



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أحمد بوقرة بومرداس

Université M'hamed Bougara Boumerdes

Faculté des Sciences
Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme

Master 2 en biologie

Spécialité : Biochimie Appliquée

Sujet :

Le profil métabolique glucidolipidique dans l'insuffisance antéhypophysaire chez l'adulte

Soutenu le : Novembre 2020

Présenté par :

TOUZALINE Yousra

ACHLAF Hala

Devant les membres du jury composé de :

Mme AROUNE D.	MC B	(UMBB)	Présidente du jury
Mme OURARI A.	MA A	(UMBB)	Examinatrice
Mme FEDALA S.	Professeure	(CHULD)	Promotrice
Mme FAZOUANE F.	Professeure	(UMBB)	Co-Promotrice

Promotion : 2019-2020

Remerciements :

Nous tenons à remercier en premier lieu DIEU, le tout puissant et le miséricordieux, de nous avoir donné la santé, la volonté, la patience et le courage nécessaires afin de mener ce travail à terme.

*Nous remercions **Professeure FEDALA Soumya Nora** notre promotrice, Chef de service d'endocrinologie de CHU de Bab el oued (Alger), pour nous avoir proposé le sujet de ce mémoire, pour ses idées et ses précieux conseils.*

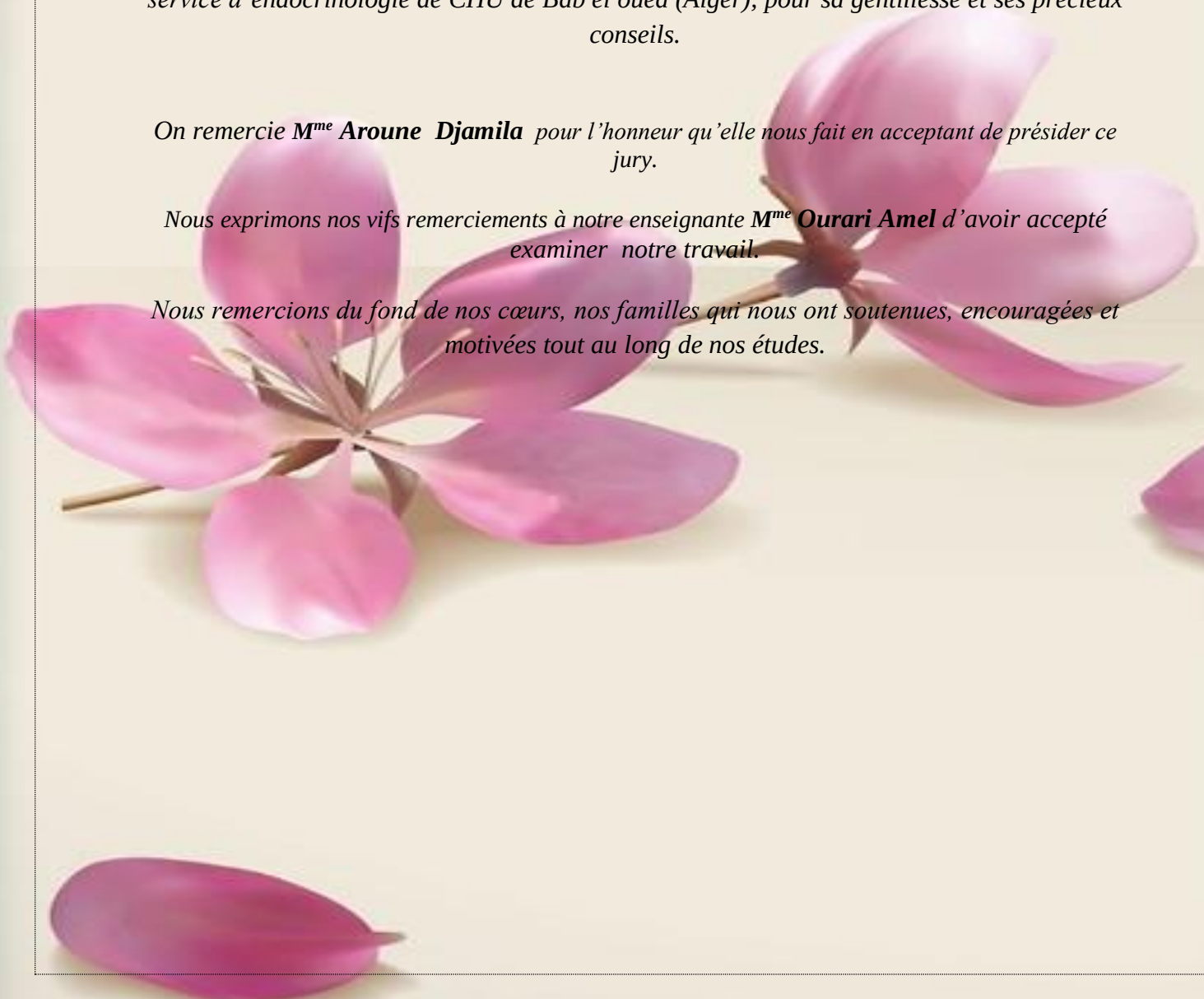
*Nous adressons nos plus sincères remerciements à notre co-promotrice **Professeure FAZOUANE Fathia** qui nous dirigées ce travail avec une grande rigueur scientifique, ses conseils, ainsi pour le temps qu'il nous a consacré tout au long de cette période.*

*Nous exprimons nos vifs remerciements à **M^{me} BENOMECHIARA Imen**, Assistante au service d'endocrinologie de CHU de Bab el oued (Alger), pour sa gentillesse et ses précieux conseils.*

*On remercie **M^{me} Aroune Djamila** pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider ce jury.*

*Nous exprimons nos vifs remerciements à notre enseignante **M^{me} Ourari Amel** d'avoir accepté examiner notre travail.*

Nous remercions du fond de nos cœurs, nos familles qui nous ont soutenues, encouragées et motivées tout au long de nos études.



Dédicace

*A la lumière de mes yeux et le bonheur de mon existence
les plus chères et les plus idéaux hommes et femmes dans ma vie
« Mon père et ma Mère » pour l'amour qu'ils m'ont porté et
pour leur soutien et conseils, m'ont donné confiance, courage et sécurité.
de ma grande affection et amour.*

Donc d'un profond amour et d'une immense gratitude je dédie ce travail :

Aux deux personnes qui me sont les plus chères, Ma mère et mon père.

*A mes chères sœurs : **Nihal** et **Meriem** et mon cher frère : **Younes***

Je suis très reconnaissante pour leur amour, leur aide et leurs encouragements.

*A mon fiancé **Imad** qui n'est pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long
de mes études. Que Dieu le protège et leur offre la chance et le bonheur.*

A mes grands-mères, que Dieu leur donne une longue vie.

A tous les personnes qui m'ont aimé et respecté tout au long de ma vie étudiante.

*Sans oublier mon binôme **Hala** pour son soutien moral et sa patience tout au long de ce
projet.*

Mlle Touzaline.

☆ *Dédicace* ☆

*A la lumière de mes yeux et le bonheur de mon existence
les plus chères
et les plus idéaux hommes et femmes dans ma vie*

*« Mon père et ma Mère » pour l'amour qu'ils m'ont porté et
pour leur soutien et conseils, m'ont donné confiance, courage et sécurité.
de ma grande affection et amour.*

*A mes chers frères et mes chères sœurs Vous avez toujours été présents
pour les bons conseils. Votre affection et votre soutien
M'ont été d'un grand secours au Long de ma vie professionnelle et
Personnelle. Veuillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance
Pour Tous vos efforts.*

*A toute ma famille Achlaf
A ma cher binôme pour sa entente, sa sympathie, sa aide et sa support dans les moments
difficiles*

*A toute personne qui a participé de près ou de loin dans la réalisation de
ce travail et dont je n'ai pas mentionné les noms à traverses lignes ; je vous
dis tous
A tous un grand Merci*

Mlle Achlaf

Liste des figures :

Figure 1 - Formation de l'ébauche hypophysaire chez l'embryon humain.....	3
Figure 2 - Représentation schématique de la région sellaire montrant l'hypophyse et ses rapports avec les structures adjacentes.	4
Figure 3 - Schéma d'une coupe d'adéno-hypophyse (mg).....	5
Figure 4 - Représentation schématique de l'axe hypothalamohypophysaire et de sa vascularisation.	6
Figure 5 - Schéma de la physiologie antéhypophysaire et actions sur les organe.....	7
Figure 6 - la régulation de sécrétion de la GH	9
Figure 7 - régulation de la sécrétion de la TSH.....	10
Figure 8 - la régulation la sécrétion d'ACTH.....	11
Figure 9 - la régulation des gonadotrophines chez l'homme et la femme.....	12
Figure 10 - Régulation de la synthèse de la prolactine (PRL).....	14
Figure 11 - presentation clinique d'une femme adulte atteinte d'un panhypopituitarisme « maladie de sheehan ».....	16
Figure 12 - le syndrome métabolique.....	23
Figure 13 - Biosynthèse de cholestérol.....	25
Figure 14 - Les facteurs de risque cardiovasculaire.....	30
Figure15 - Prélèvement Sanguin.....	32
Figure 16 - Appareil IMMULITE 1000 de système d'immunoanalyse.....	33
Figure 17 - principe d'immuno-chimiluminescent en sandwich.....	34
Figure 18 - phénotype de plasma.....	37

Liste des tableaux:

Tableau I : Signes cliniques et hormonales du déficit gonadotrope à l'âge adulte.....	16
Tableau II : Signes clinique, biologique et hormonale de déficit corticotrope.....	16
Tableau III: Signes cliniques, biologiques et hormonal du déficit thyroïdienne	17
Tableau IV: Signes clinique, biologique et hormonal de déficit somatotrope	17
Tableau V: Signes clinique et hormonale de déficit lactotrope.....	17
Tableau VI: Les causes de l'insuffisance antéhypophysaire.....	19
Tableau VII: Différence entre les dosages des hormones.....	35

Liste d'abréviation :

A

AA: Acides Aminés

AAP : Amino-4phenazone

Ac : Anticorpe

ACTH: adrénocorticotropic hormone

ADP : Adénosine diphosphate

AH : Antéhypophyse

Ag : Antigène

AGL : Acide gras libres

AMPC: Adénosine Monophosphate

APO : Apolipoprotéines

APOA : Apolipoprotein A

APOB100 : Apolipoprotein B100

APOB48 : Apolipoprotein B 48

APOCII : Apolipoprotein CII

APOE : Apolipoprotein E

ATP : Adénosine Triphosphate

AVP: Vasopressine

B

C

Ca²⁺ : ion de calcium

CE : Cholestérol Estérifié

CHER : Cholestérol estérase

CHOD : cholestérol oxydase

CHU : Centre Hospitalo-universitaire

CLIA: Chimiluminescence

CO: Cavité Orale

COA : Coenzyme A

COR: Cortisol

CRF: Cortico Releasing Factor

CRH: Corticotrophine Releasing Hormone

CV: Cardiovasculaire

Ⓓ

DI: Diencéphale

DI' :Diabète insipide

Ⓔ

E2 : Œstradiol

EDTA :Acide Ethylène Diamine Tétracétique

EMSE :N-éthyl-N- (3-méthylphényl) -N'-succinyle éthylène diamine

Ⓕ

FGR-R1: Fibroblast Growth Factor Receptor 1

FRCV: Facteur de Risque Cardiovasculaire

FSH: Follicle Stimulating Hormone

FT4 : Thyroxine liber

Ⓖ

GH: Growth Hormone ou Hormone de Croissance

GH1: Growth Hormone 1

GHD: Growth Hormone Deficiency

GHRH: Growth Hormone Releasing Hormone ou Somatolibérine

GHRH-R: Growth Hormone Releasing Hormone Receptor

GHRT : Traitement substitutif de GH

GK: Glycérol Kinase

GLUT: Glucose Transporter

GnRH: Gonadotrophine Releasing Hormone

GnRH-R :Gonadotrophine Releasing Hormone Receptor

GPO : Glycérol-Phosphate déshydrogénase

GPR54 : G-Protein Coupled Receptor

G6P : Glucose 6 Phosphate

G-6-PDH : glucose-6-phosphate deshydrogénase

Ⓗ

h : heure

HCL : Acide Chlorhydrique

HDL: Lipoprotéine de Haute Densité

HDL-c: Lipoprotéine de haut Densité Cholestérol

HESX1: Homeobox Embryonic Stem cell I

HGPO: Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

HK :Hexokinase.

HMG-CoA: Hydroxy Méthyl Glutaryl-CoA

HTA : Hypertension Artérielle

HH :hypothalamo – hypophysaire

H₂O :monoxydede dihydrogène

H₂O₂ :peroxyde d'hydrogène

I

IAH: Insuffisance Anté Hypophysaire

IGF-1: Insulin-like growth Factors 1

IMC: Indice de Masse Corporalle

IR : Insulinoresistance

IRS : Insulin Receptor Substrat

IV :Intraveineux

J

j : jours

K

KDa :KiloDalton

KIMS: Pfizer international metabolic database

L

LDL: Lipoprotéine de basse Densité

LH: Luteinizing Hormone ou Hormone lutéinisante

LHb: Luteinizing Hormone beta

LHRH: Luteinizing Hormone Releasing Hormone

LIF: Leukemia Inihibting Factor

LPL: Lipoprotéine Lipase

M

min :minute

MPHD : Déficit en Hormones hypophysaires Multiples

MetS : Syndrome métabolique

N

NACL : Chlorure de Sodium

NADP : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NIH: National Institute of Health

O

O₂ : Dioxygène

Φ

PA : Pression Artérielle

PCA :Phosphatidylcholine Cholesterol Acyl-transferase

PC1: Proprotein Convertase 1

PIF: Prolactin Inhibiting Factors

PIT 1: Pituitary specific factor 1

PI3-kinase : Phosphoinositide 3-Kinase

PMT : Tube Photomultiplicateur

POD : Peroxydase

POMC: Pro-Opio-Mélanocortine

POU: Acronyme de Pit1 et Oct1

POU1F 1: POU class 1 homeobox 1

PR : Poche de Rathke

PRL : Prolactine

PROP 1:Prophet of Pit1

R

RCV : Risque cardiovasculaire

RR : Risque Relatif

RPX: Rathkes Pouch homeobox

§

SMR : Ratio standard de Mortalité

SMS: Somatostatine

StAR :Steroidogenic Acute Regulatory

T

T :Temps

TA : Tension Artérielle

TG : Triglycéride

TRH: Thyrotropin Releasing Hormone

TRH-R: Thyrotropin Releasing Hormone Receptor

TSH: Thyréostimulineou Thyroïde Stimulating Hormone

TES: Testosterone

TSHb: Thyroid Stimulating Hormone beta

TRH-R: Thyrotropin Releasing Hormone Receptor

T3 : Triiodothyronine

T4 : Thyroxine ou Tétraiodothyronine

U

UV : Ultraviolet

V

VLDL : Lipoprotéine de très basse densité

W

X

Y

Z

SOMMAIRE

Introduction.....	1
Chapitre I : Synthèse bibliographique	
I- Développement de la glande hypophysaire.....	2
I.1 Embryologie.....	2
I.2 Anatomie.....	3
I.3 Histologie.....	4
I.4 L'hypophyse et l'hypothalamus.....	5
I.5 Vascularisation.....	6
I.6 Physiologie de l'antéhypophyse.....	6
I.6.1 Les hormones hypothalamiques.....	7
I.6.2 Les hormones hypophysaires.....	8
I.6.2.1 Hormone de croissance.....	8
I.6.2.2 La thyrotropine.....	9
I.6.2.3 Hormone adrénocorticotrope.....	11
I.6.2.4 Hormones gonadotropes.....	12
I.6.2.5 La prolactine.....	13
I.7 Aspects génétiques du développement de la glande pituitaire.....	14
II. Syndrome de l'insuffisance antéhypophysaire (IAH) chez l'adulte.....	14
II.1 Epidémiologie.....	14
II.2 Définition.....	15
II.3 Sémiologie de l'insuffisance antéhypophysaire.....	15
II.3.1 Aspect clinique.....	15
II.3.2 Signes propres aux déficits de chaque fonction hypophysaire.....	16
II.3.2.1 Signes liés à l'insuffisance gonadotrope.....	16
II.3.2.2 Signes liés au déficit corticotrope.....	16
II.3.2.3 Signes liés au déficit thyrotrope.....	17

II.3.2.4 Signes liés au déficit somatotrope.....	17
II.3.2.5 Signes liés au déficit lactotrope.....	17
II.3.3 Aspect biologique.....	18
II.3.3.1 Exploration de déficit corticotrope	18
II.3.3.2 Exploration de déficit thyrotrope	18
II.3.3.3 Exploration de déficit gonadotrope	18
II.3.3.4 Exploration de déficit somatotrope	19
II.3.3.5 Exploration de déficit lactotrope	19
II.4 Etiologie.....	19
II.4.1 Insuffisance antéhypophysaire d'origine hypothalamus.....	20
II.4.2 Insuffisance antéhypophysaire d'origine hypophysaire	21
II.5 Traitement	22
III. Le syndrome métabolique dans l'insuffisance antéhypophysaire.....	23
III.1 Syndrome métabolique.....	23
III.2 Relation entre les hormones antéhypophysaire et le métabolisme glucidique	24
III.2.1 La glycémie dans l'insuffisance antéhypophysaire.....	24
III.2.2 Action de l'insuline.....	24
III.2.3 Effet des hormones antéhypophysaires sur l'insuline dans l'insuffisance antéhypophysaire.....	24
III.3 Relation entre les hormones antéhypophysaire et le métabolisme lipidique.....	25
III.3.1 La biosynthèse du cholestérol.....	25
III.3.2 La biosynthèse de triglycérides.....	26
III.3.3 Métabolisme des lipoprotéines.....	27
III.3.4 L'anomalie lipidique liée à l'insuffisance antéhypophysaire.....	28
III.4 Relation entre l'insuffisance antéhypophysaire et les marqueurs du syndrome métabolique.....	28
III.4.1 Insuffisance antéhypophysaire et obésité.....	28

III.4.1.1 Lien moléculaire entre obésité viscérale et syndrome métabolique.....	28
III.4.2 Insuffisance antéhypophysaire, insulino-résistance et diabète type 2.....	29
III.4.2.1 Les conséquences de l'insulino-résistance au niveau du métabolisme lipidique et glucidique.....	29
IV- Hypopituitarisme et risque cardiovasculaire.....	30
IV.1 Définition	30
IV.2 Les facteurs de risque cardiovasculaire dans l'hypopituitarisme	30
IV.3 Relation entre IAH et risques cardiovasculaires.....	31
IV.4 L'effet de traitement substitutif de l' IAH sur le risque cardiovasculaire	31

Chapitre II : matériels et méthodes.

I.Méthodologie.....	32
1. Matériel	32
1.1 Matériel biologique	32
1.2 Matériels non biologique	33
2. Méthode	33
2.1 Principe de la technique chimiluminescence	33
2.1.1 Mode opératoire	34
2.2 Dosages biochimiques	36
2.2.1 Dosage de cholestérol total	36
2.2.2 Dosage des triglycérides.....	36
2.2.3 Dosage HDL Cholesterol (HDL-C).....	37
2.2.4 Dosage des LDL cholestérol.....	38
2.2.5 Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)	39
2.2.6 Principe de mesure de la glycémie.....	39
3. Les tests de stimulation	40
3. A L'axe corticotrope et l'axe somatotrope.....	40

3. B L'axe gonadotrope	41
3. C L'axe thyroïdrotrope.....	42
3. D L'axe lactotrope	42
II. Discussion.....	43
Conclusion.....	48
Références biographiques.....	49

Résumé

Introduction

L'axe hypothalamo – hypophysaire (HH) est constitué par l'ensemble des relations (vasculaires et nerveuses) s'établissant entre l'hypothalamus et l'hypophyse. Il commande, régule et organise les fonctions des glandes endocrines périphériques ; dont la plupart est sous le contrôle antéhypophysaire. [1]

L'insuffisance antéhypophysaire (IAH) ou l'hypopituitarisme c'est une affection rare. Elle est caractérisée par des carences hormonales isolées ou multiples de degré variable, d'apparition, de progression et d'étiologie. Une carence complète ou partielle d'hormones antéhypophysaires (AH) est causée par une variété de lésions structurelles ou de traumatismes impliquant l'hypothalamus ou la glande pituitaire. [2] Elle est responsable d'une composition corporelle et de profil métabolique indésirables.

La prévalence du syndrome métabolique (MetS) et les taux de mortalité d'origine cardiovasculaire sont en pli chez les patients souffrant d'hypopituitarisme. Les caractéristiques d'obésité, adiposité viscérale, dyslipidémie, la résistance à l'insuline et l'hypertension sont fréquentes chez ces patients. [2]

Un diagnostic précoce et un traitement adéquat sont donc nécessaires, non seulement pour améliorer la qualité de vie du patient, mais aussi pour réduire les conséquences des déficits hormonaux.

L'objectif de notre étude est de :

- Déterminer la principale cause d'hypopituitarisme chez l'adulte.
- Définir et caractériser le profil métabolique glucidolipidique dans les insuffisants antéhypophysaires.

Synthèse Bibliographique

I- Développement de la glande hypophysaire :

I.1 Embryologie de l'hypophyse :

L'hypophyse c'est une glande neuroendocrine qui comporte deux parties d'origine embryonnaire différente : L'anté et la post hypophyse. [3]

Le développement hypophysaire est dépendant d'interactions complexes entre des molécules de signalisation régulées de manière spatio-temporelle et des facteurs de transcription. Le contact et ces interactions entre les deux tissus issus de l'ectoderme sont fondamentaux pour une organogenèse normale de l'hypophyse. [4] L'embryologie hypophysaire est complexe et se déroule en plusieurs étapes (figure1) [3-5] :

- 1- la poche de Rathke (PR) développée aux dépens de la cavité orale (CO) (B), qui est en relation avec une évagination du diencéphale (DI), l'infundibulum (A).
- 2- La formation de la poche de Rathke commence vers le 28^{ème} jour embryonnaire
- 3-A la 10^{ème} semaine ; l'infundibulum et l'ébauche hypophysaire donnent naissance respectivement à la posthypophyse (l'ébauche nerveuse) qui provient d'une invagination vers le bas du plancher du 3^{ème} ventricule à partir du neuroectoderme et à l'antéhypophyse (l'ébauche glandulaire) qui provient d'une invagination vers le haut de l'épithélium ectodermique qui tapisse la voute du stomodeum (C).
- 4- la glande hypophysaire est logée dans le sphénoïde à la 12^{ème} semaine (D).

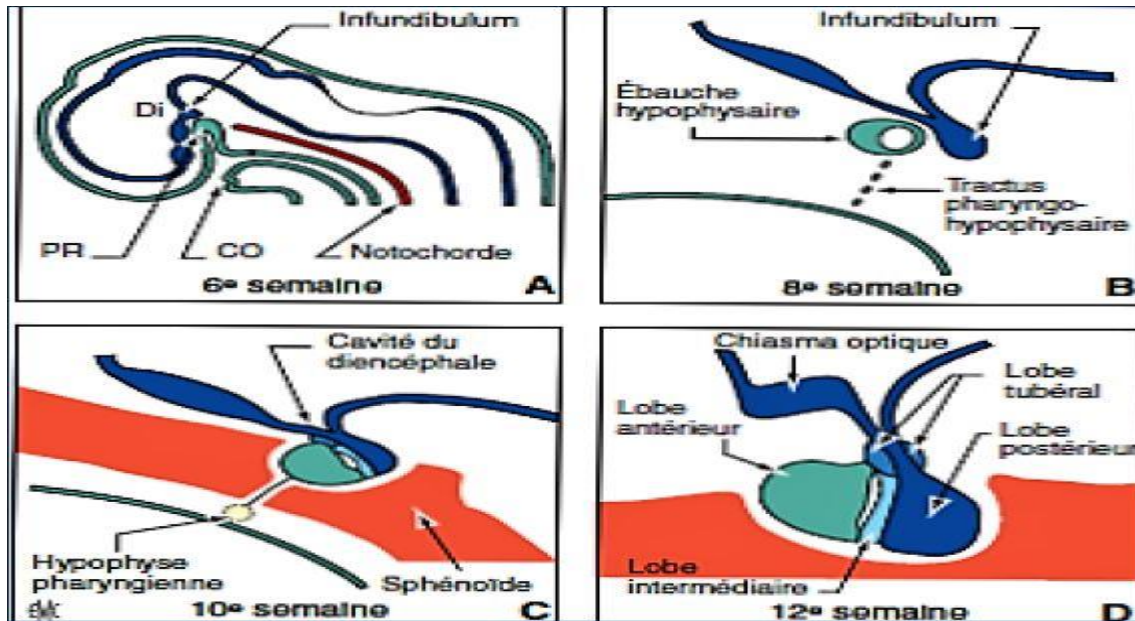


Figure 1- Formation de l'ébauche hypophysaire chez l'embryon humain. (D'après Catala M., Trouillas J. 2006).

La différenciation des lignages cellulaires hypophysaires se fait entre la 7^{ème} et la 20^{ème} semaine. Les relations morpho fonctionnelles HH se mettent en place tardivement vers la fin du 5^{ème} mois de la vie intra-utérine.

I.2 Anatomie :

L'**hypophyse** est une glande endocrine située dans la selle turcique, une dépression centrale du corps de l'os sphénoïde, située à la partie moyenne de la base du crâne.[6] Du fait de sa localisation centrale au sein de l'encéphale, l'hypophyse a des rapports étroits avec divers structures (figure2); le chiasma optique se situe en avant et les corps mamillaires se trouvent en arrière. Elle est fermée vers le haut par le diaphragme sellaire, et à l'inférieur se trouve les sinus sphénoïdaux de l'air et latéralement les sinus caverneux ; La selle turcique est séparée du reste de la cavité crânienne par un prolongement de la dure-mère, le diaphragme sellaire à travers lequel passe la **tige pituitaire** qui relie l'**hypothalamus** à l'hypophyse.[6-7] Ce dispositif constitue un important régulateur des comportements biologiques.

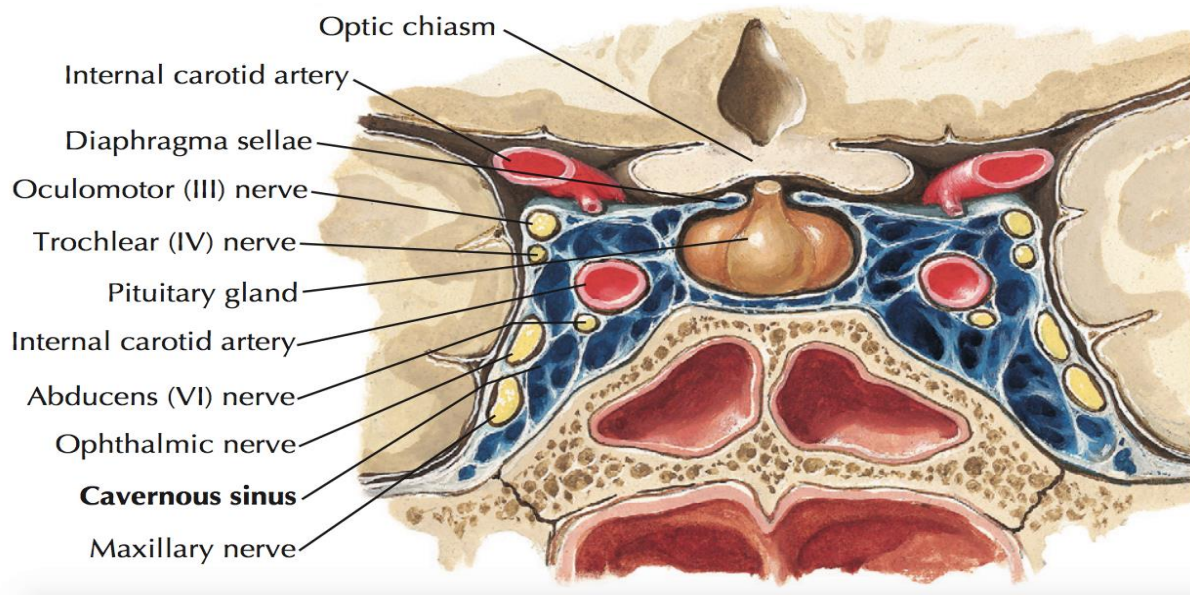


Figure 2- Représentation schématique de la région sellaire montrant l'hypophyse et ses rapports avec les structures adjacentes. (D'après Netter, *the Netter collection of Medical Illustrations, Nervous System, Part I, Brain*, volume 7, Philadelphia, Elsevier, 2013).

I.3 Histologie :

Chez l'adulte, l'hypophyse pèse environ 0,5g (dont 80% est constitué par l'antéhypophyse) et mesure en moyenne 10x13x6mm. [8]. Elle est constituée de trois parties : la pars distalis (ou lobe antérieur), la pars intermedia (ou lobe intermédiaire) et la pars tuberali. [9] La majeure partie est le lobe antérieur de structure cordonale qui contient 5 types cellulaires (figure 3) sécrétant chacun une hormone spécifique : [6]

- La **lignée somatotrope**, formée de cellules somatotrope produisant l'hormone de croissance ou **GH**. Elles sont abondantes et représentent 35 à 45 % des cellules hypophysaires et principalement localisées dans les ailerons latéraux. [10]
- La **lignée thyrotrope**, formée de cellules thyrotrope qui constituent 5% des cellules de l'hypophyse antérieure produisant la thyrostimuline ou **TSH** (thyroid stimulating hormone). [11]
- La **lignée corticotrope**, formée de cellules lactotrope qui sont concentrés dans les zones antéromédiales de l'hypophyse et représentent environ 15 à 20% de toutes

les cellules de l'hypophyse antérieure produisant la corticotrophine ou **ACTH** (adrénocorticotropie hormone).

- La **lignée gonadotrope**, formée de cellules gonadotrope produisant les gonadotrophines **LH** (luteinizing hormone) et **FSH** (follicle stimulating hormone) et occupent environ 10 à 15% de l'antéhypophyse.[11]
- La **lignée lactotrope**, formée de cellules lactotropes qui constituent 10 à 25% de la totalité de l'antéhypophyse produisant la prolactine ou **PRL**.

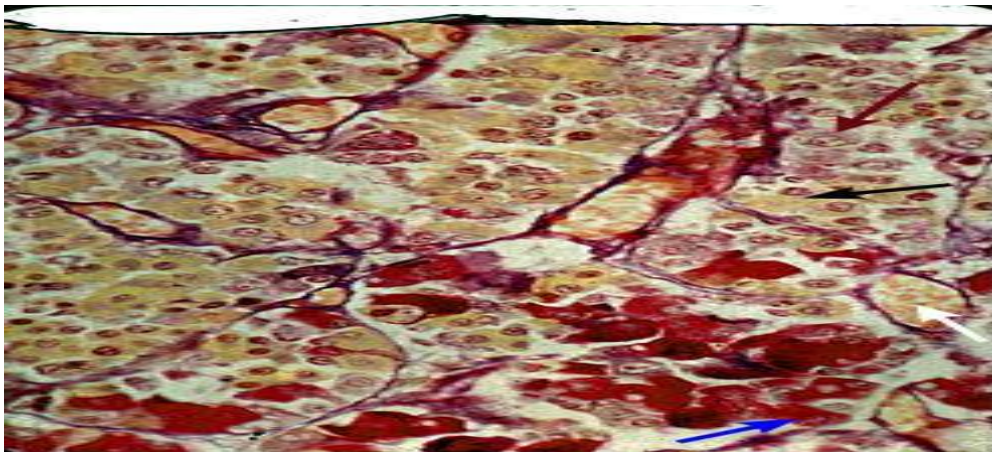


Figure 3- Schéma d'une coupe d'adéno-hypophyse (mg) (Flèche noire : une cellule somatotrope, Flèche bleue : une cellule corticotrope, Flèche rouge : une cellule gonadotrope).

I.4 L'hypophyse et l'hypothalamus :

L'hypothalamus est une structure située à la base du cerveau qui reçoit et intègre les signaux transmis par les organes des sens et des récepteurs sensibles à l'équilibre du milieu intérieur via le système nerveux central. Il en résulte des réponses endocriniennes et comportementales visant à maintenir l'homéostasie. [12] l'hypophyse est reliée par la tige pituitaire à l'hypothalamus. [13]

L'AH est anatomiquement distincte de l'hypothalamus mais en étroite communication humorale, grâce à un lien vasculaire très particulier, le système porte HH. [12] C'est au niveau de l'éminence médiane que les hormones (neurohormones) sécrétées par les cellules neurosécrétoires hypothalamiques et transportées par leurs axones passent dans la circulation portale AH.

I.5 Vascularisation :

L'hypophyse est vascularisée par les artères hypophysaires supérieures et inférieures, branches de l'artère carotide interne [6]. La vascularisation de l'antéhypophyse est sous la dépendance de l'artère hypophysaire supérieure via le système porte HH au niveau de l'éminence médiane et de la partie proximale de la tige pituitaire qui permet la communication entre les neurones hypothalamiques et les cellules de l'antéhypophyse. La vascularisation de la posthypophyse s'effectue séparément à partir de l'artère hypophysaire inférieure (Figure4). [6-12]

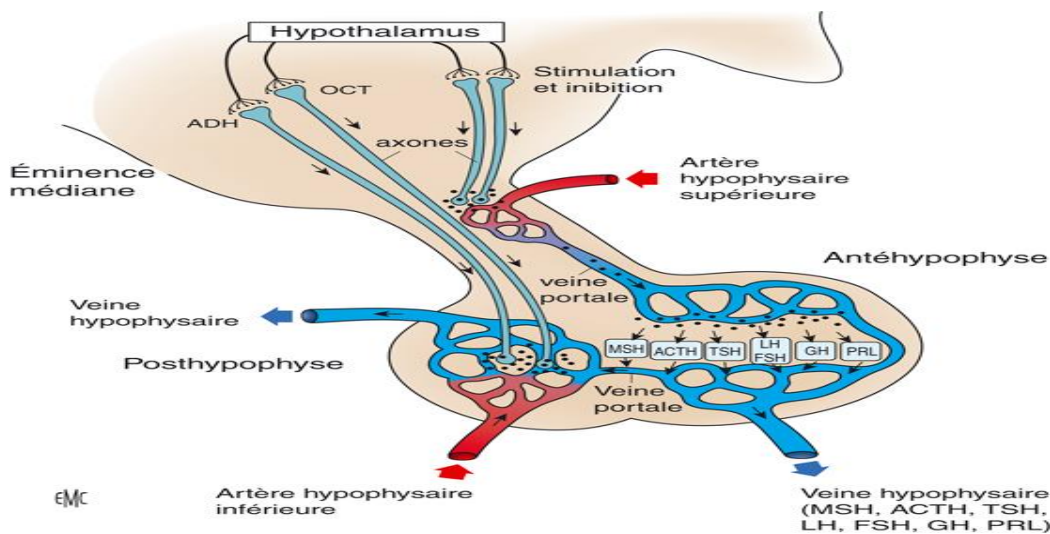


Figure 4 -Représentation schématique de l'axe hypothalamohypophysaire et de sa vascularisation. (D'après Leger, EMC, 2010).

I.6 Physiologie de l'antéhypophyse

L'hypophyse est reliée directement à l'hypothalamus anatomiquement via la tige pituitaire, et indirectement via les neurohormones hypothalamique acheminées par le biais de système porte HH. (Figure 5)

La fonction hypophysaire est donc sous la dépendance et le contrôle des hormones hypothalamique mais également des hormones périphériques (rétrocontrôle).

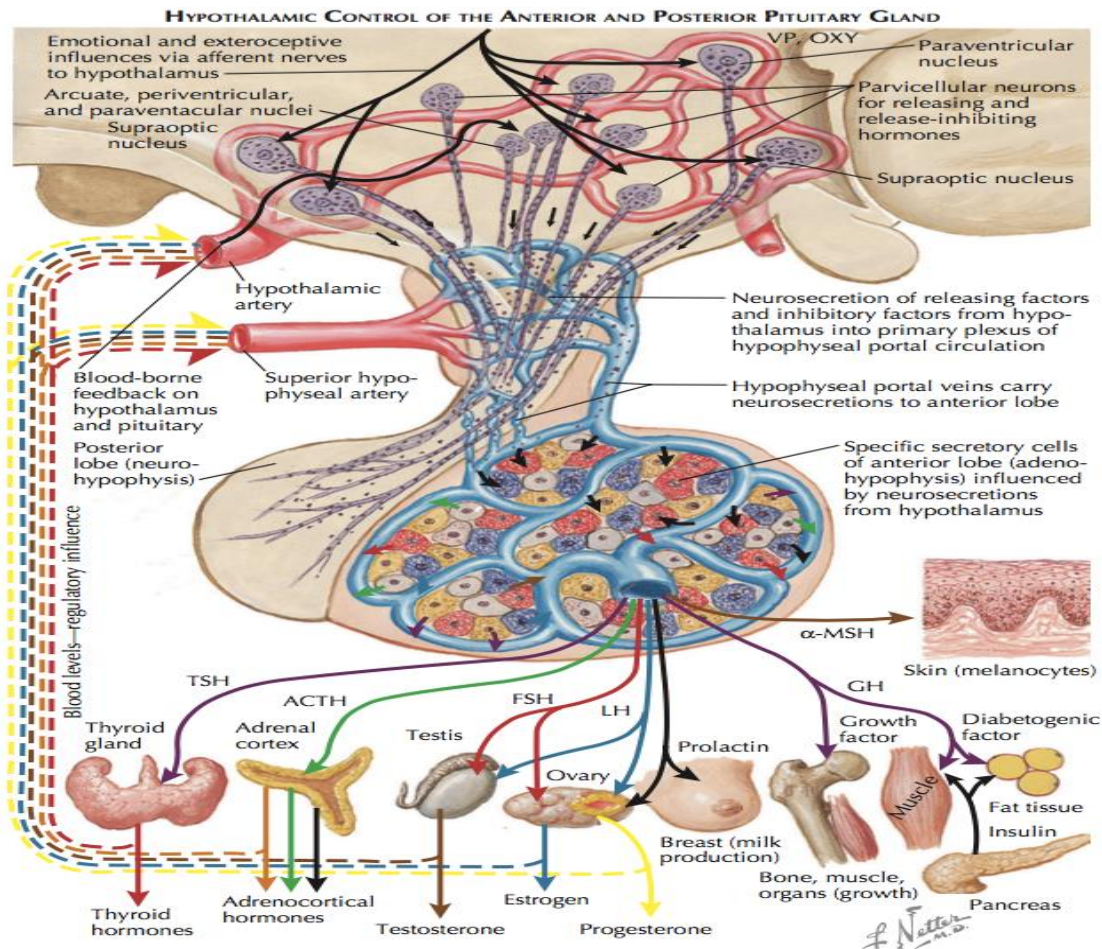


Figure 5 - Schéma de la physiologie antéhypophysaire et actions sur les organes cibles. (D'après Netter, *TheNetterCollectionofMedicalIllustrations,NervousSystem,PartI,Brain*, Volume 7, Philadelphia, Elsevier, 2013).

I.6.1 Les hormones hypothalamiques:

Le fonctionnement des cellules de l'antéhypophyse est régulé par des hormones activatrices et inhibitrices synthétisées dans l'hypothalamus (Figure 5). Ces hormones sont de nature peptidique, au nombre de six :

- **TRH** (thyrotropine releasing hormone) : La TRH stimule la synthèse et la sécrétion de la TSH. Elle est aussi un puissant stimulant de la PRL ; Elle est synthétisée dans les noyaux pré optiques et para ventriculaires hypothalamiques. [14]
- **GnRH** (gonadotrophine releasing hormone) : une sécrétion pulsatile de GnRH permet d'obtenir une activation gonadotrope pour sécréter la LH et la FSH. Les neurones à GnRH prédominent dans les noyaux pré optique aux noyaux pré mamillaires de l'hypothalamus. [12]

- **CRH** (Corticotrophine Releasing Hormone) : la CRH stimule dans les cellules corticotrope la synthèse et la sécrétion de l'ACTH ; Elle est synthétisée principalement dans le noyau para ventriculaire. [15]
- **GHRH** (Growth Hormone-Releasing Hormone) : La GHRH est synthétisée dans le noyau arqué. Elle stimule de façon spécifique la libération de GH par l'AH. [12]
- **SMS** (Somatostatine) : La SMS c'est un facteur inhibiteur de la sécrétion de GH et de la sécrétion de TSH. Elle est synthétisée par les noyaux para ventriculaires. [16]
- **PIF** (Prolactine Inhibiting Factors) : La dopamine constitue l'inhibiteur essentiel de la prolactine. Il est sécrété par le noyau arqué et les neurones tubéro-infundibulaires de l'hypothalamus. Elle se lie au niveau des récepteurs dopaminergiques situés sur les cellules lactotropes AH où elle va inhiber la sécrétion de prolactine. [17]

I.6.2 Les hormones hypophysaires :

I.6.2.1 Hormone de croissance (GH) :

a. Structure : La GH est un polypeptide de 191 acides aminés (AA) qui présente deux ponts disulfures ; entre les cystéines 53 et 165 d'une part et les cystéines 182 et 189 d'autre part. Son poids moléculaire est de 22 KDa. [18]

b. effets de la GH :

- **Récepteurs de la GH:** la GH agit au niveau de ses organes cibles via des récepteurs transmembranaires de la famille des cytokines/facteurs de croissance. Ces récepteurs possèdent une séquence extracellulaire de 246 AA comportant les sites de liaison spécifique de l'hormone, un domaine transmembranaire unique de 24 AA et un domaine intracellulaire de 350 AA. [10-18]

Chaque molécule de GH possède deux sites de liaison avec le récepteur. Une molécule de GH lie donc deux récepteurs, ce qui les dimérise.

- **Actions physiologiques :** la GH agit au niveau de ses organes cibles soit de façon directe, soit par l'intermédiaire IGF-1 produite essentiellement par le foie et libérée dans la circulation. [10]

Les sites d'action de la GH se trouvent essentiellement au niveau de la plaque de croissance (stimulation de la croissance épiphysite), de l'os (stimulation de la différenciation de l'activité des ostéoclastes, stimulation de l'activité ostéoblastique, augmentation de la masse osseuse par la formation d'os endochondral), du tissu adipeux (augmentation de la lipolyse, diminution

de la lipogenèse) et des muscles (augmentation de la masse maigre, augmentation de la force musculaire). [19]

- **Effets biologiques de la GH :**

- Effets sur le métabolisme lipidique : la GH a un effet lipolytique lié à un effet anti-insuline. [9] La GH mobilise les graisses par hydrolyse des triglycérides (TG) puis stimule le transport des acides gras libres (AGL) du tissu adipeux vers le foie et inhibe la réestérification des AGL par les adipocytes. [20]

- Effets sur le métabolisme glucidique : l'action de la GH en chronique est essentiellement une action anti-insuline. [21] La GH inhibe l'utilisation du glucose. Elle joue un rôle important dans la réponse de l'organisme à l'hypoglycémie. [10]

- Effets sur le sommeil : la GH joue également un rôle physiologique sur le sommeil. [10]

c. Régulation de GH : la sécrétion de GH est contrôlée essentiellement par les stimulatrices (GHRH) ou les inhibitrices (SMS). [18] Le contrôle hormonal est régulé par de nombreux paramètres métaboliques et hormonaux incluant sérotonine, histamine, dopamine, acétylcholine, TRH, gastrine, calcitonine, vasopressine, ghreline et CRH. [10] la GH assure, au niveau hypothalamique, un effet de rétrocontrôle sur les sécrétions de GHRH et SMS. (Figure 6). [12]

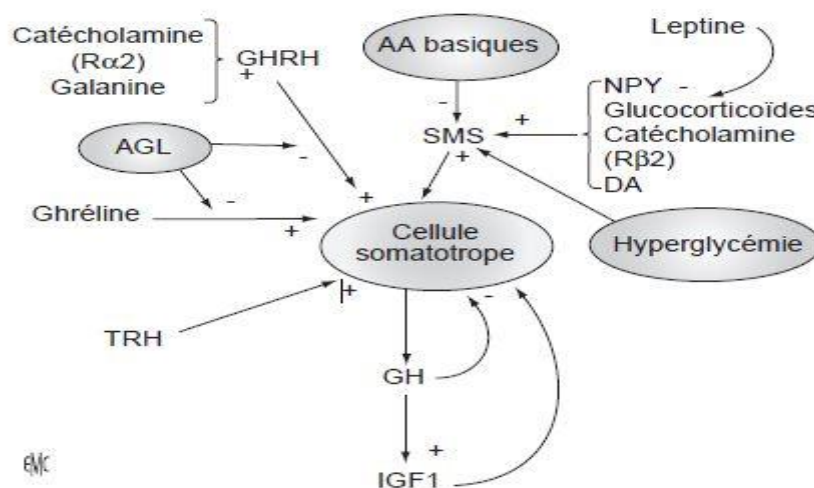


Figure 6- la régulation de sécrétion de la GH (d'après Ducornet, EMC, 2005)

I.6.2.2 La thyrotropine (TSH) :

a. Structure : la TSH c'est une hormone glycoprotéique constituée de deux chaînes polypeptidiques alpha de 92 AA et bêta de 118 AA [14] ; elle confère à la TSH une spécificité biologique. [22]

b. Effets de TSH :

- **Récepteur de la TSH** : la TSH agit sur la thyroïde via un récepteur couplés aux protéines trimériques de la cellule épithéliale thyroïdienne, dites protéines G, en activant l'adénylcyclase et probablement la phospholipase C.

- **Effets physiologique de TSH** : Elle stimule la captation d'iode et toutes les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes (T3 et T4) via son récepteur situé sur la membrane des cellules folliculaires thyroïdiennes. [23] Elle agit également sur le développement, la morphologie et la vascularisation de la glande thyroïde.

- **Effets métabolique de TSH** : l'effet de la TSH sur le profil métabolique est indirect ; la TSH stimule la libération de T3 et T4 qui interviennent dans la régulation métabolique : [24-25]

- Métabolisme des glucides: stimulation de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse et de l'absorption intestinale de glucose avec en parallèle: une dégradation accrue de l'insuline.
- Métabolisme des lipides: (complexes) ; les hormones thyroïdiennes contrôlent le métabolisme du cholestérol par contrôle d'une enzyme de sa synthèse, et elles activent la lipogenèse et l'oxydation des AGL.
- Métabolisme des protides : à dose physiologique les hormones thyroïdiennes sont anabolisantes.

c. la régulation de TSH : la régulation principale de la sécrétion de TSH dépend la TRH qui agit sur la cellule thyroïdienne pour la stimuler via un récepteur transmembranaire, et du rétrocontrôle négatif exercé par la T4 et T3 sur la synthèse de TSH et/ou TRH. [26](Figure 7).

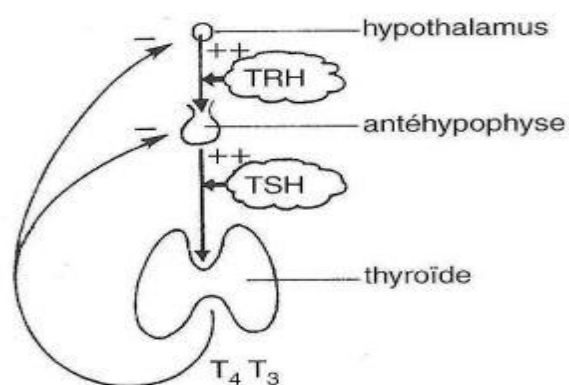


Figure 7-régulation de la sécrétion de la TSH

I.6.2.3 Hormone adrénocorticotrope (ACTH) :

a. structure : L'ACTH est un peptide de 39 AA dérive d'un précurseur, la proopiomelanocortine (POMC). [27]

b. effets d'ACTH :

- **récepteur d'ACTH :** L'ACTH agit sur le cortex surrénalien après interaction avec un récepteur membranaire couplé à une adénylate cyclase.
- **Effets physiologique :** Au niveau surrénalien, l'ACTH peut augmenter rapidement la biosynthèse du cortisol (COR), principalement en activant la cholestérol-estérase (CHER) et en inhibant le cholestérol ester-synthétase, ces deux effets ayant comme conséquence l'augmentation de la concentration intracellulaire de cholestérol libre. [28] De même; grâce à l'augmentation de l'AMPc et à l'activation de la protéine kinase A, l'ACTH provoque une phosphorylation de la protéine StAR qui permet la translocation du cholestérol à l'intérieur de la mitochondrie. L'accumulation du cholestérol permet la biosynthèse rapide de prégnénolone qui est ensuite rapidement convertie en COR. Aussi elle stimule la synthèse des hormones glucocorticoïdes et des stéroïdes sexuels et elle à une plus faible action sur le contrôle de la sécrétion d'aldostérone. [29]
- **Effets biologique de l'ACTH :** influence le métabolisme glucidique via son action sur le cortex surrénalien.

c. régulation de la sécrétion d'ACTH : La sécrétion d'ACTH est sous le contrôle de la CRH; Elle est soumise au rétrocontrôle négatif exercé par le COR. [15] Toutefois, d'autres stimuli sont importants également, tels l'AVP et les cytokines. (Figure 8)

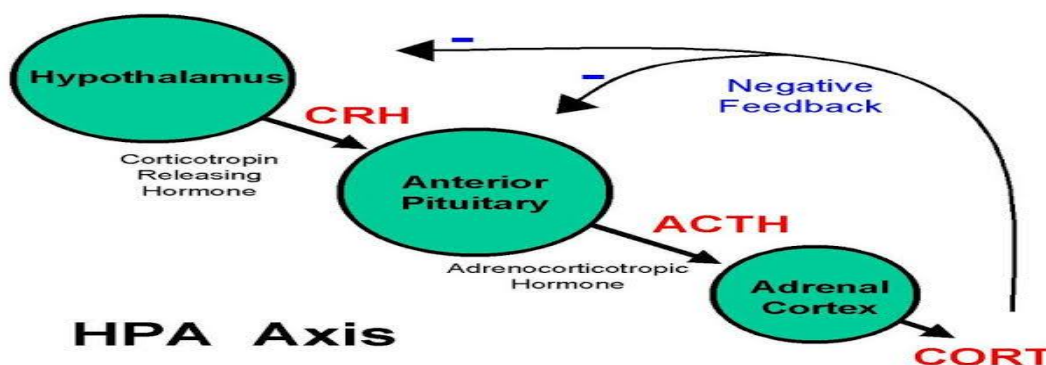


Figure 8-la régulation la sécrétion d'ACTH. (ResearchGate, 2015).

I.6.2.4 Hormones gonadotropes :

a. structure : les gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH) sont des glycoprotéines formées de deux sous-unités à de 92 AA commune pour LH et FSH et β de 121 AA pour LH et 118 AA pour FSH, reliées par des liaisons non covalentes, [30]

b. effets des gonadotrophines :

- **Récepteurs de LH et FSH:** Les gonadotrophines agit sur l'ovaire chez la femme et les testicules chez l'homme par des récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G qui ont la particularité de posséder un domaine extracellulaire, site de liaison à l'hormone, très long. [31]

- **Effets physiologique :** Chez l'homme, Sous le contrôle de LH et FSH ; la synthèse des stéroïdes, essentiellement la testostérone (TES) (cellules de leydig) et la spermatogénèse (tubes séminifères) sont assurés respectivement. [18-32] Chez la femme, la FSH assure la croissance d'un follicule sélectionnable en follicule pré ovulatoire et régule la sécrétion de l'estrogène et la LH assure l'expulsion de l'ovocyte mature. [30]

Biologiquement, la FSH est un régulateur principal de la graisse corporelle et de l'homéostasie énergétique et avec la LH joue un rôle dans l'augmentation de la production hépatique de cholestérol. [33-34]

c. La régulation des gonadotrophines : la sécrétion des gonadotrophines est sous le contrôle de GnRH. [12] Un rétrocontrôle des stéroïdes exercé sur l'hypothalamus et l'hypophyse dont ; L'estradiol (E2) exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH et sur la réponse des gonadotrophines à la GnRH, et un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de gonadotrophines lors du pic ovulatoire, en augmentant la sensibilité de l'hypophyse à la GnRH. [35] Alors que, la progestérone entraînerait la diminution de GnRH et donc de LH constatée lors de la phase lutéale. Et là TES inhibe la sécrétion de LH. (Figure9)[36]

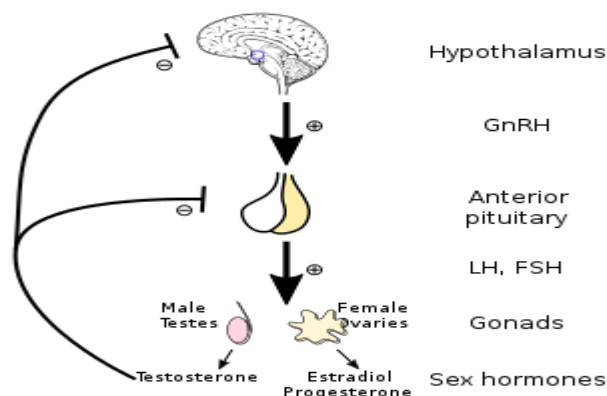


Figure 9- la régulation des gonadotrophines chez l'homme et la femme (HPGaxis, 2018).

I.6.2.5 La prolactine (PRL) :

a. structure : La prolactine est une hormone peptidique de 199 AA, pour une masse moléculaire de 23 kDa. Sa structure tridimensionnelle, constituée de quatre hélices α antiparallèles. [37]

b. effets de la PRL :

- **récepteur de la PRL :** la PRL agit au niveau de ses organes cibles via des récepteurs transmembranaires de la famille de cytokines/facteurs de croissance ; Chaque molécule de PRL lie deux récepteurs car elle possède deux sites de liaison. [38]

- **effets de la PRL :** les rôles principaux de la PRL sont la stimulation de la croissance de la glande mammaire et la production de lait, aussi au niveau mammaire la PRL stimule la production des glucides, lipides et protéines du lait et le transport des ions en association avec l'insuline et le COR. [39]

c. régulation de la synthèse et la sécrétion de PRL : Les mécanismes de régulation de la synthèse et de la sécrétion de la PRL impliquent une structure centrale, l'hypothalamus, et des structures périphériques, les gonades et la thyroïde. Il faut noter qu'il existe un mécanisme de rétrocontrôle de la sécrétion de la PRL par elle-même par l'intermédiaire d'un mécanisme paracrine. (Figure 10) Parmi ces régulateurs on note :

- La dopamine c'est la principale hormone régulatrice de la sécrétion de PRL, se lie aux récepteurs dopaminergiques des cellules lactotropes entraînant une inhibition de PRL. [39]
- La TRH ayant une double action sur la PRL. [39] En effet c'est un puissant activateur de la PRL qui augmente sa sécrétion mais aussi sa synthèse dans les cellules lactotropes. Les récepteurs à la TRH situés sur les cellules lactotropes sont couplés à une phospholipase C qui induit la production d'inositol tri-phosphates entraînant la sortie de Ca^{2+} du reticulum endoplasmique. Cette augmentation de Ca^{2+} aboutit à la libération de PRL. [12-40]
- Les glucocorticoïdes et la SMS exercent un effet inhibiteur sur la PRL. [12]

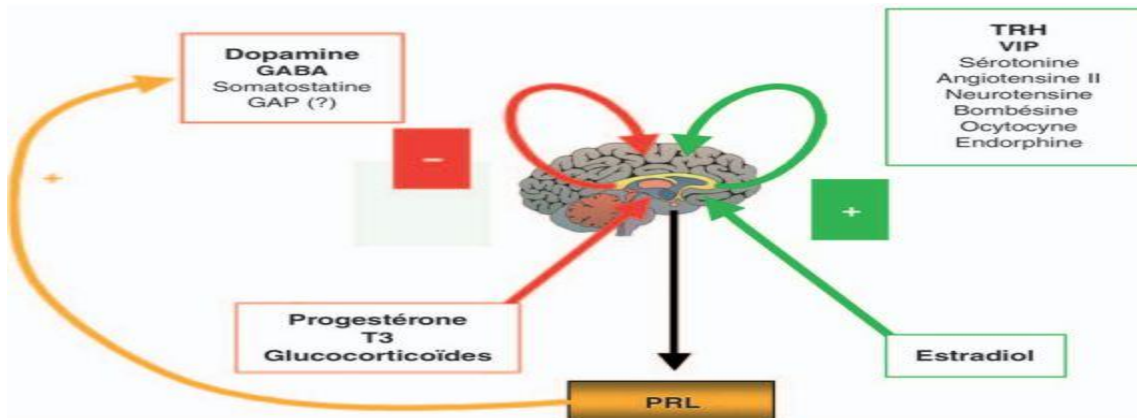


Figure 10- Régulation de la synthèse de PRL. (D'après Touraine, EMC, 2008).

I.7 Aspects génétiques du développement de la glande pituitaire :

Le développement pituitaire dépend d'une cascade génétique complexe de facteurs de transcription, ces facteurs dictent l'engagement des organes, la différenciation cellulaire et la prolifération cellulaire dans AH. Le plus représentatif parmi ces facteurs :

- **POU1F1 (*Pit1*)** : est exprimé relativement tard au cours du développement hypophysaire, devenant détectable dans des cellules somatotrope, lactotrope et thyrotrope prospectives. Il atteint son expression maximale en différenciant les cellules GH, PRL et TSH persistant dans celles-ci jusqu'à l'âge adulte. [41] Il est nécessaire pour la production de GH, PRL et TSH, respectivement.
- **ProP1** : nécessaire pour la détermination des somatotrophes, des lactotrophes et des thyrotrophes et la différenciation des gonadotrophes.[42]

II- syndrome de l'insuffisance antéhypophysaire (IAH) chez l'adulte:

L'AH joue un rôle essentiel dans le métabolisme, la croissance et la reproduction grâce à ses sécrétions hormonales donc leur insuffisance provoque des complications métabolique, reproductive et CV.

II.1 Epidémiologie :

L'incidence de l'IAH est aux alentours de 4,2 cas sur 100.000 habitants par an, et la prévalence est approximativement 45,5 cas sur 100.000 personnes. [43] En comparant les résultats de ces études à l'enfant ; l'incidence est dix fois plus élevée chez l'adulte. [44]

Le profil métabolique chez les patients porteurs IAH est le centre de notre mémoire et de plusieurs études. Une étude sur des patients adultes atteints de déficit en GH (GHD), à partir de la base de données hypopituitary control and complications study, a rapporté une prévalence de MetS chez 42,3% des patients hypopituitaires. Aussi, le RCV dans l'IAH a été bien établi dans le GHD, et a fait l'objet de plusieurs études.

II.2 Définition :

Les déficits AH ou hypopituitarismes se définissent par une insuffisance de synthèse ou de sécrétion d'une ou plusieurs hormones AH ; isolé ou multiples. Ces déficits peuvent être secondaires à des causes tumorales, iatrogènes ou congénitales.

II.3 Sémiologie de l'insuffisance antéhypophysaire :

La symptomatologie présentée chez les patients hypopituitaires est très polymorphes selon la cause, le type cellulaire atteint et l'âge d'installation du syndrome déficitaire.

II.3.1 Aspect clinique :

Chez l'adulte, l'aspect clinique de l'IAH globale (pan hypopituitarisme) est caractéristique: (Figure 11)

- Le faciès est pale, la dépigmentation des aréoles mammaires et des organes génitaux externes est constante. [44] la peau est mince, froide, sèche. Les rides fines au niveau au front et de la partie externe des orbites. [45] fait important, il existe une dépilation complète au niveau des aisselles et du pubis. Ce signe très évocateur chez les sujets de moins de 60 ans est consécutif à l'absence d'androgènes surrénaliens et gonadiques. [44]



Figure 11- présentation clinique d'une femme adulte atteinte d'un panhypopituitarisme « maladie de sheehan ». (D'après Grangé L.M. Insuffisance hypophysaire acquis de l'adulte. EMC, Endocrinologie-Nutrition, volume 11 ; 2014).

II.3.2 Signes propres aux déficits de chaque fonction hypophysaire

II.3.2.1 Signes liés à l'insuffisance gonadotrope

Au cours de l'IAH, l'atteinte de la sécrétion des gonadotrophines est la plus précoce et la plus constante. [46]

Tableau I : Signes cliniques et biologiques du déficit gonadotrope à l'âge adulte. [44]

	femmes	hommes
Signes cliniques	aménorrhée Oligoménorrhée Infertilité Hypotrophie mammaire Dyspareunie Raréfaction de la pilosité sexuelle	Chute de la libido Dysfonction érectile Infertilité Réduction de volume testiculaire Raréfaction de la pilosité sexuelle
Signes biologiques	FSH et estradiol plasmatique Inférieure à la normale	LH et testostérone plasmatique Inférieure à la normale

II.3.2.2 Signes liés au déficit corticotrope

Tableau II : signes clinique, biologique et hormonale de déficit corticotrope. [44]

Signes clinique	asthénie Amaigrissement
-----------------	----------------------------

	fatigabilité anorexie hypotension
Signes biologique	hypoglycémie hyponatrémie
Signes hormonaux	ACTH inférieure ou égale à la normal Cortisol inférieure à la normal

II.3.2.3 Signes liés au déficit thyroïdote :

Tableau III : Signes cliniques et biologiques du déficit thyroïdote.[44]

	enfant	adulte
Signes cliniques	retard de croissance	asthénie Constipation Frilosité Sécheresse cutanée Prise de poids
Signes biologiques	TSH inférieure ou égale à la normale T4 libre inférieure à la normale	

II.3.2.4 Signes liés au déficit somatotrope

Tableau IV : signes clinique, biologique et hormonal de déficit somatotrope. [44]

Signes clinique	diminution de la masse et la force musculaire Adiposité abdominale Asthénie Diminution de la qualité de vie
Signes biologique	tendance à l'hypoglycémie
Signes hormonaux	GH et IGF1 inférieure à la normal

II.3.2.5 Signes liés au déficit lactotrope

Tableau V: signes clinique et hormonale de déficit lactotrope. [44]

Signes clinique	absence de lactation en post partum
Signes hormonaux	prolactine inférieure à la normal

Le diagnostic clinique est ensuite confirmé par le dosage hormonal de GH, TSH, ACTH, LH, FSH et PRL.

II. 3.3 Aspect biologique :

Le diagnostic de l'IAH de l'adulte est réalisé au laboratoire en se basant sur des analyses biochimiques habituellement simples, il s'agit d'un bilan hormonal cherche des signes biologiques non spécifiques et évalue la fonction de la glande AH par des méthodes immunologique comme la chimiluminescence (CLIA). [47-48] et par différents tests statiques et dynamiques de stimulation. [49]

II. 3.3.1 Exploration de l'axe corticotrope :

Le dosage basal du COR le matin il ne suffit pas, le plus souvent, à faire le diagnostic d'insuffisance corticotrope. Et lorsqu'elle est entre 50 et 180 ng/ml (138-500 nmol/l) rend nécessaire la réalisation d'un test de stimulation. [50-51]

Le test de référence est l'hypoglycémie insulinique sa valeur diagnostique est excellente. Pour un pic de cortisolémie > 180 ng/ ml (500 nmol/l) après une hypoglycémie insulinique après l'obtention d'une glycémie < 0,40 g/l (2,2 mmol/l) permet d'exclure une insuffisance corticotrope.

Compte tenu des inconvénients de l'hypoglycémie insulinique, d'autres tests, comme le test au Synacthène® immédiat (250 µg ou 1 µg), ou le test à la CRH (100 µg IV), ou encore le test à la métopirone sont parfois utilisés.

II.3.3.2 Exploration du déficit thyroïdienne :

Le test à la TRH n'offre pas d'intérêt majeur. De plus quelques rares cas d'apoplexie hypophysaire ont été décrits après ce test... ce qui n'incite guère à le pratiquer en cas de volumineuse tumeur hypophysaire. Le seul dosage permettant réellement de faire le diagnostic d'hypothyroïdie centrale HH est donc la mise en évidence d'une diminution de la concentration plasmatique de T4 libre sans élévation de celle de TSH. La mesure de la T3 est moins utile. [1-52-53].

II.3.3.3 Exploration du déficit gonadotrope :

Le diagnostic repose sur le dosage de TES, E2 et gonadotrophines plasmatiques. Dans les deux sexes, une hyperprolactonémie peut être à l'origine d'une insuffisance gonadotrope fonctionnelle. Il est donc nécessaire de la rechercher et de la corriger. [44]

II.3.3.4 Exploration d'un déficit somatotrope :

Faire le diagnostic de déficit en GH n'a réellement d'intérêt que dans l'hypothèse de la mise en route d'un traitement par GH chez l'adulte. Si c'est le cas, il faut pouvoir disposer des résultats d'au moins deux tests de stimulation de la GH qui sont l'hypoglycémie insulinique ou le test associant GHRH (1 µg/kg en IV) et arginine (0,5 g/kg en IV). [1-54]

II.3.3.5 Exploration de la fonction lactotrope :

Le déficit en PRL est exceptionnel et se manifeste par une absence de réponse de la PRL à la TRH. Le plus souvent, quels que soient les autres déficits hormonaux hypophysaires, la concentration de PRL est soit normale soit plus souvent élevée par diminution du tonus dopaminergique inhibiteur. [1-51]

II.4 Etiologie :

Sur le plan physiopathologique, les IAH peuvent être divisées en deux catégories : les atteintes primitivement pituitaires et les déficits AH secondaires à une atteinte hypothalamique. [45-21]

Tableau VI : Les causes de l'insuffisance antéhypophysaire

Causes	Atteinte hypophysaire	Atteinte hypothalamique
Tumorales	Adénomes sécrétants ou non Métastases Craniopharyngiomes Tumeurs parasellaires (ménigiomes, gliomes, etc.)	Craniopharyngiomes Gliomes Pinéalomes ectopiques Astrocytomes Métastases, lymphomes
Vasculaires	Nécrose ischémique (post-partum, diabète sucré, Horton, drépanocytose, anticorps antiphospholipides)	diabète sucré
Infiltratives	Apoplexie hypophysaire	
Lésions iatrogènes	Hypophysite lymphocytaire Hémochromatose Sarcoïdose, histiocytose X Chirurgie hypophysaire	Sarcoïdose Histiocytose X

Génétiques	Radiothérapie (hypophysaire, oto- rhinolaryngologique, etc.) PROP-1, PIT-1, etc. GnRH-R, GHRH-R, TRH- R, POMC, TSHb, LHb, GH	Neurochirurgie Radiothérapie POMC, Leptine-R, FGF-R1, GPR54
Infectieuses	Tuberculose Syphilis Mycoses	Tuberculose, syphilis Mycoses Encéphalites
Fonctionnelles		Cushing traité Hyperthyroïdie traitée Glucocorticoïdes, stéroïdes sexuels T4, T3, hyperprolactinémie
Malformatives	Aplasie ou hypoplasie, ectopie Kystes (dermoïde, de la poche de Rathke, etc.) Arachnoïdocèle	Hydrocéphalie
autres	Traumatismes crâniens Selles turciques vides Idiopathiques	Traumatismes crâniens

II.4.1 IAH d'origine hypothalamique :

Causes tumorales : Comme les **craniopharyngiomes**, des tumeurs bénignes, développées aux dépend de la PR [55] chez l'adulte se révèlent par une IAH dans 5 à 10% des cas. [44] Le plus souvent, ce sont les altérations du champ visuel associées au déficit gonadotrope. [21] Aussi les **méningiomes supra- ou parasellaires** qui sont révélés par une IAH associée à une hyperprolactinémie. Et même d'autres tumeurs plus rares, il s'agit de gliome du chiasma et des nerfs optiques, de dysgerminomes, de kystes dermoïdes et de métastases (notamment du cancer du sein). [56]

Causes infiltratives : Les infiltrations de l'hypothalamus et de l'hypophyse se voient dans la **sarcoïdose** qui est une maladie inflammatoire survenant dans divers organes. [39] et les histiocytoses X : (en particulier la maladie de Hand-Schuler-Christian) est souvent responsable d'un diabète insipide qui peut précéder de quelques années un ou plusieurs déficits AH (principalement somatotrope). [21-57]

Causes iatrogènes : Une radiothérapie de la région HH peut être responsable d'IAH, d'origine hypothalamique, survenant souvent de nombreuses années après l'irradiation. L'insuffisance somatotrope est l'altération la plus fréquente. [58]

Causes traumatiques : Une section de la tige pituitaire d'origine traumatique lors d'une chirurgie, d'un accident de la voie publique avec traumatisme crânien peut être responsable d'une IAH par rupture des liens fonctionnels entre hypothalamus et AH. [59]

Causes infectieuse : Les plus fréquentes sont les encéphalites virales, la tuberculose, la syphilis et les mycoses. [21]

Causes fonctionnelles : Divers affections psychiatriques les obésités importantes, les dénutritions et les affections sévères évolutives peuvent entraîner un déficit hypothalamique fonctionnel, touchant en particulier l'axe gonadotrope.

II.4.2 IAH d'origine hypophysaire :

Causes congénital: Les mutations des gènes (HESX-1, PROP-1 et POU1F1) sont associées à divers degrés d'hypopituitarisme héréditaire. [60]

Causes tumoral: Elles représentent en fréquence, la première cause d'IAH (90% des cas). [23] Les adénomes hypophysaires qui sont classés suivant leur sécrétion (secrétant et non secrétant). L'IAH est plus fréquente et plus sévère en cas d'adénome non secrétant appelé aussi chromophobe. [21] Les métastases hypophysaires de cancer mammaires sont rarement responsables d'IAH. Aussi, diverses formations tumorales de la base de crane comme le gliome, ménengiome et germinome peuvent entraîner un hypopituitarisme par compression du tissu hypophysaire.

Les causes vasculaires : La nécrose antéhypophysaire du post partum (syndrome de sheehan) : l'hypophyse augmente de volume pendant la grossesse et son mode de vascularisation explique son ischémie possible lors d'un éventuel accident hémorragique avec collapsus CV. [61] Le diagnostic du déficit AH peut être rapidement évoqué devant l'absence de montée laiteuse et de retour de couches. [44]

Les causes infiltratives : L'hypophysite auto-immune correspond à une infiltration lymphoplasmocytaire de la glande pituitaire [21] qui peut être associée à un panhypopituitarisme ou à un déficit hypophysaire partiel [44] plus fréquemment de l'atteint corticotrope, thyrotrope et somatotrope, la fonction gonadotrope est plus rarement altérée. [45]

Les causes iatrogènes : L'exérèse chirurgicale d'un adénome hypophysaire peut conduire à une IAH postopératoire. [44] et la radiothérapie hypophysaire conventionnelle est susceptible d'entraîner une IAH à la fois dissociée et d'installation retardée par rapport à l'irradiation. [45]

II.5 Traitement :

a. Traitement étiologique : (la chirurgie et la radiothérapie pour les causes tumorales).

b. Traitement substitutif :

- **Déficit corticotrope :** Hydrocortisone Cp 10mg. [62]

- **Déficit thyrotrope :** Levothyrox 100 à 125 µg/j à adapter suivant le taux de T4 libre de contrôle 6 semaines après la substitution. [62]

- **Déficit gonadotrope :** Une substitution en stéroïdes suffit pour permettre le maintien des caractères sexuels secondaires, une vie sexuelle satisfaisante, éviter l'ostéoporose, les **complications** CV. Chez la femme : estrogènes pendant 21 j/mois, associés à un progestatif pendant 10 j/mois. (Oestrogel, Duphaston 10). Chez l'homme : esters de TES : Androtardyl 250 mg* : 1 injection en IM, 21 j. [62]

- **Déficit somatotrope :** Le remplacement de la GH est ensuite administré aux patients avec aucune contre-indication à une dose initiale de 0,2 à 0,4 mg/j pour les patients de moins de 60 ans et 0,1–0,2 mg/j pour les patients âgés de plus de 60 ans. [62]

- **Déficit lactotrope** : l'injection sous-cutanée de PRL humaine recombinante (60µg/kg) toute les 12 heures. [62]

III. Le syndrome métabolique dans l'insuffisance antéhypophysaire

III.1 Syndrome métabolique :

Le MetS ne se définit pas comme étant une maladie, il se traduit par la présence de plusieurs troubles physiologiques et biochimiques, c'est pourquoi il est devenu l'un des principaux défis de la santé publique dans le monde. [63]

Le terme de MetS désigne l'association d'anomalies cliniques et biologiques [64], dont la coexistence chez un même individu peut correspondre d'une part à un mécanisme physiopathologique commun et d'autre part expose le sujet à un risque accru de survenue ultérieure de diabète type 2, de maladies CV, obésité viscérale, élévation tensionnelle et perturbation du métabolisme lipidique (HDL, LDL, cholestérol et TG). [65].

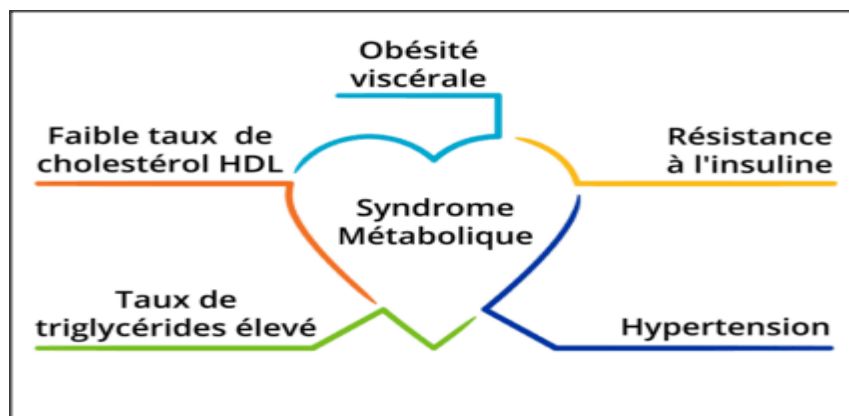


Figure 12- le syndrome métabolique (Jeejeebboy& Flood, 2011).

Le MetS est un trouble de santé qui, non traité, peut augmenter grandement le risque de plusieurs maladies chroniques. Il est diagnostiqué quand le patient présente deux des conditions suivantes : [63]

- Taux élevé de TG: Le taux de TG est $\geq$ à 1,7 mmol/L, (150 mg/dl).
- Faible taux de HDL-c (= le bon cholestérol) : Le taux de HDL-c est $<$ à 1,03 mmol/L (40 mg/dl) chez un homme et à 1,29 mmol/L chez une femme.
- HTA: La tension « pression » artérielle, est $\geq$ à 130 mmHg pour la pression artérielle systolique et à 85 mmHg pour la pression artérielle diastolique.
- Taux élevé de glycémie veineuse : La glycémie veineuse à jeun est $\geq$ à 5,6 mmol/L (100mg/L), la glycémie veineuse après 2h de prise de glucose est $\geq$ à 7.8 mmol/L (140mg/dl).

III.2 Relation entre les hormones antéhypophysaire et le métabolisme glucidique

III.2.1 La glycémie dans l'insuffisance antéhypophysaire :

IAH a des effets négatifs sur la glycémie puisqu'elle provoque une diminution de l'absorption du glucose par les cellules et l'intestin ainsi qu'une diminution de la sensibilité à l'insuline, produisant divers symptômes.

Si les organes cibles (la thyroïde, les reins, le foie, l'ovaire, testicule) ne fonctionnent pas et que l'IAH se manifeste, les cellules seront moins sensibles au glucose et auront une difficulté à l'absorber. Même avec une glycémie normale. [2-66].

III.2.2 Action de l'insuline :

Le glucose joue un rôle capital dans l'organisme : c'est un substrat catabolique servant au fonctionnement des muscles, de cerveau et des hématies. [67] Le contrôle de l'homéostasie énergétique fait appel à des corrélations hormonales et nerveuses complexes dans lesquelles l'insuline occupe une place prépondérante en étant le seul facteur hypoglycémiant. [68]

L'insuline contrôle le métabolisme glucidique et lipidique. Elle favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène et le stockage des lipides et inhibe la mobilisation des réserves énergétiques. Elle agit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire (tyrosine kinase). La tyrosine kinase activée par la liaison de l'insuline va ensuite recruter des substrats intracellulaires, les protéines IRS et les phosphoryles. Les IRS phosphorylé serviront d'ancrage pour des protéines qui transmettent le signal insuline à des cibles par l'activation de nombreux systèmes (exp : PI3-Kinase). [69]

III.2.3 Effet des hormones antéhypophysaires sur l'insuline dans l'insuffisance antéhypophysaire :

Lors d'une IAH, en raison d'une perturbation du métabolisme en général, une résistance d'insuline est constatée mais cette résistance survient chronologiquement plus tard après l'installation de l'IAH.

La résistance à l'insuline chez l'adulte hypopituitaire est attribuée à une augmentation de la masse grasse viscérale, qui est un facteur de risque du diabète sucré de type 2. [2]

Dans la situation d'un MetS de l'IAH le tissu adipeux joue un rôle important en raison de l'action des adipocytokines qui vont bloquer la transmission du signal comme l'adiponectine qui est une adipocytokine aux effets métaboliques favorables. La diminution des taux plasmatiques d'adiponectine observée lors des situations d'insulinorésistance (IR) s'associe à une réduction des capacités d'oxydation des lipides ectopiques, en particulier dans le foie et les muscles squelettiques. L'adiponectine et l'adiposité sous cutanée sont rarement

associées avec l'épaisseur de l'intima-média carotidienne dans la population des IAH âgés. [70]

III.3 Relation entre les hormones antéhypophysaire et le métabolisme lipidique :

Les lipides sont définis comme étant des acides gras, leurs dérivés et les substances qui leur sont apparentées des points de vue de leur biosynthèse ou de leur fonctionnalité, ils sont caractérisés par la présence d'au moins une chaîne hydrocarbonée. Ce sont des molécules organique, insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques apolaire. [71]

III.3.1 La biosynthèse du cholestérol :

Le cholestérol appartient à la famille des stérols. Il est présent sous une forme estérifiée dans la plupart des tissus et, notamment, dans le cerveau. C'est également un composant des membranes dont il assure la rigidité. [72] Les cellules des différents tissus de l'organisme sont capables de produire leur propre cholestérol.

Biosynthèse du cholestérol se fait dans le cytoplasme des cellules du foie et de l'intestin principalement, elle débute par la condensation de trois molécules d'acétate en hydroxy-méthyl-glutarate. Cette synthèse est effectuée par l'activité de HMG-CoA. L'hydroxy-méthyl-glutarate est ensuite réduit en mévalonate. Ce dernier est decarboxylé en isoprénoides (l'isopentényl pyrophosphate et le diméthylallyl pyrophosphate). La condensation de 06 molécules d'isoprenoides aboutit au squalène. Enfin, le squalène subit l'action de la squalénecyclase qui crée les cycles du cholestérol partir des insaturations présentes dans le squalène. [73](Figure 13)

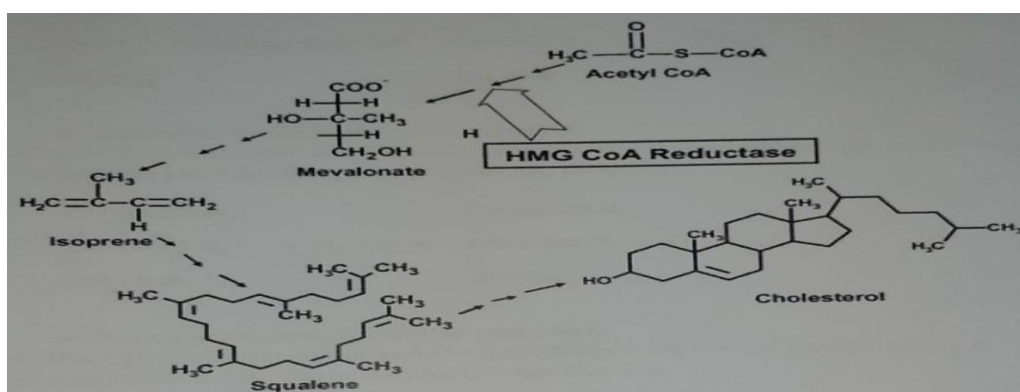


Figure 13- Biosynthèse de cholestérol (Chen et al. 2011)

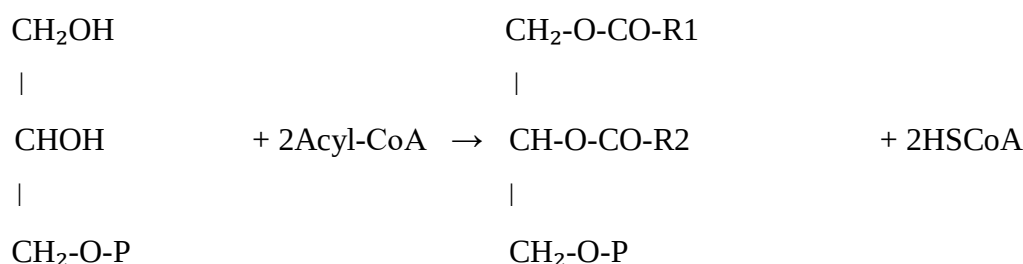
III.3.2 La biosynthèse de triglycérides (TG) :

La synthèse des TG a lieu dans le réticulum endoplasmique. Les TG sont fabriqués dans le foie et dans les cellules adipeuses (adipocytes) et intestinales. Les lipides ont deux précurseurs ; le L-glycérol et l'acétyl-CoA. Elle survient lorsqu'il y'a un excès d'ATP en cas d'hyperglycémie, dans ce cas l'oxydation du glucose est interrompue cela implique que l'acétyl-CoA et le glycéraldéhyde ne rejoignent pas le cycle de Krebs afin de générer de nouvelles molécules d'ATP. C'est-à-dire la glycémie élevée favorise la lipogenèse du tissu adipeux sous l'action de l'insuline. [74]

La synthèse comporte trois étapes : formation de l'acide phosphatidique, déphosphorylation de ce dernier en diglycéride et estérification de la dernière fonction alcool du glycérol.

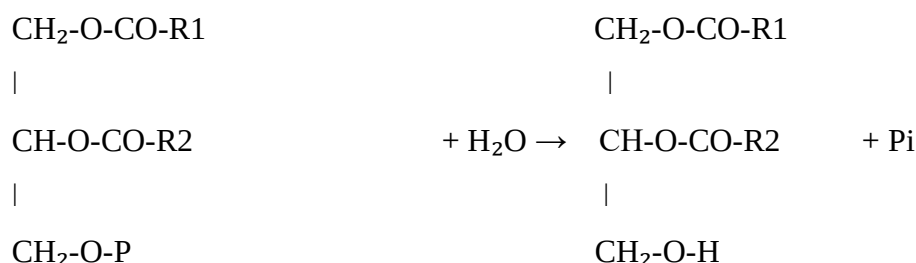
- Formation de l'acide phosphatidique

Deux acyl-CoA réagissent sur le glycérol 3-P pour donner l'acide phosphatidique. Les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol-P sont estérifiées grâce à l'action de l'acyl transférase.



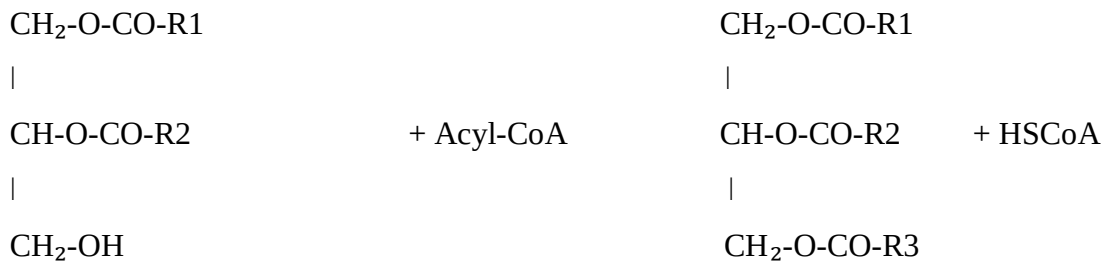
- Formation du diacylglycérol ou diglycéride

C'est le résultat du départ du groupement phosphate de l'acide phosphatidique. La réaction est catalysée par une hydrolase appelée phosphatidate phosphatase.



- Formation du triglycérol ou triglycéride

Le diacylglycérol réagit avec un acyl-CoA pour donner le TG. Tous les acides gras peuvent être différents. Une acyl-CoA transférase intervient.



Les triglycérols sont libérés dans le cytosol sous forme de gouttelettes lipidiques ou dans la lumière de réticulum endoplasmique. Dans les adipocytes, ces gouttelettes fusionnent et migrent vers les grands globules lipidiques centraux. Dans les cellules hépatiques et intestinales, les triacylglycérols sont enveloppés d'une couche de protéines donnant des lipoprotéines. [75]

III.3.3 Métabolisme des lipoprotéines :

Les lipoprotéines sont des macromolécules de taille et de composition variable. Elles sont constituées d'un corps lipidique hydrophobe fait de TG et d'esters de cholestérol enrobés d'une monocouche polaire de phospholipides et de cholestérol libre. Des protéines spécifiques, nommées apolipoprotéines (APO) assurent, à leur surface, la cohésion du complexe lipidique et contrôlent son devenir métabolique. [64]

Elles forment 3 classes principales correspondant à des voies métaboliques distinctes.

- La voie des lipides exogènes assure la distribution des graisses alimentaires de l'intestin vers le tissu adipeux et le foie, le cholestérol exogène est absorbé dans les Chylomicrons qui sont transformés en ramenant riches en cholestérol estérifié (CE) sous l'action de la Lipoprotéine Lipase (LPL), ces Chylomicrons sont captés par le foie ou ils libèrent le CE grâce au couple APOB48 et APOE.
- La voie endogène contrôle le transport des lipides hépatiques vers le tissu adipeux et les muscles. Cette dernière est assurée par LDL issues des VLDL, les LDL se lient aux vésicules grâce au récepteur APOB 100 provoquant des invaginations qui vont former un endosome qui à son tour se fusionne au lysosome contenant des enzymes responsables de la dégradation du contenu des LDL en acides gras, Cholestérol, CE et le récepteur sera recyclé.
- Enfin, la voie du transport inverse a pour fonction l'épuration du cholestérol des tissus périphériques vers le foie. Les HDL se lient aux tissus périphériques grâce aux récepteurs APOCII, APOE et APOA et récupèrent le cholestérol en excès déposé à

leur surface, le cholestérol prélevé par les HDL est immédiatement estérifié par la phosphatidylcholine cholesterol acyl-transferase (PCA) .Ce dernier ainsi retourné au foie est éliminé dans la bile ou dégradé en acides biliaires. [76]

III.3.4 L'anomalie lipidique liée à l'insuffisance antéhypophysaire :

- Dyslipidémie dans l'hypopituitarisme :

Une dyslipidémie c'est une modification pathologique primitive ou secondaire des lipides sériques, c'est une anomalie métabolique et chronique caractérisée par une élévation persistante des TG, du LDL-c et une diminution du HDL. [77] Les effets des hormones AH (TSH, GH...) et les hormones de ces organes cibles (hormones thyroïdiennes...) sur le métabolisme lipidique sont complexes. Elles affectent la synthèse des lipides. Les patients atteints d'hypopituitarisme présentent des taux plasmatiques élevés de TG, de LDL-c et du cholestérol total, tandis que les taux du HDL-c sont diminués. [2]

Ceci a bien été démontré dans le travail de Haddam et al. [78] qui rapportent chez les patientes IAH, une moyenne de TG significativement plus élevée que les témoins, une moyenne d'HDL-c significativement plus basse et un rapport d'athérogénicité cholestérol total/HDL-c significativement plus élevé chez les patientes.

- Les adultes atteints de GHD ont des profils lipidiques défavorables caractérisés par une augmentation du total et du LDL-c et TG, tandis qu'une diminution du HDL n'a été observée que chez les femmes. [79]

III.4 Relation entre l'insuffisance antéhypophysaire et les marqueurs du syndrome métabolique :

III.4.1 Insuffisance antéhypophysaire et obésité :

L'obésité est un enjeu majeur de santé publique, en raison de ses complications métaboliques notables, de son retentissement sur la morbi-mortalité et de sa prévalence en constante augmentation. Plus largement, elle peut s'intégrer dans un ensemble de symptômes, connu sous le nom de MetS. Au cœur de ce syndrome, un phénomène est systématiquement décrit : l'IR. Une complication bien connue de ce phénomène est l'apparition d'un diabète de type 2. [80]

III.4.1.1 Lien moléculaire entre obésité viscérale et syndrome métabolique :

Le tissu adipeux, au-delà de son rôle de stockage de lipides neutres et de source d'acides gras, est un organe endocrine et paracrine sécrétant un nombre de protéines qui jouent un rôle essentiel dans l'homéostasie énergétique et l'inflammation vasculaire.

La fonction primaire du tissu adipeux est de stocker des acides gras sous forme de gouttelettes lipidiques riches en TG qui sont utilisés comme substrat énergétique par d'autres organes tels que le foie ou le muscle. En parallèle, les adipocytes libèrent des adipocytokines (adiponectine), qui ont un rôle majeur dans le métabolisme lipidique et la régulation du métabolisme glucidique. L'obésité dérègle cette homéostasie du fait d'un stockage trop important de TG dans le tissu adipeux. L'accumulation excessive de lipide dans les adipocytes induit leur hypertrophie ainsi qu'une hyperplasie induisant un changement de leur profil sécrétoire, avec diminution de l'adiponectine et augmentation de cytokines. Toutes ces modifications participent à l'inflammation du tissu adipeux et secondairement à une inflammation systémique par relargage des molécules inflammatoires. [81]

III.4.2 Insuffisance antéhypophysaire, insulinoresistance et diabète type 2 :

L'IR a deux causes essentielles à savoir les caractères génétiques et l'obésité. L'hyperinsulinémie et l'IR entraînent l'HTA, l'hyperglycémie, un diabète de type 2, des dyslipidémies et des maladies cardiaques. [82]

Des études ont révélé une relation positive entre IAH et le taux élevé de la glycémie à jeun, d'autres études similaires ont confirmé celle-ci en montrant une augmentation de la glycémie ainsi qu'une réponse insulinaire après avoir effectué un test de tolérance au glucose par voie orale (HGPO) chez les patients atteints d'IAH.

Normalement, l'insuline se lie à son récepteur à la surface de la cellule entraînant une autophosphorylation de la tyrosine kinase avec comme conséquence la translocation du transporteur du glucose à la surface de la cellule (GLUT) ; ce qui permet au glucose d'entrer dans la cellule. À une IR, le pancréas peut compenser le manque de sensibilité à l'insuline par une augmentation de sécrétion d'insuline. Mais, à long terme cette hyper-insulinémie conduit à une altération des voies de signalisation de l'insuline et à une altération du profil lipidique. Lorsque le pancréas ne peut plus sécréter la quantité suffisante d'insuline pour assurer un niveau normal de glycémie, un diabète de type 2 s'installe.

III.4.2.1 Les conséquences de l'insulinorésistance au niveau du métabolisme lipidique et glucidique :

En effet, une chute progressive de l'insulino-sécrétion pancréatique s'installe par apoptose des cellules B pancréatiques (favorisée par une prédisposition génétique), ne pouvant plus compenser l'IR des tissus. Trois complications essentielles suivent ce phénomène :

- L'apparition d'un diabète par réduction de l'utilisation musculaire du glucose et l'absence de freinage de la production hépatique de glucose.
- une perturbation du métabolisme des lipoprotéines avec au premier plan l'augmentation des TG plasmatiques et des acides gras libres et la baisse du HDL-c et une augmentation modérée des VLDL et du LDL cholestérol.
- une inflammation chronique des tissus, notamment au niveau adipeux. [80]

IV- Hypopituitarisme et risque cardiovasculaire

IV.1 Définition :

Le RCV est un risque composite, puisqu'il concerne différentes pathologies selon l'organe touché. La répartition de ce risque évolue avec l'âge.

IV.2 Les facteurs de risque cardiovasculaire dans l'hypopituitarisme :

Un FRCV peut être défini comme un état clinique ou biologique qui augmente le risque de survenue d'un événement CV donné. Il peut être traditionnel ou émergent.

L'obésité, la composition corporelle, la distribution régionale des graisses, l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et le MetS qui sont des complications de l'IAH considérés aussi comme des facteurs traditionnels contribuant à l'augmentation du RCV. (Figure 14)

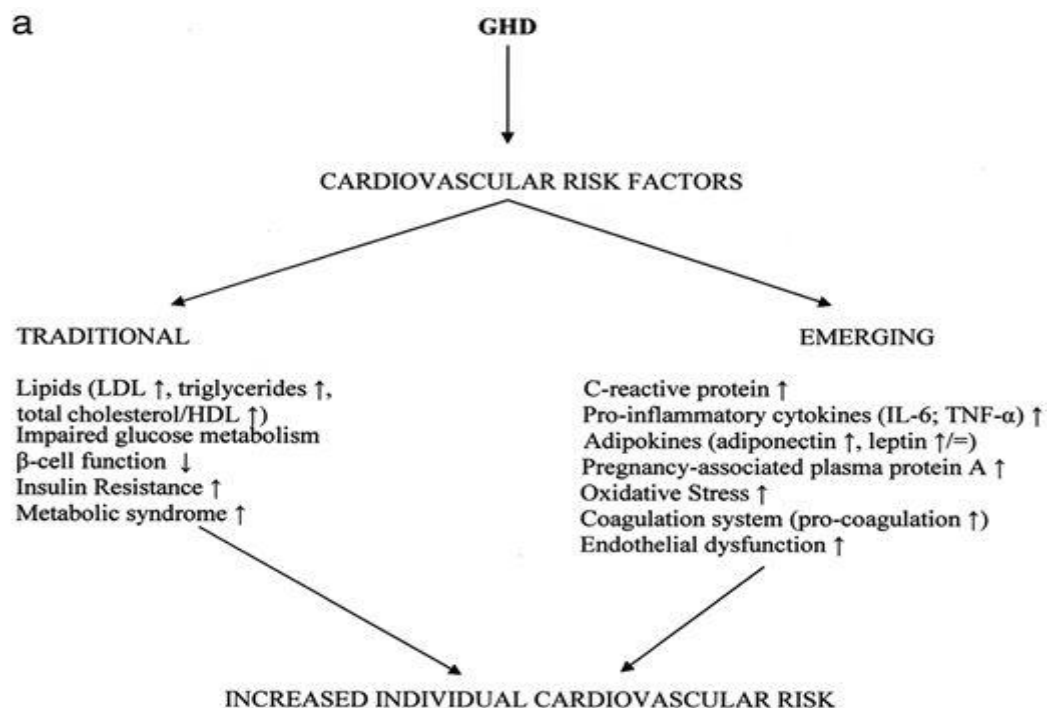


Figure 14- Les facteurs de risque cardiovasculaire

IV.3 Relation entre IAH et risques cardiovasculaires :

Les RCV associés à IAH se manifestent par différents mécanismes, on parle de multiplication de ce risque car il ya l'association de plusieurs facteurs de risque qui sont L'obésité, la composition corporelle, la distribution régionale des graisses, l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et le MetS.

Les mécanismes sont la modification de la masse du ventricule gauche, troubles de la contractibilité, diminution de la fraction d'éjection et de la fonction diastolique. [83]

IV.4 L'effet de traitement substitutif de l' IAH sur le risque cardiovasculaire :

Le traitement substitutif par GH normalise la plupart des facteurs de RCV observés chez les patients hypopituitaires [83]. La composition corporelle est rapidement normalisée par la thérapie de remplacement GH et semble être en partie maintenue après 15 ans de thérapie [84]. Les aberrations dans les concentrations de lipides sériques et la fibrinolyse sont également améliorées par la thérapie de remplacement GH .Une amélioration modeste de l'activité du nerf sympathique a été trouvée après 1 an de remplacement de GH. Les effets du remplacement de la GH sur la sensibilité à l'insuline sont encore controversés, bien que dans une étude, le remplacement de la GH à 7 ans ait fourni une protection contre la baisse de la sensibilité à l'insuline liée à l'âge [85].

Matériels et Méthodes

I. Méthodologie

Les données sur les complications métaboliques chez les patients adultes hypopituitaires et sur la principal cause de IAH ont été recherché dans Embase, Pub Med, Med line et NCBI en utilisant les mots clés suivants : hypopituitarisme, MetS, GHD, obésité, diabète, dyslipidémie, RCV, profil métabolique. Les articles obtenus sont ensuite été sélectionnés en fonction des éléments suivants : méthodologie utilisé au Centre Hospitalo Universitaire CHU Mohamed Lamine Debaghine de Bab el Oued, Alger, Service d'endocrinologie et maladies métaboliques. Et en fonction de notre problématiques :

- Déterminer la principale cause d'hypopituitarisme chez l'adulte.
- Définir et caractériser le profil métabolique glucidolipidique dans les insuffisants antéhypophysaires.

1. Matériel :

1.1 Matériel biologique :

La prise de sang au cours d'un bilan hormonal est selon l'hormone à doser (par exemple le dosage de TSH ne nécessite pas d'être à jeun alors que de l'ACTH nécessite), or le bilan biochimiques exige que le patient soit à jeun.

Les prélèvements ont été faits au niveau du pli du coude avec garrot non serré. (Figure 15)

Un prélèvement rapide est essentiel et est souvent à l'origine d'erreurs où certaines explorations hormonales délicates ne sont pas réalisées régulièrement. Il existe par ailleurs des contraintes particulières pour certains dosages : comme le cas d'ACTH qui est très fragiles, nécessitant un transport dans la glace au laboratoire et une centrifugation immédiate pour congélation.

Il existe enfin des types de tubes de prélèvement à respecter en fonction du dosage hormonal demandé comme le tube sec, héparine et EDTA. [43]



Figure15 - Prélèvement Sanguin.

1.2 Matériels non biologiques :

Notre étude est basée essentiellement sur des dosages hormonaux et des dosages biochimiques.

- La réalisation de ce travail nécessite une variété d'appareillages et de réactifs.
- Les techniques de biologie utilisées en endocrinologie sont indissociables de la clinique comme les dosages immunologiques.
- Les dosages hormonaux ont été effectués par l'appareil IMMULITE 1000 de marque commerciale Américaine -Siemens Healthcare Diagnostic (figure 16), au laboratoire du service d'endocrinologie, basé sur la méthode de chimiluminescence (CLIA).
- Les dosages biochimiques ont été effectués par l'appareil COBAS c 501 de marque commerciale française -Roche Diagnostics France- année 2016, au laboratoire centrale du CHU basé sur la méthode colorimétrique enzymatique. [43]



Système d'immunoanalyse IMMULITE 1000

Figure 16 –Appareil IMMULITE 1000 de système d'immunoanalyse.

2. Méthode :

2.1 Principe de la technique chimiluminescence (CLIA) :

L'immunoessai par CLIA est une technique immunologique dans laquelle le marqueur ; c'est-à-dire l'indicateur c'est une molécule lumineuse. [40] Elle est utilisée pour mesurer les concentrations sériques des substances (hormone).

Il s'agit d'un immunodosage par CLIA qui s'effectue en deux étapes, utilisant des anticorps (monoclonaux), selon une méthode dite sandwich. Dans un premier temps, l'hormone contenue dans l'échantillon se fixe sur un papier anticorps anti hormone lui-même fixé aux parois du tube de dosage. Puis, dans un second temps, un deuxième anticorps anti hormone à marquage luminophore (ester d'acridinium) se lie à l'hormone précédemment immobilisée. L'excès de traceur sera éliminé. En présence d'un oxydant en milieu alcalin le traceur fixé au tube est oxydé et émet des photons mesurés par luminomètre. [43]

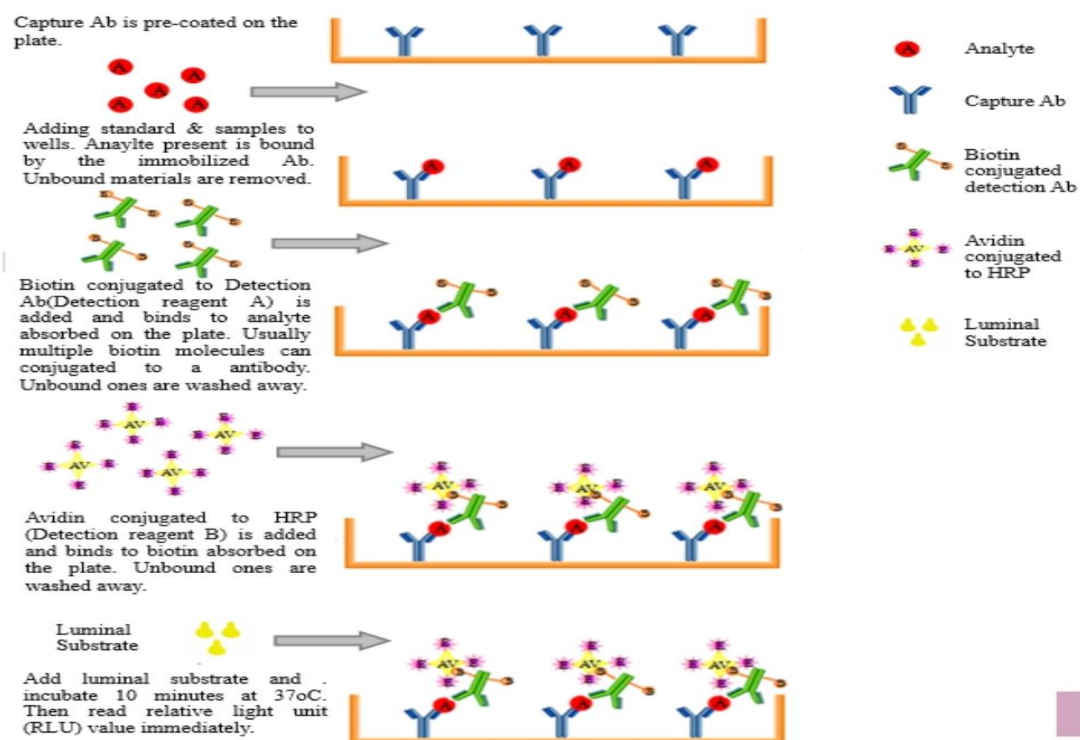


Figure 17 –principe d’immuno-chimiluminescent en sandwich (Cloud-Clone Corp., 2015)
(Ab : Anticorpe)

- **Avantage de cette méthode** : facile, rapide, moins cher, pas de radio-isotopes donc pas de risque sur les patients.

2.1.1 Mode opératoire :

Dosages des hormones antéhypophysaires :

Le dosage des hormones AH (TSH, GH, ACTH, FSH, LH et PRL) et les hormones de ses organes cibles (FT4, COR, TES, E2, IGF1) sont les premiers paramètres qui permettent le

diagnostic d'IAH; Le dosage chimiluminescent immunométrique, en phase solide par l'automate IMMULITE 1000 pour tous les hormones suit le même protocole, la différence se manifeste au niveau des anticorps et des réactifs utilisés ainsi que la durée d'incubation.

Tableau VII: Différence entre les dosages des hormones.

	TSH	FT4	GH	IGF1	LH	FSH	E2	TES	ACTH	COR	PRL
Réactifs	RTH	FT4	GH	IGF1	LH	FSH	E2	TES	ACTH	COR	PRL
Anticorps	Anti-RTH	Anti-FT4	Anti-GH	Anti-IGF1	Anti-LH	anti-FSH	Anti-E2	Anti-TES	Anti-ACTH	Anti-Cortisol	Anti-PRL
Duré incubation	1 x 30 min	2 x 30 min	1 x 30 min	2 x 30 min	1 x 30 min	1 x 30 min	2 x 30 min	2 x 30 min	1 x 30 min	2 x 30 min	1 x 30 min

Mode opératoire de fonctionnement de l'automate :

1. Charger les échantillons dans des portoirs pour godets d'échantillons identifiés par des codes-barres et placer ceux-ci sur une plate-forme de chargement derrière les flèches vertes
2. Charger ensuite jusqu'à cinq unités de test identifiées par des codes-barres derrière chaque échantillon, dans un ordre quelconque, pour les tests souhaité sur cet échantillon.
3. Appuyer sur GO (sur le panneau d'affichage d'IMMULITE1000) et les unités du test sont transportées dans le système pour l'identification des codes-barres puis amenées sur le carrousel d'incubation principal
4. Le pipeteur distribue l'échantillon et le réactif marqué à la phosphatase alcaline
5. Les unités de test sont incubées sur le carrousel principal à 37°C
6. Après incubation les unités de test sont transportées vers Ta station de lavage/centrifugation, où les Ac ou Ag non liés sont éliminés.
7. Le substrat est ajouté et les unités de test sont transférées vers la chaîne du luminomètre.
8. Une incubation de 10min à 37°C débute pour permettre au signal d'atteindre sa valeur maximale,
9. La quantité de photons est mesurée au moyen d'un tube photomultiplicateur (PMT). Pour le comptage des photons.
10. L'écran principal-Home fournit une vue d'ensemble du statut du système et décrit les éléments affichés, lorsque le traitement des échantillons est terminé, tous les résultats s'impriment.

2.2 Dosages biochimiques :

Le bilan lipidique, la glycémie ainsi que le test HGPO ont été réalisés par l'automate Cobas c 501 dans les études ainsi au sein du laboratoire d'analyses central du CHU de Bab El Oued,

2.2.1 Dosage du cholestérol total :

-Principe : Méthode calorimétrique enzymatique.

Après introduction de 15 µl de sérum ou plasma et régulation des paramètres par l'ordinateur couplé à l'automate (Cobas c 501). Ce dernier procède aux réactions enzymatiques suivantes :

Sous l'action du CHER, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acide gras dans une réaction ultérieure, catalysé par la cholestérol-oxydase. Le cholestérol est transformé en présence d'oxygène en cholestérol-4ene-3one avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase l'eau oxygénée formée réagit avec le phénol et l'amino-4phenazone pour former un dérivé coloré rouge (quinone imine).



L'intensité du dérivé colore formé est directement proportionnelle au taux de cholestérol. Elle est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance.

Interprétation :

Le taux normal de cholestérol total est de 1,5 à 2 g/L. [86]

On considère une hypercholestérolémie si le taux de cholestérol total est supérieure à 2,5g/L. [86]

2.2.2 Dosage des triglycérides :

Les TG sont doses après hydrolyse enzymatique par des lipases. L'indicateur est une quinone-imine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de 4-amitnophénazone et de 4-chlorophénol, la réaction étant catalysée par la peroxydase.

Principe :

Triglycérides + H₂O $\xrightarrow{\text{Lipase}}$ glycérol + acide gras

Glycérol + ATP $\xrightarrow{\text{GK}}$ glycérol-3-phosphate + ADP

Glycérol-3-phosphate + O₂ $\xrightarrow{\text{GPO}}$ dihydroxyacétone + phosphate + H₂O₂

2 H₂O₂ + 4-aminophénazone + 4chlorophéno $\xrightarrow{\text{IPOD}}$ quinonemine + HCL + 4H₂O

Interprétation :

- La valeur normal des TG varie entre 0,30 à 0,40 g/L [86] chez la femme adulte et entre 0,4 à 1,5 g/L [86] chez l'homme adulte.
- On définit une hypercholestérolémie si le taux de TG est supérieure à 1.5g/L. [86]

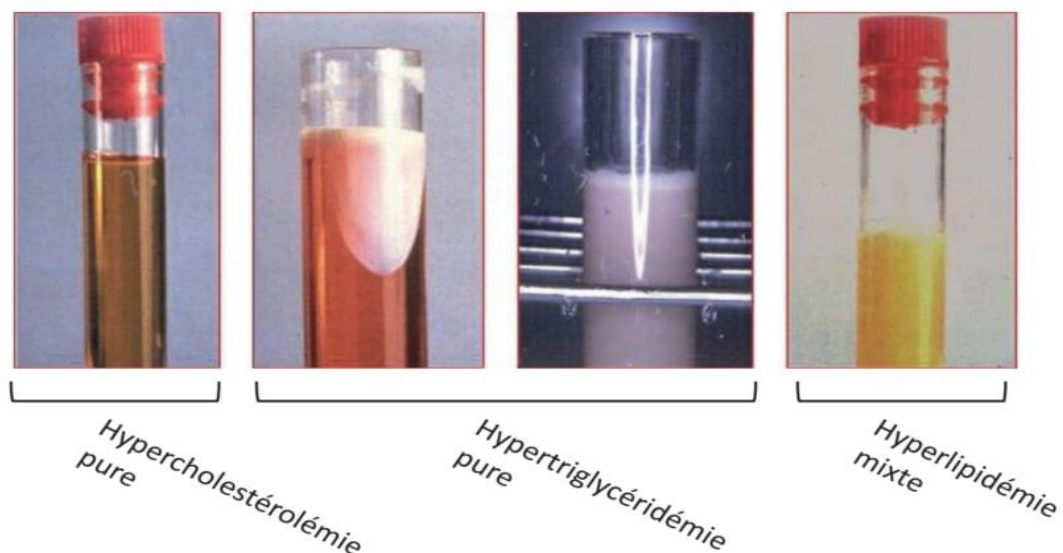


Figure 18 - phénotype de plasma (d'après Raverot G, 2019)

2.2.3 Dosage des HDL Cholesterol (HDL-C) :

Principe:

Les lipoprotéines non-HDL (LDL, VLDL et chylomicrons) sont mises en présence de polyanions et un détergeant pour former un complexe hydrosoluble. Dans ce complexe, la réaction enzymatique de CHER et CHOD envers les lipoprotéines non-HDL est bloquée,

Seules les particules HDL peuvent réagir avec CHER et CHOD, La concentration de cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de CHER et CHOD. Les esters du cholestérol sont scindés quantitativement en cholestérol libre et en acides gras sous l'action de CHER.



Dans une réaction catalysée par le cholestérol oxydase, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène en Δ^4 -cholestenone avec formation d'eau oxygénée.



En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec la 4-amino-antipyrine et l'EMSE pour former un dérivé coloré. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol et mesurée par photométrie.

Interprétation :

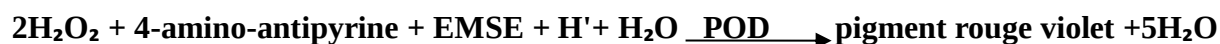
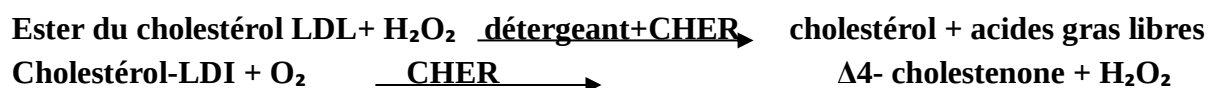
Un taux de cholestérol HDL est généralement considéré comme normal lorsqu'il est compris

- entre 0,4 g/L et 0,6 g/L chez l'homme adulte ;
- entre 0,5 g/L et 0,6 g/L chez la femme adulte. [86]

Un taux de cholestérol HDL bas, inférieur à 0,4 g/L. [86]

2.2.4 Dosage des LDL cholestérol :

Les esters du cholestérol et le cholestérol libre contenus dans les LDL sont déterminés par méthode enzymatique utilisant de la cholestérol-estérase et du cholestérol oxydase en présence de surfactant qui induit une solubilisation sélective des LDL. Les réactions enzymatiques sur les lipoprotéines autres que les LDL sont inhibées par des tensioactifs et un dérivé glucidique. Le cholestérol des HDL, des VLDL et chylomicrons n'est pas détecté.



Le calcul de la concentration du cholestérol LDL à l'aide de la formule de Friedewald se base sur deux déterminations de cholestérol (cholestérol total et HDL-c) et une détermination des TG. Ce calcul n'est applicable que quand la concentration en TG d'un échantillon est inférieure à 4,0 mmol/L.

$$\text{LDL-c} = \text{cholestérol Total} - (\text{Triglycérides}/5) - \text{HDL-c (g/l)}$$

Interprétation:

Un taux de cholestérol LDL est généralement considéré comme normal lorsqu'il est compris entre 0,9 et 1,6 g/L chez l'adulte, donc toute valeur supérieure à 1,60g/l (4,1mmol/l) est considérée comme une hyperLDLémie. [87]

Remarque : Les dyslipidémies ont été définies selon les critères du NCEP (The National Cholesterol Education Program). -hypercholestérolémie (cholestérol total >2g/l) - hypoHDLémie (cholestérol HDL <0,4g/l) -hypertriglycéridémie (TG> 1,5g/l) - hyperlipidémie mixte (cholestérol total >2g/l et TG> 1,5g/l) -hyperLDLémie (LDL>1,3g/l). [88]

2.2.5 Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) :

L'hyperglycémie provoquée par voie orale est un test qui consiste à faire absorber par voie orale une quantité standardisée de glucose afin de pouvoir observer la réaction physiologique de l'organisme une hyperglycémie provoquée. Il permet également de dépister toutes formes de diabète.

- A t0 la glycémie est mesuré à jeun afin d'avoir un premier taux de référence
- A t2 la glycémie est mesurée 2h après l'absorption orale de 75g de glucose afin d'obtenir une mesure en condition d'hyperglycémie.

2.2.6 Principe de mesure de la glycémie :

Test UV : méthode de référence enzymatique à l'hexokinase (HK).

Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par l'action de l'ATP et de l'HK.



Le glucose-6-phosphate est oxydé en gluconate 6 phosphate par le glucose 6-phosphane déshydrogénase en présence de NADP. Les autres hydrates de carbone ne sont pas oxydés.

La vitesse de l'augmentation du NADPH est directement proportionnelle à la concentration en glucose et mesurée par photomètre.

**Interprétation :**

On définit le diabète sucré si la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,26g/L. [86]

3. Les tests de stimulation :

L'existence d'une IAH peut être confirmée par la réalisation de tests dynamiques utilisant les neuropeptides hypothalamiques. Ces tests permettent également de préciser la localisation prédominante ou exclusive du processus lésionnel : hypothalamique ou hypophysaire.

3. A L'axe corticotrope et l'axe somatotrope:

Test hypoglycémie insulinique

▪ But du test :

- Recherche d'une insuffisance corticotrope, l'hypoglycémie secondaire à l'injection d'insuline stimule la production hypothalamique de CRF et donc la production hypophysaire d'ACTH puis la production surrénalienne de COR. [44]
- Recherche d'une insuffisance somatotrope, l'hypoglycémie secondaire à l'injection d'insuline stimule la production hypothalamique de GH.

▪ Substance administrée:

Insuline rapide (Actrapid® ou Umuline®)

Protocole du test, composés dosés et types de tubes utilisés:

- **Analyse à effectuer:** glycémie, COR, ACTH, GH.
- **Tubes utilisés (au total) :** 8 tubes secs pour COR
8 tubes verts pour GH.
8 tubes fluorés (bouchon gris) pour glycémie,
8 tubes bouchons roses pour ACTH (envoi dans glace).

Mettre en place la feuille de surveillance spécifique pour hypoglycémie insulinique.

La présence auprès du patient est indispensable pendant la durée du test, environ 45 min et plus si l'on doit faire une deuxième injection.

L'épreuve se déroule à jeun depuis minuit, précédée de 30 min de repos après la pose d'un cathéter avec mandrin obturateur. Si patient sous Hydrocortisone®, voir avec le médecin si prise de l'Hydrocortisone® 1 heure avant l'injection d'insuline.

T – 30 min Prélever du sang pour dosage de glycémie, COR, ACTH, GH.

T 0 Prélever du sang pour dosage de glycémie, COR, ACTH, GH.

Injection IV en bolus de 0,15U/kg d'insuline ordinaire (prescrit par le médecin)

T+ 15 min, T+ 30 min, T+ 60 min, T+ 90 min, T+ 120 min, T+ 180 min.

Prélever du sang pour dosage de glycémie, COR, ACTH, GH.

+ faire 1 temps + 15 min après l'hypoglycémie.

Une hypoglycémie apparaît généralement au bout de 15 – 30 min.

Si le malade ne fait pas d'hypoglycémie, on réinjecte en I.V la même dose d'insuline en I.V que précédemment (Actrapid® ou Umuline®) au T+ 45 min après prélèvements sanguins et on fait un dosage sanguin supplémentaire au T+ 75 min et au T+ 105 min.

Contre- indications: Age supérieur à 60 ans, accident vasculaire cérébral, insuffisance coronarienne, épilepsie, grossesse.

Remarques : La surveillance infirmière (conscience, tremblements, pâleur, sueurs, ...) du test est rapportée avec nécessité de glucose 30%® (2 amp) préparées à proximité en cas d'hypoglycémie sévère.

La glycémie digitale doit être contrôlée à chaque temps de prélèvement jusqu'à normalisation et plus si nécessaire suivant les signes ressentis par le patient.

Dès le malaise hypoglycémique (glycémie < 0,40g) on resucre le malade avec 1 ou 2 ampoules de glucosé 30%® et on donne un petit déjeuner riche en sucre avec jus de fruit.

Interprétation :

* En cas d'insuffisance corticotrope, la concentration plasmatique du COR ne s'élève pas au-delà de 20 µg/L (550nmol/L), à condition que la glycémie au cours de ce test se soit abaissée à moins de 2,2mmol/m (0,40g/L). [1]

Le déficit en ACTH se définit si leur taux est inférieure à la normal
Matin : 10-60pg/ml
soir : 6-30pg/ml. [89]

*on considère qu'un patient dont la réponse de la GH est inférieure à 5ng/ml en réponse à une hypoglycémie inférieure à 2,2 mmol/l. [44]

3. B Axe gonadotrope :

Test à la LH-RH chez l'homme :

- **Principes :** La LHRH est une hormone hypothalamique sécrétée de manière pulsatile, qui stimule de façon physiologique la production de LH et FSH. [45]
- **Indications :** Evaluer la profondeur d'un déficit gonadotrope.
- **Précautions :**

- Noter la date des dernières règles.
 - Doit être pratiqué en début de cycle (j3-j6) en présence de cycles menstruels ou à n'importe quel moment si femme en aménorrhée.
 - Traitement estroprogestatif ou macro progestatif devant être arrêté depuis au moins 1 mois.
 - Peut être réalisé à n'importe quel moment de la journée.
 - Peut être couplé avec un test à la TRH, sauf si recherche d'une réponse paradoxale des gonadotrophines
- Réalisation : Tubes utilisés (au total): 7 tubes secs pour FSH, LH (envoixtérieur) 7 tubes verts pour GH 7 tubes secs pour sous unité alpha (envoixtérieur)-
- Dosage à T 15 et T0 : FSH, LH puis, injection IV de 2 ampoules de 50µ de GnRH (100 de Stimu-LH) au temps T0.
- Dosage à T 15, 30, 60, 90 et 120 minutes : FSH, LH ; plus selon prescription : sous unité alpha, GH
 - **Effets secondaires** : Exceptionnels cas de nécroses d'adénomes hypophysaires.

Interprétation :

On définit le déficit des gonadotrophines si :

- le taux de FSH est inférieure à 2,5-116µu/ml [89] chez la femme et à 1,4-18,1 [89] µu/ml chez l'homme.
- Le taux de LH est inférieure à 1,9-5,4µu/ml [89] chez la femme et à 1,5-9,3 µu/ml [89] chez l'homme.

3. C. Axe thyroïdienne

Test à TRH : n'est plus utilisé, une FT4 basse à la normale (12 à 22 pmol/L (9 à 17 ng/L) [89]) corrélée à une TSH normale ou basse (inférieure ou égale à 0,38-4,5 µUI/l [89]) permet de poser le diagnostic.

3. D. Axe lactotrope

Le dosage de la prolactine permet d'apprécier les réserves prolactiniques ; Les tests dynamiques ne sont plus utilisés.

On définit un déficit en PRL si sa valeur est inférieure à 38-619µUI/ml [89] chez la femme, et inférieure à 45-375µUI/ml [89] chez l'homme.

II. Discussion

L'hypopituitarisme est classée dans la catégorie des troubles rares par National Institute of Health (NIH). [90] Elle est dix fois plus élevée chez les adultes que les enfants. [44]

En Algérie, les facteurs socio-économiques, nutritionnels et épidémiologiques, contribuent à l'augmentation de cas de maladies chroniques et d'éventuelles anomalies constituant le MetS et le RCV. Parmi ces affections susceptibles de se développer, IAH.

L'impact du dysfonctionnement AH sur le MetS n'est pas bien connu. Le but de notre étude est de déterminer la principale cause de cette insuffisance et d'évaluer l'association du déficit hormonal (GH, TSH, ACTH, LH, FSH et PRL) avec les marqueurs du MetS et leur influence sur le RCV.

Plusieurs études montrent qu'il existe une légère prédominance féminine dans l'hypopituitarisme. Cependant leur protection naturelle contre le RCV est supprimée. Cet avantage naturel de survie qu'ont les femmes sur les hommes avant l'âge physiologique de la ménopause est lié aux œstrogènes. [2]

De nombreuses études ont prouvé que la totalité des patients hypopituitaires présentant un déficit hormonal sont peu symptomatiques. La carence hormonale peut être isolée ou multiple. Selon (Kuhn et al., 2014), [44] les stimulines AH sont les marqueurs fondamentaux ; leur détermination permet de mettre en évidence le dysfonctionnement hypophysaires . Une étude rétrospective marocaine (Mahroug et al., 2017),[91] portant sur 32 patients a objectivé que 65% des cas ont présenté des signes d'IAH dont l'exploration hormonale de l'hypophyse a révélé un déficit thyroïdienne dans 26 cas, un déficit somatotrope et corticotrope dans 11 cas pour chacune et une insuffisance gonadotrope dans 18 cas.

Une autre étude (Yae., 2020), [92] sur 99 patients hypopituitaires (âge moyen $50,1 \pm 16,3$ ans) suivis pendant une durée moyenne de $15,9 \pm 10,1$ ans, a montré un déficit en FSH / LH, GH, TSH, ACTH et DI' était présent dans 99%, 98,6%, 96%, 81,8% et 23,2%, respectivement. Les déficits somatotrope et gonadotrope sont les plus fréquents.

La principale cause de l'IAH est tumorale. (Regal et al. En 2001), [93] ont montré que l'étiologie de l'IAH portant sur 14600 adultes était tumorale dans 70% des cas (dont 61% de tumeurs hypophysaires) et non tumorale dans 30% des cas. 11% d'hypopituitarismes étaient idiopathiques. Ces mêmes résultats ont été observés par (Claire et al. En 2016), et (Pekic et al. En 2017), [94-95]. La cause la plus fréquente d'hypopituitarisme associée à une masse sellaire est un adénome hypophysaire.

De même, (**Popovic et al.**, rapporte en 2018), [2] une étude sur la base de données KIMS (Pfizer International Metabolic Database) . La cause principale est tumorale représentée par le craniopharyngiomes dans 45,9%et les adénomes hypophysaires dans 44,7% ; Le GHD idiopathique et congénital sont présents dans 42,4%.

La relation entre l'hypopituitarisme et le syndrome métabolique qui est un groupe d'anomalies métaboliques caractérisées par une LDL et un TG élevées, taux faible de HDL, glycémie élevée à jeun, obésité et HTA [2], est devenue récemment un sujet de discussion brûlant. Leur association est de plus en plus retrouvée.

Dans une étude de (**Van Der Klaauw et al.**, 2007), [96] faite sur 50 patients, d'âge moyen 45 ± 9 ans ; une hyper-triglycéridémie a été retrouvée chez 46 % des patients, une HTA chez 66 % des patients et une obésité abdominale chez 38 % des patients. La particularité de ce travail est que chez ces patients le remplacement de la GH à une dose moyen de $0,5 \pm 0,2$ mg/j entrainant des concentrations d'IGF1 dans la plage de référence normale ajustée en fonction de l'âge, le taux moyen de HDL-c a augmenté par rapport à la valeur initiale. Cependant, la prévalence de MetS n'a pas changé après 2 ou 5 ans de traitement. [96].

En revanche, selon (**Follin et al.** en 2006), [97], un tiers des 80 patients inclus, âgés de 19 à 36 ans ayant un déficit en GH, conséquence d'une leucémie aiguë lymphoïde traitée pendant l'enfance d'une façon prophylactique par radiothérapie cérébrale, avait un syndrome pluri-métabolique. La prévalence du syndrome pluri-métabolique est intimement liée au tour de taille. Ce dernier est augmenté du fait de la carence somatotrope [97].

L'étude (d'**Attanasio et al.** En 2010), [98] portant sur 2531 patients atteints de GHD hypopituitaires à partir de la base de données « hypopituitary control and complications study », a rapporté une prévalence de MetS de 42,3% des patients (51,8% aux États-Unis et 28,6% en Europe). De même l'analyse de la base de données KIMS chez 2479 patients adultes souffrant d'hypopituitarisme et de GHD a montré une prévalence du MetS de 43,1%. (**Verhelst et al.**, 2011) [99]

De nombreux auteurs se sont intéressés au risque de dyslipidémie et de diabète type 2 au cours de l'IAH. (**Popovic et al.** En 2018), [2] rapportent dans une analyse de la base de données KIMS chez 2589 patients adultes souffrant d'hypopituitarisme et de GHD a montré qu'environ 71% des patients avaient des taux élevés de cholestérol totales et de LDL, 49% étaient inférieurs à la valeur cible souhaitée pour le HDL-c, tandis que 55% avaient des TG plus élevés. Ces résultats ont été confirmés par l'étude de (**molitch et al.**, 2011),[100]qui

ont démontré que les adultes atteints de GHD ont des profils lipidiques défavorables caractérisés par une augmentation du cholestérol total et du LDL-c et TG, tandis qu'une diminution du HDL n'a été observée que chez les femmes. Dans l'étude de **Nyenwe** publiée en 2009 [101], les patients hypopituitaires présentaient une prévalence plus élevée d'hypertension -88% vs 78% ($P < 0,03$), d'hypertriglycéridémie -80% vs 70% ($P = 0,05$), de faible HDL-c -84% vs 70% ($P < 0,001$) et de MetS -90% contre 71% ($p < 0,001$). Les patients avaient également des taux de glucose plasmatique moyens significativement plus élevés - 228 ± 152 vs 181 ± 83 mg / dl ($P < 0,01$).

Plusieurs études conduites chez l'insuffisant AH retrouvent une augmentation de la masse grasse, avec une redistribution des graisses entraînant une obésité abdominale et une diminution de la masse maigre. [102-103-104]

Toutefois, l'augmentation de l'IMC n'est pas systématiquement retrouvée dans toutes les études. (**Binnerts et al en 1992**) [102] ont retrouvé chez les insuffisants AH adultes, un pourcentage de graisse corporelle plus élevé malgré un IMC comparable à ceux des sujets témoins. (**De Boer et al. en 1992**) [103] constatent une épaisseur du pli cutané significativement plus importante chez les insuffisants antéhypophysaires par rapport aux témoins ; cette différence a également été retrouvée, mais plus marquée, en cas de déficits antéhypophysaire multiples. Le dépôt de graisse se localisait en sous-cutané, au niveau du thorax, et surtout de l'abdomen. Dans un autre travail, issu du même groupe [104], les sujets hypopituitaires étaient beaucoup plus obèses que les sujets contrôles de même sexe et appariés pour l'âge, et les patients ayant des déficits multiples étaient plus obèses que les sujets ayant un déficit isolé en GH. Les auteurs expliquent ces différences par le rôle aggravant du déficit en androgènes chez les déficitaires multiples.

Des résultats similaires ont été retrouvés par (**Lönn et al., 1996 ; Hwu et al., 1997 ; Leal Cerro ., 2004 ; Bengtsson et al., 1999**) , [105-106-107-108] . La base de données de surveillance prospective KIMS, qui réunit les données de milliers d'insuffisants antéhypophysaires adultes, traités ou non par GH, au sein de la communauté européenne a permis d'analyser 665 insuffisants AH (332 femmes, 333 hommes), d'âge moyen 44 ans [107]. Le rapport tour de taille/tour de hanche était plus élevé par comparaison aux sujets témoins. Ce rapport n'était pas influencé par l'âge de début du déficit en hormone de croissance non substitué, ni par la sévérité de l'hypopituitarisme ou enfin par le statut gonadique. Une étude plus récente portant sur un nombre plus élevé de patients ($n = 2\,589$) de la cohorte KIMS [2] a montré par contre que l'IMC était supérieur à 28 kg/m^2 chez la

majorité des patients, influencé par l'âge, le sexe et l'utilisation d'antiépileptiques. Il faut préciser toutefois que les paramètres anthropologiques utilisés n'étaient pas similaires et les groupes n'étaient pas homogènes.

L'hypopituitarisme est une maladie rare avec une morbidité importante qui est liée à la profondeur et au type du déficit hormonal ; cette morbidité peut résulter de l'intrication de plusieurs facteurs (La carence hormonale, la maladie sous-jacente et ses complications ou le traitement propre à la cause et ou déficits hormonaux).

D'après **(Verhelst et al.,2009)**, [109] Les données KIMS confirment et étendent les recherches précédentes montrant que les adultes présentant un GHD ont un profil de RCV indésirable. Les patients atteints de GHD présentent des niveaux élevés de dyslipidémie, un indice de masse corporelle élevé, un rapport taille / hanches, une composition corporelle défavorables, et un risque élevé d'hypertension. Ces anomalies sont susceptibles d'expliquer l'augmentation de la mortalité CV observée chez les patients souffrant d'hypopituitarisme. En **(2000, Bulow et al.)**, [110] ont évalué l'incidence de la morbidité CV et la prévalence des facteurs de risque chez une cohorte de 39 femmes souffrant d'hypopituitarisme, opérées pour une tumeur de l'hypophyse en dehors de l'acromégalie et de la maladie de Cushing. Ces patientes hypopituitaires avaient une incidence significativement plus élevée de maladies CV que les sujets témoins. Neuf patients avaient 15 maladies CV diagnostiquées contre 4 sur 3 sujets témoins. La cause de l'insuffisance hypophysaire chez ces patients était dans 6 cas des adénomes hypophysaires, dans 2 cas une nécrose post-partum de Sheehan et dans 1 cas un hypopituitarisme idiopathique. Deux des 9 patients atteints de maladies CV avaient été insuffisamment traités avec des hormones sexuelles, et 6 ont été diagnostiqués comme gonadotrophines insuffisantes après l'âge de 50 ans.

D'autres études rétrospectives menées au Royaume-Uni et en Suède ont montré que la mortalité était multipliée par 1,3 à 2,2 chez les patients souffrant d'hypopituitarisme, par rapport aux cohortes appariées selon l'âge et le sexe. [111]

L'équipe de Tomlinson [112] a démontré une augmentation de la mortalité par cause CV (RR=2,66) et cérébrovasculaire (RR=2,44) chez des patients présentant un hypopituitarisme.

Le traitement substitutif de l'IAH améliore significativement les profils lipidiques et glucidiques. **(Popovic et al. en 2018)** [2] rapporte que GHRT chez les patients hypopituitaires, diminue le cholestérol total et de LDL et augmente le cholestérol HDL à court (1 à 2 ans) et long terme (5–15 ans) GH. Le GHRT peut également abaisser le taux de TG bien que dans une méta-analyse comprennent 37 essais, l'effet positif de la GHRT

était affirmé uniquement sur le cholestérol total et LDL. Son effet sur les TG était neutre [2].

L'action du GHRT sur le métabolisme glucidique est biphasique. Il conduit initialement à une détérioration du métabolisme glucidique qui est déjà altéré suivie secondairement d'une amélioration à long terme du fait d'une diminution de la masse grasse viscérale, d'une amélioration des effets du IGF-1, d'une diminution des adipokines et des molécules pro-inflammatoires associées à la résistance insulinaire comme le facteur de nécrose tumorale alpha, et d'une augmentation au contraire des facteurs augmentant la sensibilité à l'insuline. Par exemple l'adiponectine [2].

Le GHRT à long terme améliore efficacement la composition corporelle des patients atteints de GHD. Il produit une augmentation graduelle de la masse maigre de 2 à 5 kg et une réduction de la masse grasse d'environ 4 à 6 kg de graisse viscérale. Le gain de masse maigre est maintenu au moins 10 ans après chez les hommes et les femmes. L'Amélioration de la composition corporelle permet la réduction de la résistance à l'insuline avec un effet bénéfique sur les profils de risque chez ces patients.

En effet, (**Miyazaki et al., 2008**) [113], dans un travail récent, ont étudié 105 obèses japonais de sexe masculin. Après un an de suivi, la prévalence du syndrome pluri-métabolique a significativement diminué avec une réduction d'au moins 3 cm de leur tour de taille.

Le remplacement de la GH dans l'hypopituitarisme est moins prononcé chez les femmes que chez les hommes. (**Pappachan et al., 2015**), [114] ont rapporté dans une méta-analyse 6 études qui englobent un total de 19153 adultes hypopituitaires. Le remplacement de la GH a amélioré le risque de mortalité chez les adultes hypopituitaires qui était comparable à la population de base [SMR avec remplacement de la GH 115 ; contre. SMR sans GH 240]. Par contre, le remplacement de la GH a conféré un plus faible bénéfice de la qualité chez les femmes hypopituitaires par rapport aux hommes [SMR 175 vs 95]. car De multiples facteurs peuvent entraîner une réduction de la survie chez les femmes hypopituitaires, comme un retard diagnostique d'hypopituitarisme chez la femme et augmentation du CV mortalité due au remplacement des œstrogènes oraux qui augmente la résistance à la GH et élève également le cortisol circulant. [114]

Conclusion

L'insuffisance antéhypophysaire c'est une perte de fonction de la glande pituitaire antérieure, caractérisé par un déficit hormonal complet ou partiel. Elle peut débuter à l'âge adulte et est généralement définitive, ce qui justifie un traitement substitutif portant sur une ou plusieurs hormones. L'IAH est liée à une atteinte des cellules de l'AH ou à leur non-stimulation par les neuro-hormones hypothalamiques. Les manifestations cliniques et biologiques de l'insuffisance antéhypophysaire sont très variables en fonction de l'âge et de la rapidité d'apparition, de la profondeur du déficit hormonal ainsi que du nombre et du type d'hormones hypophysaires déficientes.

Notre étude est une étude synthétique ayant pour objectif, chez des patients adultes hypopituitaires, d'évaluer la cause principale de l'IAH, de caractériser le profil métabolique glucidolipidique et d'apprécier la fréquence des anomalies métaboliques chez ces patients à partir d'une recherche bibliographique en montrant sa relation avec le RCV.

Les résultats obtenus montrent :

- La principale cause de l'IAH c'est une cause tumorale adénomateuse.
- Le profil métabolique glucidolipidique de ces patients est caractérisé par une dyslipidémie, une résistance à l'insuline et une glycémie élevée.
- Le syndrome métabolique est très courant chez les patients hypopituitaires qui se caractérisent par un TT élevé
- La présence de MetS dans l'IAH peut contribuer à l'augmentation du risque de morbidité et de mortalité CV chez ces patients.

Ainsi, l'IAH une affection rare qui provoque des complications métaboliques et CV graves.

Références bibliographiques

- [1] **Philippe C. et Jacques Y.** (2002). Endocrinologie .1er edition. INTER MED, Paris, France,535p.
- [2] **Popovic V. and Korbonits M.** (2018). Metabolic Syndrome consequent to endocrine disorders. *Front Horm Res. Basel, Karger*;49. Pp1-19.
- [3] **Catala M.et Trouillas J.** (2006). Embryologie de l'hypophyse humaine. *EMC, Endocrinologie-Nutrition*. [10-017-A-10].
- [4] **Bancalari RE., Gregory LC ., McCabe MJ. and Dattani MT.** (2012). Pituitary gland development: an update. *Endocr Dev* 23.
- [5] **Dorton A. M.** (2000). The Pituitary Gland: Embryology, Physiology, and Pathophysiology. *Neonatal Network: The Journal of Neonatal Nursing*. **19**(2).
- [6] **Trouillas J., Catala M. et Girod C.** (2007). Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine.*EMC, Endocrinologie-Nutrition* .10-017-B-10.
- [7] **Léger J. et Czernichow P.** (1990). Hypophyse. *EMC Endocrinologie-Nutrition; Pédiatrie*.
- [8] **Léger J.** (2010). Hypophyse. *EMC Endocrinologie-Nutrition. Pédiatrie*.
- [9] **Ilahi S. et Ilahi TB.**(2018). Anatomy, Adenohypophysis (Pars Anterior, Anterior Pituitary). *Europe PMC*.
- [10] **Geneviève S.** (1993). Hormone somatotrope. *EMC Endocrinologie-Nutrition*. [10-017-K-10].
- [11] **Mitrofanova LB., Konovalov PV., Krylova JS., Polyakova VO. and Kvetnoy IM.**(2017). Plurihormonal cells of normal anterior pituitary: Facts and conclusions. *Oncotarget*; **8**(17).
- [12] **Ducornet B., Abiven G. et Raffin-Sanson M.-L.** (2005). Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. *EMC - Endocrinologie – Nutrition*.2(4).
- [13] **P.M-Daniel.** (1976). Anatomy of the hypothalamus and pituitary gland. *J Clin Pathol Suppl*; 7:1-7.
- [14] **Beck-Peccoz P., Bonomi M. et Persani L.** (2005).Hormone thyroïdienne. *EMC, Endocrinologie-Nutrition*;[10-017-J-10].
- [15] **Guéhot J.** (2007). ACTH (Hormone Adénocorticotrope). *EMC ; Biologie-Médicale*, [90-10-0050].
- [16] **Guibourdenche J.** (2014).Somatostatine. *EMC ; Biologie Médicale*, [90-10-0860-A].

- [17] **Ben-Jonathan N. and Hnasko R.** (2001). Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor. *Endocrine Reviews*.**22**; 724-763.
- [18] **Lahlou N. et Roger M.** (2006). Hormone Somatotrope. MCE ; *Endocrinologie-Nutrition*, 10-017-K-10.
- [19] **Rosenbloom Arlan L.** (2007).Physiologie de la croissance. *Ann Nestlé* (Annales Nestlé).**65** :99-110.
- [20]**Szeszycki E. et Ziegler RT.** (1996). Les effets métaboliques de l'hormone de croissance. *Elsevier ; Science Direct*.**10**(4) ,311-323.
- [21]**Chanson P.** (2000). Chapitre5 : Axe somatotrope ; *Endocrinologie*. P60.
- [22] **Brouet C.** (2011). Les pathologies thyroïdiennes : enquetes sur le ressenti des patients. These de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme d'état de Docteur en pharmacie, Nancy France.
- [23] **Vlaeminck-Guillem V.** (2011). Structure et physiologie thyroïdiennes.*EMC, Endocrinologie-Nutrition*. [10-002-B-10].
- [24]**Maxime V. et Annane D.** (2005). Manifestations endocriniennes liées au sepsis *Endocrine Disorders during Sepsis. Réanimation*.**14** :230–237.
- [25] **Vlaeminck-Guillem V.** (2003). Structure et physiologie thyroïdiennes. *EMC, Endocrinologie-Nutrition*. [10-002-B-10].
- [26] **Vlaeminck-Guillem V. et Wémeau J L.** (2002). Les récepteurs des hormones thyroïdiennes : implications en physiologie et pathologie. *Act. Méd. Int, Métabolismes-Hormones- Nutrition*. **6**(03).
- [27]**Raffin-Samson M.-L.** (2013). Hormones corticotrope et endorphines. *EMC, Endocrinologie-Nutrition*.**10**(4) :11.
- [28] **Oudet B., Rigabert J., Young J. et Raffine-Sanson M.-L.** (2009). Physiologie et exploration des sécretions de cortisol et d'androgènes par la surrénale. *EMC, Endocrinologie–Nutrition*. [10-014-B-10].
- [29]**Bornstein SR. and Chrousos GP.** (1999). Adrenocorticotropin (ACTH) and Non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs.*The Jornal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.**84**, 1729-1736.
- [30] **Dubest C.etPugeat M.** (2005). Gonadotrophines hypophysaires: physiologie et exploration fonctionnelle.*EMC, Endocrinologie-Nutrition*. [10-017-O-10].
- [31] **Vu Hai M., de Roux N., Ghinea N., Beau I., Loosfelt H., Vannier B., Méduri G., Misrahi M. et Milgrom E.** (2008). Gonadotropin receptors. *EMC, Annales d'Endocrinologie ; 60*.

- [32] **Méduri G., Courtillet C., Lahuna O., Kuttann F., Touraine P. et Misrahi M.** (2010). Spermatogénèse normale chez un homme avec défaut génétique de la LH. *Med Sci.***26**: 690-693.
- [33] **Taneja C., Gera S., Kim S-M., Iqbal J., Yuen T. et Zaidi M.** (2019). FSH-metabolic circuitry and menopause. *Journal of Molecular Endocrinology*.**63**; R73-R80.
- [34] **Serviente C., Tuomainen TP., Virtanen J., Witkowski S., Niskanen L. et Bertone-Johnson E.** (2019). L'hormone folliculo-stimulante est associée aux lipides chez les femmes ménopausées. *La ménopause* 540-545.
- [35] **Migaud M., Dardente H., Keller M., Batailler M., Meurisse M. et Pillon D.** (2016). Contrôle neuroendocrinien de la reproduction chez les mammifères. *INRA Prod. Anim.*, **29** (4) : 255-266.
- [36] **Tostain J., Rossi D. et Martin PM.** (2004). Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *ProgUrol (Progrès en Urologie)* .**14** ; 639-660.
- [37] **Touraine P. et Goffin V.** (2008). Physiologie de la prolactine. *EMC-Endocrinologie-Nutrition, Gynécologie*.**3**(3).
- [38] **Kelly PA.** (1990). Structure des récepteurs de la prolactine et de la GH. *Médecine/Sciences* .**6** : 778
- [39] **Touraine P. et Goffin V.** (2005). Physiologie de la prolactine. *EMC-Endocrinologie-Nutrition*. [10-017-M-10].
- [40] **Freeman ME., Kanyicska B., Lerant A. et Nagy G.** (2000). Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol.Rev.* **80**(4).
- [41] **Cabe MJM. and Dattoni MT.**(2014). Chapter 1: Genetic aspects of hypothalamic and pituitary gland development. *Handbook of Clinical Neurology*.**124**; 3-15
- [42] **Duquernoy P., Roy A., Dastot F., Ghali I., Teinturier C., Netchine I., Cacheux V., Hafez M., Salah N., Chaussain JL., Goossens M., Bougneres P. et Amselem S.** (1998). ProP1 humaine : Clonage, Cartographie, Structure génomique : Mutations dans le déficit en hormone hypophysaire combinée familiale. *FEBS Lett.* 437.
- [43] **Smith Y.** (2019). Hypopituitarism epidemiology. *New Medical*.
- [44] **Moreau-Grangé L. et Kuhn J-M.** (2014). Insuffisance hypophysaire acquise de l'adulte. *EMC- Endocrinologie-Nutrition* .**11**(2) :1-13 [10-019-A-10].
- [45] **Kuhn J-M., Lefebvre H. et Folope V.** (2005). Insuffisance antéhypophysaire. *EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition*.**2** (3) :1-17. [10-019-A-10].
- [46] **Chanson P. et Young J.** (2000). Chapitre 45-Insuffisance antéhypophysaire, Endocrinologie.

- [47] **Rojanasakul U., Udomsubpayakul U. et Chinsomboon S.** (1994). Test immunologique par chimiluminescence versus dosage radio-immunologique pour la mesure des hormones reproductrices. *Int J Gynaecol Obstet* ; **45** (2): 141-6.
- [48] **ATTIAM.** (2008). Dosage radio-immunologique. Site Web : http://www.memoireonline.com/07/08/1416/m_radio-immuno--dosages0.html.
- [49] **Assié G., Nonnenmacher L., Clauser E. et Bertherat J.** (2004). Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action. Méthodes de dosage, de biologie moléculaire, et pharmacologie endocrine. *EMC.Endocrinologie*.**93**:105.
- [50] **Abboud CF.** (2002).Anterior pituitary failure. In: Melmed S, editor. The Pituitary. 2nd ed. Malde, Mass, USA: *Blackwell Science Inc.* p. 349.
- [51] **Girard.F., Duron.F. et Jublanc C.** Endocrinologie. [Polycopies] (Cree en 2005) disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.17.html> page consulté le 02/07/2020.
- [52]**ILeroy.et Jublanc C.** Endocrinologie. [Polycopies] (2005) .disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.21.html> page consulté le 28/06/2020.
- [53] **Alexopoulou O., Beguin Cl., De Nacyer Ph. and Maiter D.**(2004) . Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol*.**150**:1-8.
- [54] **Maghnie M., Strigazzi C., Tinelli C., Autelli M., Cisternino M., Loche S. and Severi F.** (1999). Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults.*J Clin Endocrinal Metab.* **84**(4):1324-8. PubMed PM11.
- [55] **Effenterre R.V. et Boch A-L.**(2007). Les craniopharyngiomes. *Annales d'Endocrinologie*.**68** : 412-421.
- [56] **Brassier G., Poirier J-Y., Nicol BC. et Morandi X.** (1996). Tumeurs de l'hypophyse et de la région sellaire. *EMC, Neurologie*.**[17-260-A-10]**.
- [57] **Schlienger JL., Delemer B. et Vinzio S.** (2008). Répercussions hypophysaires des maladies systémiques. *Annales d'Endocrinologie*.**67**(4): 316-324.
- [58] **Borson-Chazot F. and Brue T.** (2008). Pituitary deficiency after brain radiation therapy. *Annales d'Endocrinologie*.**67**(4): 303-309.
- [59] **Delemer B. et Touraine P.** (2008). Traumatisme crânien et insuffisance hypophysaire. *Annales d'Endocrinologie*.**67**(4): 310-315.

- [60] **Achermann JC. and Jameson JL.**(1999). genetic contributions from the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Mol Endocrinol.* **13**(6):812–818.
- [61] **Brue T.** (2009). Pathologie hypothalamo-hypophysaire:quellssigns d’appel chez l’adulte. *Journal de Radiologie.***90**(10): 1490-1491.
- [62]**Alexandraki KI. and Grossman AB.** (2019). Management of Hypopituitarism. *Journal of Clinical Medicine.* **8**, 2153.
- [63] **Alberti K G M., Zimmet P. and Shaw J.** (2005). The metabolie syndrome a new worldwidedefinition. *The lancet* .**366**:1059-1062.
- [64]**Ducluzeau PH.** (2006). Le syndrome métabolique en 2006.*SAS et syndrome métabolique.*
- [65] **Lameira D., Lejeune S. et Morad J-J.** (2008). Le syndrome métabolique : son épidémiologie et ses risque .*Annales de dermatologie* .**135** :249-253.
- [66] **Groulx J-P.** (2018). Saviez-vous que ...l’hypothyroïdie et la glycémie.kinésyne.
- [67] **Boutai-Naji AI.**(2008).Régulation de la glycemie. *Academic* .
- [68] **Magnan C.et Ktorza A.** (2005). Production et sécrétion de l’insuline par la cellule β pancréatique .*EMC.Endocrinologie* .**135** : 241-264.
- [69] **Ferre P.** (2007). Signalisation insulinique et résistance à l’insuline .*Société depharmacologie et de thérapeutique* .**62** :277-284.
- [70] **Lo J., Dolan SE., Kanter JR., Hemphill LC. , Connelly JM., Lees RS. and Grinspoon SK.** (2006). Effects of obesity, body composition, and adiponection on carotid intima-media thickness in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.***91**:1677-82.
- [71] **Genot. et Michaliks.** (2010).Innovations Agronomiques .**10**:43-67.
- [72] **Wemeau J I.** (2014).Endocrinologie .diabète métabolisme. Chapitre 49.
- [73]**Chen Z., Ying M., Liang Y., Peng C. and Zuo.** (2011) .Role and classification of choiesterol-lowering functione foods .*Jurnal functional foods* .**3**(2):61-69.
- [74] **Blavy P.** (2010). Identification des éléments clefs du métabolisme des lipides et de leurs régulateurs .Thèse/agrocampus ouest .Pour obtenir le diplôme de : docteur de l’institut supérieur des sciences agronomiques, agro-alimentaires, horticoles et du paysage.
- [75] **Zinsou C.** (2018).Biosynthèse des lipides (lipogenèse).La faculté de médecine de l’Universite des Antilles et de la Guyane Chapitre 12.
- [76] **Valdigué P.** (2000). Biochimie clinique .Editions médicales internationales.

- [77] **Thiombiano LP., Mbaye A., Sarr SA., Ngaide AA., Kane Ab., Diao M., Kane Ad.et Ba SA.** (2016). Prévalence de la dyslipidémie dans la population rurale de Gueoul (Sénégal). *Annales de cardiologie et d'Angéologie*.**65**(2) :77-80.
- [78] **Haddam AEM., Fedala NS., Foudil D., Bakiri F.et Meskine D.** (2009). Insuffisance antéhypophysaire et obésité : rôle du déficit en hormone de croissance. *Médecine des maladies Métaboliques* .**3**(5).
- [79] **Molitch ME., Clemmons DR., Malozowski S., Merriam GR. and Vance ML.**(2011). Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. **96**(6):1587–609.
- [80] **Moulinie L.** (2015) .Recherche d'un lien entre les diabétique de type 2 présentant un syndrome métabolique et les hypothyroïdies frustes ou avettes en Aquitaine .Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine.
- [81] **Traore A.** (2008). Etude sur le syndrome métabolique en médecine interne du chu du point G .Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (diplôme d'état).
- [82] **Virgini V., Aujesky D., Rodondi N., Christ E.et Collet TH.**(2012). Rev Med Suisse .**8**:501-506.
- [83] **Gazzaruso C., Gola M., Karamouzis I., Giubbini R. and Giustina A.** (2014). Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH—an update. *J Clin Endocrinol Metab*.**99** (3): 852-60.
- [84] **Isgaard J., Arcopinto M., Karason K. and Cittadini A.** (2015). GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. *Endocrine*, **48**(1): 25–35.
- [85] Chanson P. (2020). The heart in growth hormone (GH) deficiency and the cardiovascular effects of GH. *Annales d'Endocrinologie*.xxx.2020; xxx-xxx.
- [86]**Raverot G.** (2019). Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. Elsevier Masson 4eme édition–France.
- [87] **Amellouk S.** (2019). La dyslipidémie du diabète type 2. Thèse n°. 157/19.
- [88] **Cissé F., Agne FD., Diatta A., Mbengue AS., Ndiaye A., Samba A., Thiam S., Doupa D., Sarr GN., Sall ND. et Touré M.** (2016). Prévalence des dyslipidémies au laboratoire de biochimie du CHU Aristide le Dantec de Dakar, Sénégal. *Pan Afr Med J*. **25** :67.
- [89] **Padilla O.** (2018). Valeurs biologiques normales. *LE MANUEL MS*.
- [90] **Gounden V. et Jiala I.** (2020). Hypopituitarisme (panhypopituitarisme). *StatPearls*.
- [91] **Mahroug I., Bousyf B. et Latrech H.** (2017). Insuffisance antéhypophysaire au centre hospitalier universitaire Mohamed 6 d'Oujda. *EM (Elsevier Masson)*. **78**(4): 309.

- [92] **Yae Abe S., dos Santos.K S., Battistuzzi Barbosa BF. , Perera Biondo CM. Takito D., Hayashi S K., Vianna Amarilla VG. , Ulbrich A Z., et Boguszewski CL.** (2020). Syndrome métabolique et ses composants chez les patients hypopituitaires adultes.**230** ; 409-416.
- [93] **Regal M., Paramo C., Sierra JM. et Garcia-Mayor RV.**(2001).Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult caucasian population in northwestern Spain.*Clin Endocrinol (Oxf)*. **55**.
- [94] **Claire E., Higham D., Johannsson MD. et Shalet MD.** (2016). Hypopituitarisme. *The Lancet* .**388** (10058); 2403-2415.
- [95] **Pekic S. and Popovic V.** (2017) .Expanding the cause of hypopituitarism. *Eur J Endocrinol* .**176**:R269–R282.
- [96] **Van Der Klaauw AA., Biermaaz R. and Feskens EJM.** (2007). The prevalence of the metabolic syndrome is increased in patients with GH deficiency irrespective long term substitution with recombinant human GH. *Eur J Endocrinol* .**156**:455-62.
- [97] **Follin C., Thilen U., Ahrén B. and Erfurth M.** (2006). Improvement in cardiac systolic function and reduced prevalence of metabolic syndrome after two years of GH treatment in growth hormone deficiency adult survivors of childhood onset acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* .**91**:1872-5.
- [98] **Attanasio AF., Mo D., Erfurth EM., Tan M., Ho KY., Kleinberg D., Zimmermann AG. and Chanson P .**(2010).Prevalence of the metabolic syndrome in adult growth hormone (GH) –deficient patients before and after GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. **95**: 74–81.
- [99] **Verhelst J., Mattson AP., Luger A., Thunander M., Göth M., Koltowska-Häggström M. and Abs R.** (2011). Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIM's analysis.*Eur J Endocrinol*.**165**:881–869.
- [100] **Molitch ME., Clemmons DR., Malozowski S., Merriam GR. and Vance ML.** (2011). Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*.**96** (6):1587–609.
- [101] **Nyenwe EA., MD, Sarah Williamson-Beddorff. , BS., Bradford Waters., MD., Jim Y Wan., PhD, Solomon S. et Solomon MD.**(2009). Maladie du foie gras non alcoolique et syndrome métabolique chez les patients hypopituitaires. *Suis J Med Sci*.**338** (3): 190–195.
- [102] **Binnerts A., Deurenberg P., Swart GR., Wilson JHR. and Lamberts SWJ.** (1992). Body composition in growth hormone-deficient adults. *Am J Clin Nutr*.**55**:918-23.
- [103] **De Boer H., Blok GJ., Voerman B., P de Vries., Popp-Snijdersc. et Van Der Veen E.** (1995). The optimal growth hormone replacement dose in adults, derived from bioimpedance analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. **80**:2069-76.

- [104] **De Boer H., Blok GJ., Voerman HJ., De Vries PM. and van der Veen EA.** (1992). Body composition in adult growth hormone-deficient men assessed by anthropometry and bioimpedance analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 75:833-837.
- [105] **Lönn L., Johansson G., Sjöström L., Kvist H., Odén A. and Bengtsson BA.** (1996). Body composition and tissue distributions in growth hormone deficient adults before and after growth hormone treatment. *Obes Res.* 4:45-54.
- [106] **Hwu CM., Kwok CF., Lai T., Shih KC., Lee TS., Hsiao LC., Lee SH., Fang VS. and Hoet LT.** (1997). Growth hormone (GH) replacement reduces total body fat and normalizes insulin sensitivity in GH-deficient adults: a report of one-year clinical experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:3285-92.
- [107] **Leal Cerro A.** (2004). Long term challenges in growth hormone treatment. *Horm Res.* 62(4):23-30.
- [108] **Bengtsson BA., Abs R., Bennmarker H., JP Monson , Feldt-Rasmussen U. , Hernberg-Stahl E. , Westberg B., Wilton P. and Wüster C .** (1999) The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board. *J Clin Endocrinol Metab.* 84(11):3929-35.
- [109] **Verhelst J. et Abs R.** (2009). Facteurs de risque cardiovasculaire chez les adultes hypopituitaires déficients en GH. *European Journal of Endocrinology.* 161 (1):S41-S49.
- [110] **Bülow B., Hagmar L., Eskilsson J. et Erfurth EM.** (2000). Hypopituitary Females Have a High Incidence of Cardiovascular Morbidity and an Increased Prevalence of Cardiovascular Risk Factors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 85 (2):574-584.
- [111] **Clayton RN. and Mortality.** (1998). cardiovascular events and risk factors in hypopituitarism. *Growth Horm IGF Res.* 8: 69-76.
- [112] **Tomlinson JW., Holden N., Hills RK., Wheatley K., Clayton RN., Bates AS, Sheppard MC. and Stewartet PM.** (2001). Association between premature mortality and hypopituitarism. . *Lancet.* 357(9254): 425-31.
- [113] **Miyatake N., Matsumoto S., Fujii M. and Numatu T.** (2008). Reducing waist circumference by at least 3cm is recommended for improving metabolic syndrome in obese Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract.* 79:191-5.
- [114] **Pappachan JM., Raskauskienė D. and Clayton RN.** (2015). Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 100 (4): 1405-11.

Résumé

Le dysfonctionnement hypophysaire et le syndrome métabolique sont les deux affections graves très intriquées. L'insuffisance antéhypophysaire définie par un déficit hormonal (GH, ACTH, TSH, LH/FSH et PRL) pouvant être globale ou partiel a un retentissement sur les marqueurs du syndrome métabolique et sur le risque cardiovasculaire. Cet impact est étudié à partir de l'analyse clinique et des bilans hormonaux et biochimiques des patients. Les déficits hormonaux non substitués en particulier somatotrope influencent sur certains marqueurs du syndrome métabolique : LDL-c, cholestérol total, triglycérides, glycémie veineuse élevés, et faible taux de HDL-c. Notre recherche bibliographique a bien démontré que l'insuffisance antéhypophysaire influence la composition corporelle, le tour de taille et le profil lipidique et glucidique. La substitution des hormones déficitaires permet la correction de ces complications.

Mots clés : insuffisance antéhypophysaire, syndromes métabolique, LDL-c, HDL-c, glycémie, cholestérol totale, triglycérides, GH, ACTH, FSH/LH, TSH, prolactine, risque cardiovasculaire.

Summary

Pituitary dysfunction and metabolic syndrome are the two very intricate serious affections. Anterior pituitary insufficiency defined by a hormonal deficit (GH, ACTH, TSH, LH / FSH and PRL) which can be global or partial has an impact on the markers of the metabolic syndrome and on the cardiovascular risk. This impact is studied from clinical analysis and hormonal and biochemical assessments of patients. The unsubstituted hormonal deficits in particular somatotrophic influence on certain markers of the metabolic syndrome: LDL-c, total cholesterol, triglycerides, high venous glycemia, and low level of HDL-c. Our literature search has clearly shown that anterior pituitary insufficiency influences body composition, waist circumference, and lipid and carbohydrate profile. The substitution of the deficient hormones allows the correction of these complications.

Key words: anterior pituitary insufficiency, metabolic syndromes, LDL-c, HDL-c, glycemia, total cholesterol, triglycerides, GH, ACTH, FSH / LH, TSH, prolactin, cardiovascular risk.

ملخص

الخلل الوظيفي في الغدة النخامية والمتلازمة الأيضية هما العاملان المعقدان للغاية. قصور مضاد للنقص المعرف بنقص هرموني والذي قد يكون شاملاً أو جزئياً (هرمون النمو، هرمون قشر الكظر، هرمون الغدة الدرقية، هرمونات الغدة التناسلية و البرولاكتين) له تأثير على علامات متلازمة التمثيل الغذائي وعلى مخاطر القلب والأوعية الدموية. تمت دراسة هذا التأثير من التحليل السريري والتقييمات الهرمونية والكيميائية الحيوية للمرضى. العيوب الهرمونية غير المبررة في التأثير الجسدي بشكل خاص على علامات ، والكوليسترول الكلي ، والدهون الثلاثية ، نسبة و انخفاض مستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة :معيبة لمتلازمة التمثيل الغذائي أظهر بحثنا الأدبي بوضوح أن . انخفاض مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة ، ارتفاع السكر في الدم الوريدي ، وانخفاض مستوى قصور الغدة النخامية الأمامية يؤثر على تكوين الجسم ومحيط الخصر وملف الدهون والكربوهيدرات. استبدال الهرمونات الناقصة يسمح بتصحيح هذه المضاعفات.

كلمات المفتاح: الغذائي التمثيل متلازمة الغدة النخامية قصور ، الكثافة منخفض الدهني البروتين ، الكوليسترول الكلي ، والدهون الثلاثية، سكر الدم، البروتين الدهني عالي الكثافة، هرمون النمو، هرمون قشر الكظر، هرمون الغدة الدرقية، هرمونات الغدة التناسلية، البرولاكتين، و مخاطر القلب و الاوعية الدموية.