du DFG permet d'apprécier la fonction rénale

- ✓ Insuffisance rénale quand DFG < 90ml/mn

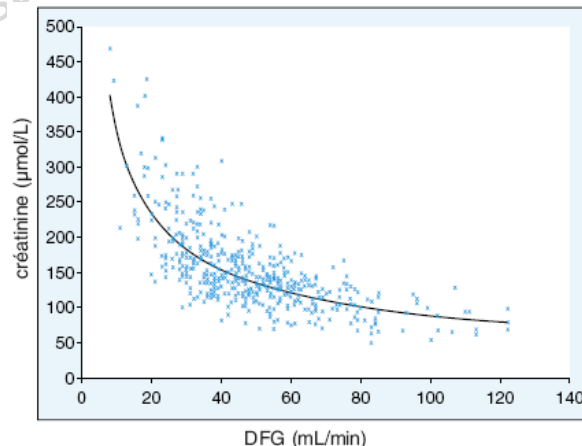
- **Évaluation du DFG grâce à la créatininémie, constante**

- En théorie, ↑ Créatinine plasmatique traduit la chute du DFG

- Marqueur imparfait d'insuffisance rénale, notamment précoce

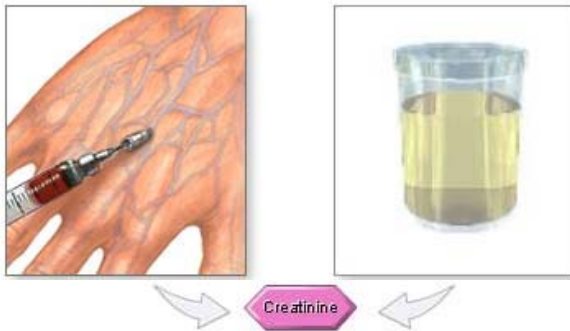
- ✓ En pratique, créatininémie ↑ quand atteinte 50% fonction rénale

- ➔ Relation exponentielle entre DFG et créatininémie



C.4. Filtration

- **Évaluation du DFG grâce à la créatininémie**
- **Est estimé au mieux grâce à la clairance de la créatinine**
 - Clairance créatinine = Volume virtuel de plasma épuré chaque mn.
 - ✓ Mesurée par rapport entre créatinine plasmatique et urinaire
 - Urines de 24h (conditions de recueil rigoureuses ...)



$$Cl = V \times \frac{U}{P} = \frac{UV}{P}$$

V: Débit urinaire ml/mn

U: Créatinine urinaire mmol/l

P: Créatinine plasmatique mmol/l

- ✓ De plus en plus, clairance estimée à partir de la créatininémie seule
 - Formule de Cockroft & Gault (< 65 ans) ou MDRD (> 65 ans)
 - Prennent en compte âge, sexe, poids +/- ethnique (MDRD)

$$\text{Clairance} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{Creat (mcmmol/l)} \times 0,814} \quad (\times 0,85 \text{ pour les femmes})$$

TROUBLES DE L'ÉQUILIBRE HYDROSODÉ

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

Plan du cours

A. Equilibre hydrosodé

A.1. Définition

A.2. Régulation et Evaluation du Bilan de l'eau

A.2.1 Bilan de l'eau

A.2.2 Rôle de l'hormone antidiurétique

A.2.3 Evaluation de l'osmolarité en pratique

A.3. Régulation et Evaluation du Bilan sodé

A.3.1 Bilan sodé

A.3.2 Régulation: SRAA, Peptides natriurétiques et ADH

A.3.3 Evaluation de la volémie en pratique

B. Exemples de dérégulation

B.1 Contrôle de l'osmolarité: Diabètes insipides

B.2 Contrôle de la volémie: Hyperaldostéronisme primaire

Re

A. Equilibre hydrosodé

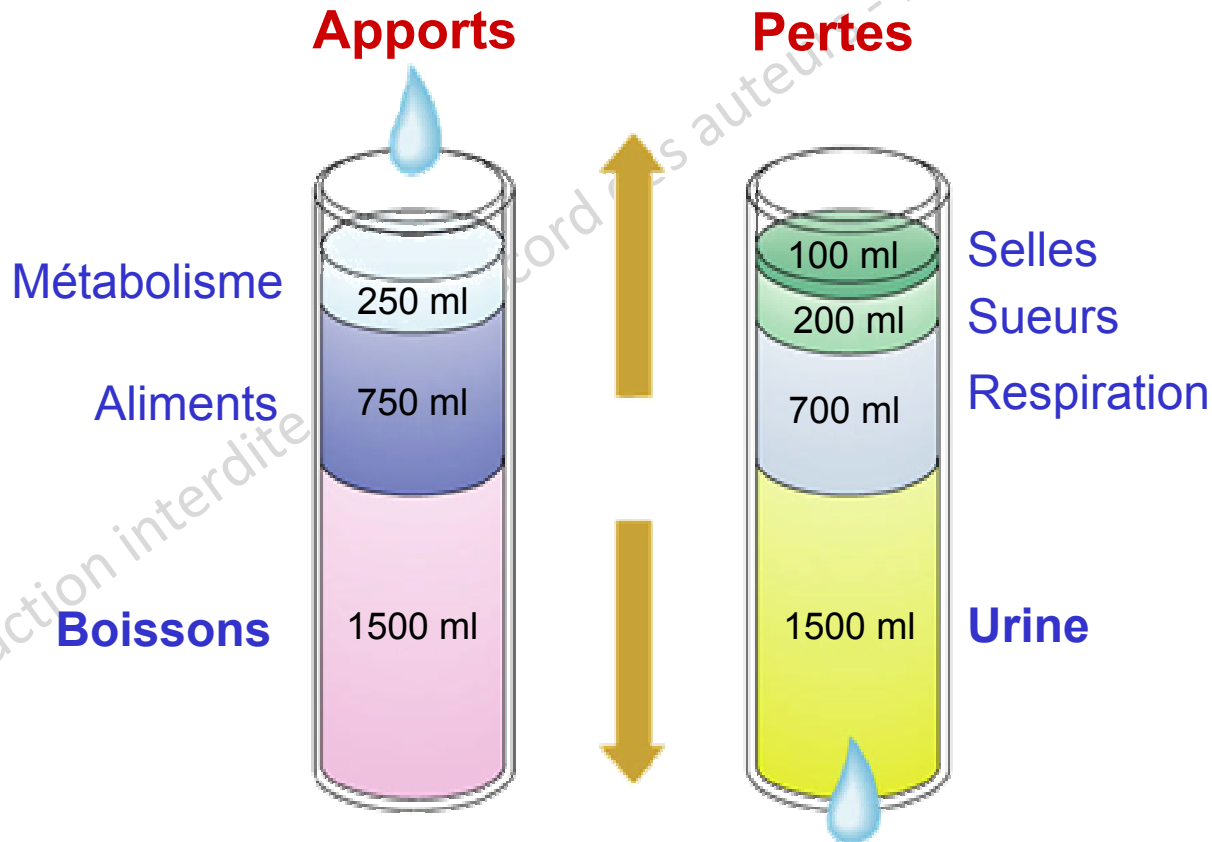
A.1. Définition

Est atteint lorsque Apports / Pertes hydrosodées sont identiques

- **Contrôle du bilan de l'eau**
 - **Assure la constance du volume intracellulaire**
 - Repose sur la régulation de **l'osmolarité extracellulaire**
 - Hormone régulatrice, **l'ADH** (vasopressine)
- **Contrôle du bilan sodé**
 - **Assure la constance du volume extracellulaire**
 - Repose sur la régulation du **volume circulant (= volémie)**
 - Hormones régulatrices:
 - ✓ **Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA)**
 - ✓ **Facteur(s) natriurétique(s)**
 - ✓ **Et lorsque l'hémodynamique est compromise, l'ADH**

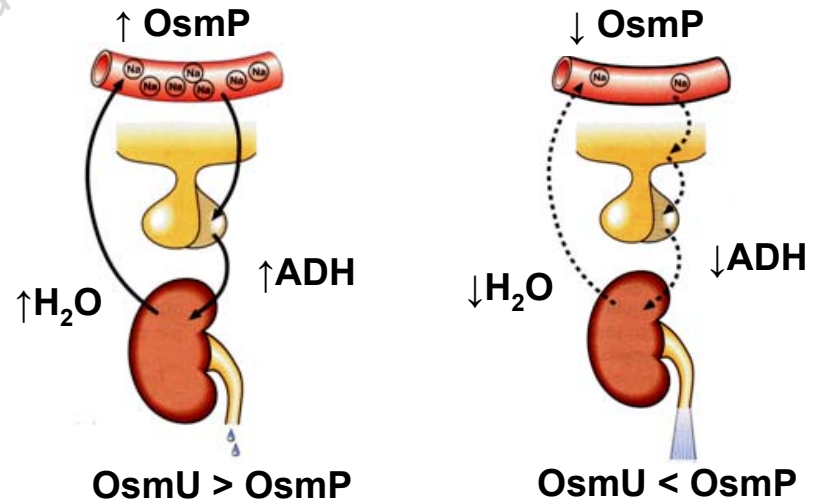
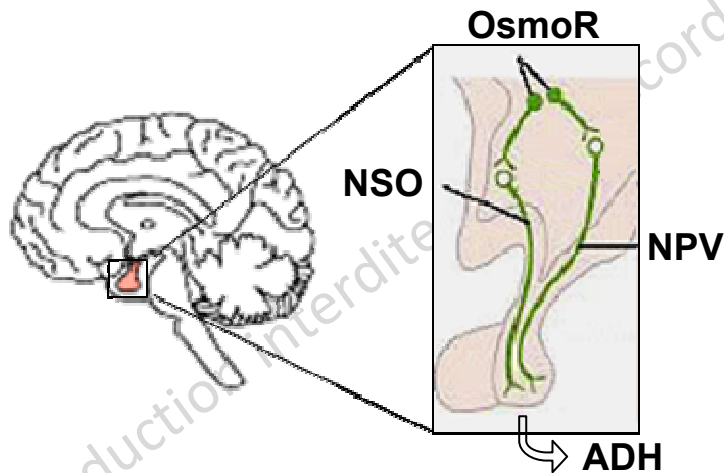
A.2 Régulation et Evaluation du Bilan de l'eau

- **Bilan hydrique quotidien**
- **Équilibre obtenu en ajustant les pertes rénales et apports / boissons**
 - **Sensation de soif et diurèse** dépendent de la **sécrétion d'ADH**, elle-même régulée par **l'osmolarité +/- le volume extracellulaire**



A.2 Régulation et Evaluation du Bilan de l'eau

- **Hormone antidiurétique (ADH) ou Vasopressine**
- **Synthétisée / noyaux supraoptique (NSO) et paraventriculaire (NPV)**
 - Régulés / des afférences issues d'osmorécepteurs hypothalamiques
- **Sécrétion d'ADH: ↑ si déficit hydrique, ↓ si excès hydrique**
 - Déficit hydrique, $\uparrow \text{OsmP} = \frac{\sum \text{Osmoles}}{\downarrow \text{Qté d'eau}}$ et inversement si excès
 - ✓ Osmorécepteurs → Sensation de Soif et Libération d'ADH



- Si la réponse rénale est adaptée, OsmP et U varient de façon parallèle

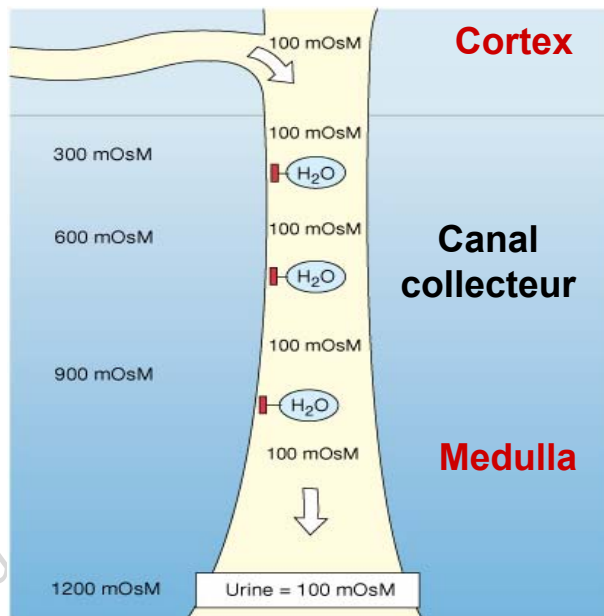
A.2 Régulation et Evaluation du Bilan de l'eau

• Réabsorption facultative de l'eau

- Permet la concentration finale des urines avant excrétion

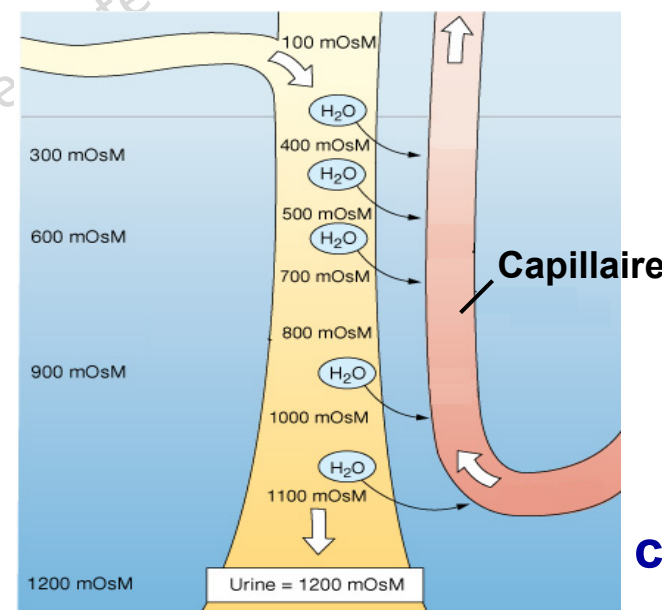
- Portion médullaire du tube collecteur, normalement imperméable à l'eau
- L'ADH la rend perméable / insertion de canaux aqueux (aquaporines)
- Eau réabsorbée / osmose selon gradient régnant dans la médulla

Absence
d'ADH



Urines
diluées

Présence
d'ADH



Urines
concentrées

- L'OsmU varie entre 50mOsm/l (dilution) et 1200 mOsm/l (concentration)

A.2 Régulation et Evaluation du Bilan de l'eau

L'évaluation de l'hydratation cellulaire est biologique

• = []° en osmoles efficaces du secteur plasmatique ?

- Ionogramme plasmatique

➤ Mesure de la $[Na^+]$ plasmatique ou Natrémie

✓ Hyponatrémie > 145 mmol/l → $Osm_p \uparrow$ et Déshydratation cellulaire

✓ Hyponatrémie < 135 mmol/l n'est pas synonyme d'hypoosmolarité

• Nécessite le calcul ou la mesure de la []° en osmoles

➤ Calcul approximatif de l'osmolarité plasmatique (mOsm/l de plasma)

✓ **Osmolarité = $[Na^+ \text{ en mmol/l}] \times 2 \sim 270-290$ mOsm/l**

✓ Diabète sucré, Osmolarité = $[Na^+] \times 2 + [Glucose]$, le tout en mmol/l

➤ Attention aux conditions de prélèvement pour l'ionogramme !

✓ Éviter l'hémolyse (réception au labo < 2 h)

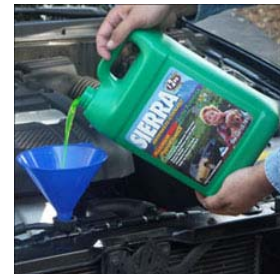
✓ Ne pas prélever à proximité d'une perfusion

✓ Sérum, plasma (héparinate de lithium) ou sang total



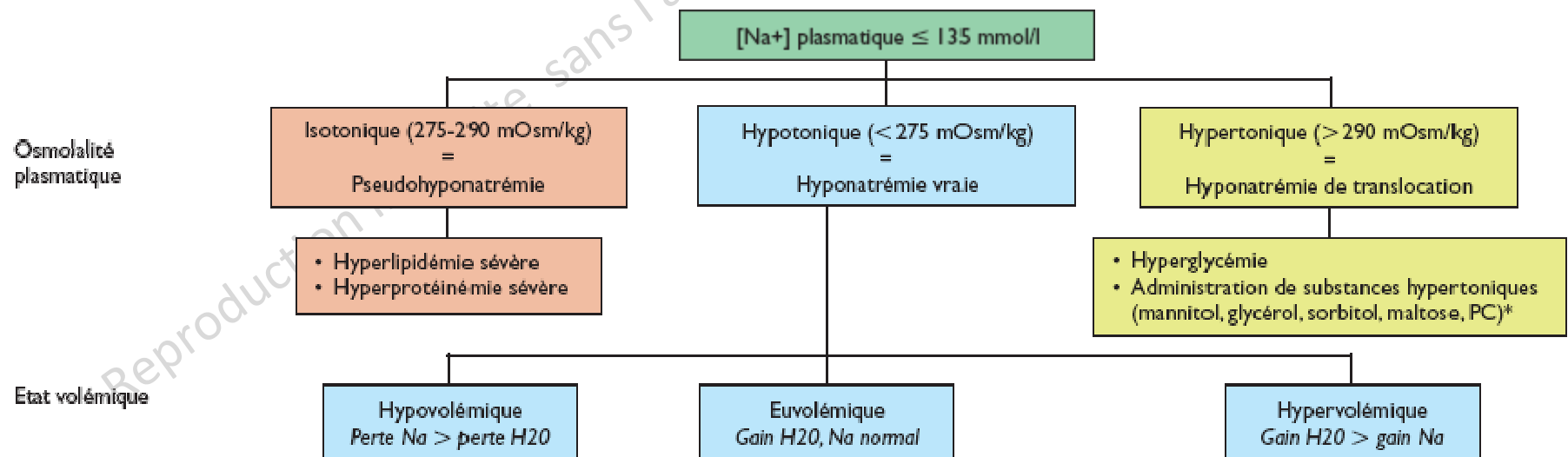
A.2 Régulation et Evaluation du Bilan de l'eau

- = []° en osmoles efficaces du secteur plasmatique ?
- **Mesure directe Osmolarité plasmatique / cryoscopie (mOsm/kg d'eau)**
 - Repose sur la mesure du point de congélation du plasma (-0,56°)
 - ✓ Pour une sol. à 1 Osm/kg, ↓ de 1,86° par rapport à l'eau pure (0°)
 - ✓ → $\text{OsmP} = \frac{0,56}{1,86} \sim 300 \text{ mOsm/Kg}$
- **Trou osmolaire**
 - ≠ entre Osmolarité mesurée – Osmolarité calculée < 10mosm/l
 - Est lié aux substances osmotiques non prises en compte dans le calcul à partir de l'ionogramme mais dont le pouvoir est mesuré par cryoscopie (calcium, magnésium, protéines et lipides, voire substances exogènes)
 - ✓ En pratique, ↑ Trou osmolaire → Rechercher une intoxication (éthanol, méthanol, éthylène glycol...)



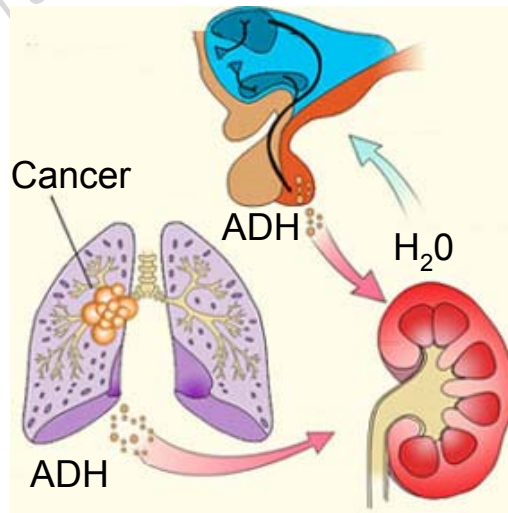
A.2 Régulation et Evaluation du Bilan de l'eau

- **Les pièges de l'hyponatrémie**
 - **Hyponatrémie avec osmolarité normale = Pseudohyponatrémie**
 - S'observe en cas d'hyperlipidémie ou hyperprotidémie majeure
 - **Hyponatrémie avec osmolarité élevée = Hyponatrémie de translocation**
 - Osmole (glucose ou autre) induisant transfert d'eau → plasma
- **Hyponatrémie + ↓ Osmolarité = Hyperhydratation cellulaire**
 - **Sont classées selon l'état d'hydratation extracellulaire**
 - Hyponatrémie hypovolémique, euvolémique ou hypervolémique



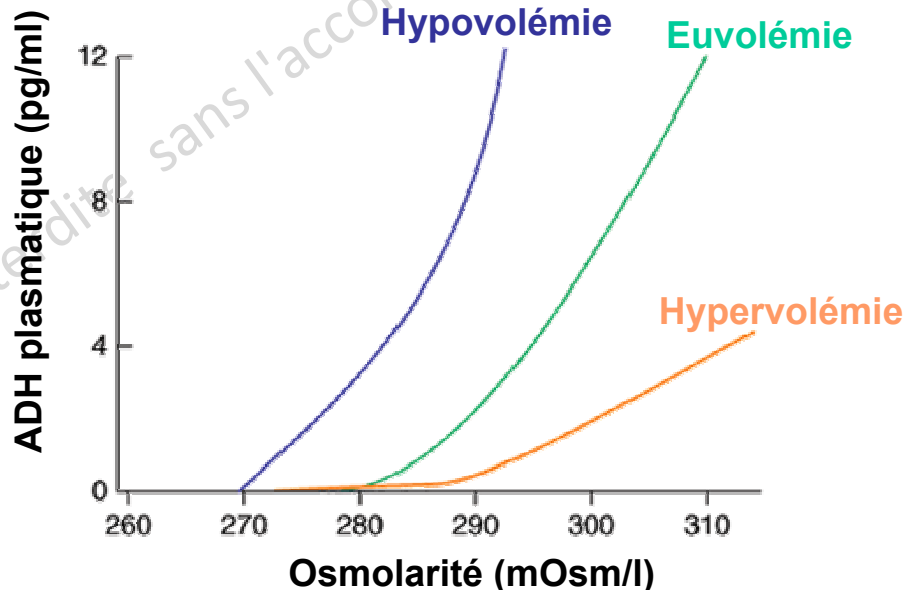
A.2 Régulation et Evaluation du Bilan de l'eau

- **Hyponatrémie euvolémique = Excès d'eau isolé**
- **S'observe dans le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)**
 - Fréquent en milieu hospitalier, nombreuses étiologies
 - ✓ Causes centrales: AVC, tumeur cérébrale, méningite....
 - ✓ Médicaments: Antidépresseurs, Lithium, Tégrétol...
 - ✓ Douleur stimulant l'ADH: Trauma crânien, Chirurgie....
 - ✓ Tumeurs: cancer pulmonaire a petites cellules (3/4 des cancers)....
 - A suspecter si hypo-uricémie associée



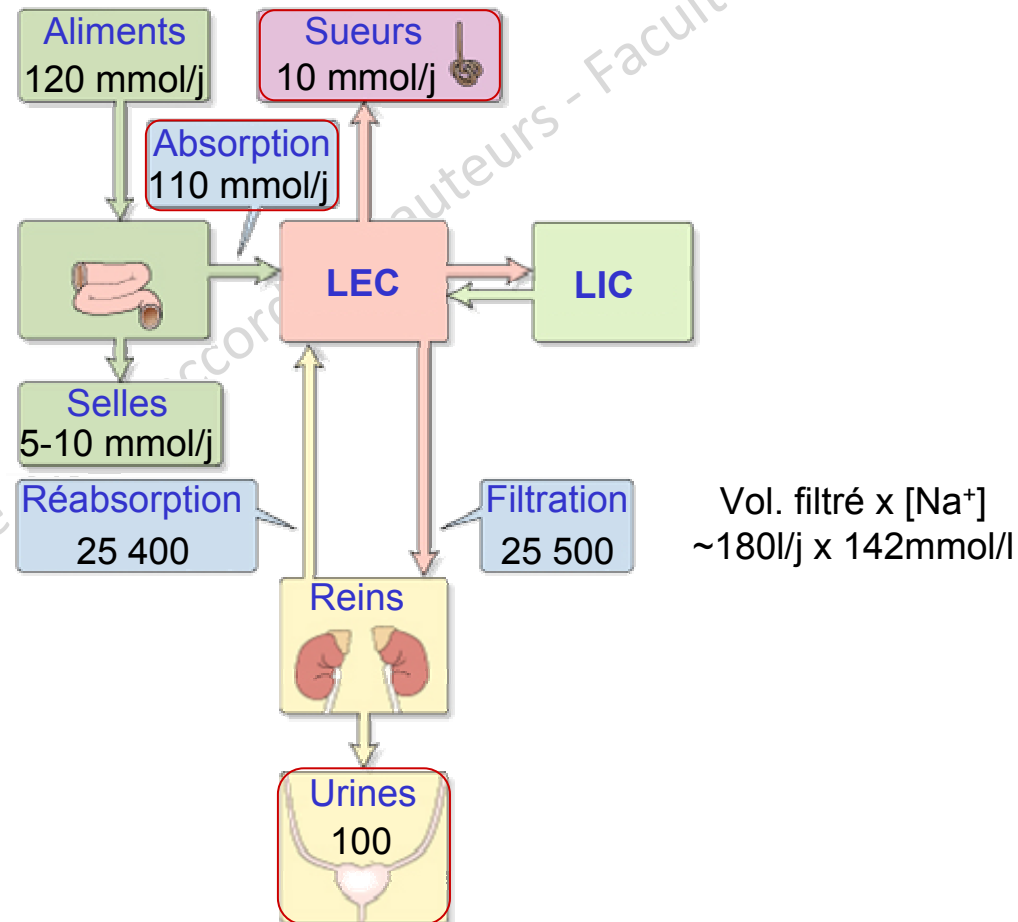
A.2 Régulation et Evaluation du Bilan de l'eau

- **Hyponatrémie hypo- et hypervolémique**
- **Correspondent à une stimulation non osmotique de l'ADH**
 - Le seuil d'osmolarité qui → synthèse d'ADH varie avec la volémie
 - ✓ Hyponatrémie hypovolémique = Déshydratation extracellulaire
 - ✓ Hyponatrémie hypervolémique, volémie paradoxalement basse
 - ↑ Secteur extraç se fait aux dépends du milieu interstitiel (œdèmes): Insuff. cardiaque, cirrhose, syndrome néphrotique



A.3 Régulation et Evaluation du Bilan Sodé

- **Bilan sodé quotidien (mmol/j)**
- **Équilibre obtenu en ajustant la réabsorption rénale (99,6%) aux apports**
 - La natriurèse dépend du SRAA et des peptides natriurétiques

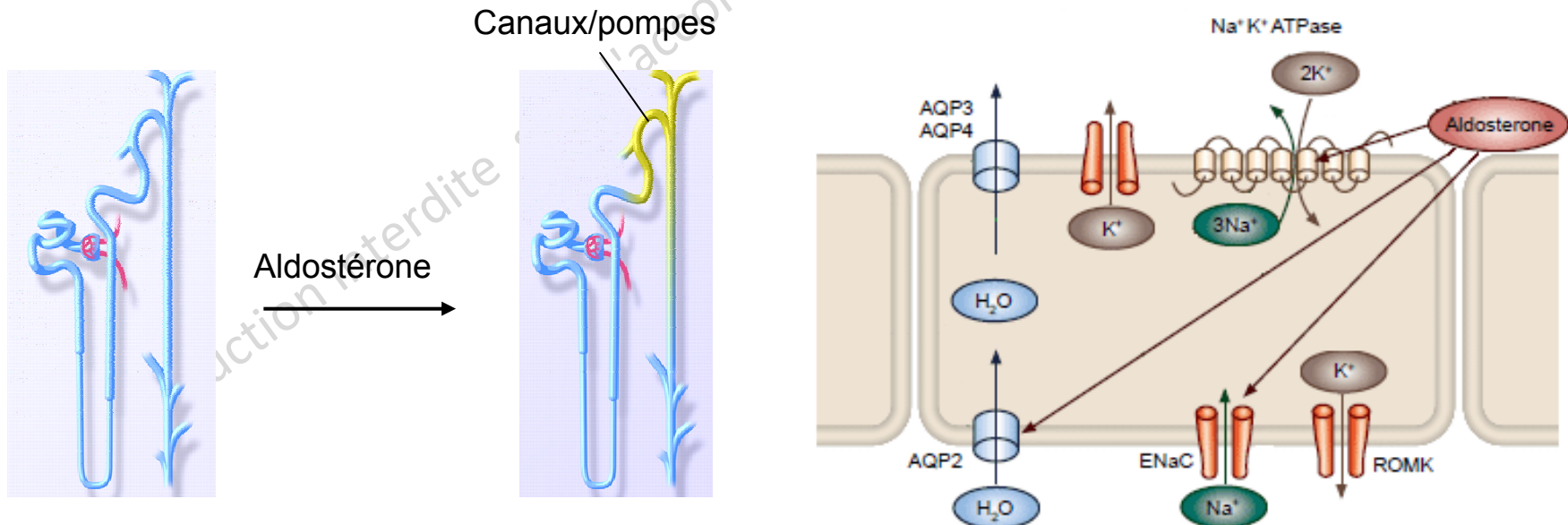


A.3 Régulation et Evaluation du Bilan Sodé

- **Réabsorption facultative du sodium**

- **Permet d'ajuster le pool sodé de l'organisme à la volémie / TA**

- Cellules principales de la portion corticale du tube collecteur
- Repose sur la régulation de l'expression/activité de canaux ou pompes (canal Na^+ basal, aquaporines, pompe Na^+/K^+ ATPase)
 - ✓ ➔ Réabsorption hydrosodée et excrétion du potassium
- Liée à la production d'aldostérone par corticosurrénale

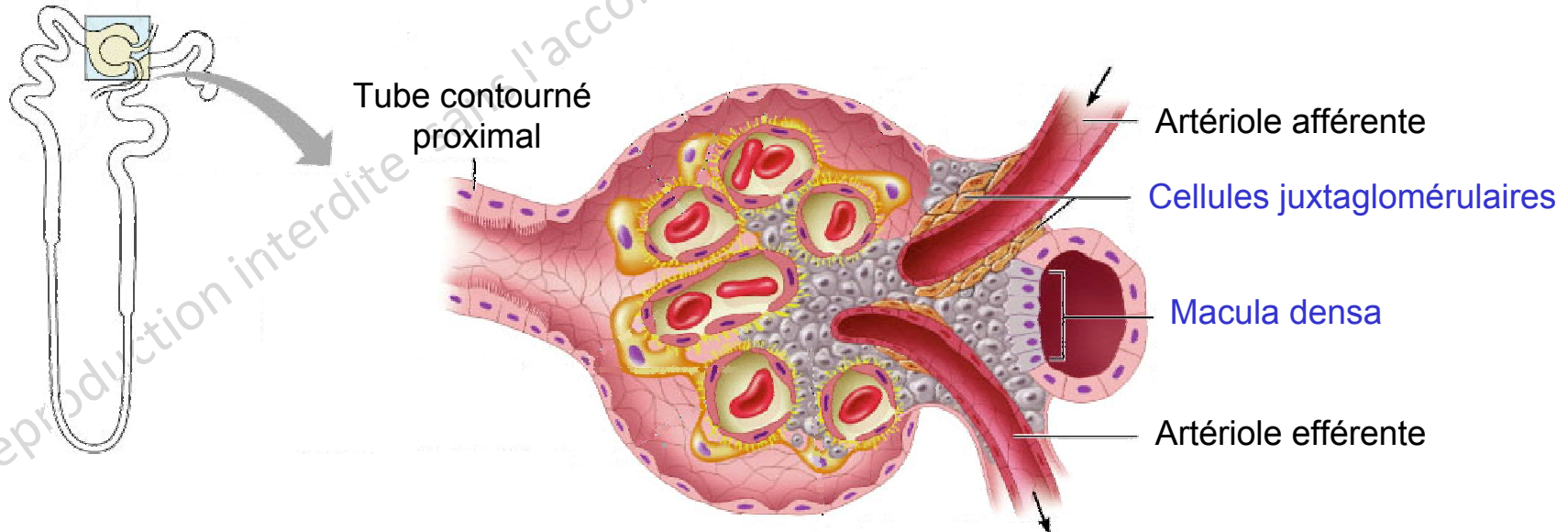


A.3 Régulation et Evaluation du Bilan Sodé

- **Réabsorption facultative du sodium**

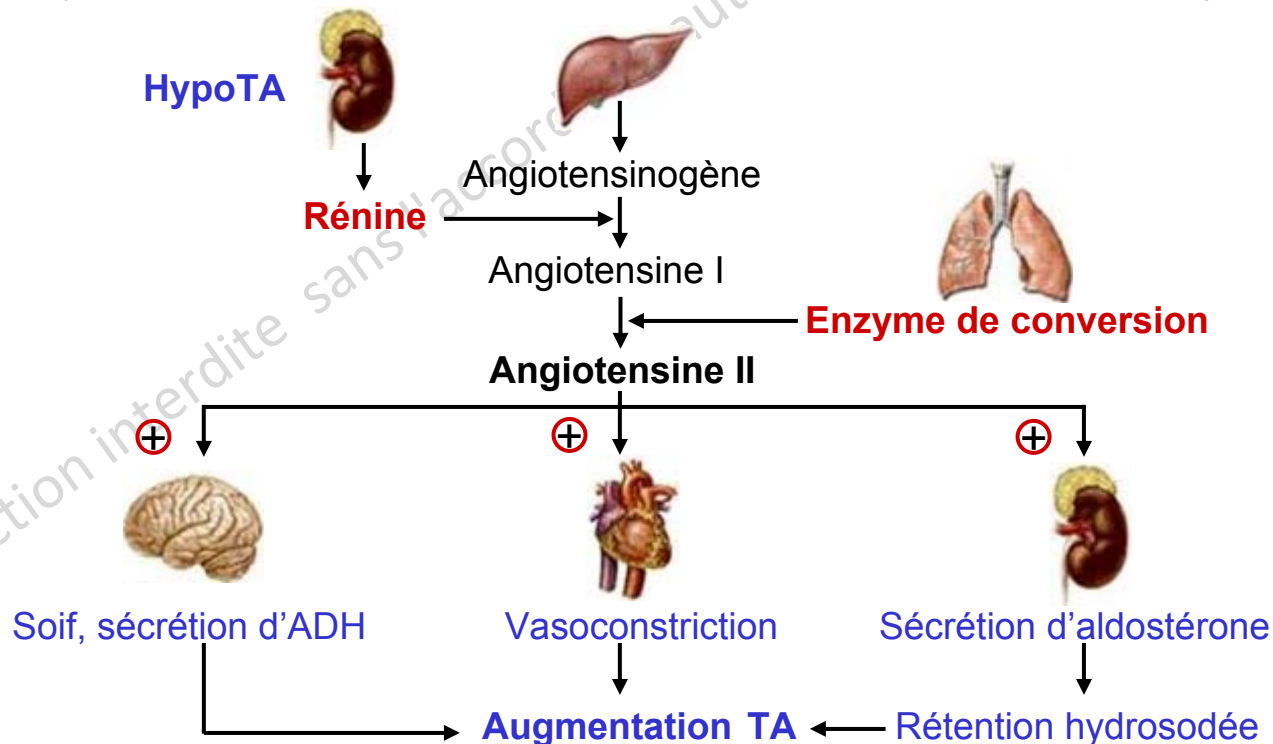
- **Dépend de l'activation du Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone**

- Cascade initiée par l'appareil juxtaglomérulaire suite ↓ perfusion rénale
 - ✓ Cellules juxtaglomérulaires **produisent la rénine**
 - Sensibles à la pression dans l'art. afférente (barorécepteurs)
 - ✓ Cellules de la macula densa ↑ l'activité des ϕ juxtaglomérulaires
 - Sensibles à la quantité de Na^+ du tube distal (chémorécepteurs)



A.3 Régulation et Evaluation du Bilan Sodé

- Réabsorption facultative du sodium
- Dépend de l'activation du **Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone**
 - Cascade aboutissant à la production d'angiotensine II
 - ✓ Puissant vasoconstricteur → ↑ Tension artérielle
 - ✓ Récepteurs au niveau de l'hypothalamus et de la corticosurrénale
 - ↑ Sécrétion d'ADH et aldostérone → Rétention hydrosodée



A.3 Régulation et Evaluation du Bilan Sodé

- **Réabsorption facultative du sodium**

- **Inhibée par le(s) facteur(s) natriurétique(s)**

- Plusieurs types, tous sécrétés en réponse à une \uparrow de la volémie
 - ✓ Type A (ANP), synthétisé par l'oreillette
 - ✓ Type B (BNP) synthétisé par les ventricules
 - Utilisé comme marqueur d'insuffisance cardiaque
 - ✓ Type C (CNP) synthétisé par l'endothélium vasculaire
- S'opposent aux effets du SRAA
 - ✓ Inhibition de la sécrétion de rénine et d'aldostérone
 - ✓ \uparrow la natriurèse et la diurèse
 - ✓ Vasodilatation \rightarrow \downarrow Tension artérielle
 - ✓ \uparrow Perméabilité capillaire
 - \rightarrow Passage de liquide extracellulaire vers le secteur interstitiel

B. Exemples de dérégulation

B.1 Contrôle de l'osmolarité: Diabètes insipides

B.1.1 Définitions

- **Diabète insipide = Impossibilité à concentrer les urines**

(Ne pas confondre avec le diabète sucré!)

- **Diabète insipide central = Déficit de sécrétion d'ADH**

- Causes génétiques

- ✓ Mutation du gène de l'ADH

- ✓ Mutation du gène *WFS1* (syndrome de Wolfram, DIDMOAD)

- ✓ Associe diabète insipide, sucré, atrophie optique et surdité

- Causes acquises

- ✓ Pathologie hypothalamo-hypophysaire, post-chirurgie, grossesse...

- Idiopathique (50% des cas)

B.1.1 Définitions

- **Diabète insipide = Impossibilité à concentrer les urines**

(Ne pas confondre avec le diabète sucré!)

- **Diabète insipide néphrogénique = Insensibilité rénale à l'ADH**

- Causes génétiques

- ✓ Mutation du récepteur de l'ADH ou des aquaporines

- Causes acquises

- ✓ Néphro-urologique (polykystose rénale, obstacle urinaire)

- ✓ Métabolique (hypercalcémie, hypokaliémie)

- ✓ Iatrogène (Téralithe, Tégrétol...)

- **Dans le diabète insipide central ou néphrogénique, on observe**

- Une **polyurie primaire, inadaptée et hypotonique** ($OsmU < OsmP$)

- Une **polydipsie secondaire** à la polyurie

- L'osmolarité plasmatique reste à la **limite supérieure** de la normale
(pas de déshydratation cellulaire tant que les apports hydriques suivent)

B.1.1 Définitions et Signes cliniques

• Potomanie ~ Pathologie psychiatrique

- Apports hydriques excessifs, inadaptés à l'osmolarité

➤ La polydipsie est primaire

➤ La polyurie est secondaire à la polydipsie

✓ Adaptée aux apports et également hypotonique ($OsmU < OsmP$)

➤ L'osmolarité plasmatique reste à la **limite inférieure** de la normale
(pas d'hyperhydratation cellulaire tant que l'élimination suit)

• Etiologies d'un syndrome polyuro-polydipsique

➤ Le diabète insipide, central ou néphrogénique, la potomanie...

➤ Et le diabète sucré

✓ Hyperglycémie → Déshydratation cellulaire et soif intense

✓ Glycosurie → Polyurie par diurèse osmotique

• Glycosurie gêne la réabsorption de l'eau par osmose

• Polyurie hypertonique $> 300 \text{ mOsm/l}$

B.1.1 Bilan d'un syndrome polyuro-polydipsique

B.1.2 Affirmer le syndrome

- **Le bilan entrées-sorties objective la polyuro-polydipsie**
 - **Polyurie:** > 3l/24 heures (max. 15-18l/24heures)
 - **Polydipsie:** variable (> 50ml/Kg/jour), insatiable
- **L'ionogramme sanguin peut orienter**
 - Vers un diabète sucré (glycémie élevée)
 - Vers un diabète insipide néphrogénique (hypokaliémie ou hypercalcémie)
 - Vers un trouble de l'hydratation (OsmP, natrémie, hématokrite et protidémie)
- **L'osmolarité urinaire**
 - **Confirme la polyurie hypotonique, < à 200mosm et < à l'OsmP**
 - **Élimine la polyurie hypertonique et osmotique du diabète sucré**

B.1.3 Distinguer diabètes insipides et potomanie

• Test de restriction hydrique +++

- Évalue le pouvoir de concentration des urines

- Milieu hospitalier: Risque de déshydratation en cas de diabète insipide
 - ✓ Surveillance horaire clinique et biologique, arrêt si intolérance
 - Pouls, TA, poids, diurèse, natrémie, protidémie, osmP et U, ADH
- Si ↓ diurèse et ↑ OsmU ($> 500 \text{ mosm/kg}$) = **Potomanie**

• Mesure de l'ADH: distinction DIC et DIN

- **Basse** (diabète insipide central) **ou élevée** (diabète insipide néphrogénique)

• Sinon, Test à la Desmopressine ou DDAVP (Minirin®)

(Analogue de synthèse de l'ADH)

- Régression du syndrome polyuro-polydipsique (DIC) ou maintien (DIN)



B.1.3 Distinguer diabètes insipides et potomanie

• Imagerie

- IRM hypophysaire en cas de DIC

- Échographie ou scanner rénal en cas de DIN

- Kystes rénaux multiples et bilatéraux: polykystose rénale
- Petits reins bosselés: néphrite interstitielle chronique
- Reins normaux: DIN congénital

TEST DE RESTRICTION HYDRIQUE : RÉSULTATS COMPARATIFS			
	Diabète insipide vrai	Diabète insipide néphrogénique	Polydipsie primaire (Potomanie)
Poids	Diminué	Diminué	Stable
Fréquence cardiaque	Augmentée	Augmentée	Stable
Tension artérielle	Diminuée	Diminuée	Stable
Diurèse	Stable et élevée	Stable et élevée	Diminuée
Osmolarité urinaire	Stable et basse < 300 mosm/l	Stable et basse < 300 mosm/l	Augmentée > 750 mosm/l
Osmolarité plasmatique	Élevée > 295 mosm/l	Élevée > 295 mosm/l	Stable et normale – 290 à 295 mosm/l
Natrémie	Élevée > 142 mmol/l	Élevée > 142 mmol/l	Stable et normale 135 à 142 mmol/l
ADH plasmatique	Basse	Normale ou augmentée	Variable : augmentée, normale ou diminuée
Test thérapeutique à la DDAVP (Minirin®)	Positif	Négatif	Positif si : – mise au repos de la sécrétion d'ADH – diabète insipide avec composante potomaniaque Négatif le plus souvent

SYNDROME POLYURO-POLYDIPSIQUE

Polyurie = 8 à 10 l/j

Eliminer une prise de diurétiques

GLYCÉMIE

Osmolalité urinaire

- Osmolalité urinaire > 300
= polyurie osmotique
- Glycémie > 1,4 g/l ou 7,7 mmol/l
vérifiée sur un autre prélèvement
= diabète

- Glycémie < 1,4 g/l ou 7,7 mmol/l
- Osmolalité urinaire < 300
= polyurie hypotonique

- Calcémie
- Kaliémie

- Hypercalcémie
- Hypokaliémie

TEST DE RESTRICTION HYDRIQUE

sauf si :

- Natrémie > 145
- Épreuve dangereuse, surveillance stricte : TA, poids, pouls

PERSISTANCE DE LA POLYURIE

- Osmolalité urinaire (U) < 300

TEST AU MINIRIN (DAVP)

Pas de réponse
= diabète insipide néphrogénique,
uropathie obstructive, toxiques,
néphropathie infiltrative
(amylose, sarcoidose)

Réponse : concentration des urines,
diminution de la diurèse
= diabète insipide central

IRM hypophysaire

ABSENCE DE POLYURIE DIMINUTION DE LA DIURÈSE

- Bonne tolérance clinique et biologique
- U > 700

Potomanie

B.2 Contrôle de la volémie: HTA endocriniennes

Dans 5-20 % des cas, HTA liée à une cause sous-jacente (sujets jeunes, HTA sévère ou résistante au traitement)

B.2.1 Etiologies des HTA secondaires

- **Causes rénales**

- Sténose art. rénale, néphropathies, insuffisance rénale...

- **Causes iatrogènes**

- Alcoolisme, oestroprogestatifs, corticothérapie...

- **Coarctation de l'aorte et syndrome d'apnées du sommeil**

- **Causes endocriniennes:**

- **Causes surrénaliennes**

- Syndrome de Cushing, **Hyperaldostéronisme primaire**

- Phéochromocytome

- **Autres causes:**

- Acromégalie, Hyperthyroïdie, Hyperparathyroïdie

B.2.2 Hyperaldostéronisme primaire (HAP)

• Définition

- Sécrétion excessive d'aldostérone, +/- indépendante du SRAA

➤ Constitue 1-10 % des causes d'HTA de l'adulte et est curable

➤ Étiologies:

✓ Adénome surrénalien de Conn (60-70%)

• La sécrétion est unilatérale et autonome

✓ Hyperplasie bilatérale des surrénales, idiopathique (30-40%)

• La sécrétion est bilatérale et toujours régulable

• Suspicion clinique

- HTA du sujet jeune ou rebelle à un traitement bien conduit

- Signes cliniques liés à l'hypokaliémie

➤ Syndrome polyuro-polydipsique (cf.DIN d'origine métabolique)

➤ Signes neuromusculaires

✓ Faiblesse musculaire, paresthésies, troubles visuels...

B.2.2 Hyperaldostéronisme primaire (HAP)

• Suspicion biologique

- Hypokaliémie ou kaliémie limite (< 4mmol/l)

- Serait présente chez 80% des patients
- L'association HTA-hypokaliémie doit faire évoquer le diagnostic
 - ✓ Dans 40-50% des cas = Hyperaldostéronisme primaire

- Contraste avec une kaliurèse élevée et inappropriée (> 30mmol/j)

• Affirmer l'hyperaldostéronisme primaire

- Dosage conjoint ARP (Activité rénine plasmatique) et Aldostérone

- Précautions
 - ✓ Arrêt des traitement interférant avec le SRAA (spironolactone, IEC..)
 - ✓ Après une heure de décubitus et une heure d'orthostatisme
- Hyperaldostéronisme primaire si
 - ✓ Rénine ↓, Aldostérone ↑, rapport Aldostérone/Rénine > 30
 - ✓ Non stimulées par l'orthostatisme

B.2.2 Hyperaldostéronisme primaire (HAP)

• Rechercher la cause

L'adénome relève de la chirurgie, l'hyperplasie est traitée par Spironolactone®

- Scanner surrénalien ++

- Peut montrer un adénome, une hyperplasie bilatérale ou être normal

- Dosages dynamiques de l'aldostérone plasmatique

- Recherche du caractère autonome de l'HAP, signant l'adénome
 - ✓ Test de stimulation (orthostatisme) ou freinage (IEC, charge sodée)
- Épreuves positives dans l'hyperplasie bilatérale des surrénales

- Sinon, Cathétérisme veineux des surrénales ++

- Invasif, risque de nécrose des surrénales, sécrétion latéralisée ?
- Dosage Aldostérone et Cortisol (~ symétrique) à droite et à gauche
 - ✓ Si d'un coté, Aldostérone/Cortisol > à 5 = Latéralisation (adénome)

Cas clinique

Madame C., âgée de 35 ans, sans antécédent particulier, consulte pour une HTA découverte il y a deux mois par la médecine du travail. Elle ne suit aucun traitement. La PA mesurée à trois reprises est de 172/100 ; 168/98 ; 180/108. Son poids est de 60 kg pour 1,72 m. Elle ne se plaint de rien et l'examen clinique est normal.

Les tests pratiqués montrent :

- dans le sang :

Na = 142 mmol/L, K = 3 mmol/L, HCO_3^- = 30 mmol/L,
protidémie = 62 g/L, glycémie = 5 mmol/L, créatininémie = 62 $\mu\text{mol/L}$,

- dans les urines :

protéinurie = 0,1 g/24 h,

pas d'hématurie ni de leucocyturie,

Na = 120 mmol/24 h, K = 60 mmol/24 h,

ECG = normal.

Question

Quelle attitude diagnostique envisager devant cette situation ?

Il s'agit d'une HTA récente avec hypokaliémie spontanée et kaliurèse élevée chez une femme jeune sans antécédents personnels ou familiaux notables. La natrémie est à la limite supérieure de la normale

Le diagnostic envisagé est celui d'hyperaldostéronisme primaire.

Les dosages d'aldostéronémie et de réninémie confirment le diagnostic :

- aldostéronémie, pg/mL, debout, couché : 253 (N < 500) ; 250 (N < 100) ;
- réninémie, pg/mL : 0,62 ; 1 (N : 3-33) ;

- aldostéronémie/réninémie (couché) : 250.

L'aldostéronémie élevée en position couchée est autonome (non stimulée par l'orthostatisme) ; la réninémie est basse et non stimulable, avec un rapport aldostéronémie/réninémie nettement > 25.

Le scanner surrénalien est le 2^e examen essentiel : il montre dans ce cas une image typique d'adénome de Conn de la surrénale droite.

Reproduction