

PATHOLOGIES DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

SÉMIOLOGIE BIOLOGIQUE

D_r NAÏMI MOURAD

Plan du cours

A. Introduction

A.1 Généralités sur les hormones

A.2 Classification(s) des hormones

A.3 Métabolisme et mode(s) d'action(s) des hormones

A.4 Régulation de la production des hormones

A.5 L'axe hypothalamo-hypophysaire

B. Pathologies hypothalamo-hypophysaires

B.1 Étiologies

B.2 Circonstances de découverte

B.3 Démarche diagnostique

B.4 Perturbations de l'axe lactotrope

B.5 Perturbations de l'axe somatotrope

B.6 Perturbations de l'axe corticotrope

A. Introduction

A.1 Généralités sur les hormones

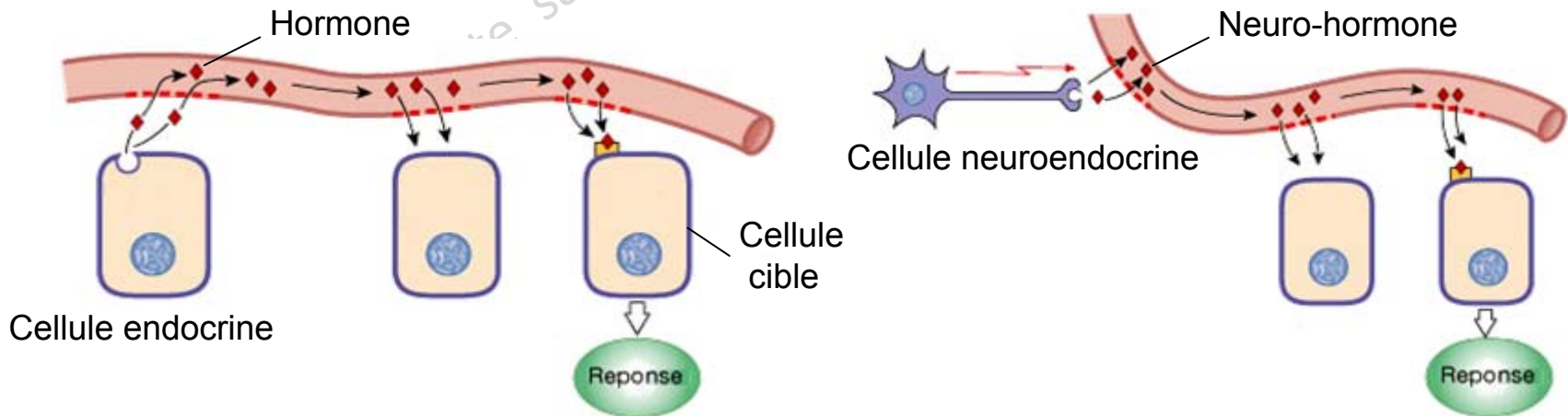
Fonction du système endocrinien = Production d'hormones

• Rôles des hormones

- Elles assurent la **constance du milieu intérieur** = Homéostasie
- Elles assurent la **croissance et la reproduction**

• Définition d'une hormone

- Substance produite à distance de sa cible et **transportée par le sang**
- Agit sur son **tissu cible** par l'intermédiaire de **récepteurs spécifiques** pour produire sa réponse physiologique



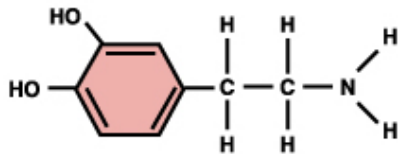
A.2 Classification(s) des hormones

• Selon leur nature chimique

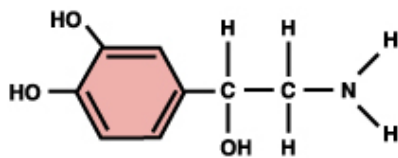
- La plupart sont dérivées d'acides aminés

- Amines issues de la tyrosine / tryptophane (→ Sérotonine)
 - ✓ Adrénaline, Noradrénaline et Dopamine (Catécholamines)
 - Jouent également le rôle de neurotransmetteurs
 - ✓ Tri-iodothyronine T_3 et Thyroxine T_4 (Hormones thyroïdiennes)

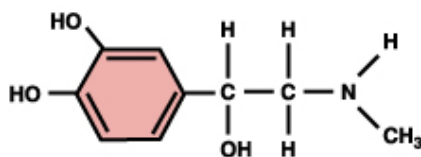
Catécholamines



Dopamine

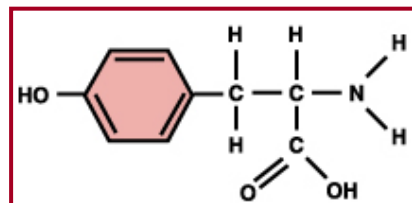


Noradrénaline

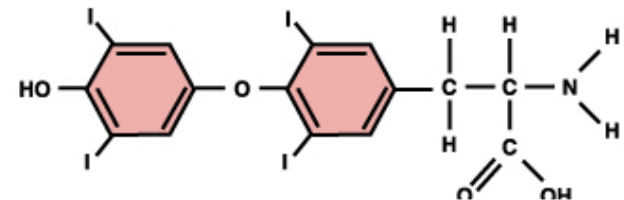


Adrénaline

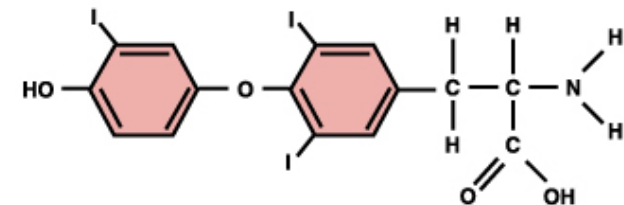
Tyrosine



Hormones thyroïdiennes



Tétra-iodothyronine T_4



Tri-iodothyronine T_3

A.2 Classification(s) des hormones

• Selon leur nature chimique

- La plupart sont dérivées d'acides aminés

➤ Hormones peptidiques (majorité des hormones)

✓ Polypeptides de petite taille comme neuropeptides de l'hypothalamus

- Thyroïlibérine (TRH), Gonadolibérine (GnRH), Somatostatine
- Vasopressine ou Hormone antidiurétique (ADH), Ocytocine

✓ Protéines comme la prolactine ou l'hormone de croissance (GH)

TRH

pGLU-HIS-PRO-NH₂

GnRH

1 3 10
pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂

Somatostatine

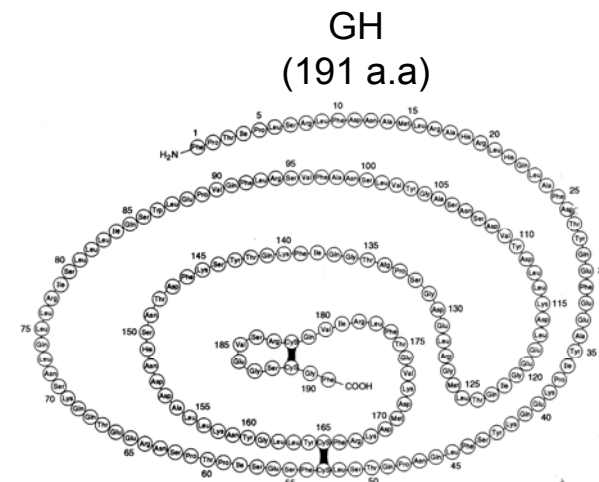
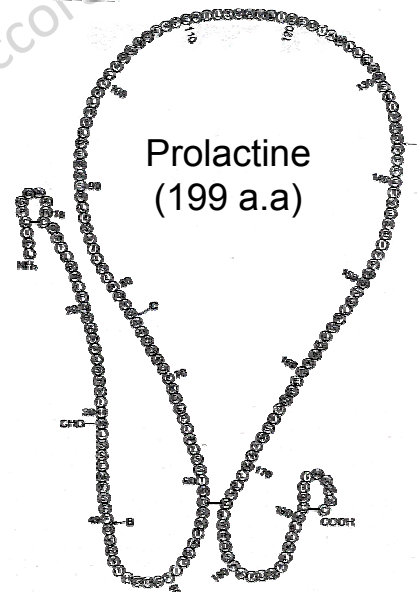
1 14
Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys

Oxytocine

Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂
1 2 3 4 5 6 7 8 9

Vasopressine

Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂
1 2 3 4 5 6 7 8 9



A.2 Classification(s) des hormones

• Selon leur nature chimique

- La plupart sont dérivées d'acides aminés

➤ Hormones glycoprotéiques qui sont des protéines glycosylées

✓ Hormone thyroïdienne TSH, Gonadotrophines (FSH et LH) et hCG

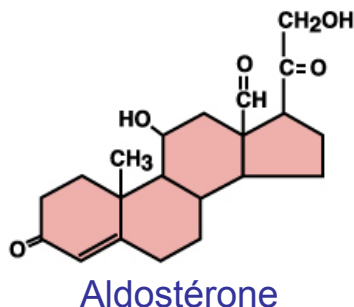
- Hétérodimères partageant la même sous-unité α

- Les autres sont dérivées de lipides

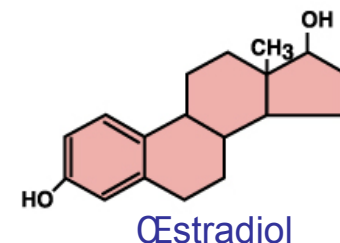
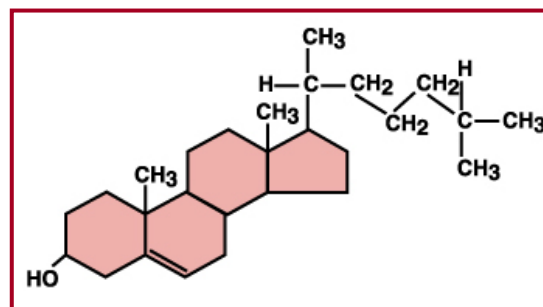
➤ Les hormones stéroïdes, dérivées du cholestérol

✓ Cortisol, Aldostérone, Stéroïdes sexuels (œstrogènes, progestérone, testostérone) et Vitamine D

➤ Les rétinoïdes, dérivés de la vitamine A (rétinol)



Cholestérol

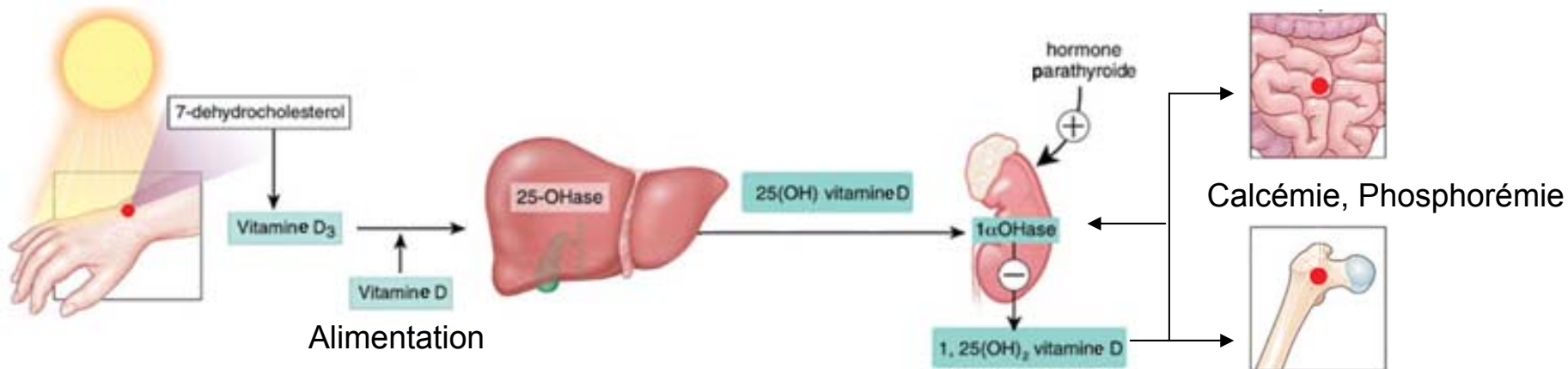


A.2 Classification(s) des hormones

• Selon leur activité biologique

- Préprohormone / Prohormone (précurseur +/- inactif) / Hormone

- Maturation cellulaire avant la sécrétion par la glande endocrine
 - ✓ Préproinsuline → Proinsuline → Insuline
- Maturation au niveau des tissus périphériques (tissu cible ou non)
 - ✓ T_4 inactive est convertie en T_3 , seule forme active
 - ✓ Testostérone → Dihydrotestostérone (DHT) encore plus active
 - ✓ Vitamine D (D_2 ou D_3), inactive → 1,25-Dihydroxyvitamine D
 - Mais dosage 25-Hydroxyvit. D (calcidiol) = État des réserves



A.2 Classification(s) des hormones

- **Selon leur caractère hydro- ou liposoluble**
 - **Hormones dérivées d'acides aminés sont hydrosolubles**
 - Catécholamines
 - Polypeptides et protéines
 - Glycoprotéines
 - **Hormones dérivées de lipides sont liposolubles**
 - Hormones stéroïdes
 - Mais aussi Hormones thyroïdiennes T_3 et T_4
 - ➔ **Ce caractère détermine de nombreuses propriétés des hormones**
 - Mode d'absorption / Mode de synthèse et sécrétion
 - Transport plasmatique
 - Pénétration et mode d'action cellulaire

A.3 Métabolisme / mode(s) d'action(s) des hormones

Ils diffèrent selon leur caractère hydro- ou liposoluble

• Mode d'administration

- Voie orale réservée aux hormones lipophiles

- Contraception orale, hormones thyroïdiennes

- Voie parentérale obligatoire pour les hormones peptidiques

- Insuline injectable chez les diabétiques...

• Synthèse et sécrétion

- La synthèse des hormones peptidiques suit celle des protéines

- Ribosomes → REG → Golgi → vésicules de sécrétion
- L'hormone est stockée et sera sécrétée en réponse à un signal extracellulaire

- La synthèse des hormones stéroïdes se fait à partir de cholestérol

- Mitochondrie → REL → mitochondrie
- L'hormone synthétisée n'est pas stockée mais diffuse librement

A.3 Métabolisme / mode(s) d'action(s) des hormones

Ils diffèrent selon leur caractère hydro- ou liposoluble

• Transport plasmatique

- Hormones hydrosolubles

➤ Peuvent circuler librement

- Possibilité de protéines de liaison ↓ leur fraction libre (IGF-1 et IGF-BPs)

- Hormones liposolubles

➤ Circulent en majeure partie associées à des protéines de transport

✓ Protéines synthétisées par le foie, dont la quantité peut varier

- ↓ en cas de maladie hépatique (cirrhose...) ou fuite urinaire
- ↑ notamment par les estrogènes (grossesse, contraception)

✓ Forme liée (~stockage) et Forme libre (~active) sont en équilibre

- ↓ ou ↑ protéine de transport, quantité d'hormone libre ~ identique
- Dosage hormone totale, diagnostics erronés (insuffisance/hypersécrétion)

A.3 Métabolisme / mode(s) d'action(s) des hormones

• Transport plasmatique

- Hormones liposolubles

➤ Transport non spécifique via l'albumine

- ✓ Hormones thyroïdiennes, stéroïdes et rétinoïdes...
- ✓ Sa faible affinité est compensée par sa concentration plasmatique élevée

➤ Transcortine ou CBG (*Cortisol Binding Globulin*)

- ✓ Transport du cortisol (80-90%), de l'aldostérone (50%) et de la progestérone
 - Cortisol lié à l'albumine 5% et Cortisol libre < 5 %
- ✓ En cas d'hypercortisolisme,
 - Rapidement saturée ↑ → Cortisol libre et de son élimination urinaire
 - Dosage du cortisol libre urinaire (CLU) → Dépister un hypercortisolisme

A.3 Métabolisme / mode(s) d'action(s) des hormones

• Transport plasmatique

- Hormones liposolubles

➤ Thyroxin Binding Globulin ou TBG et Transthyréline (Préalbumine)

✓ Transport de la T_3 (99,7%) et T_4 (99,97%)

- → Dosage des formes libres pour confirmer hyper/hypothyroïdie

➤ Sex-Hormone Binding Globulin ou SHBG

✓ Transporte ~ 40% de la Testostérone et de l'Oestradiol

- Formes libres < 2-3%, liées à l'albumine ~ 60%

✓ Synthèse SHBG ↓ par l'hyperinsulinémie (obésité/diabète), notamment

- Chez la femme obèse/diabétique, ↓ SHBG → ↑ forme libre testostérone

• → Signes d'hirsutisme, voire syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

(exception à la règle de la constance de l'hormone libre)

- Expliquerait l'association fréquente syndrome métabolique / SOPK

A.3 Métabolisme / mode(s) d'action(s) des hormones

Ils diffèrent selon leur caractère hydro- ou liposoluble

• Mode d'action cellulaire

- Pour les hormones hydrosolubles,

- Elles ne passent pas la membrane plasmique
- Elles se fixent sur un **récepteur est transmembranaire**
(récepteur lié aux protéines G ou à activité tyrosine kinase)
- Les effets de l'hormone nécessitent l'activation de cascades de signalisation et la formation de second messagers (cAMP, Inositol-triphosphate ou Diacylglycérol)

- Pour les hormones liposolubles,

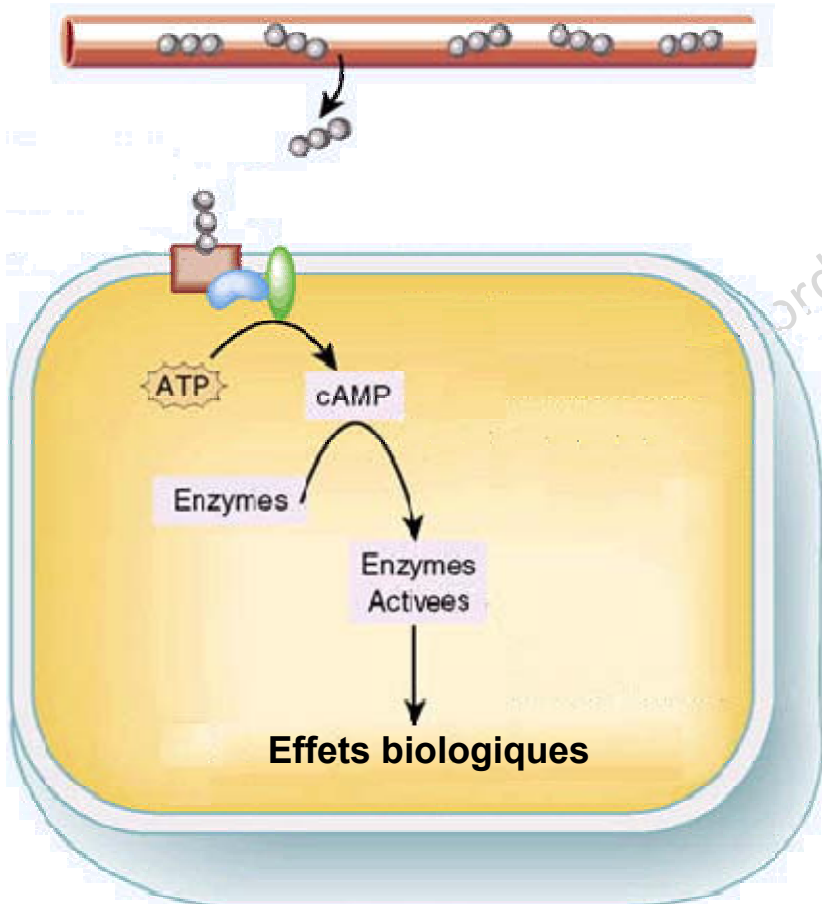
- L'hormone **traverse librement la membrane plasmique**
- Elle se fixe directement sur son **récepteur cytosolique ou nucléaire** qui est un facteur de transcription (récepteurs nucléaires aux hormones, RNH) et l'active

A.3 Métabolisme / mode(s) d'action(s) des hormones

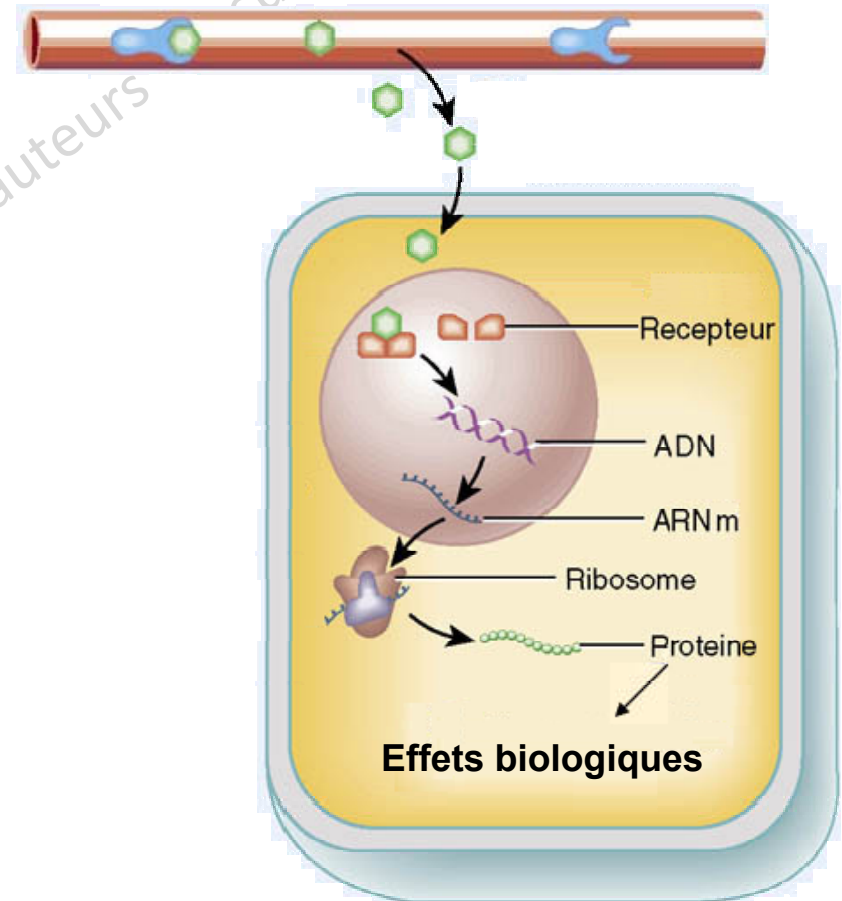
Ils diffèrent selon leur caractère hydro- ou liposoluble

• Mode d'action cellulaire

Hormones hydrosolubles



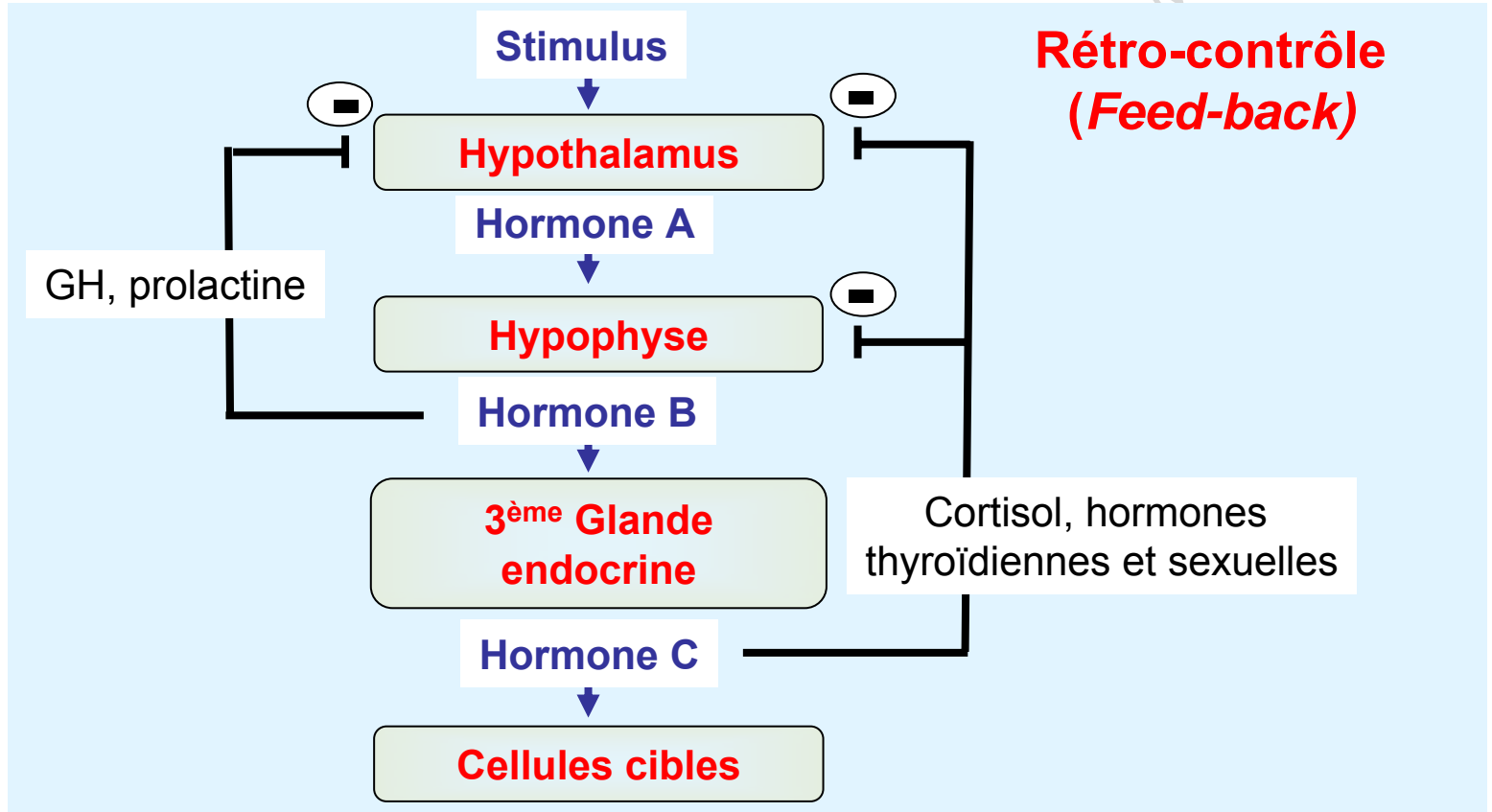
Hormones liposolubles



A.4 Régulation de la production des hormones

Elle fait intervenir des boucles de rétrocontrôle négatif

- L'hormone contrôle sa propre production



- La fonction contrôlée par l'hormone régule sa production
- La glycémie régule la sécrétion d'insuline

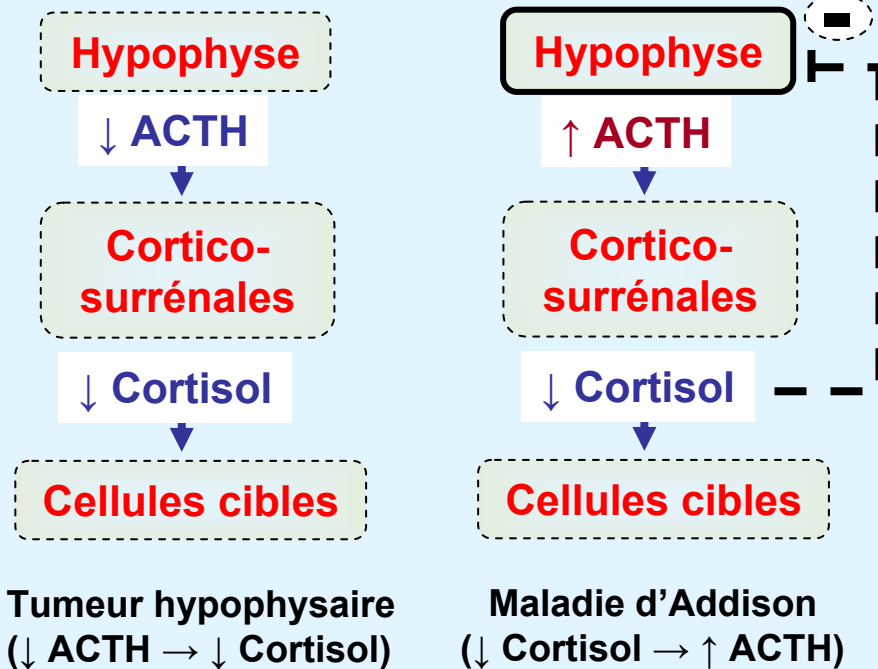
A.4 Régulation de la production des hormones

• Connaissance indispensable des boucles de rétrocontrôle

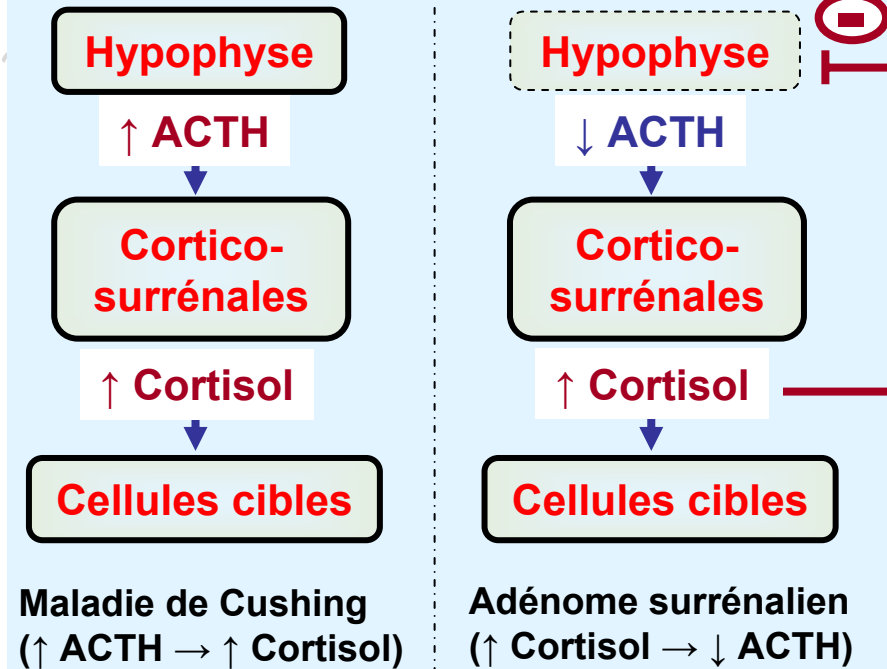
- Permet le diagnostic du niveau d'hypo/hypersécrétion hormonale

➤ Ex: Perturbations de l'axe corticotrope, dosage simultané cortisol et ACTH

Insuffisance surrénale



Hypercortisolisme



A.5 L'axe hypothalamo-hypophysaire

- **L'hypothalamus**

- Situé sous le 3^{ème} ventricule et constitué de différents noyaux cellulaires

- **L'hypophyse, constituée de deux lobes**

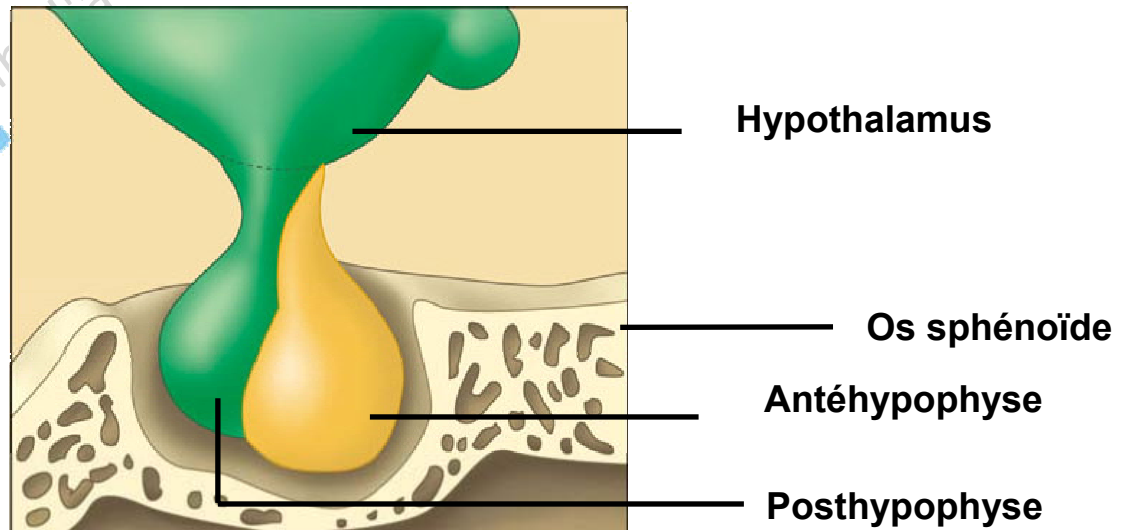
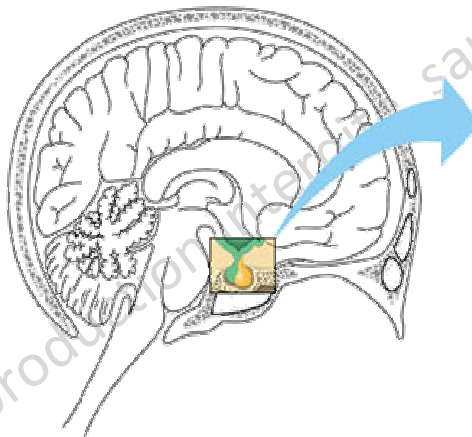
- Située dans la selle turcique, en dessous du chiasma optique

- → Un trouble visuel peut être un signe d'alarme de tumeur hypophysaire

- **Sont reliés par la tige pituitaire qui contient:**

- Le système porte hypothalamo-hypophysaire irriguant l'antéhypophyse

- Les axones des neurones hypothalamiques innervant la posthypophyse



A.5.1 L'antéhypophyse

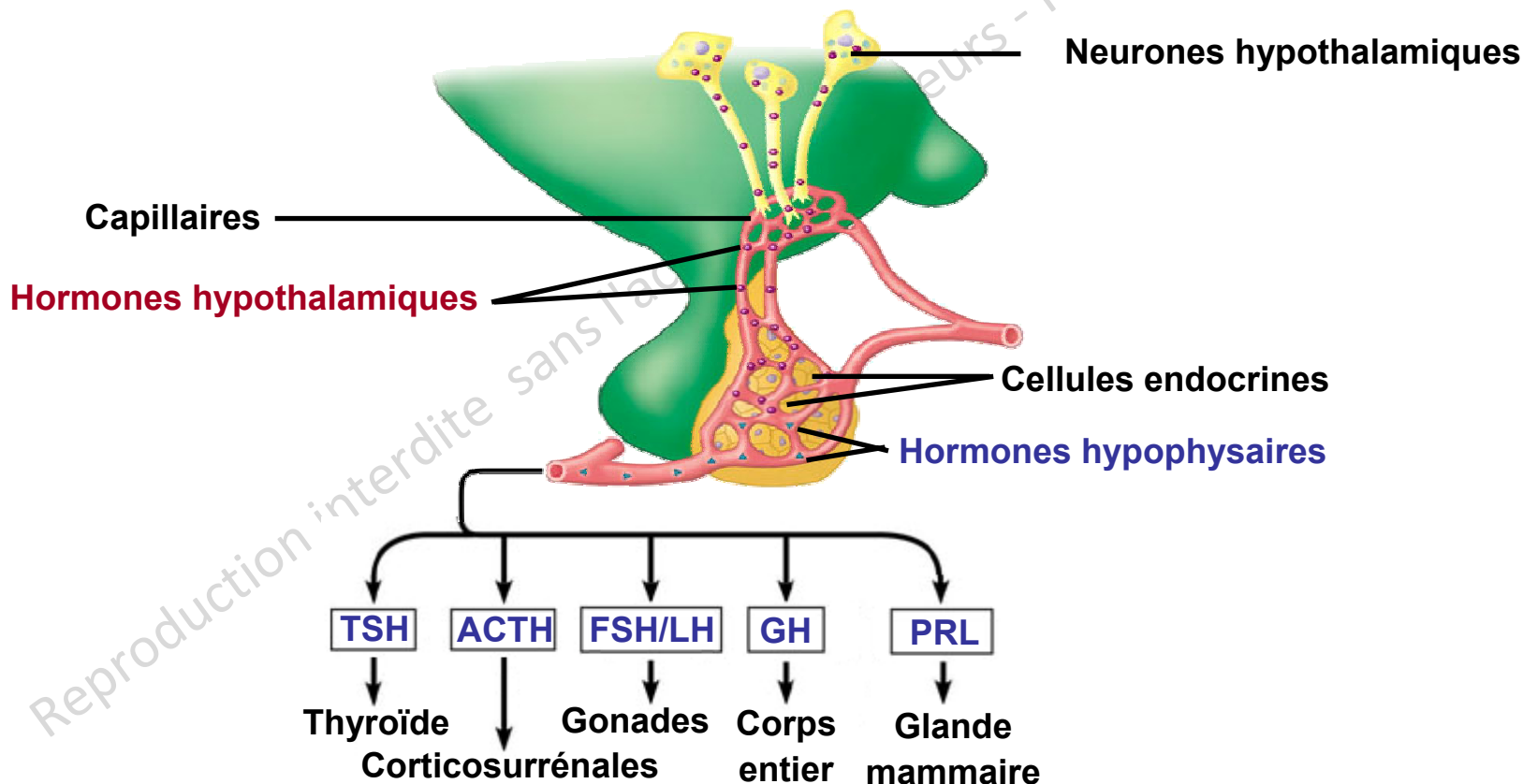
- **Constituée de cinq types cellulaires ≠**

- **Chacun répond à une hormone hypothalamique donnée**

 - Qui lui parvient par le système porte hypothalamo-hypophysaire

- **Et produit une hormone hypophysaire donnée**

 - Qui agit sur un tissu ou une glande endocrine distincte

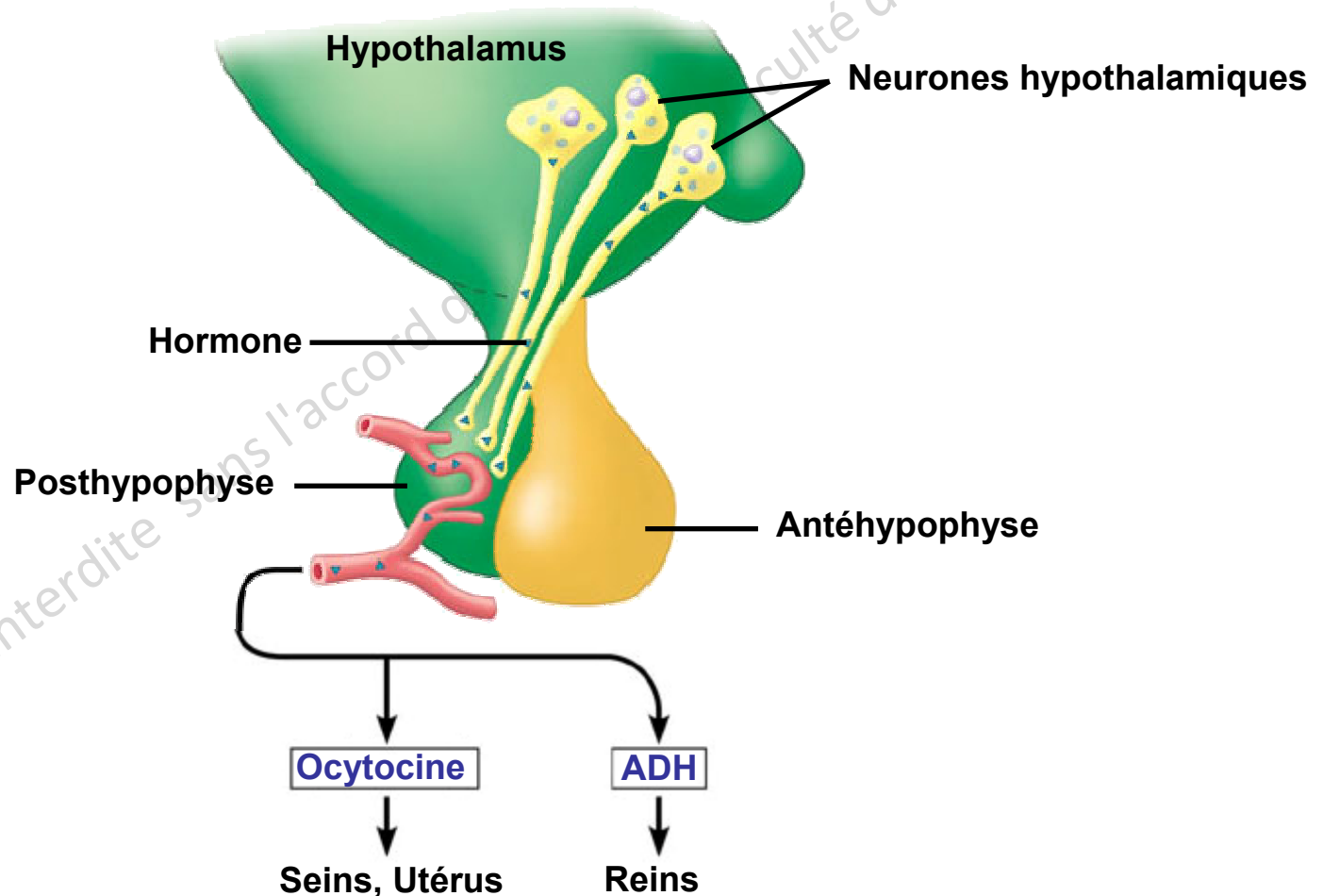


A.5.2 La posthypophyse

- = Extrémité terminale de neurones hypothalamiques

- Leurs axones cheminent dans la tige pituitaire

- ~ Relais de stockage de l'ADH et de l'ocytocine



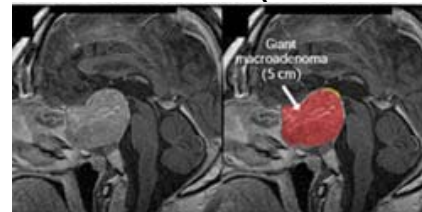
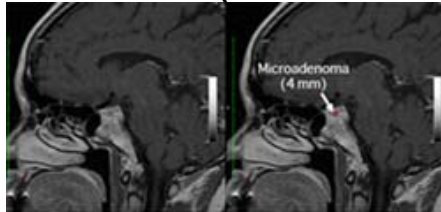
B. Pathologies hypothalamo-hypophysaires

B.1 Étiologies

• Adénomes hypophysaires

- Cause la plus fréquente d'hyper/hyposécrétion hypophysaire

- Tumeurs bénignes, issues d'un / plusieurs types cellulaires de l'antéhypophyse
 - ✓ Peuvent être responsables d'une hypersécrétion hormonale, isolée ou mixte (Prolactine 40% > GH 20 % > LH, FSH 15% > ACTH 10% > TSH 1%)
 - ✓ 1/3 des cas, hypersécrétion non fonctionnelle (adénomes gonadotropes)
 - ✓ Microadénome (taille < 10mm) et Macroadénome (taille > 10mm)



- Sont devenus autonomes par rapport au boucles de rétrocontrôle
 - ✓ Ne répondent plus aux hormones hypothalamiques correspondantes
- Peuvent être d'origine héréditaire
 - ✓ Néoplasie endocrinienne multiple de type I (NEM1), autosomique dominant (adénomes parathyroïdiens, du pancréas endocrine et hypophysaires...)

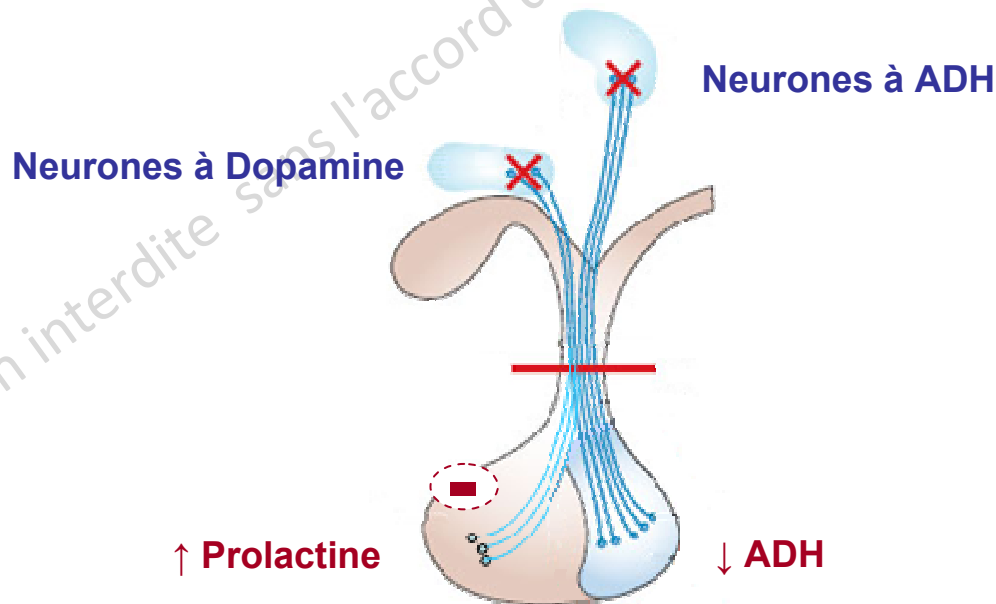
B. Pathologies hypothalamo-hypophysaires

B.1 Étiologies

• Autres causes

- Se traduisent par l'insuffisance d'une / plusieurs sécrétions, mais...

- En cas de compression / interruption de la tige pituitaire ou de l'hypothalamus
 - ✓ Hyperprolactinémie de déconnexion
 - Perte de l'effet inhibiteur des neurones hypothalamiques à dopamine
 - ✓ Diabète insipide par compression / section des neurones à ADH



B. Pathologies hypothalamo-hypophysaires

B.1 Étiologies

• Autres causes

- Autres tumeurs avoisinantes

- Gliome, méningiome, craniopharyngiome, métastases...

- Traumatismes crâniens

- Ex: Fracture de la base du crane

- Causes vasculaires

- Ex: Nécrose hémorragique du post-partum (=Syndrome de Sheehan)

✓ Agalactorrhée ou aménorrhée > l'accouchement

- Causes infectieuses ou inflammatoires

- Causes iatrogènes (chirurgie ou radiothérapie)

- Spécifiques d'un déficit donné

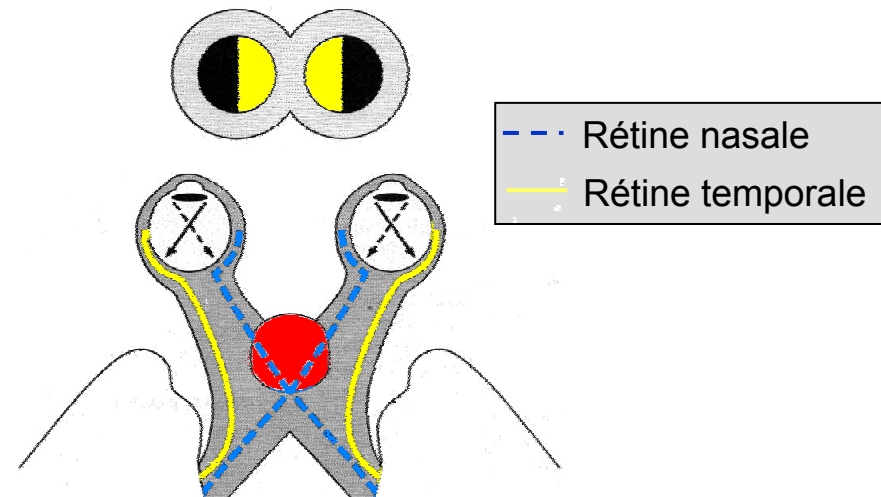
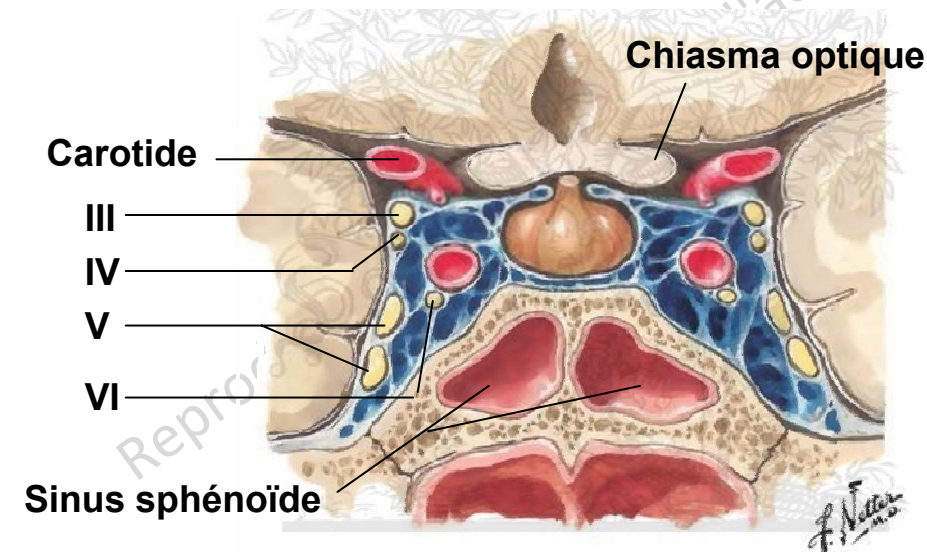
- Insuffisance gonadotrope: Hémochromatose et anorexie mentale
- Insuffisance corticotrope: Arrêt d'une brutal d'une corticothérapie au long cours

B.2 Circonstances de découverte

• 1- Syndrome tumoral

- = Signes liés à l'extension des macroadénomes / autres tumeurs

- Compression des voies optiques / nerfs oculomoteurs (III, IV, VI)
 - ✓ Classiquement, hémianopsie bitemporale
- Compression des noyaux hypothalamiques
 - ✓ Anomalies de la thermorégulation, de l'appétit, de la soif ou du sommeil
- Blocage de l'écoulement du LCR = Hypertension intracrânienne (HTIC)
- Érosion de la selle turcique → Rhinorhorrhée et Infections cérébrales



B.2 Circonstances de découverte

• 2 - Syndrome sécrétant

- = Manifestations clinico-biologiques liées à chaque hypersécrétion

- Sécrétion de prolactine: Hyperprolactinémie
- Sécrétion de GH: Acromégalie / Gigantisme
- Sécrétion de cortisol: Syndrome de Cushing
- Sécrétion d'hormones thyroïdiennes: Thyrotoxicose

• 3 - Syndrome d'insuffisance hypophysaire

- Compression de l'hypophyse / hypothalamus par le processus expansif

➔ Souffrance / nécrose des cellules de l'hypophyse / hypothalamus

- Hyperprolactinémie de déconnexion et/ou diabète insipide

B.3 Diagnostic d'un adénome hypophysaire

La démarche doit être logique et stéréotypée

- **1) Suspecter un défaut/excès hormonal**

- Repose sur la **connaissance des tableaux clinico-biologiques**

- **2) Prouver l'anomalie de sécrétion**

- Repose sur des **dosages hormonaux statiques en 1^{ère} intention**

- On dose l'**hormone de l'hypophyse** et de la **glande cible** pour préciser si le défaut est central ou périphérique

- On effectue des dosages répétés voire sur 24h ou des dosages urinaires (hypersécrétion) si la sécrétion hormonale est variable (nycthémère...)

- +/- **dosages dynamiques en 2nde intention**

- Tests de **freinage si hypersécrétion** (caractère autonome ou non...)

- Test de **stimulation pour confirmer un déficit**

B.3 Démarche diagnostique

• 3) Identifier la cause (le plus souvent tumorale)

- **dosages dynamiques** en 2nde intention

- Tests de **freinage si hypersécrétion** (caractère autonome ou non...)
- Test de **stimulation pour confirmer un déficit**

- **IRM hypophysaire**: Coupes coronales et sagittales, avec et sans gadolinium

• 4) Rechercher les complications

- **Du syndrome sécrétant** (cf. questions spécifiques)

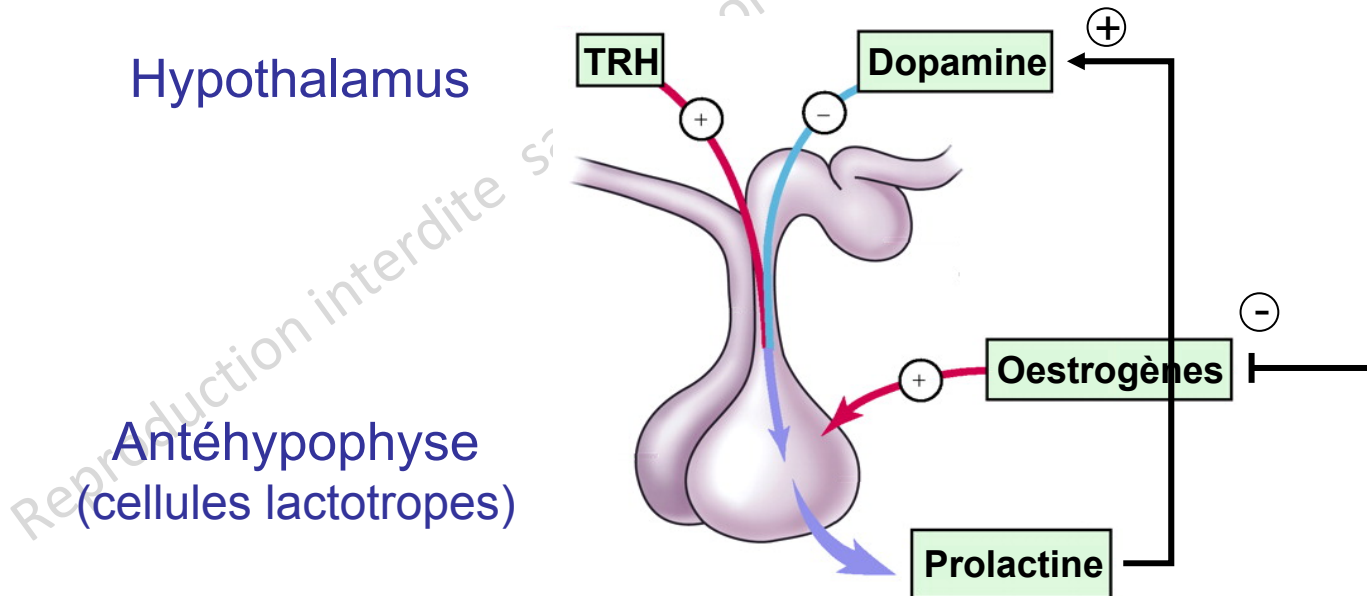
- **Du syndrome tumoral**

- Examen de l'oculo-motricité et du champ visuel
- Prévoir systématiquement un bilan hormonal explorant tous les axes à la recherche d'un défaut associé d'une ou plusieurs sécrétions par compression

B.4 Axe lactotrope et Hyperprolactinémies

B.4.1 Sécrétion et Rôles de la prolactine

- La sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes est
 - Inhibée par la dopamine
 - Stimulée par la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*) et les œstrogènes
- En retour, la prolactine
 - Stimule la sécrétion de dopamine
 - Inhibe la sécrétion de GnRH et donc d'œstrogènes



B.4.1 Sécrétion et Rôles de la prolactine

• Variations physiologiques

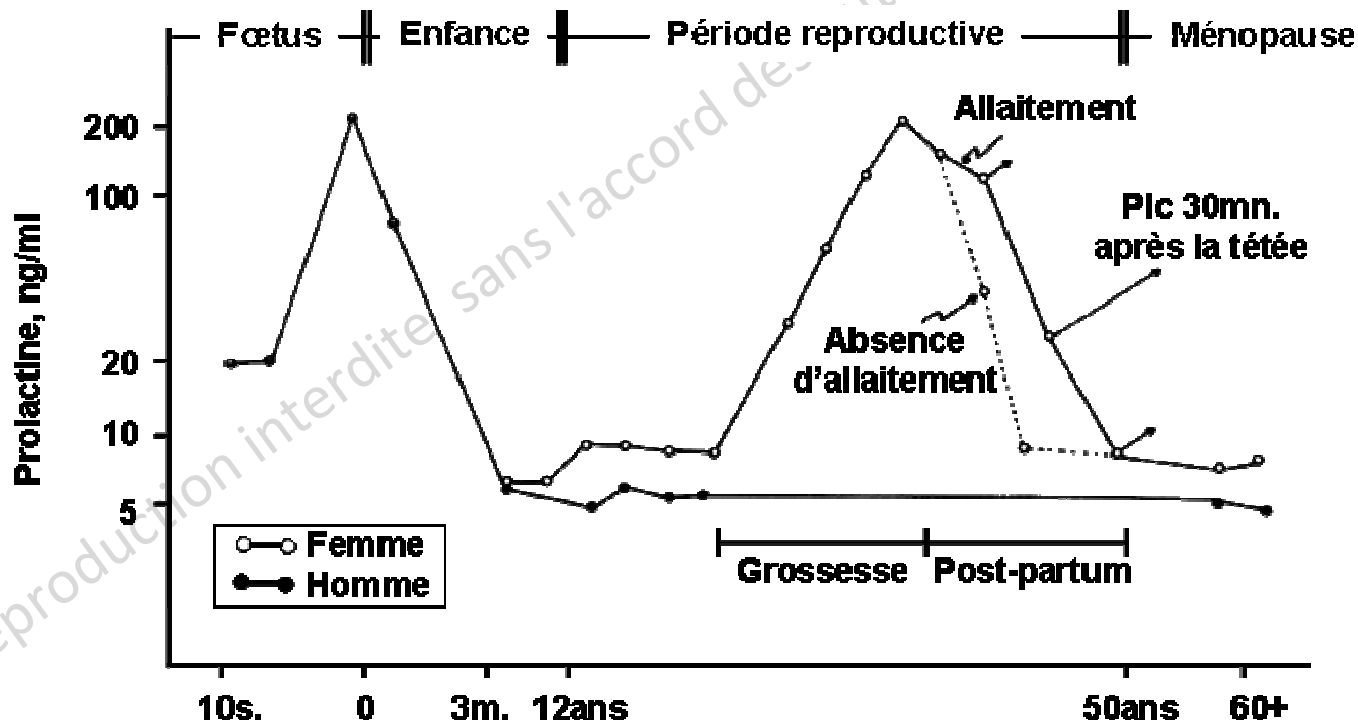
- Pulsatile, variable au cours du nyctémère (max. 4-6h matin)

- Stimulée par les œstrogènes

➤ Plus élevée chez la ♀ que chez ♂, en période pré-ovulatoire

➤ Très élevée au cours de la grossesse (150-300ng/ml, norme à 20ng/ml)

- Augmentée par la succion du mamelon



B.4.1 Sécrétion et Rôles de la prolactine

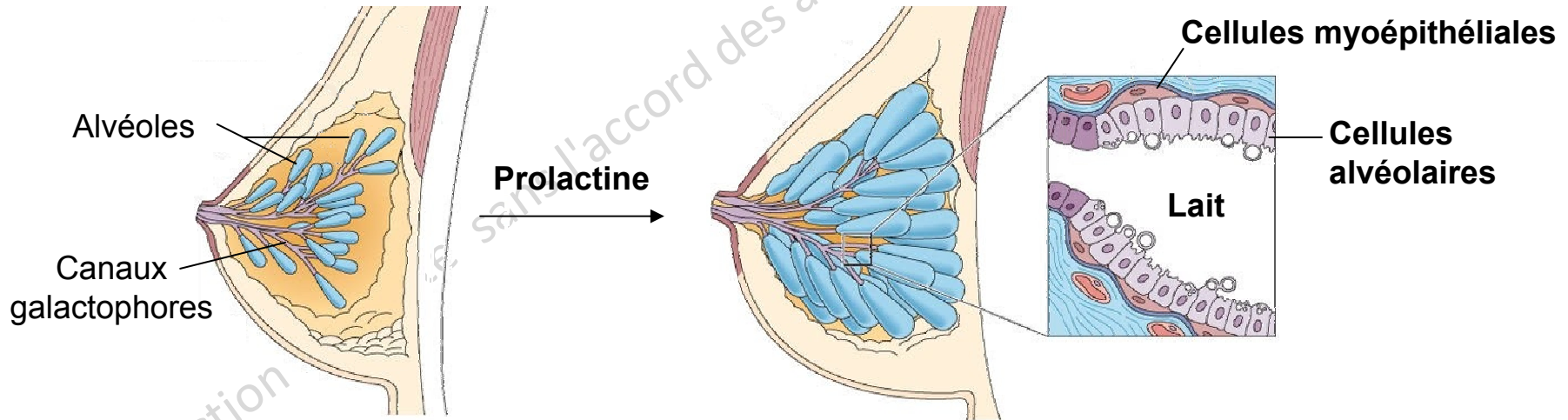
• Rôle de la prolactine = Allaitement

- Pendant la grossesse, ↑ Oestrogènes

- Hypertrophie / Hyperplasie des cellules lactotropes et ↑ Prolactine
 - ✓ ↑ Prolactine → Hypertrophie de la glande mammaire

- Après l'accouchement, ↓ Oestrogènes

- Perte de l'effet inhibiteur des oestrogènes sur la production de lait
 - ✓ Prolactine → Production de lait, Ocytocine → Éjection du lait



- Tant que la mère allaite, ↑ de la sécrétion de prolactine par la tétée

- Inhibe la sécrétion de GnRH (insuffisance gonadotrope fonctionnelle)
 - ✓ Une nouvelle grossesse est impossible

B.4.2 L'hyperprolactinémie

A rechercher devant toute infertilité

B.4.2.1 Éléments de suspicion

- **Signes liés à l'hypersécrétion**

- **Diagnostic plus précoce chez la femme**

- Aménorrhée-Galactorrhée, Infertilité

- **Diagnostic plus tardif chez l'homme**

- Troubles visuels ou de la libido, Infertilité, +/- Gynécomastie et Galactorrhée

- **Signes d'acromégalie en cas d'adénome mixte PRL/GH (40% des cas)**

- **Signes liés à l'envahissement tumoral**

- Surtout en cas de macroadénome (> 10mm)

- HTIC, Troubles visuels

- Signes d'insuffisance antéhypophysaire

B.4.2.2 Prouver l'hyperprolactinémie

- **Le dosage statique de prolactine est suffisant**

- **Le matin, sans autre condition particulière excepté d'éviter le stress**

- Hyperprolactinémie = Taux > à 20ng/ml

- **Fausse hyperprolactinémies (10%)**

- Différentes formes circulantes de prolactine existent

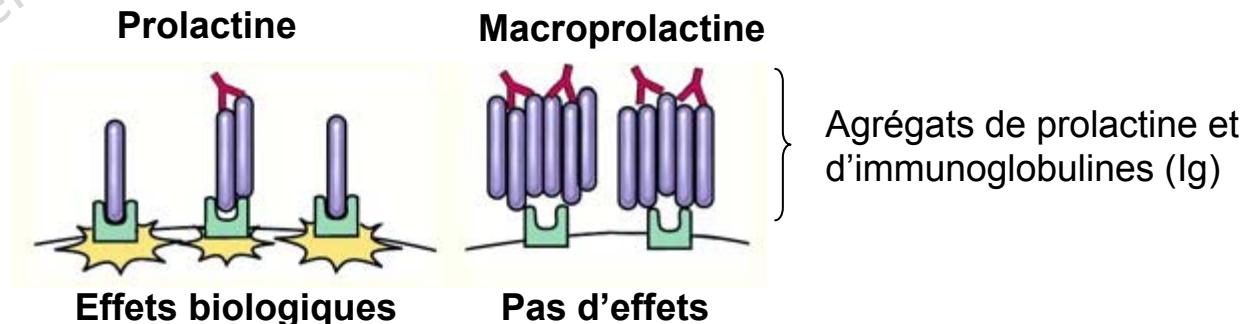
- ✓ Forme monomérique ou little prolactine de 23kDa (70%)

- ✓ Forme dimérique ou big prolactine de 48-56kDa (20%)

- ✓ Forme multimérique ou big-big prolactine > 100kDa (10%)

} Peu
actives

- Lorsque la proportion d'agrégats augmente (maladie auto-immune...),
fausse hyperprolactinémie possible, sans conséquence fonctionnelle



B.4.2.3 Rechercher la cause de l'hyperprolactinémie

• Par argument de fréquence

- Les causes médicamenteuses = 2/3 des hyperprolactinémies

- Médicaments antidopaminergiques comme les neuroleptiques
- Antidépresseurs tricycliques, antiacides, antihypertenseurs, œstrogènes...

- Adénome hypophysaire (15% des cas) et la grossesse (15% des cas)

• Selon le taux de prolactine

- Taux > à 200ng/ml = Macroadénome à prolactine

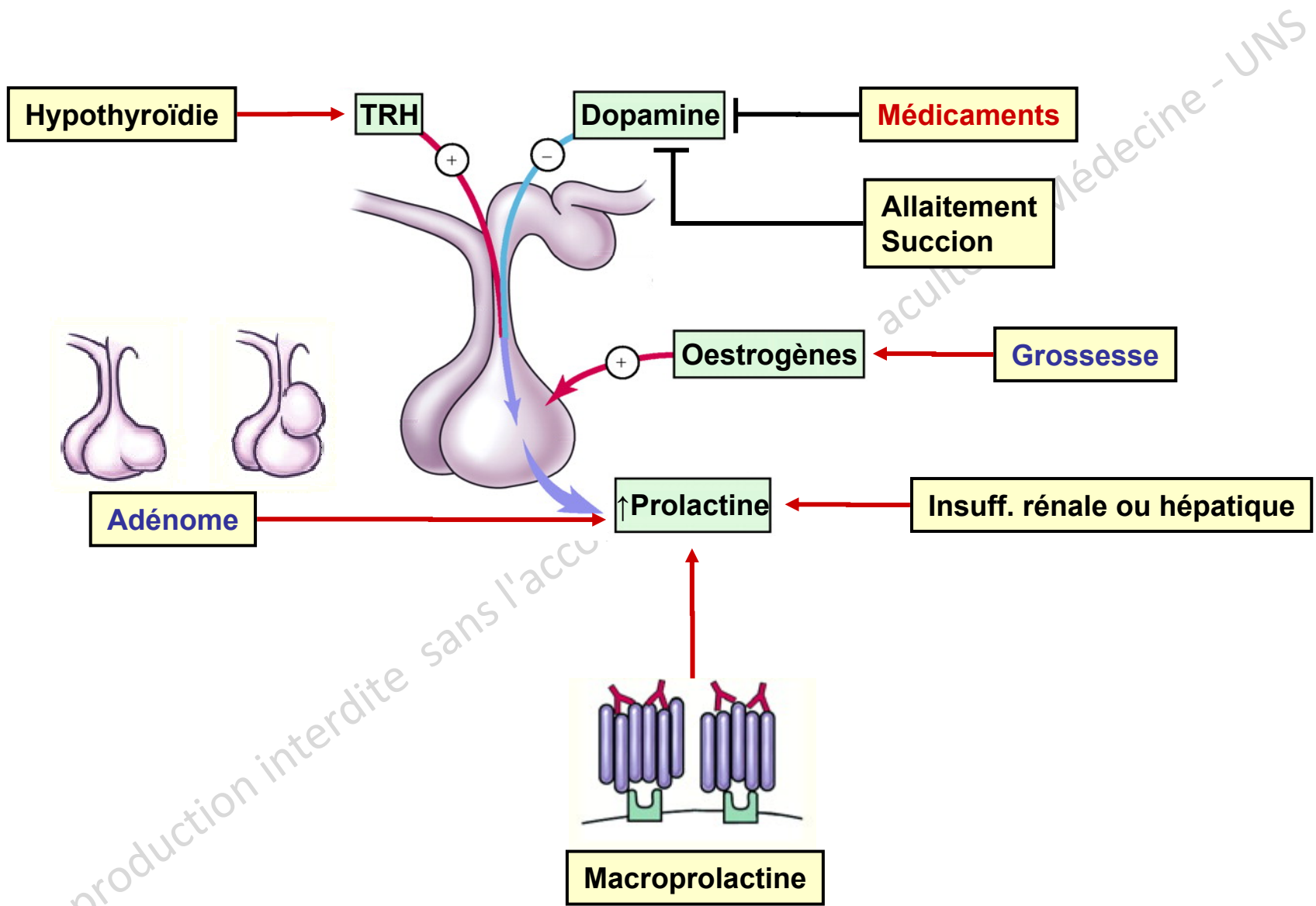
- 100 < Taux < 200ng/ml : Un microadénome est probable

- 20 < Taux < 100ng/ml : Nouveau dosage, éliminer une autre cause avant l'IRM

- Médicaments, Grossesse
- Hypothyroïdie ($\downarrow T_3/T_4 \rightarrow \uparrow TRH$)
- Insuffisance rénale ou hépatique (\uparrow prolactine par défaut d'élimination)
- Macroprolactinémie

IRM

B.4.2.3 Rechercher la cause de l'hyperprolactinémie



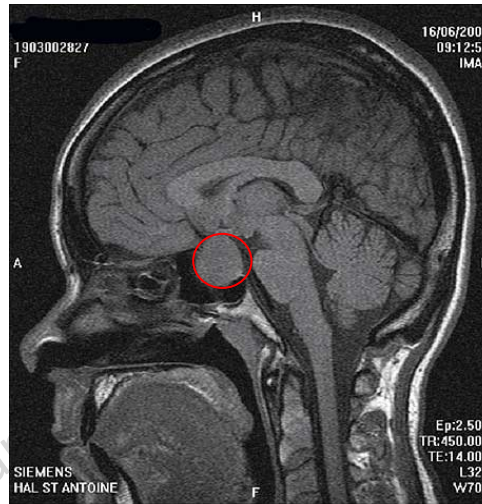
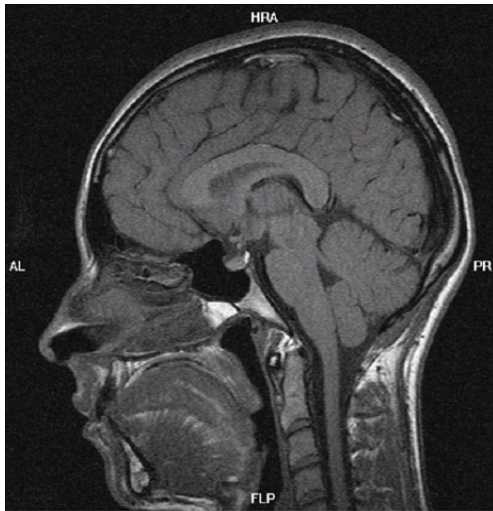
Reproduction interdite sans l'accu

B.4.2.3 Rechercher la cause de l'hyperprolactinémie

• IRM de la région hypothalamo-hypophysaire

- La présence d'une masse ne signifie pas prolactinome

- Hyperprolactinémie de déconnexion liée à une autre tumeur possible...
 - ✓ En général, l'hyperprolactinémie ne dépasse pas 150ng/ml



Macroadénome à prolactine si

- Hyperprolactinémie > 200 ng/ml
- Sécrétion mixte Prolactine / GH
- Test de stimulation TRH négatif

• IRM normale ou douteuse

- Dosage de PRL après un test de stimulation par la TRH

- Réponse modérée ou nulle
 - ✓ Hyperprolactinémie liée à un prolactinome (sécrétion autonome)
- Réponse positive (prolactinémie basale x 2) dans les autres cas

B.4.2.4 En rechercher des complications

- **Tumeur hypophysaire (prolactinome ou autre) à l'IRM**
 - **Bilan ophtalmologique**
 - **Bilan hormonal** (hypersécrétion GH, insuffisance hypophysaire)
 - **Bilan osseux** (ostéoporose liée à l'insuffisance gonadotrope)

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

Une femme de 36 ans vient consulter pour des céphalées intermittentes avec des paroxysmes le soir. Elle a une aménorrhée depuis 6 mois. Elle a vu apparaître également un écoulement laiteux du mamelon.

Dans ses antécédents, on note un syndrome anxio-dépressif, motivé par son divorce, pour lequel elle reçoit de l'amitriptyline (*Laroxyl*). Elle a une contraception par stérilet.

À l'examen, la patiente est en bon état général, elle pèse 62 kg pour 1,65 m. La TA est à 12/8. Elle se plaint d'une fatigue à l'effort et de quelques troubles de la mémoire. La seule anomalie objective est la présence d'une galactorrhée.

Questions

- A** Quels sont les éléments tirés de l'observation qui permettent de suspecter une hyperprolactinémie ?
- B** Quels éléments biologiques vont-ils vous permettre d'affirmer le diagnostic d'hyperprolactinémie et de s'orienter plus précisément vers une origine tumorale hypophysaire ?
- C** Quels examens demandez-vous pour confirmer l'origine tumorale hypophysaire de cette hyperprolactinémie ? Précisez quels sont les éléments de sévérité d'une tumeur hypophysaire.
- D** Par quel mécanisme l'amitriptyline peut-elle augmenter la sécrétion de prolactine ?
- E** L'imagerie a montré l'existence d'un microadénome de 5 mm de diamètre. Quel traitement allez-vous proposer en première intention ?

❶ Le syndrome aménorrhée-galactorrhée est très évocateur d'une hyperprolactinémie. Le traitement par amitryptiline est un facteur causal d'une hypersécrétion de PRL ou révélateur d'un prolactinome.

❷ Le diagnostic repose sur le dosage de base de prolactine (NI < 30 ng/mL). Des taux supérieurs à 150 ng/mL sont évocateurs de tumeur. Le test de stimulation à la TRH ne montrant pas de réponse est en faveur d'une tumeur.

❸ Biologiquement : l'existence d'une sécrétion mixte GH + PRL est en faveur d'une tumeur. Le dosage de GH à jeun est donc pratiqué. L'imagerie est le temps essentiel : l'IRM est

toujours supérieure au scanner pour préciser la taille de la tumeur et ses extensions supérieures et latérales.

Le fond d'œil avec examen du champ visuel à l'appareil de Goldmann est essentiel pour dépister une extension vers le chiasma optique (amputation du champ visuel à type d'hémianopsie bitemporale).

❹ L'amitryptiline bloque la dopamine qui, à l'état normal, inhibe la sécrétion de PRL. Dès lors, la PRL est « défreinée ».

❺ Arrêt immédiat de l'amitryptiline. Traitement par un inhibiteur de la sécrétion de prolactine (bromocriptine [Parlodel], quinagolide [Norprolac], cabergoline [Dostinex]).

B.5 Axe somatotrope et Sécrétion de GH

B.5.1 Sécrétion et rôles de la GH (somatotropine)

• Sécrétion de GH (cellules somatotropes):

- Contrôlée par l'hypothalamus, l'état nutritionnel et de stress

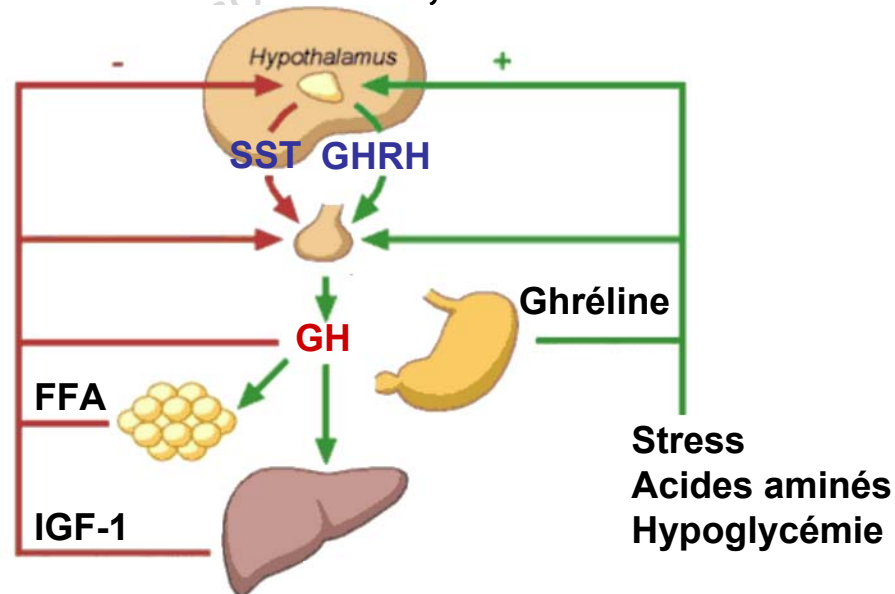
➤ Stimulée par la GHRH, la ghréline, l'hypoglycémie ou les acides aminés

✓ Ghréline = Peptide gastrique, ~ Hormone stimulant l'appétit

➤ Inhibée par la somatostatine (SST), l'hyperglycémie ou les acides gras libres

- Favorise la production hépatique d'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*)

- Contrôlée en retour par les nutriments, l'IGF-1 et la GH



B.5.1 Sécrétion et rôles de la GH (somatotropine)

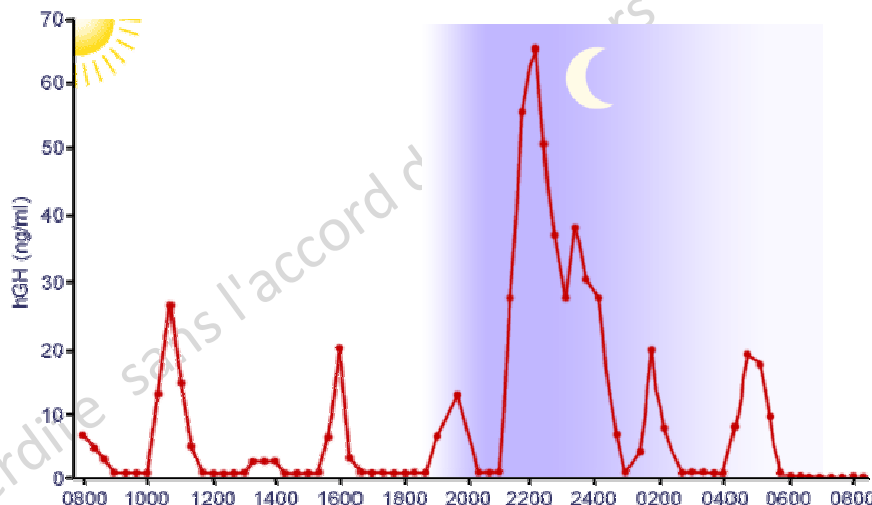
• Sécrétion de GH (cellules somatotropes):

- Est pulsatile ($0 < \text{Valeurs plasmatiques normales} < 5 \text{ ng/ml}$)

➤ Diagnostic de déficit impossible sur un seul dosage

- Variable selon le nycthémère (max. nocturne), l'âge et le sexe

➤ Maximum a la puberté, décroît avec l'âge



- La sécrétion d'IGF-1 reflète mieux la production journalière de GH

➤ Dosage d'IGF-1 utilisé pour diagnostic d'hyper/hyposécrétion de GH

N.B: Comme pour la prolactine, il existe différentes formes circulantes de GH, ce qui complique les dosages...

B.5.1 Sécrétion et rôles de la GH (somatotropine)

- Effets métaboliques, directs (~ effets anti-insuline)
 - Favorise les synthèses protéiques
 - Produit dopant utilisé comme anabolisant (efficacité non prouvée)
 - → Mobilisation des réserves lipidiques / hydrolyse des triglycérides
 - Effet hyperglycémiant (↑ production hépatique, ↓ captation cellulaire...)
- Effets mitogéniques, indirects, liés à l'IGF-1
 - Sur le squelette: Formation du cartilage et croissance linéaire des os
 - Sur tous les autres tissus : Croissance, prolifération et différenciation cellulaire



Pygmées

Production de GH normale,
Mais défaut de production d'IGF-1

B.5.2 Hypersécrétion GH: Gigantisme / Acromégalie

Rare, liée à un Adénome hypophysaire dans > 95% des cas

B.5.2.1 Circonstances de découverte

- **Liées au syndrome sécrétant**

Il est responsable d'un ensemble de manifestations dont :

- **Syndrome dysmorphique**
- **Troubles métaboliques**
- **Manifestations cardiovasculaires**
- **Susceptibilité aux tumeurs**

- **Liées à un syndrome tumoral**

- **Liées à une insuffisance hypophysaire associée**

B.5.2.1 Circonstances de découverte

• Le syndrome dysmorphique de l'acromégalie

Du grec akros, "extrême" et de megalos "grand" : Agrandissement des extrémités

- Extrémité céphalique, mains et pieds

- Visage grossier, saillie des arcades sourcilières (bosses frontales), prognathisme avec ↑ espace entre incisives inférieures, macroglossie
- Élargissement des mains et des pieds (↑pointure, signe de la « bague »)

- Croissance linéaire et des organes excessive

- Gigantisme quand survient chez l'enfant avant soudure des épiphyses
- Organomégalie: cœur, foie, rate, colon (polypes), thyroïde (goitres)



B.5.2.1 Circonstances de découverte

• Les troubles métaboliques

- Intolérance au glucose, voire diabète
- Dyslipidémie (hypertriglycémie, ↓ HDL-Cholestérol)
- HTA artérielle
- Hypercalciurie et hyperphosphorémie (risque de lithiases urinaires)
- En cas d'hypercalcémie, rechercher une NEM de type 1

• Les manifestations cardiovasculaires

- Font la **gravité de l'acromégalie**
- Risque d'insuffisance cardiaque, majoré par le diabète, l'HTA, la dyslipidémie

• La susceptibilité aux tumeurs

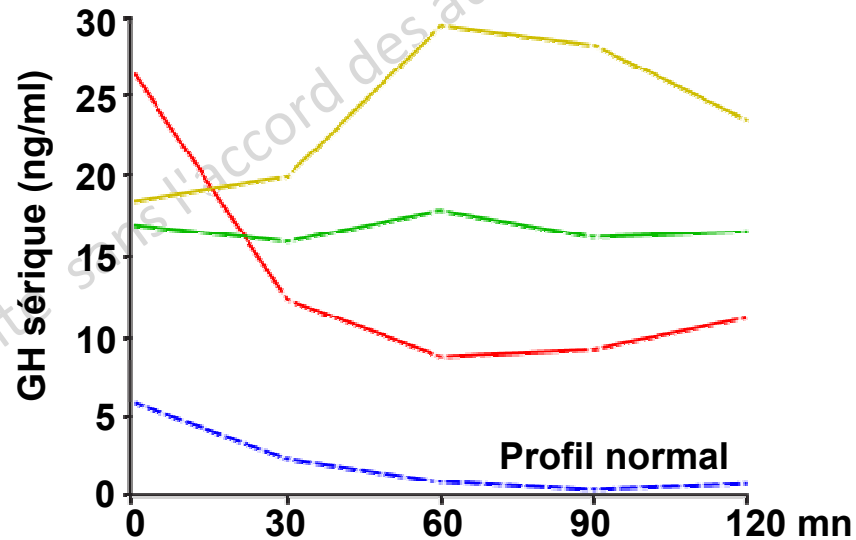
- Liée aux effets stimulants sur la prolifération
- Concerne essentiellement les tumeurs coliques (coloscopie / 3 ans)

B.5.2.2 Prouver l'hypersécrétion de GH

- Le dosage plasmatique d'IGF-1, élément clé du diagnostic
 - Élévation constante dans l'acromégalie, reflète la production de GH
- Complété par HGPO (Hyperglycémie provoquée / voie orale)

Ingestion 75g de glucose en 5mn., glycémie et GH toutes 30mn pendant 2h.

- Absence de ↓ GH en réponse à l'hyperglycémie (sécrétion autonome)



- Permet par ailleurs d'évaluer la tolérance au glucose

➤ Glycémie à 2h > 1,4g/l = Intolérance au glucose, > 2g/l = Diabète

B.5.2.3 En rechercher la cause

- **IRM hypophysaire**

- A la recherche d'un adénome hypophysaire (> 95% des cas)

- **Si l'IRM est normale**

- On suspecte une acromégalie par hypersécrétion paranéoplasique de GH-RH (cancer pancréatique ou pulmonaire, 5% des cas) et on dose la GH-RH

B.5.3.4 En rechercher des complications

- **Adénome hypophysaire à l'IRM**

- Bilan ophtalmologique

- Bilan hormonal (hypersécrétion prolactine, insuffisance hypophysaire)

- Bilan cardiaque (ECG, échographie)

- métabolique (glycémies à jeun régulières)

- rénal (calcémie-phosphorémie, urée, créatinine, échographie si lithiase)

- tumoral (coloscopie)

B.5.4 Défaut de sécrétion de GH

B.5.4.1 Circonstances de découverte

- **Chez l'enfant (caractère familial 1/3 des cas)**
 - Retard de croissance statural et de maturation osseuse
 - Troubles métaboliques: obésité, malaises hypoglycémiques
- **Chez l'adulte (symptomatologie frustrée)**

Lié à une tumeur (adénome ou autre) ou à son traitement > 90% des cas

- Asthénie, tendance dépressive, atrophie cutanée et musculaire
- Obésité, hypercholestérolémie, malaises hypoglycémiques...

B.5.4.2 Prouver le déficit

Repose sur des tests de stimulation

- **Chez l'enfant**
 - Dosage d'IGF-1 et test associant glucagon et β -bloquant

B.5.4.2 Prouver le déficit

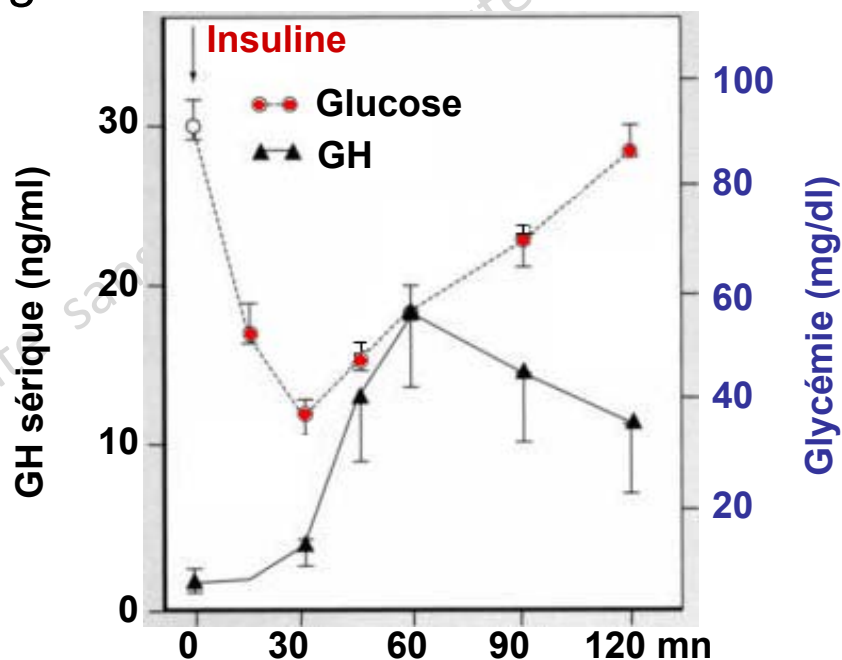
- Chez l'adulte, deux tests obligatoires

- Test d'hypoglycémie insulinique (référence +/- bien toléré)

- Injection d'insuline et dosage glycémie et GH à 0, 30, 60 et 120mn

- Hypoglycémie $< 0,4\text{g/l}$ → Pic de GH $>$ à 10ng/ml à 60 mn.

- ✓ Déficit si GH $<$ à 3ng/ml



- Autre test de stimulation (GH-RH ou arginine/ornithine)

Une femme de 52 ans vient consulter pour des céphalées tenaces mal systématisées.

Dans ses antécédents, on note un syndrome anxieux pour lequel elle reçoit du bromazepam. Elle se plaint aussi d'un gonflement des doigts et des pieds – elle a dû enlever ses bagues et ne peut plus utiliser ses chaussures devenues trop petites –, de sueurs, d'une fatigue à l'effort avec essoufflement et de douleurs de la colonne vertébrale.

À l'examen, la patiente est en bon état général, elle pèse 67 kg pour 1,65 m. Les traits du visage sont épais avec un prognathisme. La TA est à 160/85. L'ECG montre des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Questions

- ❶ Quels sont les éléments tirés de l'observation qui permettent de suspecter une acromégalie ?
- ❷ Quels éléments biologiques vont-ils vous permettre d'affirmer le diagnostic d'acromégalie ?
- ❸ Quels examens doit-on demander pour évaluer le retentissement tumoral, mécanique, de cette acromégalie ? Que peut-on en attendre ?
- ❹ Quels dosages peuvent-ils être utiles pour évaluer les complications métaboliques possibles de l'acromégalie ?

A Le prognathisme, l'épaississement des traits, l'augmentation de taille des extrémités, les sueurs évoquent une hypersécrétion de GH. Les céphalées tenaces évoquent un éventuel processus intracrânien

B L'augmentation du taux de GH à jeun, au-delà de 2 ng/mL et le caractère non freinable par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Les dosages de l'IGF1 sont utiles car ils complètent le dosage de GH et leurs taux sont plus précis pour évaluer l'évolutivité.

C Deux examens sont indispensables :
1. L'IRM. Beaucoup plus précise que le scanner. Elle permet d'évaluer les éléments qui

permettent de classer la tumeur : son volume ; son extension vers le haut : chiasma optique ; son extension latérale : sinus caverneux, nerfs moteurs oculaires.

2. Le fond d'œil avec étude du champ visuel à l'appareil de Goldmann. Il permet de noter une amputation éventuelle du champ visuel : quadrantanopsie ou hémianopsie bitemporale étant les plus typiques.

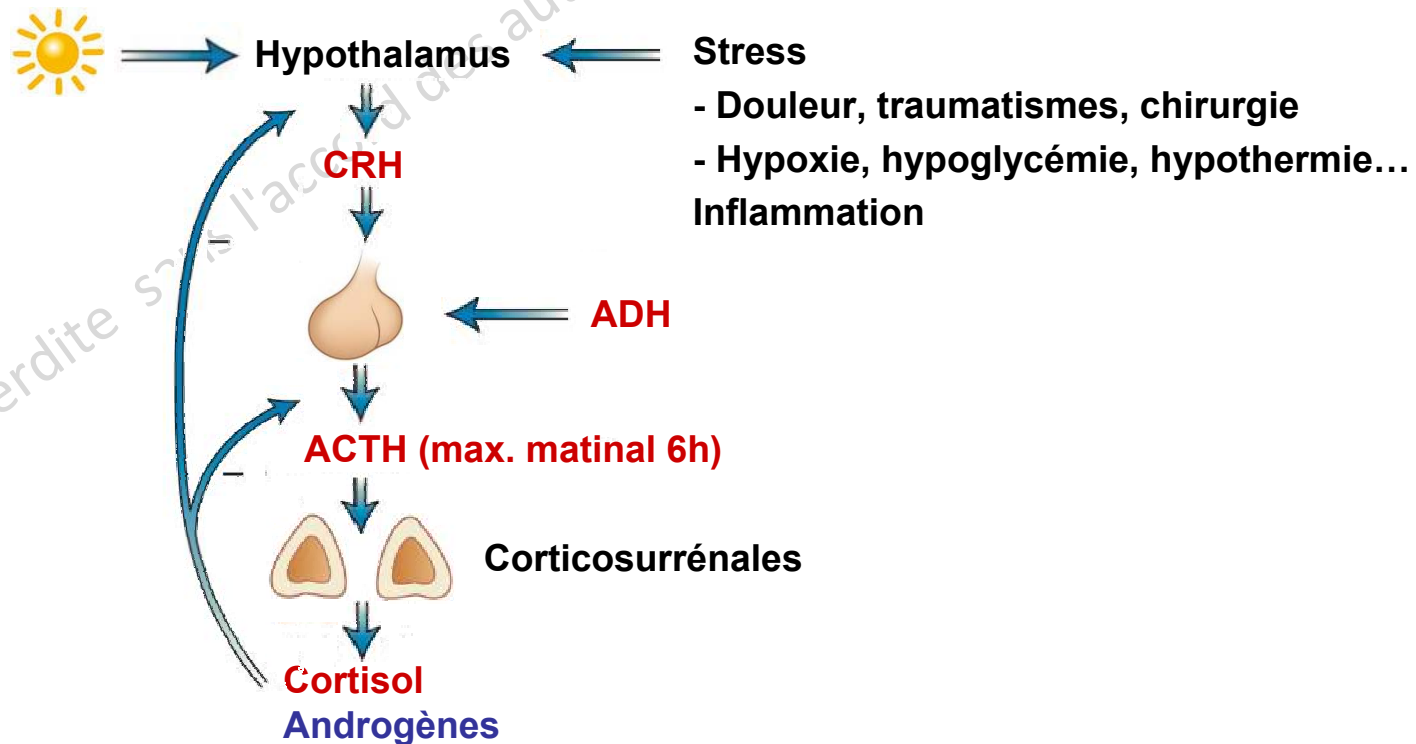
D Glycémie à jeun, à la recherche d'un diabète. Phosphorémie, calcémie, pour évaluer le retentissement osseux.

Repru

B.6 Axe corticotrope et sécrétion d'ACTH

B.6.1 Sécrétion et rôles de l'ACTH

- **Sécrétion d'ACTH (cellules corticotropes):**
 - **Contrôle circadien**, par l'état de **stress**, d'inflammation et d'hydratation
 - Stimulée par la CRH (*Corticotrophin Releasing Hormone*) et l'ADH
 - Favorise la production du **cortisol** et des **androgènes surrénaliens**
 - **Contrôlée en retour** par le cortisol



B.6.1 Sécrétion et rôles de l'ACTH

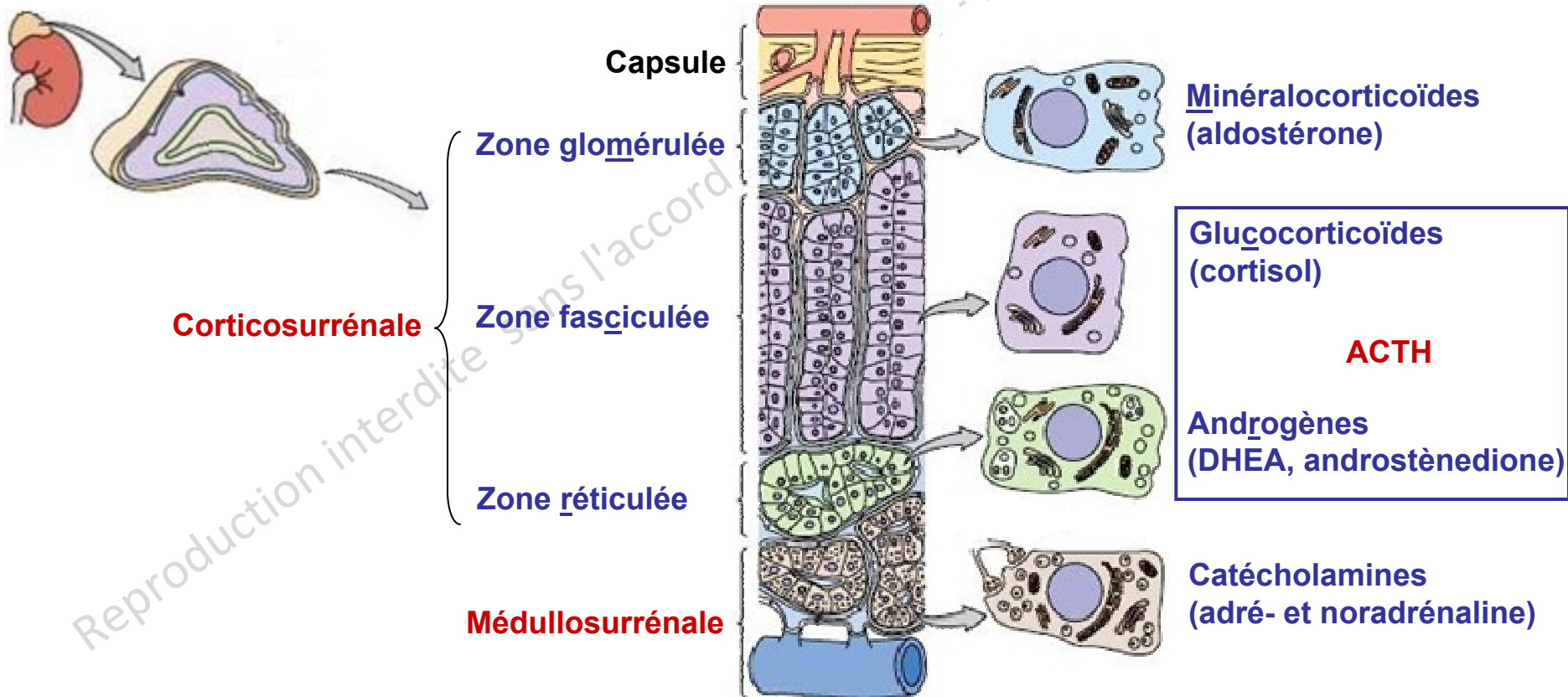
• Effets de l'ACTH:

- Directs: Augmente la pigmentation cutanéomuqueuse (mélanostimulant)

- Indirects, liés au cortisol et aux androgènes

➤ Sécrétion d'aldostérone (zone glomérulée), contrôlée par la rénine

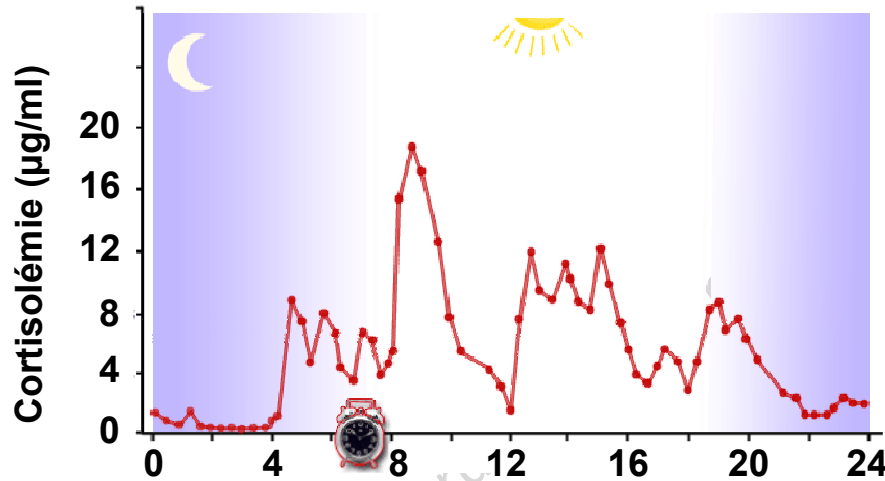
➤ Sécrétion des catécholamines (médullosurrénale), contrôlée par le SNP Σ



B.6.2 Sécrétion et rôles du cortisol / androgènes

• Sécrétion:

- Pulsatile, variable selon le nyctémère (max. 8h)



• Transport

- Lié à la transcortine (90%) et à l'albumine (5%)

• Principaux effets du cortisol

- Métaboliques = Hyperglycémie

- ↑ Catabolisme des protéines et lipides, substrats néoglucogénèse
- ↑ Production hépatique glucose, ↓ utilisation périphérique

- Tissu osseux = Hypercalcémie / ↑ résorption osseuse

B.6.2 Sécrétion et rôles du cortisol / androgènes

• Principaux effets du cortisol

- Système immunitaire = Anti-inflammatoire et antiallergique

- Corticoïdes de synthèse utilisés en thérapeutique dans ce but
- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles mais lymphopénie et éosinopénie

Anti-inflammatoire



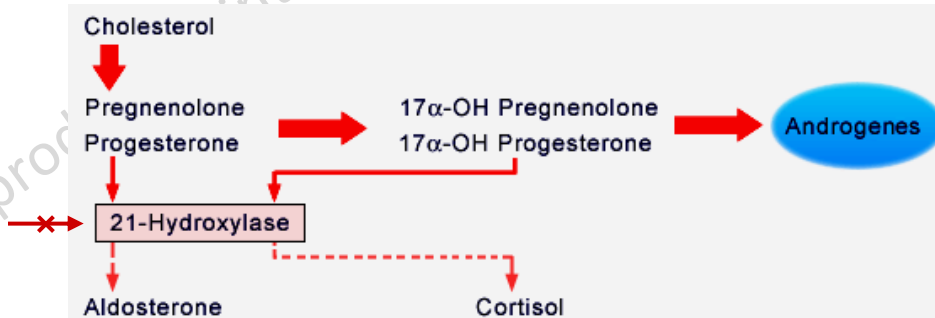
Antiallergique



• Effets des androgènes surrénaliens

- Convertis en testostérone ou œstrogènes (tissus périphériques)

- Rôles physiologiques mineurs mais signes notables (virilisation...) en cas d'excès
 - ✓ Ex: Hyperplasie congénitale des surrénales (1/10 000)



Garçon: puberté précoce

Fille: ambiguïté sexuelle

Deux sexes: Pertes hydrosodées
(carence en aldostérone)

B.6.3 Hypercortisolisme (syndrome de Cushing)

• Hypercatabolisme protidique

- Atrophie cutanée (peau mince et fragile, vergetures) et musculaire (racine des membres), fragilité capillaire (ecchymoses spontanées, purpura) et osseuse

• Redistribution facio-tronculaire des graisses

- Visage rond, lunaire (hypertrophie de la graisse des pommettes) et érythrosique, obésité abdominale, cou avec « bosse de bison »

• Signes généraux

- HTA (effets aldostérone-like du cortisol à fortes doses), insuffisance gonadotrope (aménorrhée), immunodépression, troubles psychiatriques

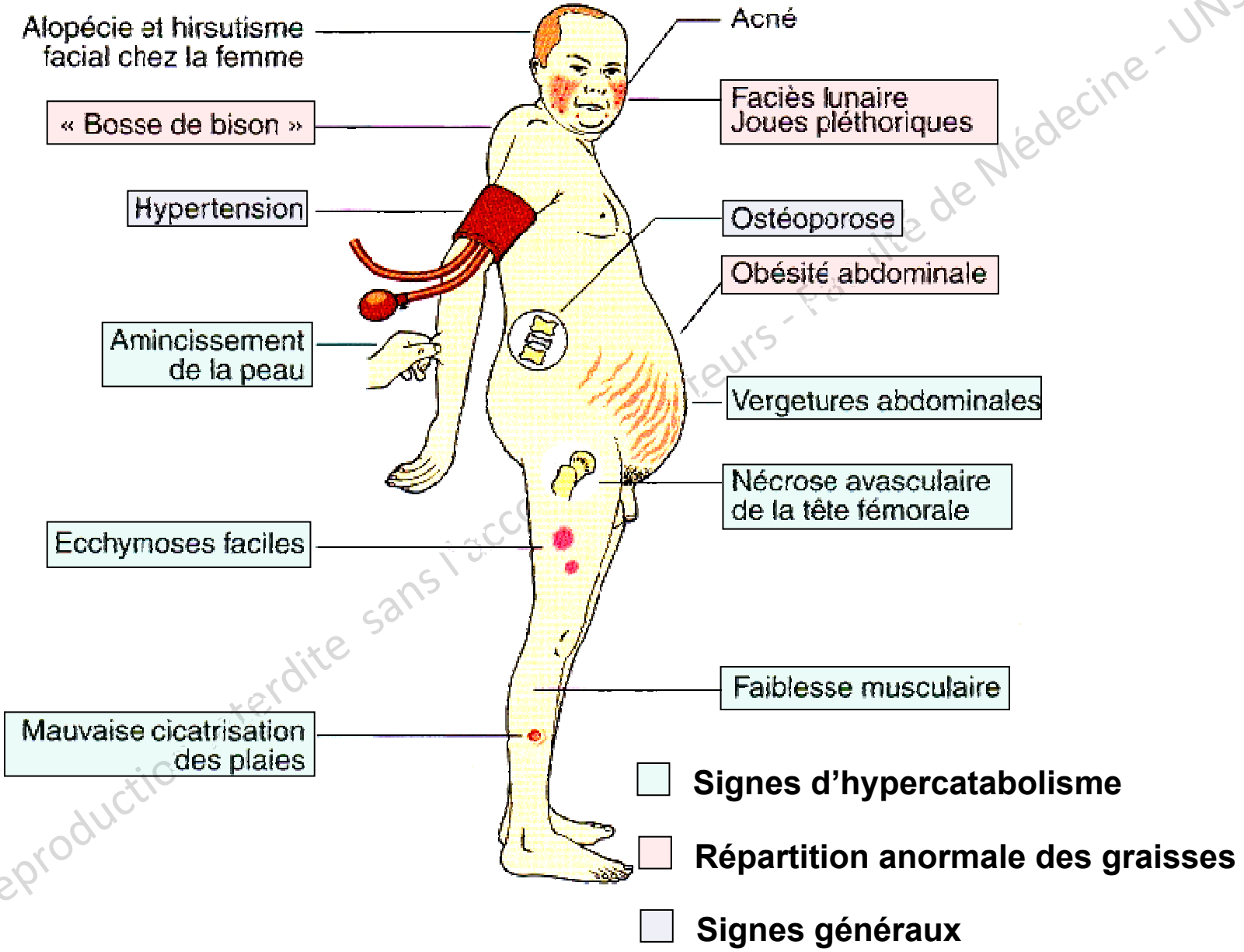
• Signes biologiques

- Polyglobulie, hyperleucocytose et thrombocytose

- Hypokaliémie (hyperminéralocorticisme d'origine tumorale)

- Hypercalcémie, intolérance au glucose / diabète, hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie

B.6.3 Le syndrome de Cushing



B.6.3.1 Étiologies du syndrome de Cushing

Hormis l'origine iatrogène (la plus fréquente), on distingue

• Causes liées à une hypersécrétion primaire d'ACTH

Mélanodermie, hyperplasie des surrénales et ↑ sécrétion cortisol / androgènes

- Adénome hypophysaire à ACTH (= Maladie de Cushing, 70%)

- Microadénome dans 90% des cas (pas de syndrome tumoral)
- Sécrétion autonome mais peut être freinée par doses ↑ de corticoïdes (cf. test de freinage fort à la dexaméthasone)

- Sécrétion paranéoplasique d'ACTH (10%), souvent majeure

(Tumeur broncho-pulmonaire, pancréatique ou thymique)

- Sécrétion autonome et rebelle à tout contrôle
 - ✓ Signes d'hyperminéralo-corticisme (HTA, hypokaliémie)
 - Effet aldostérone-like du cortisol à fortes doses
 - ✓ Et d'hyperandrogénie clinique (alopécie, acné, hirsutisme)

B.6.3.1 Étiologies du syndrome de Cushing

• Causes liées à une hypersécrétion primaire de cortisol

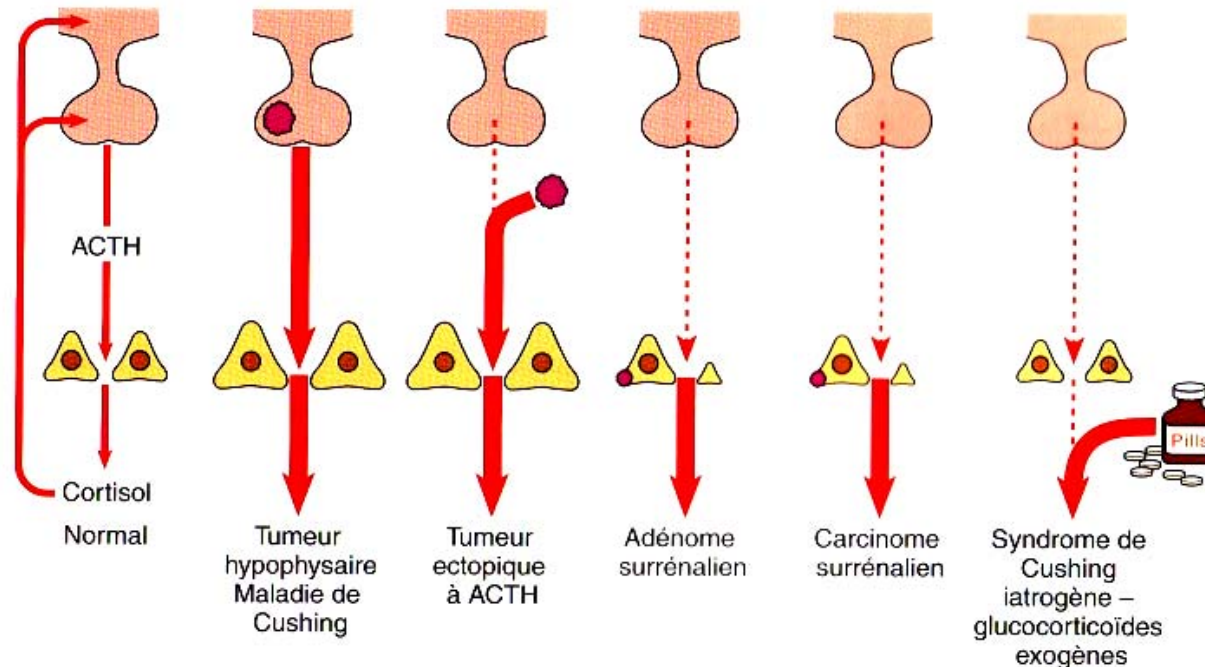
*Le rétrocontrôle exercé par le cortisol sur l'ACTH fonctionne normalement
(↓ ACTH, pas de mélanodermie, mise au repos de la surrénale controlatérale)*

- Adénome surrénalien (10%)

- Carcinome surrénalien (10%)

➤ Hyperminéralo-corticisme et hyperandrogénie

✓ Sécrétion d'aldostérone et d'androgènes par dé-différentiation cellulaire



B.6.3.2 Confirmer l'hypercortisolisme

• Le dosage du cortisol libre urinaire (CLU)

- Reflète la production journalière de cortisol

➤ Constamment élevé dans le syndrome de Cushing

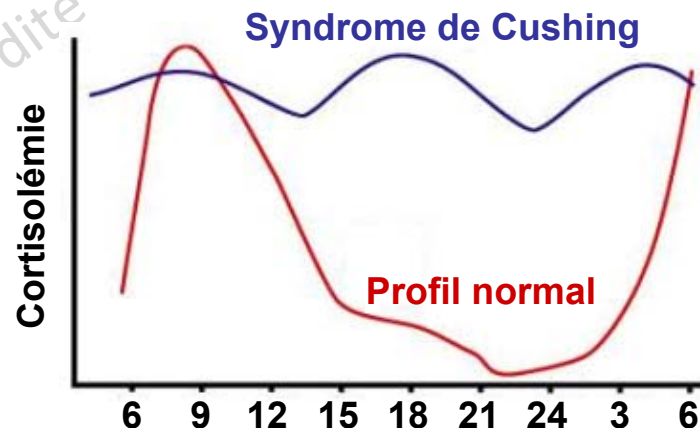
- La transcortine étant saturée, ↑ cortisol libre et de son élimination urinaire
- Mesuré sur urines de 24 heures pendant 3 jours consécutifs

• Cycle nyctéméral du cortisol

- Maximum matinal et minimum nocturne

➤ Perte du rythme nyctéméral en faveur du syndrome de Cushing

- Cortisolémie ~ identique jour et nuit
- Dosage cortisolémie toutes les 4h pendant 24h



B.6.3.2 Confirmer l'hypercortisolisme

• Test de freinage par la Dexaméthasone

- Corticoïde de synthèse → ↓ ACTH et ↓ cortisol endogène et du CLU

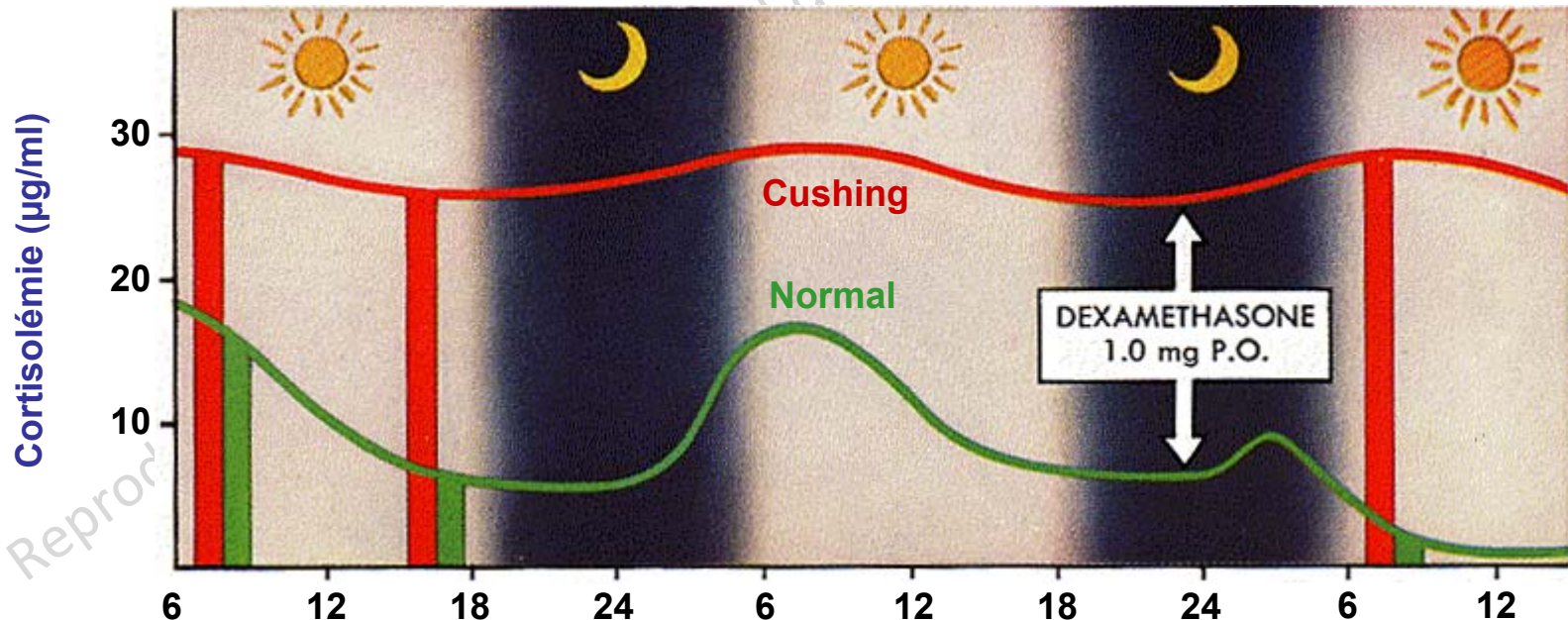
➤ Test de freinage « rapide » ou minute, possible en ambulatoire

• Prise de 1mg à minuit, dosage cortisolémie le lendemain à 8h

➤ Test de freinage faible (seul examen de confirmation indispensable)

• Prise de 4mg sur deux jours, cortisolémie +/- CLU le 3ème jour à 8h

- Dans les deux cas, Absence de freinage = Syndrome de Cushing



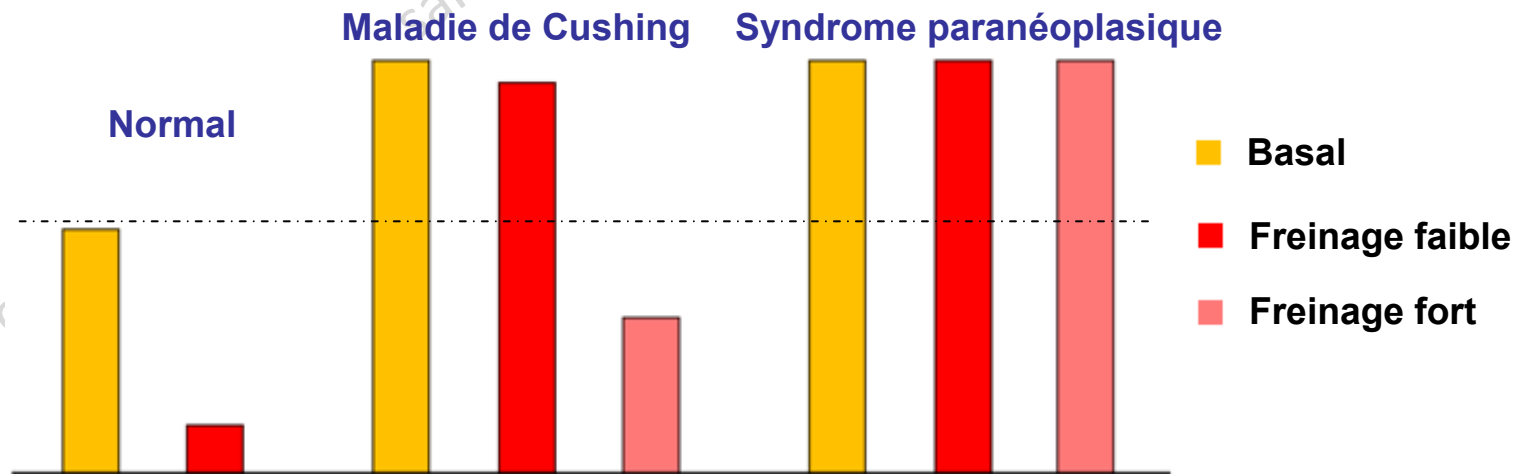
B.6.3.3 Rechercher la cause de l'hypercortisolisme

• Dosage d'ACTH

- Il permet de distinguer causes ACTH-dépendantes et indépendantes (ACTH très élevé si syndrome paranéoplasique)

• Pour les Cushing ACTH-dépendants

- **Test de freinage fort à la DXM** (idem freinage faible mais avec 8mg/j)
 - Positif dans la maladie de Cushing, négatif si syndrome paranéoplasique
- **IRM hypophysaire ou scanner thoraco-abdominal**
 - IRM douteuse, test au CRH et dosage ACTH / cathétérisme sinus pétreux



B.6.3.3 Rechercher la cause de l'hypercortisolisme

• Pour les Cushing ACTH-indépendants

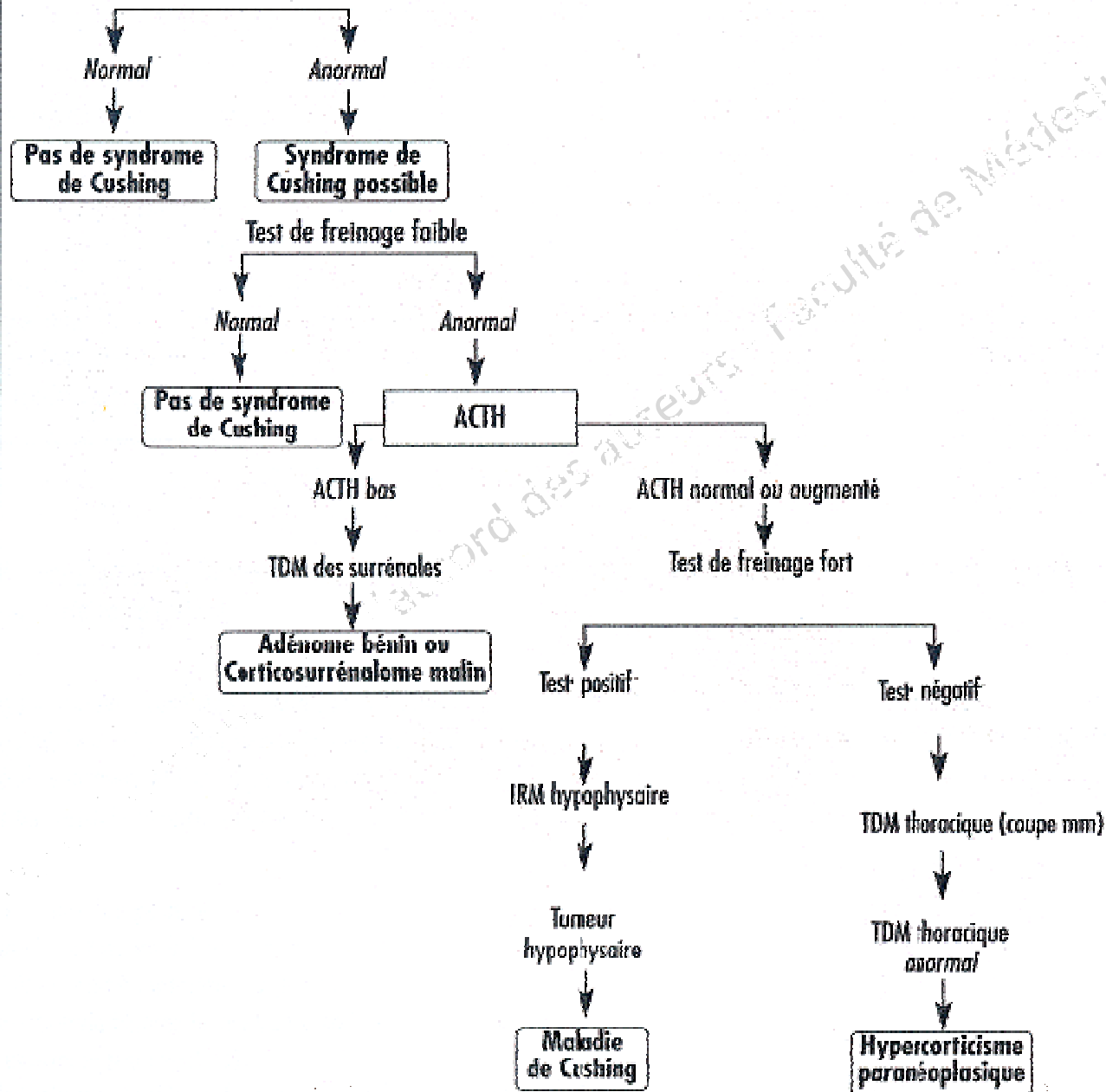
- Scanner ou IRM abdominale

- Masse surrénalienne de petite taille, limitée, non invasive: Adénome
- Masse > 5cm, mal limitée, invasive avec envahissement ganglionnaire ou métastases pulmonaires ou hépatiques: carcinome surrénalien


Reproduction interdite sans l'accord des auteurs Faculté de Médecine - UNS

Suspicion de syndrome de Cushing

Cortisol libre urinaire, cycle nyctéméral du cortisol.
Cortisol à minuit. Test de freinage « minute »



Reproduit



Cas clinique

Une femme âgée de 28 ans consulte pour une surcharge pondérale constituée depuis un an, une hypertension à 16/10 et des irrégularités menstruelles. À l'examen, on constate des vergetures assez larges et bifides à leurs extrémités. Le visage est érythrosique, marqué d'un fin duvet blond au niveau des joues et du menton. La patiente est dépressive et se plaint d'une baisse de désir sexuel.

Questions

- A** Quels autres signes cliniques peuvent être utiles pour orienter le diagnostic ?
- B** Quels sont les examens biologiques qui permettent d'affirmer qu'il s'agit d'un syndrome de Cushing ?
- C** Citez trois situations qui donnent un tableau voisin de celui décrit ci-dessus mais qui ne s'accompagnent pas d'un hyperfonctionnement des corticosurrénales.
- D** Quels examens permettent de conclure qu'il s'agit d'une maladie de Cushing en précisant l'intérêt de l'imagerie dans la démarche diagnostique ?

- Ⓐ *Autres signes cliniques utiles au diagnostic :*
- l'obésité faciotronculaire avec visage arrondi, cou élargi avec bosse de bison, associée à une amyotrophie des membres ;
 - l'atrophie cutanée avec ecchymoses et hématomes ;
 - la présence d'acné et d'hyperséborrhée ;
 - l'existence d'une pigmentation cutanée.

- Ⓑ *Examens biologiques permettant d'affirmer qu'il s'agit d'un syndrome de Cushing :*
- élévation du cortisol libre urinaire ;
 - élévation du cortisol permanente au cours de la journée (rupture du rythme nyctéméral) ;
 - test de freinage à la dexaméthasone négatif

- Ⓒ *Situations cliniques voisines sans hyperfonctionnement des corticosurrénales :*
- traitement prolongé par les corticoïdes ;
 - obésité avec hypercorticisme d'entraînement ;
 - dépression endogène sévère.

- Ⓓ *Examens permettant d'affirmer une maladie de Cushing.*

Biologie :

- taux d'ACTH élevé ;
- freinage partiel au cours du test fait à la dexaméthasone.

Imagerie :

- scanner abdominal : deux surrénales symétriques, augmentées de volume, non nodulaires ;
- imagerie en résonance magnétique hypophysaire : possibilité d'un adénome ou d'un micro-adénome corticotrope ;
- imagerie thoracique et abdominale : pas de tumeur, en particulier pulmonaire ou bronchique (éliminant un syndrome néoplasique).