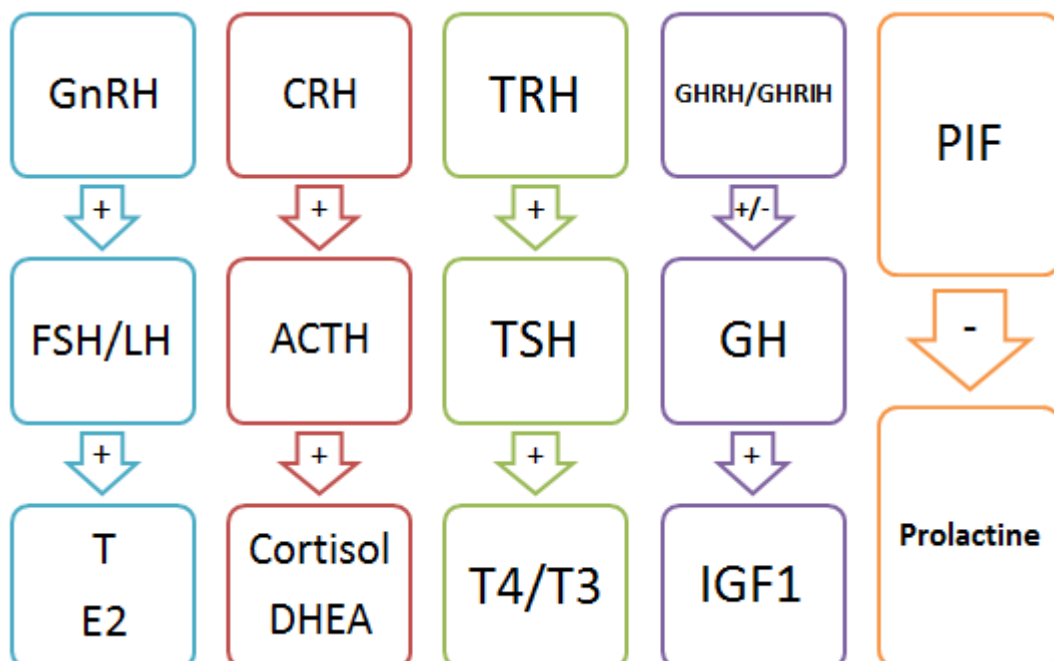


Insuffisance hypophysaire

I. Définition – Généralités :

- L'insuffisance antéhypophysaire (IAH) : déficit de la sécrétion d'une ou de plusieurs hormones hypophysaires
- La prévalence : 50 à 450 / million d'habitants.
- Incidence chez l'adulte 30 à 40 nouveaux cas par million/ans
- La première cause : la pathologie tumorale hypophysaire.
- L'IA peut être totale ou partielle (dissociée) :
 - Pan-hypopituitarisme : insuffisance hypophysaire totale + post hypophysaire
 - Le déficit hypophysaire peut être partiel (sécrétion résiduelle de l'hormone hypophysaire) ou complet
- L'axe gonadotrope : le plus fragile et habituellement le premier touché suivi de l'axe somatotrope, thyroïdote, corticotrope et enfin lactotrope.
- L'IAH pose les problèmes de :
 - Diagnostic du niveau de l'atteinte hypophysaire ou hypothalamique
 - Les axes touchés
 - Le diagnostic étiologique (IRM)
 - La prise en charge (habituellement substitutif à vie) + éducation

II. Physiopathologie :



- ADH a des récepteurs sur les cellules corticotropes
- TRH a des récepteurs sur les cellules lactotropes
- TRH a des récepteurs sur les cellules gonadotropes
- La somatostatine (GHRIH) : inhibiteur de la sécrétion de la TSH

- Prolactine sous tonus inhibiteur du PIF
- Taux de bases : parfois difficiles à interpréter (besoin des tests dynamiques)
- Sécrétion de l'Aldostérone (5% seulement de l'axe corticotrope, 5% : la kaliémie et 90% : SRAA)

III. Présentation clinique et biologique :

Le tableau clinique est variable selon :

- L'âge : néonatal, enfance, puberté, adulte, sujet âgé
- La rapidité d'installation : brutale, progressive
- Le nombre et le type des hormones déficientes (dissocié ou complète)

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

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

Aspect clinique général du panhypopituitarisme :

- ▶ **Aspect vieillot** : Le faciès est « pâle », la peau est mince, froide, sèche, les rides sont fines
- ▶ **Dépigmentation** : des aréoles mammaires et des organes génitaux externes
- ▶ **Dépilation** : au niveau des aisselles et du pubis (signe très évocateur chez les <60 ans)
- ▶ **Le syndrome tumoral intracrânien** (voir cours adénomes hypophysaires) :
 - › Troubles visuels
 - › Céphalées
 - › Sd HIC

Bilan biologique général : Plusieurs signes indirects peuvent être rencontrés :

- **Hyponatrémie** : liée à l'insuffisance corticotrope et thyroïdienne.
- La kaliémie est normale, l'aldostérone n'étant pas régulée par l'ACTH mais par le système rénine angiotensine intact.
- **Hypoglycémie** : par insuffisance somatotrope et corticotrope
- **Anémie** : insuffisance thyroïdienne et somatotrope.
- **Hypercholestérolémie** : insuffisance thyroïdienne

1. Insuffisance corticotrope :

CLINIQUE :

- Rarement au premier plan sauf en cas d'hypophysite
- Asthénie à triple composante avec aggravation vespérale
- Amaigrissement progressif
- Hypotension (surtout si décompensation)
- Troubles du cycle
- Signes de décompensation (rarement)
- Dépigmentation (pas de mélanodermie)

BIOLOGIE :

Bilan non spécifique	Bilan spécifique
<ul style="list-style-type: none"> - Hyponatrémie de dilution par sécrétion inappropriée d'ADH - Anémie + lymphocytose - Hypoglycémie - Pas d'hyperkaliémie 	<ul style="list-style-type: none"> - Cortisol : bas - ACTH : basse ou normale - Si bilan de base normal : test dynamique : test au Synacthène immédiat, hypoglycémie insulinique (voir cours de l'insuffisance surrénalienne)

STRATEGIE DIAGNOSTIQUE :

Les dosages statiques ont une valeur d'orientation :

Δ Dosage du cortisol à 8h :

- Si < à **5 µg/dl** : diagnostic **confirmé**
- Si > à **18 µg/dl** : Dgc infirmé
- Entre **5–18 µg/dl**: « zone d'incertitude » = **recours aux tests dynamiques**

Δ **ACTH** : Abaissée ou anormalement normal, donc **inadaptée**, en cas d'insuffisance corticotrope

Δ Les tests dynamiques : si incertitude

- ▶ Test au Synacthène : 1^{ère} intention +++
 - On injecte du Synacthène® (ACTH) en IM à 8 heures, le matin à jeun
 - On prélève le cortisol à 0, 30 et 60 minutes.
 - Normalement, le cortisol s'élève au-delà de la limite sup de la norme > **18 µg/dl**
 - L'absence d'élévation de cortisol confirme l'ISC
- ▶ Test hypoglycémie insulinique et test de métopirone : 2^{ème} intention

2. Insuffisance thyroïdienne :**CLINIQUE :**

- Asthénie, frilosité mais **sans** myxœdème associé
- Constipation
- Bradycardie
- Ralentissement psychomoteur
- Dépilation
- Sans goitre associé habituellement
- **Enfant** : obésité + retard de croissance

BILAN :

Bilan non spécifique	Bilan spécifique
<ul style="list-style-type: none"> - Anémie - Hyperlipidémie - Lyse musculaire (attention aux statines) 	FT4 basse → TSHus basse ou normale (inadaptée) → Dgc confirmé

3. Insuffisance somatotrope :

CLINIQUE :

➤ Adulte :

- Diminution de la masse maigre (en particulier de la masse musculaire) et de l'augmentation de la masse grasse (en particulier abdominale)
- Asthénie non spécifique avec diminution de la qualité de vie.
- Signes d'hypoglycémie majorés si déficit corticotrope est associé

➤ Enfant : Retard de croissance avec acromécrie et adiposité abdominale et ensellure nasale

➤ Nouveau-né : cryptorchidie

BILAN :

Bilan non spécifique	Bilan spécifique
<ul style="list-style-type: none"> - Tendance à l'hypoglycémie - Chez l'adulte : ↑ LDL 	<ul style="list-style-type: none"> - GH basse - IgF1 basse - Tests dynamiques sont nécessaires pour le diagnostic d'un déficit somatotrope (l'hypoglycémie insulinaire)

4. Déficit gonadotrope : hypogonadisme hypogonadotrope

Homme	Femme
<ul style="list-style-type: none"> • Baisse de la libido • Dysfonction érectile • Raréfaction de la pilosité du visage • Testicules petits et mous • Infertilité 	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles du cycle sans bouffées de chaleur • Atrophie de la muqueuse vaginale, vulvaire • Dyspareunie • Régression mammaire • Infertilité • En post partum, l'absence de retour de couches est évocatrice.
Chez les deux sexes	
Si le déficit survient avant la puberté, impubérisme.	
L'hypogonadisme prolongé provoquera une déminéralisation osseuse et une ostéoporose	

BILAN :

Bilan spécifique :

- ✓ Œstradiol ou testostérone basses
- ✓ FSH, LH basses ou normales
- ✓ Test au LHRH (de moins au moins utilisé) : absence de pic de la FSH /LH

5. Déficit lactotrope :

- Généralement le dernier axe touché
- Destruction complète de l'hypophyse
- **Cliniquement :** Absence de lactation en post partum
- **Biologie :** Prolactine basse

IV. Formes cliniques :

- ✘ **Panhypopituitarisme** : Un diabète insipide est alors associé au tableau clinique.
- ✘ **Formes dissociées** : Le déficit ne concerne qu'un ou plusieurs axes. Classiquement, l'axe gonadotrope est le premier touché.
- ✘ **Insuffisance hypophysaire prépubertaire** : impubérisme, retard de croissance

V. Diagnostic étiologique :

- 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 d'œil et champ visuel (Goldman)**.

VI. Étiologies :

IA d'origine hypophysaire	IA d'origine hypothalamique
✓ Tumorale	✓ Tumorale
✓ Vasculaire	✓ Infiltrative
✓ Traumatique	✓ Congénitale
✓ Iatrogène	
✓ Congénitale	

A. IA d'origine hypophysaire :

a. Causes tumorales :

Elles représentent une cause fréquente et l'examen radiologique (scanner ou mieux IRM) de l'hypophyse est obligatoire devant toute insuffisance hypophysaire.

- **Les macro-adénomes** : En particulier adénomes non sécrétants ou gonadotropes, découvert tardivement, le plus souvent par un syndrome tumoral (céphalées, amputation du champ visuel) étant donné l'absence de sécrétion attirant l'attention.

L'IA est liée à la destruction de l'hypophyse par la masse tumorale.

La nécrose d'un adénome hypophysaire, complication aiguë, se caractérise par des céphalées brutales rétro-orbitaires, des troubles oculo-moteurs (par compression des nerfs III, IV, VI par extension de l'hématome aux sinus caverneux) et une IAH brutale.

Craniopharyngiome :

- Tumeur **bénigne**, croissance **lente**
- Dérive d'un vestige de la poche de Rathke (élément embryonnaire qui donne l'ante hypophyse)
- 3 pics de fréquence : **7 –13, 20– 25 et 60 – 65 ans**

Adénomes hypophysaires :

- À PRL, à GH, à TSH,
- Le DI est rare dans les adénomes ante hypophysaires
- Survient généralement dans les adénomes invasifs
- Souvent prolactine élevée

- **Les métastases intrasellaires** (en particulier de cancers du sein, rein, colon).

b. Causes vasculaires :

- **La maladie de Sheehan** : il s'agit d'une nécrose aiguë de l'hypophyse antérieure secondaire à un choc hémorragique, survenant dans le postpartum.
- Induite par une hypovolémie brutale.
- L'hypophyse postérieure et la tige pituitaire sont protégées en raison d'une vascularisation plus développée.
- Cette étiologie est devenue rare grâce aux progrès réalisés en réanimation obstétricale.

c. Causes iatrogènes :

- Chirurgie hypophysaire.
- Radiothérapie hypophysaire : l'insuffisance hypophysaire survient dans des délais très variables
- Corticothérapie prolongée responsable d'un déficit corticotrope isolé.

d. Causes inflammatoires ou infectieuses : Granulomes hypophysaires, hypophysites lymphocytaires (auto-immunes) et abcès sont exceptionnels.**e. Traumatismes :** Atteinte hypophysaire, hypothalamique ou section de la tige pituitaire.**B. IA d'origine hypothalamique :**

L'association de l'IA à un diabète insipide et/ou une hyperprolactinémie (par déconnexion) est évocatrice.

a. Causes tumorales :

- Les craniopharyngiomes de l'enfant ou de l'adulte sont les tumeurs les plus fréquentes entraînant une IAH par compression.
- Plus rarement sont retrouvés : germinomes, gliomes du chiasma, méningiomes supraclinoïdiens, kystes arachnoïdiens

b. Maladies de système :

- Sarcoïdose avec le plus souvent un diabète insipide concomitant et un hypogonadisme initial.
- Histiocytose X par infiltration hypothalamique
- Tuberculose

c. Le syndrome de Kallmann de Morsier :

- Il se révèle par un **retard pubertaire** associé à une **anosmie**.
- Cet hypogonadisme hypogonadotrope présente une transmission autosomique récessive, dominante ou récessive lié à l'X.
- L'hypogonadisme est lié à un défaut de migration des neurones à GnRH

VII. Prise en charge :

- ♦ Traitement substitutif : axe par axe selon l'âge et selon le degré de déficit
- ♦ Traitement étiologique : si possible

- ♦ Éducation + carte de l'insuffisance hypophysaire
- ♦ Surveillance à vie

TRAITEMENT SUBSTITUTIF :

▶ **Déficit corticotrope :**

- Le traitement est essentiel et doit être instauré devant toute suspicion d'IA.
- Hydrocortisone (cp à 10 mg) : 1 cp matin et midi soit 20 mg par jour pour des conditions basales.
- La substitution en minéralocorticoïdes n'est pas nécessaire, leur synthèse n'étant pas ACTH dépendante.
- Surveillance : **Clinique** (poids, TA, signes de décompensation, asthénie ...)

▶ **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 (La TSH restera basse en raison du déficit thyroïdienne même après substitution).
- Surveillance : Clinique, FT4 (objectif: 1/3 sup de la normale)

▶ **Déficit somatotrope :**

- Il n'est substitué actuellement que chez l'enfant pour permettre un gain de taille avant la puberté : Administration quotidienne par voie parentérale de GH biosynthétique pendant plusieurs années.
- Dose : 0.025–0.035 ug/kg/j
- Surveillance :
 - ✓ Enfant : taille, poids, Age osseux
 - ✓ Adulte : adiposité abdominale, asthénie
 - ✓ Les deux : IGF1 (objectif : normale par rapport à l'âge)

▶ **Déficit gonadotrope :**

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

- Chez la femme : 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 1^{er} au 21^e jour du mois à appliquer sur le corps à l'exception des seins
 - ✓ Duphaston 10® : 1cp matin et soir du 12^e au 21^e jour du mois.
- Chez l'homme : androgènes retard
 - ✓ Esters de Testostérone : Androtardyl® 250 mg : 1 injection intra-musculaire toutes les 3 semaines

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

Surveillance :

- Femme : signes d'imprégnation ostrogénique (volume des seins, cycle régulier, sécheresse vaginale)
- Homme : pilosité, asthénie, désir sexuel, testostéronémie (>3)

► **Axe lactotrope** :

- Pas de traitement
- Si hyperprolactinémie :
 - ✓ Agoniste dopaminergique
 - ✓ Parlodel 2.5 1cp /j ou plus
 - ✓ Dostinex 0.5 1cp ou plus/semaine

TRAITEMENT ETIOLOGIQUE :

⌘ **Adénomes hypophysaires** :

- La chirurgie et/ou la radiothérapie se discutent de manière individuelle suivant chaque cas.
- Les macroadénomes à prolactine sont toujours traités initialement par **agonistes dopaminergiques** qui permettent généralement une diminution rapide de leur volume.

⌘ **Autres étiologies** :

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