

Insuffisance ante hypophysaire

L'insuffisance antéhypophysaire est définie par un déficit des fonctions hypophysaires antérieures, c'est à dire un déficit de sécrétion des différentes hormones ACTH, TSH, LH, FSH, GH ou prolactine.

L'IA peut être totale ou partielle, associée ou non à un déficit post-hypophysaire, réalisant alors un pan-hypopituitarisme. Habituellement l'axe gonadotrope est touché le premier puis par ordre chronologique, les axes somatotrope, thyroïdienne, corticotrope et enfin la prolactine.

La découverte de l'insuffisance d'un des axes doit faire pratiquer un bilan complet des autres axes. Puis il faut évaluer le niveau du déficit : hypophysaire ou hypothalamique, son étiologie et proposer une substitution hormonale et un traitement étiologique.

I- Signes cliniques

L'insuffisance antéhypophysaire globale :

Le tableau clinique se constitue souvent progressivement. On peut rattacher à chaque déficit certains signes cliniques :

1-Déficit thyroïdienne

On retrouve les signes d'hypothyroïdie à l'exception du myxoœdème. Peuvent être présents : pâleur, apathie, indifférence, lenteur d'idéation et de la parole, frilosité, chute des cheveux, dépilation de la queue du sourcil.

2-Déficit corticotrope

- *Asthénie* dès le réveil s'accroissant au cours de la journée, amaigrissement
- *Hypotension artérielle* avec hypotension orthostatique (un choc hypovolémique vrai n'est pas rencontré comme dans l'insuffisance surrénale étant donné la normalité de l'aldostérone, le système rénine-angiotensine n'étant pas altéré),
- Il n'existe pas de mélanodermie contrairement à l'insuffisance surrénale mais au contraire une *dépigmentation* des zones normalement pigmentées (aréoles mammaires, organes génitaux, cicatrices) (déficit de sécrétion de MSH ? et ? et LPH, ayant une action mélanostimulante).
- Les épisodes d'*hypoglycémie* sont rares, survenant lors d'épisodes de jeûne.
- La diminution des androgènes surrénaliens contribue à la *dépilation axillo-pubienne*

De survenue progressive, et beaucoup moins sévères que dans l'insuffisance surrénale, ces signes peuvent passer inaperçus et ne se démasquer que lors d'épisodes de stress

3-Déficit gonadotrope

- Il contribue à l'aspect particulier du malade : *peau fine et finement ridée, dépilation axillo-pubienne, cheveux très fins et soyeux.*
- Chez la femme en période d'activité génitale, il se manifeste par une *aménorrhée secondaire* caractérisée par l'absence de bouffées de chaleur. On retrouve une involution mammaire, une atrophie vulvaire et une frigidité liés à la carence ostrogénique.
En post partum, *l'absence de retour de couches est évocatrice.*

- Chez l'homme, *l'impuissance* est souvent un symptôme précoce. S'y associe une atrophie testiculaire, une raréfaction de la barbe, une dépilation axillo-pubienne. Baisse de la libido ; Si le déficit survient avant la puberté, impubérisme.

4-Déficit somatotrope

Longtemps relégué au second plan chez l'adulte, il est responsable d'une *diminution de la masse maigre* (en particulier de la masse musculaire) et de l'augmentation de la masse grasse (en particulier abdominale), rarement de manifestations hypoglycémiques favorisées par l'insuffisance corticotrope associée. Le déficit en GH serait également responsable d'une diminution des résistances physiques à l'effort, d'une tendance dépressive, d'une intolérance au froid.

Chez l'enfant, il est responsable d'un *retard de croissance harmonieux* (courbe de croissance ralentie, retard de l'âge osseux (retard d'apparition des points d'ossification), d'un excès de masse grasse à répartition tronculaire, d'une diminution de la masse maigre et plus rarement d'hypoglycémies de jeûne.

5-Déficit en prolactine

Il n'a de répercussion clinique qu'en cas de nécrose hypophysaire du post-partum où l'on rencontre une *absence de montée laiteuse*.

II-Formes cliniques

1. *Pan hypopituitarisme*
Un diabète insipide est alors associé au tableau clinique.
2. *Formes dissociées*
Le déficit ne concerne qu'un ou plusieurs axes. Classiquement, l'axe gonadotrope est le premier touché.

III-Biologie

Plusieurs signes indirects peuvent être rencontrés :

- *hyponatrémie* : liée à l'insuffisance corticotrope et thyroïdienne.
- la kaliémie est normale, l'aldostérone n'étant pas régulée par l'ACTH mais par le système rénine-angiotensine intact.
- *hypoglycémie* : par insuffisance somatotrope et corticotrope
- *anémie* : insuffisance thyroïdienne et somatotrope.
- *hypercholestérolémie* : insuffisance thyroïdienne

IV-Diagnostic

Le diagnostic de certitude d'insuffisance antéhypophysaire repose sur l'exploration hormonale à l'aide de tests dynamiques faits lors d'une hospitalisation.

1-Déficit gonadotrope

- chez la femme :
œstradiol bas associé à des gonadotrophines FSH et LH non élevées (normales ou basses). Le test au GnRH permet d'apprécier les réserves hypophysaires et en principe de différencier atteinte hypophysaire et hypothalamique : une réponse normale ou réduite est plutôt d'origine hypothalamique tandis qu'une absence de réponse est en faveur d'une atteinte hypophysaire. En pratique, ce test permet surtout d'établir le caractère partiel ou complet du déficit.
- chez l'homme :
testostérone basse associée à des gonadotrophines non élevées (normales ou basses).

2-Déficit thyroïdienne

Association d'hormones thyroïdiennes libres basses à une TSH non élevée

3-Déficit corticotrope

L'association d'un taux d'ACTH normal ou bas avec une absence de réponse du cortisol au test au Synacthène ordinaire est évocatrice (les surrénales longtemps mises au repos ne répondent plus). L'aldostérone plasmatique est normale car elle reste stimulée par la rénine.

La certitude est apportée par les *tests de stimulation de la sécrétion corticotrope* :

- *test à la métopirone* : la métopirone bloque la 11-hydroxylase, dernière étape précédant la synthèse de cortisol. La chute du cortisol plasmatique qui s'ensuit entraîne une augmentation de l'ACTH hypophysaire. Celle-ci stimule la stéroïdogénèse surrénalienne et on observe une accumulation du précurseur du cortisol, le 11-désoxycortisol (composé S). En cas de déficit en ACTH le composé S ne s'élèvera donc pas lors de ce test.
- *test à la CRH* : il mesure l'effet d'une injection de CRH sur les taux plasmatiques d'ACTH et de cortisol. Peu utilisé pour ce diagnostic.
- *Hypoglycémie insulinique* : l'hypoglycémie stimule la production de CRH et donc d'ACTH et de cortisol.

4-Déficit somatotrope

- Un dosage isolé de GH est dénué de signification car la sécrétion est pulsatile.
- De plus, la variabilité de la réponse de l'hormone de croissance à la stimulation implique souvent la pratique de 2 tests de stimulation avant de conclure à un déficit, surtout chez l'enfant.
- *Les tests de stimulation de l'axe somatotrope les plus utilisés sont :*
 - *hypoglycémie insulinique* : injection d'insuline IV (0,1 U/kg) sous surveillance clinique et glycémique. Ce test est le test de référence
 - *acides aminés en perfusion* : arginine ou ornithine.
 - *GHRH* en bolus intraveineux.
 - *Propranolol et Glucagon*

La stimulation est considérée comme suffisante si le pic de GH atteint sous stimulation est au moins de 20 mUI/l. Un déficit sévère est défini par un taux de GH inférieur à 10 mU/L. Certains patients présentant un réel déficit en GH ont un taux d'IgF1 normal. Ce paramètre ne peut donc être utilisé dans le diagnostic de déficit somatotrope.

5-Déficit en prolactine

Un dosage plasmatique suffit

V-Etiologies

1-IA d'origine hypophysaire

a- Causes tumorales

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

- *Les macro adénomes*, sont souvent associés à un déficit partiel ou global. En particulier adénomes non sécrétant ou gonadotropes, découvert tardivement, le plus souvent par un syndrome tumoral (céphalées, amputation du champ visuel) étant donné l'absence de sécrétion attirant l'attention.
L'IA est liée à la destruction de l'hypophyse par la masse tumorale.
La nécrose d'un adénome hypophysaire, complication aiguë, se caractérise par des céphalées brutales rétro-orbitaires, des troubles oculomoteurs (par compression des nerfs III, IV, VI par extension de l'hématome aux sinus caverneux) et une IA brutale.
- *Les métastases intrasellaires* (en particulier de cancers du sein, rein, colon).

b-Causes vasculaires

La maladie de Sheehan : il s'agit d'une nécrose aiguë de l'hypophyse antérieure secondaire à un choc hémorragique, survenant dans le post-partum. Pendant la grossesse, on observe une hyperplasie hypophysaire qui devient plus vulnérable à l'ischémie induite par une hypo volémie brutale. A ces facteurs vasculaires s'ajouteraient des troubles de la coagulation. L'hypophyse postérieure et la tige pituitaire sont protégées en raison d'une vascularisation plus développée. Cette étiologie est devenue rare grâce aux progrès réalisés en réanimation obstétricale.

c-Causes iatrogènes

- *Chirurgie hypophysaire.*
- *Radiothérapie hypophysaire* : l'insuffisance hypophysaire survient dans des délais très variables : quelques mois à plusieurs années et une surveillance hormonale répétée et prolongée doit être pratiquée.
De plus, la radiothérapie cérébrale ou ORL peut entraîner une IA.
- *Corticothérapie prolongée* responsable d'un déficit corticotrope isolé.

d-Causes inflammatoires ou infectieuses

- *Granulomes hypophysaires, hypophysites lymphocytaires (auto-immunes) et abcès* sont exceptionnels. Les hypophysites peuvent mimer un adénome, surviennent volontiers pendant la grossesse ou en post-partum et sont liées à une infiltration lymphocytaire de l'hypophyse (souvent associé à d'autres atteintes auto-immunes).

e-Maladie de système

- *L'hémochromatose* peut entraîner un déficit gonadotrope

f-Traumatismes

Atteinte hypophysaire, hypothalamique ou *section de la tige pituitaire*.

2-IA d'origine hypothalamique

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

a-Causes tumorales

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

b-Maladies de système

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

VI-Traitement

1-Traitement substitutif

Il s'agit d'un traitement substitutif *à vie*.

a-Déficit corticotrope

Le traitement est essentiel et doit être instauré devant toute suspicion d'IA.

- Hydrocortisone (cp à 10 mg) : 1 cp matin et midi soit 20 mg par jour pour des conditions basales.
- Régime normo sodé, pas de diurétiques ni de laxatifs, doubler la dose en cas de fièvre, stress, passer à la voie parentérale en cas de troubles digestif ou de chirurgie, carte d'insuffisant corticotrope.
- La substitution en minéralocorticoïdes n'est pas nécessaire, leur synthèse n'étant pas ACTH dépendante.

b-Déficit thyroïdote

L-thyroxine : Levothyrox* : 100 à 125 µg /jour généralement à adapter suivant le taux de T4 libre de contrôle 6 semaines après l'instauration du traitement. (La TSH restera basse en raison du déficit thyroïdote même après substitution).

c-Déficit gonadotrope

1. *En l'absence de désir de reproduction*, une substitution en stéroïdes suffit pour permettre le maintien des caractères sexuels secondaires, une vie sexuelle satisfaisante, éviter l'ostéoporose, les complications cardiovasculaires.
 - Chez la femme : œstrogènes par voie percutanée ou orale pendant 21 jours par mois, associés à un progestatif pendant 10 jours par mois. Exemple :
 - Oestrogel* : 1 réglette du 1^{er} au 21^e jour du mois à appliquer sur le corps à l'exception des seins
 - Duphaston 10* : 1cp matin et soir du 12^e au 21^e jour du mois.
 - Chez l'homme : androgènes retard
 - esters de Testostérone : Androtardyl 250 mg* : 1 injection intramusculaire toutes les 3 semaines
2. *En cas de désir d'enfant*, un traitement par gonadotrophines ou pompe à GnRH suivant l'étiologie du déficit est nécessaire :
 - *Déficit hypophysaire* :
 - Chez la femme, administration quotidienne de FSH par voie intramusculaire pour induire une maturation folliculaire suffisante et induction de l'ovulation par une injection d'hCG lorsque le follicule dominant est de taille satisfaisante. Un des principaux risques de ce traitement est l'hyperstimulation ovarienne.
 - Chez l'homme, induction d'une spermatogénèse par l'administration simultanée de FSH et d'hCG, pendant plusieurs mois.
 - *Déficit hypothalamique* :
L'administration pulsatile de GnRH au moyen d'une pompe portable est le traitement le plus physiologique mais son coût et son caractère astreignant lui font souvent préférer les injections de gonadotrophines.

d-Déficit somatotrope

Il n'est substitué actuellement que chez l'enfant pour permettre un gain de taille avant la puberté : administration quotidienne par voie parentérale de GH biosynthétique pendant plusieurs années.

La substitution en GH chez l'adulte est encore en cours d'évaluation ; Il semble qu'elle apporte un mieux être, un bénéfice sur la masse musculaire, la fonction cardiaque.

2-Traitement étiologique

a-adénomes hypophysaires

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

b-autres étiologies

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