

INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE ACQUISE DE L'ADULTE (IAH)

Dr L. CHENAK /Service de médecine interne/ Unité d'Endocrinologie/
Hôpital Militaire Régional Universitaire-Oran
Année Universitaire : 2019-2020.

✚ Objectifs du cours :

- A. Savoir suspecter l'IAH sur des arguments sémiologiques, cliniques et/ou biologiques.
- B. Se servir des investigations endocriniennes adéquates pour en affirmer l'existence et en préciser la cause.
- C. Reconnaître et gérer le contexte d'une possible urgence médicale.
- D. Connaître les principes du traitement substitutif, éventuellement étiologique.

✚ Plan du cours :

- I. RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES
- II. DEFINITION- GENERALITES
- III. DIAGNOSTIC CLINIQUE
 - A. L' hypopituitarisme antérieur global
 - B. L'insuffisance corticotrope acquise ou « insuffisance surrénalienne secondaire »
 - C. Insuffisance thyroïdienne acquise ou « hypothyroïdie secondaire »
 - D. Insuffisance gonadotrope acquise ou « hypogonadisme secondaire »
 1. Chez l'homme
 2. Chez la femme en période d'activité génitale sans contraception œstroprogestative
 - E. Insuffisance somatotrope ou « déficit en hormone de croissance »
 - F. Insuffisance lactotrope
- IV. Diagnostic biologique
 - A. Insuffisance corticotrope
 1. Anomalies biologiques non spécifiques
 2. Biologie hormonale
 - B. Insuffisance thyroïdienne
 - C. Insuffisance gonadotrope acquise
 1. Chez l'homme
 2. Chez la femme
 3. Après la ménopause
 - D. Insuffisance somatotrope
 - E. Insuffisance lactotrope
- IV. ETIOLOGIES
 - A. Principales causes des hypopituitarismes antérieurs acquis
 - a. Causes hypophysaires
 - b. Causes hypothalamiques et de la tige pituitaire
 - c. Causes fonctionnelles
 - B. Diagnostic du niveau lésionnel
 - C. Cas particuliers de l'apoplexie hypophysaire
- V. TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE ANTERIEURE

A. Insuffisance antéhypophysaire aiguë : « Urgence médicale »

B. En dehors de la phase aiguë :

1. Substitution du déficit corticotrope
2. Substitution de déficit gonadotrope
3. Substitution du déficit thyroïdrotrope
4. Substitution du déficit somatotrope
5. Substitution du déficit en prolactine
6. Le traitement étiologique

VI. CONCLUSION

I. RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

Les sécrétions hormonales de nombreuses glandes endocrines « périphériques » sont régulées par la commande centrale hypothalamo-hypophysaire.

L'hypophyse localisée dans la selle turcique est composée de deux lobes, antérieur et postérieur.

Le lobe antérieur ou « antéhypophyse » est constitué de cellules endocrines qui produisent et sécrètent plusieurs hormones qui jouent un rôle indispensable dans la croissance, la reproduction et le métabolisme. Cette activité endocrine est placée sous le contrôle principal de l'hypothalamus auquel l'hypophyse est connectée par la tige pituitaire.

Le lobe postérieur ou « posthypophyse » est, à l'inverse, constitué de neurones et de cellules gliales. Il représente un lieu de stockage de neurohormones (vasopressine et ocytocine) qu'il reçoit préfabriquées de l'hypothalamus via une connexion de type synaptique.

L'antéhypophyse est formée de cinq principaux types de cellules endocrines : les cellules corticotropes productrices de l'adrenocorticotrophique hormone [ACTH], les cellules thyroïdrotropes sécrétrices de la thyroid-stimulating hormone [TSH], les cellules somatotropes sources de l'hormone de croissance (growth hormone [GH]), les cellules gonadotropes lieux de synthèse et de libération des hormones folliculostimulante (follicule-stimulating hormone [FSH]) et lutéinisante (luteinizing hormone [LH]) et enfin les cellules lactotropes sécrétrices de prolactine [PRL].

L'activité sécrétoire de l'antéhypophyse est placée sous contrôle des neuropeptides ou des neurohormones hypothalamiques. Ces derniers sont synthétisés dans les corps cellulaires des neurones groupés au sein des « noyaux » de l'hypothalamus, neurones eux-mêmes placés sous les influences de nombreux neuromédiateurs présents dans le système nerveux central, de facteurs de l'environnement et des hormones périphériques qui agissent par rétrocontrôle positif ou plus souvent négatif.

L'intégrité du fonctionnement de l'antéhypophyse dépend donc de la commande hypothalamique et supra hypothalamique.

II. DEFINITION- GENERALITES

- L'insuffisance antéhypophysaire (IAH) ou « hypopituitarisme antérieur » correspond à un défaut de sécrétion d'une ou plusieurs hormones pituitaires « pituitary gland » = glande hypophysaire).
- Chez l'adulte, sa prévalence est estimée à environ 45/100 000 avec une incidence annuelle de 4/100 000.

- Les présentations cliniques et biologiques de l'IAH acquise de l'adulte varient d'un individu à l'autre. Elles dépendent en effet de nombreux facteurs aux rangs desquels s'inscrivent la rapidité d'installation du processus lésionnel, le contexte pathologique, les traitements en cours ainsi que le type et le nombre de fonctions hypophysaires déficitaires.
- Le déficit hormonal des fonctions antéhypophysaires peut être :
 - *Global ou sélectif ;*
 - *Isolé ou associé au déficit post hypophysaire = « pan hypopituitarisme », ou coïncidant, au contraire, à l'hypersécrétion d'une ou plusieurs fonctions antéhypophysaires ;*
 - *Acquis ou congénital (ce dernier est non abordé dans ce cours).*
 - *Secondaire à une pathologie primitivement hypophysaire, hypothalamique ou de la tige pituitaire.*
Mais parfois, secondaire à des processus lésionnels extra- ou parasellaires qui compriment ou infiltrent l'axe hypothalamo-hypophysaire.
 - *Organique = atteinte « lésionnelle » de l'axe hypothalamo-hypophysaire, ou fonctionnelle = « inertie » hypothalamique ou supra hypothalamique.*
- **Lorsqu'une IAH est suspectée, les cinq grandes fonctions hypophysaires doivent être explorées.**

III. DIAGNOSTIC CLINIQUE

A. L'hypopituitarisme antérieur global :

- L'IAH s'installe le plus souvent de façon **insidieuse et lente**. L'expression clinique n'apparaît évidente que lorsque les deux tiers ou les trois quarts de la glande sont détruits.
- Dans certaines circonstances, elle peut apparaître de façon brutale (décompensation aiguë, apoplexie hypophysaire, coma hypopituitaire).
- **Au cours d'un déficit complet ou « hypopituitarisme antérieur global », la symptomatologie est parlante et le diagnostic aisé.**
- **Typiquement :**
 - Fatigue à tous les modes, frilosité, lenteur motrice et idéatoire.
 - Peau pâle « *pâleur d'albâtre* », fragile et froide.
 - Aspect vieillot avec finesse des rides notamment du front ou de la partie externe de l'orbite, cheveux fins et soyeux.
 - Dépilation complète au niveau des aisselles et du pubis « *signe de Sheehan* », consécutif à l'absence d'androgènes surrénaliens et gonadiques (signe intéressant chez les sujets de moins de 60 ans).
 - Dépigmentation au niveau des organes génitaux externes et des aréoles mammaires alors que la coloration des muqueuses est préservée.
 - Altération de la qualité de vie (parfois, même sous traitement bien conduit !).
- L'IAH peut-être secondaire à une tumeur hypophysaire, on doit alors rechercher :
 - Des symptômes liés au volume tumoral c'est « le syndrome tumoral intracrânien » : céphalées par hypertension intrasellaire. Elles sont évocatrices si elles sont de siège rétro-orbitaire ou bitemporal, rebelles aux antalgiques usuels. Parfois des troubles

visuels ou atteinte des nerfs crâniens, voire une rhinorrhée de liquide céphalo-rachidien.

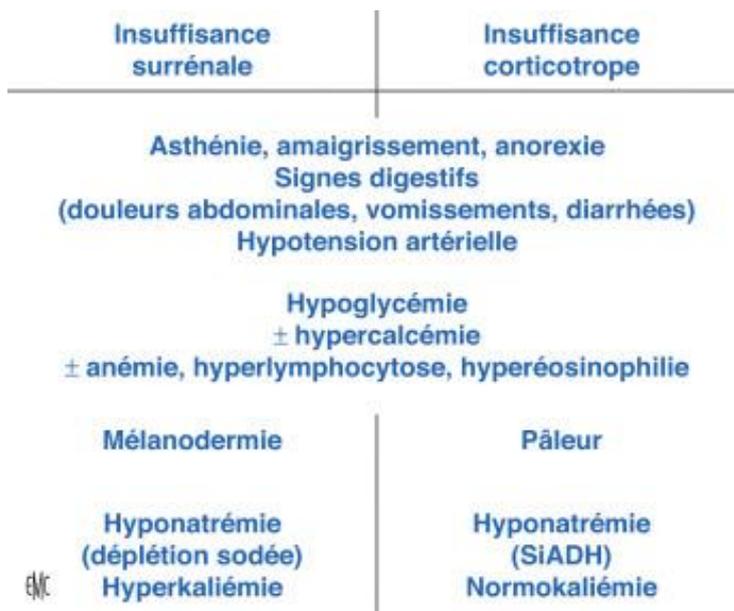
- Des symptômes liés à une hypersécrétion hormonale d'un adénome.

- L'hypopituitarisme est associé à un surcroît de mortalité, plus spécifiquement de mortalité cardiovasculaire, et par insuffisance surrénale aiguë.

B. L'insuffisance corticotrope acquise ou « insuffisance surrénalienne centrale » ou « secondaire » :

- La plupart des maladies hypothalamo-hypophysaires acquises compliquées d'hypopituitarisme peuvent être à l'origine d'une insuffisance corticotrope. L'insuffisance corticotrope est alors, en général, le dernier déficit à apparaître. Dans l'hypophysite lymphocytaire, a contrario, l'insuffisance corticotrope est particulièrement fréquente, parfois isolée, et peut être inaugurale.
- Les manifestations cliniques de l'insuffisance corticotrope recouvrent largement celles de l'insuffisance surrénale primaire. Toutefois, le tableau clinique est beaucoup moins bruyant. En effet, la couche glomérulée de la surrénale, qui est sous le contrôle du système rénine-angiotensine, est peu affectée par le déficit en ACTH ; il n'y a, par conséquent, pas de déficit sévère en aldostérone.
- L'atteinte sécrétoire ne porte alors que sur les glucocorticoïdes et, dans une moindre mesure, les androgènes surrénaux.
- **Dans tous les cas, l'insuffisance corticotrope expose au risque de décompensation aiguë, complication majeure engageant le pronostic vital et dont il faut prévenir la survenue.**
- En pratique, le déficit corticotrope est le plus souvent iatrogène, secondaire à une corticothérapie prolongée.
- **Cliniquement**, l'insuffisance corticotrope se manifestera par :
 - Principalement, *une asthénie physique et psychique* importante. L'asthénie qui apparaît au cours de la journée est maximale le soir.
 - Du fait d'une préservation de la sécrétion minéralocorticoïde, *l'hypotension artérielle* (parfois simplement au passage en orthostatisme) et *les troubles digestifs* sont des manifestations cliniques plus rarement observées en cas de déficit corticotrope. **Attention, nausées, vomissements ou douleurs épigastriques sont souvent des signes d'une décompensation aiguë.**
 - *Un amaigrissement progressif mais modéré* (secondaire à l'anorexie, majoré par les troubles digestifs).
 - Parfois, *des arthralgies et des myalgies* (crampes).
 - La pigmentation cutanée peut être un élément d'orientation : l'ACTH n'étant pas élevée, la mélanodermie ne fait pas partie du tableau clinique. Elle peut être remplacée par une *pâleur généralisée*, particulièrement évidente chez les sujets bruns, au niveau des zones normalement pigmentées.

- Une inappétence pour le sel : patient non avide de manger salé (pas de déficit en aldostérone et donc pas de fuite sodée urinaire).
- Les manifestations hypoglycémiques sont beaucoup plus fréquentes (en particulier chez l'enfant) en cas de déficit combiné en hormone de croissance et en cortisol.
- La diminution des androgènes surrénaliens participe à la diminution de la pilosité chez la femme.



Présentation clinique de l'insuffisance corticotrope aiguë

- L'insuffisance surrénale aiguë est une pathologie grave qui engage le pronostic vital si un traitement n'est pas instauré en urgence. Elle complique plus volontiers l'insuffisance surrénale primitive, l'expression clinique étant alors bruyante et complète.
- L'ensemble des signes cliniques détaillés précédemment s'accroît en cas de décompensation aiguë. L'asthénie est majeure avec adynamie extrême ou au contraire agitation et confusion.
- En fait, la présentation clinique est moins franche dans l'insuffisance corticotrope.
- L'hypotension artérielle domine le tableau et ce malgré l'absence de déficit en minéralocorticoïdes.
Il n'y a pas de déplétion volémique. La vasoplégie est liée à une diminution du tonus vasculaire secondaire à la carence en cortisol et résistante aux amines vasopressives. Le cortisol potentialise, en effet, l'action des catécholamines.
- En l'absence de traitement, l'évolution est fatale.

C. Insuffisance thyroïdienne acquise ou « hypothyroïdie secondaire » :

- Elle atteint autant les hommes que les femmes (la prédominance est féminine lors de l'hypothyroïdie primaire).
- Les signes et les symptômes sont les mêmes que ceux de l'hypothyroïdie périphérique avec une intensité cependant beaucoup moins marquée que dans l'hypothyroïdie primaire (le récepteur

de la TSH a une activité constitutive qui permet le maintien d'une sécrétion basale de thyroxine [T4] et de tri-iodothyronine [T3]).

- Le tableau clinique associe :
 - Une frilosité.
 - Une apathie.
 - Une sécheresse cutanée.
 - Une discrète prise de poids, un œdème facial.
 - Une constipation.
 - Une bradycardie.
 - Une dépilation modérée des aisselles, du pubis et des sourcils.
 - Une phase de relaxation du réflexe achilléen retardée (majestueuse).
- **MAIS :**
 - Pas de goitre (la TSH servant d'hormone trophique).
 - Pas d'infiltration myxœdémateuse (la physiopathologie du myxœdème impliquerait des fonctions antéhypophysaires normales ?).
 - Pas d'aspect cyanotique des lèvres et des pommettes.

D. Insuffisance gonadotrope acquise ou « hypogonadisme secondaire » :

- Au cours de l'IAH, l'atteinte de la sécrétion des gonadotrophines **est la plus précoce et la plus constante.**

1. Chez l'homme :

- Une diminution de la libido : souvent c'est la seule manifestation, et doit donc être toujours recherchée.
- Une insuffisance érectile et infertilité secondaire.
 - Si le déficit est sévère et ancien :**
 - Une réduction de la pilosité du visage, perte de la pilosité pubienne.
 - Une diminution du volume testiculaire : testicules petits et mous.
 - Une gynécomastie.
 - Une diminution de la masse musculaire avec un accroissement de l'adiposité.
 - Une diminution de la minéralisation osseuse (secondaire à l'hypo-œstrogénie chronique) exposant à une élévation du risque fracturaire.

2. Chez la femme en période d'activité génitale sans contraception œstroprogestative :

- Une aménorrhée secondaire, précédée parfois d'irrégularités menstruelles, classiquement sans bouffées de chaleur « aménorrhée froide ou muette ».
- Une frigidité, atrophie vulvo-vaginale et dyspareunie (signes de déprivation œstrogénique)
- Une dépilation axillo-pubienne.
- Une infertilité.

N.B. :

- L'association de l'insuffisance gonadotrope à un déficit corticotrope induit chez la femme un déficit complet en androgènes.
- si le déficit apparaît avant la puberté, l'insuffisance gonadotrope se manifestera par un impubérisme (absence de puberté), ou un retard pubertaire.

E. Insuffisance somatotrope ou « déficit en hormone de croissance » :

- Chez l'adulte, l'insuffisance somatotrope pure est ordinairement méconnue, les caractéristiques cliniques les plus importantes sont :
 - Un surpoids, prédominant au niveau abdominal, avec une diminution de la masse maigre aux dépens des muscles.
 - Consécutivement, une baisse des performances physiques et de la force musculaire.
 - Un syndrome anxio-dépressif.
 - Une réduction de la minéralisation osseuse, responsable d'une augmentation du risque de fractures.
 - Une qualité de vie détériorée.
 - Un profil lipidique pathologique.
 - Une diminution de la fibrinolyse
 - Une dysfonction ventriculaire gauche.
- **A noter :**
 - Un risque majeur d'hypoglycémie en cas de déficit corticotrope associé au déficit en GH.

F. Insuffisance lactotrope :

Elle n'apparaît qu'en cas de destruction totale des cellules lactotropes (Ex : syndrome de Sheehan, hypophysite du post-partum) :

- L'absence de montée laiteuse en post-partum en est le seul signe clinique.

IV. **Diagnostic biologique**

A. Insuffisance corticotrope :

1. Anomalies biologiques non spécifiques :

- En raison du respect de la sécrétion de minéralocorticoïdes dans le déficit corticotrope, on n'observe **ni hyperkaliémie ni stigmates biologiques de déplétion volémique**. Une hyponatrémie de mécanisme différent est en revanche présente. Il s'agit d'une « **hyponatrémie de dilution** » (et non de déplétion) par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH) secondaire au déficit en cortisol [hypersécrétion d'ADH réactionnelle par « reset » de l'osmostat, amenant à sécréter de l'ADH pour une osmolalité (natrémie) plus basse].
- Consécutivement, on assiste à moins de perturbations hémodynamiques et cardiaques
- **Une tendance à l'hypoglycémie à jeun** qui peut être marquée lorsque le déficit surrénal s'inscrit dans le cadre plus large d'une insuffisance hypophysaire avec notamment déficit en hormone de croissance [défaut de néoglucogénèse hépatique privée des effets stimulants du cortisol, (et de la GH)].

2. Biologie hormonale :

- Le diagnostic d'insuffisance surrénale (ou corticotrope), suspecté devant des signes cliniques et biologiques non spécifiques, doit être confirmé par des tests biologiques spécifiques.
- Lorsque le contexte clinique ou biologique fait craindre une décompensation aiguë, des prélèvements sanguins sont réalisés pour dosages de cortisol et d'ACTH qui viendront rétrospectivement confirmer le diagnostic. **Ces dosages ne doivent en aucun cas retarder la prise en charge urgente de l'insuffisance surrénale aiguë.**
 - i. Cortisol / ACTH de base plasmatique :
 - La chute de la cortisolémie est le stigmate biologique commun à toutes les insuffisances surrénales. Le dosage du cortisol est réalisé le matin au réveil, entre 7 et 9 heures, moment qui correspond au pic physiologique de sécrétion de l'hormone.
 - La détermination du caractère périphérique ou central du déficit surrénal repose sur le dosage de l'ACTH plasmatique. Dans l'insuffisance surrénale primitive, le tarissement de la sécrétion de glucocorticoïdes lève le rétrocontrôle négatif exercé sur la sécrétion d'ACTH. Un taux plasmatique d'ACTH supérieur à deux fois la norme supérieure permet d'affirmer l'origine primaire (le plus souvent les valeurs retrouvées s'élèvent au-dessus de 400, voire 1000 pg/ml). Si l'insuffisance surrénale est secondaire à un déficit hypothalamohypophysaire, le taux d'ACTH plasmatique est proche des valeurs basses de la norme en regard d'une cortisolémie effondrée.
 - Les seuils diagnostics retenus par le dernier consensus de la Société Française d'Endocrinologie sur l'insuffisance surrénale publié en 2017 sont les suivants :

- ❖ **Un cortisol plasmatique le matin, à jeun < 138 nmol/l (5 µg/dl)** rend le diagnostic d'insuffisance surrénale **très probable** (valeur ayant la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité).
- ❖ **Un cortisol plasmatique le matin, à jeun > 500 nmol/l (18 µg/dl)** suggère une **sécrétion adéquate du cortisol** et rend le diagnostic d'insuffisance surrénale **improbable** (chez un sujet qui n'est pas dans un contexte de soins intensifs).
- ❖ **Les valeurs intermédiaires, entre 138-500 nmol/l (5-18 µg/dl)**, témoignent soit d'une fonction surrénale normale, soit d'une insuffisance surrénale partielle, susceptible malgré tout de se décompenser à l'occasion d'un stress intense.
Le recours à des tests dynamiques, « de stimulation » est en conséquence nécessaire dans cette « zone d'incertitude »

Le diagnostic d'insuffisance corticotrope

=

**Cortisol plasmatique abaissé à l'état basal (souvent pris en défaut)
et/ou au cours d'un test de stimulation (donc, souvent nécessaire)**

+

Taux d'ACTH non élevé (donc inadapté au taux abaissé de cortisol).

Nb : Le déficit corticotrope partiel = cortisolémie non effondrée et ACTH dans les valeurs basses de la normale.

ii. Intérêt du dosage du sulfate de DHEA (S-DHEA) :

- Un taux plasmatique de S-DHEA bas aurait une sensibilité et une spécificité élevées pour le diagnostic d'insuffisance corticotrope, en particulier chez les sujets de moins de 30 ans. (Il peut être physiologiquement bas chez une partie de la population, notamment les sujets âgés).
- A l'inverse, un taux normal de S-DHEA a une forte valeur prédictive négative et serait plus discriminant que la cortisolémie basale pour exclure une insuffisance corticotrope.
- La combinaison du test au synacthène avec dosage simultané du S-DHEA basal et stimulé augmente la précision du diagnostic d'insuffisance corticotrope chez les patients avec tumeur de la région sellaire.

A savoir :

- Un cortisol salivaire à jeun < 5 nmol/l est en faveur d'un déficit de sécrétion de cortisol.
- La mesure du cortisol libre urinaire de 24 heures n'est pas utile (normal chez 20 % des patients).

iii. Les différents tests explorant l'axe corticotrope :

- Dans ce cadre, des explorations dynamiques peuvent s'avérer nécessaires. Ils sont nécessaires dans la majorité des cas.
- Il existe au moins 05 tests pour le diagnostic d'insuffisance corticotrope :
 1. **Le test au Synacthène® standard « en 1° intention ».**
 2. Le test au Synacthène® faible.
 3. **L'hypoglycémie insulinique « test de référence ».**
 4. Le test à la métopirone.

5. Le test à la corticotropin-releasing hormone (CRH).
6. Le test au glucagon. En fait, très critiqué du fait d'un manque de sensibilité.

- Nb : Il faut savoir qu'aucun de ces tests n'offre une sensibilité à 100 % ou une spécificité à 100 % pour affirmer ou exclure une insuffisance corticotrope. Encore, les résultats des différents tests réalisés chez un même individu peuvent être discordants.

1) Le test au Synacthène® standard :

- Le Synacthène ou cosyntropine (ACTH β_{1-24} ou tétracosacide) est un analogue de l'ACTH qui active les récepteurs MC2 corticosurrénaux.
- Il a l'avantage d'être facile à réaliser, n'a quasiment aucun effet indésirable et ne nécessite pas d'hospitalisation.
- Lors de l'insuffisance corticotrope, ce test n'explore la sécrétion d'ACTH que de façon indirecte. En effet, il explore l'atrophie corticosurrénale secondaire au déficit en ACTH : si le déficit en ACTH est suffisamment sévère et ancien, il aura induit une atrophie surrénale secondaire, et la stimulation par le Synacthène ne donnera pas une réponse normale.
 - En revanche, lorsque le déficit corticotrope est partiel ou d'installation récente (< 4 semaines après chirurgie hypophysaire, traumatisme crânien), l'atrophie corticosurrénale est incomplète, et la stimulation par le Synacthène peut montrer une réponse normale alors que le patient est en réalité déficitaire.

Modalité : 250 μ g de cosyntropine (ACTH β_{1-24}) en IV ou en IM (125 μ g chez les enfants avant 02 ans) ; cortisolémie de base puis à 30 et 60 minutes.

Le taux de cortisol de base n'est pas nécessaire à l'interprétation du test puisque le critère diagnostique ne repose pas sur le pourcentage d'élévation du cortisol.

Résultats :

**Un pic de cortisol < 500 nmol/l (18 μ g/dl) traduit une insuffisance surrénalienne.
« Quel que soit l'horaire de réalisation du test ».**

2) Le test au Synacthène® faible dose utilisant 1 μ g de ACTH $_{1-24}$

Afin d'optimiser la puissance du test, certaines équipes ont proposé la réalisation d'un test de stimulation de la sécrétion de cortisol utilisant des doses plus faibles de tétracosactide de l'ordre de 0,5 à 1 μ g en injection intraveineuse. Le rationnel de l'utilisation de ce dernier test repose sur le fait que les taux plasmatiques d'ACTH obtenus sont proches des chiffres physiologiques, contrairement à ceux engendrés après injection de la dose classique (250 μ g).

Toutefois, les performances comparatives des deux tests restent toujours controversées.

Résultat : Le seuil de normalité de réponse du cortisol est plus faible :

Un pic de cortisol \geq 400nmol/l (14,5 μ g/dl) 20 à 30 minutes après l'injection indique une réponse normale.

A noter :

Les études publiées ne sont pas unanimes sur la supériorité du test au Synacthène® 1 μ g par rapport au test classique (250 μ g) dans le déficit corticotrope.

La dose de 1 μ g n'est pas distribuée industriellement et doit être préparée extemporanément par l'utilisateur du test, ce qui pose de réels problèmes techniques. En particulier, il faut que la

dilution soit préparée immédiatement avant l'injection (une ampoule de 250 µg dans 250 ml, puis reprendre 1 ml), et que l'injection de la préparation diluée se fasse en IV directe, sans utiliser de cathéter type « cathlon » car l'ACTH adhère au plastique.
Pour ces raisons, l'utilisation du test au Synacthène® 1 µg n'a pas été adoptée de façon universelle

Quoi qu'il en soit, dans un contexte de forte suspicion clinique de déficit corticotrope, la normalité du test au Synacthène® ne doit pas faire exclure le diagnostic mais au contraire, motiver la réalisation d'autres tests dynamiques de stimulation spécifique de l'axe corticotrope hypothalamohypophysaire (hypoglycémie insulinaire, test à la Métopirone®).

3) L'hypoglycémie insulinaire « test de référence » :

- L'hypoglycémie insulinaire doit être réalisée dans un environnement hospitalier avec une surveillance des symptômes cliniques et de la glycémie capillaire.
- C'est le test dynamique de référence, car il est censé reproduire un stress physiologique et permettre une exploration de tout l'axe corticotrope, depuis l'hypothalamus jusqu'à la corticosurrénale.
- Cependant, sa réalisation est recommandée « en seconde ligne » (plus complexe à mettre en œuvre, nécessite une hospitalisation, tolérance variable ...). En pratique, lorsque :
 - 1) Le cortisol basal est dans la zone intermédiaire.
 - 2) Le test au Synacthène est normal mais la clinique est évocatrice d'insuffisance corticotrope.
 - 3) Une certitude diagnostique est requise (Ex : autres déficits anté-hypophysaires identifiés).
 - 4) Une exploration conjointe de l'axe somatotrope est requise.

Modalité : Après une nuit de jeûne : des prélèvements veineux pour dosage de la glycémie, de l'ACTH et du cortisol sont réalisés avant puis 15, 30, 45, 60 et 90 minutes après administration intraveineuse de 0,1 à 0,15 UI/kg d'insuline ordinaire (ou ultrarapide).

Le test est interprétable uniquement en cas d'obtention d'une glycémie inférieure à 0,40 g/l (2,2 mmol/l) (représente un stress suffisant pour stimuler la sécrétion d'ACTH et consécutivement celle de cortisol).

Une voie veineuse controlatérale est maintenue pendant toute la durée du test pour faire face sans délai à toute éventuelle hypoglycémie sévère.

Contre-indications :

- Patients âgés (> 70 ans).
- Hypocortisolémie basale.
- Pathologie cardiovasculaire/cérébro-vasculaire ischémique.
- Epilepsie.
- Diabète de type 1.
- Grossesse.

Résultats :

Le pic de cortisolémie est habituellement atteint entre la 30 e et la 60 e minute suivant l'injection d'insuline et dépasse normalement 500 nmol/l (18 µg/dl).

Le pic d'ACTH obtenu est contemporain du pic de cortisol et dépasse normalement 150 pg/ml (33 nmol/l).

Une réponse inférieure est le reflet d'un déficit corticotrope ou d'une inertie hypophysaire secondaire à un défaut de sécrétion de corticotropin-releasing hormone (CRH) endogène.

**Un pic de cortisol < 500 nmol/l (18 µg/dl) traduit un déficit corticotrope
(Ou une inertie hypophysaire secondaire à un défaut de sécrétion de CRH endogène).
Et/ou
pic d'ACTH <150 pg/ml (33 pmol/l).**

A savoir :

- Les seuils diagnostiques du cortisol varient, en fait, de 500 à 600 nmol/L (18-22 µg/dl) selon les études et les trousse de dosage.
- Occasionnellement, des patients présenteront un pic de cortisolémie < 500 nmol/L (18 µg/dl) en l'absence d'insuffisance corticotrope.
- **On peut s'aider du pic d'ACTH après stimulation pour nuancer des réponses ambiguës, une insuffisance corticotrope étant exclue lorsque le taux d'ACTH dépasse 150 pg/ml (33 pmol/L).**
- Le test à la métopirone (protocole court) ou le test au CRH peuvent être recommandés lorsque l'hypoglycémie insulémique est contre-indiquée.

4) Le test à la métopirone (métyrapone) :

Le test de stimulation par la métopirone a l'intérêt, comme l'hypoglycémie insulémique, d'explorer l'intégralité de l'axe corticotrope.

Il consiste à bloquer l'activité de l'enzyme la CYP11B1 (11-β-hydroxylase) qui contrôle la dernière étape de synthèse du cortisol à partir du 11-déoxycortisol (composé S), et à mesurer la stimulation de l'ACTH et du composé S induites par la chute brutale de la cortisolémie circulante (levée du rétrocontrôle négatif exercé sur la sécrétion d'ACTH et de CRH).

Modalités :

Le test est actuellement exclusivement utilisé dans sa variante « courte » (simplifié, overnight) : 08 comprimés per os de métopirone (ou 30 mg/kg) en une prise unique à minuit. Le lendemain à 8 heures, dosage plasmatique du cortisol, de l'ACTH et du 11-déoxycortisol (composé S).

Ce test est réalisé exclusivement en milieu hospitalier.

Inconvénients :

- Il plonge le patient en insuffisance surrénale profonde pendant quelques heures (risque de crise surrénalienne) et le métyrapone **ne doit pas être administré aux sujets dont les valeurs initiales de cortisol de base sont inférieures à 200 nmol/l (7 µg/dl).**
- Il est souvent responsable d'effets indésirables digestifs.
- Enfin il nécessite de mesurer l'ACTH et le composé S dont les résultats ne sont pas toujours rapidement disponibles.

Résultats :

L'effondrement du taux de cortisol plasmatique (< 7 µg / dl) est le témoin de la prise effective de Métopirone® et valide le test.

Une élévation absente ou insuffisante du taux plasmatique de composé S (N > 7 µg/dl soit 200 nmol/l) et/ou d'ACTH (N > 100 ou 150 pg/ml [22 ou 33 pmol/l] selon les auteurs) traduit la présence d'un déficit sécrétoire en ACTH ou en CRH (indépendamment du nadir de cortisolémie).

**Un taux du composé S < 200 nmol/l (7 µg / dl) traduit un déficit corticotrope
(déficit sécrétoire en ACTH ou en CRH)
Et/ou pic d'ACTH dépasse 150 pg/ml (33 pmol/l).**

Rappel :

La réalisation d'une hypoglycémie insulinique ou d'un test à la Métopirone® (métyrapone) est formellement contre-indiquée en cas d'insuffisance surrénale primitive en raison du risque élevé de décompensation aiguë.

Le test à la corticotropin-releasing hormone (CRH) : Il est théoriquement possible de distinguer les atteintes hypothalamiques des atteintes primitivement hypophysaires par un test à la CRH.

Modalités : bolus de 1µg/kg de CRH ovin (oCRH, corticolibérine) en IV ; mesure d'ACTH et de cortisol plasmatiques aux temps : 0, 15, 30 et 60 minutes.

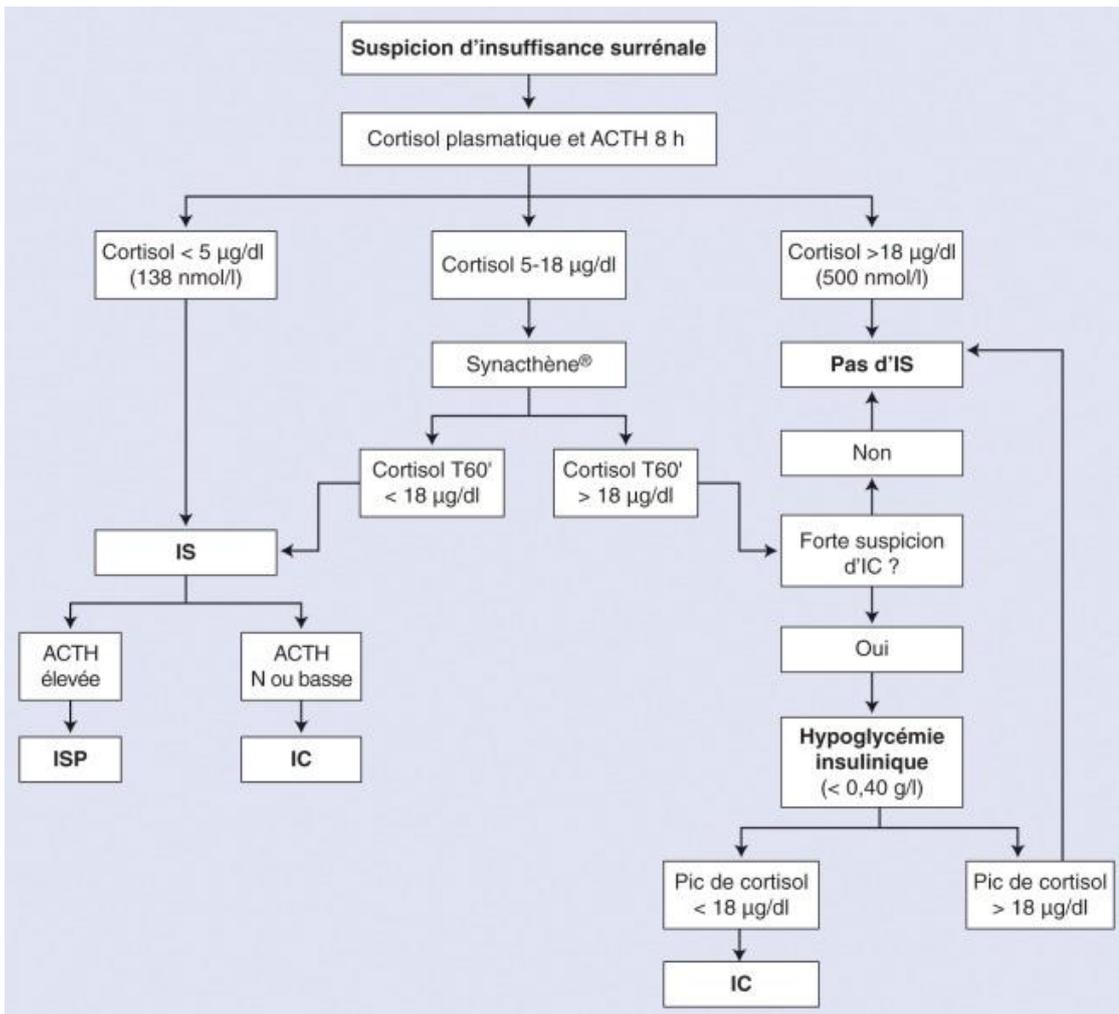
Résultats :

- L'absence d'élévation de l'ACTH lors de ce test est en faveur d'un déficit primitivement hypophysaire
- tandis qu'une élévation importante et prolongée des concentrations plasmatiques d'ACTH plaide pour un déficit en CRH hypothalamique. Cette distinction entre atteintes hypothalamique ou hypophysaire reste néanmoins d'un intérêt limité, sans réelle répercussion pratique.
- Il n'existe pas de valeurs seuils précises pour définir l'insuffisance corticotrope (sa réponse est sujette à de très grandes variations inter-individus). Toutefois, Une valeur de cortisolémie > 550 nmol/l (20 µg/dl) indique une fonction cortisolique normale.

5) Le test au glucagon doit être envisagé chez les jeunes enfants ou chez les patients plus âgés ayant des antécédents de cardiopathie ischémique.

Modalité : Injection de 1 mg glucagon en I.M. (30 mg / kg chez les enfants de moins de 6 ans). Dosage du cortisol plasmatique et (éventuellement GH) toutes les 30 à 180 min.

Résultat : un pic de cortisol au glucagon <402 nmol/l (14,6 mg / dl) est fortement évocateur d'une insuffisance corticotrope chez les jeunes enfants atteints de déficit en GH.



B. Insuffisance thyroïdienne :

Tant que l'hypothalamus et l'hypophyse sont préservés, une boucle de régulation négative est fonctionnelle : la TSH commence à s'élever dès que la T4 libre (T4L) diminue bien que toujours comprise entre les valeurs de référence, et une valeur de T4L en deçà de la limite inférieure de la normale est associée à une élévation franche de la TSH.

Le diagnostic de l'insuffisance thyroïdienne repose donc, sur le dosage de la T4L et la TSH plasmatique : la seule constatation d'une TSH normale ou très modérément élevée, inférieure à 10 mUI/L, face à une T4L inférieure à la normale signe, en principe l'insuffisance thyroïdienne.

Insuffisance thyroïdienne = T4 L diminuée, sans élévation de la TSH (sécrétion inadaptée)

A savoir :

- Le dosage de la TSH seule n'est pas utile, car sa concentration peut être basse, souvent normale basse ou même légèrement augmentée (4 à 10m UI/L) dans 10 à 20% des cas.
- La concentration de T3L, dans l'insuffisance thyroïdienne comme dans l'hypothyroïdie périphérique, est longtemps normale, alors même que la T4 est déjà franchement abaissée. (La synthèse de la désiodase de type 2 est inhibée par les hormones thyroïdiennes. La diminution de la T4 disponible, limite la destruction rapide de la désiodase de type 2, et maintient ainsi la capacité de production de T3).

Intérêt du test de stimulation par la thyrotropin-releasing hormone (TRH) :

- Le test au TRH peut avoir son intérêt pour différencier une atteinte hypothalamique d'une atteinte hypophysaire, une réponse retardée et exagérée étant assez caractéristique, mais

non spécifique d'une lésion hypothalamique. Le test de stimulation par la TRH a donc, une mauvaise valeur prédictive négative. En outre, des cas d'apoplexie hypophysaire ont été décrits après ce test !

- Ce test n'est donc pas recommandé à l'heure actuelle.

C. Insuffisance gonadotrope acquise :

1. Chez l'homme :

Testostéronémie totale basse sans élévation des gonadotrophines (FSH et LH dans les valeurs normales basses ou diminuées).

Remarques :

- Le dosage de la testostérone biodisponible est envisagé lorsque la protéine vectrice SHBG est diminuée.
- Le dosage de l'inhibine B n'est pas nécessaire, son taux n'est diminué que dans les déficits gonadotropes anciens et sévères.
- Le dosage de l'AMH n'est pas recommandé.
- Le diagnostic du déficit de la Spermatogénèse : repose sur le spermogramme, qui sera toujours pathologique (oligospermie voire azoospermie) chez un patient porteur d'une insuffisance gonadotrope profonde. Chez un patient présentant un hypogonadisme partiel on peut ne retrouver qu'une oligospermie modérée.

2. Chez la femme :

Œstradiol plasmatique bas ou valeur de début de la phase folliculaire associée à des gonadotrophines (FSH, LH) basses ou « anormalement normales ».

3. Après la ménopause :

**Le diagnostic est aisé :
FSH et LH < valeurs physiologiquement élevées à cette période de la vie.**

- Le test de stimulation à la gonadotrophin-releasing hormone (GnRH, anciennement dénommée LHRH), permet en théorie de préciser l'existence d'une IAH latente ou partielle et apporte une information sur le niveau lésionnel (hypothalamique ou hypophysaire), **MAIS** n'est actuellement que peu utilisé :
 - Son interprétation est délicate ; en effet, le type de réponse (faible, normale ou exagérée) dépend plus de la profondeur du déficit.
 - Sa réalisation est non dénuée de risque (nécrose aiguë de quelques macro adénomes hypophysaires).

Attention : Dans les deux sexes, l'hyperprolactinémie peut être à l'origine d'une insuffisance gonadotrope fonctionnelle (par effet direct sur les neurones à kiss/GnRH).



Elle doit donc, être recherchée et corrigée avant de conclure à une insuffisance gonadotrope.

D. Insuffisance somatotrope :

- Le déficit en GH est le plus fréquent de tous les déficits hypophysaires puisqu'il est présent dès qu'une, au moins, des autres hormones antéhypophysaires est déficiente.
- Faire le diagnostic de déficit en hormone de croissance n'a réellement d'intérêt que dans l'hypothèse de la mise en route d'un traitement par GH chez l'adulte.

- Quand faut-il explorer ? (Les recommandations actuelles)

1. Patients avec pathologie hypothalamo-hypophysaire ou ayant reçu une radiothérapie cérébrale.
2. Patients ayant subi un traumatisme crânien ou une hémorragie sous-arachnoïdienne
3. Patients ayant présenté un déficit en GH durant l'enfance (un nombre non négligeable de ces patients n'aura plus besoin de substitution en GH en tant qu'adulte).

- Le diagnostic positif :

GH plasmatique basse, et non stimulable lors des tests dynamiques.

Le diagnostic est affirmé s'il y a une absence de réponse à deux épreuves différentes de stimulation.

A noter :

- IGF-1 plasmatique basse est suggestive d'un déficit en GH.
- IGF-1 plasmatique normale n'exclut pas le diagnostic : près de 70 % des patients avec déficit en GH acquis ont des valeurs d'IGF 1 dans les normes.
- **MAIS**

[IGF1] basse associée à la présence d'un déficit multiple d'autres hormones hypophysaires signe un déficit en GH.

- Les taux d'IGF-1 doivent toujours être comparés avec des valeurs de référence ajustées pour l'âge et le sexe.
- Les principaux tests explorant l'axe somatotrope :
Avant de subir un test de stimulation de l'axe somatotrope, il est indispensable que les patients aient tous les autres déficits hormonaux substitués de manière adéquate et stable.

1) L'hypoglycémie insulinique : « test de référence »

GH < 5 µg/L (15 mUI/l) = insuffisance somatotrope
GH < 3 µg/L (09 mUI/l) = insuffisance somatotrope sévère
en réponse à une hypoglycémie < 0.4 g/l (2,2 mmol/l)
(CHEZ L'ADULTE).

2) Le test à la GHRH (growth hormone-releasing hormone)-arginine:

- 1µg/kg de GHRH en bolus + arginine (0,5 g/kg en 30 mn avec un maximum de 30 g) en IV.
- Stimule puissamment la sécrétion de GH, et est mieux toléré.

- Les valeurs seuils confirmant le déficit en GH varient en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) :
 - IMC normal ($<25 \text{ kg/m}^2$) kg/m^2 : pic de GH $< 11,5 \text{ ng/ml}$ (35 mUI/l)
 - Surpoids (IMC ≥ 25 et $<30 \text{ kg/m}^2$) : pic de GH $< 8 \text{ ng/ml}$ (24 mUI/l)
 - Patients obèses (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) : pic de GH $< 4,2 \text{ ng/ml}$ (12,5 mUI/l)
- **Attention** : le test peut-être faussement positif en cas d'insuffisance somatotrope récente ou d'origine hypothalamique.

3) Les autres tests :

- i. Test combinant GHRH + GHRP6 : excellent test.
Aucune contre-indication connue à ce jour
N'est pas influencé ni par l'âge, ni par le sexe ou l'obésité des patients.
Son seul inconvénient est son coût élevé.
La valeur limite qui détermine le déficit en GH est de $< 10 \text{ ng/ml}$.
- ii. Test combinant arginine et L-dopa.
- iii. Test à GHRP 2-GHRH
- iv. Test au propranolol-glucagon : « le test recommandé » devant les nombreuses contre-indications du test à l'insuline et l'indisponibilité de la GHRH dans plusieurs pays.
- v. Test à l'ornithine.
- vi. Test à la clonidine.

E. Insuffisance lactotrope :

Prolactinémie basse et non stimulable, notamment par TRH dans les déficits primitivement antéhypophysaires. Toutefois, non utile en pratique clinique.

N.B. : la prolactine est accrue lors des déficits antéhypophysaires secondaires à une pathologie hypothalamique ou de la tige pituitaire, (déconnexion fonctionnelle hypothalamo-hypophysaire par levée du frein de la dopamine sur la sécrétion de la prolactine).

VII. ETIOLOGIES

- Les anomalies de l'activité endocrinienne du système hypothalamo-hypophysaire peuvent être la conséquence d'atteintes organiques ou fonctionnelles :
 - Une atteinte organique est identifiable et peut être la conséquence d'un traumatisme, d'une inflammation, d'une néoplasie ou d'une pathologie dégénérative, vasculaire ou du développement.
 - Quant aux atteintes fonctionnelles, qui surviennent sans anomalie anatomique identifiable, elles trouvent le plus souvent leur origine au sein de l'hypothalamus ou des structures de contrôle sus-jacentes (par exemple stress, nutritionnel, psychogène...) et sont fréquemment réversibles.
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de référence pour orienter le diagnostic étiologique.

A. Principales causes des hypopituitarismes antérieurs acquis :

a. Causes hypophysaires :

1. Adénomes hypophysaires :

Les adénomes hypophysaire en détruisant les cellules hypophysaires normales, représentent en fréquence, la première cause d'IAH (90% des cas).

- Soit tumeurs non fonctionnelles, dont le retentissement local (céphalées, signes de compression chiasmatique, etc.) et/ou un déficit hypophysaire global ou partiel sont souvent au premier plan du tableau clinique,
- Soit tumeurs sécrétantes, révélées habituellement par la symptomatologie clinique caractéristique liée à l'excès de production d'une des hormones hypophysaires.

2. Métastases hypophysaires (notamment cancer pulmonaire et du sein).

3. Syndrome de Sheehan : était classiquement secondaire à un collapsus dû à une hémorragie de la délivrance.

4. Hypophysites lymphocytaires : infiltration lympho-plasmocytaire de l'hypophyse.

Elle touche principalement la femme jeune en fin de grossesse (2^e ou 3^e trimestre de grossesse) ou durant le post-partum.

L'absence de choc hémorragique au moment de l'accouchement fait le diagnostic différentiel avec le syndrome de Sheehan.

5. Autres :

- Germinomes.
- Abscess hypophysaires.
- Granulomatoses (sarcoïdose).
- Pituicytomes (tumeur à cellules granuleuses).

b. Causes hypothalamiques et de la tige pituitaire :

1. Craniopharyngiomes : « principale cause tumorale d'IAH chez l'enfant ». Cependant, il n'est parfois diagnostiqué qu'à l'âge adulte.

Tumeur épithéliale bénigne, développée aux dépens des reliquats embryonnaires de la poche de Rathke. L'aspect IRM + TDM oriente fortement le diagnostic.

L'exérèse par voie trans-sphénoïdale est difficile et souvent incomplète. La radiothérapie complémentaire est nécessaire pour limiter le risque élevé de récurrence locale.

2. Histiocytose X (maladie de Hand-Schüller-Christian)

3. Autres causes :

- Méningiomes
- Chordomes
- Gliomes, notamment du chiasma optique
- Tumeurs du 3^e ventricule
- Traumatismes crâniens
- Radiothérapie conventionnelle (>20Gy) : pour les tumeurs du système nerveux central ou les carcinomes oto-rhino-laryngés. Les déficits hypophysaires peuvent apparaître 5 à 10 ans après l'irradiation avec une prévalence croissante au fur et à mesure du temps.

b. Causes fonctionnelles :

- Pathologies psychiatriques (dépression, psychose, anorexie mentale, etc.),
- Obésités majeures.
- Dénutritions sévères.
- Maladies générales graves.
- Traitements inducteurs d'hyperprolactinémie : à l'origine d'une insuffisance gonadotrope.

- Les morphiniques : à l'origine d'un déficit gonadotrope dose-dépendant, et corticotrope.
- Autres : consécutives au blocage prolongé des sécrétions hypothalamiques freinées par une influence supra-physiologique de certaines hormones « périphériques » :
 - Inerties corticotropes après traitement des syndromes de Cushing ou une corticothérapie anti-inflammatoire
 - Insuffisances thyroïdiques persistant après correction d'une hyperthyroïdie ou surdosage prolongé en hormones thyroïdiennes.
 - Insuffisance gonadotrope suite à la prise prolongée d'une contraception orale.

B. Diagnostic du niveau lésionnel

Certains signes cliniques et/ou réponses biologiques permettent de préciser si l'atteinte est :
 primitivement hypophysaire
 hypothalamique, voire suprahypothalamique.

Cliniquement : la présence d'un diabète insipide, d'une galactorrhée, de troubles du comportement alimentaire est évocatrice d'une lésion hypothalamique.

Biologiquement, l'accroissement modéré du taux de la prolactine (<100 ng/ml) constitue un argument solide en faveur d'une origine primitivement hypothalamique.

Les tests dynamiques (neuropeptides hypothalamiques)

- Les tests dynamiques peuvent être informatifs sur le niveau lésionnel :
 - Absence de stimulation si atteinte hypophysaire.
 - Réponse ample et retardée en cas de dysfonctionnement hypothalamique.

C. Cas particuliers de l'apoplexie hypophysaire :

- Due à une évolution nécrotico-hémorragique intra-adénomateuse brutale.
- Peut entraîner une IAH aiguë accompagnée d'une symptomatologie **bruyante et brutale** : céphalées sévères, rétro-orbitaires ou diffuses, altérations du champ visuel, diplopie par compression des nerfs oculomoteurs et parfois des troubles de conscience et un syndrome méningé.
- L'insuffisance corticotrope domine le pronostic endocrinien.
- L'aspect radiologique est caractéristique, que ce soit sur la tomodensitométrie (TDM) réalisée en phase aiguë ou sur l'IRM en phase subaiguë ou chronique, avec des zones de nécrose qui prédominent au sein de l'hémorragie intra-tumorale.
- Le traitement comporte en urgence la substitution en hydrocortisone (voir traitement insuffisance corticotrope aiguë).
- Une prise en charge neurochirurgicale de « décompression » doit être rapidement effectuée devant : une baisse brutale de l'acuité visuelle, une cécité, une altération du champ visuel ou des troubles de la conscience.

VIII. TRAITEMENT SUBSTITUTIF DE L'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE ANTERIEURE

Par rapport à la population générale, l'IAH s'associe à une surmortalité cardio- et cérébro-vasculaire. Celle-ci met en exergue l'importance de son dépistage et de la mise en route d'un traitement optimal.

Les trois objectifs principaux en sont :

1. La substitution de chaque déficit hormonal.
2. La prévention d'une décompensation aiguë.

3. Le traitement étiologique.

A. Insuffisance antéhypophysaire aiguë : « Urgence médicale »

- Compensation hormonale : « *L'hormonothérapie surrénalienne est la plus vitale* » : apport de glucocorticoïdes par voie parentérale. L'administration de minéralocorticoïdes n'est pas justifiée dans le déficit corticotrope.
- Initialement, une dose de charge de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone doit être administrée en intraveineux (IV) ou intramusculaire (IM) ;
- Immédiatement suivie de l'administration de 100 mg/24h d'hémisuccinate d'hydrocortisone idéalement en perfusion IV continue par seringue auto-pulsée.
- A défaut, des bolus sont réalisés en IV ou en IM toutes les 6 heures.
(En fait, les doses recommandées varient, selon les auteurs, de 100 à 300 mg/24h).
- En fonction de l'amélioration clinique, la dose peut être rapidement réduite (de 25 à 50 % les jours suivants).
- La disparition des troubles digestifs permet l'interruption de l'apport intraveineux et le recours à la voie orale, mais en triplant la dose habituelle (au minimum 60 mg/24 h répartis en trois prises).
- Le retour aux posologies habituelles sera obtenu après diminution progressive en quelques jours.
- Après la mise en route de ces mesures d'urgence, le facteur causal de la décompensation aiguë doit être recherché et traité de façon appropriée.
- La prévention des complications thromboemboliques, l'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons pour prévenir l'ulcère gastrique de stress.

B. En dehors de la phase aiguë :

Le traitement substitutif doit être institué pour compenser chaque déficit.

1. Substitution du déficit corticotrope :

- Seule une substitution en glucocorticoïdes est nécessaire, puisqu'il n'y a pas de déficit en minéralocorticoïdes.
- Le traitement androgénique par la DHEA peut être proposé aux femmes présentant les symptômes du déficit androgénique et un taux bas de DHEA plasmatique.
- Il n'existe pas de données solides concernant les effets bénéfiques de la substitution androgénique chez les sujets masculins atteints d'insuffisance surrénale.

i. Substitution en glucocorticoïdes :

L'hydrocortisone est la molécule la plus souvent prescrite (en raison de sa demi-vie courte). Elle est disponible sous forme de comprimé à 10 mg.

Modalités : La posologie doit être la plus faible possible, permettant à la fois d'assurer une bonne qualité de vie et d'éviter les risques de surdosage et ses conséquences délétères. En pratique, on prescrit 5-7 mg/m² de surface corporelle /j d'hydrocortisone **soit 10 à 20 mg/j**.

- La dose d'hydrocortisone doit donc, être répartie en 2 à 3 prises par jour, afin de mimer au mieux ce rythme circadien. Au moins 50 % de la dose totale est administré le matin, le reste de la dose étant réparti en une administration l'après-midi et en début de soirée (4 à 6 heures avant le coucher).

- La prise alimentaire ralentit l'absorption de l'hydrocortisone. Certains auteurs recommandent donc que la dose substitutive d'hydrocortisone soit à jeun.

Le schéma substitutif recommandé = une dose quotidienne d'hydrocortisone corrélée au poids répartie en trois prises quotidiennes en dehors des repas, avec une dose plus importante le matin, si possible dès le réveil.

- Cette dose doit être augmentée en cas de prise concomitante de médicaments accélérant le catabolisme du cortisol (les inducteurs de CYP3A4 principalement : rifampicine, kétoconazole, certains anti-épileptiques comme la carbamazépine ou phénytoïne ou encore le mitotane).
- Les stéroïdes à demi-vie plus longue tels que la prednisolone ou la dexaméthasone ne doivent être utilisés qu'en cas d'efficacité insuffisante de l'hydrocortisone liée à sa pharmacocinétique. Ces molécules ne respectent pas le rythme circadien de la sécrétion de cortisol et le risque de survenue d'un « hypercortisolisme iatrogène » est majoré notamment en raison d'un ajustement plus difficile des doses.

Nouvelles molécules :

Dans le but de mimer au plus près le profil physiologique des taux de cortisol plasmatiques, plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont mis au point des formes orales d'hydrocortisone à libération modifiée. Deux formes sont en cours de développement : le Chronocort® et le Plenadren®.

- 1) **Le Plenadren®** : Une hydrocortisone à libération modifiée qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché européen dans l'indication insuffisance surrénale. Cette molécule assure un profil de libération plus physiologique dans la journée (2 composants, un à libération immédiate et un à libération prolongée sur 12 heures), mais ne permet pas d'obtenir le pic de sécrétion du cortisol au lever.
Les résultats d'études réalisées sur des volontaires sains dont la sécrétion de cortisol endogène avait été préalablement freinée par la prise de dexaméthasone, le Chronocort® administré à la dose de 15 à 20 mg à 23 heures et de 10 mg à 7 heures, permettraient de reproduire les fluctuations physiologiques des taux de cortisol.
- 2) **Le Chronocort®** : Une autre hydrocortisone à libération modifiée qui est en cours d'évaluation dans l'indication « blocs enzymatiques surrénaliens ». Une prise le soir à 22h permet d'obtenir une augmentation physiologique du cortisol au cours de la nuit.

La surveillance du traitement : Du fait de la demi-vie très courte de l'hydrocortisone les dosages du cortisol n'ont pas d'intérêt pour l'adaptation du traitement, qui doit se faire sur la base de données cliniques et biologiques simples (ionogramme sanguin, glycémie) :

- Signes de sous-dosage (substitution insuffisante) : fatigue, perte d'énergie, anorexie, nausées, troubles gastro-intestinaux, myalgie, hypotension artérielle et parfois hypoglycémie.
- Signes de surdosage (sur-substitution) : signes cushingoïdes, insomnie, prise de poids, fragilité cutanée, hypertension artérielle et troubles du métabolisme du glucose.

L'éducation du patient est INDISPENSABLE :

- Savoir adapter la dose quotidienne d'hydrocortisone en cas de stress (Tableau). (Vue l'impossibilité pour l'organisme d'adapter la dose de glucocorticoïdes selon la situation de stress, c'est au patient d'adapter la dose de substitution).

- Connaître les signes de décompensation de la maladie.
- Eviter la prise de laxatifs ou de diurétiques.
- Le régime doit être normo sodé
(Consigne pour les patients en insuffisance surrénalienne primaire ayant un déficit en minéralocorticoïdes).
- Le port permanent d'une carte indiquant le diagnostic et le traitement suivi « Tout patient présentant une insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire doit être facilement identifiable ».
- La disponibilité au domicile du patient d'un flacon d'hydrocortisone injectable qui sera utilisé en cas de troubles digestifs (vomissements) qui rendraient impossible la prise orale d'hydrocortisone.

Tableau : Exemples d'ajustement de la dose substitutive d'hydrocortisone.

<i>Exercice physique > 20 minutes</i>	<i>5-10 mg</i>
<i>Fièvre, infection</i>	<i>2-3 x dose journalière</i>
<i>Accouchement, intervention chirurgicale</i>	<i>100- 150 mg/24 h</i>
<i>Sepsis</i>	<i>200-300 mg/j</i>
<i>Grossesse (3e trimestre)</i>	<i>1,5 x dose journalière</i>
<i>Hyperthyroïdie</i>	<i>2-3 x dose journalière</i>
<i>Mitotane, rifampicine</i>	<i>2-3 x dose journalière</i>

N.B. : Un diabète insipide par défaut de production de l'hormone antidiurétique peut être masqué par l'insuffisance corticotrope qui réduit la filtration glomérulaire. Il se démasque lors de l'instauration du traitement substitutif par l'hydrocortisone.

ii. Substitution par la DHEA :

- L'insuffisance surrénale d'origine centrale modifie les taux d'androgènes circulants et une substitution par la DHEA chez la femme avec IAH améliore la vigilance, l'endurance et la qualité des rapports sexuels.
- Les principaux effets indésirables de la substitution par la DHEA sont les effets androgéniques incluant l'hirsutisme, la peau séborrhéique, l'acné, l'odeur androgénique de la sueur.
- Prescription, surveillance : 01 à 03 mois après l'instauration d'une substitution par la DHEA (25 mg le matin), son efficacité peut être évaluée par le dosage plasmatique de DHEA, 24h après la dernière prise.
- L'efficacité est jugée sur :
 - i. l'amélioration des symptômes du déficit androgénique
 - ii. un taux de DHEA dans la partie médiane de la fourchette normale.
- En l'absence d'efficacité clinique après ajustement de la posologie de DHEA (50 mg/j), la substitution sera interrompue au bout de 3 à 6 mois.
- En cas d'effets indésirables, la posologie sera réduite de moitié ou le traitement interrompu.

2. Substitution du déficit thyroïdienne :

- Le traitement de l'insuffisance thyroïdienne repose sur la prise orale de lévothyroxine (L-T4). Cette dernière se transforme en périphérie en triiodothyronine (T3) qui est biologiquement plus puissante que la T4.
- La T3 ne devrait pas être utilisée comme substitution, car en raison de sa demi-vie courte, elle cause de grandes fluctuations non-physiologiques de la T3 sérique.

- **Posologie optimale** : 1,1 à 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$. Idéalement, le matin avant le petit déjeuner. L'absorption de la T4 est réduite en cas d'atteintes inflammatoires de l'intestin ainsi qu'en cas d'administration simultanée de calcium, de sulfate de fer, sucralfate, hydroxyde d'aluminium et de cholestyramine.
- **Objectif** : rétablir une euthyroïdie clinique et d'obtenir une concentration de T4 libre dans la moitié supérieure des normes du laboratoire
(Le dosage de la TSH est inutile car un taux bas pourrait être interprété à tort comme un surdosage).

A savoir :

- Lorsque l'insuffisance thyroïdienne s'associe à d'autres déficits hypophysaires, une insuffisance corticotrope doit être détectée et substituée (ce qui ne demande que 24 h !), avant la mise en route de la compensation du déficit thyroïdienne. La thyroxine accélère le métabolisme du cortisol et augmente ainsi les besoins en glucocorticoïdes ; le non-respect de cette attitude peut précipiter une crise addisonnienne.
- La dose initiale doit être faible (0.025 mg de LT4 /j, voire 0.0125 mg si ischémie cardiaque) et la vitesse d'ascension posologique prudente (0.025 mg toutes les trois ou quatre semaines) dans les circonstances suivantes : patient âgé, existence d'antécédents cardiovasculaires, anémie, IAH ancienne et symptomatique.
- L'ajustement de la dose de thyroxine durant la grossesse est fréquemment nécessaire à partir du deuxième et troisième trimestre. La grossesse nécessite une augmentation moyenne de la dose de T4 d'environ 30 %, notamment pour permettre le développement neuropsychologique du fœtus.

3. Substitution de déficit gonadotrope :

Les modalités de la substitution du déficit gonadotrope sont fonction du terrain (âge, sexe) et du désir de fertilité.

A. En l'absence de souhait de fertilité :

a. Chez l'homme : « Androgénothérapie »

- L'androgénothérapie substitutive a un effet bénéfique sur la qualité de vie, la force musculaire, la minéralisation osseuse, l'érythropoïèse, et améliore la libido et la qualité des érections.
- **Il faudra avoir averti au préalable le patient que son traitement substitutif androgénique ne restaurera pas la spermatogénèse.**
- Selon la préparation, la testostérone est administrée par voie intra-musculaire, par application transdermique, par application buccale, par implants sous-cutanés ou par voie orale.
- **En pratique** : La plus utilisée est l'injection intra-musculaire d'un ester de testostérone, l'énanthate de testostérone (Androtardyl®) 250 mg toutes les 3 à 4 semaines. La dose est adaptée sur la clinique et la testostérone plasmatique.
- **Objectif** : testostérone plasmatique proches de la norme physiologique.
- **Les contre-indications** :
 - Prostatique : cancer, induration ou nodule palpé, (si PSA > 4,0 ng/nl ou une élévation de > 1,4 ng/nl par an sous testostérone, une consultation urologique est nécessaire).
 - Cardiovasculaire (syndrome d'apnées du sommeil sévère non appareillé, hémocrite > 50 %, insuffisance cardiaque peu ou insuffisamment contrôlée).
 - Néoplasie mammaire.

b. Chez la femme (pré-ménopausée) : « substitution œstroprogestative »

- En l'absence de désir d'une grossesse à court terme, ce traitement sera proposé à toute patiente insuffisante hypophysaire n'ayant pas atteint l'âge moyen de la ménopause (52 ans) ; les études épidémiologiques ont démontré une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire chez les femmes dont l'hypogonadisme n'était pas substitué versus celles qui recevaient un traitement substitutif.
- La poursuite du traitement substitutif après l'âge de 59 ans n'est pas recommandée en raison d'un rapport risque-bénéfice défavorable.
- Le traitement cherche à reproduire un cycle physiologique et repose sur l'administration d'estrogènes du 1^{er} au 25^{ème} jour du cycle et de progestatifs pendant les 10 à 14 derniers jours du cycle. Il semble préférable d'utiliser la voie transdermique plutôt qu'orale pour l'administration d'estradiol.
- **Les contre-indications :**
 - Antécédents de néoplasie mammaire +++

B. Si désir procréation : « La substitution repose sur l'administration de gonadotrophines »

a. Chez l'homme :

Traitement du déficit de la Spermatogénèse :

- En cas de projet de paternité, le rétablissement d'une fonction normale des cellules de Sertoli implique de rétablir au préalable une fonction normale des cellules de Leydig. Il faut donc stimuler celles-ci par une gonadotrophine à activité LH. La rhCG a une activité biologique similaire à celle de la LH mais une demi-vie biologique plus longue. En pratique, on utilise donc l'hCG (1500 à 3000 UI deux fois par semaine), par voie intramusculaire.
- Lorsque la sécrétion de testostérone est rétablie il faut ajouter une stimulation par une gonadotrophine à activité FSH : 75 à 150 UI 3 fois par semaine, en injection sous cutanée.
- Chez un patient adulte porteur d'une insuffisance gonadotrope acquise après la puberté, le volume testiculaire n'est souvent que peu réduit et le rétablissement d'une spermatogénèse satisfaisante ne demande généralement que quelques mois.
- Si la spermatogénèse obtenue est très faible, il sera indispensable de faire appel aux techniques d'Assistance Médicale à la Procréation.

b. Chez la femme :

Induction de l'ovulation et Grossesse

- A la condition qu'une excellente coordination endocrinologie-obstétrique puisse être assurée, la grossesse est tout à fait envisageable chez une patiente insuffisante hypophysaire.
- Le traitement de référence reste la stimulation par gonadotrophines : injection de 150 UI de rhFSH pendant 3 à 6 jours consécutifs. Lorsque le taux de 17- β œstradiol et la maturation folliculaire sont suffisants, 5000 UI d'hCG (ou LH recombinante humaine) sont administrées quotidiennement pendant deux à trois jours pour déclencher l'ovulation.
- Ce traitement expose au risque d'hyperstimulation et de grossesse multiple. Il nécessite donc une surveillance très attentive.
- Le monitoring repose sur l'évaluation de la qualité de la glaire cervicale, l'échographie ovarienne et la détermination du taux du 17- β œstradiol plasmatique.

- Dans les atteintes gonadotropes supra-hypophysaires, l'administration pulsatile de GnRH a démontré son efficacité pour l'induction rapide (en deux à trois semaines) d'une ovulation.

4. Substitution du déficit somatotrope :

- Un traitement substitutif de GH a des effets bénéfiques sur la composition corporelle, la qualité de vie et de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire. Il apparaît ainsi que la substitution du déficit en GH diminue l'excès de mortalité observé en cas d'hypopituitarisme.
- Si un traitement par « GH recombinante humaine » est envisagé, **il faut pouvoir disposer des résultats d'au moins deux tests de stimulation de la GH.**

Indication :

Le traitement substitutif n'est indiqué que chez :

Patient âgé de moins de 65 ans + déficit sévère en GH + manifestations cliniques évidentes.

Les contre-indications :

- Processus néoplasique actif.
- Tumeur hypophysaire avec moins de 12 mois de recul sur l'évolutivité.
- Rétinopathie pré proliférative ou proliférative.
- Hypertension intracrânienne.

La posologie :

- La « GH recombinante humaine » s'administre chaque soir, par une injection sous-cutanée en débutant le traitement avec une faible dose de 0,15 à 0,30 mg/jour, et en augmentant graduellement la dose tous les un ou deux mois en fonction des taux d'IGF-1 et de la réponse clinique.
- Avant d'introduire cette substitution, il est indispensable que tous les déficits endocriniens soient correctement substitués.
- La dose d'entretien varie d'un patient à l'autre mais ne dépasse que rarement 1 mg/jour.

- **Objectif :** IGF-1 sériques dans les valeurs normales-hautes pour l'âge et le sexe.

N.B. La grossesse n'est pas une contre-indication à ce traitement ; toutefois la dose de GH devrait être progressivement abaissée au cours du second trimestre car le placenta produit de la GH en suffisance.

5. Substitution du déficit en prolactine :

- Ce déficit n'est symptomatique que chez les patientes insuffisantes hypophysaires ayant obtenu une grossesse et désirant allaiter : si le déficit prolactinique est profond l'allaitement n'est généralement pas possible.
- Il n'y a pas de traitement substitutif et il faut prévenir les patientes porteuses d'un déficit en prolactine que l'allaitement ne sera vraisemblablement pas possible, pour qu'elles se préparent à l'idée d'un allaitement artificiel.
- Il ne faut cependant bien sûr pas déconseiller la mise au sein, en effet une émission de colostrum est généralement possible ainsi qu'un allaitement très partiel.

C. Le traitement étiologique :

- L'identification et le traitement de la cause de l'IAH peuvent permettre la disparition des déficits hypothalamo-hypophysaires :
Ex : - exérèse d'une tumeur
- corticothérapie d'une infiltration hypothalamique...

IX. CONCLUSION

- La présentation clinique de l'IAH acquise de l'adulte est très variable. Ceci s'explique en particulier par le caractère partiel ou complet du déficit pituitaire.
- La diversité de ses causes ajoute sa part au caractère protéiforme de la sémiologie de l'IAH, où sont en plus susceptibles de s'y mêler des signes témoignant d'un retentissement anatomique local ou de celui de l'altération fonctionnelle des centres hypothalamiques.
- Le diagnostic d'un déficit complet est souvent évident, les concentrations hormonales de l'hypophyse et de la glande cible étant abaissées.
- Des tests dynamiques sont souvent nécessaires pour détecter les déficits partiels.
- Les causes tumorales et infiltratives représentent les principales étiologies.
- Adjointe au traitement spécifique de la lésion responsable du déficit hypophysaire, lorsque celui-ci est possible, la prise en charge thérapeutique de l'IAH repose sur une substitution hormonale personnalisée associée à une surveillance clinique et biologique régulière.