



HAL
open science

Traitement du panhypopituitarisme dans un contexte de craniopharyngiome

Marine Casteleiro

► **To cite this version:**

Marine Casteleiro. Traitement du panhypopituitarisme dans un contexte de craniopharyngiome. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03429381

HAL Id: dumas-03429381

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03429381>

Submitted on 15 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année 2021

N°

THÈSE D'EXERCICE
Pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 15 février 2021
Par **Marine CASTELEIRO**

Traitement du panhypopituitarisme dans un contexte de craniopharyngiome

Directeur de thèse : **Mme Marie-Ange CIVIALE**

Jury :

Président :	Mme Marie-Ange CIVIALE	Maître de conférences, HDR UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres :	Mme Brigitte VENNAT	Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	M. Nicolas GONCALVES-MENDES	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	M. Didier MEZIERES	Pharmacien d'officine, Pharmacie Des Cours, St Pourçain/ Sioule

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année 2021

N°

THÈSE D'EXERCICE
Pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 15 février 2021
Par **Marine CASTELEIRO**

Traitement du panhypopituitarisme dans un contexte de craniopharyngiome

Directeur de thèse : **Mme Marie-Ange CIVIALE**

Jury :

Président : **Mme Marie-Ange CIVIALE** Maître de conférences, HDR
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Brigitte VENNAT** Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M. Nicolas GONCALVES-MENDES Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M. Didier MEZIERES Pharmacien d'officine,
Pharmacie Des Cours, St Pourçain/Sioule

Remerciements

A ma directrice de thèse et présidente de jury, Madame Marie-Ange CIVIALE

Merci d'avoir accepté de m'encadrer pour la réalisation de cette thèse. Je vous remercie également pour votre investissement et votre écoute tout au long de ce travail malgré toutes vos responsabilités au sein de la faculté et du CHU Estaing.

Aux membres du jury,

Je tiens à remercier l'ensemble des membres du jury, Madame Marie-Ange CIVIALE, Madame Brigitte VENNAT, Monsieur Nicolas GONCALVES-MENDES et Monsieur Didier MEZIERES qui m'ont fait l'honneur de bien vouloir étudier mon travail et d'assister à ma soutenance.

Au Professeur Jean CHAZAL, au Professeur Hélène MALPUECH-ROUFFET, au Professeur Justyna KANOLD, et au Professeur Igor TAUVERON.

Merci pour leur prise en charge.

A ma famille,

Papa, Maman, sans vous cette thèse n'aurait sûrement jamais été écrite. Merci à vous de m'avoir épaulé, accompagné aussi bien moralement que financièrement ! Maman merci d'avoir relu mes 17 versions de thèse et merci Papa pour la mise en page !

Pauline, Adrien « mes frangins », merci à tous les deux d'être toujours présents, je vous souhaite à tous les deux beaucoup de réussite !

Unis comme les cinq doigts de la main, encore merci à vous Papa, Maman, Pauline, Adrien pour votre soutien dans tous les instants, votre écoute. Bref, je vous aime !

Un grand merci aussi à tous les autres membres de ma famille, ma mamie Fernande, mes oncles, mes tantes, mes cousins, ma cousine. J'adresse également une grosse pensée à vous, mes papis José et Joannès, ma mamie Ginette, qui même de là-haut êtes fiers de moi !

A mes amies,

Un grand merci à tous d'être toujours présents pour me soutenir, m'écouter, passer de bons moments ensemble !

Estelle, on s'est engagée à être amie de la maternelle jusqu'à devenir vieille pour « nourrir les pigeons ensemble ». Enfin d'ici là il nous reste quelques soirées, apéros, sorties cinéma...

Léa, grâce à toi je garde un excellent souvenir de mes deux années PACES. Toujours là pour me remonter le moral, me faire rire, me motiver à rédiger cette thèse. Aujourd'hui on peut dire que ton slogan « We can do it » se transforme en « We did it » puisque nous sommes toutes les deux épanouies dans notre vie professionnelle.

Ludivine, ma « coloc de choc » durant près d'un an. Je garde un très bon souvenir de cette année passée avec toi à Clermont et de tous ces fous rires qu'on a pu avoir !

Jessica, je te remercie de m'avoir supporté pendant cinq années (et particulièrement pendant les TP) car oui je le reconnais, je peux avoir un sale caractère ! Un grand merci également pour m'avoir offert mon chat Offley !

Elise, liée pour la vie car tu m'as fait l'honneur d'être ton témoin de mariage. Même s'il y aura pleins d'autres occasions de se voir, tous ces moments passés ensemble en amphi, à la machine à cafés vont me manquer !

Mathilde, pour tous ces moments partagés ensemble : depuis les trajets pour aller à la fac, les stages aux Chu, les « révisions » à la BU ». Nos soirées pizzas, nos rigolades, nos « tea time » me manquent déjà.

J'adresse aussi mes remerciements à tous mes autres camarades de la promo pharma, Amandine, Claire, Guillaume, Faustine, Julien, Marie Laure avec qui un fort lien d'amitié c'est aussi tissé durant ces cinq années.

A la pharmacie Des Cours

J'adresse mes chaleureux remerciements à l'ensemble de l'équipe de la pharmacie Des Cours où j'ai effectué l'ensemble de mes stages en officine ! J'ai beaucoup appris à vos côtés. Toujours souriants et disponibles, je n'oublierai jamais la bonne ambiance qui règne dans cette pharmacie.

A la pharmacie Centrale

Un grand merci à vous, Mr Bourgade Philippe et Mme Riotte Aurélie, Marie Pierre, Nathalie, et Sophie pour votre confiance, l'accueil que vous m'avez fait pour ma première expérience professionnelle. En espérant que notre collaboration continue aussi bien qu'elle a commencé.

Sommaire

INTRODUCTION.....	13
PARTIE 1 : L'HYPOPHYSE	14
1. Anatomie et développement	14
2. Vascularisation de l'hypophyse	16
2.1 Artères supérieures et inférieures.....	16
2.2 Le système porte hypothalamo- hypophysaire	18
2.3 Relations neurovasculaires.....	18
3. Adénohypophyse.....	20
3.1 L'hormone de croissance	20
3.2 L'hormone thyroïdienne : « Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) »	28
3.3 L'hormone corticotrope (ACTH)	32
3.4 Les gonadotrophines : LH et FSH.....	39
3.5 La prolactine	42
4. Post hypophyse	45
4.1 Synthèse	45
4.2 Sécrétion.....	46
4.3 Les récepteurs de la vasopressine.....	47
4.4 Fonctions biologiques de la vasopressine	48
4.5 Rôles de l'ocytocine.....	50
PARTIE 2 : LE CRANIOPHARYNGIOME : EPIDEMIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE, DIAGNOSTIC.....	51
1. Définition	51
2. Epidémiologie	51

3. Etiologie/ pathogénie	52
4. Diagnostic	53
4.1 Diagnostic clinique	53
4.2 Diagnostic biologique (63).....	63
4.3 Diagnostic radiologique.....	77
4.4 L'annonce du diagnostic.....	79
5. Classification anatomique.....	80
 PARTIE 3 : PRISE EN CHARGE MEDICALE	 81
1. Classification des grades de craniopharyngiomes	81
2. Chirurgie	82
2.1 La voie endoscopique trans-sphénoïdale.....	82
2.2 La voie fronto ptériale	83
3. Réanimation et suivi post opératoire	83
4. Radiothérapie	83
4.1 Radiothérapie conventionnelle	84
4.2 Radiothérapie endocavitaire	84
4.3 Radiothérapie stéréotaxique.....	84
5. Protonthérapie.....	85
6. Chimiothérapie	85
7. Evolution / pronostic	85
7.1 Mortalité opératoire.....	85
7.2 Récidives.....	85
7.3 Complications.....	86
7.4 Atteinte hypothalamique	87
8. Impacts sur la qualité de vie	88

PARTIE 4 : LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF.....89

1. Déficit en hormone de croissance	89
1.1 Historique	89
1.2 Mécanisme d'action	90
1.3 Modalités de prescription et de délivrance	90
1.4 Médicaments commercialisés	91
1.5 Posologie	91
1.6 Mode d'administration.....	91
1.7 Conservation	93
1.8 Effets indésirables.....	93
1.9 Contre-indications	94
1.10 Interactions médicamenteuses	94
1.11 Suivi biologique et clinique	94
2. Déficit thyroïdien.....	95
2.1 Mécanisme d'action	95
2.2 Médicaments commercialisés	95
2.3 Posologie	96
2.4 Effets indésirables.....	96
2.5 Contre-indications	96
2.6 Interactions médicamenteuses	97
2.7 Suivi biologique et clinique	97
3. Déficit corticotrope	98
3.1 Médicaments commercialisés	98
3.2 Mécanisme d'action	98
3.3 Posologie	98
3.4 Effets indésirables.....	99
3.5 Contre-indications	99
3.6 Interactions médicamenteuses	99
3.7 Suivi biologique et clinique	100

4. Déficit gonadotrope	102
4.1 Chez la fille.....	103
4.2 Chez l'homme.....	107
4.3 Désir de conception.....	111
5. Déficit en hormone lactotrope	114
6. Hormone antidiurétique	114
6.1 Médicaments commercialisés	114
6.2 Mécanisme d'action	115
6.3 Posologie	115
6.4 Modalités d'administration	116
6.5 Principaux effets indésirables.....	117
6.6 Principales contre-indications	118
6.7 Interactions médicamenteuses	118
7. Prise en charge du THS	118
8. Place du pharmacien d'officine.....	119
CONCLUSION.....	121
BIBLIOGRAPHIE	122
ANNEXES.....	131
Annexe I : Suggestion d'un plan de prise du traitement hormonal substitutif d'une personne atteinte de panhypopituitarisme	131
Annexe II : Fiche conseil destinée aux patients « L'insuffisance surrénale aigue ».....	132
Annexe III : Fiche conseil destinée aux patients « L'hormone de croissance ».....	134

Liste des figures

Figure 1 : Localisation de l'hypophyse.	14
Figure 2 : Anatomie fonctionnelle de l'hypophyse.	15
Figure 3 : Vascularisation de l'hypophyse.	17
Figure 4 : Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion d'hormone de croissance.	22
Figure 5 : Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens.	34
Figure 6 : Principales actions de la prolactine.	44
Figure 7 : Le système hypothalamo-neurohypophysaire sécrétant la vasopressine (VP) et l'ocytocine (OT).	45
Figure 8 : Illustration d'une courbe de croissance. (57)	58
Figure 9 : Courbe de croissance d'un enfant présentant une insuffisance somatotrope acquise en relation avec un craniopharyngiome. (3)	60
Figure 10 : Algorithme d'exploration de la fonction hypothalamo-hypophysio-surrénalien en dehors des situations aiguës.	72
Figure 11 : Démarche diagnostique devant un syndrome polyuropolydipsique.	74
Figure 12 : Coupe sagittale à travers la cavité nasale. (84)	82
Figure 13 : Les différents sites d'injection de l'hormone de croissance recombinante.	92
Figure 14 : Illustration de la spécialité HYDROCORTISONE UPJOHN®.	100
Figure 15 : Illustration d'une carte de soins et d'urgence d'insuffisance surrénale.	102
Figure 16 : Classification de Tanner chez la femme.	106
Figure 17 : Classification de Tanner chez l'homme.	110
Figure 18 : Instruction d'utilisation de MINIRINMELT®, lyophilisat. (108)	116
Figure 19 : Modalités d'administration de la spécialité MINIRIN® (voie nasale).	117

Liste des tableaux

Tableau I : Principales neurohormones (libérines et statines) et leur principale cellule cible.	20
Tableau II : Valeurs normales en IGF-1 et IGFBP-3 en fonction de l'âge.....	67
Tableau III : Données à recueillir lors d'un test de restriction hydrique.....	75
Tableau IV : Diagnostic différentiel permettant de distinguer un diabète insipide central d'un diabète insipide néphrogénique ou d'une polydipsie primaire.....	76
Tableau V : Les différents grades de craniopharyngiome.....	81
Tableau VI : Liste des spécialités disponibles pour traiter le déficit thyroïdienne. (97)	95
Tableau VII : Principales interactions médicamenteuses observées avec la spécialité LEVOTHYROX®. (94).....	97
Tableau VIII : Principales interactions médicamenteuses avec l'hydrocortisone. (94).....	99
Tableau IX : Spécialités disponibles en ville pour traiter un hypogonadisme hypogonadotrope chez la fille. (94).....	103
Tableau X : Classification de Tanner chez la fille.....	107
Tableau XI : Liste des spécialités disponibles pour traiter un hypogonadisme hypogonadotrope chez le garçon. (94).....	108
Tableau XII : Classification de Tanner chez le garçon.....	110
Tableau XIII : Spécialités indiquées dans la stimulation ovarienne (gonadotrophines humaines). (94)	112
Tableau XIV : Spécialités indiquées dans le déclenchement de l'ovulation (gonadotrophines chorioniques). (94)	113
Tableau XV : Ensembles des spécialités indiquées dans le traitement du diabète insipide d'origine centrale. (94)	114

Liste des abréviations

ACTH :	Adrénocorticotrophine hormone
ABP :	Androgen Binding Protein
Acétyl-coA :	Acétyl-coenzyme A
ADH :	Hormone anti-diurétique
ADL :	Activities of Daily Living
ALD :	Affection Longue Durée
AMPc :	Adénosine Mono Phosphate cyclique
AMP :	Assistance Médicale à la Procréation
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AVK :	Antivitamines K
AVP :	Arginine vasopressine
Ca²⁺ :	Ion calcium
CBG :	Corticosteroid Binding Globulin
CG :	Chorion-Gonadotrophine
CRH :	Corticotropin Releasing Hormone = Corticolibérine
CRMERC :	Centre de Référence Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance
DASRI :	Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
DHEA :	Déhydroépiandrostérone
DIT :	Diiodotyrosine
DOC :	Désoxycorticostérone
DS :	Déviatation standard
ENaC :	Canal sodium épithélial sensible à l'amiloride
FIV :	Fécondation In Vitro
FSH :	Follicle Stimulating Hormone = Hormone folliculostimulante
GABA :	Acide Gamma Amino Butyrique
GH :	Growth Hormone
GHBP :	Growth Hormone Binding Protein
GpH :	Glycoprotein Hormone
GHRH :	Growth Hormone releasing hormone = Somatolibérine
GnRH :	Gonadotropin Releasing Hormone = Gonadolibérine

HAS :	Haute Autorité de Santé
hCG :	Human Chorionic Gonadotropin hormone
hGH-N :	Gène codant pour la somatotropine
HPST :	Hôpital Patient Santé Territoire
ICSI :	Injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes
IGF-1 :	Insulin like Growth Factor-1
IL :	Interleukine
IM :	Intramusculaire
IP3 :	Inositol tri phosphate
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
ITT :	Insuline Tolerance Test
IV :	Intra veineux
LH :	Luteinizing Hormone = Hormone lutéinisante
MDPH :	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MIT :	Mono Iodotyrosine
NMDA :	N-Méthyl-D-Aspartate
NPY :	Neuropeptide Y
PEPCK :	Phosphoénolpyruvate carboxykinase
PIH :	Prescription Initiale Hospitalière
POMC :	Pro opiomélanocortine
PRL :	Prolactine
Protéine Gi :	Protéine G inhibitrice
PrPc :	Protéine prion
RF :	Radio-fréquence
TRH :	Thyrotropin Releasing Hormone = Hormone thyroïdienne = Thyrolibérine
TSH :	Thyroid Stimulating Hormone = Thyroïdostimuline
TSOH :	Tractus Supra Optico-Hypophysaire
TTH :	Tractus Tubéro-Hypophysaire
T3 :	Triiodothyronine
T4 :	Tétraiodothyrosine = Thyroxine
TNF :	Tumor Necrosis Factor
UT-A1 :	Transporteur d'urée

Introduction

Le craniopharyngiome est une tumeur épithéliale bénigne prenant naissance dans le cerveau, plus précisément au niveau de l'hypophyse ou de la tige pituitaire. Cette maladie bien que rare, affecte une personne sur cinquante mille. Elle peut être découverte à n'importe quel âge de la vie puisque cette pathologie silencieuse à ses débuts, passe souvent inaperçue en raison de symptômes peu spécifiques. Il s'agit toutefois d'une maladie grave puisqu'elle peut entraîner à terme des séquelles endocriniennes, visuelles, ou neuro- intellectuelles. Le craniopharyngiome nécessite une prise en charge à la fois médicale et thérapeutique. Dans un premier temps, le traitement consiste en l'exérèse la plus complète possible de la tumeur mais la proximité immédiate de l'hypophyse avec des structures essentielles en fait une chirurgie très délicate et non dénuée de risque. Outre les risques inhérents à l'opération, le retrait de la tumeur conduit à un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire plus ou moins complet. Si le déficit hypophysaire est complet on parle de panhypopituitarisme.

La première partie portera sur la physiologie de l'hypophyse, véritable glande maîtresse impliquée dans la sécrétion de nombreuses hormones, essentielles à l'organisme. Nous verrons quelles sont ces hormones, et comment elles agissent ensuite sur les organes cibles. La deuxième partie sera consacrée au craniopharyngiome, avec l'aspect épidémiologique, sa pathogénie, sa localisation, ses principales manifestations cliniques, et les différents moyens pour le diagnostiquer. Dans une troisième partie nous aborderons la prise en charge d'un point de vue médical, principalement avec la chirurgie mais aussi avec la radiothérapie et la protonthérapie. Dans cette même partie nous décrirons les complications de cette pathologie à la fois endocriniennes, visuelles, ou neuro intellectuelles. Enfin, nous détaillerons la prise en charge thérapeutique nécessitant la mise en place d'un traitement substitutif dans un contexte de panhypopituitarisme.

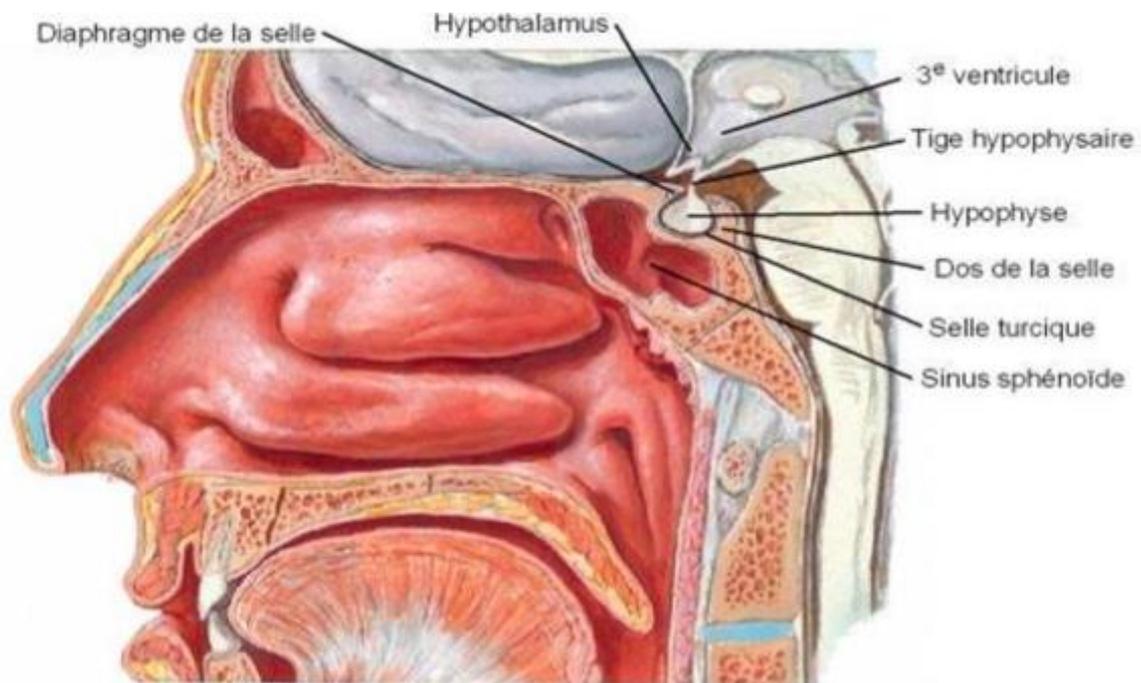
Partie 1 : L'hypophyse

1. Anatomie et développement

L'hypophyse est une glande endocrine localisée dans une cavité osseuse, creusée dans l'épaisseur du corps de l'os sphénoïde : la selle turcique. Elle est recouverte vers le haut par le diaphragme sellaire, situé en dessous du chiasma optique. Elle est appendue par la tige pituitaire à l'infundibulum du troisième ventricule cérébral.

L'hypophyse est en rapport vers le bas avec le sinus sphénoïdal et latéralement avec les deux sinus caverneux. (1)

Figure 1 : Localisation de l'hypophyse.



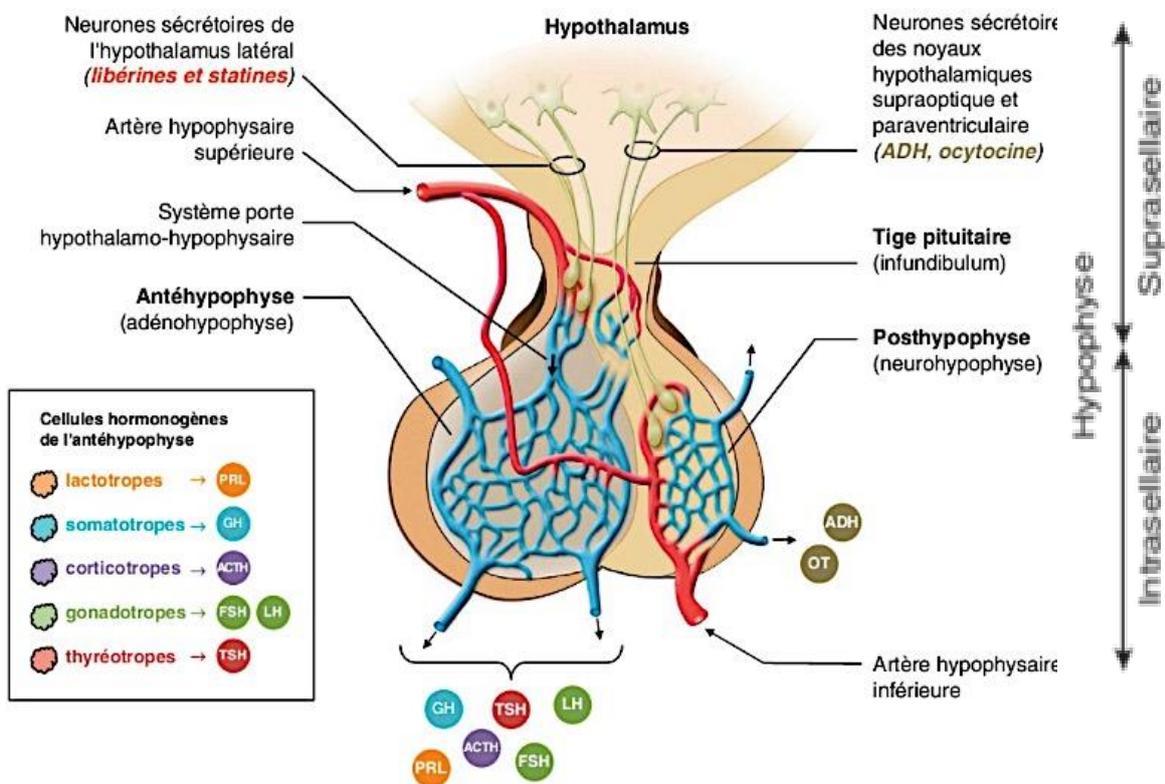
Souvent comparée à la taille d'un pois, l'hypophyse ne pèse qu'environ 0,5 gramme et ne mesure qu'en moyenne 10 x 13 x 0,6 mm. (2) Elle est identifiable à partir de la fin du 1^{er} mois de grossesse. Elle est constituée de deux parties, l'adénohypophyse et la neurohypophyse, différentes sur le plan embryologique, anatomique et fonctionnel.

L'adénohypophyse se développe à partir de la poche de Rathke issue d'une invagination de l'ectoderme au niveau de la cavité orale primitive (toit du stomodeum).

Elle constitue près de 80% du poids total de l'hypophyse (3). Elle est composée de trois parties : le lobe antérieur (ou *pars distalis*), le lobe intermédiaire (*pars intermedia*), et le lobe infundibulotubéral.

La partie antérieure est constituée de cinq types de cellules glandulaires assurant la production et la sécrétion d'hormones. Actuellement, pour les désigner c'est la « nomenclature fonctionnelle » qui est retenue (2), c'est à dire que leur nom dépend des hormones qu'elles sécrètent . Ainsi les cellules somatotropes synthétisent la somatotropine ou hormone de croissance (GH), les cellules lactotropes synthétisent la prolactine (PRL), les cellules thyrotropes synthétisent l'hormone thyroïdienne (TSH), puis les cellules gonadotropes à l'origine des gonadotrophines : l'hormone lutéinisante (LH) et folliculostimulante (FSH) et enfin les cellules corticotropes, l'adrénocorticotrophine (ACTH). La partie intermédiaire produit l'hormone mélanocytaire et des endorphines.

Figure 2 : Anatomie fonctionnelle de l'hypophyse.



La neurohypophyse d'origine neuroectodermique se développe à partir d'une évagination de la partie ventrale du diencephale. Elle est elle aussi divisée en trois régions : l'éminence médiane, la tige infundibulaire et le lobe postérieur. Elle est constituée de terminaisons nerveuses de cellules qui proviennent de l'hypothalamus et qui sécrètent l'ocytocine et la vasopressine.

D'un point de vue anatomique, on distingue une hypophyse intrasellaire constituée des lobes antérieur, intermédiaire et postérieur, de l'hypophyse suprasellaire ou tige hypophysaire qui est reliée à l'hypothalamus.

La différenciation et le développement de l'hypophyse sont orchestrés par de nombreux gènes de signalisation qui proviennent de structures adjacentes comme le diencephale ou les cellules mésenchymateuses et des facteurs de transcription.

2. Vasularisation de l'hypophyse

2.1 Artères supérieures et inférieures

Deux systèmes artériels assurent la vascularisation de l'hypophyse. La vascularisation de l'antéhypophyse est assurée par les artères hypophysaires supérieures et la vascularisation de la neurohypophyse par les artères inférieures.

Les artères supérieures, au nombre de trois à quatre de chaque côté, sont des branches de la carotide interne qui prennent naissance à la sortie du sinus caverneux. Ces vaisseaux se regroupent vers le haut et en arrière pour former un plexus annulaire à la partie supérieure de la tige hypophysaire, d'où partent :

- De nombreuses artérioles infundibulaires, regroupées sous le terme « d'artères courtes de la tige ». Elles atteignent la paroi postérieure de l'éminence médiane.
- Deux artères descendantes (une droite et une gauche) appelées artères locales ou artères hypophysaires moyennes. Ces dernières rejoignent la partie inférieure de la tige et se différencient d'une part en artères longues de la tige qui remontent dans l'épaisseur de la tige infundibulaire et d'autre part en artère du *fibrous core* qui se résout rapidement en de nombreuses branches à la zone de jonction des lobes antérieur, intermédiaire et postérieur.

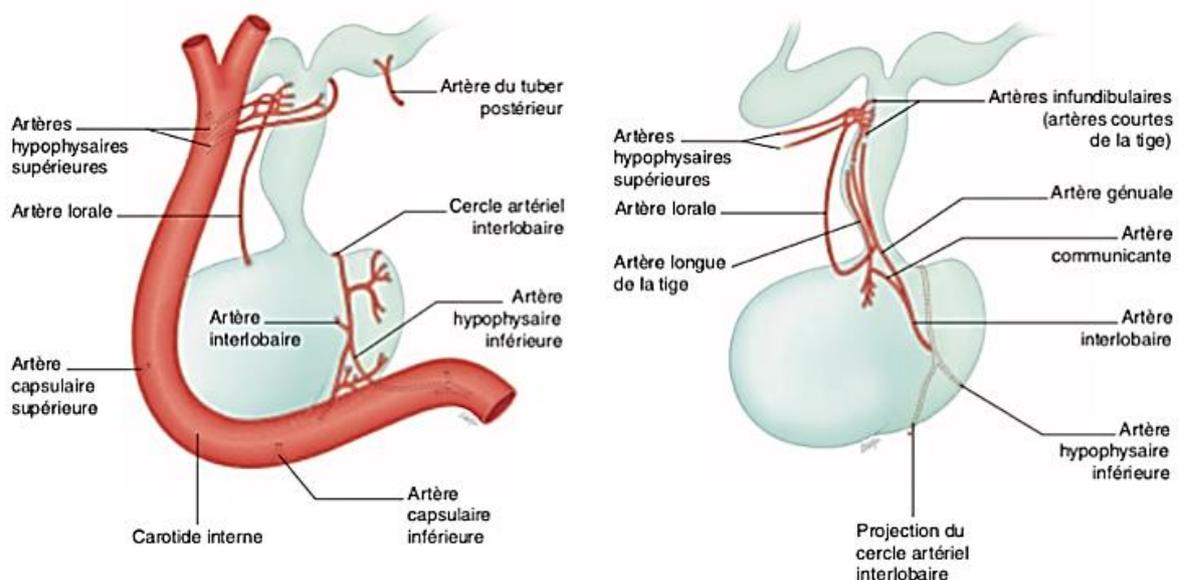
L'ensemble de ce système assure la communication entre les neurones hypothalamiques et les cellules de l'antéhypophyse.

Les deux artères hypophysaires inférieures, branches de la carotide naissent à l'intérieur du sinus caverneux et se rejoignent pour former l'arc hypophysaire d'où prennent naissance diverses collatérales :

- Une ou deux petites branches qui participent à la constitution d'un cercle artériel se situant à la limite entre les lobes antérieurs et postérieurs.
- De chaque côté de l'hypophyse intrasellaire, une artère interlobaire se détache du cercle superficiel et rejoint la jonction des lobes antérieur et postérieur pour ensuite se diviser en une artère génuale et une artère communicante qui se dirigent vers le territoire de division des artères locales.

D'autres voies anastomotiques existent entre les territoires des artères hypophysaires supérieures et inférieures au niveau des artères longues et courtes de la tige.(2,4)

Figure 3 : Vascularisation de l'hypophyse.



2.2 Le système porte hypothalamo- hypophysaire

Ce système représente la base morphologique des relations neurovasculaires entre l'hypothalamus et l'hypophyse. Le terme « système porte de l'appareil hypothalamo-hypophysaire » désigne un ensemble vasculaire composé de deux territoires capillaires artériels de nature identique et réunis par des vaisseaux portes de plus gros calibres.

- Un territoire capillaire artériel situé dans la tige infundibulaire subdivisé en deux plexus portes primaires :
 - Le plexus porte primaire supérieur étendu à l'ensemble de la région de l'éminence médiane et de la portion supérieure de la tige infundibulaire. De ce plexus, part un ensemble de réseaux de capillaires richement anastomosé.
 - Le plexus porte primaire inférieur est limité à la partie inférieure de la tige et est composé de ramifications des artères locales.
- Un second territoire capillaire situé dans le lobe antérieur.

Ces deux réseaux capillaires sont réunis par des vaisseaux portes cheminant dans le lobe infundibulotubéral et véhiculent le sang artériel destiné à la vascularisation de l'antéhypophyse. Le lobe antérieur de l'hypophyse reçoit ainsi essentiellement du sang ayant parcouru le système porte où arrivent les axones des cellules neuroendocrines hypothalamiques. (2)

2.3 Relations neurovasculaires

Le couple fonctionnel hypothalamus-hypophyse est rendu possible par des liaisons neurovasculaires entre les fibres nerveuses et les vaisseaux. Le tractus hypothalamo-hypophysaire est subdivisé en deux principaux contingents de fibres : le tractus supra optico-hypophysaire (TSOH) et le tractus tubéro-hypophysaire (TTH).

2.3.1 Avec la neurohypophyse

Le TSOH est composé d'axones de neurones dont les corps cellulaires sont situés dans les noyaux magnocellulaires supraoptique et paraventriculaire. Ce sont des fibres amyéliniques épaisses qui s'étendent sur une grande partie de la zone infundibulaire interne de l'éminence médiane et qui parcourent ensuite la tige infundibulaire et se terminent pour la plupart par une synapse neurovasculaire au contact des capillaires du lobe postérieur ou pour certaines une synapse avec des anses du plexus porte primaire inférieur. Des vésicules de sécrétions circulent au sein des axones et peuvent s'agglomérer sous forme de masses arrondies, les corps de Herring. Les fibres du TSOH réalisent un « axe hypothalamo-posthypophysaire » et véhiculent la vasopressine et l'ocytocine depuis l'hypothalamus jusqu'à la neurohypophyse.

2.3.2 Avec l'adénohypophyse

Le TTH est principalement représenté par des axones de neurones dont les péricaryons sont situés de manière plus diffuse dans l'hypothalamus. Certains neurones appartiennent à des noyaux parvocellulaires et d'autres ont une topographie non systématisée en noyaux. Les fibres occupent la zone infundibulaire externe et se terminent en grande partie au contact des capillaires des plexus portes primaires, d'autres atteignent des cellules gliales dont les prolongements arrivent au contact des capillaires de l'éminence médiane. Les fibres du TTH réalisent un « axe hypothalamo-antéhypophysaire » en véhiculant les neurohormones depuis leur site de production dans l'hypothalamus vers les cellules glandulaires du lobe antérieur de l'hypophyse.

Les neurohormones et les neurotransmetteurs produits dans l'hypothalamus contrôlent la synthèse et la sécrétion des hormones issues des cellules glandulaires de l'antéhypophyse. Certaines neurohormones hypothalamiques exercent une action stimulatrice sur la sécrétion des hormones antéhypophysaires, elles sont regroupées sous le terme « libérines ». A l'inverse certaines exercent une action inhibitrice sur la sécrétion des hormones antéhypophysaires, elles sont regroupées sous le terme « statines ». Les principales neurohormones ainsi que leurs cellules cibles sont citées dans le tableau ci-dessous :

Tableau I : Principales neurohormones (libérines et statines) et leur principale cellule cible.

Hypothalamus		Lobe antérieur de l'hypophyse	
Libérines	Statines	Cellules glandulaires	Hormone sécrétée
GnRH = Gonadolibérine		Gonadotropes	FSH et LH
GHRH = Somatolibérine	Somatostatine	Somatotrope	GH
TRH = Thyrolibérine	Somatostatine	Thyréotrope	TSH
CRH = Corticolibérine		Corticotrope	ACTH Endorphines

Le tractus hypothalamo-hypophysaire comprend aussi des fibres dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques jouant, entre autres, des rôles régulateurs sur le fonctionnement des synapses neurovasculaires.

3. Adénohypophyse

Cinq hormones hypophysaires sont qualifiées de « trophiques » car leur principale action biologique est d'induire la sécrétion spécifique d'autres hormones en périphérie : la GH, la FSH, la LH, la TSH et l'ACTH.

3.1 L'hormone de croissance

3.1.1 Synthèse et sécrétion de la GH

Dans le lobe antérieur de l'hypophyse, les cellules somatotropes synthétisent l'hormone de croissance. Il s'agit des cellules les plus représentées (50% de l'ensemble des cellules glandulaires) et sont également les plus volumineuses (12-16 µm). (2) Compte tenu de son rôle majeur dans la croissance tissulaire, et même dans la croissance en général, on l'appelle plus couramment « hormone de croissance » désignée par le sigle anglo-saxon GH pour « *growth hormone* » que somatotropine.

L'hormone de croissance humaine est un polypeptide dont le gène hGH-N impliqué dans sa biosynthèse est situé sur le bras long du chromosome 17. Les transcrits de ce gène donnent naissance à deux ARNm codant pour deux protéines : l'une de 22 kDa, composée de 191 acides aminés et une autre de 20kDa dénuée de deux aminoacides. L'essentielle de l'activité biologique est portée par la forme 22 kDa. Les deux monomères sont sécrétés simultanément dans le sang. La GH une fois libérée dans le sang circule soit de manière libre, soit liée à des protéines de structures semblables à la partie extra-membranaire du récepteur à la GH. Dans l'espèce humaine, on retrouve une glycoprotéine de 61 kDa issue du récepteur membranaire par clivage protéolytique qui se lie préférentiellement à la forme 22 kDa : la GH-Binding protéine (GHPB). (5)

La sécrétion de GH est contrôlée par des hormones majoritairement hypothalamiques stimulatrices la *growth hormone-releasing hormone* – GH-RH ou inhibitrice, la somatostatine. Divers systèmes sécrétoires et des produits terminaux du métabolisme contrôlent également sa sécrétion, rendant les mécanismes de régulation complexes. Ainsi, l'étude de sa physiologie prend en compte un grand nombre de systèmes hormonaux à la fois supra-hypophysaires pour les uns et périphériques pour les autres.

❖ **Déterminants physiologiques de la sécrétion**

Comme pour les autres hormones de l'adénohypophyse, la GH est sécrétée de façon pulsatile sous le contrôle de l'hypothalamus. Pendant le nyctémère, différents pics de sécrétion sont observés (8 à 13 par 24 heures) avec une amplitude maximale pendant le sommeil. (5) Les pics diurnes sont liés à différents facteurs comme les repas, l'effort musculaire et le stress. (6) Cette sécrétion discontinue est entrecoupée de périodes pendant lesquelles la concentration plasmatique en GH est indétectable, la demie vie de l'hormone de croissance étant très courte (10 à 15 minutes). (7)

- **Le sommeil**

Chez la majorité des sujets, la sécrétion de GH est maximale la nuit pendant le sommeil profond (phases 3 et 4) et minimale durant le sommeil paradoxal, caractérisé par des mouvements oculaires (sommeil REM- Rapid Eye Movement).

- **La prise alimentaire**

Lors d'un jeûne ou en situation d'hypoglycémie, la sécrétion de GH augmente. Une réalimentation réinstaura des niveaux sécrétoires normaux.

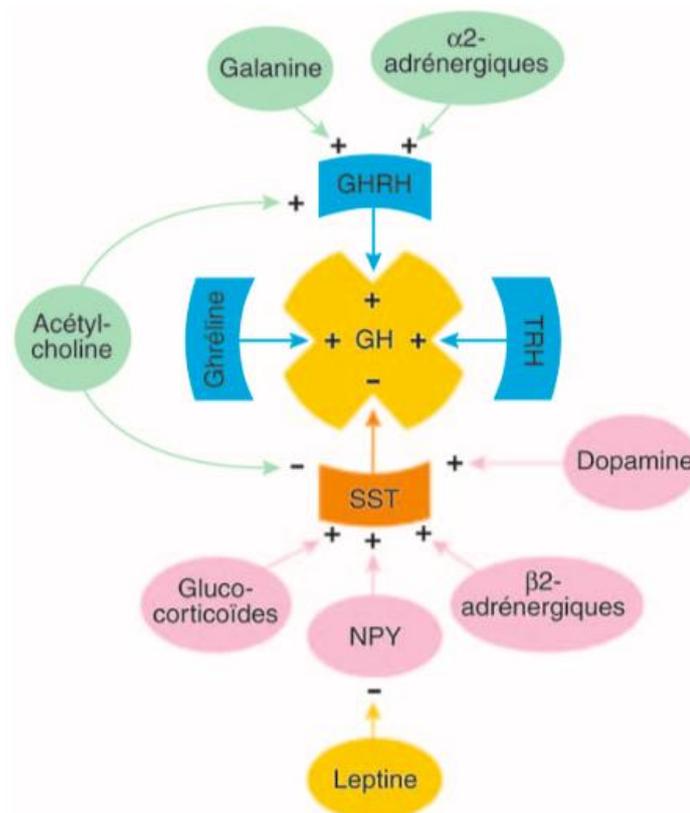
- **L'âge**

Dès le deuxième mois de gestation, l'hypophyse fœtale est capable de sécréter l'hormone de croissance. Pendant la période fœtale, les concentrations plasmatiques sont très importantes (60 ng/ml à la mi gestation) puis diminuent de manière progressive durant la seconde moitié de gestation (20 ng/ml dans le sang du cordon) pour atteindre des valeurs basales usuelles dès les premiers jours de vie. La fréquence de pulsation est maximale chez le nouveau-né. Elle diminue pendant la phase antépubertaire puis s'accélère à nouveau pour culminer en fin de puberté et baisser ensuite avec le vieillissement (entre trente et soixante ans).

Le vieillissement est associé à plusieurs phénomènes qui participent à la diminution des taux circulants de GH : diminution de la production, augmentation de la clairance métabolique, diminution de l'effet du sommeil. (8)

3.1.2 Régulation de la sécrétion de GH

Figure 4 : Représentation schématique des systèmes régulateurs de la sécrétion d'hormone de croissance.



❖ Régulateurs directs

Il s'agit de peptides dont les récepteurs sont présents dans la membrane des cellules somatotropes. On en connaît actuellement quatre qui interviennent dans la régulation de la sécrétion de GH par l'intermédiaire de leur récepteur. Parmi eux, trois appartiennent à la famille des peptides neurodigestifs et forment un ensemble régulateur neurohormonal majeur. Il s'agit de la somatolibérine, la somatostatine et de la ghréline.

- **La somatolibérine ou growth hormone releasing hormone GHRH**

Le gène de la GHRH est exprimé dans les cellules hypothalamiques du noyau arqué et du noyau ventro-médian. La GHRH est détectable principalement dans l'hypothalamus mais aussi dans le septum, la tige pituitaire, dans l'intestin supérieur et l'estomac, dans le pancréas et le placenta. L'effet de la somatolibérine s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques présents sur la surface des membranes des cellules somatotropes. La liaison au récepteur entraîne l'activation des systèmes effecteurs (adénylate cyclase ou phosphatidylinositol/protéine kinase C). Cela stimule directement l'expression du gène de la GH et la libération de l'hormone de croissance par l'hypophyse. (5,9)

- **La somatostatine**

Il s'agit d'une hormone hypothalamique exerçant une action inhibitrice sur la sécrétion de l'hormone somatotrope. A forte concentration, la GH exerce un rétrocontrôle négatif en stimulant la synthèse de somatostatine. Elle a aussi été trouvée dans d'autres structures nerveuses (le cortex, le thalamus, la moelle, le cervelet) ainsi que dans le tube digestif (estomac, duodénum, iléon et pancréas).

La somatostatine en se liant à son récepteur inhibe l'adénylate cyclase en activant une protéine Gi, et bloque ainsi la libération de GH mais pas sa synthèse.

La somatostatine inhibe également la sécrétion des hormones thyroïdiennes (TSH) et des peptides pancréatiques (insuline et glucagon). (5)

- **La ghréline**

La ghréline est un peptide principalement retrouvé au niveau de l'estomac mais dont le gène s'exprime majoritairement dans l'hypophyse et dans le noyau arqué de l'hypothalamus. Sa fonction principale est de stimuler l'appétit, elle intervient aussi dans la régulation de la GH en favorisant sa sécrétion. (5,10,11)

- **La thyrolibérine**

La thyrolibérine est un tripeptide agissant soit comme hormone, soit comme neuromodulateur. Son gène est exprimé dans l'hypothalamus et dans l'antéhypophyse y compris les cellules somatotropes. En situation physiopathologique, en cas d'hypothyroïdie par exemple, une absence d'hormones thyroïdiennes augmenterait la réceptivité des récepteurs de la THR à leur ligand, et ainsi stimulerait la sécrétion de GH. (5)

❖ **Régulateurs indirects**

De nombreux neuromodulateurs interviennent indirectement sur la sécrétion de GH via leur action sur les régulateurs directs précédemment cités.

- **La galanine**

La galanine est un neuropeptide orexigène présent à la fois dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique. Elle est largement distribuée au niveau de l'hypothalamus. L'injection de galanine chez l'homme stimule la production de GH, sans doute de manière indirecte par interaction avec la GHRH et ou avec la somatostatine. (12)

- **La calcitonine**

La calcitonine est un peptide produit par les cellules médullaires de la thyroïde. Elle inhibe physiologiquement l'activité ostéoclastique. La calcitonine est capable de se lier à des récepteurs spécifiques de l'hypothalamus et a aussi été localisée dans l'hypophyse, suggérant un rôle neuroendocrinien. (13) Chez l'homme l'injection de calcitonine de saumon inhibe la sécrétion de GH induite par la somatolibérine. (14)

- **Le neuropeptide Y ou NPY**

Il s'agit d'un peptide orexigène jouant un rôle majeur dans la régulation de la prise alimentaire. Chez le rat, il est décrit comme un inhibiteur puissant de la sécrétion de GH sans doute par stimulation de la libération de somatostatine.

- **L'acétylcholine**

L'acétylcholine participe de manière importante à l'activation de la sécrétion pulsatile de GH. Cet effet pourrait s'expliquer par une stimulation de la sécrétion de GHRH ainsi que par une diminution de la disponibilité en somatostatine. (15)

- **Les catécholamines**

Les catécholamines, synthétisées à partir de la tyrosine sont impliquées à plusieurs niveaux dans la sécrétion de la GH.

Des effets opposés et complexes sont observés selon que les récepteurs α ou β sont activés. La stimulation de récepteurs α -adrénergiques entraîne une augmentation de la sécrétion de GH par l'intermédiaire d'une activation de la sécrétion de GHRH ou par l'inhibition de la sécrétion de la somatostatine.

A l'inverse, la stimulation des récepteurs β -adrénergiques diminue la sécrétion de GH par l'intermédiaire de la somatostatine. (5)

- **Autres neuromédiateurs**

De nombreux autres neuromédiateurs peuvent être impliqués dans la régulation de la GH, comme par exemple la sérotonine, l'histamine, le N-méthyl-D, L-aspartate (NMDA) et le GABA.

❖ **Modulateurs hormonaux**

- **La leptine**

La leptine est une cytokine anorexigène, elle est produite en grande partie par le tissu adipeux, elle informe le cerveau sur l'état des réserves lipidiques. Elle agit sur l'hypothalamus par l'intermédiaire de récepteurs transmembranaires. Chez l'homme, lorsqu'on inactive le récepteur à la leptine, on observe un déficit somatotrope. (16) Elle stimule la sécrétion de GH par inhibition de la sécrétion de somatostatine.

- **Les glucocorticoïdes**

Les glucocorticoïdes régulent de manière complexe l'axe somatotrope par des effets divers et concurrents sur l'hypothalamus et l'hypophyse.

Ils exercent un effet inhibiteur sur l'hypothalamus principalement par stimulation de la somatostatine et à moindre degré en inhibant la GHRH.

A l'inverse, à l'étage hypophysaire, ils exercent un effet stimulateur. Les glucocorticoïdes sont indispensables à la différenciation des cellules somatotropes, augmentant ainsi la synthèse de la GH ainsi que l'expression des récepteurs de la GHRH et de la ghréline. (17,18)

- **Les stéroïdes sexuels**

Les stéroïdes sexuels participent activement à la croissance et à la maturation du squelette en période de puberté. Ils interviennent dans la poussée de croissance terminale permettant à l'adolescent d'atteindre sa taille adulte définitive. Ils agissent directement sur le cartilage de conjugaison et par l'intermédiaire de GH et d'IGF-1 en stimulant leur sécrétion.

Chez les garçons, en période de puberté ou à l'âge adulte, il existe une corrélation entre le taux de testostérone et le taux de sécrétion de la GH et le taux d'IGF-1.

3.1.3 Effets physiologiques de l'hormone de croissance

Tout au long de la vie, l'hormone de croissance régule de nombreux métabolismes, stimule la croissance et favorise la différenciation et la prolifération cellulaire. La GH agit sur l'ensemble des tissus de l'organisme et en particulier, le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux. Certains de ces effets sont obtenus en réponse à une action directe de la GH par l'intermédiaire de son récepteur spécifique localisé sur ses cellules cibles, et d'autres effets sont induits indirectement par d'autres facteurs, eux-mêmes stimulés par la GH, comme par exemple l'IGF-1. Sous l'influence de la GH, l'IGF-1 est sécrétée majoritairement par les hépatocytes mais également par de nombreux autres tissus, comme le muscle lisse, la peau, l'os, le cartilage et le poumon. L'IGF-1 est un peptide de 70 acides aminés présentant une homologie structurale et fonctionnelle avec l'insuline. La spécificité des activités physiologiques sur les tissus cibles s'exerce par l'action directe, indirecte de l'hormone ou par la combinaison des deux. (12)

❖ Effets sur la multiplication cellulaire et la croissance

La GH stimule la formation d'os et de cartilage. Elle intervient principalement dans la croissance des os long, en favorisant la multiplication de cellules cartilagineuses (les chondrocytes) impliquées dans la croissance staturale. Ces os sont composés d'une partie centrale, la diaphyse et de deux extrémités, les épiphyses. Le cartilage de conjugaison est situé dans la métaphyse, région qui lie la diaphyse à l'épiphyse. (19) Dans le cartilage de conjugaison, la GH stimule les préchondrocytes pour les différencier en chondrocytes. (20) Ces derniers produisent l'IGF-1 qui permet la multiplication des chondrocytes et par conséquent un accroissement du cartilage de conjugaison. L'os s'accroît ainsi en longueur. La GH stimule aussi la croissance des tissus mous.

❖ Effets métaboliques

L'action de la GH sur la croissance apparaît comme un effet consécutif de l'impact métabolique de l'hormone. (21) L'hormone de croissance agit sur le métabolisme des trois substrats majeurs : les glucides, les protéines et les lipides.

- **Métabolisme des lipides**

La GH freine le stockage des triglycérides et exerce une action lipolytique dans les adipocytes et augmente ainsi les taux circulants en acides gras libres. Elle favorise leur transformation en Acétyl-coA (Acétyl-coenzyme A) puis l'utilisation de ces derniers comme substrat énergétique utiles en situation de stress, d'hypoglycémie ou de jeûne.

- **Métabolisme des glucides**

La GH modifie le métabolisme du glucose de trois manières, elle entraîne une diminution de son utilisation à des fins énergétiques, elle stimule l'utilisation du glycogène dans les cellules et réduit l'entrée du glucose dans les cellules. (22) Au niveau du pancréas, la GH accroît la sensibilité des cellules β aux stimuli insulino-géniques comme le glucose ou l'arginine.

- **Métabolisme des protéines**

Il est aujourd'hui reconnu que l'hormone de croissance stimule l'anabolisme protéique : la GH active le transport des acides aminés et accroît leur disponibilité à la synthèse protéique. On observe également une hausse des concentrations plasmatiques en phosphore et une chute des concentrations circulantes en azote. (22)

3.2 L'hormone thyroïdienne : « Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) »

3.2.1 Structure

La TSH appartient à la famille des hormones glycoprotéiques (glycoprotein hormones GpH) qui regroupent également la *luteinizing hormone* (LH), la *follicle stimulating hormone* (FSH) d'origine hypophysaire et la chorion-gonadotrophine (CG) d'origine placentaire. Les GpH sont des hétérodimères composés d'une sous unité α commune et d'une sous unité β propre à chacune. Leur structure est stabilisée par la présence de ponts disulfure. (23)

3.2.2 Synthèse

L'hypothalamus libère différentes hormones dont la TRH (thyrotropin releasing hormone) qui va stimuler l'hypophyse. La TRH est un tripeptide hypothalamique qui agit sur des récepteurs membranaires couplés à une protéine G à la surface des cellules thyroïdiques. La TRH régule la glycosylation des sous unités et stimule la sécrétion de TSH par augmentation du Ca^{2+} cytosolique. (24)

Les cellules thyroïdiques de l'hypophyse antérieure vont synthétiser et libérer la TSH qui va agir directement sur la thyroïde pour stimuler à son tour la production d'hormones thyroïdiennes. Elles représentent 5% des cellules endocrines de l'hypophyse. (2) La transcription du gène de la β -TSH est régulée de manière plus complexe que celle de la sous unité α . La synthèse de la sous-unité β est fondamentale pour la sécrétion de la molécule TSH entière. La biosynthèse s'effectue en différentes étapes et chemine entre le réticulum endoplasmique rugueux, les granules et vésicules de sécrétion puis par l'appareil de Golgi. La sécrétion cellulaire de TSH se fait par exocytose, de façon pulsatile (13 pulses/24h). L'augmentation des concentrations cytosoliques en ion calcium (Ca^{2+}) favorise cette sécrétion.

La TSH est hydrosoluble, elle circule sous forme libre dans le sang. Elle agit sur les récepteurs thyroïdiens et est métabolisée (rendue inactive) dans le foie et le rein.

3.2.3 Le récepteur de la TSH

Des milliers de récepteurs à la TSH sont présents sur la surface membranaire des thyrocytes et accessoirement sur la membrane des adipocytes. Le récepteur appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G. Il s'agit d'une glycoprotéine composée d'une partie N-terminale extracellulaire et une partie C-terminale comportant un segment transmembranaire. La TSH se lie spécifiquement à son récepteur au niveau du segment N-terminal et active la protéine G. La transduction du signal emprunte essentiellement la voie de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) mais aussi celle de l'inositol triphosphate (IP3) et certainement celle de l'arachidonate. Le segment C terminal permet la production de messagers intracellulaires par activation d'enzymes membranaires. (24)

3.2.4 Rôles de la TSH

La TSH agit de manière quasiment exclusive sur les thyrocytes en contrôlant l'activité spécifique des cellules à savoir la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes et leur métabolisme général (glucidique, lipidique, protidique).

Au pôle basal du thyrocyte, la TSH favorise le captage de l'iodure en provenance de l'intestin et stimule la synthèse de la thyroglobuline.

L'iodure pénètre dans les thyrocytes majoritairement par transport actif couplé au sodium.

Au niveau du pôle apical, la peroxydase thyroïdienne va permettre l'oxydation des iodures et l'iodation de la thyroglobuline avec formation des dérivés monoiodotyrosine MIT et diiodotyrosine DIT, précurseurs des hormones thyroïdiennes : la triiodothyronine (T3) ou tétraiodothyronine ou thyroxine (T4). T3 et T4 migrent dans la circulation sanguine en fonction des besoins. MIT et DIT restent dans le thyrocyte et subissent une désiodation pour permettre à nouveau la synthèse d'hormones thyroïdiennes.

Seule l'hormone T3 est active. Pourtant, la thyroïde libère 90% de T4 et seulement 10% de T3. Mais l'hormone T4 a la capacité de se transformer en T3 directement dans l'organisme si besoin. (25)

3.2.5 Rôles des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes exercent de nombreux effets, à la fois sur la croissance et le développement mais également dans un grand nombre de métabolismes.

❖ Effets sur la croissance et le développement

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles à la croissance et au développement du système nerveux central et du squelette osseux.

Pendant la période fœtale, les hormones thyroïdiennes ne sont pas nécessaires à la croissance mais à la maturation et à la différenciation osseuse.

Après la naissance, l'action des hormones thyroïdiennes est primordiale. Elles participent aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronales ainsi qu'à la myélinisation. Elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance et permettent la maturation et une ossification du cartilage. Elles favorisent également la sécrétion de GH et potentialisent les effets de l'IGF-1.

Chez l'adulte, elles sont aussi impliquées dans le fonctionnement du système nerveux central et dans les mécanismes d'ostéosynthèse et de résorption osseuse. (25)

❖ Effets métaboliques

Les hormones thyroïdiennes interviennent à différents niveaux dans le fonctionnement métabolique.

Elles participent à la thermogenèse obligatoire, en effet la production de chaleur est primordiale aux fonctionnements cellulaires et des organes.

En accélérant l'absorption intestinale des glucides, en favorisant la glycogénolyse et enfin en réduisant la néoglucogenèse, les hormones thyroïdiennes sont considérées comme hyperglycémiantes. Dans le métabolisme protidique, les hormones thyroïdiennes exercent à la fois une action sur la synthèse et le catabolisme des protéines. Ce dernier est toutefois prépondérant à dose supra physiologique. Concernant le métabolisme lipidique, l'action des hormones thyroïdiennes est complexe : elles augmentent la synthèse de cholestérol aux concentrations physiologiques mais favorisent aussi sa dégradation hépatique à des concentrations supérieures. (25)

❖ Effets tissulaires

De façon générale, les hormones thyroïdiennes exercent une action ubiquitaire. Elles sont en effet impliquées dans la régulation de nombreuses fonctions tissulaires. Par exemple, au niveau cardiaque, elles exercent un effet chronotrope positif et inotrope positif. Au niveau musculaire, les hormones thyroïdiennes contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine. Sur le plan digestif, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle favorable sur le transit. (25)

3.2.6 Régulation de la fonction thyroïdienne (24)

❖ Par l'axe thyroïdienne

Lorsque les hormones thyroïdiennes sont produites en quantité suffisante, elles sont capables d'exercer un rétrocontrôle négatif en bloquant la production de TRH et de TSH au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et entraînant ainsi une baisse de production au niveau de la thyroïde :

- Dans l'hypophyse, la triiodothyronine (T3) diminue la sécrétion puis la synthèse de la TSH en agissant sur des récepteurs nucléaires. La T3 diminue également le nombre de récepteurs à la TSH.
- Dans l'hypothalamus, la T3 diminue la synthèse de la TRH en inhibant l'expression de son gène précurseur, le prépro-TRH et stimulent des enzymes qui catalysent sa dégradation.

Au niveau hypothalamo-hypophysaire, d'autres facteurs influencent la sécrétion de la TSH. En effet, la somatostatine, la dopamine réduisent la sécrétion de la TSH. De fortes doses de corticoïdes diminuent la sécrétion nocturne de TSH et également sa réponse à la TRH.

A l'inverse, l'activation des récepteurs alpha adrénergiques stimulerait la sécrétion hypophysaire de TSH.

D'autres facteurs physiologiques peuvent interférer sur la régulation de la TSH. La concentration plasmatique subit des variations en fonction de l'âge, du sexe, du rythme biologique ou de l'activité physique. En effet, le taux de TSH varie en fonction de l'âge, chez le fœtus il augmente progressivement à entre la 12^{ème} semaine et la 30^{ème} semaine d'aménorrhée pour atteindre environ 12 à 20mUI/l et redescend ensuite à 10mU/l en fin de gestation. Dans la demi-heure qui suit la naissance, la TSH subit un pic physiologique (100 mUI/l). Ensuite, le taux de la TSH diminue de façon progressive pendant l'enfance et

l'adolescence pour se stabiliser à l'âge adulte (entre 0,5 et 3,5 mUI/l environ). On observe une légère prédominance chez la femme.

Chez la femme enceinte, la concentration en TSH diminue au cours du premier trimestre suite à l'élévation des hormones thyroïdiennes stimulées par la CG puis s'élèvera à nouveau par la suite. Le rythme biologique et le rythme circannuel interfèrent également dans le taux plasmatique de la TSH. On relève une élévation nocturne survenant après l'endormissement et une diminution en milieu d'après-midi. Un pic en hiver est également rapporté.

❖ **Par le système d'autorégulation thyroïdienne**

Il existe différents mécanismes transitoires qui permettent une autorégulation thyroïdienne :

- En cas d'apport excessif en iode, l'organisme met en place un mécanisme de protection (effet Wolf-Chaikoff). On assiste à un blocage de l'iodation et ainsi à une diminution de la synthèse d'hormones thyroïdiennes.
- A l'inverse, en cas de déficit en iode, la sensibilité des thyrocytes à l'action de la TSH est augmentée.

3.3 L'hormone corticotrope (ACTH)

3.3.1 Sécrétion

La sécrétion d'ACTH par l'hypophyse est stimulée par une neurohormone hypothalamique, la corticotropin-releasing hormone (ou CRH). La CRH est produite par les cellules neuroendocrines du noyau para ventriculaire dans lequel sont représentés deux types de neurones à CRH. On distingue les neurones co-localisant l'AVP et la CRH et les neurones à CRH. Les axones de ces neurones se projettent dans la zone externe de l'éminence médiane. Les deux peptides sont alors libérés dans les capillaires de l'éminence médiane puis sont drainés via le sang dans les vaisseaux porte hypothalamo hypophysaire. Ces derniers déchargent leur contenu en neurohormone dans les capillaires de l'hypophyse antérieure, directement aux cellules corticotropes sur lesquelles la CRH et l'AVP pourront se fixer. La CRH, va se lier à son récepteur (CRH-R1), stimule la transcription du gène de la pro-opiomélanocortine (POMC) et augmente la sécrétion d'ACTH. L'AVP se lie aux récepteurs V3 des cellules corticotropes et potentialise l'activité de la CRH sur la synthèse d'ACTH. (4)

3.3.2 Physiologie de la glande surrénale

Les glandes surrénales, au nombre de deux sont situées au-dessus des reins. Elles sont chacune composées de deux glandes endocrines : la médullosurrénale et la corticosurrénale.
(26)

❖ La médullosurrénale

La médullosurrénale est située au centre de la glande, elle occupe 20% de son territoire. Elle est composée de cellules endocrines : les cellules chromaffines. Elles sont innervées directement par des neurones pré ganglionnaires de la partie sympathique du système nerveux autonome qui permettent une libération rapide des catécholamines synthétisées par la médullosurrénale : l'adrénaline et la noradrénaline.

❖ La corticosurrénale

La corticosurrénale est la partie la plus externe, elle occupe 80% de la glande, elle se divise en trois zones :

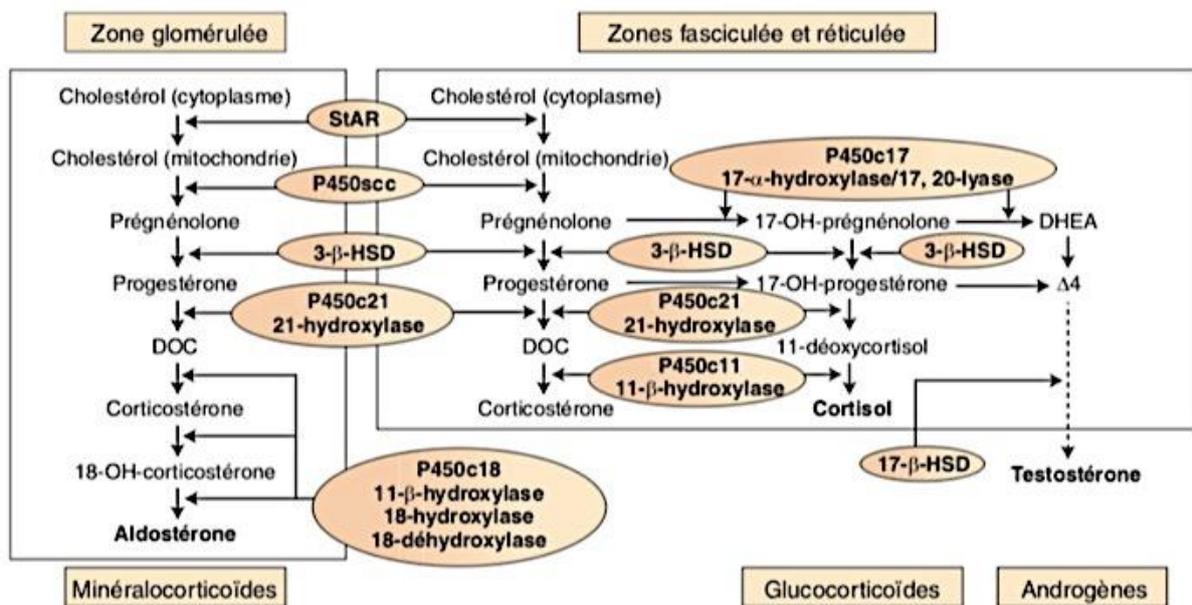
- **La zone glomérulée**, la plus superficielle est responsable de la sécrétion de l'hormone minéralocorticoïde ou aldostérone.
- **La zone fasciculée**, située en dessous de la zone glomérulée synthétise les glucocorticoïdes : cortisone et cortisol.
- **La zone réticulée**, partie la plus interne de la corticosurrénale synthétise les stéroïdes sexuels ou hormones gonadocorticoïdes. Les principaux androgènes surrénaux sécrétés par la glande surrénale sont le DHEA et l'androsténédione. Ils servent de synthèse aux hormones sexuelles (testostérone et œstrogène) mais en quantité minime. En effet, les stéroïdes sexuels sont produits majoritairement par les gonades (ovaires et testicules), ainsi l'activité biologique des androgènes surrénaux est limitée.

3.3.3 Synthèse des hormones surrénaliennes

L'ensemble des stéroïdes corticosurréaliens est synthétisé à partir du cholestérol, selon une séquence de réactions enzymatiques initiée entre autres par l'ACTH. 80% du cholestérol nécessaire à cette synthèse provient des lipoprotéines circulantes et 20% d'une synthèse locale à partir de dérivés acétate. La voie de synthèse du cortisol et de l'aldostérone est commune jusqu'à la désoxycorticostérone (DOC) puis l'orientation vers le cortisol et l'aldostérone est obtenue par des voies enzymatiques qui diffèrent.

Physiologiquement, ces deux hormones ont des fonctions métaboliques majeures. (27)

Figure 5 : Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens.



3.3.4 Rôles biologiques des hormones surrénaliennes

❖ Rôles des minéralocorticoïdes

Les minéralocorticoïdes jouent un rôle important dans l'équilibre hydrique et électrolytique. Ils participent ainsi à la régulation à long terme de la pression sanguine. Le principal minéralocorticoïde physiologique est l'aldostérone, il représente à lui seul, plus de 90% de l'activité de ce groupe. L'action biologique des minéralocorticoïdes se situe dans la portion distale du néphron. Ils stimulent la réabsorption rénale de sodium en échange de l'excrétion de potassium et d'ions hydrogène. D'autres stéroïdes, comme par exemple le cortisol, possèdent également à des degrés divers une activité minéralocorticoïde. (28)

❖ Rôle des glucocorticoïdes

Chez l'espèce humaine, les glucocorticoïdes endogènes sont la cortisone et le cortisol. La cortisone est un précurseur inactif du cortisol, elle représente seulement 5% de l'activité glucocorticoïde totale dans l'organisme. Le restant de l'activité est assuré par le cortisol.

La majorité du cortisol synthétisé est libérée dans la circulation sanguine, une faible fraction est stockée dans la surrénale.

Le cortisol est sécrété dans la circulation sanguine de façon épisodique ou pulsatile en réponse à des situations de stress physiques et métaboliques. L'activité corticotrope est maximale durant les premières heures de la journée. Elle se déclenche vers les 3 à 4h du matin. La concentration sanguine en cortisol est maximale entre 6h et 8h du matin et minimale le soir. Sa production moyenne est 15 à 30 mg, cela correspond approximativement à 55 $\mu\text{mol}/\text{j}$ chez l'homme et 44 $\mu\text{mol}/\text{j}$ chez la femme.

Une fois dans la circulation sanguine, le cortisol va être transporté par des protéines possédant une grande affinité pour le cortisol : la transcortine ou CBG (corticosteroid binding globulin) et l'albumine dans une moindre mesure. En effet, 70 à 90% du cortisol circulant sera lié de façon réversible à la transcortine. Seule la fraction libre du cortisol représente la forme active. Le cortisol est inactivé de façon réversible en cortisone au niveau hépatique. Le cortisol agit majoritairement sur les récepteurs aux glucocorticoïdes qui régulent la transcription des gènes mais également sur les récepteurs des minéralocorticoïdes. Physiologiquement le cortisol participe au maintien des grandes constantes de l'organisme. (28)

- **Régulation des métabolismes**

○ Métabolisme glucidique

Les glucocorticoïdes participent à la régulation de la glycémie à différents niveaux. Tout d'abord, ils facilitent la néoglucogenèse hépatique. Ils favorisent l'entrée des acides aminés dans les cellules hépatiques et leur transformation en glucose en stimulant l'activité des transaminases hépatiques. Ils participent aussi à l'activation des enzymes nécessaires à la glucogenèse, la glucose 6 phosphate, la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), la fructose 1-6 diphosphatase et la pyruvate carboxylase. L'action biologique des glucocorticoïdes se traduit par une augmentation du glycogène hépatique et à une élévation de la glycémie. Pour le métabolisme hépatique du glycogène, l'insuline et les glucocorticoïdes ont une action similaire mais leur effet sur l'utilisation du glucose par les tissus périphériques

s'oppose. Les glucocorticoïdes réduisent l'activité des récepteurs à l'insuline et ainsi inhibent la capture du glucose par les cellules et son métabolisme par les tissus périphériques, principalement les tissus musculaires et adipeux. Ils favorisent aussi la dégradation de l'insuline. (29)

- Métabolisme protidique

Le métabolisme protidique est étroitement lié au métabolisme glucidique. Les glucocorticoïdes inhibent la synthèse protéique. Le catabolisme protéique est augmenté et les acides aminés libérés dans la circulation participeront à la néoglucogenèse hépatique.

- Métabolisme lipidique

Les glucocorticoïdes ont également une action sur le métabolisme lipidique. Ils participent d'une part à la redistribution des graisses et favoriseraient l'activité lipolytique notamment au niveau des tissus adipeux et hépatique. La lipolyse se traduit par la libération de triglycérides et ainsi d'acide gras et de glycérol. Là encore, cette activité catabolique participera à la régulation du métabolisme glucidique : le glycérol en tant que substrat pour la néoglucogenèse hépatique et les acides gras libres en inhibant l'utilisation du glucose par les tissus périphériques et en servant de source d'énergie.

- **Réponse intégrée au stress**

Le cortisol est couramment défini comme l'hormone du stress. En 1936, Hans Selye médecin et pionnier des études menées sur le stress définit ce dernier comme « un syndrome général d'adaptation ». Le syndrome général d'adaptation est caractérisé par un ensemble de réponses non spécifiques à des perturbations de l'environnement. La réaction de l'organisme est caractérisée de « non spécifique » puisqu'elle est identique quelque que soit la nature de la perturbation du milieu. Le mécanisme d'adaptation est complexe, il fait intervenir à la fois le système sympathique et la glande médullosurrénale mais également l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien. Toutes les situations de stress induisent une réponse physiologique hormonale avec la sécrétion d'hormones : adrénaline et noradrénaline et les hormones de l'axe corticotropes : CRH, ACTH et glucocorticoïdes.

- **Actions anti inflammatoires et immunosuppressives**

L'inflammation est la réaction normale du système immunitaire suite à une agression externe ou interne (agressions physique, chimique, infectieuse, dérèglement immunologique...) d'un tissu. Il s'agit d'un processus universel, commun à tous les tissus qui fait intervenir à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative. La réaction inflammatoire se déroule en quatre étapes concomitantes.

- La phase de reconnaissance de l'élément étranger donne le signal d'initiation à l'organisme pour se défendre.
- La phase vasculaire se caractérise par une vasodilatation importante et une accélération de du flux sanguin. Durant cette phase, des médiateurs pro-inflammatoires humoraux (kinines, facteur du complément) et cellulaires (prostaglandines, histamine, leucotriènes...).
- La phase cellulaire se traduit par la migration des leucocytes sur le lieu de l'inflammation : les polynucléaires neutrophiles et les macrophages vont phagocyter et capter les éléments particuliers du corps étranger et le détruire. Les lymphocytes également mobilisés permettent une amplification de la réponse inflammatoire avec la libération de cytokines. Les nombreuses cytokines (IL-1, IL-6, TNF...) sécrétées localement dans les tissus infectés diffusent via la circulation sanguine jusque dans le cerveau. En réponse, l'hypothalamus, produit la CRH qui agit à son tour sur l'hypophyse en stimulant la production d'ACTH qui va au niveau surrénalien amplifier la production de glucocorticoïdes.
- L'ultime étape est la phase de réparation, la prolifération des fibroblastes permet la synthèse des fibres de collagène qui formeront la nouvelle trame du tissu conjonctif.

Les glucocorticoïdes agissent sur les trois dernières phases de l'inflammation. Durant la phase vasculaire, ils limitent le phénomène de vasodilatation et s'opposent à l'augmentation de la perméabilité vasculaire diminuant ainsi l'œdème et la douleur. Au cours de la phase cellulaire, les glucocorticoïdes limitent l'accès des leucocytes au site inflammatoire et bloquent la libération de nombreuses cytokines dont l'IL-2, IL-6 et le TNF α . Ils diminuent également la production des prostaglandines et des leucotriènes en synthétisant des lipocortines qui bloquent la phospholipase A2. Les glucocorticoïdes affectent également la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène. (28)

A forte dose les glucocorticoïdes ont également des propriétés immunosuppressives. Ils agissent là aussi sur les différentes étapes cellulaires : inhibition de la reconnaissance antigénique et des mécanismes d'amplification de la phase effective de la réponse immunitaire. Les glucocorticoïdes diminuent le nombre de lymphocytes, d'éosinophiles, de plasmocytes et la production d'anticorps.

- **Effet sur le squelette**

Le cortisol diminue l'activité des ostéoblastes ce qui entraîne un ralentissement de la croissance des cartilages et de la formation osseuse. A l'inverse, il augmente le nombre d'ostéoclastes, ce qui favorise la résorption osseuse et diminue l'absorption du calcium.

3.3.5 Régulation des hormones surrénaliennes

❖ **Régulation de la synthèse des minéralocorticoïdes**

Deux acteurs majeurs régulent la sécrétion d'aldostérone : la volémie et la kaliémie. Une baisse de la volémie induit une stimulation de la sécrétion d'aldostérone via l'activation du système rénine angiotensine. Dans les reins, les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire sont sensibles aux variations de pressions dans les artérioles afférentes et détectent ainsi les variations du volume circulant. En réponse, ces cellules sécrètent de la rénine. La rénine permet la conversion de l'angiotensinogène produite par le foie en angiotensine I qui sera à son tour transformée par l'enzyme de conversion en angiotensine II. La sécrétion d'angiotensine II est à l'origine de la majorité des sécrétions d'aldostérone. Le potassium exerce une action directe sur la sécrétion d'aldostérone par les cellules corticosurréaliennes. C'est pourquoi l'ACTH influe peu sur la quantité d'aldostérone libérée.

❖ **Régulation de la synthèse des glucocorticoïdes**

La sécrétion de cortisol est régulée par l'axe hypothalamo hypophysaire. En effet, comme développé précédemment, l'hypothalamus produit une neurohormone, la corticolibérine. Cette dernière stimule la sécrétion d'ACTH par l'adénohypophyse qui va alors à son tour stimuler la production de cortisol par les glandes surrénales en se fixant à son récepteur spécifique, et aboutit à l'activation de la stéroïdogénèse avec le cortisol comme produit final.

Les glucocorticoïdes régulent également leur propre sécrétion à la fois par une action hypophysaire avec une inhibition de l'expression de POMC mais aussi par une action

hypothalamique marquée par une inhibition de l'expression de la proCRH (précurseur de la CRH). Cette activité de rétrocontrôle sur les sécrétions de CRH et d'ACTH permet de préserver l'organisme à une surexposition de ces hormones et ainsi limiter leur activité catabolique, immunosuppressive.

3.4 Les gonadotrophines : LH et FSH

Les gonadotrophines hypophysaires LH et FSH sont sécrétées par les cellules gonadotropes de l'hypophyse. Les cellules gonadotropes représentent 10 à 15% de l'antéhypophyse. (30)

3.4.1 Structure

Les gonadotrophines hypophysaires sont des hormones glycoprotéiques, formées de deux sous unités α et β associées de manière non covalentes. La sous unité α est constituée de 92 acides aminés, elle est spécifique d'une espèce. Au sein d'une même espèce, elle est commune à la LH, à la FSH, à la TSH et à la gonadotrophine chorionique (hCG). La sous unité β , confère la spécificité biologique, immunologique, elle est donc propre à chaque hormone glycoprotéique. (31)

3.4.2 Synthèse, sécrétion, mode d'action

Synthétisées sous forme de prohormones, les sous unités α et β contiennent un peptide signal composé d'une vingtaine d'acides aminés. L'étape de glycosylation est indispensable à l'activité biologique de l'hormone. Cette étape débute par l'ancrage du polypeptide dans la lumière du réticulum endoplasmique et se termine dans l'appareil de Golgi. LH et FSH sont stockées au sein de granules de sécrétions et sont libérées par exocytose sous l'effet d'un stimulus sécrétoire.

Les récepteurs des gonadotrophines et de la TSH ont une structure comparable à celle des autres récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G. Cependant, le domaine extracellulaire, site de liaison de l'hormone est très long. On retrouve un domaine transmembranaire à sept hélices et un domaine intracellulaire lié à la protéine G. Lorsque l'hormone se fixe au récepteur, elle active la protéine G qui stimule à son tour l'adénylate cyclase et permet la synthèse d'AMPc. L'AMPc se fixe à la protéine kinase A qui phosphoryle des protéines activant l'expression de gènes.

❖ Récepteur de la LH

Le récepteur est commun à la LH et à hCG, il s'agit d'une glycoprotéine membranaire de 669 acides aminés. Il est présent sur les cellules de la thèque interne, sur les cellules de la granulosa chez la femme (dès le stade pré ovulatoire) et sur les cellules de Leydig chez l'homme. On le retrouve également dans d'autres tissus comme l'utérus, les trompes, le cerveau ou encore les parois vasculaires.

❖ Récepteur de la FSH

Les récepteurs de la FSH sont présents sur les cellules de la granulosa chez les femmes et sur les cellules de Sertoli chez les hommes.

❖ Mode d'action

Chez l'homme, le développement et la fonction des cellules de Leydig sont sous le contrôle de la LH.(32) En effet la fixation de l'hormone sur son récepteur permet la sécrétion d'androgène, principalement la testostérone. Un taux élevé de testostérone intra testiculaire est nécessaire à l'initiation et au maintien de la spermatogenèse. La testostérone circulante est considérée comme une prohormone, elle est métabolisée en androgène, la dihydrotestostérone qui contribue entre autres au développement des caractères sexuels masculins secondaires ou métabolisée en œstrogène indispensable à de nombreux tissus (cœur, muscles...) mais également aux os.

Chez l'homme, le rôle de la FSH fait encore l'objet d'études, cependant elle participerait elle aussi à l'obtention d'une spermatogenèse qualitativement et quantitativement normale. En agissant sur les cellules de Sertoli, la FSH stimule la sécrétion de l'androgen binding protein (ABP), de l'inhibine, et d'autres facteurs paracrines qui participent à la croissance et à la différenciation des cellules germinales.

Chez la femme, les rôles de la LH et de la FSH sont bien définis. Ces hormones jouent un rôle primordial dans la réalisation et le maintien du cycle menstruel. La FSH contrôle les étapes finales de la maturation folliculaire :

- En période de transition lutéofolliculaire, une augmentation des concentrations plasmatiques assure le recrutement des follicules et la sélection du follicule dominant.

- Au début de la phase folliculaire, elle agit sur les cellules de la granulosa en permettant leur multiplication et l'acquisition de récepteurs à LH. Elle assure également l'induction de l'activité de l'aromatase et ainsi la synthèse de l'œstradiol mais également la synthèse de l'inhibine B.
- En fin de phase folliculaire, sous l'effet conjoint de l'inhibine B et de l'œstradiol le taux de FSH diminue. Ainsi, seul le follicule qui aura acquis un nombre suffisant de récepteurs à LH et une importante capacité d'aromatase pourra survivre cette diminution.

En milieu de cycle, la LH permet la reprise de la méiose de l'ovocyte, l'activation d'enzymes nécessaires à la rupture folliculaire et à l'ovulation. La LH régule également la stéroïdogénèse ovarienne en agissant sur les récepteurs présents sur les cellules de la thèque et en seconde partie du cycle, sur la sécrétion de progestérone par les cellules dérivées de la granulosa.

3.4.3 Régulation

❖ Par la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)

La Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) est un décapeptide hypothalamique synthétisé majoritairement dans le noyau arqué et l'aire préoptique. La GnRH est sécrétée de façon pulsatile au niveau de l'éminence médiane dans le système porte hypothalamo hypophysaire jusqu'à dans l'hypophyse. Au niveau hypophysaire elle stimule la synthèse et la sécrétion de LH et FSH. Cependant, une administration continue de GnRH peut diminuer la sécrétion des gonadotrophines par un mécanisme de désensibilisation.

❖ Par l'œstradiol

La régulation des gonadotrophines par l'œstradiol est différente selon la période du cycle menstruel. L'œstradiol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH et LH sauf au moment du pic ovulatoire.

❖ Par les inhibines

Les inhibines sont des glycoprotéines synthétisées par les gonades qui freinent la production de FSH. Chez la femme, les inhibines sont synthétisées dans l'ovaire par les cellules de la granulosa au cours du cycle menstruel. Chez l'homme, elles sont produites par les cellules de Sertoli. (33)

❖ Par la progestérone

Selon la période du cycle, la progestérone exerce une activité différente sur la sécrétion des gonadotrophines. Avant l'ovulation, en facilitant l'effet de l'œstradiol, la progestérone est responsable d'une augmentation de l'amplitude des pics de gonadotrophines. Durant la phase lutéale où le taux de progestérone est maximal, une diminution des pulses de GnRH et donc de LH est observée. (34)

❖ Par la testostérone

Chez l'homme, en condition physiologique normale, la testostérone réduit les pulses de LH.

3.5 La prolactine

3.5.1 Synthèse et sécrétion

Les cellules lactotropes représentent 20 à 30% des cellules de l'antéhypophyse. Elles synthétisent et sécrètent la prolactine. Il s'agit d'une hormone peptidique composée de 199 acides aminés. (35)

❖ Rythme de sécrétion

La sécrétion de prolactine s'effectue de façon pulsatile en respectant un rythme circadien. Dans l'heure qui suit l'endormissement, la sécrétion de prolactine augmente. Au contraire, elle diminue après le réveil. Les situations de stress, l'exercice physique, l'hypoglycémie et les rapports sexuels sont responsables d'une augmentation de la sécrétion de prolactine.

❖ Conditions physiologiques de sécrétion

Comparée à d'autres espèces animales, l'espèce humaine possède un niveau sérique moyen de prolactine relativement faible, avec en moyenne 5 ng/L chez l'homme et 8 ng/L chez la femme. Ces niveaux sont cependant variables en fonction de l'état physiologique. Au moment de la puberté, le taux moyen de prolactine augmente chez la fille mais varie peu chez les garçons. Chez une femme normalement réglée, les taux plasmatiques de prolactines sont plus élevés que chez une femme ménopausée ou chez une jeune fille prépubère. Aussi, au cours de la grossesse, les taux de prolactine augmentent progressivement durant le premier trimestre pour atteindre un taux jusqu'à dix fois supérieur au taux initial en fin de grossesse.

3.5.2 Régulation

Les régulations de la synthèse et de la sécrétion de prolactine s'effectuent à différents niveaux, au niveau central par l'hypothalamus mais aussi au niveau périphérique par les gonades et la thyroïde. (24)

❖ Contrôle hypothalamique

- Facteurs inhibiteurs

L'hypothalamus exerce principalement une action inhibitrice sur la sécrétion de prolactine par le biais de la dopamine. En effet, la dopamine synthétisée dans le noyau arqué de l'hypothalamus où elle est soit stockée, soit libérée au niveau de la zone externe de l'éminence médiane. Elle circule ensuite dans le tronc porte hypophysaire et se lie aux récepteurs dopaminergiques présents à la surface des cellules lactotropes de l'antéhypophyse.

- Facteurs stimulateurs

Cependant, l'hypothalamus peut également exercer une action stimulatrice sur la synthèse et la libération de prolactine grâce à la TRH.

Il existe aussi un rétrocontrôle de la prolactine sur sa propre sécrétion.

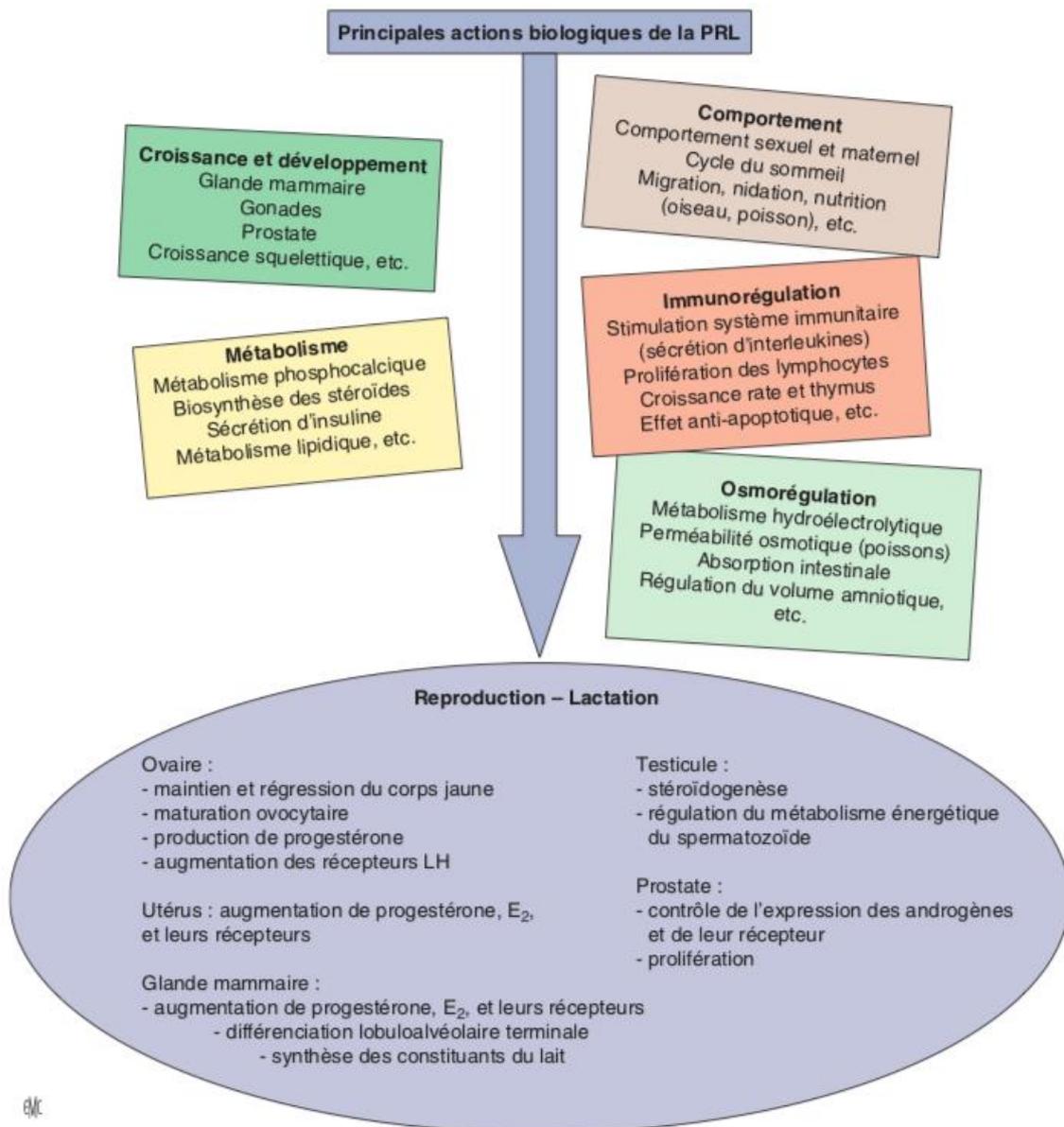
❖ Contrôle périphérique

L'œstradiol est le principal régulateur périphérique de la sécrétion et de la libération de la prolactine. L'œstradiol est responsable d'une hypertrophie des lactotropes, et induit une augmentation de la production de prolactine en stimulant la transcription du gène. Outre cette action directe, les estrogènes peuvent réduire l'action inhibitrice de la dopamine et augmenter l'action stimulatrice de la TRH.

3.5.3 Actions biologiques

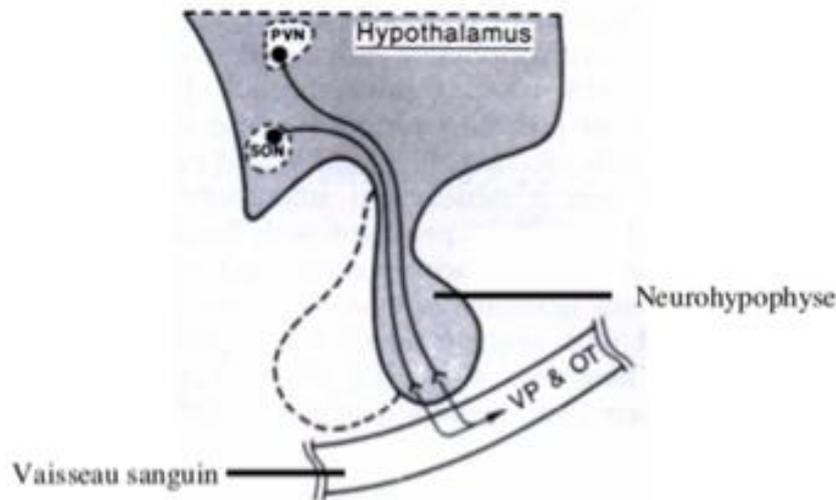
La prolactine bien connue pour ses effets sur la reproduction et la lactation exerce également de nombreuses actions biologiques. Elle intervient aussi bien dans le métabolisme, la croissance, le comportement, l'immunorégulation et l'osmorégulation, comme le résume l'illustration suivante :

Figure 6 : Principales actions de la prolactine.



4. Post hypophyse

Figure 7 : Le système hypothalamo-neurohypophysaire sécrétant la vasopressine (VP) et l'ocytocine (OT).



Contrairement à l'antéhypophyse, la neurohypophyse ne synthétise pas d'hormones. La neurohypophyse joue cependant un rôle endocrinien important en stockant et en sécrétant différentes hormones dont l'hormone antidiurétique (ou arginine-vasopressine, ADH) et l'ocytocine.

4.1 Synthèse

La vasopressine et l'ocytocine sont synthétisées sous forme de pré-prohormone dans les noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus.

Ces deux neurohormones sont très proches structurellement mais n'ont pas les mêmes fonctions biologiques. Leur synthèse s'effectue de manière distincte au sein du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi des cellules hypothalamiques. La synthèse comprend une étape de transcription du gène, puis une étape de traduction des protéines puis une étape de clivage enzymatique et in fine la libération de trois sous-produits dans les vésicules de sécrétion : l'hormone elle-même (AVP ou OCT), la neurophysine II et la copeptine. (36)

4.2 Sécrétion

Le noyau supra optique est entièrement composé de neurones magnocellulaires tandis que le noyau paraventriculaire est divisé en une subdivision magnocellulaire latérale et une subdivision parvocellulaire médiane. Les neurones magnocellulaires projettent directement leur axone vers la neurohypophyse en transitant par l'éminence médiane interne alors que les neurones parvocellulaires projettent vers l'adénohypophyse en transitant par l'éminence médiane externe. (37) Les vésicules de sécrétions vont déverser leur contenu dans la circulation systémique par exocytose.

La neurophysine, également présente dans les vésicules de sécrétion est primordiale à la neurosécrétion de la vasopressine, elle joue un rôle de protection. (38)

Il existe deux grands stimuli qui participent au contrôle de la sécrétion de la vasopressine : le stimulus osmotique et le stimulus volémique.

Des osmorécepteurs sont situés à proximité des noyaux supra optiques et paraventriculaires, ils sont sensibles à de faibles variations de pression osmotique du liquide extracellulaire. La sensibilité des osmorécepteurs n'est pas la même pour tous les solutés. Le sodium, qui est l'osmole plasmatique majoritaire, est le soluté qui stimule le plus la sécrétion de vasopressine. Les taux de vasopressine dépendent directement de l'osmolalité plasmatique (POsm). Chez un sujet normal, on considère qu'une osmolalité plasmatique de 280mOsm/kg est le seuil de sécrétion de l'AVP.

La sécrétion de la vasopressine est aussi stimulée par des changements de volume et pression sanguine, détectés par des récepteurs sensibles à la pression, les volorécepteurs situés sur l'oreillette droite et les barorécepteurs situés sur la carotide. La sensibilité de ce système est moins importante que pour le système précédent. Une importante modification du volume sanguin (supérieure à 10%) est nécessaire pour permettre la sécrétion d'AVP mais lorsque ce seuil est atteint, les taux plasmatiques en AVP sont plus élevés que ceux obtenus par une stimulation purement osmotique.

D'autres stimuli peuvent également interférer dans la régulation de la sécrétion de la vasopressine comme la douleur, les émotions, l'angiotensine...

4.2.1 Vasopressine et soif

La vasopressine et la soif sont les deux mécanismes qui contrôlent les phénomènes régulant les entrées et sorties de l'eau de l'organisme. La soif, comme la vasopressine permet le maintien de l'équilibre hydrique et de l'osmolarité plasmatique. Une augmentation de l'osmolarité plasmatique déclenche dans un premier temps la sécrétion de vasopressine puis la sensation de soif. La sécrétion de vasopressine va permettre la réabsorption d'eau par le rein, mais si cet effet est insuffisant pour corriger l'osmolarité plasmatique alors la soif va être déclenchée. La vasopressine exerce donc un effet continu plus ou moins important tout au long du nyctémère tandis que la soif intervient de façon discontinue et secondaire. Les seuils de déclenchement de la vasopressine et de la soif sont différents d'un individu à un autre. (39)

4.3 Les récepteurs de la vasopressine

De nos jours, trois sous-types de récepteurs de la vasopressine (V1a, V1b et V2) ont été découverts. Ils appartiennent à la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G.

4.3.1 Voie de signalisation

Les récepteurs V1a et V1b sont couplés à une protéine Gq/ α 11, lorsqu'ils sont activés, ils entraînent à leur tour l'activation d'une phospholipase C via la sous unité α de la protéine Gq. L'activité hydrolytique de la phospholipase conduit à la production d'inositol tri phosphate (IP3) et de diacylglycérol (DAG). L'IP3 se fixe au niveau de son récepteur présent sur le réticulum endoplasmique et entraîne une augmentation de la libération du calcium dans le cytosol.

Le récepteur V2 est couplé exclusivement à la protéine Gs. Il permet l'activation de l'adénylate cyclase qui transforme l'ATP en AMPc. L'AMPc active à son tour la protéine kinase A qui induit la translocation des aquaporines 2 cytosoliques. Les aquaporines (canaux hydriques), sont initialement présentes dans des vésicules cytoplasmiques, migrent vers la membrane apicale où elles facilitent le passage de l'eau vers l'interstitium rénal, à travers les cellules du tube collecteur. Cette voie de signalisation aboutit par l'augmentation de la résorption d'eau au niveau rénal.

4.3.2 Localisation

❖ Récepteur V1a

Ce sous type de récepteur est le plus ubiquitaire, il est localisé dans de nombreux tissus. Dans le système nerveux central, il est présent entre autres dans le septum, le cortex cérébral, l'hippocampe et l'hypothalamus. Au niveau périphérique, il est retrouvé au niveau du foie, des muscles lisses vasculaires, des plaquettes, du tissu adipeux, et de la zone corticale de la glande surrénale.

❖ Récepteur V1b

Ce sous type de récepteur est lui aussi exprimé dans de nombreux tissus. Au niveau central, il a été découvert dans le septum, le cortex cérébral, l'hippocampe, l'hypothalamus et le cervelet. Dans le système périphérique, il est présent dans le pancréas, la partie médullaire de la glande surrénale, le thymus, le cœur, les poumons, la rate, l'utérus, les reins, et l'hypophyse.

❖ Récepteur V2

Il est principalement exprimé au niveau du rein, notamment dans le canal collecteur et dans la branche large ascendante de l'anse de Henlé.

4.4 Fonctions biologiques de la vasopressine

La fonction biologique de la vasopressine va dépendre du type de récepteur stimulé et sa localisation. (40)

4.4.1 Rôles sur l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien

❖ Au niveau central

La vasopressine participe à de nombreuses activités découlant de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. Elle est impliquée dans de nombreux mécanismes, comme la réponse au stress, les métabolismes des lipides, des glucides et des protéines. (41)

La vasopressine, tout comme la CRH est capable de stimuler la sécrétion de l'ACTH par l'intermédiaire du récepteur V1b présent sur l'adénohypophyse. (42)

L'ACTH une fois libérée dans le sang agit pour stimuler la sécrétion de cortisol par la corticosurrénale qui stimule ensuite la production de catécholamines par la médullosurrénale.

Ce mécanisme a été mis en évidence par le fait que l'inactivation génique du récepteur de la CRH conduit à une augmentation de la concentration plasmatique de vasopressine, lui conférant ainsi un rôle compensatoire pour maintenir un taux basal d'ACTH et une stabilité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.

De même, il est montré, que par diverses méthodes (chirurgicales, pharmacologiques ou génétiques) des blocages de la production de vasopressine ou l'inactivation de ses récepteurs V1b induisent une réduction des taux d'ACTH et de glucocorticoïdes dans des conditions de stress (30). Cela permet de conclure que les effets de la vasopressine ne sont pas compensés par la CRH ou par l'ocytocine.

❖ Au niveau surrénalien

La vasopressine est synthétisée majoritairement dans l'hypothalamus mais il a été découvert qu'elle pouvait également être synthétisée dans les cellules chromaffines de la médullosurrénale. Elle est sécrétée dans les conditions basales et peut exercer une action autocrine et paracrine. Dans la médulla, la vasopressine stimule via les récepteurs V1b, la sécrétion de catécholamines. Dans le cortex, seuls les récepteurs V1a sont exprimés, la vasopressine stimule la production de glucocorticoïdes et de l'aldostérone. (43)

4.4.2 Rôle sur la fonction rénale

La principale fonction de la vasopressine est son action antidiurétique via les récepteurs V2 situés sur les cellules principales du canal collecteur. En présence de vasopressine le canal collecteur devient perméable à l'eau. La vasopressine participe au mécanisme de concentration de l'urine par trois actions distinctes. (44)

- 1) La vasopressine augmente la perméabilité à l'eau de la membrane apicale du canal collecteur via les aquaporines 2. Le transport transcellulaire de l'eau à travers les pores est facilité par le gradient de pression osmotique entre l'interstitium médullaire concentré et le liquide tubulaire dilué.
- 2) Elle favorise la réabsorption de sodium dans le canal collecteur cortical et médullaire par le canal sodium épithélial sensible à l'amiloride (ENaC). L'eau suit le sodium, c'est pourquoi on observe également une réabsorption de l'eau. Elle favorise aussi l'entrée de sodium au niveau de la branche large ascendante en stimulant l'activité de la pompe sodium potassium : $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$. (40)

- 3) Elle augmente la perméabilité à l'urée dans la partie terminale du canal collecteur en activant les transporteurs d'urée luminaux UT-A1.

4.4.3 Rôle sur la tension artérielle

L'action de la vasopressine sur la pression artérielle est liée à la présence des récepteurs V1a à la surface des vaisseaux sanguins. La vasopressine possède des effets vasoconstricteurs minimes en situation physiologique mais importants en états de chocs. La vasopressine est une hormone de stress, elle est libérée massivement en cas d'agression, son taux plasmatiques peut atteindre trois à cinquante fois les valeurs physiologiques. (45)

4.5 Rôles de l'ocytocine

L'ocytocine, est-elle aussi libérée par la neurohypophyse en réponse à de nombreux stimuli dont l'orgasme, l'accouchement et l'allaitement. Cette hormone est caractérisée comme l'hormone de l'amour, de la confiance et du lien conjugal et social. Contrairement aux autres hormones hypothalamo hypophysaire, l'ocytocine ne nécessite pas de système régulateur qui permettrait de limiter ou de favoriser sa production. Elle possède une demi vie très courte de 3 à 10 minutes en raison de son métabolisme en molécule inactive. (46)

Partie 2 : Le craniopharyngiome : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic

1. Définition

Le craniopharyngiome, au sens large, est une tumeur épithéliale bénigne (non cancéreuse) prenant naissance au niveau de la tige pituitaire ou de l'hypophyse.

Il se développe au niveau de la région sellaïre et supra sellaïre. A l'heure actuelle, il est toujours considéré comme une pathologie grave en raison des difficultés de son exérèse et des séquelles endocriniennes, visuelles et neurologiques.

2. Epidémiologie

Avec 0,5 à 2 nouveaux cas par an et par million d'habitants, (47) les craniopharyngiomes représentent 3 à 4% des tumeurs intracrâniennes dont 18% de tumeurs sus-tentorielles et 55% de tumeurs suprasellaïres. Ils sont plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte pour qui on diagnostique d'avantage d'adénomes hypophysaires ou de méningiomes. (48) L'incidence en France est d'environ 20 à 25 cas par an, avec un âge médian de six ans lorsqu'il est découvert chez l'enfant. (49) La vitesse de leur développement est variable et comprend des phases d'arrêt. Au moment du diagnostic, on dénombre trois pics de fréquence : entre sept et treize ans, vingt et vingt-cinq ans puis soixante et soixante-cinq ans. Les premiers symptômes apparaissent durant l'enfance ou l'adolescence dans 41% des cas contre 59% à l'âge adulte. On relèverait une légère prédominance masculine, avec un sex-ratio de 55/45.

3. Etiologie/ pathogénie

Selon l'organisation mondiale de la santé, Il existe deux sous types de craniopharyngiome : le sous type adamantin et le sous type papillaire. Des formes mixtes ou transitionnelles sont cependant décrites. (48) (49)

Chez l'enfant on retrouve principalement le craniopharyngiome adamantin qui se développerait au cours de la phase d'embryogenèse (depuis la fécondation jusqu'à la quatrième semaine de développement). Il s'agirait d'un simple reliquat embryonnaire épithélial de la poche de Rathke. Cette dernière se forme par une invagination du plancher du stomodeum (évagination épithéliale de la cavité buccale) jusque dans la future région sellaire à l'origine de l'antéhypophyse. Des petits nids de cellules pavimenteuses situés tout au long du canal craniopharyngien, dans la *pars tuberalis* et à la jonction de celle-ci avec le lobe antérieur de l'hypophyse donneraient naissance à la tumeur. Cette théorie embryonnaire se base sur des similarités histopathologiques et immunohistochimiques entre la poche de Rathke et ses dérivés et les craniopharyngiomes.

Ce type histologique est formé de kystes contenant un liquide jaune opalescent ou brun foncé souvent comparé à l'huile de vidange. On retrouve également une partie charnue constituée de cellules cylindriques organisées en palissades selon différentes formes autour de cellules épithéliales étoilées lâches. Les cellules desquamées forment de petites masses de kératine pouvant se calcifier. Dans la majorité des cas (70%), on retrouve une association de partie kystique et de partie charnue. Dans 15% des cas, la tumeur est entièrement kystique ou dans 15% des cas, entièrement charnue. Les craniopharyngiomes adamantiniens sont localement plus invasifs et adhèrent souvent aux tissus adjacents.

Le sous type papillaire survient chez l'adulte, il provient d'une transformation métaplasique des cellules épidermoïdes de l'antéhypophyse dans la selle turcique. Il s'agirait ainsi d'une anomalie tissulaire acquise qui résulte de la transformation d'un tissu en un autre tissu de morphologie et de physiologie différente sous l'action de facteurs généraux (hormones) ou locaux (inflammation). Ce sous type de craniopharyngiome est bien circonscrit, moins adhérent et se développe principalement dans la région sellaire ; Il ne contient ni partie kystique, ni calcification.

Outre les différences histologiques, des découvertes récentes montrent qu'il existe également des anomalies moléculaires spécifiques. (50) En effet, une mutation activatrice du gène CTNNB1 codant la protéine β -caténine est retrouvée dans une large majorité des craniopharyngiomes adamantiniens. Cette protéine impliquée dans les phénomènes de prolifération et de différenciation cellulaire semble jouer un rôle dans le développement de ce sous type de craniopharyngiome. (51) Dans le sous type papillaire, il s'agit généralement d'une mutation du gène BRAF, un acteur essentiel de la voie des MAP-kinase impliquée dans de nombreux événements de la vie cellulaire (prolifération ou différenciation cellulaire, survie cellulaire, migration...). Cette mutation n'est cependant pas exclusive au sous type papillaire puisqu'elle peut coexister avec des mutations de CTNNB1 dans le sous type adamantinien.

4. Diagnostic

4.1 Diagnostic clinique

Le craniopharyngiome se développe lentement, ainsi, au départ la tumeur est trop petite pour comprimer les structures hypothalamo-hypophysaires, il n'y a donc aucun symptôme. L'apparition des premiers signes cliniques n'attire pas toujours l'attention du patient ou de ses proches. Ils peuvent en effet précéder plusieurs années le diagnostic qui se fait alors à l'occasion d'une aggravation de la symptomatologie. Le délai entre les premiers signes cliniques et le diagnostic est de ce fait souvent retardé, il varie entre une semaine et 372 mois. Il est en moyenne de 20 mois. (52)

Le tableau clinique dépend majoritairement de trois critères : l'âge du patient, la taille et la localisation de la tumeur. Au moment du diagnostic, le tableau clinique peut associer à des degrés variables des troubles endocriniens, des troubles ophtalmologiques, et des signes neurologiques. Les symptômes varient considérablement selon le mode d'extension de la tumeur.

4.1.1 Signes neurologiques

Lorsque certaines zones sont comprimées par la tumeur, des signes neurologiques peuvent apparaître. Les signes d'hypertension intracrânienne sont très fréquents surtout chez l'enfant. Elle résulte de l'augmentation de volume d'un des compartiments intracrâniens : le parenchyme cérébral, le volume sanguin cérébral, et le liquide céphalo rachidien. (53) Le syndrome d'hypertension intracrânienne est caractérisé par une triade clinique, à savoir des céphalées, des vomissements et des troubles visuels.

Des céphalées isolées sans signes d'hypertension artérielle peuvent survenir en cas de distension de la dure mère de la loge sellaire dans le cas des tumeurs endosellaires.

Des troubles de la mémoire et des fonctions supérieures peuvent exister dans certaines formes de craniopharyngiomes (notamment rétrochiasmatique par compression des corps mamillaires).

En fonction du développement de la tumeur, parfois très important, on peut également observer des syndromes frontaux, une hémiparésie par compression du tronc cérébral, des crises d'épilepsie. Des troubles neurovégétatifs en lien avec la compression des noyaux hypothalamiques, comme la régulation thermique ou des troubles du sommeil peuvent survenir.

4.1.2 Signes ophtalmologiques

Bien que chez l'enfant, le signe d'appel soit visuel dans seulement un peu plus de 30%, on note qu'au moment du diagnostic, la très grande majorité des patients a en fait une atteinte de l'acuité visuelle. (54)

❖ L'Amblyopie

Les premiers examens pratiqués, révèlent souvent une amblyopie sévère, c'est à dire une différence d'acuité visuelle entre les deux yeux puisque l'acuité visuelle est déjà nulle d'un côté chez un enfant sur cinq. Chez l'adulte, les troubles visuels sont le principal symptôme et affectent 90% des patients. En raison d'une plainte plus précoce, la baisse d'acuité visuelle est souvent moins importante que chez l'enfant. Elle reste cependant sévère et affecte un œil dans 30% des cas et les deux yeux dans 10% des cas.

Ces troubles peuvent être liés à une compression du nerf optique et/ou à une hypertension intracrânienne chronique (HIC).

❖ L'Hémianopsie

Un craniopharyngiome à développement pré ou sous chiasmatique pourra entraîner un déficit évoquant une hémianopsie bitemporale, c'est à dire une diminution ou une perte de vision dans une moitié du champ visuel.

Un craniopharyngiome rétrochiasmatique pur, situé au-delà la région chiasmatique pourra entraîner soit aucun trouble visuel, soit un élargissement de la tâche aveugle causé par un œdème papillaire suite à une HIC, soit une hémianopsie latérale homonyme (une perte du champ visuel du côté opposé à la lésion) par compression d'une bandelette optique, ou enfin un scotome bilatéral par compression des fibres maculaires au niveau de leur croisement chiasmatique (atteinte du champ visuel central). L'examen du fond d'œil permet de mettre en évidence un œdème papillaire uni ou bilatéral, présent chez 30% des enfants et 10% des adultes. Il met aussi en évidence une atrophie optique chez 40% des enfants et 30% des adultes. Le fond d'œil est normal dans les deux yeux dans 30 à 40% des cas.

Des paralysies oculomotrices affectent moins de 5% des patients. Elles résultent le plus souvent de paralysies du nerf VI dues à l'HIC que de paralysies du nerf III (oculomoteur) ou nerf IV (trochléaire) par compression directe.

4.1.3 Signes endocriniens

Selon la localisation de la tumeur, les fonctions hypothalamiques et hypophysaires peuvent être impactées. Un craniopharyngiome à point de départ endosellaire localisé entre l'antéhypophyse et la post hypophyse, engendre une atteinte isolée de l'hypophyse alors qu'un craniopharyngiome suprasellaire (point de départ dans la tige pituitaire ou l'infundibulum) perturbe les fonctions à la fois hypothalamiques et hypophysaires. L'atteinte antéhypophysaire n'est symptomatique que si 75% des cellules glandulaires de l'antéhypophyse sont inactives et donc incapables de produire ou de sécréter leurs hormones respectives. (55) Les troubles endocriniens qui en résultent peuvent être directement liés à la carence en hormones hypophysaires, mais sont surtout le reflet d'un déficit hormonal secondaire à l'absence de sécrétion d'une ou plusieurs glandes cibles. Ils dépendent entre autres de la vitesse d'installation du processus lésionnel, du type de cellules atteintes, et de l'âge du patient. On distinguera donc des signes cliniques se traduisant par un panhypopituitarisme plus ou moins complet, en lien avec une insuffisance somatotrope, corticotrope, thyroïdienne, gonadotrope et lactotrope.

❖ Déficit somatotrope / Retard de croissance

La croissance est un processus biologique associant différents paramètres comme l'augmentation des dimensions, du poids ou du volume corporel. Elle représente un marqueur essentiel de l'état de santé d'un enfant. Sa surveillance est donc primordiale.

Il existe quatre grandes phases de croissance :

- La phase de croissance foetale qui est très rapide : environ 50 cm en neuf mois. Elle dépend de facteurs nutritionnels (via le placenta), et de facteurs hormonaux (insuline et IGF-2). Elle dépend peu de l'hormone de croissance et des hormones thyroïdiennes.
- La phase de croissance du nourrisson (ou phase postnatale), elle correspond aux quatre premières années de vie. Il s'agit d'une phase de croissance rapide mais qui décroît rapidement dès la première année. Cette phase est sous la dépendance de facteurs génétiques, de la nutrition, des hormones thyroïdiennes et de l'hormone de croissance.
- La phase de croissance dans l'enfance (de quatre ans à la puberté) est une phase de croissance plutôt lente mais régulière qui décroît progressivement à la puberté. Cette phase dépend principalement de la génétique, des hormones thyroïdiennes et de l'hormone de croissance.
- Enfin la période pubertaire, phase de croissance très rapide et variable selon les individus et en fonction du sexe : en premier, on observe une croissance des extrémités (mains et pieds) puis les membres et enfin le rachis. Durant cette phase, les stéroïdes sexuels et l'hormone de croissance interviennent principalement.
 - Chez la fille, la croissance s'accélère généralement juste avant le développement mammaire. Les règles surviennent en moyenne deux ans après le début de la puberté. La croissance s'achève ensuite dix-huit à vingt-quatre mois plus tard.
 - Chez les garçons, la vitesse de croissance est d'avantage marquée. Bien qu'on observe un ralentissement pré pubertaire, celui-ci est ensuite compensé par une accélération staturale à la puberté (marquée par une augmentation du volume testiculaire). La taille adulte définitive est généralement atteinte cinq années après le début de la puberté.

Evaluation pratique de la croissance

- Les courbes de croissance représentent un outil primordial pour évaluer la dynamique de la croissance. Elles s'appuient sur trois paramètres : la mesure de la taille, du poids et du périmètre crânien. La croissance d'un enfant est considérée comme « normale » si ces trois marqueurs évoluent de manière parallèle aux courbes de références.

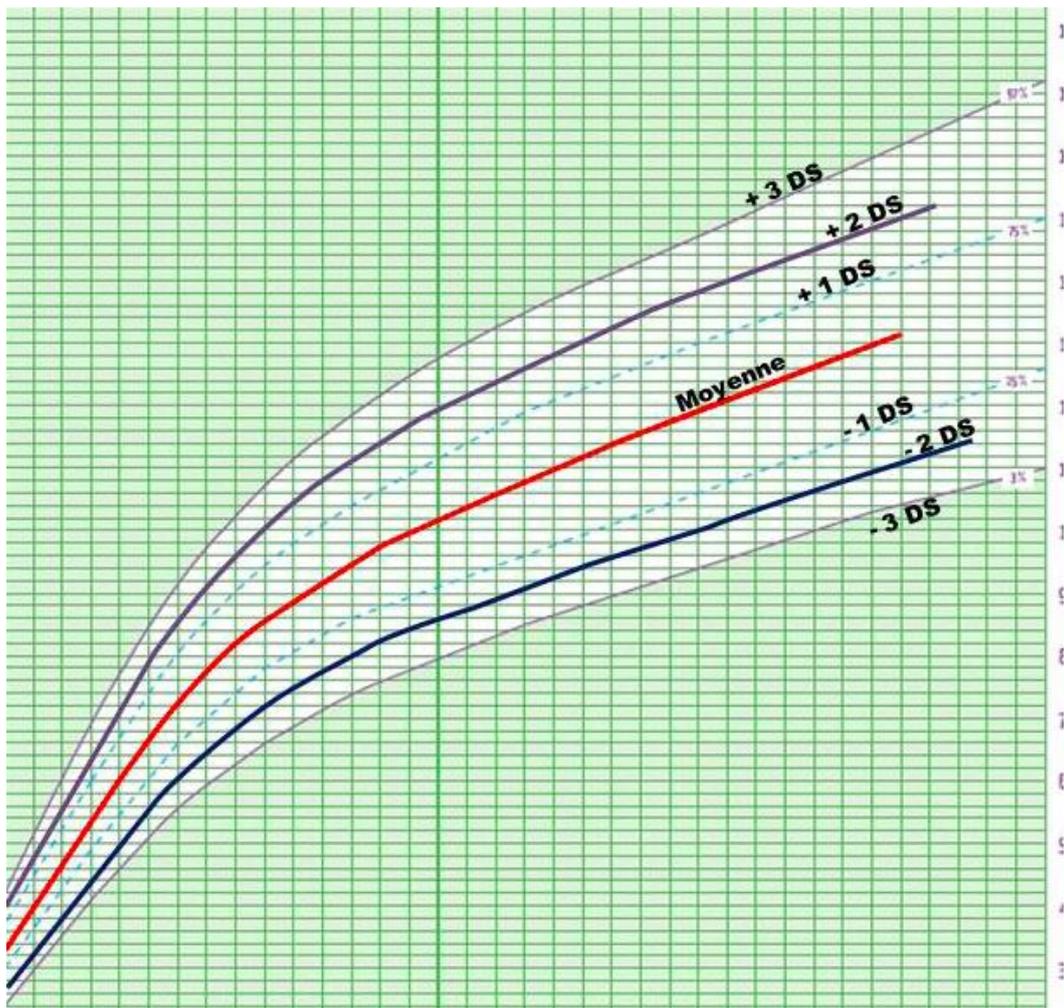
La taille dans une population se distribue selon une courbe de Gauss, symétriquement de part et d'autre de la moyenne, permettant de calculer des écarts types ou déviation standard (DS) (voir *figure 8*). En effet, la courbe de croissance d'un enfant peut s'établir soit au niveau de la ligne « moyenne » théorique de croissance, soit en dessous (-1 DS à -3 DS) ou au-dessus (+1 DS à +3 DS) : on définit ainsi « couloir » l'espace situé entre chaque déviation standard. Ainsi, à un âge donné, 68% des enfants ont une taille située entre les deux lignes en pointillées, c'est à dire entre -1 DS et + 1 DS, 95% ont une taille comprise entre -2 DS et + 2DS.

Ces courbes ont été mises à jour en 2018 grâce au recueil et à l'analyse d'environ cinq millions de mesures au total, regroupant poids, taille et périmètre crânien chez 261 000 enfants âgés de zéro à dix-huit ans. (56)

Un trouble de la croissance peut être évoqué si la taille de l'enfant est inférieure à la limite basse de la courbe de référence. Celui-ci peut toutefois s'avérer ponctuel si on observe un rattrapage de la croissance dans les mois qui suivent. Les courbes de croissance mettent également en évidence certains troubles de la croissance qui se manifestent par un ralentissement ou une stagnation de la croissance. Un retard statural est considéré comme « sévère » lorsque la taille est inférieure ou égale à 3 DS.

Un suivi régulier est donc primordial pour veiller à ce que la croissance reste dans le couloir de la courbe de référence. Il consiste à peser et à mesurer l'enfant tous les 3 mois jusqu'à l'âge de un an puis tous les six mois jusqu'à ses quatre ans puis chaque année. La taille adulte est considérée comme « normale » lorsqu'elle correspond à celle atteinte par 95% de la population c'est à dire entre 162 et 190 cm pour un homme, 152 et 177 cm pour une femme.

Figure 8 : Illustration d'une courbe de croissance. (57)



- L'âge osseux sert à déterminer le stade de maturation osseuse et de le mettre en rapport avec l'âge de l'enfant. Il existe différentes méthodes pour le déterminer, mais la plus couramment utilisée repose sur une radiographie de la main et du poignet gauche de face que l'on compare aux radiographies de référence de l'atlas de Greulich et Pyle pour trouver l'âge osseux de l'enfant. (58) L'atlas est constitué d'une succession de radiographies pour le garçon et la fille de zéro à dix-huit ans. L'âge osseux est estimé par le degré de maturation des points épiphysaires des phalanges, des métacarpes et des os du carpe. La limite de cette méthode analogique est pour certains cas, la difficulté voire l'impossibilité de trouver un cliché de référence correspondant exactement à celui du patient étudié.

Chez un patient où l'on suspecte un déficit somatotrope, un âge osseux inférieur à l'âge civil ou à l'âge statural, présente un meilleur pronostic avec une meilleure chance de rattrapage puisqu'un potentiel de croissance est conservé.

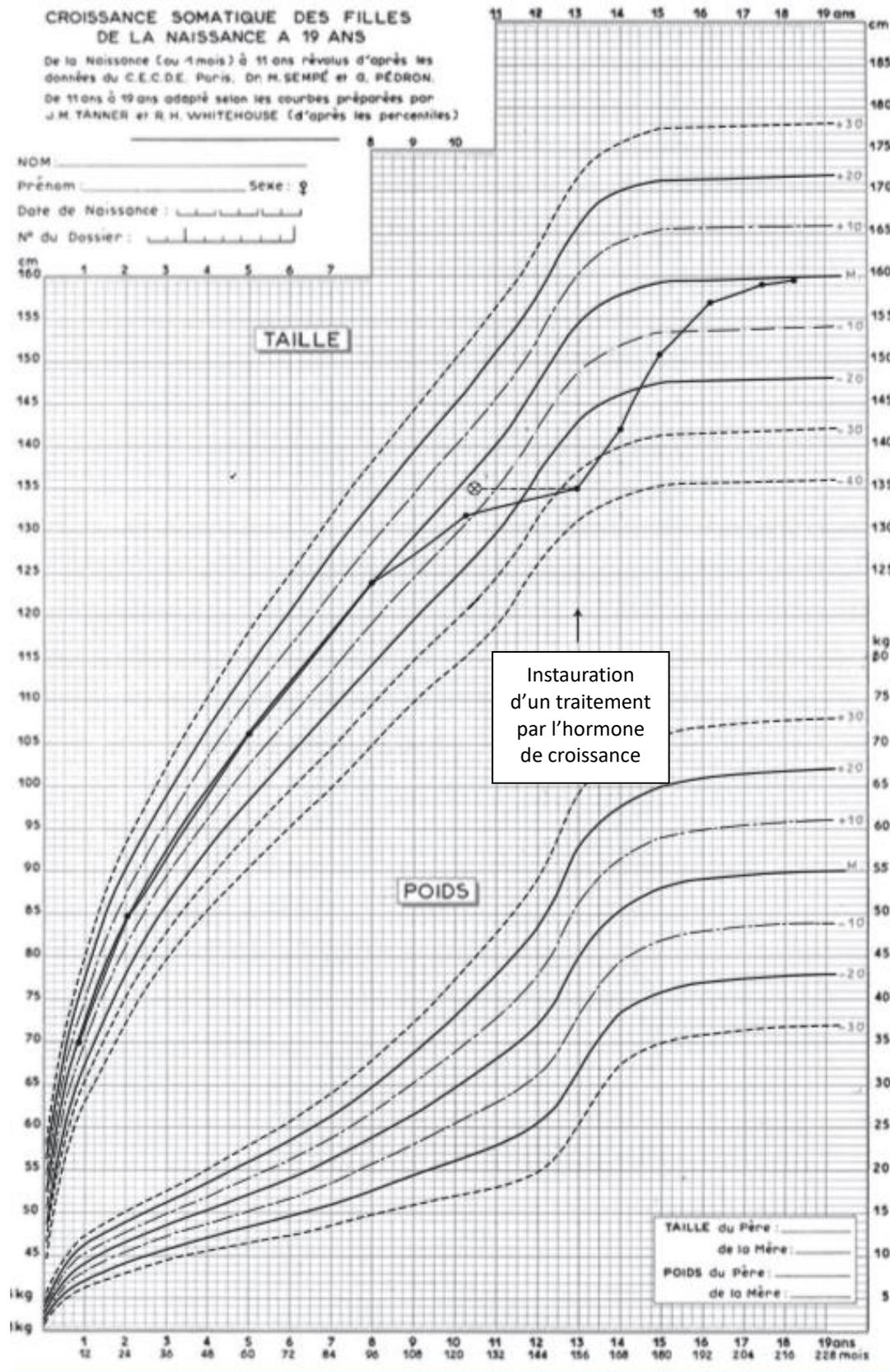
La croissance est terminée lorsque l'ensemble des cartilages de conjugaison a été remplacé par du tissu osseux. Cela correspond à quinze ans d'âge osseux chez une fille et seize ans chez les garçons.

La présentation clinique du déficit somatotrope varie en fonction de l'âge au diagnostic. (59)

- En période néonatale, des hypoglycémies récidivantes avec sueurs et ictère néonatal persistant peuvent être la cause d'un déficit somatotrope.
- Chez l'enfant, le déficit va se traduire par une cassure de la courbe de croissance dès l'âge de quatre ans. En effet c'est à ce moment que la sécrétion d'hormone de croissance influence fortement la croissance. Elle est marquée par un retentissement statural et parfois pondéral. En présence d'un déficit sévère, on peut observer fréquemment un front bombé, un faciès poupin avec ensellure nasale large. A cela, des signes fonctionnels comme des sensations d'hypoglycémie ou d'asthénie marquées peuvent être retrouvés.
- Chez l'adulte, les signes ne sont pas spécifiques. L'insuffisance somatotrope participerait à l'asthénie physique et psychique. Une modification de la composition corporelle marquée par une augmentation de l'adiposité, une réduction de la masse musculaire et de la densité minérale osseuse. Outre cette faiblesse musculaire, on peut aussi retrouver des épisodes hypoglycémiques.

Dans le cadre d'un craniopharyngiome (voir *figure 9*), un retard de croissance est observé chez un enfant sur trois. (60) Il est principalement lié à un déficit somatotrope (déficit en GH). Ce type d'insuffisance somatotrope acquise est mis en évidence devant une cassure souvent brutale de la courbe de croissance. L'âge osseux est retardé par rapport à l'âge chronologique.

Figure 9 : Courbe de croissance d'un enfant présentant une insuffisance somatotrope acquise en relation avec un craniopharyngiome. (3)



❖ **Déficit gonadotrope**

Le retard pubertaire est la conséquence d'un déficit gonadotrope, son retentissement est essentiellement marqué en période de puberté ou à l'âge adulte.

- Chez l'enfant, la symptomatologie est non informative avant la puberté. Le diagnostic du déficit gonadotrope peut être affirmé si l'âge osseux est supérieur à onze ans chez la fille et treize ans chez le garçon. Auquel est associé à un déficit se manifestant par une aménorrhée chez la fille et une absence de développement des caractères sexuels secondaires dans les deux sexes. Les hormones sexuelles amplifient la fréquence et l'amplitude des sécrétions de l'hormone de croissance. Ainsi un déficit en hormone de croissance aboutissant à un retard de croissance peut être associé. D'autres signes d'alerte, comme la présence d'un micropénis ou de cryptorchidie peuvent toutefois être visibles dès la naissance.
- Chez l'adulte, le déficit gonadotrope se traduit par une diminution de la libido, avec une asthénie et une diminution de la masse musculaire, d'un accroissement de l'adiposité, ainsi qu'un déficit érectile chez l'homme et une aménorrhée chez la femme. A cela s'associe une infertilité d'origine centrale.

Ce type de déficit est fréquent chez 50 à 80% des enfants atteints d'un craniopharyngiome.

Les autres déficits corticotrope et thyroïdienne sont peu fréquents dans le tableau clinique initial. (48)

❖ **Déficit corticotrope (déficit en ACTH) / insuffisance surrénalienne secondaire**

En période néonatale, le diagnostic peut être évoqué face à des hypoglycémies sévères et répétées avec un retentissement fonctionnel majeur. On peut aussi parfois observer un ictère néonatal. Une hypotension artérielle sévère avec syndrome de perte de sel peut également être associée.

Chez l'enfant et chez l'adulte, les manifestations cliniques sont principalement liées à un déficit en cortisol. On peut observer une asthénie physique et psychique, associée à une hypotension artérielle, une hypoglycémie, des douleurs abdominales avec déshydratation et tachycardie en cas de décompensation aiguë.

❖ Déficit thyroïdienne

La symptomatologie clinique est exclusivement liée au déficit en thyroxine.

En période néonatale, le tableau clinique est comparable à celui de l'hypothyroïdie congénitale : une petite taille, présence d'œdème généralisé, altérations des capacités mentales. Plus tard, on note l'association de différents symptômes incluant, frilosité, une asthénie, une constipation associée à une prise de poids. Chez l'enfant, l'âge osseux est très retardé car les hormones thyroïdiennes participent à la maturation osseuse. La peau est sèche, et on observe une dépilation plus ou moins importante des aisselles, du pubis et des sourcils. Chez l'adulte, si le déficit est prolongé, on peut voir apparaître des troubles cognitifs voire une pseudo démence. (48)

❖ Syndrome polyuropolydipsique

Le syndrome polyuropolydipsique se manifeste par une augmentation de la production d'urine avec un débit urinaire supérieur à 3 l/j, accompagnée d'une soif excessive, le malade a toujours soif, de manière impérieuse, permanente et insatiable. Les volumes des urines et des boissons peuvent atteindre jusqu'à 20 l/j et donc gêner le patient au quotidien ou durant son sommeil. (61) Les urines sont pâles, semblables à de l'eau peu concentrée, et ne contiennent aucun élément pathologique. A part cela, l'état général du patient est assez bon, cependant s'il est hyper hydraté, il peut ressentir des maux de tête ou des nausées. (62)

Ce syndrome est témoin d'un diabète insipide. De manière générale ce terme désigne les polyuries aqueuses, c'est-à-dire toutes les polyuries à urines diluées (donc insipides). Dans le cas d'un craniopharyngiome, il s'agit d'une polyurie aqueuse primitive en rapport avec une insuffisance de sécrétion de l'ADH (diabète insipide neurogénique couramment appelé diabète insipide central). Le déficit en ADH provoque l'impossibilité pour le rein de réabsorber normalement l'eau qu'il filtre.

La symptomatologie semble évidente, toutefois, elle peut, chez l'enfant être méconnue lorsque les manifestations se résument à une énurésie nocturne ou des levers nocturnes. Au moment du diagnostic, ce syndrome est déjà présent dans 18 % des cas.

4.2 Diagnostic biologique (63)

Un bilan hypophysaire fonctionnel permet de confirmer le diagnostic clinique d'insuffisance antéhypophysaire partielle ou latente. Pour cela, on réalise des tests dynamiques utilisant des peptides hypothalamiques. Ainsi, ces tests permettent également de localiser plus précisément le processus lésionnel au niveau hypothalamique ou hypophysaire.

4.2.1 Exploration de la fonction somatotrope

L'existence d'un caractère pulsatile et principalement nocturne de la sécrétion de GH et d'une concentration très faible en dehors des pics, rendent son dosage ponctuel de base peu informatif et ne permet pas le diagnostic d'un déficit. (64) Ainsi, la fonction somatotrope est explorée à l'aide de tests à la stimulation qui renseignent sur la réserve mobilisable de GH. Pour cela de nombreux tests existent et nécessitent une méthodologie rigoureuse car il existe des discordances entre les concentrations de GH mesurées par ces différents tests. (65) D'autre part, certaines situations physiologiques comme la période pré pubertaire et l'obésité peuvent gêner l'interprétation des résultats. Il en est de même avec l'état nutritionnel, et la prise de certains médicaments. (66)

Les prélèvements sont réalisés le matin, après avoir respecté un repos de 15 à 30 minutes, l'enfant restera allongé pendant toute la durée de l'épreuve. Ces tests se dérouleront en l'absence d'épisodes infectieux intercurrents ou d'épisodes digestifs. L'enfant doit être à jeun depuis la veille au soir. La mesure de la GH s'effectue sur le sérum, les prélèvements sont réalisés sur tube sec. Pour réaliser ces tests, un cathéter veineux est mis en place une heure avant l'administration du produit nécessaire au déroulement des tests. Ce laps de temps permet d'éliminer la stimulation provoquée par le stress et aussi d'éviter la période réfractaire de 60 à 90 minutes consécutive à chaque pic de GH susceptible d'inhiber la stimulation exercée par le test. (56). Les tests de stimulation utilisés pour explorer la fonction somatotrope sont nombreux et sont souvent réalisés en milieu hospitalier. Les protocoles sont nombreux, les plus fréquemment utilisés sont détaillés ci-dessous :

❖ **Insuline Tolerance Test (ITT) ou test d'hypoglycémie provoquée** (67)

Ce test consiste à rechercher :

- Une insuffisance corticotrope : l'hypoglycémie provoquée par l'injection d'insuline stimule la production hypothalamique de CRF et donc la production d'ACTH puis la production surrénalienne de cortisol.
- Une insuffisance somatotrope, l'hypoglycémie provoquée par l'injection d'insuline stimule la production hypothalamique de GH.

Ainsi ce test permet d'analyser séparément : la glycémie, la concentration en cortisol, en ACTH et en GH.

Ce test consiste en l'injection intraveineuse d'insuline rapide (ACTRAPID[®] ou UMULINE[®]) à la dose de 0,1 UI/kg si le poids est supérieur à 15kg ou 0,075 UI/kg si le poids est inférieur ou égal à 15kg ou en cas de suspicion d'insuffisance hypophysaire multiple. Pour obtenir un résultat suffisant, la glycémie doit chuter d'au moins 50% par rapport à sa valeur basale.

L'hypoglycémie survient généralement après 15 à 30 minutes. Un prélèvement de sang à intervalle régulier est réalisé. La durée du test varie généralement entre 120 minutes et 180 minutes.

Ce test est contre-indiqué chez l'enfant de moins d'un an et doit réaliser avec prudence chez l'enfant de moins de trois ans, chez l'adulte de plus de soixante ans, en cas d'épilepsie, d'antécédents cardiovasculaires graves (accident vasculaire cérébral, insuffisance coronarienne), de grossesse.

Une surveillance étroite est nécessaire devant les signes d'hypoglycémie : faim, malaise, sueur, pâleur, tachycardie, situation de chaleur, endormissement, tremblements.

La présence d'un adulte auprès du patient (sous la supervision par un professionnel de santé) est nécessaire pendant toute la durée du test afin de rassurer l'enfant, le reconforter, le stimuler afin qu'il ne s'endorme.

Un protocole est prévu en cas de malaise hypoglycémique (injection de glucose 30%[®] et prise d'un petit déjeuner riche en sucre avec jus de fruit).

❖ Test au GH-RH-arginine

Ce teste permet d'explorer la sécrétion de GH avec une stimulation induite par une injection intra veineuse de GHRH et d'arginine. Ce test est en effet plus fiable lorsqu'il est couplé à l'administration d'arginine, un acide aminé stimulant également la production de GH de façon indirecte.

Différents prélèvements à des instants donnés sont nécessaires. La durée du test est approximativement de 2h.

Ce test est contre-indiqué chez la femme enceinte.

Les effets secondaires fréquents rapportés sont un flush et des bouffées de chaleurs, ou plus rarement une paresthésie, des nausées, des troubles du goût.

Chez les sujets « normaux » le pic sécrétoire survient dans la demie heure ou l'heure qui suit l'administration de GHRH. En cas d'atteinte hypothalamique, la réponse de la GH est lente mais conservée, alors qu'elle est absente en cas d'atteinte hypophysaire.

❖ Test au glucagon-propranolol

Ce test associe l'effet du glucagon qui agit sur les récepteurs α -adrénergiques et donc dans la sécrétion de GH-RH et un bêtabloquant (propranolol) qui exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion de la somatostatine. Cela permet ainsi d'amplifier la sécrétion en GH.

Pour réaliser ce test, on administre :

- Du glucagon (par voie intraveineuse lente) à la dose 1 mg ou 0,5 mg si enfant de moins d'un an.
- Du propranolol (par voie per os) : à la dose de 0,75 mg/kg de poids corporel sans dépasser 40 mg en tout.

Des prélèvements sanguins à intervalle régulier sont réalisés pour le dosage de GH et IGF1.

Une surveillance étroite de la tension artérielle et du pouls est nécessaire en raison du risque de bradycardie et de malaise (risques liés au bêtabloquant) ou de vomissements et d'hypoglycémie en fin d'épreuve (risques liés au glucagon).

Ce test est toutefois contre-indiqué chez les sujets asthmatiques ou souffrant d'insuffisance cardiaque.

❖ Test à la clonidine–Bétaxolol

Ce test associe l'action stimulatrice de la Clonidine sur la GH-RH à l'action inhibitrice du Bétaxolol sur la somatostatine, d'où une réponse plus forte en GH.

Ainsi le patient doit prendre par voie orale :

- Clonidine (CATAPRESSAN®) : Comprimé dosé à 0.15 mg, la posologie est à adapter selon le poids du patient, soit 1/4 de comprimé pour 10-15kg, 1/2 comprimé pour 15-25kg, 3/4 de comprimé pour 25-35kg, 1 comprimé si >35kg
- Bétaxolol (KERLONE® 20mg) : 0,25mg/kg en une prise

Il est nécessaire de prévoir une surveillance médicale stricte en raison du risque d'hypotension en contrôlant le pouls et la tension artérielle.

Ce test est contre-indiqué chez les asthmatiques et les enfants ayant des antécédents de cardiopathie.

❖ Test à l'ornithine

L'ornithine est également un acide aminé qui stimule la production de GH. Ce test se déroule dans les mêmes conditions que le test au GHRH-arginine. Le patient est à jeun depuis douze heures et allongé depuis trente minutes.

Interprétations des résultats :

Le diagnostic de confirmation du déficit somatotrope nécessite la mise en évidence d'une absence de stimulation de l'axe somatotrope lors des tests dynamiques (déterminée par la valeur absolue du pic de GH sous stimulation). Pour démontrer le déficit, deux tests différents doivent être réalisés à quelques jours d'intervalle : au moins un test réalisé par voie parentérale et un second avec deux stimuli couplés. (68)

Chacun des tests utilisés doit tenir compte de la sensibilité, la spécificité et le mécanisme d'action. Cependant, le test d'hypoglycémie insulinique est en effet le test dont la sensibilité (100%), la spécificité (97%), la valeur prédictive positive (99%) et la valeur prédictive négative (100%) sont les meilleures. (69)

Par conséquent, après réalisation de deux tests, si : (70)

- Un seul test a entraîné un pic de GH supérieur ou égal à 20 mUI/L : on peut exclure le diagnostic de déficit en hormone de croissance.
- Les deux réponses sont inférieures à 10 mUI/L (3,3 ng/mL) : on peut conclure la présence d'un déficit complet en GH.
- Les deux réponses sont situées entre 10 et 20 mUI/L (entre 3,3 et 6,7 ng/mL) : il s'agit de déficit partiel en GH.
- Les deux réponses sont dissociées : il est important de recommencer le test déficient ; si la réponse en GH reste basse ou nulle, il s'agit d'un mauvais répondeur pharmacologique, il est alors nécessaire de poursuivre les explorations.

L'évaluation de la fonction somatotrope peut également se faire de façon indirecte par le dosage des protéines IGF-1 et IGF-BP3. Ces dosages viennent en complément des tests dynamiques. Les taux mesurés sont à interpréter en fonction de l'âge, du stade pubertaire et de l'état nutritionnel. (70)

Tableau II : Valeurs normales en IGF-1 et IGF-BP-3 en fonction de l'âge.

	IGF-1 ng/mL	IGFBP-3 µg/mL
Filles, garçons : < 2 ans	80 ± 20 ^a	1,29 (0,66-2,51) ^b
Filles, garçons : 2-5 ans	160 ± 50	1,70 (0,84-3,77)
Filles, garçons : P1 ^c > 5 ans	210 ± 65	2,20 (1,16-3,99)
Filles P2	360 ± 65	3,01 (1,53-5,46)
Filles P3-P4	425 ± 90	3,13 (1,73-6,08)
Garçons P2	330 ± 50	3,01 (1,53-5,46)
Garçons P3-P4	600 ± 130	3,13 (1,73-6,08)
Filles, garçons : P5 < 20 ans	405 ± 70	3,40 (1,70-6,04)
Adultes 20-50 ans	275 ± 50	4,20 (2,70-5,60)

^a DS.

^b Écart maximum.

^c Stade pubertaire.

4.2.2 Exploration du déficit gonadotrope

L'insuffisance gonadotrope est à l'origine d'un dysfonctionnement des interactions hormonales entre le système hypothalamo-hypophysaire et les gonades (ovaires ou testicules). Le diagnostic repose sur le dosage des gonadotrophines LH et FSH. Les concentrations sont alors normales ou basses. Un test de stimulation par la GnRH ou LHRH peut être réalisé.

❖ Test à la LHRH ou GnRH

Pour rappel, la gonadolibérine GnRH est une hormone hypothalamique sécrétée de manière pulsatile, qui stimule de façon physiologique la production des gonadotrophines hypophysaire FSH et LH. Ce test consiste à stimuler l'hypophyse par la gonadolibérine (GnRH ou LHRH). Il permet d'apprécier la réserve hypophysaire en FSH, LH et en sous-unité alpha des gonadotrophines. Ce test peut être utile pour déterminer la profondeur d'un déficit gonadotrope.

Chez la femme, comme les taux de base de FSH et de LH varient selon la période du cycle menstruel, il est important que ce test soit réalisé durant les premiers jours du cycle, en phase folliculaire (entre J3 et J6). (63)

En cas de traitement estroprogestif ou macroprogestatif, celui-ci devra être arrêté au minimum un mois avant la réalisation du test.

Un prélèvement doit être effectué 15 minutes avant et juste avant l'administration de GnRH synthétique. Différents dosages seront ensuite réalisés durant deux heures suivant l'administration du produit. Un pic de sécrétion de FSH se produit entre 30 et 60 minutes après l'administration de GnRH contre 30 minutes pour la LH. (71). Ce test permet théoriquement de préciser le caractère primitif hypothalamique ou hypophysaire de l'insuffisance gonadotrope. Les réponses sont cependant très variables d'un individu à un autre. L'interprétation des résultats dépend également de l'âge du patient. Chez l'enfant prépubère la réponse des gonadotrophines est plus faible que chez l'adulte.

Une réponse ample et retardée de la LH oriente vers une atteinte hypothalamique alors que l'absence de toute stimulation suggère l'existence d'une atteinte hypophysaire. Chez l'enfant avec un retard pubertaire, ce test de stimulation par GnRH confirme le diagnostic en l'absence de stimulation des gonadotrophines mais ne permet pas de le différencier d'un déficit gonadotrope.

4.2.3 Exploration du déficit corticotrope

Il est important de différencier l'insuffisance surrénale liée à une pathologie des glandes surrénales elles même (insuffisance surrénale primaire) de l'insuffisance corticotrope liée à un manque de production d'ACTH (témoin d'une atteinte hypophysaire ou hypothalamique).

L'exploration de l'axe corticotrope repose sur le dosage de l'ACTH couplé à celui du cortisol. Les tests de références pour la mise en évidence d'un déficit corticotrope sont l'hypoglycémie insulinique et le test à la métopirone.

❖ Simple dosage de la cortisolémie

Le prélèvement sanguin doit avoir lieu entre 8h et 9h du matin puisque c'est à ce moment que la concentration en cortisol sérique est maximale en situation physiologique.

Les seuils décrits ci-dessous représentent les valeurs de cortisol dans le sérum (prélèvement sur tube dépourvu d'anticoagulant) et sont ceux utilisés par la Société Française d'Endocrinologie (SFE).

- Si la cortisolémie à 8h est inférieure à 5 µg/dl (ou 140 nmol/l), l'insuffisance surrénalienne est certaine.
- Si la cortisolémie à 8h est supérieure à 18 µg/dl (ou 500 nmol/L), la fonction cortico surrénalienne peut être considéré comme normale.

En revanche, si la cortisolémie à 8h est comprise entre 5 et 18 µg/dl, une insuffisance surrénale modérée est possible, d'autres tests dynamiques sont nécessaires.

❖ Test d'hypoglycémie insulinique ou hypoglycémie provoquée

Après réalisation de ce test, si un pic de cortisol supérieur à 18 µg/dl (500 nmol/l) est détecté après une hypoglycémie insulinique c'est à dire l'obtention d'une glycémie inférieure à 0,40 g/l (2,2 mmol/l) on peut exclure une insuffisance corticotrope. (72)

❖ Test à la métopirone (73)

Ce test a pour objectif d'évaluer l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. La métopirone bloque la dernière étape de la synthèse du cortisol, la 11 β hydroxylation, qui transforme le 11 désoxycortisol en cortisol. Une baisse du cortisol plasmatique engendre une stimulation de la sécrétion d'ACTH (par suppression du rétrocontrôle).

Ce test est réalisé en milieu hospitalier sous surveillance médicale en raison du risque d'hématotoxicité du produit ainsi que du risque d'insuffisance surrénalienne aigue suite à l'effondrement du cortisol. Pour réaliser ce test, le patient doit être à jeun depuis 12 heures. Un prélèvement de sang doit avoir lieu avant la prise de métopirone pour doser le cortisol et l'ACTH. La durée du test s'effectue sur 24h.

Ce test est contre-indiqué en cas d'insuffisance surrénalienne primitive, de grossesse ou d'allaitement.

Une réponse normale est observée si le 11 désoxycortisol est multiplié par 10 ($> 10 \mu\text{g/dl}$ ou $> 200 \text{ nmol/l}$), que la cortisolémie s'effondre (taux $< 5 \mu\text{g/dl}$ ou $< 140 \text{ nmol/l}$) et que l'ACTH augmente (taux $> 175 \text{ pg/ml}$).

En revanche, la réponse est anormale :

- Si la réponse est positive et explosive : le 11 désoxycortisol et l'ACTH sont beaucoup plus élevés que dans une réponse normale. Cette réponse s'observe dans la maladie de Cushing en cas de tumeur à CRH.
- Si la réponse est négative : il n'y a pas d'élévation de 11 désoxycortisol et de l'ACTH. Cette réponse élimine une maladie de Cushing et est en faveur d'une insuffisance corticotrope.

Toutefois ces deux tests possèdent des inconvénients dont un risque mauvaise tolérance chez les patients, de ce fait d'autres tests plus simples sont parfois utilisés.

❖ **Test au synacthène** (74)

Ce test permet de vérifier le fonctionnement des glandes surrénaliennes. Le patient est à jeun, en position allongée.

Un prélèvement sanguin est réalisé, avant le test (à 8h) pour déterminer le niveau de base de cortisol puis on réalise une injection d'ACTH synthétique (synacthène) afin de stimuler les glandes surrénales à produire du cortisol.

On considère que l'insuffisance surrénalienne est exclue si le taux de cortisol dans l'heure suivant l'injection d'ACTH dépasse 210 ng/mL ou 600 nmol/L, ou 21 mg/100 ml.

A l'inverse, si le taux n'a pas doublé l'insuffisance surrénalienne est confirmée.

Toutefois, il arrive qu'en cas d'insuffisance surrénalienne secondaire ou corticotrope, le test au synacthène s'avère faussement normal. Un test à la métopirone ou un test d'hypoglycémie provoquée peut être réalisé afin de confirmer le diagnostic.

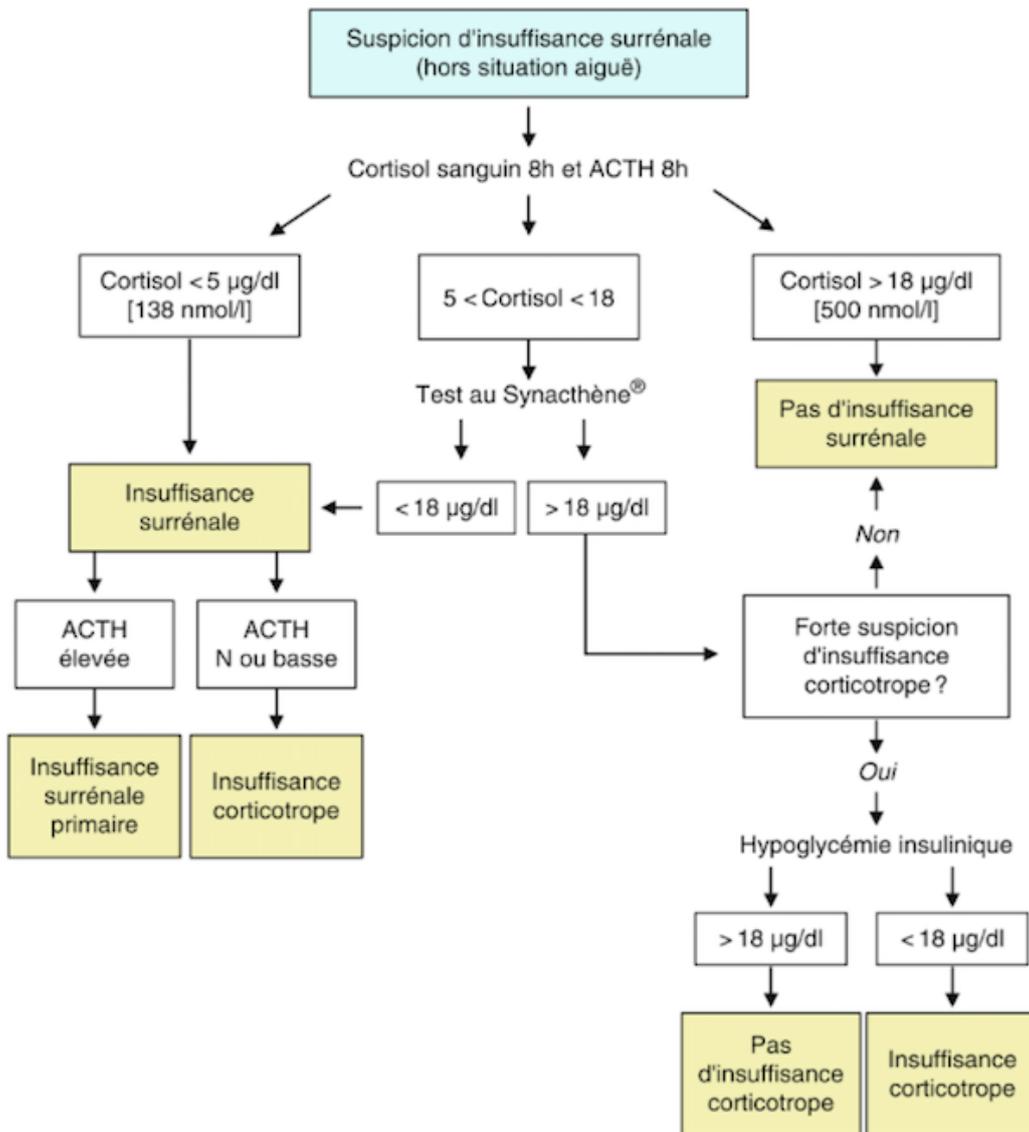
❖ **Test à la corticolibérine (CRH)**

Il s'agit d'un test simple, sa réalisation ne nécessite pas d'hospitalisation. L'administration de CRH par voie intraveineuse permet de stimuler le tissu hypophysaire et ainsi d'augmenter les taux d'ACTH et de cortisol. L'absence de réponse révèle un déficit hypophysaire alors qu'une réponse ample et prolongée témoigne d'une atteinte hypothalamique.

Interprétation des résultats :

Si l'insuffisance surrénale est établie, le taux d'ACTH est un excellent moyen de différencier une insuffisance surrénale primaire (ACTH élevée) d'une insuffisance corticotrope (ACTH normale ou basse).

Figure 10 : Algorithme d'exploration de la fonction hypothalamo-hypophyséo-surrénalien en dehors des situations aiguës.



4.2.4 Exploration du déficit thyroïdienne

L'insuffisance thyroïdienne se définit par une sécrétion insuffisante d'hormones thyroïdiennes secondaire à l'absence de sécrétion de TSH par l'antéhypophyse.

Le diagnostic d'une hypothyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire repose sur un dosage couplé de la T4 libre et de la TSH. Il s'agit d'un test simple : prélèvement de préférence le matin de sang veineux.

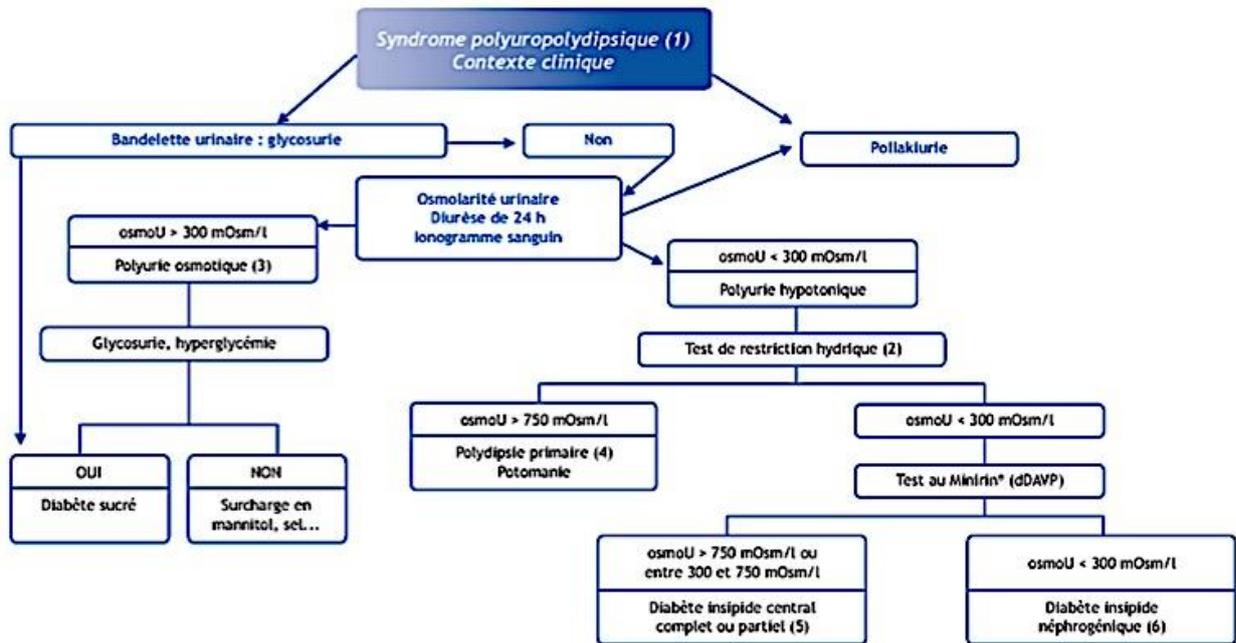
Dans ce cas, on observe une diminution de la concentration plasmatique de T4 libre, sans élévation de celle de TSH. Il arrive que la TSH soit :

- Basse ou normale, dans ce contexte un taux bas de T4 libre est inadapté cela témoigne d'une insuffisance hypothalamo-hypophysaire.
- Légèrement élevée : dans ce dernier cas, la TSH est biologiquement inactive, mais dosable. Elle contraste alors avec une T4 franchement basse. Les résultats sont en faveur d'une atteinte hypothalamique.

4.2.5 Diagnostic du diabète insipide central

En présence d'un syndrome polyuropolydipsique, la première étape du diagnostic consiste à réaliser une bandelette urinaire pour détecter une glycosurie à l'origine d'un diabète sucré. En cas de test négatif, il est nécessaire de mesurer l'osmolarité sanguine et urinaire. Une osmolarité urinaire < 300 mOsm/l témoigne d'une polyurie hypotonique. Un test de restriction hydrique doit alors être réalisé pour établir si la polyurie est primitive ou secondaire à une polydipsie. (75)

Figure 11 : Démarche diagnostique devant un syndrome polyuropolydipsique.



❖ Test de restriction hydrique

Pour réaliser ce test, le patient doit être à jeun à son arrivée à l'hôpital (7h30) et les dernières boissons consommées au plus tard à minuit. Une restriction hydrique jusqu'à 16h doit être respectée. Différents prélèvements sanguins et urinaires seront réalisés pendant l'épreuve, les urines seront conservées. Une surveillance étroite du pouls, du poids et de la tension artérielle est nécessaire. Les données cliniques et les résultats biologiques sont répertoriés dans un tableau (voir ci-dessous). Si le volume de la diurèse dépasse les 30 ml/h, la densité urinaire < 1015, l'épreuve est anormale. La restriction hydrique est poursuivie de 16h à 18h. En parallèle, l'épreuve au MINIRIN® est réalisée. Il s'agit d'injecter un analogue de l'ADH, une ampoule de 1 ml de MINIRIN® (desmopressine) en IM (intra musculaire) dosée à 4 µg si le poids est supérieur à 50 kg ou dosée à 2 µg si le poids est compris entre 30 et 50 kg. Là encore, une analyse sanguine et urinaire est réalisée.

Tableau III : Données à recueillir lors d'un test de restriction hydrique.

Temps	Pouls	TA	Poids	Diurèse (mL)	Densité Ur (bandelette)	Iono urinaire	Prise de sang	Dosages Divers
8h – T0						Na, K, Urée, Creat pH urinaire Osmolarité	1 vert gélosé (iono) 1 violet (Ht) 2 violets +4°C * (ADH)	
9h – T+1						Osmolarité		
10h – T+2						Osmolarité		
11h – T+3						Osmolarité		
12h – T+4						Osmolarité		
13h – T+5						Osmolarité		
14h – T+6						Osmolarité		
15h – T+7						Osmolarité		
16h – T+8						Na, K, Urée, Creat pH urinaire Osmolarité	1 vert gélosé (iono) 1 violet (Ht) 2 violets +4°C * (ADH)	
Après injection de desmopressine (MINIRIN®)								
17h – T+9						Osmolarité		
18h – T+10						Na, K, Urée, Creat pH urinaire Osmolarité	1 vert gélosé (iono) 1 violet (Ht)	

* Descendre rapidement les tubes de sang au laboratoire (ADH)

Ce test doit être immédiatement suspendu en cas de malaise, d'hypotension, de tachycardie, de soif extrême ou de perte de poids supérieure à 5%. Il faut alors donner à boire et une collation au patient.

Les données recueillies (diurèse, osmolarité plasmatique et urinaire) permettent d'établir un diagnostic, comme le montre le tableau ci-dessous :

Tableau IV : Diagnostic différentiel permettant de distinguer un diabète insipide central d'un diabète insipide néphrogénique ou d'une polydipsie primaire.

	Polydipsie primaire	DIC	DIN
Diurèse	Diminuée	Polyurie persistante	Polyurie persistante
OsmoP (mOsmo/l)	290 à 295	> 295	> 295
OsmoU (mOsmo/l)	> 750	< 300	< 300
OsmoU après Minirin®	Entre 300 et 750	> 750	< 300

Ainsi, si l'osmolarité urinaire se normalise (> 750 mOsm/l), il s'agit d'une polydipsie primaire. Une polyurie primaire est liée à un apport liquidien excessif responsable d'une polyurie. Dans ce contexte, il s'agit généralement d'une potomanie. Elle survient généralement de manière progressive chez des enfants chez qui la sensation de soif est perturbée en raison de troubles psychologiques. Dans ce contexte, lors d'un test de restriction hydrique la diurèse diminue avec une concentration progressive des urines, sans perturbation de la natrémie et avec une bonne tolérance clinique.

Si l'osmolarité urinaire reste inférieure à 300 mOsm/l, il s'agit d'un diabète insipide. Dans ce cas, on réalise une injection de MINIRIN® pour différencier le diabète insipide central marqué par une augmentation de l'osmolarité urinaire du diabète insipide néphrogénique où l'on n'observe pas d'augmentation de l'osmolarité urinaire.

En effet, le diabète insipide central est provoqué par une carence en ADH alors que le diabète insipide néphrogénique est provoqué par une résistance du rein à l'ADH.

Cependant, l'interprétation du test est souvent difficile, car on peut observer une augmentation modérée d'osmolarité urinaire (entre 300 et 750 mOsm/l) en cas de polydipsie primaire ou de diabète insipide incomplet. On pourra alors s'aider par un dosage de l'ADH plasmatique.

4.3 Diagnostic radiologique

❖ Radiographie de crâne

La radiographie du crâne est un examen qui permet de diagnostiquer un grand nombre de pathologies localisées initialement ou qui possèdent des répercussions au niveau de la tête. Cependant, compte tenu de sa faible sensibilité pour l'étude du contenu intra crânien, elle présente aujourd'hui un intérêt limité, leur indication est restreinte (76) (77). Elle peut toutefois révéler des signes indirects de tumeur sellaire et suprasellaire (augmentation du volume, érosion du bord supérieur du dos de la selle turcique), des signes en faveur d'un craniopharyngiome (présence de calcifications en amas), des signes évocateurs d'une hypertension intracrânienne (émoussement des reliefs osseux de la base, impressions digitiformes et disjonction des sutures, amincissement de la voûte). (48)

En pratique, c'est la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique qui sont les deux examens radiologiques de choix permettant le diagnostic du craniopharyngiome.

❖ Tomodensitométrie ou scanographie

Il s'agit d'une technique d'imagerie médicale utilisant les rayons X. Un faisceau de rayons X émis par une source rotative traverse l'organe à explorer. Selon la densité des tissus traversés, les rayons seront plus ou moins absorbés. L'acquisition des données repose donc sur l'utilisation d'un générateur de rayons X couplé à des détecteurs de mesure d'intensité du rayonnement sortant. Cet ensemble tourne autour du patient et permet ainsi de réaliser de nombreuses mesures. Les données recueillies sont ensuite traitées par ordinateur qui va reconstruire des images bi ou tridimensionnelles des structures en noir et blanc en attribuant différentes nuances de gris selon les coefficients d'atténuation. Une atténuation complète du faisceau de rayons X se traduit par du blanc et l'absence par un noir absolu. (78). Pour améliorer la visibilité de certains tissus, il est parfois nécessaire d'injecter un produit de contraste qui a la propriété de fortement absorber les rayons X.

Cet examen est en principe anodin. Il existe cependant quelques contre-indications liées à l'injection de produits de contraste iodé : l'insuffisance rénale, des antécédents allergiques aux produits ou des précautions à prendre en cas de prise de certains médicaments (comme la metformine), ou de grossesse.

Dans le cadre du diagnostic de craniopharyngiome, après administration du produit de contraste, la TDM met en évidence une lésion entourée de calcifications. Il peut exister une composante kystique ou une composante charnue selon le type de craniopharyngiome. (48)

❖ **Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

L'imagerie par résonance magnétique est aujourd'hui la technique de choix pour apprécier la morphologie de l'hypophyse et poser un diagnostic. Devant la découverte d'une masse de la région sellaire, cet examen permet de préciser l'origine exacte de la tumeur, son extension et ses rapports avec les structures environnantes. (79)

Son principe est basé sur les propriétés magnétiques de la matière. Placés dans un champ magnétique élevé, les atomes s'orientent parallèlement au champ magnétique et se maintiennent ainsi dans une position d'équilibre, caractérisés par un vecteur. Ces derniers sont alors excités par une onde de radio-fréquence (RF) qui selon sa durée et son intensité est destinée à modifier leur alignement initial, basculant ainsi leur vecteur d'aimantation d'un certain angle. C'est ce qu'on appelle le phénomène de résonance. A l'arrêt de l'onde RF, le vecteur des atomes revient à sa position d'équilibre tout en émettant un signal. C'est ce qu'on appelle le phénomène de relaxation. En IRM, l'atome excité est le proton H⁺.

Les différents signaux recueillis en provenance de ces protons seront ensuite exploités informatiquement afin de reconstruire une image en coupes pouvant être orientée dans n'importe quel plan de l'espace choisi. L'intensité du signal recueilli dépend du temps de relaxation (période de retour à l'équilibre) des atomes d'hydrogène après excitation (résonance) et du nombre d'atomes d'hydrogènes présents dans le tissu. Comme pour la tomodensitométrie, l'injection d'un produit de contraste cette fois-ci à base de Gadolinium permet d'analyser le degré de vascularisation des tissus analysés.

Bien que l'IRM soit non invasive, il existe des contre-indications à la réalisation de cet examen, (80) comme le port de certains dispositifs implantables : pacemaker, défibrillateur cardiaques... Cet examen n'est pas recommandé chez la femme enceinte (en particulier les trois premiers mois de grossesse), chez les patients porteurs d'implants métalliques. Les produits de contraste à base de Gadolinium (OMNISCAN® et MAGNEVIST®) sont contre-indiqués chez les insuffisants rénaux sévères. La présence de tatouages ou de piercings expose à des risques de brûlures.

Dans le cadre d'un diagnostic en faveur d'un craniopharyngiome, l'IRM met en évidence les portions charnues et les portions kystiques caractéristiques de cette pathologie. Les calcifications étant dépourvues d'eau et donc d'atomes d'hydrogène ne sont pas détectables en IRM. (79) L'IRM seule, suffit cependant pour affirmer la présence d'une tumeur et en apprécier les rapports avec l'ensemble des structures vasculaires, nerveuses de la région suprasellaire et hypothalamique. Elle donne une vision parfaite de la tumeur dans les différents plans de l'espace.

4.4 L'annonce du diagnostic

Au moment où le diagnostic d'un craniopharyngiome ne laisse plus aucun doute, il est important que le professionnel de santé en charge de l'annoncer donne une information la plus complète possible au patient et à sa famille. Tout au long de l'entretien, il est primordial de s'assurer de leur bonne compréhension, leur donner la parole, et répondre à l'ensemble de leurs questions. Le diagnostic doit être clairement exposé, en expliquant qu'il s'agit d'une tumeur bénigne de la région hypothalamo-hypophysaire. Toutefois il convient d'avertir les patients de son caractère potentiellement invasif et du risque de récurrence ou de complications. La prise en charge du craniopharyngiome est multidisciplinaire, chacun des spécialistes interviendra auprès du patient. Une prise en charge chirurgicale sera nécessaire, sa modalité sera expliquée par le neurochirurgien lors d'une consultation. Un endocrinologue expliquera le rôle de l'hypophyse et de l'hypothalamus et des différents traitements et les surveillances qui devront être mis en place pour pallier aux déficits endocriniens. Proposer un soutien psychologique ou une prise de contact avec les différentes associations concernées (Association Craniopharyngiome, association surrénale, GRANDIR...) permet aux patients et à leur famille d'accepter le diagnostic, et leur faire comprendre qu'ils ne sont pas seuls dans cette situation.

5. Classification anatomique

Les craniopharyngiomes peuvent être classés en fonction de leur situation par rapport aux différentes structures annexes de l'hypophyse. Cette classification est particulièrement intéressante car elle permet de sélectionner la bonne approche chirurgicale pour l'exérèse de la tumeur, tout en essayant de préserver pour le mieux, les structures avoisinantes. (49)

▪ Classification par rapport à la selle turcique et au diaphragme sellaire

Selon leur localisation par rapport à la selle turcique et au diaphragme sellaire, on distingue des tumeurs intrasellaires à développement sphénoïdal, ou des tumeurs à développement intra et suprasellaires infradiaphragmatiques, transdiaphragmatiques ou supradiaphragmatiques. On retrouve également des tumeurs purement suprasellaire.

▪ Classification par rapport au chiasma optique

Le chiasma optique correspond à la partie du cerveau où les deux nerfs optiques décussent. Il existe de craniopharyngiomes pré, sous, ou rétrochiasmatique. Leur localisation conditionne les difficultés chirurgicales. Les formes rétrochiasmatiques sont situées à l'arrière du chiasma et sont donc difficiles à voir ce qui complique leur exérèse.

▪ Classification par rapport au troisième ventricule

Les craniopharyngiomes qui se développent entièrement à l'intérieur de la lumière du troisième ventricule naissent dans le *tuber cinereum*, la partie haute du tractus hypothalamo-hypophysaire. Ces tumeurs sont situées au-dessus du plancher du troisième ventricule, ce dernier est alors distendu vers le bas. Cette forme est difficilement distinguable des craniopharyngiomes primitivement situés sous le plancher du troisième ventricule.

▪ Classification par rapport à l'infundibulum et à la tige

Il existe des formes pré, latéro et rétro-infundibulaire. Dans 30% des cas la tumeur se développe dans la tige pituitaire.

Partie 3 : Prise en charge médicale

La prise en charge initiale des craniopharyngiomes dépend du tableau clinique. En effet, un traitement neurochirurgical d'urgence est recommandé en présence de signes d'hypertension intracrânienne ou d'atteinte visuelle progressive. Pendant longtemps, pour une prise en charge idéale du craniopharyngiome et de sa guérison complète, les neurochirurgiens recommandaient une exérèse totale de la tumeur. Cette approche expose néanmoins à un risque de dommages hypothalamiques irréversibles souvent incompatibles avec une qualité de vie normale. Aujourd'hui, une prise en charge optimale associe généralement la chirurgie à une radiothérapie ou à de la protonthérapie afin de permettre l'exérèse la plus complète possible de la tumeur et réduire le risque de récurrence. (81)

La stratégie de prise en charge médicale doit prendre en compte :

- Le degré d'urgence neurochirurgicale.
- L'âge de l'enfant.
- Le degré d'envahissement hypothalamique de la tumeur.

1. Classification des grades de craniopharyngiomes

Pour guider le neurochirurgien dans la technique chirurgicale à adopter, il existe une classification selon l'envahissement hypothalamique appréciée grâce à l'IRM préopératoire associée aux données cliniques du patient. (82)

Tableau V : Les différents grades de craniopharyngiome.

	Grade 0	Grade 1	Grade 2
Localisation de la tumeur	A distance de l'hypothalamus, dans la selle turcique en restant sous le diaphragme sellaire	Au contact de l'hypothalamus	Naissance dans l'hypothalamus ou l'a totalement envahi, extension dans le 3 ^{ème} ventricule
Approche chirurgicale	Voie endonasale = Voie endoscopique trans-sphénoïdale	Voie endonasale ou Voie ptériale ou Voie sous frontale	Souvent, recours à différentes voies d'abord. (Plusieurs chirurgies)

2. Chirurgie

Différentes approches chirurgicales sont décrites pour l'exérèse des craniopharyngiomes. Elles peuvent être isolées ou combinées selon le développement de la tumeur, mais également selon l'habitude ou la préférence du neurochirurgien. (83)

Dans 40% des cas, comme la tumeur est invasive au niveau d'un parenchyme et donc impossible à extraire sans séquelles majeures on privilégiera une exérèse partielle ou subtotale c'est à dire en laissant des résidus tumoraux microscopiques dans les structures envahies. (48)

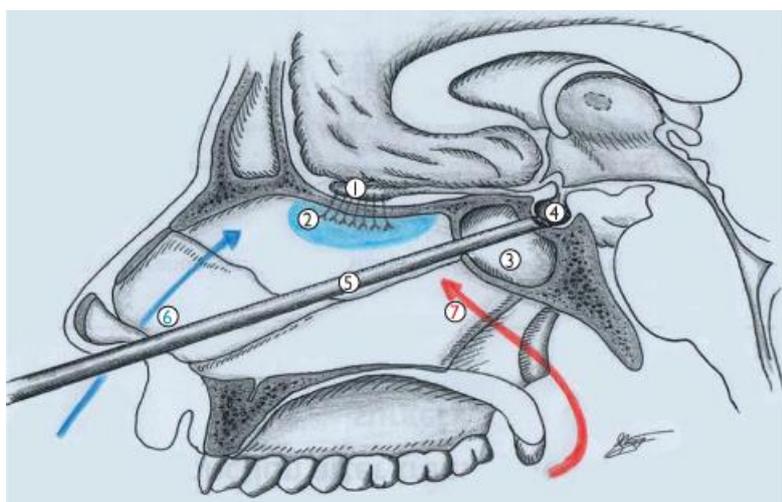
Il s'agit alors d'une chirurgie décompressive dans le but de limiter l'hypertension intracrânienne et permettre le soulagement du malade. Cette méthode consiste à ponctionner le kyste tumoral voire à le drainer grâce à la mise en place d'un cathéter intrakystique. Cette vidange permettra d'intervenir secondairement dans de meilleures conditions.

De manière générale, l'intervention permet l'exérèse totale pour 60 à 70% des patients mais entraînant toutefois le sacrifice de la tige pituitaire dans la moitié des cas.

2.1 La voie endoscopique trans-sphénoïdale

Comparée aux techniques de chirurgie classique, la chirurgie endoscopique trans-sphénoïdale est minimalement invasive. Le chirurgien passe par le sinus sphénoïdal situé derrière le nez. Cette voie trouve tout son sens pour l'exérèse des tumeurs purement intrasellaires, elle s'applique donc pour un nombre restreint de malades.

Figure 12 : Coupe sagittale à travers la cavité nasale. (84)



1. nerf olfactif
2. épithélium olfactif
3. sinus sphénoïdal
4. hypophyse
5. trajectoire de l'endoscope
6. fonction orthonasale
7. fonction rétronasale

2.2 La voie fronto ptériale

Il s'agit de la voie d'abord la plus largement utilisée pour la chirurgie des craniopharyngiomes. Elle permet d'aborder la tumeur sous différents angles en offrant une vision générale sur toute la partie antérieure de la base du cerveau. Il s'agit d'une technique chirurgicale d'avantage invasive, l'incision arciforme se fait en arrière de la ligne des cheveux. (85)

3. Réanimation et suivi post opératoire

Outre les risques non spécifiques à la chirurgie intracrânienne (anesthésie, contrôle des voies aériennes, contrôle de la fonction cardio vasculaire...), il existe aussi un risque de dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire aigu en réanimation post opératoire. (86) Cela suggère de devoir palier ou prévenir l'apparition de déficits endocriniens et les décompensations aiguës qui en découlent (comme par exemple le risque de déshydratation). Pour compenser les déficits endocriniens aigus (corticotrope principalement) et prévenir le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë, l'administration d'hydrocortisone par voie intraveineuse puis per os est systématique chez les patients opérés d'un craniopharyngiome. L'apparition d'un diabète insipide en post opératoire doit être rapidement décelé afin d'éviter les complications métaboliques. Afin de prévenir le risque de déshydratation, on administre par voie intraveineuse une solution de chlorure de sodium 9% et de soluté glucosé dont les posologies seront adaptées en fonction des pertes hydrosodées.

4. Radiothérapie

Après le recours à la chirurgie, l'évolution du devenir de la tumeur est difficilement prévisible puisqu'il n'est jamais certain que cette dernière ait été entièrement retirée. La radiothérapie trouve tout son sens en complément de la chirurgie dans les cas où l'exérèse de la tumeur est incomplète. Chez les jeunes enfants, son emploi est encore discuté puisque les rayonnements ionisants sur un cerveau en développement peuvent avoir des effets néfastes. C'est pourquoi la radiothérapie n'est pas recommandée chez les enfants de moins de quatre ans (voire même pour certains spécialistes l'âge de sept ans). Les complications sont certes rares mais elles existent. Elles se manifestent tardivement. Ainsi des cas de radionécroses ou

de tumeurs radio-induites ont été décrits ainsi que des séquelles neuropsychologiques marquées par un retard intellectuel et scolaire.

A l'heure actuelle, plusieurs méthodes de radiothérapies existent : la radiothérapie conventionnelle, la radiothérapie endocavitaire et la radiothérapie stéréotaxique. (87)

4.1 Radiothérapie conventionnelle

Depuis longtemps cette technique de radiographie a fait ses preuves dans le traitement des craniopharyngiomes. Elle consiste à exposer la tumeur ou ses résidus à des rayons X de haute intensité (rayonnements ionisants) tout en préservant les tissus alentours sains. Cela permet de détruire la tumeur ou au moins d'empêcher son développement. Il est aujourd'hui possible de contrôler précisément la dose de rayonnement à chaque séance, elle se mesure en Gray (Gy). Dans le cadre du craniopharyngiome la dose totale est comprise entre 50 et 60 Gy. Le rythme des séances est en moyenne de cinq séances hebdomadaires pendant cinq à sept semaines. (87)

4.2 Radiothérapie endocavitaire

La radiothérapie endocavitaire utilise des rayons β émis par des isotopes tels que le Rhenium¹⁸⁶, Yttrium⁹⁰ ou Phosphorus³² directement au contact des kystes. Elle a pour simple objectif leur stabilisation, ce qui est le cas dans plus de 80% des situations. Toutefois une détérioration des fonctions visuelles due à l'irradiation ionisante est possible.

4.3 Radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique n'est possible que pour des lésions inférieures à 2,5 cm et situées à distance des structures optiques. Elle utilise des rayonnements gamma (γ). Il existe aujourd'hui deux techniques :

- La radiothérapie stéréotaxique fractionnée se déroule en plusieurs séances avec des doses réduites.
- La radiothérapie par gamma Knife est une technique de haute précision permettant de délivrer à la tumeur une forte dose de d'irradiation en une fraction unique. La dose thérapeutique généralement prescrite s'étend généralement de 9 à 20 γ .

5. Protonthérapie

Il s'agit d'une des techniques de radiothérapies les plus précises. Elle a recours aux faisceaux de protons. Au départ limité dans les indications de mélanomes oculaires ou les chondrosarcomes de la base du crâne elle est de plus en plus utilisée en thérapie adjuvante à la chirurgie pour traiter les craniopharyngiomes. En France, des programmes spécifiques sont mis en place à l'Institut Curie à Orsay notamment. (88) Cette technique permet d'exposer la tumeur à des doses importantes tout en préservant les tissus sains environnants. Elle est aujourd'hui devenue un traitement de référence pour les tumeurs nécessitant des doses d'irradiations élevées pourtant situées à proximités de structures particulièrement critiques. (89)

6. Chimiothérapie

Le recours à la chimiothérapie dans le cadre du craniopharyngiome est rare. Elle peut cependant être envisagée en cas de formation de nombreux kystes. Pour cela, un agent antinéoplasique comme la bléomycine est administré directement dans les kystes. (90)

7. Evolution / pronostic

7.1 Mortalité opératoire

La prise en charge chirurgicale des craniopharyngiomes reste une intervention lourde et très délicate quelle que soit la voie d'abord utilisée. Une taille importante de la tumeur ainsi que sa proximité avec des structures essentielles compliquent son exérèse. Des données issues de la littérature révèlent un taux de mortalité relativement élevé puisqu'il serait compris entre 1 et 10%. (48)

7.2 Récidives

En cas de craniopharyngiome résiduel ou d'exérèse incomplète, on s'expose à un risque de reprise évolutive de la tumeur. Son incidence et son délai sont très variables selon les patients. A ce jour, aucun moyen ne permet de l'anticiper. Cela suggère qu'un suivi extrêmement régulier et rigoureux s'étalant dans le temps est nécessaire. Ainsi, un enfant

opéré d'un craniopharyngiome sera également suivi une fois devenu adulte. Le risque de récurrence est couplé à la qualité de l'exérèse. Les chirurgiens considèrent que même après une exérèse totale le taux de récurrence s'élève à 15%, 35% en cas d'exérèse subtotale et de 70% si l'exérèse est incomplète. La mise en place d'une thérapie adjuvante à la chirurgie (radiothérapie, protonthérapie) semble être un moyen efficace pour diminuer d'avantage le risque de récurrence et peut être permettre la guérison complète du craniopharyngiome. (48)

7.3 Complications

La qualité de vie des patients atteints de craniopharyngiomes va dépendre des séquelles endocriniennes, visuelles, neurologiques présentes après l'opération. Dans la plupart des cas il s'agit d'une insuffisance antéhypophysaire et d'un diabète insipide.

7.3.1 Séquelles endocriniennes

Il n'est pas rare que le traitement médical d'un craniopharyngiome s'accompagne d'une aggravation du déficit endocrinien du fait des rapports étroits de la tumeur avec l'axe hypothalamo-hypophysaire. Dans la moitié des cas, la tige pituitaire n'est pas envahie par la tumeur, elle peut ainsi être préservée. Une section de la tige pituitaire consécutive à l'intervention chirurgicale est responsable d'un panhypopituitarisme plus ou moins complet. Le patient développe alors une insuffisance à la fois surrénalienne, gonadotrope, thyroïdienne, somatotrope et peut aussi souffrir de diabète insipide. Cela suggère la mise en place d'un traitement hormonal substitutif.

7.3.2 Séquelles visuelles

Des troubles visuels sont généralement déjà fréquents au moment du diagnostic, avant l'intervention chirurgicale. Si l'opération a lieu précocement c'est à dire avant l'installation d'atteintes visuelles sévères, certains patients récupèrent une partie ou la totalité de leur vision suite à la décompression chirurgicale. La résolution de l'hypertension intracrânienne permet la stabilisation ou même une amélioration des troubles visuels chez 2/3 des patients. D'autres présentent une détérioration visuelle qui persiste après la résection du craniopharyngiome. En cas de récurrence une aggravation de l'atteinte ophtalmique peut survenir. Dans la littérature, les séquelles ophtalmiques sont fréquentes et représentent un handicap sévère chez 20 à 30% des patients. (91)

Une atteinte ophtalmique impacte fortement la qualité de vie des patients et peut entraver certaines activités quotidiennes comme la lecture, la conduite de véhicule, la scolarité...

7.3.3 Séquelles neuro intellectuelles

Le pronostic neuropsychologique a été évalué, des publications anciennes décrivaient les patients comme impulsifs, immatures, avec une atteinte des fonctions cognitives. L'insertion sociale et/ou professionnelle de ses patients était donc fortement compromise. Aujourd'hui, grâce au progrès de la prise en charge, on note une nette amélioration du pronostic fonctionnel : près de 90% des patients retrouvent une autonomie complète dans les actes de la vie quotidienne. L'intégration sociale et professionnelle est à terme d'environ 80% pour les adultes et 70% pour les enfants. Toutefois des troubles émotionnels, peuvent persister consécutivement à la perturbation de l'image de soi : petite taille, obésité, dépendance hormonale, troubles sexuels...). Des troubles de la mémoire et de l'attention peuvent être retrouvés chez 25% des patients.

7.4 Atteinte hypothalamique

7.4.1 L'obésité

Même si l'un des objectifs premier consiste à préserver la fonction hypothalamique, il arrive que la tumeur elle-même ou l'acte chirurgical, ou la radiothérapie atteignent l'hypothalamus. Ce dernier intervient dans le contrôle de nombreuses fonctions comportementales, la thermorégulation, le rythme circadien ou la faim. C'est pourquoi la prise de poids est très fréquente en postopératoire, elle affecte un patient sur deux et même parfois plus dans les séries pédiatriques. Il s'agit généralement d'une dizaine de kilogrammes mais peut dans certains cas être beaucoup plus importante. A cette prise de poids, s'associent des troubles majeurs de la prise alimentaire (compulsions, appétence pour les aliments sucrés, intolérance à la frustration...). Dans ces situations, un régime s'avère généralement incomplètement efficace et difficile à suivre. (48)

8. Impacts sur la qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie des patients opérés de lésion bénigne est un sujet essentiel. Une étude menée sur 121 patients opérés d'un craniopharyngiome considère que de « bons résultats » soient évalués selon huit critères : (48)

- Être encore en vie à la visite de contrôle.
- Ne pas avoir de déficit moteur majeur.
- Posséder une vision fonctionnelle.
- Obtenir un score de Katz de grade A / échelle ADL (activities of daily living) : il s'agit d'une échelle permettant d'évaluer l'autonomie du patient pour les activités de la vie quotidienne se laver, s'habiller, se transférer et se déplacer, aller à la toilette, la continence, manger).
- Obtenir un score de Karnofsky supérieur à 80% : cette échelle s'exprimant en pourcentage permet d'évaluer le degré de dépendance et d'autonomie du patient
- L'absence de retard scolaire supérieur à un an.
- L'insertion professionnelle.
- L'absence de problèmes psychologiques ou émotionnels majeurs.

Généralement, les patients opérés d'un craniopharyngiome retrouvent une qualité de vie comparable à leur état pré pathologique.

Les enfants atteints de cette pathologie peuvent ainsi suivre une scolarisation classique, qui peut toutefois être aménagée grâce à des projets d'accueil individualisé ou à un projet personnel de scolarisation. Il est important d'informer l'école (professeurs, infirmerie scolaire) des différents traitements de l'enfant. La fatigue causée par la maladie ou les traitements mais aussi les absences fréquentes (du fait des nombreux rendez-vous) peuvent nuire à l'intégration et au bien-être de l'enfant à l'école.

Des difficultés liées au déficit hormonal peuvent entraîner un véritable handicap et altérer la qualité de vie des patients notamment celles des enfants et adolescents à travers la perturbation de l'image de soi (petite taille, obésité, retard de puberté...).

Partie 4 : Le traitement hormonal substitutif

La prise en charge thérapeutique des patients opérés d'un craniopharyngiome consiste essentiellement en une correction des déficits endocriniens pré et surtout post opératoires. En effet, l'insuffisance hypophysaire, souvent complète, est caractérisée par une atteinte du fonctionnement de l'antéhypophyse et de la neurohypophyse. Cette incapacité à sécréter les hormones hypophysaires se répercute sur la production d'hormones produites par les glandes qui sont sous le contrôle de l'hypophyse. Un traitement substitutif à vie est donc indispensable aux patients panhypopituitaires.

1. Déficit en hormone de croissance

1.1 Historique

1.1.1 Hormone de croissance extractive

L'hormone de croissance est découverte par les chercheurs américains H.M. EVANS et J.A. LONG lors d'observations effectuées sur des rats. Ils démontrent ainsi l'existence d'une accélération de la croissance chez des rats après administration d'extrait d'hypophyse provenant d'autres rats. Dès les années 1960, certains enfants atteints de déficit complet en hormone de croissance (= nanisme hypophysaire) sont traités. L'hormone de croissance utilisée est obtenue à partir d'extraits d'hypophyses humaines prélevés sur des cadavres : il s'agit de l'hormone de croissance extractive. Cette dernière a largement été distribuée dans de nombreux pays comme les Etats unis, la Grande Bretagne et la France. Dans les années 1980, un scandale éclate avec l'apparition de premiers cas d'encéphalopathie de type Creutzfeldt-Jakob puis les décès de certains patients traités par les injections d'hormones de croissances produites à partir de l'hypophyse de cadavres. La protéine prion (PrPC) en est la cause. (92) Des techniques de purification des extraits (par l'urée) sont ajoutées au procédé de fabrication. En 1989, l'hormone de croissance biosynthétique ou recombinante remplace totalement l'hormone extractive, qui devient alors interdite.

1.1.2 Hormone de croissance recombinante

Cette hormone dépourvue de risque de contamination est obtenue par recombinaison génétique principalement à partir d'une souche d'Escherichia Coli modifiée par l'insertion d'un fragment d'ADN humain contenant le gène codant pour l'hormone de croissance. Il s'agit de la somatotropine.

1.2 Mécanisme d'action

La somatotropine contient la même séquence en acide aminé que l'hormone de croissance humaine hypophysaire. Elle a donc les mêmes actions et le même mode de fonctionnement que cette dernière. Son action s'exerce principalement par le biais de l'IGF-1.

1.3 Modalités de prescription et de délivrance

Les hormones de croissance sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses et sont classées sous le statut des médicaments d'exception à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle. Sa prescription est réservée à certains spécialistes (en pédiatrie ou en endocrinologie et/ ou maladies métaboliques). Son renouvellement est toutefois possible dans les périodes intermédiaires par tout médecin prescripteur. La prescription est dans tous les cas, établie sur une ordonnance de médicaments ou de produits d'exception à quatre volets. A l'officine la délivrance des traitements de l'hormone de croissance se fait sur présentation : (93)

- De l'ordonnance initiale hospitalière valide.
- Ou de l'ordonnance de renouvellement de l'ordonnance initiale à la même posologie, accompagnée de la présentation simultanée de la PIH datant de moins d'un an.

Comme pour toute ordonnance, la première délivrance doit avoir lieu dans un délai de trois mois à compter de sa date de prescription. Le traitement sera délivré pour une durée de quatre semaines, soit un mois.

Le pharmacien reporte les mentions obligatoires suivantes sur l'ordonnance : le timbre de l'officine apposé sur les quatre volets, le numéro d'inscription à l'ordonnancier, le nom de la spécialité délivrée ainsi que la quantité. Le pharmacien conserve le 4^{ème} volet de l'ordonnance pour une durée recommandée de trois ans.

1.4 Médicaments commercialisés

Il existe à ce jour, sur le marché sept spécialités pharmaceutiques, toutes à base de somatropine recombinante : (94)

- GENOTONORM[®], laboratoire Pfizer
- NORDITROPINE[®], laboratoire Novo Nordisk
- NUTROPINAQ[®], laboratoire Ipsen Pharma
- OMNITROPE[®], laboratoire Sandoz
- SAIZEN[®], laboratoire Merck Serono
- UMATROPE[®], laboratoire Lilly France
- ZOMACTON[®], laboratoire Ferring

Toutes ces spécialités se présentent sous forme de solution injectable ou de poudre et solvant pour solution injectable.

1.5 Posologie

La posologie est adaptée individuellement pour chaque patient. Elle tient compte des résultats cliniques et biologiques. Pour les patients atteints de craniopharyngiome, la posologie moyenne est de 0,025 à 0,0035 mg/kg/jour chez l'enfant et de 0,15 à 0,3mg par jour chez l'adulte. La dose maximale journalière ne doit pas dépasser 1mg par jour. Les injections sont réalisées six jours sur sept ou sept jours sur sept par le patient lui-même ou un proche si ce dernier est trop jeune. L'injection doit être réalisée le soir, avant le coucher afin de se rapprocher au maximum de la sécrétion physiologique, principalement nocturne. On recherchera toujours la dose minimale efficace. (94)

1.6 Mode d'administration

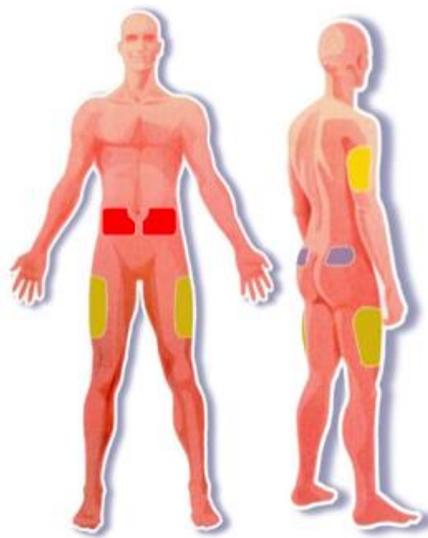
L'instauration d'un traitement par l'hormone de croissance nécessite la formation des jeunes patients et/ou de leur famille aux gestes techniques permettant l'utilisation du stylo et l'injection. Généralement c'est une infirmière du service à l'origine de l'initiation du traitement qui forme le patient à l'hôpital ou bien c'est une infirmière libérale qui se rend directement au domicile du patient pour réaliser elle-même l'injection et le former en même temps. L'apprentissage se fait idéalement sur un coussin en mousse pour simuler l'injection.

Ce temps d'éducation permet l'appropriation par les patients et leurs parents des gestes permettant l'auto injection de la spécialité prescrite.

L'administration de somatropine doit se faire par voie sous cutanée. Il est nécessaire de varier les sites d'injection pour éviter le risque d'apparition de lipodystrophie (désorganisation de la masse graisseuse) : (95)

- Abdomen, excepté le nombril.
- Cuisses en position allongée ou assise avec les pieds à plat sur le sol.
- Haut du bras (biceps).
- Haut des fesses en position couchée sur une surface plane.

Figure 13 : Les différents sites d'injection de l'hormone de croissance recombinante.



Avant de débiter l'injection, il est indispensable de se laver les mains avant toute manipulation et de désinfecter le site d'injection avec un antiseptique (non alcoolisé). Les aiguilles utilisées pour le stylo doivent être changées à chaque injection.

Pour limiter la douleur au moment de l'injection, il est recommandé de sortir le stylo injecteur ou le flacon et la cartouche 15 à 30 minutes avant l'administration. Ces derniers devront être manipulés avec précaution afin de ne pas dénaturer la substance active.

Il est aussi nécessaire de vérifier la limpidité de la solution et l'absence de particules en suspension. Si ce n'est pas le cas, il ne faut pas administrer le produit.

Ensuite, il faut préparer le stylo et/ ou la cartouche, fixer une nouvelle aiguille et sélectionner la dose à injecter. Après désinfection du site d'administration, pour permettre une l'injection du produit, le stylo doit être maintenu en position 10 secondes.

Pour réaliser l'injection, plusieurs techniques sont possibles :

- La technique sans pli : privilégier une aiguille courte
- La technique avec pli : réalisable avec une aiguille plus longue.

A savoir, il existe certains dispositifs permettant de cacher l'aiguille fixée sur le stylo. Il faut ensuite retirer lentement l'aiguille de la peau en relâchant dans le cas échéant le pli cutané. L'aiguille doit être retirée du stylo et éliminée dans un collecteur DASRI (Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux), remis gratuitement en pharmacie et échangé.

1.7 Conservation

L'ensemble des spécialités à base de somatropine nécessitent une conservation au réfrigérateur entre +2°C et +8°C (certaines peuvent toutefois supporter sur une période plus ou moins longue une température ambiante) mais ne devront en aucun cas être congelées. (94)

1.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés (≥ 1 patient sur 100) sont :

- Des réactions au niveau du site d'injection : rougeurs, démangeaisons, douleurs, ecchymoses...
- Une lipodystrophie localisée.
- Un œdème périphérique modéré des mains et des pieds.
- Des céphalées.
- Une hyperglycémie avec diminution de la tolérance au glucose.
- La progression d'une scoliose favorisée par une croissance rapide.
- Des myalgies et des arthralgies.

La majorité des effets indésirables décrits sont doses dépendant ou dépendent des modalités de l'injection. (94)

1.9 Contre-indications

De façon générale, l'ensemble des spécialités à base de somatropine ne doit pas être utilisé :

- En cas d'hypersensibilité à la somatropine ou à l'un des excipients présents dans la formulation.
- En cas de survenue d'un processus tumorale : le traitement par hormone de croissance devra être interrompu. En effet, l'hormone de croissance induit par définition une augmentation des facteurs de croissance, notamment l'IGF-1. La quasi-totalité des tumeurs possède des récepteurs à l'IGF-1, c'est le cas en particulier des craniopharyngiomes. L'initiation d'un traitement par hormone de croissance impose donc de s'assurer qu'une exérèse de la tumeur ait été totale ou que celle-ci soit stabilisée. Il est parfois nécessaire d'attendre plusieurs années avant de débiter un traitement par hormone de croissance. (94)

1.10 Interactions médicamenteuses

Un traitement par hormone de croissance est compatible avec tout autre traitement médicamenteux. Cependant il existe quelques précautions à prendre en compte et impliquant une surveillance renforcée ou des adaptations de posologie.

La somatropine peut diminuer les concentrations sériques en cortisol. Une initiation de traitement par hormone de croissance peut nécessiter une augmentation des doses en hydrocortisone lors de cette phase de démarrage du traitement. Les autres traitements d'un patient atteint de craniopharyngiome, telles que les hormones thyroïdiennes, les œstrogènes peuvent aussi influencer l'effet de la somatropine. (94)

1.11 Suivi biologique et clinique

La surveillance du traitement repose sur des données cliniques : la taille, la vitesse de croissance, et la tolérance. Le dosage de l'IGF-1 et la réalisation d'un âge osseux permettent d'apprécier l'efficacité du traitement. (58)

2. Déficit thyroïdien

2.1 Mécanisme d'action

L'action de la lévothyroxine de synthèse est identique à celle de l'hormone thyroïdienne produite naturellement par la glande thyroïde. Elle reproduit donc à l'identique le fonctionnement « normal » de la thyroïde sans la dépendance de la TSH. (96)

2.2 Médicaments commercialisés

En France, il existe différentes spécialités employées en tant que substitut aux hormones thyroïdiennes naturelles. (97)

Tableau VI : Liste des spécialités disponibles pour traiter le déficit thyroïdien. (97)

Nom de la spécialité, laboratoire	Forme galénique	Dosages disponibles	Remboursement
LEVOTHYROX [®] , Merck	Comprimé sécable	25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg	Remboursable
L-THYROXIN HENNING [®] Sanofi	Comprimé sécable	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg	Remboursable
THYROFIX [®] , Uni pharma	Comprimé non sécable	25, 50, 75, 100, 125, µg	Remboursable
T CAPS [®] , Génévrier	Capsules molles	13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg	Non remboursable
T SOLUDOSE [®] Génévrier	Solution buvable en récipient unidose	13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg/dose	Non remboursable
L-THYROXINE SERB [®] , Serb	Solution buvable en gouttes Conservation au réfrigérateur	150 µg/ml (soit 5 µg/goutte)	Remboursable
EUTHYROX [®] , Merck	Comprimé sécable	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg	Remboursable (disponible temporairement)

Le principe actif commun à toutes ces spécialités est la lévothyroxine sodique. La majorité se présente sous forme de comprimé, mais il existe aussi des spécialités sous forme de solution buvable ou injectable. La solution buvable à l'avantage d'être employée pour traiter les hypothyroïdies secondaires au craniopharyngiome chez les jeunes enfants, âgés de moins de six ans, pour qui la prise orale de comprimé n'est pas possible. La plupart des patients sont traités par les spécialités LEVOTHYROX® ou lorsqu'elle est mal tolérée, les spécialités L-THYROXINE HENNING® OU EUTHYROX®. Ces spécialités sont en effet remboursées et leur galénique est adaptée à un traitement au long court.

2.3 Posologie

La posologie est variable d'un patient à un autre puisqu'elle s'adapte aux résultats biologiques. Ces derniers peuvent être influencés selon l'âge et le poids. Chez l'adulte une hormonothérapie substitutive requiert en moyenne 100 à 150 µg en une seule prise le matin à jeun au moins une demi-heure avant le premier repas de la journée. Chez l'enfant la posologie est de 3 à 9 µg/kg. (98)

2.4 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables décrits sont en principe liés à un mauvais équilibre du traitement :

- En cas de doses trop élevées, des signes d'hyperthyroïdies sont possibles. Au niveau clinique ils se traduisent par une tachycardie, des insomnies, une excitabilité, des sueurs, un amaigrissement, des diarrhées ainsi qu'une élévation de la température.
- À l'inverse, en cas de sous dosage, en situation d'hypothyroïdie, le patient peut ressentir une perte d'entrain, une fatigue importante, à cela s'ajoutent d'autres signes cliniques comme une constipation, une prise de poids, une frilosité...

2.5 Contre-indications

Exceptés les états d'hyperthyroïdies et l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des composants de la formulation, seules des pathologies cardiaques (coronaropathies, troubles du rythme non contrôlés, cardiopathies décompensées) contre indiquent la prise de lévothyroxine sodique.

2.6 Interactions médicamenteuses

Il s'agit uniquement de précautions d'emplois à prendre en compte avec certaines classes de médicaments.

Tableau VII : Principales interactions médicamenteuses observées avec la spécialité LEVOTHYROX®. (94)

Classe thérapeutique ou spécialités	Effets observés	Mesures à prendre
Anticoagulants oraux	Augmentation de l'effet de l'anticoagulant	Contrôles plus fréquents de l'INR
Colestyramine	Réduction de l'absorption intestinale du LEVOTHYROX®	Prendre à distance des hormones thyroïdiennes (> 2 heures)
Sels de fer, sels de calcium		
Chloroquine, Proguanil	Risque d'hypothyroïdie clinique	Surveillance biologique de T3 et T4
Inducteurs enzymatiques (anti convulsivants, rifampicine...)	Augmentation du métabolisme de la lévothyroxine	Surveillance sérique des taux de T3 et T4
Kayexalate, sucralfate, topiques gastro intestinaux	Réduction de l'absorption intestinale du LEVOTHYROX®	Prendre à distance des hormones thyroïdiennes (> 2 heures)

2.7 Suivi biologique et clinique

La surveillance est à la fois clinique et biologique. Des dosages réguliers de la T4 libre permettent de s'assurer que le traitement est équilibré ou non. La T3 libre ne reflète pas directement le fonctionnement thyroïdien puisqu'elle est produite à partir de la T4 en périphérie. La TSH n'est pas non plus dosée puisqu'elle n'est plus sécrétée par l'hypophyse, elle n'aura donc aucune utilité pour apprécier l'équilibre thérapeutique. Les valeurs normales de la T4 libre sont situées entre 10 et 23 pmol/l soit 8 à 18 ng/l. (23)

3. Déficit corticotrope

3.1 Médicaments commercialisés

L'unique spécialité indiquée dans les insuffisances surrénaliennes d'origine centrale est L'HYDROCORTISONE ROUSSEL®.

3.2 Mécanisme d'action

L'hydrocortisone appartient à la famille des glucocorticoïdes, il va compenser le déficit en cortisol en exerçant le même rôle physiologique.

3.3 Posologie

L'HYDROCORTISONE ROUSSEL® est disponible sous forme de comprimés dosés à 10mg. Chez un adulte atteint d'insuffisance antéhypophysaire la posologie est en moyenne de 20 à 30 mg/ jour. Chez l'enfant elle est de 12 à 20 mg/m²/jour. En pédiatrie, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés à l'alimentation pour faciliter la prise. Afin de se rapprocher au mieux la sécrétion circadienne, ces posologies sont à répartir en deux ou trois prises quotidiennes (matin, midi, fin d'après-midi) avec une dose plus importante le matin. La prise tardive au-delà de 19h est déconseillée. L'absence de traitement à la mi-journée, peut exposer le patient à un risque d'asthénie. Le régime alimentaire doit être normalement salé et sucré.

L'axe corticotrope joue un rôle majeur dans la réponse physiologique au stress. Ainsi dans de nombreuses situations comme une intervention chirurgicale, une infection, un stress physique, de la fièvre, de fortes émotions, en cas de chaleur ou de froid... le patient devra adapter les posologies, c'est à dire doubler ou tripler les doses pour éviter le risque d'insuffisance surrénalienne aigue. (94)

3.4 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables peuvent survenir en cas de sous dosage ou de surdosage en hydrocortisone.

Les signes de sous dosage peuvent être : une importante asthénie, une hypotension orthostatique, une altération de l'état général.

Les principaux signes pouvant apparaître en cas de surdosage sont une hypokaliémie, une prise de poids, des troubles neuropsychiques, des troubles du sommeil, une surexcitation.

3.5 Contre-indications

Il s'agit d'un traitement substitutif, les contre-indications habituelles de la corticothérapie générale ne s'appliquent.

3.6 Interactions médicamenteuses

Il existe quelques interactions avec l'hydrocortisone faisant l'objet de précautions d'emploi, les principales sont détaillées dans le tableau suivant :

Tableau VIII : Principales interactions médicamenteuses avec l'hydrocortisone. (94)

Classe pharmacologique	Effets observés	Mesures à prendre
Médicaments hypokaliémisants (certaines diurétiques, laxatifs stimulants...)	Majoration de l'hypokaliémie	Surveillance de la kaliémie
Digitaliques	L'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques	Surveillance clinique et biologique et électrocardiogramme
Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémisants	Augmentation de la glycémie	Auto surveillance glycémique et urinaire
Inducteurs enzymatiques (rifampicine, anticonvulsivants...)	Diminution de l'effet de l'hydrocortisone (baisse des concentrations plasmatiques)	Augmentation de la posologie en hydrocortisone

3.7 Suivi biologique et clinique

Il n'existe pas de marqueur biologique fiable permettant un reflet fidèle de la substitution en hydrocortisone. C'est donc sur des critères majoritairement clinique (signe de sous dosage) que le patient adapte son traitement.

Dans certaines situations, une injection d'urgence d'hydrocortisone (spécialités HYDROCORTISONE UPJOHN® dosée à 100mg) est nécessaire pour éviter le risque d'insuffisance surrénalienne aigue :

- Deux vomissements survenant en moins d'une demie journée.
- Deux diarrhées survenant en moins d'une demie journée.
- Patient retrouvé sans connaissance, ou somnolent ou agité.

Il est important que le patient et ses proches aient connaissance de ces situations car elles l'exposent à un risque élevé d'insuffisance surrénalienne aigue (véritable urgence thérapeutique). Il n'est pas nécessaire d'attendre l'accord d'un médecin, mais il est indispensable de prévenir les secours. Il n'y a aucun danger à faire une injection même si elle n'était pas nécessaire.

Il est conseillé au patient d'avoir le kit en permanence avec lui, l'HYDROCORTISONE UPJOHN® se conserve à température ambiante.

Le « kit d'urgence » comprend : (99)

- o **Une Boite d'hydrocortisone injectable** : Poudre en flacon + Ampoule de 2ml de solvant.

Figure 14 : Illustration de la spécialité HYDROCORTISONE UPJOHN®.



- Une aiguille verte (grosse aiguille) : Pour le prélèvement du solvant à réintroduire dans le flacon de poudre.
- Une aiguille orange : Pour l'injection en sous cutanée.
- Une seringue de 2ml.
- Une seringue de 1ml (pouvant contenir 50mg d'hydrocortisone).

Préparation :

- Casser la tête du flacon contenant le solvant à l'aide du pouce (geste sec).
- Retirer l'opercule jaune présente sur le flacon de poudre et le désinfecter à l'aide d'une compresse imbibée d'antiseptique.
- Prendre la seringue de 2ml qui permet de réaliser la dilution :
 - Fixer l'aiguille verte.
 - Puis prélever la totalité du solvant et le transvaser dans le flacon de poudre.
 - Retirer l'aiguille et homogénéiser le flacon (poudre+ solvant).

Injection :

- Utiliser une seringue de 1ml, fixer l'aiguille et enlever la protection orange.
- Piquer l'aiguille dans le flacon (poudre + solvant).
- Prélever délicatement et lentement 1ml de mélange.
- Réaliser l'injection en sous cutanée (avec ou sans pli) au niveau du bras, ou de l'abdomen, ou des cuisses puis injecter lentement. Patienter 10 sec avant de retirer l'aiguille.

Posologie :

- 100 mg d'hydrocortisone chez un adulte (le flacon entier).
- 75 mg entre 6 et 10 ans.
- 50 mg entre 2 et 6 ans.
- 25mg pour les moins de 2 ans.

Pour faciliter la prise en charge du patient, il lui est également recommandé de porter en permanence une carte de soins et d'urgence d'insuffisance surrénalienne mentionnant le diagnostic, le ou les traitements avec la posologie et les coordonnées de son endocrinologue.

Figure 15 : Illustration d'une carte de soins et d'urgence d'insuffisance surrénale.



4. Déficit gonadotrope

De nombreuses spécialités existent pour palier au déficit gonadotrope. Nous détaillerons dans un premier temps celles utilisées chez la femme puis celles utilisées chez l'homme. Les stéroïdes sexuels interviennent non seulement dans la fonction de reproduction mais aussi dans le développement morphologique (croissance, pilosité...). L'objectif de prise en charge est donc double : substituer la carence en stéroïdes sexuels et stimuler la gamétogénèse. La mise en place du traitement substitutif n'est recommandée que lorsque la maturation osseuse aura atteint l'âge de onze ans chez la fille et de treize ans chez le garçon (3), au moment de l'âge normal de la puberté. (100)

4.1 Chez la fille

Chez la femme, dans un premier temps, il est nécessaire de mettre en place un traitement pour palier à la carence estrogénique. (100) Un traitement par voie orale à base d'éthinyl estradiol ou de 17 β -estradiol seul pendant douze à dix-huit mois est initié à faible dose (2 μ g/j, soit une dixième de la dose substitutive adulte) pour obtenir un développement mammaire et utérin progressif. La posologie sera par la suite progressivement augmentée, généralement dans les deux ans suivant le développement mammaire. Lorsque l'âge osseux est supérieur à treize ans, un traitement progestatif est associé afin de provoquer des cycles menstruels artificiels. Dans un premier temps les spécialités par voie orale sont privilégiées mais la voie transdermique (patchs ou gels) pourra être utilisée par la suite, à l'âge adulte.

4.1.1 Médicaments commercialisés

Tableau IX : Spécialités disponibles en ville pour traiter un hypogonadisme hypogonadotrope chez la fille. (94)

	Estrogène seul		Progestatif	
	Spécialités	Dosages disponibles	Spécialités	Dosages disponibles
	Voie orale		Voie orale (+/- voie vaginale)	
	ESTROFEM® Estradiol hémihydrate	1 et 2mg	COLPRONE® Médrogestone	5mg
			DUPHASTON® Dydrogestérone	10mg
	OROMONE® Estradiol hémihydrate	1 et 2mg	LUTENYL® Nomesgestrol acétate	3,75 et 5mg
	PROGYNOVA® Estradiol valérate `	1 et 2mg	LUTERAN® Chlormadinone	5 et 10mg
	PROVAMES®	1 et 2mg	PROGESTAN® Progesterone	100mg et 200mg
			UTROGESTAN® Progesterone	100 et 200mg

Patch	Voie transdermique	
	DERMESTRIL®	25-50 et 100 µg/24h
	DERMESTRIL SEPTEM®	25-50 et 75 µg/24h
	ESTRAPATCH®	40- 60 et 80 µg/24h
	FEMSEPT®	50- 75 et 100 µg/24h
	OESCLIM®	25 – 37,5 et 50 µg/24h
	THAIS®	25-50 et 100 µg/24h
	VIVELLEDOT®	25 – 37,5 - 50 – 75 et 100 µg/24h
Gel	DELIDOSE®	0,5 et 1mg
	ESTREVA®	0,10%
	OESTRODOSE®	0,06%
	OESTROGEL®	0,06%

Estroprogestatifs

Spécialités	Principes actifs	Dosages disponibles	Voie d'administration
ACTIVELLE®	Estradiol/ noréthistérone	1mg / 0,50mg	Comprimés
ANGELIQ®	Estradiol/ drospirénone	1mg / 2mg	
CLIMASTON®	Estradiol/ dydrogestérone	1mg / 10mg	
CLIMENE®	Estradiol/ cyprotérone	2mg / 1mg	
DIVINA®	Estradiol/ médroxyprogestérone	2mg / 10mg	
DUOVA®	Estradiol/ médroxyprogestérone	1mg / 2,5mg 1mg / 5mg 2mg / 5mg	
KLIOGEST®	Estradiol/ noréthistérone	2mg / 1mg	
NOVOFEMME®	Estradiol/ noréthistérone	1mg / 1mg	
TRISEQUENS®	Estradiol/ noréthistérone	2mg / 1mg	
FEMSEPTCOMBI®	Estradiol/ lévonorgestrel	1,5mg / 1,5mv	Patch

4.1.2 Mécanisme d'action

L'estradiol de synthèse est biologiquement et chimiquement identique à l'estradiol endogène humain. Chez les patients opérés d'un craniopharyngiome, il remplace l'estradiol humain car celui-ci n'est plus produit par absence de sécrétion des gonadotrophines hypophysaires. Il en est de même avec la progestérone. Ces apports exogènes de stéroïdes permettent dans un premier temps le développement des caractères sexuels mais aussi l'accélération de la vitesse de croissance staturale et la maturation osseuse. En l'absence de stimulation par les gonadotrophines, la gamétogenèse ne peut avoir lieu naturellement. (94)

4.1.3 Posologie

Au moment de l'initiation de traitement par estrogène, on recherchera la dose minimale efficace puis on augmentera progressivement. Tous les semestres, la dose pourra être augmentée afin d'atteindre 1,5 mg par jour. Lorsque la dose usuelle est obtenue, la prise d'estrogène se fait en principe du 1^{er} au 25^{ème} jour de chaque mois. Puis on ajoute un progestatif généralement du 15^{ème} au 25^{ème} jour. A la fin du mois, après l'arrêt des traitements les hémorragies de privation apparaissent. (94)

4.1.4 Principaux effets indésirables

Parmi les principaux effets indésirables attribuables aux estrogènes de synthèse on peut citer, la sensation d'une tension mammaire, des céphalées et des troubles abdominaux. Quant à la prise de progestérone elle peut s'accompagner de somnolence, ou de sensations vertigineuses dans la demi-heure suivant la prise. De ce fait, il peut être conseillé de prendre le traitement progestatif le soir avant le coucher. Depuis 2019, l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) alerte les professionnels de santé et les femmes traitées par l'acétate de nomégestrol (LUTENYL®) et l'acétate de chlormadinone (LUTERAN®) du risque de développer un méningiome. Ce risque est d'autant plus élevé si ces traitements sont poursuivis à dose élevée pour une durée supérieure à six mois. Un suivi renforcé (contrôle par IRM) est recommandé tous les cinq ans.

La forme transcutanée peut être responsable d'irritations au niveau de la peau. Le dispositif doit être appliqué sur une peau propre, saine et sèche. Pour éviter un décollement prématuré du patch (hypersudation, accrochages avec les vêtements...), il convient de

l'appliquer sur une zone dépourvue de pli cutané (région lombaire, fesse...). Le patch ne doit pas être exposé aux rayons UV du soleil. (94)

4.1.5 Principales contre-indications

Chez un patient souffrant d'insuffisance hypophysaire, la mise en place d'un traitement substitutif a pour objectif de palier au déficit hormonal, elle est donc généralement sans risque. Toutefois en cas d'apparition d'effets indésirables gênant ou d'atteinte clinique (modification du bilan hépatique, ictère, migraines, maladies thromboemboliques...) des alternatives thérapeutiques devront être envisagées. (94)

4.1.6 Interactions médicamenteuses

Un suivi de la fonction thyroïdienne est nécessaire car les estrogènes augmentent le nombre de protéine de transport pouvant ainsi conduire à une augmentation des taux plasmatiques en hormones thyroïdiennes. Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être augmenté si ces derniers sont associés à des traitements inducteurs enzymatiques. (94)

4.1.7 Suivi biologique et clinique

Au niveau clinique, le développement de l'appareil génital, des seins et de la pilosité peut être apprécié selon la classification de Tanner : (101)

Figure 16 : Classification de Tanner chez la femme.



Tableau X : Classification de Tanner chez la fille.

Seins		Pilosité pubienne	
S1	Absence de développement mammaire	P1	Absence de pilosité / Stade prépubère
S2	Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole	P2	Quelques poils longs, pigmentés, clairsemés
S3	La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole	P3	Poils noirs bouclés, plus denses s'étendant peu à peu sur la symphyse pubienne
S4	Développement maximal du sein (apparition d'un sillon sous-mammaire) Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande	P4	Pilosité de type adulte, ébauche de triangle pubien, pas d'extension à la face interne de la cuisse
S5	Aspect adulte Disparition de la saillie de l'aréole	P5	Pilosité adulte

Ce suivi, associé à une échographie pelvienne et la détermination de l'âge osseux, permettent de suivre l'avancée de la puberté.

Un dosage plasmatique de l'estradiol permet de vérifier sa bonne assimilation par l'organisme.

4.2 Chez l'homme

Chez l'adolescent puis chez l'homme le déficit en hormone est corrigé par l'apport de testostérone.

4.2.1 Médicaments commercialisés

Les spécialités existantes à base de testostérone indiquées comme traitement substitutif d'un hypogonadisme masculin sont regroupées dans le tableau ci-joint : (102)

Tableau XI : Liste des spécialités disponibles pour traiter un hypogonadisme hypogonadotrope chez le garçon. (94)

Spécialités	Principes actifs	Dosage	Voie d'administration
ANDROTARDYL®	Enanthate de testostérone	250 mg/ 1 ml	Intramusculaire
ANDROGEL®	Testostérone	16,2 mg/ g	Transcutanée (gel)
FORTIGEL®	Testostérone	2%	Transcutanée (gel)
NEBIDO®	Undécanoate de testostérone	1000 mg/ 4 ml	Intramusculaire
PANTESTONE®	Undécanoate de testostérone	40 mg	Orale
TESTOPATCH®	Testostérone	1,2 mg/ 24h 1,8 mg/ 24h 2,4 mg/ 24h	Transcutanée (patch)

4.2.2 Mécanisme d'action

La testostérone est biologiquement et chimiquement comparable à la testostérone endogène humaine. Elle permettra ainsi le développement des appareils génitaux externes et internes, l'apparition de la libido, un développement de la musculature squelettique et une activité générale d'anabolisme protidique chez les patients opérés de craniopharyngiome.

4.2.3 Posologie

Le traitement hormonal substitutif en testostérone sera mis en place lorsque la maturation osseuse aura atteint l'âge de treize ans. Chez le jeune garçon, le traitement se fait exclusivement avec l'ANDROTARDYL®. La posologie instaurée sera la plus faible possible (soit 25mg/m²) et administrée par voie intramusculaire toutes les deux semaines. (103) Elle sera par la suite augmentée progressivement tous les six mois pour atteindre 200-250 mg toutes les deux à trois semaines chez l'adulte. D'autres formes galéniques pourront être proposées aux sujets adultes. La prise orale est possible avec la spécialité PANTESTONE®, les prises doivent être réparties également en deux prises quotidiennes (matin et soir). En début de traitement la posologie est de 120 à 160mg (soit trois à quatre capsules) pendant deux à trois

semaines puis elle sera diminuée (une à trois capsules par jour) en fonction des effets obtenus.

(104) La prise en charge par l'assurance maladie concerne uniquement ces deux spécialités.

Chez les patients opérés d'un craniopharyngiome, la voie intramusculaire est privilégiée. Nous nous intéresserons donc uniquement à la spécialité ANDROTARDYL® par la suite.

4.2.4 Principaux effets indésirables

Une prise de poids est fréquente après la mise en place d'un traitement par ANDROTARDYL®. Parmi les effets indésirables également rencontrés, nombreux sont liés à l'administration intramusculaire et concernent des réactions au site d'injections (érythème, douleur, inflammation...). On retrouve également des manifestations allergiques (urticaire, rash cutané...). Des affections hématologiques / système lymphatique et hépatiques (ictère) sont également décrites. (94)

4.2.5 Principales contre-indications

Les injections d'ANDROTARDYL® doivent être suspendues en cas d'apparition de cancer androgénodépendant de la prostate ou du sein. De plus ANDROTARDYL® expose à un risque de rétention hydrosodée, il doit donc être utilisé avec prudence chez les patients atteints de pathologies cardiaques, hépatiques ou rénales ou présentant des facteurs de risque de développer des œdèmes. (104)

4.2.6 Interactions médicamenteuses

Certains traitements, barbituriques et autres inducteurs enzymatiques s'ils sont associés avec la testostérone risquent de diminuer son efficacité (baisse des concentrations plasmatiques en androgène). Chez les sujets traités par antivitamines K des précautions d'emplois sont nécessaires puisque la testostérone augmente le risque hémorragique des AVK par effet direct sur la coagulation. D'autres part, les androgènes peuvent renforcer les effets hypoglycémiant de l'insuline, ils doivent donc être utilisés avec prudence chez les patients diabétiques. (104)

4.2.7 Suivi biologique et clinique

Une fois le traitement initié, une surveillance à la fois clinique et biologique est recommandée. Une évaluation clinique, basée sur la classification de Tanner est effectuée trois, six et douze mois après le début de traitement. Elle sera suivie par la suite d'une surveillance annuelle. (101)

Figure 17 : Classification de Tanner chez l'homme.

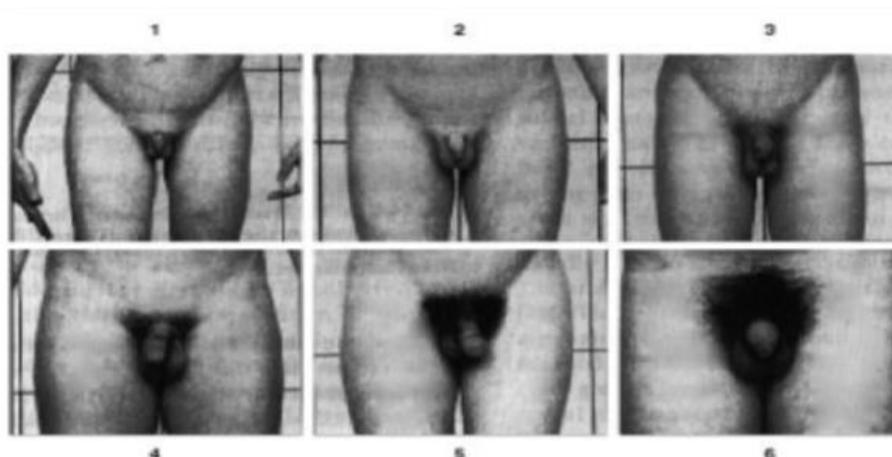


Tableau XII : Classification de Tanner chez le garçon.

Organes génitaux		Pilosité pubienne	
G1	Testicules, scrotum et pénis de taille prépubère	P1	Absence de pilosité pubienne ; un fin duvet couvre la zone génitale.
G2	Croissance du scrotum et des testicules ; peau scrotale plus rouge et augmentation du volume du pénis, principalement en longueur	P2	Quelques poils légèrement pigmentés, droits, allongés, en général à la base du pénis.
G3	Croissance du pénis en longueur et largeur. Allongement du scrotum et augmentation du volume testiculaire	P3	Poils pubiens bien visibles, pigmentés, bouclés, étalés latéralement mais sans atteindre les cuisses.
G4	Le volume testiculaire et le scrotum continuent d'augmenter ; pigmentation plus marquée du scrotum ; le pénis continue de grandir et le contour du gland devient plus marqué	P4	Pilosité de type adulte, plus drue.
G5	Les organes génitaux atteignent leur taille et leur forme adultes	P5	Pilosité adulte qui s'étend sur la surface interne des cuisses et vers le nombril.

Une évaluation biologique est réalisée avant chaque visite mais aussi régulièrement en fonction du mode de substitution. Un dosage de la testostérone est réalisé à mi délai entre deux injections pour les formes intramusculaires. S'agissant d'un traitement administré au long court, des dosages de l'hémoglobine et de l'hématocrite sont aussi nécessaires pour diagnostiquer une éventuelle polyglobulie.

4.3 Désir de conception

Les affections hypothalamo- hypophysaires marquées par une sécrétion imparfaite des gonadotrophines, une production insuffisante ou acyclique d'estradiol ou de testostérone sont classiquement responsables d'infertilité. Les traitements substitutifs mis en place ne sont suffisants pour assurer les fonctions de reproduction. Pour répondre à ce désir de conception, les couples doivent avoir recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP).

L'AMP « s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel (...) » (article L. 2141-1 du Code de la santé publique). (105)

4.3.1 Techniques les plus couramment utilisées

❖ Insémination artificielle

Cette technique est la plus courante, elle consiste à recueillir le sperme du conjoint puis de l'injecter directement dans l'utérus de la femme dans un laps de temps restreint après l'ovulation. La conjointe, recevra préalablement un traitement hormonal dit de « stimulation ovarienne » pour permettre le développement d'un ou plusieurs follicules de Graaf matures et susceptibles d'être fécondés. Le développement folliculaire est suivi à la fois par contrôle échographique et par dosages hormonaux.

❖ La fécondation in vitro

Cette technique a pour objectif de recréer en laboratoire les différentes étapes d'une fécondation naturelle. Comme pour l'insémination artificielle, la femme reçoit au préalable un traitement de stimulation ovarien pour obtenir un ou plusieurs follicules matures puis un traitement pour déclencher l'ovulation. La ponction des ovocytes a lieu environ 35 heures après le déclenchement de l'ovulation. Ce même jour, le sperme du conjoint est recueilli pour

permettre la mise en contact des spermatozoïdes avec les ovocytes prélevés (dans les cas de FIV classiques) ou bien introduire un seul spermatozoïde à l'intérieur de chaque ovocyte (dans les cas de FIV avec ICSI). (106)

4.3.2 Protocole thérapeutique

❖ Chez la femme

Les protocoles thérapeutiques mis en place varient énormément selon les centres et les équipes médicaux. Chez les patientes opérées d'un craniopharyngiome, les protocoles se déroulent généralement en deux phases :

- Une phase de stimulation ovarienne.
 - La désensibilisation hypophysaire permettant la mise en repos des ovaires en prévention d'une ovulation prématurée n'est pas nécessaire puisque cette dernière ne fonctionne plus.
 - La mise en place d'un traitement pour le développement folliculaire à partir de gonadotrophines humaines est nécessaire : (107)

Tableau XIII : Spécialités indiquées dans la stimulation ovarienne (gonadotrophines humaines). (94)

Gonadotrophines humaines	
GONAL-f®	Follitropine alfa (FSH)
OVALEAP®	Follitropine alfa (FSH)
BEMFOLA®	Follitropine alfa (FSH)
PERGOVERIS®	Follitropine et lutropine alfa
PUREGON®	Follitropine bêta (FSH)
MENOPUR®	Ménotropine ou hMG
FOSTIMONKIT®	Urofollitropine (FSH)
ELONVA®	Corifollitropine alfa

Les gonadotrophines humaines (FSH/LH exogènes) ont une action locale directe sur la croissance et la maturation folliculaire en suppléant les hormones naturelles.

- Le déclenchement de l'ovulation à partir de gonadotrophines chorioniques.

Tableau XIV : Spécialités indiquées dans le déclenchement de l'ovulation (gonadotrophines chorioniques). (94)

Gonadotrophines chorioniques (hCG)	
OVITRELLE [®]	Choriogonadotrophine alfa
Gonadotrophine Chorionique ENDO [®]	Gonadotrophine chorionique

La choriogonadotrophine alfa mime le pic naturel de LH, induisant ainsi le déclenchement de l'ovulation du ou des follicules matures. S'en suivent alors la rupture des parois du ou des follicules et la libération de l'ovocyte mature 36 heures après le pic.

La gonadotrophine chorionique déclenche l'ovulation et soutient la phase lutéinique grâce à son affinité pour les récepteurs à la LH. Elle stimule le corps jaune, assure son maintien et la sécrétion des estrogènes et de la progestérone.

❖ **Chez l'homme**

Un homme opéré d'un craniopharyngiome devra lui aussi recevoir un traitement à base de gonadotrophines humaines associées parallèlement à la Gonadotrophine Chorionique ENDO[®] pour induire cette fois-ci une spermatogenèse efficace. Des injections ont lieu plusieurs fois par semaine : La gonadotrophine humaine est administrée trois fois par semaine et la Gonadotrophine Chorionique ENDO[®] est administrée simultanément deux fois par semaine. Une amélioration de la spermatogenèse est obtenue trois à quatre mois après le début des injections. Une analyse de sperme est recommandée dans les quatre à six mois suivant l'instauration du traitement. En l'absence de réponse, le traitement combiné peut être prolongé pendant dix-huit mois voire plus...

❖ **Prise en charge**

Ces traitements nécessitent une prescription réservée à certains spécialistes (gynécologues, gynécologues-obstétricien, endocrinologues, spécialistes en maladies métaboliques et urologues). L'assurance maladie prend en charge à 100%, six tentatives d'inséminations artificielles et quatre FIV pour l'obtention d'une grossesse jusqu'au 43^{ème} anniversaire de la femme. L'accès à l'AMP à l'heure actuelle, est réservé aux couples

hétérosexuels en âge de procréer, engagés, mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune depuis au moins deux ans. Le protocole thérapeutique impose une organisation stricte car les injections ont lieu quotidiennement à horaire fixe chez la femme ou plusieurs fois par semaines chez l'homme. A cela s'ajoutent les prises de sang, les contrôles échographiques, et les nombreux rendez-vous...

Le recours à l'AMP est un parcours qui peut être long, les patients doivent faire face au stress, à la culpabilité, il est important qu'ils soient accompagnés psychologiquement et que des professionnels de santé puissent répondre à leurs interrogations.

Heureusement, grâce à ces techniques, les succès de grossesse sont de plus en plus nombreux, et laissent ainsi un espoir à de nombreux couples infertiles désireux d'avoir un enfant.

5. Déficit en hormone lactotrope

La carence en prolactine se manifeste uniquement par l'absence de lactation en post partum. A ce jour, aucune spécialité commercialisée ne permet la production de prolactine. Il est donc impossible pour une femme atteinte de déficit lactotrope d'origine antéhypophysaire d'allaiter son enfant. (35)

6. Hormone antidiurétique

6.1 Médicaments commercialisés

Tableau XV : Ensembles des spécialités indiquées dans le traitement du diabète insipide d'origine centrale. (94)

Spécialités	Dosage	Présentation
MINIRINMELT®	60 µg - 120 µg -240 µg	Lyophilisat oral
MINIRIN®	0,1 mg/ ml	Solution endonasale
MINIRIN SPRAY®	10 µg/ dose	Solution endonasale
MINIRIN®	4 µg/ ml	Solution injectable (non disponible en ville)

6.2 Mécanisme d'action

La molécule active dans les spécialités précédemment citées est la desmopressine. Il s'agit d'un analogue structural de synthèse de l'hormone antidiurétique naturelle l'arginine vasopressine. Comparée, à l'hormone naturelle, la desmopressine possède une activité antidiurétique plus importante et prolongée et une activité vasopressine réduite. La desmopressine se comporte comme un agoniste sélectif des récepteurs V2 de la vasopressine situés principalement sur les cellules des tubes collecteurs du rein. (94)

6.3 Posologie

La posologie est strictement individuelle pour chaque patient. Ce dernier adapte la posologie en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance au traitement. Dans tous les cas, l'adaptation posologique sera progressive et devra respecter un délai suffisant entre deux prises. L'objectif étant de trouver la posologie minimale efficace. Le patient doit boire à sa soif, il n'y a pas de restriction hydrique.

Pour la voie orale (voie sublinguale), la dose habituelle en lyophilisat oral est de 60 à 120 µg répartie en deux à trois prises quotidiennes.

Pour la voie nasale, la dose efficace se situe entre 5 et 20 µg deux à trois par jour.

Enfin la posologie par voie injectable est de 1 à 4 µg administrées en une ou deux injections par jour. La voie intraveineuse est privilégiée mais les voies sous cutanées ou intramusculaires sont possibles.

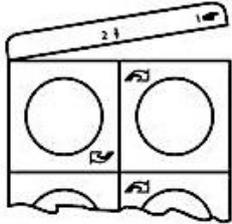
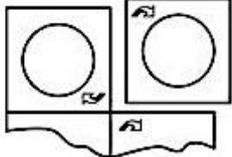
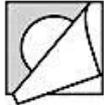
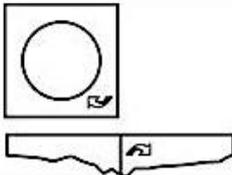
La réduction de la diurèse est manifeste 15 à 30 minutes la prise, elle est maximale au bout de 2 à 3 heures et dure en moyenne 10-12 heures.

La desmopressine doit permettre de supprimer le syndrome polyuropolydipsique sans entraîner de surdosage.

6.4 Modalités d'administration

La spécialité MINIRINMELT® se place sous langue, le lyophilisat va se dissoudre sans apport d'eau.

Figure 18 : Instruction d'utilisation de MINIRINMELT®, lyophilisat. (108)

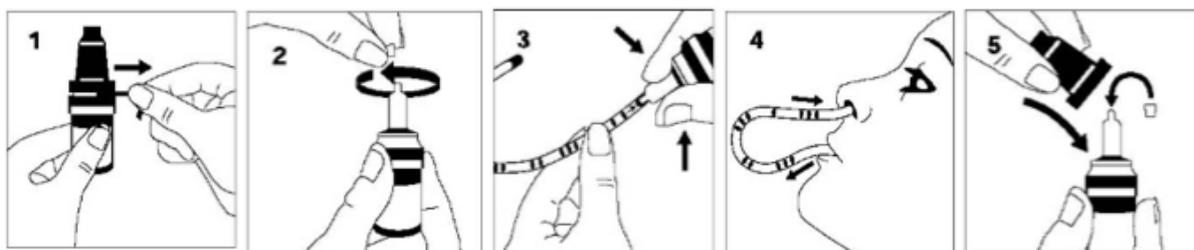
	1. Retirez complètement la languette en partant du coin où se trouve le symbole de la main.
	2. Déchirez le blister en suivant les perforations verticales.
	3. Pour sortir le lyophilisat oral de son emballage, enlevez le film protecteur en partant du coin où se trouve le symbole de la flèche.
	4. Pour obtenir le lyophilisat oral suivant, déchirez le blister le long de la perforation horizontale.

Concernant la voie nasale, deux spécialités existent mais sous deux présentations différentes :

- La spécialité MINIRIN SPRAY® qui délivre 10 µg de desmopressine à chaque pulvérisation.
- La spécialité MINIRIN® qui nécessite l'utilisation conjointe d'un cathéter gradué (RHINYLE) permettant ainsi l'administration d'une quantité variable de produit. La manipulation de ce dispositif est plus complexe. (109)
 - Enlever la capsule de protection (1)
 - Casser l'extrémité supérieure de l'embout compte-gouttes et la conserver (2)
 - Prendre le RHINYLE et fixer l'extrémité portant la flèche du sur l'embout compte-gouttes du flacon.

- Orienter l'autre extrémité du tube vers le haut, en le courbant légèrement avec la main. Incliner ensuite la tête du flacon vers le bas et presser l'embout compte-gouttes du flacon afin de remplir le tube jusqu'à la graduation désirée. (3)
- Saisir le RHINYLE entre le pouce et l'index, à environ 1 cm de l'extrémité qui a été connectée au flacon (portant la flèche) et l'introduire dans le nez jusqu'à ce que le bout des doigts touche la narine.
- Placer l'autre extrémité du tube dans la bouche et retenir sa respiration. Basculer la tête en arrière et souffler brièvement et fortement dans le tube de façon à ce que la solution atteigne la cavité nasale et non la gorge. (4)
- Après usage, refermer l'embout et remettre la capsule (5)
- Nettoyer le RHINYLE à l'eau et le laisser sécher

Figure 19 : Modalités d'administration de la spécialité MINIRIN® (voie nasale).



6.5 Principaux effets indésirables

Le principal effet secondaire au traitement est une intoxication par l'eau avec hyponatrémie. Elle résulte d'une inadéquation entre les sorties d'eau (limitée par l'action de la desmopressine) et les apports hydriques supérieurs, entraînant une hémodilution. Les symptômes d'alarme sont des céphalées, des nausées, des vomissements, une augmentation rapide du poids... En cas de surdosage, il est recommandé de diminuer la posologie de desmopressine et réduire les apports hydriques jusqu'à normalisation de la natrémie.

6.6 Principales contre-indications

Il s'agit d'un traitement substitutif vital chez les personnes opérées d'un craniopharyngiome et atteint de diabète insipide. L'insuffisance cardiaque, un état pathologique nécessitant un traitement par les diurétiques, une insuffisance rénale modérée ou sévère amènent à discuter d'une alternative thérapeutique ou d'un ajustement posologique.

6.7 Interactions médicamenteuses

La prise concomitante de diurétiques est contre-indiquée. En effet, l'action de la desmopressine s'oppose à cette classe thérapeutique, il n'y a donc aucun intérêt d'une telle association et cela majore le risque d'hyponatrémie. Des précautions d'emplois sont à prendre avec les traitements pouvant induire des hyponatrémies (antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou la carbamazépine par exemple).

7. Prise en charge du THS

En France, le remboursement de l'ensemble des frais médicaux en rapport avec le craniopharyngiome (traitements, examens radiologiques/ biologiques, consultations...) est pris en charge à 100% par la sécurité sociale. Dans le cadre de maladie rare, un protocole de soin est établi en concertation avec l'ensemble des médecins spécialisés impliqués dans la prise en charge du patient. Il permettra l'exonération du ticket modérateur pour affection longue durée (ALD) : sous la dénomination ALD 17 : « maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé » ou ALD 31 « Hors liste ». Si l'état de santé du patient est conforme aux critères d'admission et que les référentiels de l'HAS sont respectés, la prise en charge est accordée et est assurée à 100% par l'Assurance maladie.

En cas d'handicap de l'enfant à la suite d'un craniopharyngiome, les familles ont aussi la possibilité de demander auprès de la Maison Départementale des personnes Handicapées (MDPH) une allocation d'éducation spéciale. Les adultes ont aussi la possibilité d'obtenir une allocation d'adulte handicapé en déposant un dossier auprès de la MDPH. Selon leur état, une prestation de compensation du handicap peut être allouée. D'autre part, si le taux d'incapacité dépasse les 80%, une carte d'invalidité peut leur être adressée. Les patients peuvent aussi

bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La MDPH peut aider les patients à s'insérer professionnellement et permet leur reconnaissance en qualité de travailleur handicapé. (110)

8. Place du pharmacien d'officine

Le patient opéré d'un craniopharyngiome doit gérer et prendre ses traitements tous les jours. Il s'agit d'un traitement à prendre à vie. Cela implique que les patients doivent connaître parfaitement leur traitement et être totalement observant pour pouvoir prétendre à une qualité de vie la plus optimale possible. Le pharmacien d'officine est souvent le premier interlocuteur du patient à sa sortie d'hôpital. A ce stade, il est courant que le patient ait reçu une multitude d'informations qu'il n'a pas toujours assimilées suite au choc psychologique lié à l'annonce du diagnostic et de la complexité de la prise en charge de cette pathologie. Le pharmacien d'officine doit être en mesure de répondre aux différentes interrogations ou d'accompagner au mieux les patients dans leur quotidien.

Le pharmacien d'officine peut également orienter les patients vers de bons interlocuteurs, à savoir les associations. Cela permet d'échanger avec d'autres personnes extérieures au monde médical, qui rencontrent les mêmes difficultés et qui peuvent être en mesure d'apporter d'autres conseils pour mieux vivre avec la maladie. Les associations ont également pour but de faire connaître certaines pathologies, faire avancer les recherches, tenir informés les malades et leurs proches des progrès médicaux.

C'est le cas de l'association Craniopharyngiome Solidarité, association à but non lucratif (disponible sur <https://www.craniopharyngiome-solidarite.org>) (111) qui a pour objectif de mettre en contact les familles concernées par le craniopharyngiome aux moyens de forums. Les adhérents peuvent aussi bénéficier d'un soutien psychologique assuré par un psychologue. La page de l'association aide à comprendre la pathologie, reprend aussi toutes les actualités, les recherches et les actions menées.

La loi HPST « Hôpital Patient Santé Territoire » promulguée le 21 juillet 2009 accorde aux pharmaciens d'officine un véritable rôle à jouer dans l'éducation thérapeutique. En effet, même si la prise en charge dans les différents services (endocrinologie, pédiatrie...) est souvent complète, notamment par les nombreux conseils apportés par lors de l'instauration des traitements, il peut être nécessaire de répéter ces conseils lors de la délivrance du traitement.

Dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif, le renouvellement des ordonnances doit avoir lieu chaque mois. Le pharmacien doit se préoccuper de la bonne observance, de la bonne compréhension du traitement et de la bonne tolérance aux traitements.

Pour mener à bien ces préoccupations, le pharmacien peut mettre à disposition du patient ou de ses proches un plan de prise (voir annexe I) et des fiches conseil reprenant les points essentiels de la prise en charge : « L'insuffisance surrénale aigue » (voir annexe II) et « L'hormone de croissance » (voir annexe III).

Conclusion

Même si le craniopharyngiome est à l'heure actuelle, toujours considéré comme une maladie grave en raison des nombreuses séquelles qui en découlent (visuelles, endocriniennes, neuro intellectuelles) sa prise en charge s'est nettement améliorée et transformant ainsi un pronostic autrefois réservé. Dans la plupart des cas, la chirurgie permet l'exérèse la plus complète possible de la tumeur. A cela s'ajoute le progrès des techniques de radiothérapie (radiochirurgie, protonthérapie...). Cette prise en charge médicale permet une évolution favorable dans 80% des cas : elle permet en effet de limiter le risque de récives et la survenue de séquelles responsables de handicap lourd.

Toutefois, le craniopharyngiome est à l'origine d'insuffisance hypophysaire, nécessitant la mise en place d'un traitement substitutif, vital pour le patient. Ce traitement consiste à pallier aux différents déficits endocriniens (déficit somatotrope, thyrotrope, gonadotrope, corticotrope...). De nombreux traitements seront alors mis en place et devront être pris quotidiennement. Cela suggère que le patient doit avoir une bonne connaissance de sa pathologie pour comprendre l'intérêt d'un suivi tant médical, social que thérapeutique.

Actuellement, les recherches se concentrent sur les raisons d'apparition de ces tumeurs cérébrales. Il semblerait qu'elles soient liées à des mutations géniques mais qui différencieraient selon le type de craniopharyngiome. Une meilleure compréhension du mécanisme de survenue pourrait permettre un diagnostic plus précoce, donc une prise en charge plus rapide et des séquelles moins importantes. En parallèle, à ces recherches, les techniques d'opération et de radiothérapie s'améliorent de manière à endommager le moins possible cette glande si petite mais tellement essentielle, l'hypophyse.

La Doyenne de l'UFR de Pharmacie

Brigitte VENNAT

La Présidente du Jury

Marie-Ange CIVIALE

Bibliographie

1. Dous S. La glande pituitaire (Hypophyse) [Internet]. Cours, deuxième année de médecine présenté à; Université de Constantine 3. Disponible sur: <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/anato2an-hypophyse2020dous.pdf>
2. Trouillas J, Catala M, Girod C. Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine. EMC - Endocrinol - Nutr. janv 2007;4(2):1-16.
3. Léger J, Czernichow P. Hypophyse. EMC - Pédiatrie. mai 2004;1(2):232-57.
4. Grino M, Oliver C. Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. EMC - Endocrinol - Nutr. 2015;(4):1-19.
5. Lahlou N, Roger M. Hormone somatotrope. EMC - Endocrinol - Nutr. janv 2006;3(2):1-16.
6. Eurofins Biomnis-Biologie Médicale Spécialisée. Hormone de croissance [Internet]. Biomnis; 2012 [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HORMONE_CROISSANCE.pdf
7. Bayle M, Chevenne D, Dousset B. Recommandations pour l'harmonisation des techniques de dosage sérique d'hormones de croissance. Ann Biol Clin (Paris). 2004;62(2):155-63.
8. Corpas E, Harman SM, Piñeyro MA, Roberson R, Blackman MR. Growth hormone (GH)-releasing hormone-(1-29) twice daily reverses the decreased GH and insulin-like growth factor-I levels in old men. J Clin Endocrinol Metab. août 1992;75(2):530-5.
9. Mayo K, Miller T, DeAlmeida, V, Godfrey P, Zheng, Z, Cunha S. Regulation of somatotroph cell by GHRH and its receptor. Recent Prog Horm Res. 2000;55:237-66.
10. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, et al. The Expression of the Growth Hormone Secretagogue Receptor Ligand Ghrelin in Normal and Abnormal Human Pituitary and Other Neuroendocrine Tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1 févr 2001;86(2):881-7.
11. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Endocrine Activities of Ghrelin, a Natural Growth Hormone Secretagogue (GHS), in Humans: Comparison and Interactions with Hexarelin, a Nonnatural Peptidyl GHS, and GH-Releasing Hormone. J Clin Endocrinol Metab. 1 mars 2001;86(3):1169-74.

12. Chan Y, Delemarre-Van A, Waal D, Clifton K, Steiner A, Burton A. The Role of Galanin and Its Receptor in the Feedback Regulation of Growth Hormone Secretion. 1996;137(12):8.
13. Lengyel A-MJ, Tannenbaum GS. Mechanisms of Calcitonin-Induced Growth Hormone (GH) Suppression: Roles of Somatostatin and GH-Releasing Factor. *Endocrinology*. 1 avr 1987;120(4):1377-83.
14. Lengyel AM, Toledo AL, Czepielewski MA, Vieira JG, Chacra AR. Calcitonin suppresses growth hormone (GH) response to growth hormone-releasing hormone (GHRH) in man. *J Endocrinol Invest*. janv 1989;12(1):25-9.
15. Lecomte M-J, Bertolus C, Ramanantsoa N, Saurini F, Callebert J, Sénamaud-Beaufort C, et al. Acetylcholine Modulates the Hormones of the Growth Hormone/Insulinlike Growth Factor-1 Axis During Development in Mice. *Endocrinology*. janv 2018;159(4):1844-59.
16. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. mars 1998;392(6674):398-401.
17. Gaouzi O. Traitement par l'hormone de croissance. [Rabat]: Université Mohammed V; 2017.
18. Mazziotti G, Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat Rev Endocrinol*. mai 2013;9(5):265-76.
19. Pastoureau P. Physiologie du développement du tissu osseux. *INRA Prod Anim*. 1990;3(4):265-73.
20. Ganong W Francis, Barrett K, Boitano S, Brooks H. Physiologie médicale. De Boeck. 2012. 718 p. (Sciences médicales).
21. Møller N, Gjedsted J, Gormsen L, Fuglsang J, Djurhuus C. Effects of growth hormone on lipid metabolism in humans. *Growth Horm IGF Res*. 1 août 2003;13:18-21.
22. Szeszycki EE, Puckett AP, Ziegler TR. Les effets métaboliques de l'hormone de croissance. *Nutr Clin Mtabol*. 1996;10:311-23.
23. Vlaeminck G. Structure et physiologie thyroïdiennes. *EMC - Endocrinol - Nutr*. janv 2011;8(3):1-16.
24. Beck-Peccoz P, Bonomi M, Persani L. Hormone thyroïdienne. *EMC- Endocrinol-Nutr*. janv 2014;11(1):1-9.
25. Pérez-Martin A. Physiologie de la glande thyroïde [Internet]. 2007; Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes. Disponible sur: <http://cochlea.iurc.montp.inserm.fr>

/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-

integres/MI6_regulation_hormonale_chronobiologie/Ressources_locale/physio_hormone/P
CEM2_MI6_Physio_Thyroid.pdf

26. Taleb S. La corticothérapie. Cours corticothérapie : Module thérapeutique présenté à; 2017 2018; Ency éducation.
27. Samara-Boustani D, Bachelot A, Pinto G, Thibaud E, Polak M, Touraine P. Blocs enzymatiques précoces de la surrénale. EMC - Endocrinol - Nutr. janv 2008;5(1):1-20.
28. Thomasson R. Effets ergogéniques, métaboliques et hormonaux des glucocorticoïdes chez l'homme et l'animal. Université d'Orléans; 2011.
29. Gayrard. La fonction corticosurrénalienne [Internet]. 2018 [cité 16 mars 2020]; Physiologie-ENVV. Disponible sur: <http://physiologie.envv.fr/wp-content/uploads/Gayrard/Enseignement/corticosurr%C3%A9nale2018poly.pdf>
30. Dubest C, Pugeat M. Gonadotrophines hypophysaires : physiologie et exploration fonctionnelle. 2020;10.
31. Godine JE, Chin W. Cell-free Synthesis and Processing of the Precursors to the Subunit of Luteinizing Hormone". J Biol Chem. 256(5):2475-9.
32. Le contrôle des fonctions différenciées des cellules de Leydig [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/2244/MS_1995_4_547.pdf
33. Coussieu C. Inhibines. EMC - Biol Médicale. 2005;1.
34. Lahlou N, Roger M. Hormone somatotrope. EMC - Endocrinol - Nutr. janv 2006;3(2):1-16.
35. Touraine P, Goffin V. Physiologie de la prolactine. EMC - Endocrinol - Nutr. avr 2016;Volume 13(2):14.
36. Bichet DG. Physiologie de l'hormone antidiurétique. EMC - Endocrinol - Nutr. avr 2014;11(2):1-9.
37. Vandesande F, Dierickx K, De Mey J. The origin of the vasopressinergic and oxytocinergic fibres of the external region of the median eminence of the rat hypophysis. Cell Tissue Res. juin 1977;180(4):443-52.
38. Dean CR, Hope DB, Kazić T. Evidence for the storage of oxytocin with neurophysin-I and of vasopressin with neurophysin-II in separate neurosecretory granules. Br J Pharmacol. sept 1968;34(1):192P-193P.

39. Taveau C. Rôle de la vasopressine dans les troubles du métabolisme glucidique: possible impact dans le développement du diabète. [Paris IV]: Université Pierre et Marie Curie; 2014.
40. Perucca J. Rein, vasopressine et pression artérielle: importance de la concentration de l'urine et du rythme nyctéméral d'excrétion d'eau et de sodium. [Paris IV]: Université Pierre et Marie Curie; 2008.
41. Tanoue A. New Topics in Vasopressin Receptors and Approach to Novel Drugs: Effects of Vasopressin Receptor on Regulations of Hormone Secretion and Metabolisms of Glucose, Fat, and Protein. *J Pharmacol Sci.* 2009;109(1):50-2.
42. Tanoue A, Ito S, Honda K, Oshikawa S, Kitagawa Y, Koshimizu T, et al. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. *J Clin Invest.* 15 janv 2004;113(2):302-9.
43. Gallo-Payet N. Nouveaux concepts sur la régulation de la sécrétion d'aldostérone ; interactions endocrines, paracrines, autocrines et neurocrines. *médecine/sciences.* 1993;9(8-9):943.
44. Perucca J. Rein, vasopressine et pression artérielle: importance de la concentration de l'urine et du rythme nyctéméral d'excrétion d'eau et de sodium. :219.
45. *Revue Médicale Suisse.* Utilisation de la vasopressine lors d'états de choc et d'arrêts cardiaques - [Internet]. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2372/21803>
46. Carbonne B, Germain G, Cabrol D. Physiologie de la contraction utérine. *EMC - Obstétrique.* 2002;5-049-D-25:1-19.
47. Müller HL, Emser A, Faldum A, Bruhnken G, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, et al. Longitudinal Study on Growth and Body Mass Index before and after Diagnosis of Childhood Craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2004;89(7):3298-305.
48. Van Effenterre R, Boch A-L. Les craniopharyngiomes. *Ann Endocrinol.* déc 2007;68(6):412-21.
49. Puget S, Beccaria K, Alapetite C, Kariyawasam D, Polak M, Calmon R, et al. Les craniopharyngiomes de l'enfant : stratégie de prise en charge. *MISE AU POINT.* 2017;4.
50. Hölsken A, Sill M, Merkle J, Schweizer L, Buchfelder M, Flitsch J, et al. Adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas are characterized by distinct epigenomic as well as mutational and transcriptomic profiles. *Acta Neuropathol Commun*

- [Internet]. 29 févr 2016 [cité 15 sept 2020];4. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4770705/>
51. Cani CMG, Matushita H, Carvalho LRS, Soares IC, Brito LP, Almeida MQ, et al. PROP1 and CTNNB1 expression in adamantinomatous craniopharyngiomas with or without β -catenin mutations. *Clinics*. nov 2011;66(11):1849-54.
 52. Karavitaki N, Cudlip S. Craniopharyngiomas. *Dep Endocrinol*. juin 2006;27(4):371-97.
 53. Formathon - Congrès de médecine Général. Séméiologie d'une lésion intra-crânienne [Internet]. 2013 [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: <https://formathon.fr/Formathon/24/semeiologie-d-une-lesion-intra-cranienne>
 54. Craniopharyngioma: ophthalmological aspects at diagnosis. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/16700306>
 55. Kuhn J-M, Lefebvre H, Folope V. Insuffisance antéhypophysaire. *EMC Endocrinol-Nutr*.2005:18
 56. Inserm - La science pour la santé. Croissance et troubles de la croissance [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/croissance-et-troubles-croissance>
 57. bébé santé. Vitesse de croissance | bébé santé.fr [Internet]. [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.bebesante.fr/croissance/courbes-de-croissance/vitesse-de-croissance>
 58. Bouvattier C. Retard de croissance staturopondérale : diagnostic et prise en charge. *EMC - Traité Médecine AKOS*. janv 2006;1(4):1-6.
 59. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, Quentien M-H, Albarel F, Barlier A, et al. Déficit hypophysaire combiné multiple : aspects cliniques et génétiques. *Ann Endocrinol*. févr 2008;69(1):7-17.
 60. Simonin G. Craniopharyngiome chez l'enfant *Croissance*. 2016 déc; CHU Timone-Enfants Marseille.
 61. Netgen. Diabète insipide central : diagnostic et prise en charge [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-362/Diabete-insipide-central-diagnostic-et-prise-en-charge>
 62. Diabète insipide central | AP-HM [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <http://fr.ap-hm.fr/site/defhy/le-centre/les-pathologies/diabete-insipide-central>
 63. Voinot, Teynie. Tests dynamiques [Internet]. Centre hospitalier de Pau; [cité 17 sept

- 2020]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/services/tests-dynamiques/>
64. Despert F. Insuffisance somatotrope : diagnostic, traitement, résultats. 2020;61:6.
 65. Chanson P, Reynaud R, Coutant R, Linglart A, Nicolino M, Rodien P, et al. Serum GH concentrations must now be expressed in mass units in France...as in the rest of the world. *Ann Endocrinol.* déc 2017;78(6):488-9.
 66. Despert F. Petite taille de l'enfant : éléments de prise en charge diagnostique. *Médecine Thérapeutique Pédiatrique.* juill 2006;9(4):193-202.
 67. Tests-dynamiques-endocriniens.pdf [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ch-pau.fr/Labo/Niveau1/Tests-dynamiques-endocriniens.pdf>
 68. Biomnis. Hormone de croissance. 2012.
 69. Stratégie d'exploration des retards de croissance. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1 nov 1989;4(5):35-42.
 70. Demay MCR. Explorations de la fonction somatotrope. juill 2006;9(4):203-12.
 71. Institut de Biologie Clinique ULB IBC. Test à la LHRH [Internet]. IBC - ULB. 2018 [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ulb-ibc.be/test-a-la-lhrh/>
 72. Philippe Chanson. Pathologies hypophysaires : quels tests utiliser ? févr 2016;Volume 80:56-62.
 73. Maladies Surrénales. Test à la Métopirone [Internet]. 2020 [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.maladies-surrenales.fr/2020/01/28/test-a-la-metopirone/>
 74. Maladies Surrénales. Test au synacthène [Internet]. 2019 [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.maladies-surrenales.fr/2019/04/28/test-au-synacthene-2/>
 75. Société Française de Pédiatrie. Démarche diagnostique devant un syndrome poly-uropolydipsique [Internet]. Pas à Pas en Pédiatrie. 2017 [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://pap-pediatrie.fr/maladie-chronique/demarche-diagnostique-devant-un-syndrome-poly-uropolydipsique>
 76. Radiographie du crâne et du massif facial – SFIPP [Internet]. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <https://sfip-radiopediatrie.org/radiographie-du-crane-et-du-massif-facial/>
 77. Haute Autorité de santé. Indications de la radiographie du crâne et ou du massif facial-rapport d'évaluation technologique. 2008.
 78. Delisle F, Fanuel-Barret D. Tomodensitométrie : technique et indications. 2020;5.
 79. Bonneville F, Cattin F, Bonneville J-F. Imagerie par résonance magnétique de la région hypophysaire : aspects pathologiques. *EMC - Radiol Imag Médicale - Musculosquelettique -*

Neurol - Maxillofac. janv 2007;2(3):1-26.

80. irm_contre_indications__precautions__023075000_1621_24012017.pdf [Internet]. [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: https://www.radiologuesassocies.com/media/irm_contre_indications__precautions__023075000_1621_24012017.pdf
81. DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R. Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. Arch Dis Child. 1 août 1996;75(2):108-14.
82. Puget S, Garnett M, Wray A, Grill J, Habrand J-L, Bodaert N, et al. Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. J Neurosurg. janv 2007;106(1 Suppl):3-12.
83. Elowe-Gruau E, Beltrand J, Brauner R, Pinto G, Samara-Boustani D, Thalassinos C, et al. Childhood Craniopharyngioma: Hypothalamus-Sparing Surgery Decreases the Risk of Obesity. J Clin Endocrinol Metab. 1 juin 2013;98(6):2376-82.
84. Netgen. Fonction olfactive après chirurgie hypophysaire transsphénoïdale [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-444/Fonction-olfactive-apres-chirurgie-hypophysaire-transsphenoidale>
85. Voie ptériale « classique ». In: encyclopédie neurochirurgicale. 2014. p. 10.
86. Szekely B, Gaillard S, Liu N, Dupuy M, Karnycheff F, Fischler M. Anesthésie-réanimation et chirurgie de l'hypophyse. 2020;13.
87. Kortmann R-D. Different Approaches in Radiation Therapy of craniopharyngioma. Front Endocrinol. :2.
88. Institut Curie. La protonthérapie | Institut Curie [Internet]. [cité 31 janv 2021]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/la-protontherapie>
89. Müller HL. Diagnostics, Treatment, and Follow-Up in Craniopharyngioma. Front Endocrinol. 2011;2(70).
90. Krifa MI, Souai Z, Jdidi R, Saadaoui K, Ben Selma H, Krifa H. Résultats du traitement des craniopharyngiomes kystiques par de la bléomycine. Neurochirurgie. 1 avr 2019;65(2):134.
91. Chen C, Okera S, Davies PE, Selva D, Crompton JL. Craniopharyngioma: a review of long-term visual outcome. Clin Experiment Ophthalmol. 2003;31(3):220-8.
92. Billette de villemeur T. Le point sur la maladie de Creutzfeldt- Jacob iatrogène après traitement par hormone de croissance extractive en France. Bull Epidémiologique Hebd. 1997;(28):130-1.
93. Meddispar. Meddispar - Accueil [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur:

<http://www.meddispar.fr/>

94. E-Vidal [Internet]. [cité 28 déc 2020]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr>
95. Gautheret L. Traitement par Hormone de Croissance. Conseils techniques. [Internet]. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: http://robertdebre.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/137/files/2013/09/Traitement_par_Hormone_de_Croissance._Conseils_techniques.pdf
96. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0317056.htm>
97. ANSM. Les médicaments à base de Lévothyroxine disponibles en France [Internet]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine/A-quoi-servent-les-medicaments-contenant-de-la-levothyroxine/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Levothyrox-et-medicaments-a-base-de-levothyroxine/A-quoi-servent-les-medicaments-contenant-de-la-levothyroxine/(offset)/0)
98. Kuhn J-M, Lefebvre H, Folope V. Insuffisance antéhypophysaire. Wwem-Premiumcomdatatraitessn10-40232 [Internet]. [cité 1 nov 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/31083/resultatrecherche/3>
99. Comment faire l'injection d'hydrocortisone [Internet]. Maladies Surrénales. 2018 [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.maladies-surrenales.fr/2018/11/25/comment-faire-linjection-dhydrocortisone/>
100. Roze C, Touraine P, Leger J, Roux N de. Hypogonadisme hypogonadotrope congénital. Ann Endocrinol. mars 2009;70(1):2-13.
101. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM). Item 38 : Puberté normale et pathologique. 2011; Université Médicale Virtuelle Francophone -.
102. VIDAL. Médicaments de l'axe hypophyso-gonadique [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/recherche.html?q=m%C3%A9dicame%2Cts+de+l%27axe+hypophyso-gonadique>
103. Kuhn J-M, Prévost G. Traitement androgénique des hypoandrismes masculins. Presse Médicale. 1 févr 2014;43(2):196-204.
104. VIDAL. ANDROTARDYL 250 mg/1 ml sol inj intramusculaire [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/androtardyl_250_mg_1_ml_sol_inj_intramusculaire-1073.html
105. Direction des Affaires Juridiques. Assistance médicale à la procréation (AMP) [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/assistance-medicale->

a-la-procreation-amp/

106. Qu'est ce qu'une Fécondation In Vitro ? [Internet]. Fiv.fr. 2013 [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.fiv.fr/definition-fecondation-in-vitro/>

107. Le Moniteur des pharmacies. L'assistance médicale à la procréation. Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. déc 2011 [cité 7 nov 2020]; Cahier de formation-ordonnance(2908). Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2908/l-assistance-madicale-a-la-procraation.html>

108. Base de données publique des médicaments. Notice patient - MINIRINMELT 120 microgrammes, lyophilisat oral [Internet]. [cité 28 déc 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67275313&typedoc=N>

109. VIDAL. MINIRIN 0,1 mg/ml sol endonasal [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.uca.fr/medicament/minirin_0_1_mg_ml_sol_endonasal-11030-utilisation_manipulation.html

110. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.alliance-maladies-rares.org/systeme-de-lassurance-maladie/>

111. Association Craniopharyngiome solidarité [Internet]. [cité 28 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.craniopharyngiome-solidarite.org/>

112. Jullian C. Les troubles de la croissance chez l'enfant : Hormone de croissance et conseils associés. Faculté de Pharmacie Aix Marseille; 2020.

Annexes

Annexe I : Suggestion d'un plan de prise du traitement hormonal substitutif d'une personne atteinte de panhypopituitarisme

	Matin	Midi	Milieu d'après midi	Soir	Coucher
LEVOTHYROX®	A jeun				
*HYDROCORTISONE ROUSSEL®	X		X		
*MINIRINMELT®	X	X			X
Hormone de croissance					X
Femme					
Estrogènes Comprimés (de J1 à J25 de chaque mois) ou Patch	X				
	1 patch par semaine ou 1 patch tous les 3 à 4 jours selon les spécialités				
+ Progestérone (de J15 à J25)					X
Ou Combinaison oestro-profestative	X				
Homme					
Testostérone Androtardyl Ou NEBIDO®	1 injection en IM toutes les 2-3 semaines				
	1 injection en IM toutes les 10 à 14 semaines				
ou PANTESTONE®	X			X	

*Pour certaines spécialités comme le MINIRINMELT® et l'HYDROCORTISONE ROUSSEL®, les posologies peuvent être adaptées en fonction des besoins du patient ou des situations.

L'insuffisance surrénale aigue

Qu'est-ce que l'insuffisance surrénale ?

L'insuffisance surrénale est due à une insuffisance de fonctionnement de la partie externe de la glande surrénale qui synthétise normalement les glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes. Dans un contexte de craniopharyngiome, seule la synthèse des glucocorticoïdes est déficiente.

- Les glucocorticoïdes (cortisol) permettent une meilleure adaptation du corps au stress de causes variés.
- Les minéralocorticoïdes (aldostérone) contrôlent la rétention d'eau, de sel et la pression artérielle.

Comment éviter l'insuffisance surrénale ?

- N'interrompez jamais votre traitement, le traitement hormonal substitutif permet de pallier efficacement le déficit hormonal.
- Ne restreignez pas votre apport en sel.
- Ne prenez pas de diurétiques ou de laxatifs puissants sans avis médical.

Apprendre à reconnaître les « signes débutants » d'insuffisance en glucocorticoïdes

- **Une fatigabilité** / asthénie.
- **Des troubles digestifs** (perte d'appétit, nausées, vomissements, douleurs abdominales).
- **Des manifestations d'hypoglycémie** (accès de sueurs ou de pâleurs, céphalées, troubles de la conscience, coma).
- **Une diminution de la pression artérielle.**

Dans quelles circonstances peut survenir une insuffisance surrénale aigue ?

- Au-delà de deux vomissements ou diarrhées en moins de quatre heures.
- Gastroentérites.
- Fièvre / infection.
- Forte émotion représentant un stress important ou inhabituel.

⇒ **Dans ces situations, adaptez le traitement afin de prévenir le risque de décompensation :**

- **En cas de fièvre ou de tout incident** : DOUBLER les doses d'hydrocortisone.
- **En cas de vomissements répétés ou de diarrhées** : surveiller l'état d'hydratation, et la glycémie puis compenser les pertes glucidiques et hydro électrolytique : puis contacter le médecin (appel au 15 ou au 112). Si possible débiter le traitement d'urgence par voie intra musculaire (ampoule d'hémisuccinate d'hydrocortisone).

Pour toutes information concernant la maladie, consulter :

- Le site « Orphanet » : www.orpha.net
Rubrique : « insuffisance surrénale »
Rubrique : « Orphanet- urgence »
- Le site de l'association de patients « Surrénales »
www.surrenales.com
- Le Centre de Référence Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance (CRMERC) :
<http://surrenales.aphp.fr>
- Le Centre de référence des Maladies Rares d'origine Hypophysaire
<http://www.ap-hm.fr/defhy>

Annexe III : Fiche conseil destinée aux patients « L'hormone de croissance »

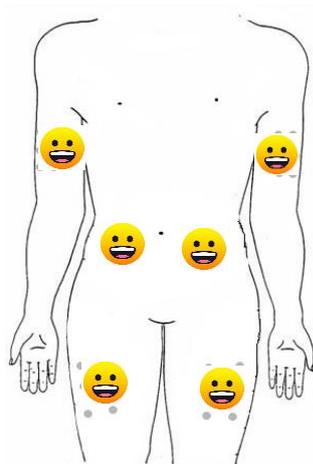
L'hormone de croissance : les points essentiels

L'administration de l'hormone de croissance

Elle doit être réalisée le soir, avant le coucher, afin de reproduire au mieux la sécrétion physiologique de l'hormone de croissance. Pour favoriser l'administration chez l'enfant, il peut être intéressant de l'associer à un rituel (après la toilette, après le diner, après le brossage des dents avant l'histoire du soir...). (112)

⇒ Une interruption trop fréquente du traitement peut altérer l'efficacité de l'hormone de croissance.

La zone d'administration doit être changée chaque jour :



L'administration du produit comporte 4 étapes :

- Désinfecter la peau à l'aide d'un antiseptique et d'un coton.
- Faire un pli cutané.
- Piquer et injecter lentement le produit.
- Compter lentement jusqu'à 10.

La conservation

L'hormone de croissance recombinante est une molécule « fragile » qui nécessite d'être manipulée avec précaution. Elle doit être conservée entre 2 et 8°C. On privilégiera le bas du réfrigérateur plutôt que la porte pour éviter ainsi les variations de température et le risque de chute.

Résumé

Le craniopharyngiome est une tumeur épithéliale bénigne prenant naissance dans le cerveau, plus précisément au niveau de l'hypophyse ou de la tige pituitaire. Cette maladie bien que rare, affecte une personne sur cinquante mille. Elle peut être découverte à n'importe quel âge de la vie puisque cette pathologie silencieuse à ses débuts, passe souvent inaperçue en raison de symptômes peu spécifiques. Il s'agit toutefois d'une maladie grave puisqu'elle peut entraîner à terme des séquelles endocriniennes, visuelles, ou neuro intellectuelles. Le craniopharyngiome nécessite une prise en charge à la fois médicale et thérapeutique. Dans un premier temps, le traitement consiste en l'exérèse la plus complète possible de la tumeur mais la proximité immédiate de l'hypophyse avec des structures essentielles en fait une chirurgie très délicate et non dénuée de risque. Outre les risques inhérents à l'opération, le retrait de la tumeur conduit à un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire plus ou moins complet.

Mots clés

- Hypophyse
- Panhypopituitarisme
- Insuffisance hypophysaire
- Craniopharyngiome
- Hormone de croissance
- Déficit gonadotrope
- Déficit corticotrope
- Diabète insipide