

*Centre hospitalo-universitaire de Batna*  
*Service d'Endocrinologie & Maladies métaboliques*

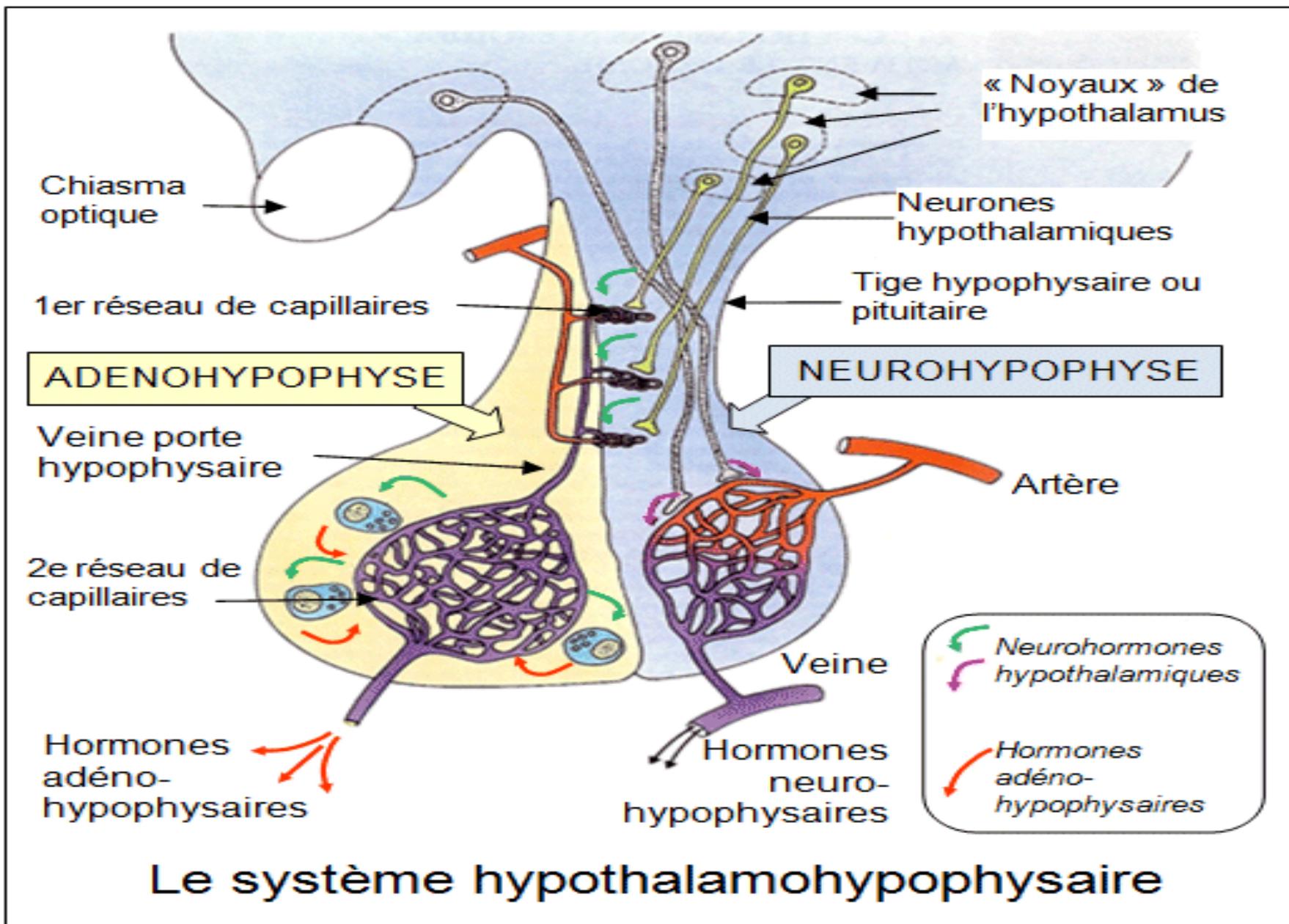
# **Insuffisances antéhypophysaires**

**Professeure Chaouki D**

# INTRODUCTION

- ❖ L'insuffisance antéhypophysaire correspond à un défaut de sécrétion d'une ou plusieurs hormones pituitaires
- ❖ Elle peut être partielle ou complète, organique ou fonctionnelle et plus ou moins profonde
- ❖ Les manifestations cliniques et les perturbations biologiques sont consécutivement très variable d'une situation à l'autre

# **RAPPEL ANATOMO- PHYSIOLOGIQUE**



- ❖ 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 secrètent plusieurs hormones qui jouent un rôle indispensable dans la croissance, la production et le métabolisme
- ❖ Cette activité endocrine est placée sous le contrôle de l' hypothalamus auquel l' hypophyse est connectée par le 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 (vosopressine et ocytocine) qu' il reçoit préfabriquées de l' hypothalamus via une connexion de type synaptique.

- ❖ L'antéhypophyse est constituée de **cinq types** principaux de cellules endocrines qui sécrètent respectivement:
  - **adrenocorticotrophic hormone** (ACTH, cellules corticotropes),
  - **thyroid stimulating hormone** (TSH, cellules thyroïotropes),
  - **hormone folliculostimulante** (FSH) et **hormone lutéinisante** (LH) (cellules gonadotropes),
  - **hormone de croissance** (GH, cellules somatotropes) et
  - **prolactine** (PRL, cellules lactotropes)

❖ l'activité sécrétoire de l'antéhypophyse est placée sous contrôle des neuropeptides ou des neurohormones hypothalamiques qui sont synthétisés dans les corps cellulaires des neurones groupés au sein des noyaux de l'hypothalamus

- ❖ Ces hormones hypothalamiques sont, après migration neuronale jusqu' aux connexions neurovasculaires entre neurones sécréteurs et système porte hypothalamohypophysaire, libérées dans le sang portal vers l'hypophyse où elles vont exercer leur action stimulante ou inhibitrice.
- ❖ L' intégrité du fonctionnement de l' antéhypophyse dépend donc de la commande hypothalamique et suprahypothalamique

# **EPIDEMIOLOGIE**

- ❖ Il n'existe pour l'heure que de rares études épidémiologiques sur l'incidence de l'insuffisance hypophysaire
- ❖ Dans une population espagnole, sa prévalence a été trouvée à 40 cas et son incidence annuelle à 2–4 cas pour 100 000 personnes

# **PHYSIOPATHOLOGIE**

# Atteinte antéhypophysaire

- ❖ L'atteinte de l'antéhypophyse n'est symptomatique qu'avec l'inactivation sécrétoire d'au **moins 75 % des** cellules antéhypophysaires.
- ❖ L'atteinte **organique** de l'antéhypophyse peut être **congénitale**, liée à une anomalie plus ou moins complète du développement de la glande.

- ❖ **Les déficits acquis** sont en fait les **plus fréquents**. Ils sont le plus souvent secondaires à un **processus expansif**, principalement d'origine tumorale, envahissant la loge pituitaire.
- ❖ Les causes **infectieuses** sont beaucoup plus rares.
- ❖ Les autres **étiologies** sont représentées par les pathologies auto-immunes, vasculaires (les cellules antéhypophysaires sont particulièrement sensibles à l'ischémie) ou encore iatrogènes (chirurgie ou radiothérapie hypophysaire).
- ❖ Les atteintes **fonctionnelles** sont secondaires à une dysfonction hypothalamique.

# Atteinte hypothalamique

- ❖ L'atteinte hypothalamique a pour conséquence une absence de sécrétion des facteurs hypophysiotropes stimulants.
- ❖ **Le déficit peut être congénital ou acquis.**
- ❖ **Le déficit congénital**, lié à une anomalie de développement ou à un défaut de migration de certains neurones, est responsable d'un défaut de sécrétion d'un ou plusieurs facteurs. Les sécrétions somatotropes et gonadotropes sont celles le plus fréquemment atteintes.

## ❖ **Le déficit acquis peut être dû :**

- **A la destruction** d'un ou plusieurs des noyaux regroupant les neurones hypothalamiques à activité endocrine ; il peut s'agir d'un processus pathologique tumoral, infectieux ou inflammatoire ; en fonction du nombre de noyaux atteints, le déficit peut être dissocié ou global.
- **A la rupture des connexions** fonctionnelles entre hypothalamus et antéhypophyse ; ceci est réalisé par les sections de la tige pituitaire ou plus fréquemment par sa compression, ce qui aboutit dans les deux cas à un syndrome dit de déconnexion ; on observe alors un tableau d'insuffisance antéhypophysaire (IAH) complet à l'exception de la sécrétion de PRL qui est au contraire stimulée par levée du tonus dopaminergique inhibiteur d'origine hypothalamique ;
- Soit enfin à de **nombreuses médicaments** dont la prise prolongée peut être responsable d'une inertie fonctionnelle hypothalamohypophysaire.

# Atteinte suprahypothalamique

- ❖ Des neuromédiateurs centraux contrôlent la libération des facteurs neurohormonaux hypothalamiques.
- ❖ Les perturbations hormonales observées dans un certain nombre d'états pathologiques ne sont pas expliquées par une atteinte organique de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, mais par un dysfonctionnement suprahypothalamique.
- ❖ Cependant, la physiopathologie exacte reste actuellement imparfaitement connue, l'étude du contrôle suprahypothalamique des fonctions endocriniennes humaines étant peu accessible à l'investigation.

# **DIAGNOSTIC CLINIQUE**

- L'expression clinique de l'IAH dépend de la **célérité** d'installation du processus lésionnel, du **type** cellulaire atteint et **de l'âge** du patient au moment de l'installation du syndrome déficitaire.
- L'IAH **s'installe** le plus souvent de façon **insidieuse et lente, mais peut apparaître brutalement.**
- L'atteinte de la sécrétion somatotrope est classiquement la plus précoce, suivie de peu de celle des gonadotrophines, puis des insuffisances thyroïdienne, corticotrope et enfin en PRL.

# Insuffisance corticotrope

## ➤ Chez l'adulte

- ❖ l'insuffisance corticotrope se manifeste par une asthénie physique et psychique importante, une pâleur, et une perte pondérale modérée, anorexie, myalgies et arthralgies et une opsurie ; des manifestations hypoglycémiques, une hypotension orthostatique et une **dépigmentation** cutanée caractéristique, notamment des aréoles mamelonnaires et des organes génitaux externes.
- ❖ **Le tableau clinique est néanmoins beaucoup moins bruyant que l'insuffisance surrénalienne primaire.**

- **L'absence de mélanodermie** signe l'atteinte centrale. En effet, la **carence en ACTH** est responsable d'**une dépigmentation** se manifestant par une pâleur généralisée particulièrement évidente chez les sujet bruns , dans les zones normalement pigmentés.
- **les manifestations hypoglycémique** sont beaucoup plus fréquentes (en particulier chez enfant) et traduisent l'association du déficit en hormone de croissance à celui de cortisol.
- Du fait de la préservation de la sécrétion minéralocorticoïde, **l'hypotension artérielle et les troubles digestifs** sont des manifestations cliniques plus rarement observées en cas de déficit corticotrope.

**l'hypotension artérielle domine également le tableau et ce malgré l'absence de déficit en minéralocorticoïdes, il ny pas de déplétion volémique , la vasoplégie est liée à une diminution du tonus vasculaire secondaire à la carence en cortisol.**

## ➤ Chez l'enfant

- ❖ les signes cliniques de l'insuffisance corticotrope sont le plus souvent **latents**.
- ❖ Les accès l'hypoglycémie, d'autant plus sévères que s'associe un déficit somatotrope, sont beaucoup plus évocateurs.

Le diagnostic de déficit corticotrope doit être recherché dès la moindre suspicion clinique, car il peut être à l'origine d'une insuffisance surrénalienne aiguë, à retentissement sévère, voire fatal.

# Insuffisance thyroïdienne

**Chez l'adulte** , cette atteinte est rarement au premier plan.

L'association de certains symptômes incluant frilosité, apathie, constipation, bradycardie est assez évocatrice. Il n'y a habituellement pas d'infiltration myxoedémateuse, hormis une discrète bouffissure du visage. La peau est sèche et on note une dépilation plus ou moins importante des aisselles, du pubis et des sourcils.

**Chez l'enfant** , la symptomatologie est, comme chez l'adulte, le plus souvent discrète.

Le déficit thyroïdienne participe au **retard de croissance** observé dans l'IAH.

# Insuffisance gonadotrope

**Chez l'adulte**, les signes d'insuffisance gonadotrope sont les plus **constants et les plus précoces**.

**Chez l'homme**, ils incluent essentiellement une inappétence sexuelle et consécutivement un déficit érectile. Seul un déficit prolongé est responsable d'une diminution de la masse musculaire, d'un accroissement de l'adiposité et d'une diminution de la minéralisation osseuse. La régression des caractères sexuels secondaires et l'atrophie testiculaire sont des signes tardifs et rares de l'IAH acquise.

**Chez la femme en période d'activité génitale**, la symptomatologie est dominée par l'aménorrhée secondaire sans bouffée de chaleur. Elle s'accompagne d'une frigidité, d'une dépilation axilopubienne et d'une atrophie vulvovaginale.

**Chez l'enfant**, l'évaluation de la fonction gonadotrope est non informative **avant** la puberté.

En revanche, une fois l'âge pubertaire atteint, le déficit en gonadotrophines est responsable **d'un impubérisme avec absence** de développement des organes génitaux externes et d'apparition des caractères sexuels secondaires.

# Insuffisance somatotrope

➤ **Chez l'adulte:** l'insuffisance somatotrope **isolée** était classiquement considérée comme **asymptomatique**.

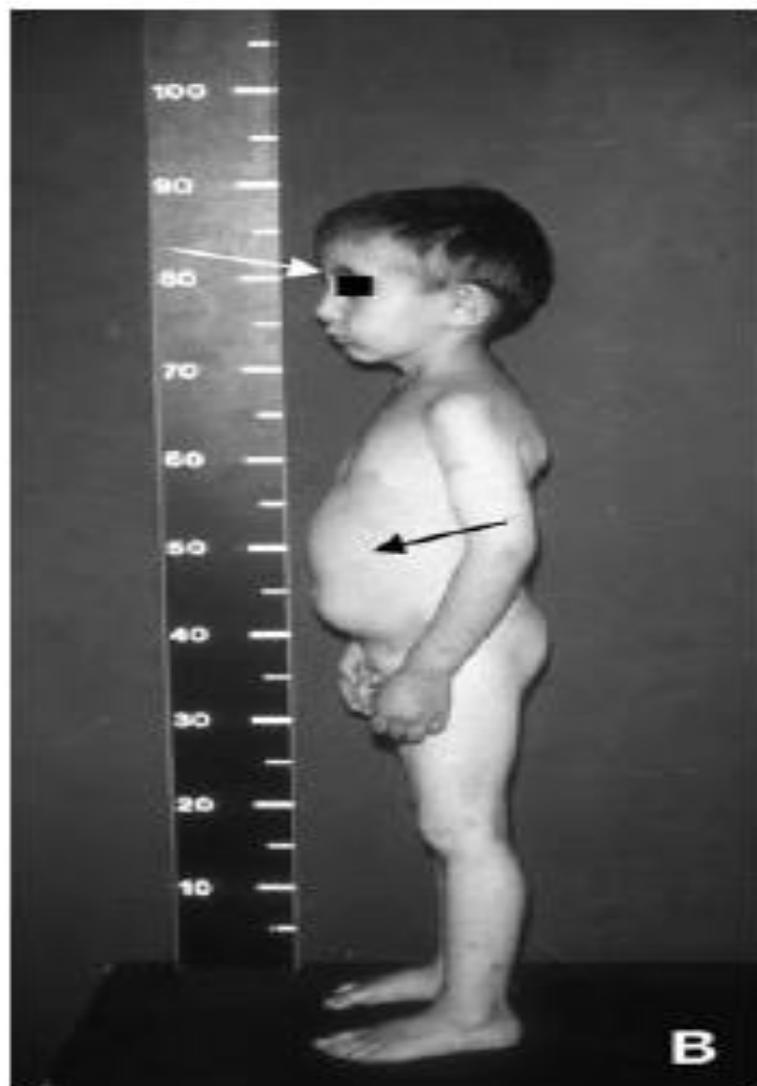
Il semble en fait que le déficit somatotrope de l'adulte participe à l'asthénie physique et psychique et favorise des modifications de la composition corporelle :

augmentation de l'adiposité, réduction de la masse musculaire et de la densité minérale osseuse.

➤ **Chez l'enfant:** le tableau clinique est celui d'un nanisme harmonieux avec acromicrie. On y retrouve une gracilité musculaire et un certain degré d'adiposité abdominale.

**Le développement intellectuel est normal.** La maturation osseuse est retardée, l'âge osseux, en rapport avec l'âge statural, est inférieur à l'âge chronologique.

Même si le déficit en GH est congénital, **la taille à la naissance est normale**, le retard de croissance n'apparaissant en règle qu'à partir de la **deuxième année** de la vie et s'accroissant progressivement.



**Figure 3.** Nanisme par déficit somatotrope.

Outre la petite taille, noter le micropénis, l'adiposité abdominale, l'ensellure nasale et l'acromicrie, symptômes caractéristiques du déficit en hormone de croissance de l'enfant.

# Déficit lactotrope

Le déficit en PRL est **très rare**, apanage de la destruction **complète** de l'hypophyse. Il n'a pas de traduction clinique, hormis dans le syndrome de Sheehan où l'on constate une absence de montée laiteuse.

**DIAGNOSTIC  
BIOLOGIQUE**

# 1/Insuffisance corticotrope

- ❖ Elle peut se manifester par **une hyponatrémie de dilution**, surtout en cas de décompensation aiguë. La carence en cortisol est en effet responsable d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, inductrice d'une rétention hydrique.
- ❖ **La kaliémie** reste normale en raison de l'intégrité du système rénine–angiotensine–aldostérone.
- ❖ La tendance **à l'hypoglycémie** est liée au défaut de néoglucogenèse hépatique privée des effets stimulants du cortisol et de la GH.

- ❖ **Le diagnostic positif** de l'insuffisance corticotrope repose principalement sur la mesure du taux de **cortisol plasmatique à 8 h du matin.**
- ❖ Les résultats peuvent néanmoins être d'interprétation délicate chez les patients qui ont une modification du taux plasmatique de la cortisol-binding globulin (CBG, protéine transporteuse du cortisol) ou de l'albumine.
- ❖ Ceci peut notamment s'observer au cours **des cirrhoses**, du **syndrome néphrotique** ou de **la prise orale d'estrogènes** (contraception).
- ❖ Dans ces situations, la mesure du cortisol salivaire (reflet direct de la forme libre du stéroïde) est d'intérêt.

Les valeurs de référence de **la cortisolémie matinale** se situent entre **275 et 555 nmol/l (10–20 ug/dl)**.

Un taux de cortisol plasmatique **inférieur à 80 nmol/l** (< 30 ng/ml) ou de cortisol salivaire inférieur à **5 nmol/l** (1,8 ng/ml), **sans élévation de l'ACTH plasmatique**, est très évocateur d'une insuffisance surrénalienne secondaire.

**La réalisation d'un test de stimulation est néanmoins le plus souvent nécessaire pour documenter la réserve surrénalienne.**

## Test au Synacthène® standard

Consiste en l'administration intraveineuse de **250 ug de B1-24 ACTH** et la mesure de la cortisolémie de base puis **30** et **60** minutes après l'injection.

**Un pic** de cortisol **supérieur 600** nmol/l (18 à 20 ug/dl) est normal et ceci quelle que soit l'heure de la réalisation du test .

**Chez l'insuffisant corticotrope, la réponse est très inférieure à ce seuil quelle que soit la dose de B1-24 ACTH utilisée.**

➤ **D'autres tests, explorant l'ensemble de l'axe hypothalamohypophyso-surrénalien peuvent être utilisés si nécessaire :**

**le test à la métopirone**

**le test d'hypoglycémie induite par l'insuline**

**le test à la *corticotropin-releasing hormone (CRH)*.**

- ❑ **Test d'hypoglycémie insulinique** (prélèvements veineux pour dosages de l'ACTH, du cortisol et du glucose avant, puis 15, 30, 45, 60 et 90 minutes après l'injection intraveineuse de **0,1 à 0,15 UI/kg d'insuline**) représente un stress suffisant pour stimuler la sécrétion d'ACTH et consécutivement celle de cortisol.
- ❖ La pose d'une voie d'abord controlatérale permet d'éviter une hypoglycémie sévère. Ce test n'est interprétable que dans la mesure où la glycémie chute de façon significative ( $< 2,2$  mmol/l).
- ❖ Le pic sécrétoire de cortisol survient habituellement entre la trentième et la soixantième minute suivant l'injection d'insuline et dépasse normalement 550 nmol/l ou 20 ug/dl.

❖ Le pic d ACTH obtenu est contemporain à celui du cortisol et dépasse normalement 150 pg/ml ou 33 ng/dl.

**Une réponse inférieure est le reflet d'un déficit corticotrope ou d'une inertie hypophysaire secondaire à un défaut de sécrétion de CRH endogène.**

❖ Ce test permet d'explorer simultanément la fonction somatotrope.

Il est cependant parfois mal toléré et doit être évité chez les patients ayant une:

→ hypocortisolémie basale

→ pathologie cardiovasculaire/cérébrovasculaire ischémique

→ épilepsie

## 2/Insuffisance thyroïdienne

- ❖ La concentration de T4 libre circulante est diminuée, sans élévation de celle de la TSH plasmatique, dont la sécrétion est donc inadaptée
- ❖ La T3L est souvent normale en raison d'une majoration de l'activité de la désiodase de type, sa mesure n'est donc pas utile pour le diagnostic de déficit thyroïdienne

□ **Le test de stimulation par la TRH** reste cependant utile pour **dépister les formes partielles ou latentes**, et pour préciser **le mécanisme** primitivement hypothalamique ou hypophysaire de l'inertie thyroïdienne

➤ Après mise en place d'un cathéter veineux, des prélèvements sanguins sont réalisés pour détermination des taux plasmatiques de TSH avant, puis 15, 30 et 60 minutes après injection intraveineuse de **200 ug de TRH**. Chez les sujets normaux, la TSH s'élève rapidement, atteignant un maximum à 15 minutes.

➤ La réponse de la TSH est **diminuée ou plus rarement absente** en cas d'atteinte hypophysaire. **Une réponse ample et prolongée**, et parfois **retardée**, suggère l'existence d'une lésion hypothalamique.

### 3/Insuffisance gonadotrope

- Chez l'homme, le diagnostic repose sur la mesure de la testostérone et des gonadotrophines plasmatiques. Le déficit gonadotrope sera confirmé par l'association d'un abaissement de la testostéronémie sans élévation des taux de LH et plus particulièrement de FSH.
- Chez la femme, les concentrations d'estradiol plasmatique sont normales ou basses (à des taux similaires à la phase folliculaire), sans élévation de celles des gonadotrophines. Après la ménopause, le diagnostic peut être aisément établi sur la mesure des taux de FSH et de LH qui sont inférieurs aux valeurs physiologiquement élevées à cette période de la vie.

➤ Dans les deux sexes, **une hyperprolactinémie** peut être à l'origine d'une insuffisance gonadotrope fonctionnelle. Il est donc nécessaire de la rechercher et de la corriger si elle est présente avant d'affirmer l'existence d'un déficit gonadotrope par processus lésionnel.

## 4/Insuffisance somatotrope

La seule détermination du taux plasmatique de base de **GH** ne permet pas d'établir le diagnostic d'insuffisance somatotrope.

Une diminution de la concentration plasmatique d'*insulin-like growth factor (IGF-1)* est un bon élément d'orientation à condition de le rapporter à la normale pour l'âge, mais ne peut pas suffire au diagnostic de déficit en GH

**Le recours à des explorations dynamiques complémentaires s'avère donc le plus souvent nécessaire pour affirmer le déficit.**

**Le diagnostic d'insuffisance somatotrope repose sur l'absence de réponse à deux épreuves différentes de stimulation.**

## □ Test d'hypoglycémie insulinique :

Le pic sécrétoire de GH survient habituellement entre la trentième et la soixantième minute suivant l'injection d'insuline.

Une réponse normale est supérieure à **10 ng/ml chez l'enfant**, à **4 ng/ml chez l'adulte**.

**Un test combinant arginine et L-dopa ou un test de stimulation par glucagon représentent des alternatives aux autres épreuves dynamiques .**

## 5/Insuffisance lactotrope

- ❖ **Le test à la TRH** peut être utilisé pour évaluer les réserves prolactiniques hypophysaires. Ce test n'a en revanche aucun intérêt pour préciser le mécanisme d'une insuffisance lactotrope dont l'origine est obligatoirement pituitaire quelle qu'en soit la cause .
- ❖ **La PRL est en effet la seule hormone hypophysaire sous contrôle hypothalamique inhibiteur prédominant.**
- ❖ Toute atteinte hypothalamique entraîne une élévation de la prolactinémie basale qui contraste avec la réduction des concentrations plasmatiques des autres stimulines hypophysaires.
- ❖ En conséquence, la prolactinémie de base peut constituer à elle seule un élément d'orientation important dans l'étude du mécanisme d'un hypopituitarisme.

**DIAGNOSTIC  
ETIOLOGIQUE**

- I. Atteintes hypothalamiques**
- II. Atteintes hypophysaires**
- III. Atteinte suprahypothalamiques**
- IV. Hypopituitarismes idiopathiques**

# **I. Atteintes hypothalamiques**

- 1. Causes tumorales**
- 2. Causes infiltratives**
- 3. Causes iatrogènes**
- 4. Causes traumatiques**
- 5. Causes infectieuses**
- 6. Causes fonctionnelles**

# 1-causes tumorales:

- ❖ **Le craniopharyngiome** est la principale cause tumorale d'IAH chez l'enfant. Il n'est cependant parfois diagnostiqué qu'à l'âge adulte
- ❖ C est une tumeur épithéliale **bénigne**, développée aux dépens des reliquats embryonnaires de la poche de Rathke, **altère à la fois la fonctionnalité des noyaux hypothalamiques sécréteurs d'hormone antidiurétique et exerce une compression directe sur le tissu antéhypophysaire**
- ❖ **Clinique:** Troubles visuels, troubles neurologiques, déficit endocriniens, diabète insipide hyperprolactinémie.

- ❖ **IRM**: aspect caractéristique. La tumeur est très envahissante et comporte des parties charnues (souvent endo- et suprasellaires) et des zones kystiques. Les calcifications, présentes dans la moitié des cas et localisées le plus souvent en suprasellaire, sont mieux visualisées sur le scanner
- ❖ **L'exérèse** du craniopharyngiome par voie trans-sphénoïdale est difficile et souvent incomplète.
- ❖ **Une radiothérapie** complémentaire ou **une réintervention** par voie transfrontale peuvent s'avérer nécessaires pour limiter le risque élevé de récurrence locale
- ❖ Un panhypopituitarisme postopératoire est très fréquent

❖ **Les méningiomes** supra- ou parasellaires sont principalement révélés par un syndrome tumoral et parfois par une IAH associée à une hyperprolactinémie, syndrome endocrinien composite lié à la compression de la tige pituitaire.

❖ Les autres tumeurs responsables d'IAH par atteinte hypothalamique

sont **rares**. Il s'agit de:

→ **gliomes du chiasma ou des nerfs optiques, dysgerminomes, chordomes, neurinomes du sinus caverneux, kystes dermoïdes, anévrismes carotidiens pseudotumoraux, de métastases localisées dans la région du troisième ventricule** (notamment cancer pulmonaire et du sein).

❖ Ce sont le plus fréquemment les signes tumoraux qui révèlent la lésion.

## 2- causes infiltratives:

- ❖ Il s'agit des **granulomatoses diffuses** (sarcoïdose et histiocytose X) ayant une localisation hypothalamique.
- ❖ L'installation de l'IAH est le plus souvent **lente** et **insidieuse**, mais peut parfois être **brutale** lorsqu'elle s'accompagne d'un diabète insipide.
- ❖ **L'IRM** montre un **épaississement de la tige pituitaire**, qui se rehausse après injection de produit de contraste, et avec disparition de l'hypersignal spontané de la posthypophyse en séquence T1.

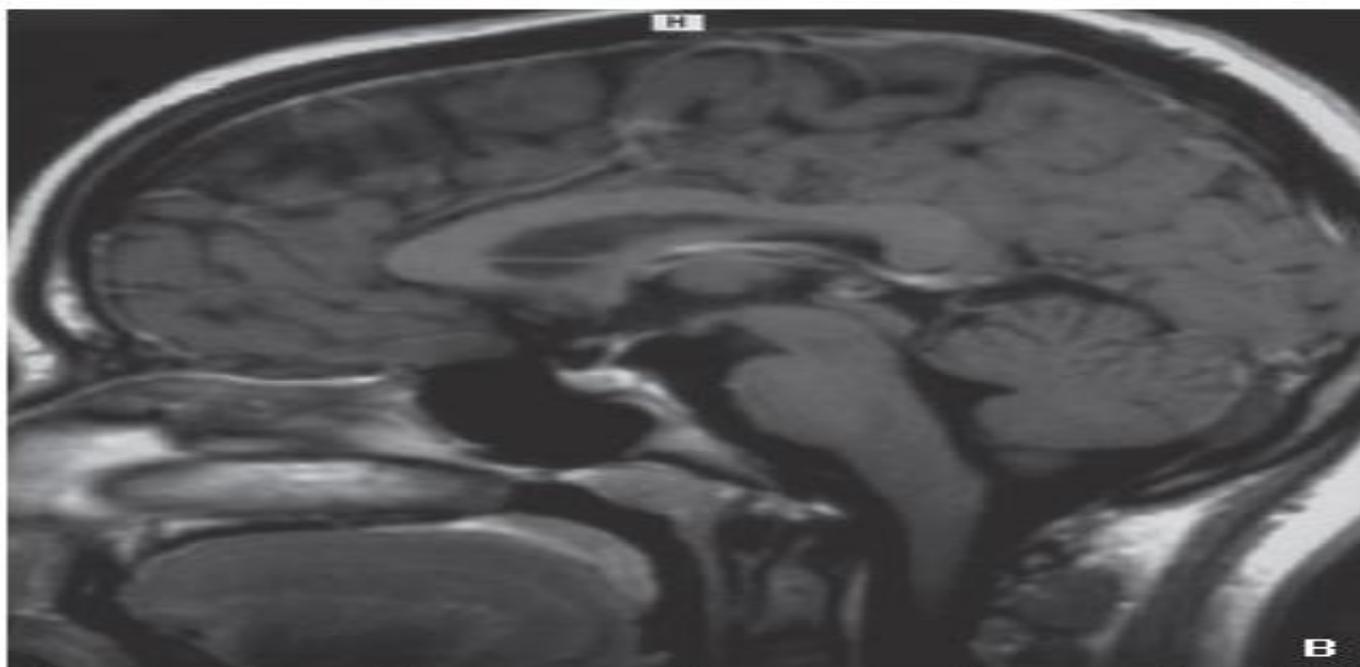
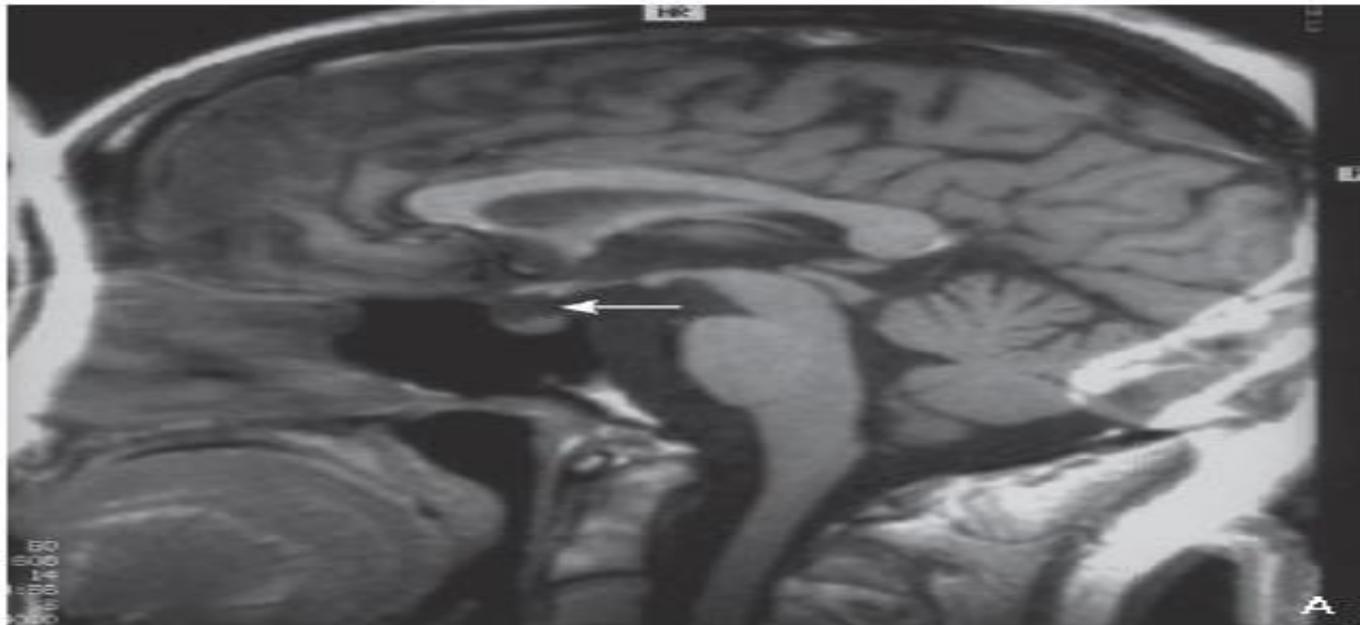
- **La sarcoïdose:** se manifeste classiquement par un diabète insipide, fréquemment associé à des déficits hypophysaires variés. Le développement exceptionnel d'un granulome sarcoïdosique intrasellaire peut conduire au même tableau clinique qu'un adénome hypophysaire, associant IAH et troubles du champ visuel.
- **L'histiocytose X:** est souvent responsable d'un diabète insipide qui peut précéder de quelques années un ou plusieurs déficits antéhypophysaires (principalement somatotrope).

### 3-causes iatrogènes:

- ❖ **Les interventions neurochirurgicales** effectuées dans la région du troisième ventricule et **la radiothérapie** conventionnelle des tumeurs du système nerveux central ou de carcinomes ORL peuvent être responsables d'un déficit fonctionnel **irréversible** de l'hypothalamus endocrine
- ❖ **L'insuffisance somatotrope** est l'altération la **plus précoce** et la **plus fréquente**.

#### **4. Causes traumatiques:**

- ❖ Lors d'une chirurgie ou d'un accident de la voie publique, la section de la tige pituitaire peut être responsable d'une IAH par rupture des liens fonctionnels entre hypothalamus et antéhypophyse avec fréquente association à un diabète insipide.
- ❖ Les traumatismes crâniens sévères peuvent également induire une IAH par atteinte de l'hypothalamus, de la tige pituitaire ou de l'hypophyse.



**Figure 6.** Aspect à l'examen par résonance magnétique nucléaire (IRM) d'une rupture post-traumatique de la tige pituitaire (A) (flèche). Le résultat d'une IRM hypophysaire normale (B) est présenté pour comparaison.

## 5. Causes infectieuses:

- ❖ Les plus fréquentes sont **les encéphalites virales** (notamment l'encéphalite herpétique).
- ❖ **La tuberculose, la syphilis et les mycoses** sont **exceptionnelles** en dehors du sida.

## 6. Causes fonctionnelles:

❖ Les IAH peuvent être **consécutives au blocage prolongé des sécrétions hypothalamiques freinées par une influence supraphysiologique de certaines hormones périphériques.**

S'inscrivent dans ce cadre:

- les insuffisances thyroïdiques** persistant après correction d'une hyperthyroïdie,
- les inerties corticotropes** observées après traitement des syndromes de Cushing
- ou **les insuffisances gonadotropes** survenant après réduction d'une hypersécrétion de stéroïdes sexuels quelle qu'en soit la cause.

## 7. Causes génétiques:

- **Syndrome de Kalmann**
- **Mutations du gène de la proopiomélanocortine (POMC)** altérant la maturation du peptide. Obésité et déficit en ACTH caractérisent cette rare anomalie autosomique récessive.
- **Mutation inactivatrice de la proconvertase de type I (PC1)**, enzyme nécessaire à la maturation de la POMC, s'avère responsable d'une obésité majeure, d'un déficit partiel en ACTH et d'hypoglycémie fonctionnelle par accumulation de pro-insuline.

## **II. Atteintes hypophysaires**

- 1. Causes tumorales**
- 2. Causes vasculaires**
- 3. Causes infiltratives**
- 4. Causes iatrogènes**
- 5. Causes traumatiques**
- 5. Causes infectieuses**
- 6. Causes génétiques**
- 7. Autres causes**

## 1. Causes tumorales:

❖ Les lésions tumorales responsables d'une atteinte directe de l'antéhypophyse arrivent au premier rang des étiologies des IAH. Elles représentent en effet 90 % du total.

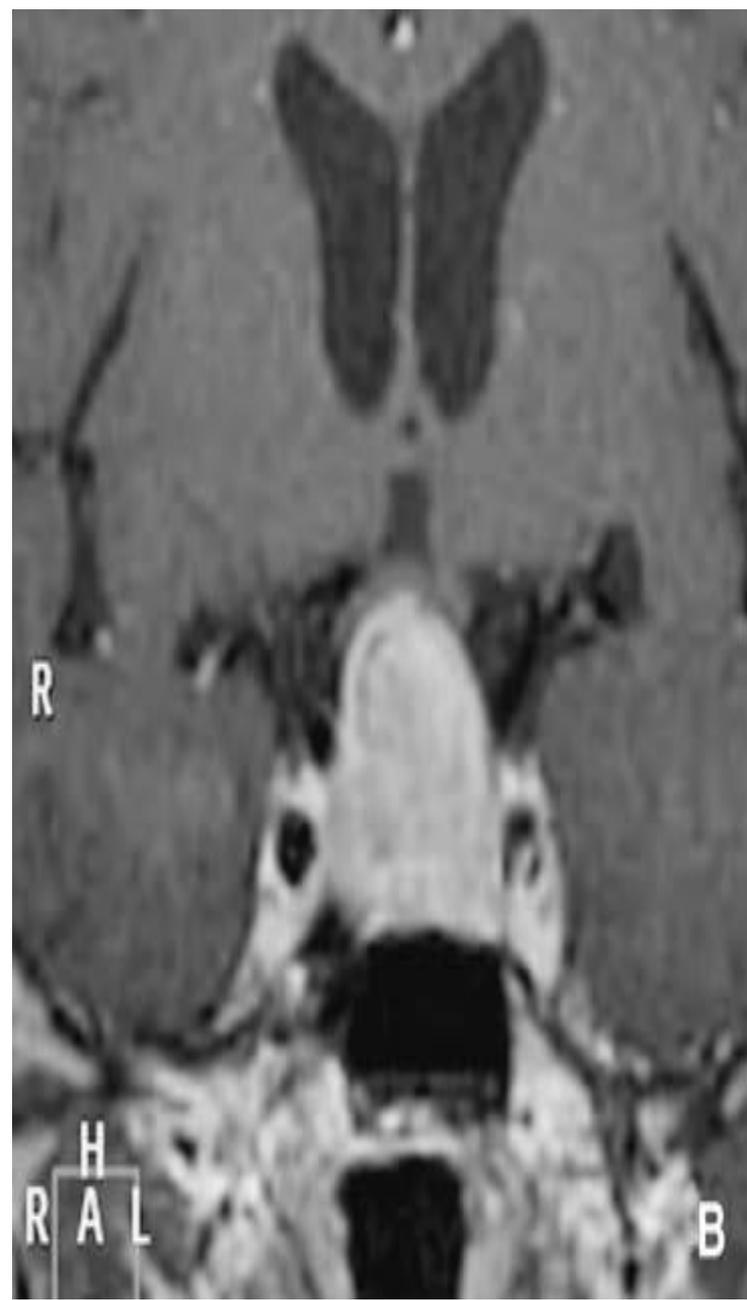
Les processus tissulaires expansifs intrasellaires peuvent entraîner une IAH globale ou partielle:

- En **comprimant** l'hypophyse saine,
- En **interrompant** les connexions hypothalamohypophysaires
- Ou en **perturbant** la physiologie du tissu antéhypophysaire sain par leur propre sécrétion.

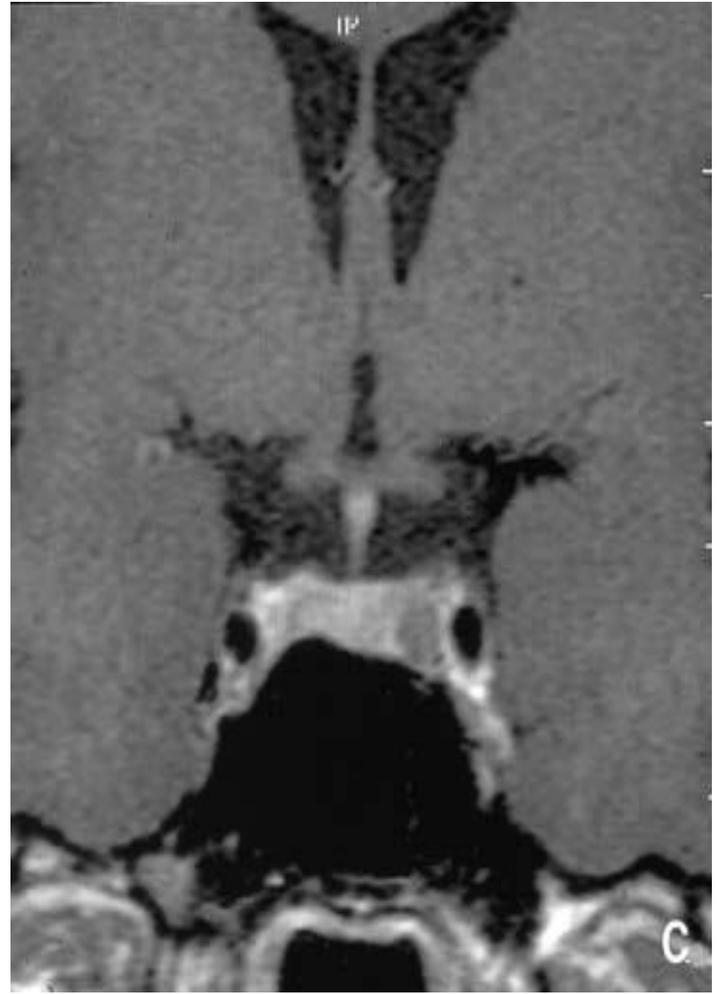
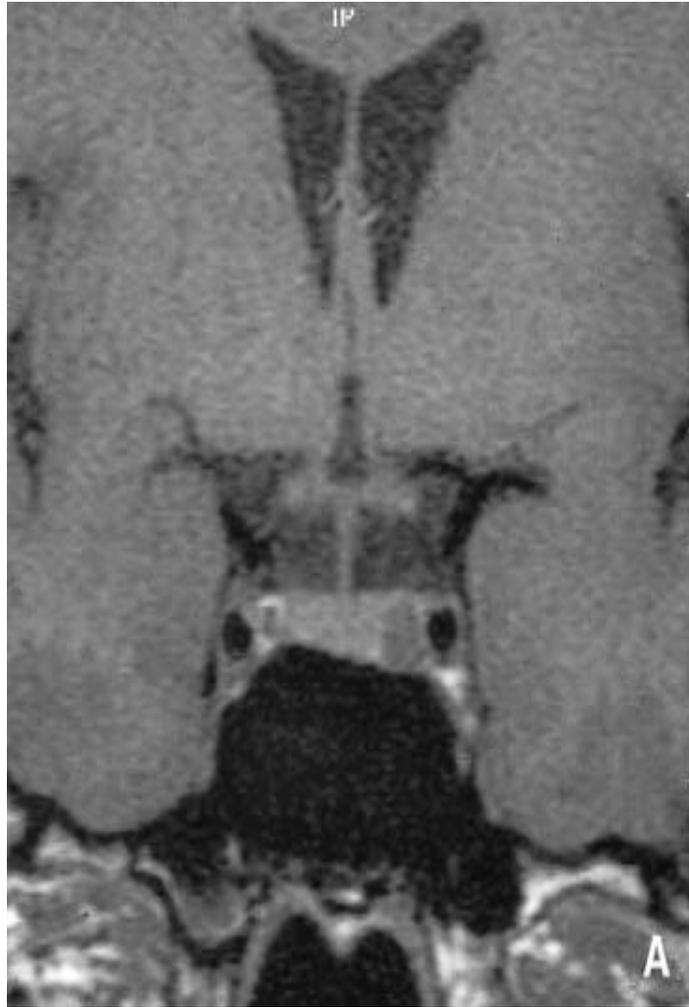
❖ On distingue classiquement deux types de tumeurs hypophysaires:

- **les 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,
- **les tumeurs sécrétantes** qui sont révélées habituellement par la symptomatologie clinique caractéristique **liée à l'excès de production** d'une des hormones hypophysaire.

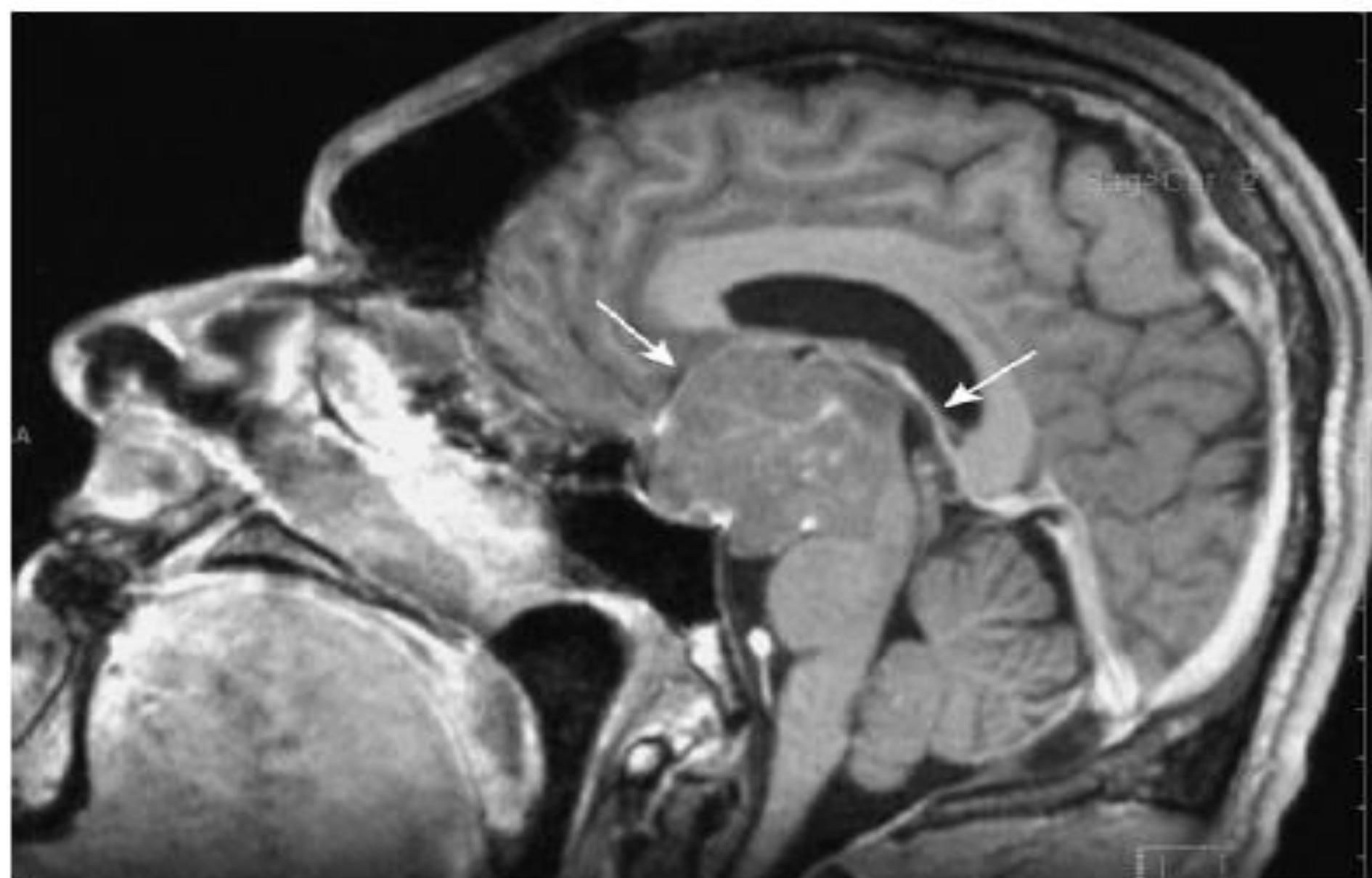
- ❖ Tous les adénomes sécrétants sont susceptibles d'entraîner une IAH d'installation progressive.
- ❖ L'IAH est plus **sévère** et plus **fréquente** en cas d'adénome non sécrétant, compte tenu du délai habituellement plus prolongé d'évolution avant que le diagnostic ne soit établi
- ❖ Les macroadénomes hypophysaires sont plus fréquemment responsables d'IAH que les microadénomes.



- ❖ Les microadénomes hypophysaires responsables de déficits hypophysaires sont les prolactinomes et les adénomes corticotropes.
- L'hyperprolactinémie ralentit la fréquence des pulses sécrétoires de **GnRH** au niveau **hypothalamique**. Les sécrétions de LH et de FSH sont consécutivement **freinées**, avec comme résultante une insuffisance gonadotrope.
- L'hypercortisolisme secondaire à un excès de sécrétion d'ACTH par un adénome hypophysaire corticotrope peut également être responsable d'une **inertie fonctionnelle des axes gonadotrope, thyroïdienne et somatotrope**.



- **De rares cas de cancers primitifs de l'hypophyse** ont été décrits. L'évolution est **très rapide** et **locale**, source de compression chiasmatique précoce.
- **Les métastases hypophysaires** de **cancers mammaires** ou **bronchopulmonaires** sont rarement responsables d'IAH .  
Il ne paraît donc pas nécessaire de systématiquement évaluer la fonction hypophysaire de ces patients au moment de la découverte de la métastase hypophysaire dans le bilan d'extension de la lésion primitive.
- **Diverses formations tumorales de la base du crâne** (méningiome, gliome, germinome, hamartome, etc.) peuvent entraîner un hypopituitarisme par compression du tissu hypophysaire. Leur retentissement hypothalamique est cependant prédominant.



**Figure 8.** Aspect à l'examen par résonance magnétique nucléaire (IRM) d'un carcinome hypophysaire responsable d'un hypopituitarisme et d'une compression des structures anatomiques voisines (chiasma, hypothalamus, tronc cérébral) (flèches).

## 2. Causes vasculaires:

### ❖ **La nécrose antéhypophysaire du post-partum**

(**syndrome de Sheehan**), secondaire à un bas débit sanguin pituitaire, a longtemps été l'une des principales étiologies d'IAH. Elle ne représente actuellement que 0,5 % des causes d'IAH.

Elle **apparaît** classiquement dans les suites d'un hémorragie de la délivrance avec collapsus cardiovasculaire.

❖ Ce phénomène ischémique s'explique par **l'hyperplasie et l'hypervascularisation de l'hypophyse antérieure au cours de la grossesse**, et a fortiori lors de grossesses multiples. La révision utérine systématique a permis d'en diminuer fortement l'incidence .

❖ **Le diagnostic d'IAH** peut être rapidement évoqué **devant l'absence de montée laiteuse et de retour de couches.** Cependant, le caractère souvent dissocié de l'IAH, la discrétion des signes cliniques et la rareté du diabète insipide risquent de faire méconnaître le diagnostic pendant plusieurs mois ou plusieurs années.

❖ On a pu observer encore plus **rarement** des nécroses ischémiques pituitaires au cours d'hémorragies extragénitales massives avec collapsus (telles les hémorragies digestives chez le cirrhotique), d'anévrisme de la carotide interne, ou d'intervention endovasculaire coronarienne.

❖ **La nécrose hémorragique brutale d'un adénome hypophysaire** (sécrétant ou non), ou **apoplexie hypophysaire**, peut entraîner une IAH aiguë accompagnée d'une symptomatologie bruyante qui associe la survenue soudaine de :

- **céphalées sévères, rétro-orbitaires ou diffuses**
- **altérations du champ visuel, une diplopie par compression des nerfs oculomoteurs**
- **et parfois des troubles de conscience et un syndrome méningé .**

## Signes cliniques et biologiques de l'apoplexie hypophysaire<sup>a</sup>.

### Signes cliniques

Céphalées brutales et intenses (90%)  
Troubles de conscience (10–30%)  
Altération du champ visuel (60–70%)  
Baisse de l'acuité visuelle (60%)  
Paralyse oculomotrice (30–70%)  
Nausées ou vomissements  
Photophobie  
Raideur méningée  
Fièvre

### Signes biologiques

Hyponatrémie  
Déficit ACTH (95%), TSH (75%), FSH-LH (95%)  
Hyperprolactinémie modérée (25%)

- ❖ **L'aspect radiologique** est caractéristique, que ce soit sur la tomодensitométrie (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 intratumorale**.
- ❖ **Le traitement** comporte en urgence la substitution en hydrocortisone à la dose de 200 mg/j.  
**Une prise en charge neurochirurgicale** de « décompression » doit être rapidement effectuée si sont brutalement apparus une baisse de l'acuité visuelle, une cécité, une altération du champ visuel ou des troubles de la conscience .



### 3. Causes infiltratives:

- ❖ **L'hypophysite auto-immune** correspond à une infiltration lymphoplasmocytaire de l'hypophyse. Elle touche principalement la femme jeune en fin de grossesse ou durant le post-partum. C'est l'absence de choc hémorragique au moment de l'accouchement qui fait le diagnostic différentiel avec le syndrome de Sheehan.

- **Le tableau clinique** associe une **IAH souvent** dissociée (les atteintes corticotrope puis thyroïdienne et gonadotrope sont les plus fréquentes), **des troubles du champ visuel et des céphalées**.
- **L'hyperprolactinémie** est fréquente. **Un diabète insipide** est parfois présent mais peut être masqué initialement par l'insuffisance corticotrope non encore substituée.
- D'autres pathologies autoimmunes spécifiques d'organe, en particulier des thyroïdites, peuvent y être associées.

➤ **L'IRM de la région hypophysaire** retrouve une lésion tissulaire intrasellaire, simulant un processus adénomateux. Elle refoule le chiasma, apparaît très hyperintense après injection de produit de contraste et s'associe à un épaississement de la tige pituitaire.

À la phase évoluée de la maladie, la selle turcique peut apparaître partiellement ou totalement vide

➤ **Le diagnostic de certitude d'hypophysite est histologique**, cependant les méthodes de titrage des auto-anticorps antéhypophysaires sont peu sensibles et peu utilisées en pratique.



A



B

- ❖ **L'hémochromatose primitive**, par surcharge en fer du tissu antéhypophysaire, entraîne classiquement un hypogonadisme hypogonadotrope le plus souvent isolé.
- ❖ **La maladie de Wegener** est une vascularite granulomateuse nécrosante qui touche principalement l'arbre respiratoire et les reins. Elle peut présenter une localisation hypophysaire induisant une IAH, un diabète insipide et une hyperprolactinémie de déconnexion. Ces lésions sont souvent réversibles avec le traitement.

## 4. Causes traumatiques:

- ❖ **La prévalence** de l'IAH post-traumatique est actuellement estimée à **10 à 60 %** des patients victimes d'un traumatisme crânien sévère (score de Glasgow  $\leq 8$ ) ou modéré (score de Glasgow entre 9 et 12). Il s'agit surtout **d'hommes jeunes** (11 à 29 ans), victimes d'un accident de la voie publique le plus souvent compliqué d'un coma ou d'une perte de connaissance.
- ❖ L'IAH est attribuée à la lésion des fragiles et peu nombreux longs vaisseaux portes qui irriguent l'hypophyse.

## 5. Causes iatrogènes:

- ❖ **L'exérèse chirurgicale d'un adénome hypophysaire** peut aussi être responsable d'une IAH et exceptionnellement d'un diabète insipide permanent. Ce risque a considérablement diminué depuis l'utilisation quasi exclusive de la voie trans-sphénoïdale et la réalisation d'exérèses plus sélectives.
- ❖ Une surveillance hormonale reste toutefois indispensable trois mois après une intervention chirurgicale.
- ❖ **La radiothérapie hypophysaire conventionnelle.**

## 6. Causes infectieuses:

- ❖ **Les abcès hypophysaires** sont rares, une douzaine de cas ont été rapportés dans la littérature.
- ❖ **L'infection par VIH** peut également engendrer une IAH.  
Au début de l'épidémie du syndrome d'immunodéficience acquise, les manifestations pituitaires étaient majoritairement une **conséquence** des infections opportunistes (cytomégalovirus, *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*) ou des tumeurs malignes associées.

- Actuellement, l'utilisation des traitements antirétroviraux a fortement **diminué** l'incidence de l'infiltration hypophysaire d'origine tumorale ou infectieuse, mais parfois au prix d'une iatrogénie non négligeable.
- **Des nécroses antéhypophysaires**, probablement liées à un effet direct du virus, ont été observées chez **10 %** des patients infectés par le VIH .
- ❖ **La tuberculose, la syphilis et les infections mycosiques** sont à l'heure actuelle exceptionnelle

## 7. Causes génétiques:

- ❖ Le panhypopituitarisme congénital est une affection **rare**, d'incidence égale à 1/100 000 naissances.
- ❖ Le diagnostic est souvent évoqué devant des accès hypoglycémiques survenant chez l'enfant et révélant des déficits antéhypophysaires multiples.
- ❖ L'atteinte endocrinienne peut être associée à des anomalies neuro-ophtalmologiques.
- ❖ L'IAH semble secondaire à une dysgénésie de l'antéhypophyse et/ou de la tige pituitaire bien visibles sur l'IRM encéphalique.

**TABLEAU 1.**

Déficits hypophysaires (+) observés au cours des anomalies génétiques responsables d'atteintes isolées ou composites des sécrétions antéhypophysaires. Sont mentionnés les gènes mutés, leur localisation chromosomique et la nature des protéines codées par ces différents gènes.

Gène	ACTH	TSH	LH	FSH	GH	PRL	Chromosome	Molécule codée
Pax2/RIEG	+	+	+	+	+	+	4q25-q27	Facteur de transcription
Hesx1/HESX	+	+	+	+	+	+	3p21	Facteur de transcription
LHX3		+	+	+	+	+	9q34	Facteur de transcription
LHX4	+	+	+	+	+	+	1q25	Facteur de transcription
Prop-1		+				+	5q35	Facteur de transcription
Pit-1		+				+	3p11	Facteur de transcription
Tpit	+						1q23	Facteur de transcription
PC1	+		+	+			5q15-q21	Convertase
DAX1			+	+			Xp21	Récepteur nucléaire
Kall			+	+			Xp22	Facteur de migration
FGFR1			+	+			8p11-p12	Récepteur membranaire
GHR54			+	+			19p13	Récepteur membranaire
GnRH-R			+	+			4q21	Récepteur membranaire
Leptine			+	+			7q31	Hormone
Leptine R			+	+			1p31	Récepteur membranaire
Prader-Willi			+	+			15q11	Ligase de l'ubiquitine ?
Bardet-Biedl			+	+			3p12	ADD-riboylation factor
LH- $\beta$			+				19q13	Hormone
TSH- $\beta$		+					1p22	Hormone
TRH-R		+					8q23	Récepteur membranaire
GHRH-R					+		7p15	Récepteur membranaire
GH1					+		17q22-q24	Hormone

## 8. Autres causes:

- ❖ **Une selle turcique vide** est définie comme une hernie de la citerne chiasmatisque à travers le diaphragme sellaire, réalisant ainsi une arachnoïdocèle, c'est-à-dire la présence de liquide céphalorachidien (LCR) dans la cavité sellaire .
- L'hypophyse est généralement plaquée en bas et en arrière contre le plancher sellaire et devient à peine visible.
- Le diagnostic se fait sur l'imagerie.
- On doit alors rechercher une étiologie avant de retenir le diagnostic de STV idiopathique ou primaire.

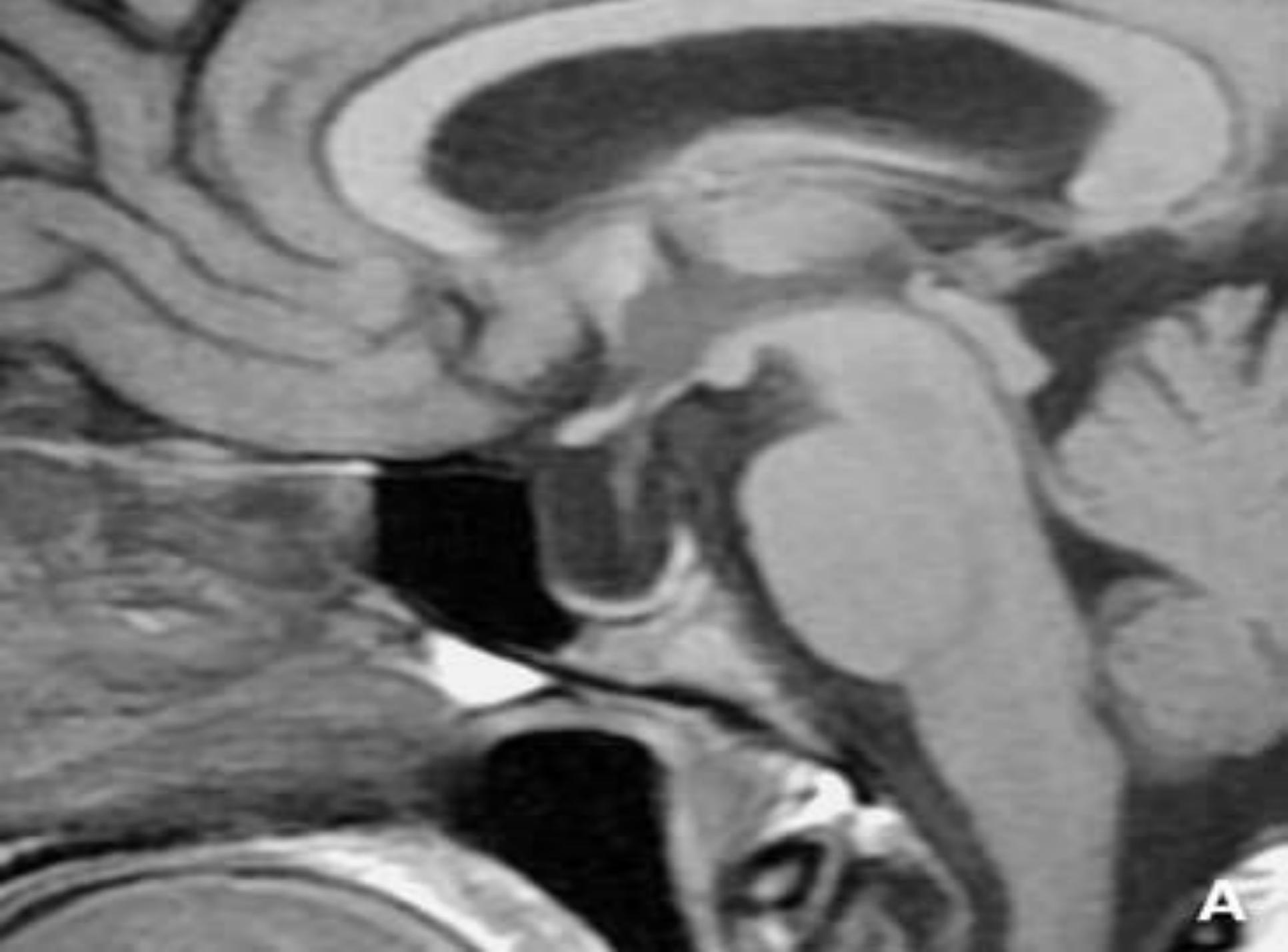
**Les selles turciques vides primitives** se compliquent non exceptionnellement d'IAH. Son apparition constitue pour certains l'une des rares indications à la cure chirurgicale de l'arachnoïdocèle.

### **Les selles turciques vides secondaires**

s'accompagnent beaucoup plus fréquemment d'une IAH liée à l'adénome hypophysaire lui-même, à son traitement ou à sa nécrose

- **La découverte** : fortuite+++
- **Terrain** : femme ménopausée et multipare.
- **Clinique** : céphalées, obésité, dysfonctionnement endocrinien (hyperprolactinémie, insuffisance antéhypophysaire), rhinorrhée, trouble visuelles.
- **En IRM, le signal purement liquidien** du contenu intrasellaire est bien mis en évidence par l'association des séquences T1 et T2 .

Il est **essentiel d'identifier la tige pituitaire** au sein de la citerne chiasmatisque pour exclure une lésion kystique intrasellaire.



# III. Atteinte suprahypothalamique

❖ Diverses affections **psychiatriques** (dépression, psychose, etc.), les **obésités** importantes, les **dénutritions** et les **affections sévères évolutives** sont susceptibles de perturber le fonctionnement de l'axe gonadotrope par des mécanismes faisant probablement intervenir différents neuropeptides modulateurs des fonctions hypothalamiques. **L'anorexie mentale** peut être classée dans ce cadre.

## IV. Hypopituitarismes idiopathiques

- ❖ Malgré les moyens diagnostiques de plus en plus performants , certaines causes d'IAH demeurent imprécisables. Certaines d'entre elles correspondent probablement à des hypophysites auto-immunes dont le diagnostic reste encore difficile à l'heure actuelle.

## Étiologies des insuffisances hypophysaires en fonction du niveau de atteinte.

Causes	Atteinte hypophysaire	Atteinte hypothalamique	Atteinte suprahypothalamique
Tumorales	Adénomes sécrétants ou non Métastases Craniopharyngiomes Tumeurs parasellaires (ménangiomes, gliomes, etc.)	Craniopharyngiomes Gliomes Pinéalomés ectopiques Astrocytomes Métastases, lymphomes	
Vasculaires	Nécrose ischémique (post-partum, diabète sucré, Horton, diabépancytose, anticorps antiphospholipides) Apoplexie hypophysaire	Diabète sucré	
Infiltratives	Hypophysite lymphocytaire Hémochromatose Sarcoidose, histiocytose X	Sarcoidose Histiocytose X	
Lésions iatrogènes	Chirurgie hypophysaire Radiothérapie (hypophysaire, oto-rhino-laryngologique, etc.)	Neurochirurgie Radiothérapie	
Génétiques	PROP-1, PIT-1, etc. GnRH-R, GHRH-R, TRH-R POMC, PGL, TSH $\beta$ , LH $\beta$ , GH1	Kall POMC, IC1 Leptine-R, FGFRL, GRS4	
Infectieuses	Tuberculose Syphilis Mycoses	Tuberculose, syphilis Mycoses Encéphalites	
Fonctionnelles		Cushing traité Hyperthyroïdie traitée Glucocorticoïdes, stéroïdes sexuels T <sub>4</sub> , T <sub>3</sub> , hyperprolactinémie	Anorexie mentale, jeûne Obésité Stress, psychoses Affections générales
Malformatives	Aplasie ou hypoplasie, ectopie Kystes (dermoïde, de la poche de Rathke, etc.) Arachnoïdocèle	Hydrocéphalie	
Autres	Traumatismes crâniens Selles turques vides Idiopathiques	Traumatismes crâniens	

# **Diagnostic différentiel**

- ❑ **Retard pubertaire:** Il n'est pas synonyme de déficit gonadotrope. Fréquent, le retard pubertaire simple s'inscrit souvent dans un contexte familial.
- ❑ **Retard de croissance:** Il n'est pas synonyme de déficit somatotrope. Il existe en effet de nombreuses autres causes de retard de croissance.
- ❑ **Atteinte de plusieurs glandes endocrines:** Elle n'est pas synonyme d'IAH. Elle peut en effet s'inscrire dans le cadre de polyendocrinopathies auto-immunes.

# Traitement

Le traitement de l'IAH doit avoir trois objectifs principaux :

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

**TRAITEMENT**

# Traitement substitutif

- **Insuffisances antéhypophysaires aiguës**
  - **En dehors de la phase aiguë**

# Insuffisances antéhypophysaires aiguës

**Le traitement doit être instauré en urgence:**

une compensation du déficit hydrominéral et une substitution hormonale

**La compensation  
des pertes  
hydriques**

par administration intraveineuse de soluté salé ou de sérum glucosé supplémenté en chlorure de sodium en cas d'hypoglycémie et/ou d'intolérance alimentaire absolue ;50 % de cet apport étant assuré dans les 3 premières heures.

**La compensation  
du déficit  
corticotrope**

**Chez l'adulte**, la posologie moyenne initiale d'hydrocortisone par voie veineuse est de **200 mg/24 heures**.

**Chez l'enfant** la dose d'hydrocortisone par voie veineuse oscille entre **5 et 15 mg/kg/j** .

**La compensation  
du déficit  
thyroïdote**

**Chez l'adulte**, une dose de charge de lévothyroxine **par voie veineuse de 100 à 500 ug/24 h**; des antécédents coronariens doivent rendre particulièrement prudent, imposant le recours à des posologies beaucoup plus faibles  
**Chez l'enfant**, les doses sont adaptées en fonction de l'âge et du poids.

- Traitement spécifique de l'**affection causale** de la décompensation
- La constatation d'une **hypothermie** implique le recours à des techniques de réchauffement.
- Le maintien ou la restauration de la **liberté des voies** aériennes, au besoin par ventilation assistée, est impératif.

**En dehors de la phase aiguë**

# Déficit corticotrope

**Chez l'adulte** : hydrocortisone par voie orale à une posologie moyenne de **15 à 25 mg/j** répartie en deux prises matin et midi

**Chez l'enfant** : la posologie quotidienne est de **15 à 20 mg/m<sup>2</sup>** de surface corporelle.

La posologie quotidienne doit être la plus faible possible, permettant à la fois d'assurer une bonne qualité de vie au patient et d'éviter les risques de surdosage et ses conséquences délétères osseuses et musculocutanées.

**Contrairement à celle des autres déficits hypophysaires, l'adaptation posologique se base sur la réponse clinique, plus que sur les bilans hormonaux**

# L'éducation du patient est indispensable

- Il doit **savoir adapter sa dose quotidienne** d'hydrocortisone au **stress** (doublement de la posologie en cas de fièvre, grossesse, soins douloureux, explorations invasives).
- Il est nécessaire qu'il **connaisse les signes de décompensation** de la maladie et **évite la prise de laxatifs ou de diurétiques**.
- **Le régime désodé est a priori proscrit.**
- Consécutivement, l'apport alimentaire en chlorure de sodium doit être normal.
- Deux précautions supplémentaires doivent être mises en place :
  - ➔ le port permanent d'une **carte** indiquant le diagnostic et le traitement suivi,
  - ➔ et 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

# Déficit thyroïdienne

**Chez l'adulte** : la prise de lévothyroxine par voie orale à une posologie moyenne **de 100 à 150 ug par jour**.

**Chez l'enfant** : la posologie quotidienne est **de 3 à 9 ug/kg** de lévothyroxine en fonction de l'âge.

la posologie initiale doit être faible et la vitesse d'ascension prudente dans les circonstances suivantes : **patient âgé, existence des antécédents cardiovasculaires, anémie, IAH ancienne**.

Si l'insuffisance thyroïdienne apparaît de **façon aiguë**, comme au décours **d'une apoplexie hypophysaire**, la posologie substitutive peut être **prescrite d'emblée**.

L'objectif du traitement est de rétablir une euthyroïdie clinique et d'obtenir une concentration de **T4 libre dans la moitié supérieure de la fourchette normale sans tenir compte de la TSH** qui n'a, ici, aucune utilité dans l'évaluation du statut thyroïdien.

# Déficit gonadotrope

- ❖ Le traitement substitutif est débuté en général lorsque l'âge osseux est de **11 à 12 ans** chez **la fille**, **13 à 14 ans** chez le **garçon**. Il est parfois retardé, notamment si un traitement par la GH est en cours pour améliorer le pronostic de taille finale.
- ❖ Le traitement par l'administration de gonadotrophines, LH et FSH, n'a d'indication qu'à l'âge adulte, pour obtenir une fertilité.

**Sexe masculin**

**ANDROGÉNOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE**

# MOYENS THERAPEUTIQUES

## Enanthate de Testostérone

(Androtardyl®) : Amp 250 mg/ml

Inj IM : 250 mg/ 3 à 4 Sem

Ils constituent le traitement de choix des hypogonadismes masculins .

Undécanoate de Testostérone

Amp 1000 mg/ 4 ml

Inj IM : 1000 mg / 8-12 sem.

Testostérone Microencapsulée:

Inj SC / 12 sem.

Androgènes Implantables

Implants SC / 6 mois.

Testostérone Patch **Testoderm**® application scrotale et ou extrascrotale **Androderm**

1 patch /j .

Testostérone Gel **Androgel**® Andractim®

1 App / j

Undécanoate de Testostérone (**Andriol**®) :  
**Cp 40 mg**

3 comprimés/j en trois prises, Il est réservé aux patients chez qui la voie intramusculaire est contre-indiquée ou mal tolérée.

---

**Chez le garçon :** Le traitement du déficit gonadotrope se fait par injection intramusculaire d'énanthate de testostérone (**Androtardyl®**), débuté à 50 mg puis augmenté de 50 mg tous les trois mois jusqu'à la dose substitutive de 250 mg toutes les trois à quatre semaines.

**Chez adulte :** Injection en IM Androtardyl® Amp **250 mg/ml toutes 3 à 4** semaines.

**La surveillance repose sur le résultat clinique, le toucher rectal, le dosage de PSA, le taux d'hématocrite, le bilan lipidique et la mesure de la testostérone plasmatique.**

---

# **INDUCTION DE LA SPERMATOGENÈSE**

**Lorsque le déficit gonadotrope est d'origine hypophysaire**

L'injection trihebdomadaire de **150 unités d'hormone folliculostimulante recombinante humaine (rhFSH)** associée à une injection bihebdomadaire de **5000 UI de gonadotrophine chorionique recombinante humaine (rhCG)**.

le traitement est nécessairement prolongé, dépassant parfois un an, en raison du délai nécessaire à l'obtention d'une spermatogenèse adéquate

**Lorsque le déficit gonadotrope est d'origine hypothalamique**

l'administration de **GnRH** selon un mode pulsatile (un bolus toutes les 90 à 120 minutes) à l'aide d'une pompe sous cutanée.

En pratique, la durée du traitement fait préférer les injections de gonadotrophines.

La surveillance du traitement fera appel à la mesure du volume testiculaire, au dosage de la testostérone plasmatique et à la pratique d'un spermogramme tous les 4 mois.

**Sexe féminin**

**ANDROGÉNOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE**

# Différents types d'estrogènes

<b>Estreva Gel</b>	<b>0.5 mg par pression</b>	<b>0.5 à 1.5 mg d'estradiol/j (jusqu'à 3 mg /j si besoin) 21j à 25j par mois.</b>
<b>Oestrodose</b>	0.75 mg par pression	idem
<b>Oestrogel</b>	1.5 mg par réglette	idem
<b>Oestropatch</b>	40 patchs délivrant : 40 ug/24h ,60 ug/24h ou 80 ug/24h .	Coller 1 patch , à renouveler 1 fois par semaine
<b>Oesclim</b>	8 patchs délivrant : (25 - 37.5-50-75-100) ug/24h.	Coller 1 patch , à renouveler 2fois par semaine
<b>Estrofem cp</b>	1 ou 2 mg	1 à 2 mg/j x 21 j par mois
<b>Progynova cp</b>	1 ou 2 mg	idem

## Chez la fille:

Le traitement substitutif est débuté par de faibles doses d'estrogènes (1/10 de la dose adulte) (**0.2 mg/j d'éthinyl-estradiol** ).

Augmentées progressivement (en deux à trois ans) pour se rapprocher le plus possible de la physiologie et éviter une maturation osseuse trop rapide.

Après le pic de croissance pubertaire, lorsque l'âge osseux est de **13 à 13,5** ans, des doses substitutives plus importantes (2 mg/j d'EE) peuvent être utilisées.

**Chez la femme adulte:** Le traitement substitutif doit être prescrit jusqu'à l'âge de la ménopause (s'assurer de l'absence d'antécédents carcinologiques mammaires)

# INDUCTION DE L'OVULATION

**Lorsque le déficit gonadotrope est d'origine hypophysaire**

l'administration de **150** UI d'hormone folliculostimulante recombinante humaine (rhFSH) pendant **3 à 6** jours consécutifs

➤ Lorsque le taux de **17 b-oestradiol et la maturation folliculaire sont suffisants**,  
➤ L'administration quotidienne de **5 000 UI** de gonadotrophine chorionique recombinante humaine pendant **2 à 3 jours** destinée à déclencher l'ovulation.

**Lorsque le déficit gonadotrope est d'origine hypothalamique**

L'injection intraveineuse toutes les 90 minutes d'un bolus de 5 à 20 ug de **GnRH**.

Permet l'obtention d'une ovulation en 2 à 3 semaines.

**La surveillance** repose sur l'évaluation de la qualité de la glaire cervicale, l'échographie ovarienne et la détermination du taux du 17-b oestradiol plasmatique

# Déficit somatotrope

## ➤ Chez l'enfant

Lorsque le déficit somatotrope est d'origine hypophysaire

L'administration **de GH recombinante humaine**.  
La posologie moyenne est de **0,035 à 0.045 mg de GH/kg** de poids corporel par jour en injection sous-cutanée vespérale

Lorsque le déficit somatotrope est d'origine hypothalamique

L'administration pulsatile de **1 à 2 ug/kg de GHRH** toutes les **3 heures** apparaît la modalité d'administration la plus performante  
Elle nécessite cependant le port permanent d'une pompe, ce qui en limite notablement l'utilisation

**La surveillance** de ce traitement nécessairement prolongé sur plusieurs mois ou plusieurs années repose sur le recueil des données cliniques (taille, vitesse de croissance, tolérance) et paracliniques (taux d'IGF-1 plasmatique, âge osseux).

Les résultats permettent d'adapter les posologies qui peuvent, si nécessaire, être plus élevées.

## ➤ **Chez l'adulte:**

- ❖ La substitution du déficit somatotrope de l'adulte, longtemps considérée comme **inutile** ou peu faisable compte tenu des stocks limités de GH, a désormais démontré son intérêt:
  - ➔ Amélioration de l'état asthénique, remodelage de la composition corporelle, accroissement de la densité minérale osseuse et action bénéfique sur la fonction et le risque cardiovasculaire ont été clairement démontrés chez l'adulte déficitaire en GH.
- ❖ Les posologies utilisées sont inférieures à celles de l'enfant, et oscillent **entre 0,15 et 0,3 mg/j** en injection sous-cutanée vespérale.

# Traitement étiologique

- ❖ L'identification et le traitement de la cause de l'IAH peuvent permettre la disparition des déficit hypothalamohypophysaires.
- ❖ C'est le cas d'une apoplexie hypophysaire, d'une tumeur accessible au traitement chirurgical ou stéréotaxique, d'une maladie de système, d'une hémochromatose ou d'une infection
- ❖ De même, le traitement d'une hyperprolactinémie par agoniste dopaminergique rétablit la fonction hypophysaire fonctionnellement déficitaire.

**CONCLUSION**

- La présentation clinique de l'IAH est très variable. Ceci s'explique en particulier par le caractère partiel ou complet du déficit pituitaire.
- Les points clés sont de savoir suspecter l'IAH sur des arguments sémiologiques cliniques et/ou biologiques, de se servir des investigations endocriniennes adéquates pour affirmer l'existence et préciser la cause  
Cette démarche, parfois entreprise dans un contexte d'urgence médicale, va permettre la mise en route d'un traitement à double objectif substitutif en premier lieu et, si possible, étiologique.

**MERCI**