

UE7 : Gynécologie-Endocrinologie

Pr BENSMACHINE

Cours du 14 décembre 2017

Ronéotypeur : Walid ZEMRI

Ronéoficheur : Laure-Anne SAINTVOIRIN

## **Cours n°25 : Sémiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire**

## Plan du cours

### **I. Introduction**

1. Généralités
2. Anatomie
3. Physiologie
4. Sémiologie

### **II. Insuffisance antéhypophysaire**

1. Tableau clinique général
2. Insuffisance somatotrope
3. Insuffisance thyroïdienne
4. Insuffisance corticotrope
5. Insuffisance gonadotrope
6. Insuffisance en prolactine

### **III. Hypersécrétion antéhypophysaire**

1. Hypersécrétion antéhypophysaire somatotrope : Acromégalie
2. Hypersécrétion antéhypophysaire prolactotrope : Hyperprolactinémie
3. Hypersécrétion antéhypophysaire corticotrope : Syndrome de Cushing
4. Hypersécrétion antéhypophysaire thyroïdienne
5. Hypersécrétion antéhypophysaire gonadotrope

### **IV. Atteinte post-hypophysaire**

1. Hyposécrétion post-hypophysaire d'ADH : Diabète insipide
2. Hypersécrétion post-hypophysaire d'ADH : Sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)

### **V. Syndrome tumoral hypophysaire**

### **VI. Syndrome hypothalamique**

### **VII. Résumé des atteintes de l'axe hypothalamo-hypophysaire**

### **VIII. Explorations et traitements**

1. Bilan hormonal
2. Bilan ophtalmologique
3. Bilan radiologique
4. Traitements

# I. Introduction

## 1. Généralités

L'axe hypothalamo-hypophysaire implique deux organes principaux parmi lesquels on distingue :

-l'hypophyse qui est une glande endocrine à l'origine de la production d'hormones de type SH (Stimulating Hormone).

-l'hypothalamus qui régule les sécrétions hormonales de l'hypophyse grâce à la sécrétion de neuropeptides (de type Releasing Hormone)

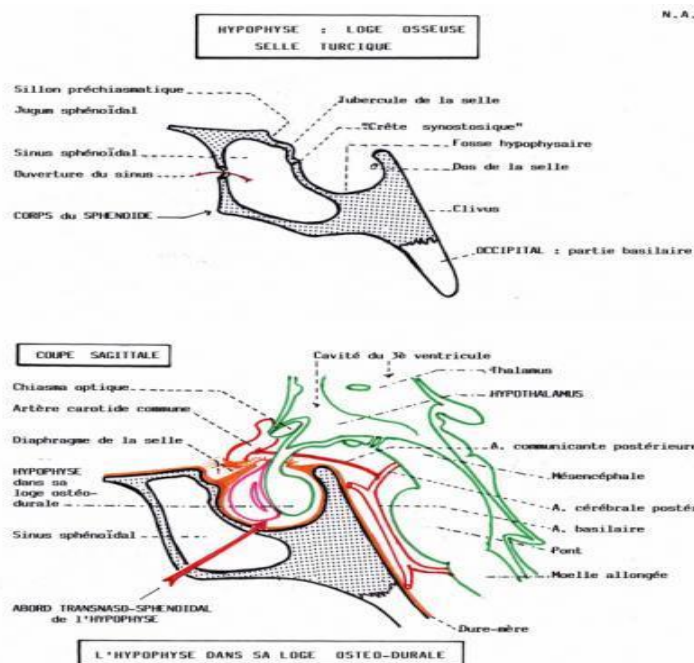
→ Ces deux organes sont reliés entre eux par la tige pituitaire.

**Attention : L'hypothalamus n'est pas une glande endocrine mais c'est une région du cerveau possédant des fonctions endocrines.**

Ce système a un rôle physiologique essentiel car il permet la régulation de la sécrétion d'un nombre important d'hormones de l'organisme (hormones thyroïdiennes, sexuelles, hormone de croissance, prolactine, cortisol...).

## 2. Anatomie

Ce système possède une localisation anatomique très précise au milieu du crâne.



L'hypophyse repose sur la selle turcique qui est une cavité osseuse située au sein de l'os sphénoïde (en arrière du nez). Cette localisation osseuse permet d'assurer l'intégrité de cette glande. L'hypophyse est reliée en haut à l'hypothalamus par la tige pituitaire par laquelle passent les neuropeptides hypothalamiques à destination hypophysaire.

L'hypophyse est composée de deux parties :  
-l'**antéhypophyse** ou adénohypophyse à l'origine de la sécrétion de FSH, LH, ACTH, PRL, TSH, GH  
-la **post-hypophyse** ou neurohypophyse sécrétrice d'ocytocine et d'ADH...

Le rapport de l'hypophyse avec le sinus sphénoïdal permet la réalisation des opérations chirurgicales de celle-ci en passant par voie nasale puis par ce sinus.

### Les rapports anatomiques de l'hypophyse sont multiples avec :

- le sinus sphénoïdal (=partie supérieure creuse de l'os sphénoïde) et la selle turcique (=toit) **en bas**.
- Les chiasmas optiques **en haut**
- Les os du nez **en avant**
- Le tronc cérébral **en arrière**
- Les sinus caverneux **latéralement** ainsi que l'artère carotide interne (plus médiale) et les nerfs crâniens (III, IV, V1 et V2, VI)

Les pathologies de l'hypophyse peuvent affecter les structures adjacentes. Pour exemple, une hypertrophie de l'hypophyse peut entraîner une compression du chiasma optique et être à l'origine d'une réduction du champs visuels. Parfois, l'hypertrophie de l'hypophyse est tellement importante que cela entraîne une rupture de la selle turcique ayant pour conséquence une coulée de LCR à travers la cavité nasale.

### 3. Physiologie

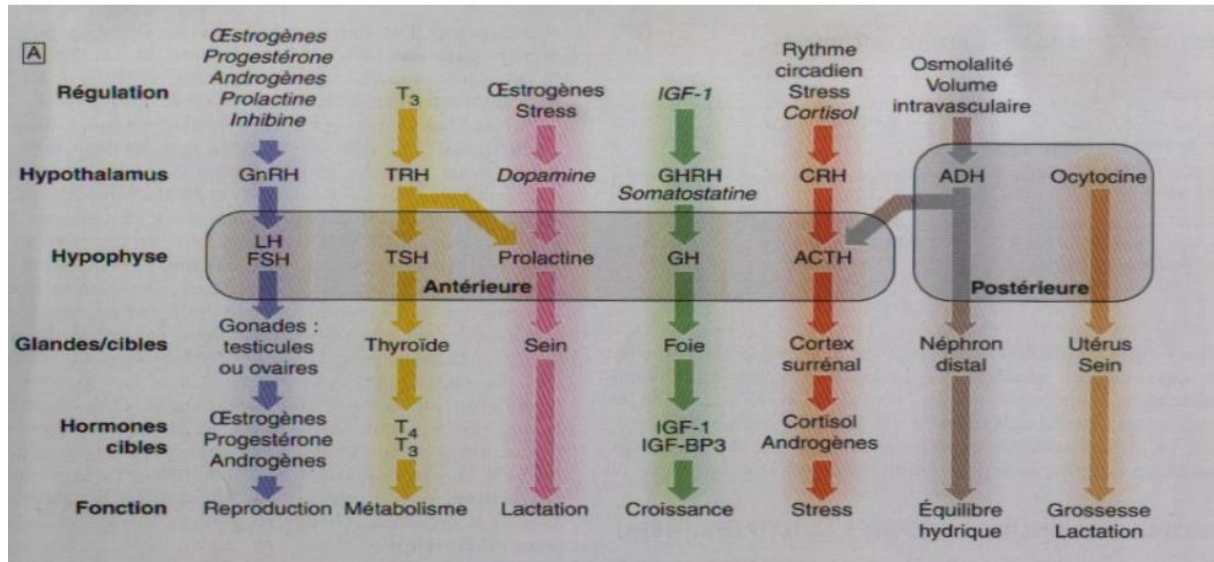
L'axe hypothalamo-hypophysaire est à l'origine d'une sécrétion d'hormones finement régulée. L'hypothalamus contient des noyaux hypothalamiques qui synthétisent des neuropeptides hypothalamiques (CRH, TRH, GnRH, GHRH...) pouvant stimuler les cellules de l'hypophyse. Chaque type cellulaire hypophysaire stimulé synthétise une hormone qui lui est spécifique par exemple les cellules somatotropes synthétisent la GH. Les hormones hypophysaires vont ensuite activer une glande endocrine périphérique et déclencher la sécrétion d'une hormone périphérique à destinée d'un organe cible. L'hormone ainsi sécrétée va également exercer un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypothalamique et hypophysaire. (lorsqu'elle est en excès par exemple).

On retrouve différents types cellulaires au sein de **l'hypophyse antérieure**, on distingue ainsi 5 axes :

- **L'axe somatotrope** : la **GHRH** hypothalamique agit sur les cellules somatotropes de l'hypophyse qui sécrètent **de l'hormone de croissance** (GH) agissant ensuite sur le foie pour sécréter de **l'IGF1** et stimuler la croissance (agit sur le cartilage de croissance).
- **L'axe gonadotrope** : la **GnRH** régule la sécrétion de la **LH** et la **FSH** agissant sur les gonades (ovaire et testicules) pour induire la sécrétion d'**oestradiol** et le **développement ovocytaire** chez la femme et la sécrétion de **testostérone** et la **spermatogénèse** chez l'homme.
- **L'axe lactotrope** dont la régulation est un peu particulière : la **dopamine hypothalamique** a un effet inhibiteur sur la sécrétion de **prolactine** par l'hypophyse. La prolactine va ensuite agir sur la glande mammaire pour induire la **lactation**.
- **L'axe thyroïdrotrope** : la **TRH** hypothalamique se fixe sur les cellules thyroïdrotropes ce qui déclenche la sécrétion de **TSH** hypophysaire agissant sur la thyroïde qui sécrète **T3 et T4** (action très variée sur l'organisme)
- **L'axe corticotrope** : la **CRH** régule la sécrétion de l'**ACTH** hypophysaire qui se fixe sur le cortex surrénalien induisant la fabrication **de cortisol et d'androgènes surrénaliens** ( $\neq$  aldostérone régulée par la rénine)

L'hypophyse postérieure permet le stockage :

- De l'**ADH** (hormone antidiurétique). Après libération, l'ADH agit au niveau du néphron distal pour retenir l'eau.
- De l'**ocytocine** qui a un rôle durant la grossesse, l'accouchement et la lactation.



Retenir surtout les axes antéhypophysaire et ADH +++

#### 4.Sémiologie

Dans les pathologies hypophysaires, on distingue deux types d'atteintes :

- Antéhypophysaire : **insuffisance antéhypophysaire** à cause congénitale (naissance avec la tige pituitaire interrompue) ou acquis (adénome hypophysaire ou rupture de la tige pituitaire) ou **hypersécrétion antéhypophysaire** (acromégalie par exemple).
- Post hypophysaire : **Insuffisance post hypophysaire** (hyposécrétion d'ADH par exemple) ou **hypersécrétion** ayant les mêmes causes.

( **ATTENTION** : Les insuffisances et hypersécrétions hypophysaires ne sont pas forcément isolées. Elles peuvent être associées = trouble mixte).

Les adénomes hypophysaires (=hypertrophie hypophysaire) correspondent à un syndrome tumoral qui se manifeste par des troubles oculomoteurs (baisse de l'acuité visuelle, réduction des champs visuels causés par une atteinte des nerfs III, IV, VI.) des céphalées, des nausées, des vomissements ...

Il existe deux types d'adénomes hypophysaires :

- Microadénomes hypophysaire : moins de 1cm. Généralement, sans conséquences.
- Macroadénomes hypophysaire : plus de 1 cm souvent à l'origine d'une atteinte des structures adjacentes (atteinte hypothalamique pas forcément pathologique, atteinte de l'os sphénoïde, des chiasmas optiques etc...).

## II. Insuffisance antéhypophysaire

### 1. Tableau clinique général

L'insuffisance antéhypophysaire donne un tableau polymorphe caractérisé par :

- Un faciès pâle
- Dépigmentation des aréoles et des organes génitaux externes
- Peau mince, froide et sèche
- Dépilation des aisselles et du pubis (à cause de la perte de stimulation des androgènes surrénaliens)
- Aspect poupin

En fait, il y a une perte de virilisation des organes génitaux externes.

### 2. Insuffisance somatotrope

L'insuffisance somatotrope se caractérise par un **déficit en hormone de croissance (GH) et IGF-1.**

-Chez l'enfant, on va observer un **retard de croissance** avec infléchissement (=changement d'orientation) de la courbe de croissance (dosage de la GH dans le sang en cas de retard de croissance supposé)

.-Chez l'adulte, la croissance est terminée. L'insuffisance somatotrope a peu de signes cliniques mais on peut observer une **diminution de la masse musculaire** associée à **une augmentation de l'adiposité abdominale** (signes principaux), **une asthénie** (physique et psychique), **une tendance dépressive**, **une déminéralisation osseuse** et **une surmortalité liées aux risques cardio-vasculaire.**

### 3. Insuffisance thyroéotrope

L'insuffisance thyroéotrope se caractérise par un **déficit en TSH.** On retrouve dans cette pathologie un tableau d'hypothyroïdie d'intensité modérée car la TSH n'est jamais totalement nulle et il persiste donc toujours un taux résiduel d'hormones thyroïdiennes :

- Asthénie, ralentissement psychomoteur
- Signes d'hypométabolisme : bradycardie, pâleur, frilosité, constipation
- Prise de poids et dépilation

### 4. Insuffisance corticotrope

L'insuffisance corticotrope se caractérise par un **déficit en ACTH.** On va observer :

- Une asthénie (fatigue croissante au cours de la journée due à l'absence de cortisol).
- Une tendance à l'hypotension (le cortisol participant à la régulation de la tension)

- Amaigrissement, anorexie, pâleur
- Risque de décompensation aigüe modéré : Atrophie surrénalienne expliquant le déficit en glucocorticoïdes et en androgènes surrénaliens.

## 5. Insuffisance gonadotrope

Elle se caractérise par un **déficit en LH et FSH**.

Chez l'enfant, l'insuffisance gonadotrope est marquée par une déminéralisation osseuse et un **impubérisme** (absence de puberté).

Chez l'homme, on retrouve différents signes dus à la baisse de la testostérone :

- Une dépilation
- Une baisse de la libido
- Une impuissance et une infertilité
- Une gynécomastie (le rapport œstradiol sur testostérone est inversé ce qui induit le développement de la glande mammaire)

Chez la femme, l'absence de FSH et de LH induit :

- Des spanioménorrhées (=règles très espacées dans le temps pouvant aboutir à une absence totale de règles) ou aménorrhées
- Infertilité, dyspareunie (douleur chronique de nature et d'intensité variables ressentie lors des rapports sexuels)

## 6. Insuffisance en prolactine

Elle possède un seul signe clinique qui est **l'absence de lactation en post partum** (le médecin doit le vérifier).

# III. Hypersécrétion antéhypophysaire

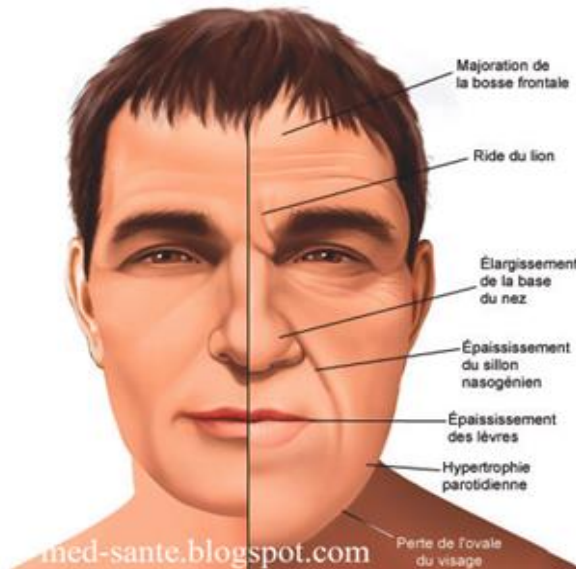
## 1. Hypersécrétion antéhypophysaire somatotrope = Acromégalie +++

L'acromégalie est caractérisé par une hypersécrétion de l'hormone de croissance (GH) et donc d'IGF-1.

On confirme le diagnostic d'acromégalie par dosage de la GH et de l'IGF1.

( À SAVOIR : L'acromégalie est généralement due à un adénome hypophysaire).

C'est un syndrome dysmorphique acquis, on observe donc une modification évolutive de la morphologie des patients qui se caractérise par :



- **Augmentation du volume du visage**, saillie des arcades sourcilières +++ , le nez épaté, prognathisme (menton avancé) qui cause la perte de l'articulé dentaire.

- **Hypertrophie des tissus mous** : augmentation de la taille et de l'épaisseur des pieds et des mains, macroglossie (grosse langue) . Peau épaisse avec des rides marquées

- **Céphalées et sueurs**

- **Viscéromégalie** : souvent associée à un goitre thyroïdien



- **Troubles rhumatologiques** : une croissance anormale entraîne souvent des complications rhumatologiques comme des cyphoses ou encore des arthroses.

- **Complications révélatrices** : cardiomyopathies due à la croissance anormale du cœur (hypertrophie du ventricule gauche), HTA, diabète non insulino dépendant (DNID) ou encore syndrome d'apnée du sommeil +++(SAS) due à une infiltration de la filière oropharyngée.



Chez les patients acromégales, on observe généralement une augmentation du risque de cancer car le taux élevé d'IGF-1 va favoriser la prolifération des cellules cancéreuses.

## 2. Hypersécrétion antéhypophysaire prolactotrope = Hyperprolactinémie +++

L'hyperprolactinémie est due à un adénome à prolactine qui est la forme la plus courante d'adénome hypophysaire. L'excès de prolactine freine la GnRH et donc la production de FSH et de LH par **rétrocontrôle négatif** de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

On observe donc les mêmes signes cliniques que lors d'une insuffisance hypophysaire gonadotrope avec :

Chez l'homme : une infertilité, une baisse de la libido et impuissance, une gynécomastie, une dépilation

Chez la femme : une spanioménorrhée ou une aménorrhée, une infertilité, une galactorrhée (écoulement mammaire de lait)

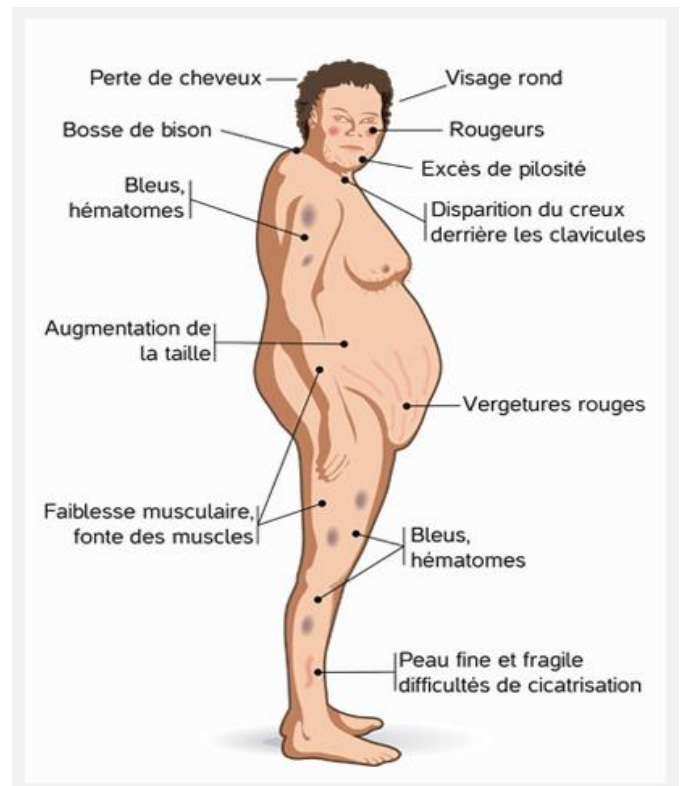
## 3. Hypersécrétion antéhypophysaire corticotrope = Syndrome de Cushing +++

Le syndrome de Cushing est dû à une hypersécrétion d'ACTH.

Cette maladie se caractérise par :

- **Obésité facio-tronculaire** (signe le plus évocateur) : visage arrondi, bosse de bison, prise de poids
- **Amyotrophie des membres** : jambes très fines
- **Vergetures pourpres** (signe très évocateur), fragilité cutanée, érythrose faciale
- **Hirsutisme** (ACTH stimule les androgènes surrénaliens à l'origine d'une hyperpilosité), hyper androgénie
- Ostéoporose
- Troubles des règles
- HTA
- Troubles psychiatriques

C'est une pathologie qui évolue relativement rapidement et qui touche plutôt une population féminine.



### A maîtriser absolument :

Lors d'un syndrome de Cushing la cause peut être centrale. Dans ce cas, on parle de maladie de Cushing. Il y a un taux d'ACTH très élevé ce qui est à l'origine d'un taux de cortisol très élevé

également. La cause peut être périphérique et donc dans ce cas on aura un taux de cortisol élevé et un taux d'ACTH diminué.

#### **4. Hypersécrétion antéhypophysaire thyroïdienne**

On retrouve dans cette pathologie des hyperthyroïdies d'intensité modérée avec la TSH et T3/T4 élevées. Il y a apparition d'un goître diffus et une absence d'ophtalmopathie induite.

#### **5. Hypersécrétion antéhypophysaire gonadotrope**

L'hypersécrétion de LH et de FSH est asymptomatique le plus souvent.

L'hyperstimulation des ovaires et des testicules est observé de manière exceptionnelle.

### **IV. Atteinte post hypophysaire**

#### **1. Hyposécrétion post-hypophysaire d'ADH : Diabète insipide.**

Normalement l'ADH est sécrétée par les noyaux supra optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus (partie antérieure). Elle est ensuite stockée dans la post-hypophyse via la tige pituitaire puis libérée dans la circulation générale.

L'ADH agit sur des récepteurs rénaux, vasculaires et hypophysaires. Elle a une action sur le néphron distal : elle joue un rôle dans la réabsorption de l'eau au niveau de la anse de Henlé et du tube contourné distal.

Dans le cas du diabète insipide, lorsqu'il y a une **carence en ADH**, il n'y a pas de réabsorption de l'eau au niveau rénal. De ce fait le patient urine beaucoup et donc boit beaucoup ; on parle de **syndrome polyuro-polydipsique**.

Les signes cliniques du diabète insipide sont :

**-le syndrome polyuro-polydipsique** (signe très évocateur du diabète insipide), la polyurie est primaire à la polydipsie (*c'est parce que le patient urine beaucoup, qu'il boit beaucoup*), **déshydratation à la restriction hydrique** (*il continue à uriner alors qu'il ne boit plus*) et **nycturie** (*urine la nuit*).

**-une hypernatrémie**

Les patients atteints de diabète insipide peuvent prendre du MINIRIN (un « ADH like ») pour pouvoir déterminer si le diabète insipide est d'origine hypophysaire ou rénale. Si le syndrome polyuro-polydipsique persiste, le diabète insipide est d'origine rénale (ADH qui ne peut activer son récepteur par absence de celui-ci ou à cause d'une mutation qui empêche son activation), s'il disparaît, le diabète est d'origine hypophysaire (défaut de sécrétion).

## **2.Hypersécrétion post-hypophysaire d'ADH : SiADH**

La post hypophyse va hypersécréter de l'ADH, le patient va donc réabsorber l'eau au niveau rénale ce qui engendre une **hyponatrémie** avec une natriurèse normale, une osmolalité basse et dilution.

L'hyponatrémie sévère est associée à : une asthénie, des convulsions, une altération de l'état général et des troubles digestifs.

Les patients atteints de SiADH sont sous restriction hydrique (traitement restrictif).

## **V. Syndrome Tumoral hypophysaire**

Il s'agit d'un adénome de l'antéhypophyse. C'est la cause la plus fréquente d'anomalie de l'hypophyse associée à une hypersécrétion ou à une hyposécrétion hormonales.

L'hypertrophie hypophysaire entraîne une atteinte des structures adjacentes.

- Atteinte de la selle turcique à l'origine d'une perforation de l'os sphénoïde ce qui entraîne une coulée de LCR a travers la cavité nasale.

- Compression des voies optiques à l'origine d'une baisse de l'acuité visuelle, d'une anomalie du champ visuel et d'une hémianopsie bitemporale (perte ou diminution de la vue dans la moitié temporale du champ visuel)

- Atteinte **des sinus caverneux** avec une paralysie oculomotrice.

- **Céphalées** (la tumeur hypophysaire peut se **nécroser**, ce qui fait augmenter rapidement le volume de l'hypophyse responsable des céphalées)

## **VI. Syndrome Hypothalamique**

Ce syndrome peut provoquer une obésité très particulière, l'obésité hypothalamique. L'hypothalamus joue un rôle clé dans la régulation de l'appétit, dans celle de la dépense énergétique et dans celle du sommeil.

Ainsi l'obésité hypothalamique se caractérise par une **hyperphagie** (*perte de contrôle de la sensation de satiété, sensation permanente de faim*) associée à une diminution du métabolisme basal. Le patient développe donc une **obésité majeure**.

On retrouve aussi :

- Des **troubles de la sensation de la soif** : hypernatrémie et absence de perception de la soif

- Un **syndrome d'apnée du sommeil** (SAS) lié à l'atteinte centrale et à l'obésité

- Des troubles neuro-psychologiques : troubles cognitifs, troubles du comportement alimentaire...

## **VII . Résumé des atteintes de l'axe hypothalamo-hypophysaire**

Détection d'une atteinte hypothalamo-hypophysaire par :

- Syndrome tumoral hypophysaire : hypertension intracrânienne (HTIC), céphalées, anomalie du champ visuel.
- Hypersécrétion antéhypophysaire : syndrome de Cushing, acromégalie, hyperprolactinémie.
- Insuffisance antéhypophysaire
- Hypersécrétion Post-hypophysaire : SiADH.
- Hyposécrétion Anté-hypophysaire : Diabète insipide.
- Syndrome Hypothalamique.
- Découverte fortuite

## **VIII. Exploration et traitement**

### **1.Bilan hormonal**

Effectuer un bilan hormonal complet est la première à chose à faire lorsque l'on recherche une hypersécrétion ou insuffisance ante-hypophysaire :

Dosage de :

- PRL : axe lactotrope +++
- FSH,LH,E2 ( oestradiol) : axe gonadotrope chez la femme.
- FSH,LH,TESTERONE : axe gonadotrope chez l'homme.
- TSH,T4L,T3L : axe thyroïdienne
- ACTH,CORTISOL plasmatique à 8h (cortisolurie des 24h) : axe corticotrope
- GH, IGF1 : axe somatotrope

La confirmation d'un diagnostic d'insuffisance ou d'hypersécrétion hypophysaire, relève d'explorations dynamiques dans un second temps.

### **2.Bilan Ophtalmologique**

L'examen ophtalmologique complet comprend l'exploration des champs visuels ( compressions des voies visuelles) ainsi que l'acuité visuelle ( baisse de l'acuité visuelle par compression des voies optiques), l'oculo-motricité ( atteinte du sinus caverneux : nerfs III, IV, V1 et V2, VI) et un fond d'œil ( normal sauf en cas d'HTIC).

### 3. Bilan Radiologique

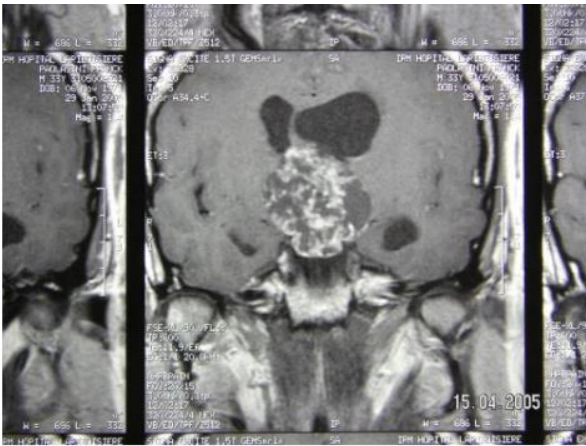
On réalise un IRM centrée sur l'hypophyse (obtention de coupes sagittales, coronales et transversales T1, T2, injection de gadolinium...)

Cela permet de connaître les dimensions de la lésion, sa localisation, ses caractéristiques etc...

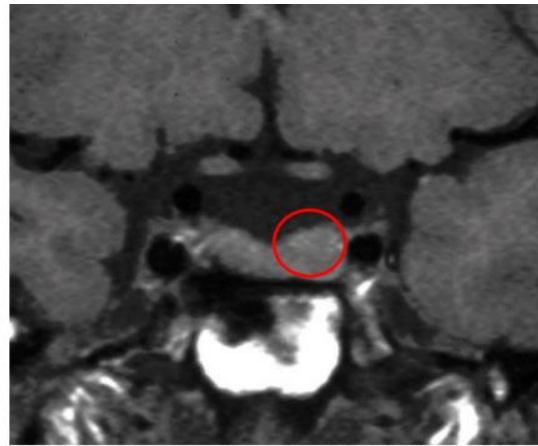
Enfin, l'IRM va permettre de vérifier l'état des structures adjacentes (chiasma optique, sinus caverneux, sinus sphénoïdale, tronc cérébral)

On peut distinguer différents types de lésion : craniopharyngiome, adénome hypophysaire, hypophysite, méningiome, anévrisme carotidien.

Craniopharyngiome :



Adénome hypophysaire :



### 4. Traitements

- Etiologique +++
  - > Traitement chirurgical : tumeur enlevée par voie endonasale
  - > Traitement médical
- Symptomatique
  - > L'hydrocortisone (cortisone naturelle) dans l'insuffisance corticotrope
  - > Hormones thyroïdiennes (L Thyroxine) pour l'insuffisance thyroïdienne.
  - > Substitution gonadotrope : chez l'homme on donne de la testostérone en intramusculaire (androgènes) et chez la femme non ménopausée on utilise des traitements hormonaux ou des pilules pour donner des œstrogènes et des progestatifs.
  - > GH surtout chez l'enfant en cas d'insuffisance somatotrope
  - > Minirin en cas de déficit en ACTH

