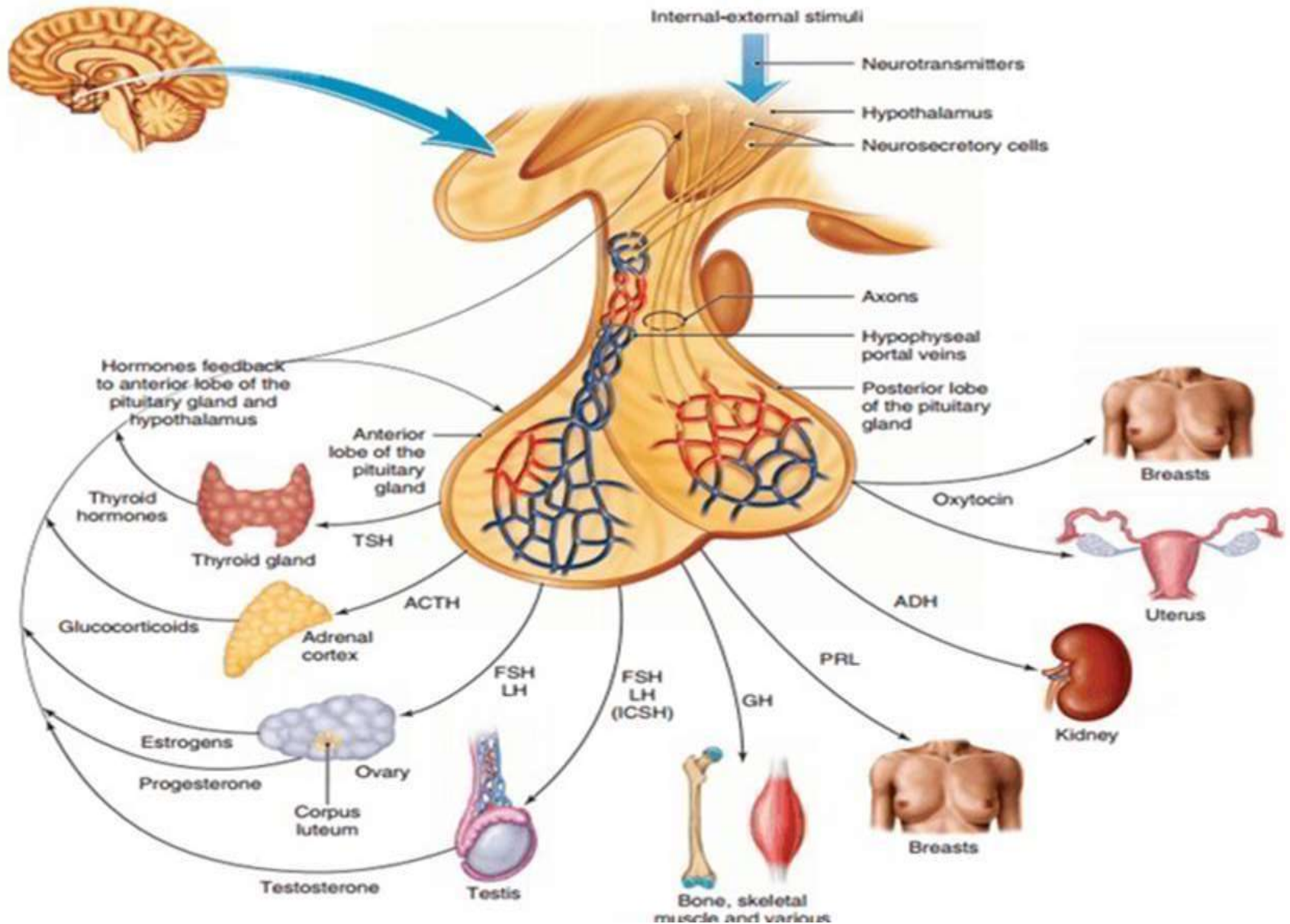


Module d'Endocrinologie- Diabétologie
5^{ème} année médecine
Pr M, SAKOUHI

INSUFFISANCE ANTÉHYPOPHYSAIRE (IAH)

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

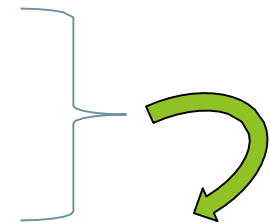


Introduction / Généralités IAH

- déficit de la production des hormones provenant de l'hypophyse antérieure = l'adenohypophyse
- L'insuffisance antéhypophysaire (IAH) ou l'hypopéuitarisme

antérieur

: 5 axes HP: Corticotrope: ACTH
Thyréotrope: TSH
Somatotrope: GH
Gonadotrope: FSH-LH
Lactotrope: Prolactine



**signes cliniques et
biologiques
spécifiques**

- 4 cas/ 100000/ an.
- 4 fois plus élevée chez l'adulte que chez l'enfant.
- Etiologies: pathologies tumorales +++
- 50% patients: > 3 déficits

Étiopathogénie IAH

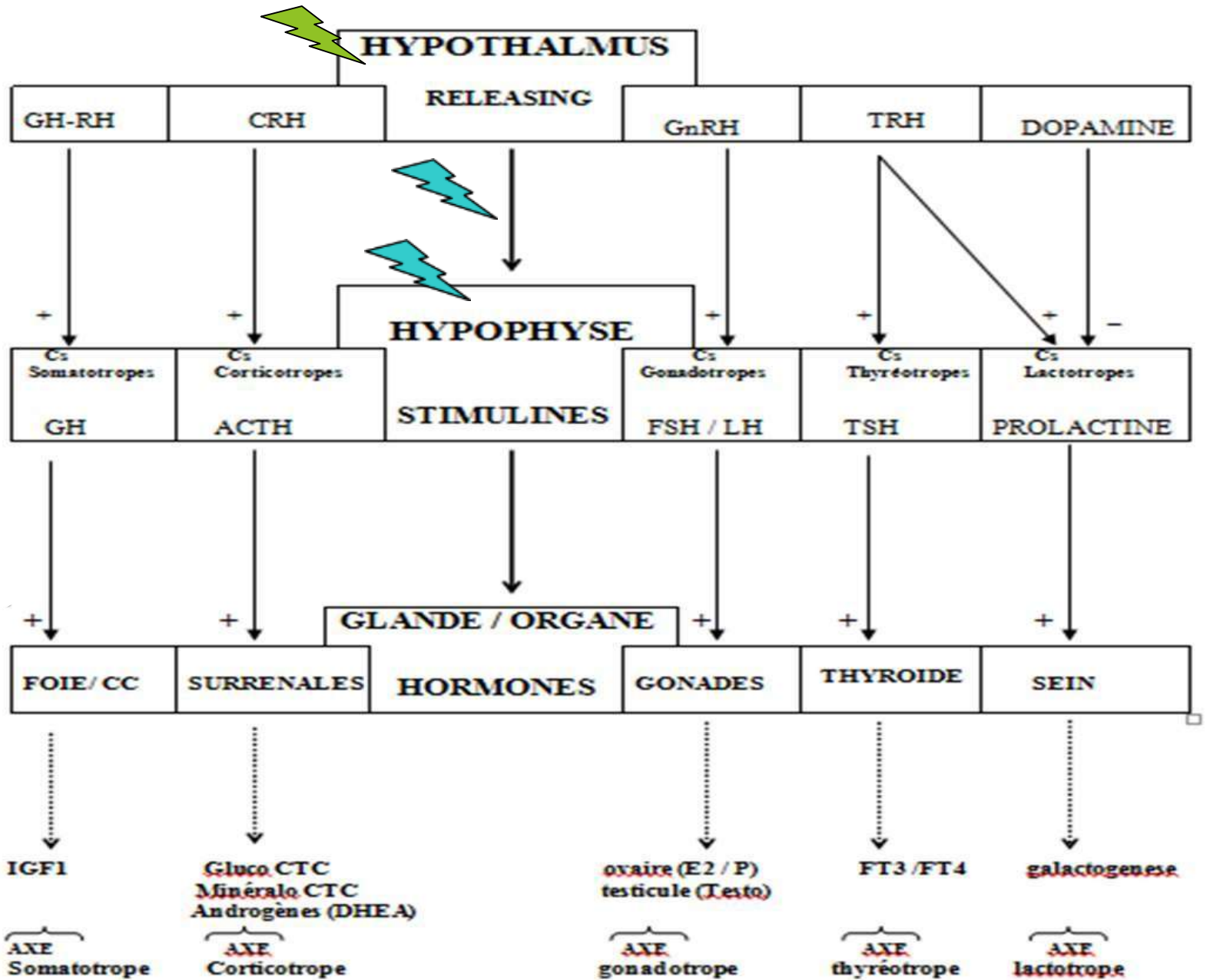
Peut être :

1. Organique

- **Congénitale**(génétique ou malformative): anomalie +/- complète du dvp de l'HP.
- **Acquise:**
 - processus lésionnel tumoral détruisant les C/ HP ou comprimant la TP.
 - autres causes plus rare

2. Fonctionnelle : par atteinte hypothalamique.

- Complete « **Panpituitarisme** » ou partielle « **IAH dissociée** ».
- Associée à une atteinte de la post hypophyse
- Un déficit isolé peut constituer le premier signe d'une IAH qui devient progressivement globale



REGULATION DE LA SECRETION HYPOTHALAMO- HYPOPHYSAIRE

Aspect clinique général d'un Hypopituitarismes antérieurs global

- ✓ Aspect caractéristique
- ✓ Teint pale
- ✓ Aspect vieillot
- ✓ Peau fine et sèche
- ✓ Dépilation axillaire
- ✓ Cheveux fins
- ✓ Aréoles dépigmentées
- ✓ Asthénie, frilosité
- ✓ Le tableau clinique se constitue souvent progressivement

Aspect clinique Insuffisance thyroéotrope

- ✓ Signes classiques d'hypothyroïdie périphérique mais d'intensité modérée, l'exception du goitre et du myxoedème

1. CHEZ L'ADULTE

- ✓ asthénie, constipation, prise de poids, bradycardie, peau sèche, dépilation plus ou moins importante des aisselles, du pubis et des sourcils.
- ✓ parfois des troubles cognitifs

2. CHEZ L'ENFANT

- ✓ asthénie, constipation, prise de poids et altération des capacités mentales
- ✓ une cassure de la courbe staturale, AO ↓↓

Aspect clinique

Insuffisance corticotrope

1. CHEZ L' ADULTE

- Asthénie physique et psychique importante.
- Anorexie et inappétence => Amaigrissement
- Opsiurie.
- Risque hypoglycémie.
- Dépigmentation cutanée caractéristique (aréole et OGE).
- Dépilation axillo-pubienne
- Pas de déficit minéralocorticoïdes (aldostérone/SRA) \Rightarrow pas de perte de sel, pas \uparrow K^+ , perturbations hémodynamiques sont rares. Hypotension artérielle essentiellement posturale.

2. CHEZ L'ENFANT:

- Déficit corticotrope est le plus souvent latent (clinique fruste)

Aspect clinique Insuffisance gonadotrope

1. CHEZ L'ADULTE

☐ ♂:

- ✓ impuissance , baisse de la libido, infertilité
- ✓ dépilation, atrophie testiculaire
- ✓ ↓ masse musculaire, ↓minéralisation osseuse

☐ ♀:

- ✓ Spanioménorrhées, aménorrhée II aire, sans bouffées de chaleurs, infertilité, frigidité ,dépilation axilo-pubienne, atrophie vulvovaginale.
- ✓ Déminéralisation osseuse.

2. CHEZ L'ENFANT

- ✓ A la naissance ou dans l'enfance: micro pénis ou cryptorchidie
- ✓ retard pubertaire
- ✓ RS ou grande taille

Aspect clinique Insuffisance lactotrope

- ♂: Il n'a aucun retentissement clinique
- ♀ : le seul signe cliniques \Rightarrow l'absence de montée laiteuse du post partum « syndrome de Sheehan » ou « hypophysite ».

Aspect clinique Insuffisance somatotrope

1. CHEZ L'ADULTE

- ✓ isolée = asymptomatique.
- ✓ Signes aspécifiques : Asthénie physique , psychique, ↑ graisse abdominal, ↓ masse maigre, ↓ force musculaire, qualité de vie altérée, ↓ minéralisation osseuse.
- ✓ risque cardiovasculaire ↑ ⇒ surmortalité .
- ✓ Risque majoré d'hypoglycémie si insuffisance corticotrope+.
- ✓ le diagnostic sera donc le plus souvent effectué lors d'un dépistage de déficit hypophysaire multiple

2. CHEZ L' ENFANT

- ✓ cassure de la courbe de croissance
- ✓ déficit statural < - 2DS/M
- ✓ Tableau clinique d'un nanisme harmonieux
- ✓ Retard de la maturation osseuse. âge osseux < = âge statural < âge chronologique.

Aspect clinique insuffisance somatotrope congénitale

- ✓ Poids et taille à la naissance Nle
- ✓ Ensellure nasale
- ✓ Aspect poupin
- ✓ Petit menton
- ✓ Front bombé
- ✓ Acromicrie
- ✓ Adiposité abdominale
- ✓ micro pénis
- ✓ Par x anlie de la ligne médiane



(Incisive centrale, fente labiale ou palatine, hernie ombilicale....)

Quelques formes cliniques

IAH

✓ **Décompensation aiguë:**

- troubles digestifs, collapsus cv , troubles de conscience +/- profonds.
- Hypoglycémie, ↓Na , ↑K modérées.
- les circonstances déclenchantes (traumatisme, anesthésie, épisode infectieux...

✓ **Coma hypopituitaire** = L'évolution spontanée

coma calme profond, flasque, hypothermie, bradycardie, pâleur, hypotension artérielle, hypoglycémie, ↓Na et ↑K inconstante ⇒ collapsus cardiovasculaire + défaillance respiratoire aiguë irréversible

Signes biologiques IAH

1- Anomalies biologiques non spécifiques

- ✓ Anémie normocytaire normo chrome
- ✓ Hypoglycémie (déficit en cortisol+GH)
- ✓ $\downarrow\downarrow$ Na^+

2-Explorations hormonales

- ✓ un taux bas de l'hormone périphérique
- ✓ un taux inapproprié de la stimuline hypophysaire correspondante (non \uparrow = N ou \downarrow)
- ✓ => confirmer l'origine centrale et de poser le dgc + de IAH.

DIAGNOSTIC POSITIF DE L'IAH

➤ **Insuffisance thyroïdienne:**

- TSH ↓ ou N
- FT4 ↓ < 8 ng/l (10 pmol/ l)

➤ **Insuffisance gonadotrope**

- ♀ avant la ménopause: FSH/ LH: ↓ ou N, E2 : ↓ (<30 pg/ml)
- ♀ après la ménopause: FSH / LH: non ↑, E2: ↓
- ♂ Testostérone: ↓ (< 3ng/ml) + FSH/ LH: ↓ ou N

DC + IAH

Insuffisance corticotrope

- **ACTH:** N ou ↓

- **le cortisol matinal:**

- Si ↓ < 138nmol/l = IC certaine
- Si > 500 nmol/l = IC éliminée
- Si 138nmol/l < cortisol < 500 nmol/l

⇒ Test dynamique :

- Test au Synacthène
- Test à la métopirone
- Test à l'hypoglycémie insulinique

DC + IAH

Insuffisance somatotrope

✓ **IGF1** : ↓

✓ Il faut **2 tests dynamiques** pour établir le dgc

(Hypoglycémie insulinique, au glucagon, à l'arginine, à l'ornithine, test à la GHRH, la L-dopa, la clonidine)

Test hypoglycémie insulinique:

✓ Le gold standard, explore l'axe corticotrope et somatotrope.

✓ se déroule en milieu hospitalier.

✓ 0,1 U /kg IO en IV => dosage du CP et GH 15, 30, 45, 60, 90 mn.

✓ $G < 0,40$ g/l => Insuffisance en GH si pic < 20 mUI/l

=> Insuffisance en ACTH si pic < 550 nmol/l

Diagnostic étiologique

- ✓ Lésions tumorales: la 1^e cause de l'IAH
- ✓ Tout dgc d'une IAH \Rightarrow une imagerie HT-HP.
- ✓ IRM HT-HP reste l'examen de référence pour l'orientation étiologique.

ETIOLOGIES DE L'IAH 2-

CAUSE VASCULAIRE

✓ **Syndrome De Sheehan :**

- 0,5 % des causes d'IAH
- nécrose ischémique antéHP du postpartum consécutive à un bas débit sanguin pituitaire.
- Le diagnostic d'IAH évoqué devant : un accouchement hémorragique avec collapsus cv, l'absence de montée laiteuse et de retour de couche.
- l'IAH est le plus souvent dissociée et les signes cliniques volontiers discrets.

✓ **Apoplexie Hypophysaire :**

- nécrose hémorragique brutale d'une Tm HP ⇒ IAH aiguë.
- tableau bruyant associé la survenue soudaine de céphalées sévères, altération du champ visuel, ophtalmologie, diplopie.
- IAH: elle est susceptible d'engendrer l'insuffisance corticotrope domine le pronostic endocrinien.
- peut nécessiter une intervention de « décompression »,

ETIOLOGIES DE L'IAH

3- CAUSE INFILTRATIVE

✓ **Immunologique « hypophysite lymphocytaire du post partum »**

- ♀ jeune+++
- endocrinopathie auto-immune
- Maladie auto-immune associée 25%
- en fin de gsse ou post partum immédiat
- STC régressant=> IAH dissociée (atteinte cortico- thyréotrope).
- Peut se compléter dans le temps ou s'associer DI.

✓ **Non immunologique :**

- **Hémochromatose:** atteinte de l'axe gonodotrope +++
- **Granulomatose :** histiocytose chez l'enfant et la sarcoïdose chez l'adulte.
Touche surtout la post HP=> DI +++

ETIOLOGIES DE L'IAH

4 CAUSE INFECTIEUSE : TBC, syphilis, abcès hypophysaire, infection par le VIH, mycose sont exceptionnelles, encéphalites virales (herpétique)

5 CAUSE IATROGÈNE

- **CRG HP** : la voie endoscopique a réduit son incidence.
- **Rx HP** / cérébrale ou base de crane (Kc cavum) (delais 5 à 10 ans).
- **Traumatique** crânien sévère.

6- SELLE TURCIQUE VIDE

- I ve =>rarement d'une IAH.
- Il aire (CRG-HP, Sd Sheehan, hypophysite, Rx, appopléxie) l'IAH+++

7- CAUSE FONCTIONNELLE

- **l'axe gonadotrope+++** : dépression grave, anorexie mentale, dénutrition sévère, obésité majeure, maladies générales évolutive (IR, IH).
- **Freinage prolongé de la sécrétion HT par l'hormone périphérique en excès**
 - **Endogène** (inertie corticotrope après TRT d'un cushing, hyperthyroïdie, hyper PRL)
 - **exogène** (arrêt CTC prolongé, une contraception).

ETIOLOGIES DE L'IAH

8- CAUSE GÉNÉTIQUE

Panpituitarisme congénitale

- ✓ Rare
- ✓ diagnostiqué dans la petite enfance
- ✓ en rapport avec une dysgénésie de l'antéHP et/ou la tige pituitaire.
- ✓ De nombreuses mutations codant pour des gènes impliqués dans la différenciation des cellules HP peuvent donner des tableaux IAH plus ou moins complets, dissociés qui peuvent se compléter dans le temps.

TRAITEMENT DE L'IAH

Les objectifs du traitement de l'IAH sont:

- ✓ Substitution des déficits hormonaux
- ✓ Prévention d'une décompensation aiguë
- ✓ Traitement étiologique

TRAITEMENT DE L'IAH

1- INSUFFISANCE CORTICOTROPE

- **Urgence TRT= le 1^e déficit à traiter +++**
- **Hydrocortisone** cp 10 mg. répartie en deux prises matin et midi.
- **Adulte** : 15- 20 mg /j
- **Enfant** : 10-15mg/m² de SC
- **Education du patient, carte +++:**

- situations de stress ⇒ adapter la posologie
- régime normo sodé.
- éviter les laxatifs.
- Savoir utiliser la forme injectable.
- signes de décompensation ⇒ consulter aux urgences

TRAITEMENT DE L'IAH

2- INSUFFISANCE THYRÉOTROPE

➤ **Levothyroxine** (LT4) comprimé à 25,50,75,100 ug.

une seule prise le matin à jeun > 15 à 30 min avant le petit-déjeuner

❑ **Adulte:** 50 à 100 ug/ (1,1 à 1,6 ug/j) Posologie initiale doit être faible et les paliers d'ascension espacés surtout chez sujets âgés, ATCD Cv.

❑ **Enfant :** 3 à 9 ug/kg/ j.

➤ **Réajustement TRT:**

Se fait sur le dosage de FT4 qui doit être dans la moitié supérieure de la fourchette normale.

TRAITEMENT DE L'IAH

3- INSUFFISANCE GONADOTROPE

Induire la puberté et entretenir les caractères sexuels secondaires / des hormones sexuelles.

☐ ♂:

✓ **Avant la puberté** androgène (testostérone)
par dose et palier progressive.

✓ **Après la puberté** : androgène (la testostérone)

☐ ♀ :

✓ **Avant la puberté** : E2 naturel progressivement (18 à 24 M) ⇨ +progestatif

✓ **Après la puberté** : TRT œstro -progestatif ⇨ la ménopause.

➤ **La Fertilité** : l'administration de gonadotrophines recombinantes (FSH /HCG)

TRAITEMENT DE L'IAH

3- INSUFFISANCE SOMATOTROPE

☐ **Enfant :**

✓ **GH recombinante S/cut**

✓ quotidiennes soir

✓ 0,025-0,035mg/Kg/J

Surveillance

✓ Clinique (VC...)

✓ AO

✓ IGF1:Valeurs normales

☐ **Adulte** : discuté , proposé aux patient < 65 ans + un déficit somatotrope sévère symptomatique (DMO, altération de la qualité de vie, performance cardiaqueprofil athérogène

	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 : ↓ 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	-Cortisol ↓ -ACTH ↓ ou normale - si bilan de base normal : test dynamique : test au synacthène immédiat, hypoglycémie insulinique	FT4 ↓ TSHus ↓ ou normale	GH ↓ IgF1 ↓ 2 tests dynamiques sont nécessaires pour le diagnostic d'un déficit somatotrope dont l'hypoglycémie insulinique + un autre test couplé	Œstradiol ou testostérone ↓ FSH, LH ↓ ou normales	Prolactine ↓

CONCLUSION

- ✓ IAH est une pathologie rare
- ✓ Peut être secondaire à une atteinte HP, HT, supra HT
- ✓ Clinique +++
- ✓ Exploration endocrinienne: dosage statique + tests dynamiques
 - (déficit somatotrope et corticotrope partiel)
- ✓ Un déficit hp = > exploration des 5 axes
- ✓ Dgc étiologique: IRM H-H +++
- ✓ TRT est à double objectif. d'abord substitutif des déficits hormonaux
 - (insuffisance corticotrope ++)et étiologique.