

## **INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE**

### **Plan :**

- I. Rappels : Anatomie- Physiologie**
- II. Définition - Généralités**
- III. Tableau clinique et biologique**
  - A. Déficits associés**
  - B. Déficits dissociés**
    - 1- Déficit corticotrope
    - 2- Déficit thyrotrope
    - 3- Déficit gonadotrope
    - 4- Déficit somatotrope
    - 5- Déficit lactotrope
  - C. les formes compliquées**
- IV. Diagnostic étiologique**
- V. Traitement et surveillance**

## I/Rappels : Anatomie- Physiologie :

-Le complexe hypothalamo-hypophysaire est situé à la base du cerveau, les parois du 3<sup>ème</sup> ventricule forment l'hypothalamus (HTP) ; de sa partie inférieure se détache la tige pituitaire qui rejoint l'hypophyse.

- L'hypophyse est une glande ovoïde dont la taille est comprise entre 10 et 12mm chez l'homme, elle est située dans la selle turcique : petite fossette de la face inférieure de l'os sphénoïde, elle est subdivisée en 2 parties dont l'origine embryonnaire est différent :

- l'**adénohypophyse** ou antéhypophyse provient de l'ectoblaste .
- la **posthypophyse** ou neurohypophyse dérivent du neurectoblaste (stockage de ADH et L'ocytocine)

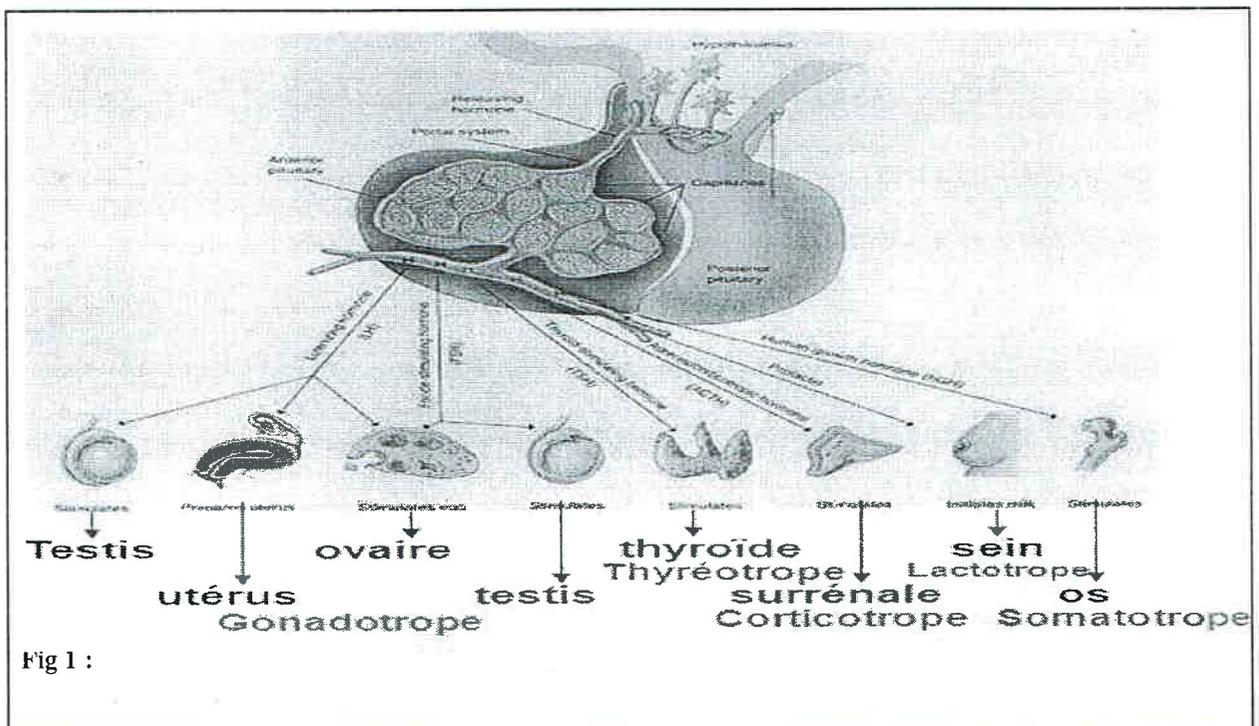
-La vascularisation du complexe H-H est hautement spécialisée et adaptée à la régulation de l'hypophyse par l'HPT , assurée par un réseau particulier de vaisseaux (**système porte hypophysaire**) véhicule des hormones depuis le HPT jusqu'à l'antéhypophyse de façon à stimuler ou inhiber les sécrétions hormonales de cette dernière (Fig 1).

-l'antéhypophyse sécrète 6 hormones:- LH et FSH sous l'effet du GNRH (axe gonadotrope)

- TSH ( axe thyroïdote) et la prolactine sous l'effet du TRH

- GH sous l'effet du GHRH (axe gonadotrope)

- ACTH en réponse au CRH (axe corticotrope).



## II/Définition- Généralités :

-L'insuffisance antéhypophysaire (IAH) se définit comme un déficit **partiel**, portant sur une ou plusieurs hormones hypophysaires (ACTH, TSH, GH, FSH, LH, Prolactine) ou **complet** (dans ce cas c'est un pan hypopituitarisme).

Sa prévalence ≈ 40-50 cas/100000 , alors que l'incidence annuelle est 10x plus élevée chez l'adulte (≈ 4 à 5 nouveaux cas /100.000 habitants) que chez l'enfant .

-C'est une affection très hétérogène sur le plan clinico- biologique, causée par diverses pathologies sous-jacentes principalement tumorale , le tableau clinique est très variable selon :l'âge, la rapidité d'installation , le nombre et le type des hormones déficientes .

-L'hypopituitarisme est évident lorsque 70 à 75% de l'antéhypophyse (HP) sont détruits.

-Le diagnostic étiologique repose principalement sur l'imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire par résonance magnétique (IRM).Le traitement est double étiologique et substitutif.

### III/ Tableau clinique et biologique :

Le tableau clinique est très polymorphe. Le diagnostic est d'autant plus difficile au début du fait du caractère le plus souvent insidieux ainsi que la présence des signes en premier plan en rapport avec l'étiologie tel que le syndrome tumoral intracrânien (céphalées, troubles visuels...)

A /Aspect clinique général : L'aspect d'un patient présentant un pan hypopituitarisme est caractéristique

- Le faciès est « pâle », vieillot, la peau est mince, froide, sèche, les rides sont fines .

- La dépigmentation des aréoles mammaires et des organes génitaux externes est constante (signe lié au déficit en peptides dérivés du précurseur de la pro-opimélanocortine POMC).

- La dépilation est complète au niveau des aisselles et du pubis : signe très évocateur chez les patients de moins de 60 ans ( lié à l'absence d'androgènes surrénaliens et gonadiques).

B/En cas d'IAH dissociée (déficits isolés) :

#### 1-le déficit corticotrope :(Tableau 1)

	Nné et Enfant	ADULTE
Signes cliniques	<u>Nné</u> : hypoglycémies sévères, répétées avec retentissement fonctionnel majeur, un ictère néonatal prolongé. hypotension artérielle sévère avec syndrome de perte de sel. <u>Enfant</u> : Le plus souvent latent, Les signes cliniques sont excessivement frustes	manifestations cliniques discrètes :asthénie physique et psychique ,Anorexie, inappétence Tendance nauséuse ,perte pondérale modérée Hypotension orthostatique ;crampes musculaires une opsiurie, pâleur, dépigmentation cutanée (aréoles, OGE)
Signes biologiques	Hypoglycémie +++ (surtout en cas de déficit somatotrope ou thyrotrope associé) Hyponatrémie, ACTH plasmatique inférieure ou égale à la normale avec Hypocortisolémie	Tendance à l'hypoglycémie, Hyponatrémie ACTH plasmatique inférieure ou égale à la normale avec Hypocortisolémie ( cortisol a 8h bas )

#### 2-le déficit thyrotrope :(Tableau 2)

	Nné et Enfant	ADULTE
Signes cliniques	<u>Nné</u> : tableau d'hypothyroïdie congénitale, petite taille, œdème généralisé, ictère néonatal prolongé, altération des capacités mentales . <u>Enfant</u> : Retard de croissance, Retard psychomoteur, Symptomatologie le plus souvent discrète.	Asthénie, apathie ,frilosité, bradycardie, dépilation modérée des aisselles, du pubis et des sourcils, constipation, sécheresse cutanée , prise de poids
Signes biologiques	TSH inférieure ou égale à la normale T4 libre basse	TSH inférieure ou égale à la normale T4 libre basse

**3-le déficit gonadotrope :**(Tableau 3)

	Nné et Enfant	Homme	Femme
Signes cliniques	<u>Nné</u> : micro pénis et cryptorchidie <u>Enfant</u> : Retard pubertaire	Chute de la libido, dysfonction érectile, infertilité , réduction du volume testiculaire (signe tardif), raréfaction de la pilosité sexuelle (signe tardif).	Aménorrhée froide +++++ ,oligoménorrhée , infertilité, hypotrophie mammaire, atrophie vulvo-vaginale , dyspareunie, raréfaction de la pilosité sexuelle, frigidité .
Signes biologiques	Axe gonado non évaluable avant la puberté	LH /FSH normale ou basse et testostérone bas	LH/FSH normale ou basse et œstradiol bas

**4-le déficit somatotrope :**(Tableau 4)

	Nné et Enfant	ADULTE
Signes cliniques	<u>Nné</u> : hypoglycémies récidivantes avec des sueurs et un ictère néonatal persistant. -Retard de croissance (nanisme) : le retard de croissance en règle à partir de la 2 <sup>ème</sup> année s'accroissant progressivement. -Morphotype particulier : visage poupin, Acromicrie, bombement frontal, ensellure nasal, adiposité abdominale. -La maturation osseuse est retardée	Diminution de la qualité de vie, syndrome anxio-dépressif, asthénie physique et psychique. Changement de la composition corporelle: adiposité abdominale avec diminution de la masse musculaire (Baisse des performances physiques et de la force musculaire.), Réduction de la minéralisation osseuse, avec majoration du risque de fractures, Une dysfonction ventriculaire gauche
Signes biologiques	Risque majeur d'hypoglycémie surtout en cas de déficit corticotrope associé IGF1 basse complété par 2 tests dynamiques de Stimulation de la GH	Risque d'hypoglycémie en cas de déficit corticotrope associé +Dyslipidémie

**5-le déficit lactotrope** : Très rare, apanage de la destruction complète de l'hypophyse.

Il n'a pas de traduction clinique, hormis dans le syndrome de Sheehan ou dans l'hypophysite du post-partum où l'on constate une absence de montée laiteuse en post-partum chez la femme mais pas de retentissement clinique chez l'homme.

**c-formes compliquées :**

1. **Décompensation aiguë** : c est une urgence thérapeutique

- Chez un insuffisant hypophysaire connu.
- Peut révéler l'affection.

- Le tableau associe troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées), collapsus cardiovasculaire et troubles de conscience plus ou moins profonds. Hypoglycémie, hyponatrémie et hyperkaliémie modérées en sont les stigmates biologiques.
- La démarche diagnostique doit permettre de retrouver les circonstances déclenchantes (traumatisme, anesthésie, épisode infectieux, prise médicamenteuse : diurétique, anesthésique ou insulinothérapie).

2. **Coma hypopituitaire**

L'évolution spontanée est le coma hypopituitaire qui emprunte sa symptomatologie à la défaillance surrénalienne et au coma myxœdémateux.

- Cliniquement : un coma calme, profond, flasque. La pâleur des téguments, l'hypothermie, la bradycardie et l'hypotension artérielle
- Biologiquement : l'hypoglycémie, l'hyponatrémie et l'inconstante hyperkaliémie
- Sans traitement, nécessairement rapide, l'évolution se fait vers le collapsus cardiovasculaire et la défaillance respiratoire aiguë irréversible

#### **IV – Diagnostic étiologique** : ( Tableau 5)

Le diagnostic étiologique est dominé par les causes tumorales hypothalamiques ou hypophysaires, post chirurgicale et radiothérapie, moins fréquemment les causes nécrotiques (syndrome de Sheehan), auto-immune, infiltrative, traumatique et congénitale.

L'examen clef du diagnostic étiologique est l'IRM de la région hypothalamo-hypophysaire.

La découverte d'un processus tumoral nécessite un complément d'investigation : Fond œil et champ visuel au Goldman.

Tableau 5 :

#### **IAH d'origine supra-hypophysaire et / ou hypothalamique**

**Craniopharyngiomes** : tumeurs bénignes développées au dépens de la poche de Rathke, surviennent surtout chez l'enfant et l'adulte jeune. L'imagerie est souvent caractéristique : coexistence de portions charnue et kystique avec des calcifications intra et supra sellaires (TDM)

- **Autres tumeurs** : gliome du chiasma et des nerfs optiques, dysgerminomes, méningiomes, métastases (sein en particulier)

- **Causes infiltratives** : sarcoïdose, tuberculose, histiocytose X, méningites et les mycoses - Radiothérapie de la région hypothalamo-hypophysaire: la fonction somatotrope est la plus fragile suivie par la fonction gonadotrope. L'atteinte antéhypophysaire peut s'installer après 20 ans de la radiothérapie.

- **Atteinte de la tige pituitaire** : d'origine traumatique (lors d'une chirurgie, traumatisme crânien), syndrome d'interruption de la tige pituitaire, causes infiltratives

#### **IAH d'origine hypophysaire**

- **Nécrose hypophysaire du post partum** (Syndrome de Sheehan) : triade caractéristique mais pas toujours complète : accouchement hémorragique + absence de montée laiteuse + absence de retour des couches.

- **Hypophysite auto-immune** : l'infiltration lymphoplasmocytaire de l'hypophyse intéresse essentiellement mais non exclusivement la femme, souvent en fin de grossesse ou pendant le post partum dans ce cas c'est l'absence de contexte d'accouchement hémorragique qui fait retenir ce diagnostic. L'IAH est complète ou partielle voire un seul axe touché. L'atteinte la plus fréquente est celle de la fonction corticotrope suivie par la fonction gonadotrope. Le tableau clinique peut être dominé par un syndrome tumoral dans les formes pseudo-tumorales

- **Adénomes hypophysaires** : ils peuvent être sécrétants (GH, prolactine, ACTH, FSH, LH, TRH) ou non - chirurgie des adénomes hypophysaire peut se compliquer d'une IAH selon le volume de la tumeur, l'extension aux structures avoisinantes, la persistance ou non d'hypophyse saine et l'expérience du neurochirurgien.

- **Apoplexie hypophysaire** : Ce syndrome rare est dû à une hémorragie et/ou à une nécrose brutale de le HP, généralement au sein d'un adénome HP, se manifestant principalement de céphalées brutales, intenses et violentes associées à des troubles oculomoteurs et visuels voire des signes d'irritation méningée et de troubles de la conscience.

- **Autres causes** : traumatisme crânien, radiothérapie, causes infiltratives, congénitales, métastases...

**V/ Traitement** : Les objectifs du traitement de l'IAH sont:

- ✓ Substitution des déficits hormonaux en essayant de mimer la physiologie
- ✓ Prévention d'une décompensation aiguë
- ✓ Traitement étiologique

**A/ le traitement de l'IAH aiguë :**

C'est une urgence thérapeutique nécessitant l'hospitalisation dans un milieu de soins intensif sans attendre les résultats des dosages : -Réchauffement progressif en cas d'hypothermie

-la libération des voies aériennes, si besoin une ventilation assistée.

-Compensation des pertes hydriques: 4 l/24 heures chez l'adulte de SSI et SGI, 50 % de cet apport étant assuré dans les 3 premières heures+ supplémentation en chlorure de sodium en IV.

-Compensation du déficit hormonal : l'axe corticotrope est le plus urgent par **Hydrocortisone** en continu IV (PSE) : l'adulte: 200 mg/24 h, l'enfant : 5 à 15 mg/kg/j

**la Lévothyroxine**: 50 µg /j après une dose de charge de 100 à 500 µg en IV,

-Traitement spécifique de l'affection causale de la décompensation.

-Surveillance clinique et biologique +

**B/le traitement d' IAH chronique :**

1/ Substitution du déficit corticotrope : c'est le premier déficit à traiter

\*Hydrocortisone : 15 à 25 mg/j pour l'adulte, 10 à 12,5 mg/m<sup>2</sup> pour l'enfant

Éducation patient : pas de régime sans sel, doubler la dose si stress physique, fièvre), infections ...  
savoir utiliser la forme injectable

Surveillance: Clinique : état général, poids, aspect visage, P.A.

Biologique : Ionogramme, Ne pas doser concentrations d'ACTH/ Cortisol à 8H, basses par définition

2/ Substitution du déficit thyroïdienne :

Traitement par Levothyrox à des doses progressive

La posologie moyenne chez l'adulte 1,6 à 2,2 µg/kg/j, chez l'enfant : 3 à 9 µg/kg /j

Surveillance: Clinique (interrogatoire) + Dosage de la FT4 : Objectif dans la moitié supérieure de l'intervalle de la normale

3/ Substitution du déficit gonadotrope

1. En l'absence de désir de procréation : une substitution en stéroïdes suffit pour permettre le maintien des caractères sexuels secondaires, une vie sexuelle satisfaisante et éviter l'ostéoporose ainsi que les complications cardiovasculaires.

- Chez la femme: On donne les estrogènes par voie percutanée ou orale pendant 21 jours par mois, associés à un progestatif pendant 10 jours par mois. Exemple:

- Oestrogel®: 1 réglette du 1<sup>er</sup> au 21<sup>ème</sup> jour du mois à appliquer sur le corps à l'exception des seins

- Duphaston ®: 1cp matin et soir du 12<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jour du mois.

- Chez l'homme: androgènes retard : Esters de Testostérone: Androtardyl® 250 mg: 1 injection IM toutes les 3 semaines.

2. En cas de désir d'enfant, un traitement par gonadotrophines ou pompe à GnRH suivant l'étiologie du déficit est nécessaire

4/ Déficit Somatotrope:

Administration quotidienne par voie parentérale de GH biosynthétique pendant plusieurs années chez l'enfant.

La substitution en GH chez l'adulte permet un bénéfice sur la masse musculaire, la fonction cardiaque et la sensation de bien-être.

**C/Traitement étiologique:**

La chirurgie et/ou la radiothérapie des adénomes hypophysaires se discutent de manière individuelle suivant les cas.

Les adénomes à prolactine sont traités initialement médicalement ce qui permet généralement une diminution rapide de leur volume voir une apoplexie.

Traitement d'une sarcoïdose (corticothérapie), hémochromatose (saignées).

Corticoides pour les hypophysites et granulomes. Traitement d'une tuberculose (les anti tuberculeux)