

*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Constantine 3 Salah Bounider
Faculté de Médecine – Département de médecine*

Module d'Endocrinologie-Diabétologie

Cours A L'intention Des Etudiants De La 5eme Année Médecine

Année : 2022/2023

INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE

Objectifs Pédagogiques

- 1- Identifier le tableau clinique d'une insuffisance antéhypophysaire (IAH) partielle ou complète.
- 2- Lister les explorations hormonales nécessaires au diagnostic positif.
- 3- Énumérer les étiologies de l'IAH les plus fréquentes.
- 4- Décrire les modalités thérapeutiques et de suivi de l'IAH.

Plan

I – INTRODUCTION

II – TABLEAU CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

III – DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

IV – TRAITEMENT

A– TRAITEMENT SUBSTITUTIF

B– TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

IIV - CONCLUSION

I - Introduction :

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 panhypopituitarisme).

La prévalence de l'IAH se situe entre 50 à 450 / million d'habitants. Chez l'adulte 30 à 40 nouveaux cas par million sont diagnostiqués chaque année en rapport principalement avec la pathologie tumorale hypophysaire.

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.

L'IAH peut être primitive par atteinte de l'hypophyse ou secondaire à une atteinte hypothalamique ou de la tige pituitaire.

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

Le traitement est double étiologique et substitutif.

Le pronostic : l'IAH est associée à une surmortalité en particulier post chirurgicale et irradiation des adénomes hypophysaire en rapport avec les complications cardio et cérébro-vasculaires. En l'absence de traitement, l'insuffisant antéhypophysaire court le risque d'hypoglycémie, de collapsus et coma hypophysaire.

II - 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...)

- **Aspect clinique général**

L'aspect d'un patient présentant un panhypopituitarisme 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)

Les autres signes cliniques ainsi que les signes biologiques en rapport avec chaque déficit hypophysaire sont résumés sur le tableau 1.

	Déficit corticotrope	Déficit thyroïdote	Déficit somatotrope	Déficit gonadotrope	Déficit Lactotrope
Signes cliniques	-Asthénie -Amaigrissement -Hypotension -Dépigmentation	-Asthénie, -Frilosité -Constipation -Bradycardie -Ralentissement psychomoteur -Dépilation -L'infiltration est rare	Adulte : -diminution de la masse et la force musculaire, -adiposité abdominale, -asthénie, -diminution de la qualité de vie. -Signes d'hypoglycémie majorés si le déficit corticotrope est associé Enfant : -retard de croissance	Homme : -Diminution de la libido, -dysfonction érectile, -raréfaction de la pilosité du visage, -testicules petits et mous Femme : -troubles du cycle sans bouffées de chaleur, -atrophie de la muqueuse vaginale, vulvaire, d'où dyspareunie	-Absence de lactation en post partum
Signes biologiques non spécifiques	-Hyponatrémie de dilution par sécrétion inappropriée d'ADH -hypoglycémie -pas d'hyperkaliémie®	-Anémie -Hyperlipidémie	-Tendance à l'hypoglycémie		
Signes hormonaux Signes hormonaux	-Cortisol bas -ACTH basse ou normale - si bilan de base normal : -test dynamique : *test au synacthène immédiat, *hypoglycémie insulinique	-FT4 basse -TSHus basse ou normale	-GH basse -IgF1 diminuée *2 tests dynamiques sont nécessaires pour le diagnostic d'un déficit somatotrope dont l'hypoglycémie insulinique + un autre test couplé	-Œstradiol ou testostérone diminué -FSH, LH basse ou normales	-Prolactine basse

Tableau 1 : Signes cliniques et biologiques de l'IAH en fonction des différents déficits hypophysaires

NB : ®L'aldostérone n'étant pas régulée par l'ACTH, mais par le système rénine-angiotensine intact.

III – Diagnostic étiologique

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

A- IAH d'origine supra-hypophysaire et / ou hypothalamique

1- Causes tumorales :

- **Craniopharyngiomes** : tumeurs bénignes développées au dépend 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)

2- Causes infiltratives : sarcoïdose, tuberculose, histiocytose X, méningites et les mycoses

- ##### 3- 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.

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

B- IAH d'origine hypophysaire

- ##### 1- 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.

- ##### 2- 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

- ##### 3- adénomes hypophysaires :
- ils peuvent être sécrétants (GH, prolactine, ACTH, FSH, LH, TRH) ou non

- ##### 4- 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.

- 5- **Apoplexie hypophysaire** : Ce syndrome rare est dû à une hémorragie et/ou à une nécrose brutale de l'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.
- 6- **Autres causes** : traumatisme crânien, radiothérapie, causes infiltratives, congénitales, métastases...

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 oeil et champ visuel au Goldman.

IV - Traitement

A - traitement substitutif :

Il s'agit d'un traitement substitutif **à vie**, à débiter en milieu hospitalier et une **éducation du patient** est indispensable avec port obligatoire d'une **carte d'insuffisant hypophysaire**.

1) Déficit corticotrope: Hydrocortisone (cp à 10 mg): 20 mg par jour en moyenne.

- Régime normosodé, éviter les diurétiques et les laxatifs, doubler la dose en cas de fièvre, stress, et passer à la voie parentérale en cas de troubles digestif ou de chirurgie.
- La substitution en minéralocorticoïdes n'est pas nécessaire, leur synthèse n'étant pas ACTH dépendante.

2) Déficit thyroïdienne:

- L-thyroxine : Levothyrox*: 100 à 125 µg /jour généralement à adapter suivant le taux de T4 libre de contrôle 6 semaines après l'instauration du traitement. Il est inutile de faire la surveillance biologique avec la TSH qui restera basse en raison du déficit thyroïdienne même après substitution.

Les mêmes précautions que dans la substitution d'une hypothyroïdie périphérique (voir cours correspondant) sont nécessaires.

3) 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 œstrogènes par voie per-cutanée ou orale pendant 21 jours par mois, associés à un progestatif pendant 10 jours par mois. Exemple:

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

- Duphaston®: 1cp matin et soir du 12ème au 21ème 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.

B - 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, hémochromatose (saignées).
- Corticoïdes pour les hypophysites et granulomes.
- Traitement d'une tuberculose.

IIV- Conclusion

Devant toute pathologie hypophysaire il faut rechercher systématiquement les déficits de sécrétion des stimuli hypophysaire, afin d'instaurer un traitement hormone substitutif surtout lorsqu'il s'agit d'un déficit corticotrope et thyrotrope car le pronostic vital du patient peut être mis en jeu. La supplémentation en hormones sexuelles est nécessaire pour la sexualité, et la minéralisation osseuse ainsi que la supplémentation en hormone de croissance chez l'enfant doit être insaturée dès que le diagnostic de déficit en GH est posé et après avoir éliminé une contre-indication au traitement par hormone de croissance recombinante pour améliorer le pronostic statural de l'enfant, selon les dernières recommandation, elle est proposée aussi chez l'adulte vue son action sur la masse musculaire, la fonction cardiaque ainsi que sur la qualité de vie des patients.