

# DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT SUBSTITUTIF DE L'INSUFFISANCE ANTÉ-HYPOPHYSAIRE

par **Rolf C. GAILLARD** (Lausanne, Suisse)

Le diagnostic et le traitement substitutif de l'insuffisance anté-hypophysaire nécessite une évaluation clinique précise et une optimisation individuelle. Les symptômes sont variables et dépendent du degré de l'insuffisance hormonale. Le diagnostic d'un déficit complet est souvent évident, les concentrations hormonales de l'hypophyse et de la glande cible étant abaissées. Des tests dynamiques sont souvent nécessaires pour détecter les déficits partiels. Le traitement de substitution doit être individualisé et tenir compte de possibles interactions entre les hormones administrées. Il est important de mimer le mieux possible la sécrétion physiologique et d'éviter les sur- et sous-dosages.

**Mots-clé** : hypopituitarisme, hypophyse, traitement hormonal substitutif, diagnostic.

## INTRODUCTION

L'insuffisance hypophysaire antérieure peut être partielle ou complète et peut être la conséquence d'une pathologie hypophysaire ou hypothalamique, mais également de pathologies extra- ou parasellaires qui compriment et déplacent ou qui infiltrent et détruisent l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les pathologies de l'axe peuvent être classifiées en atteintes organiques et atteintes fonctionnelles. Une atteinte organique est identifiable et peut être la conséquence d'un traumatisme, d'une inflammation, d'une néoplasie ou d'une pathologie dégénérative, vasculaire ou du développement. Une atteinte fonctionnelle, au contraire, survient sans qu'une anomalie anatomique ne soit identifiable et, de plus, il s'agit d'une dysfonction potentiellement réversible très fréquemment d'origine hypothalamique (par exemple stress, nutritionnel, psychogène...). Je ne discuterai pas des causes d'hypopituitarisme, mais je souhaite juste insister sur le fait que les traumatismes crâniens et les hémorragies sous-arachnoïdiennes peuvent être la cause d'une insuffisance hypophysaire (1). L'insuffisance anté-hypophysaire est fréquente et souvent dissociée après un traumatisme crânien. Il est donc important qu'un tel diagnostic ne soit pas occulté chez ces patients (2-5).

Chez l'adulte, la prévalence de l'hypopituitarisme est estimée à environ 45/100 000 avec une incidence annuelle à 4/100 000 (6). Toutefois, vue l'importante incidence de l'insuffisance hypophysaire chez les patients avec traumatisme crânien, ces estimations sont très certainement nettement sous-évaluées.

Les manifestations cliniques de l'insuffisance hypophysaires dépendent du type et de l'importance du déficit hormonal ainsi que de la rapidité de sa survenue. Le diagnostic d'un déficit complet est souvent évident : la majorité des patients ont des symptômes et les concentrations hormonales de la glande cible (cortisol, thyroxine, et testostérone chez l'homme) et de l'hypophyse (ACTH, TSH et LH respectivement) sont abaissées. Les tests dynamiques ne sont habituellement nécessaires que pour détecter des déficits partiels.

## DIAGNOSTIC

### INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE SECONDAIRE

Contrairement à l'insuffisance primaire, la sécrétion d'aldostérone est pratiquement normale dans l'insuffisance surrénalienne secondaire, car le système rénine-angiotensine-aldostérone fonctionne normalement. Il n'y a donc pas d'hyperkaliémie et le patient n'est pas avide de manger salé ! En outre, il n'y a pas d'hyperpigmentation, car l'ACTH n'est pas élevée.

En cas d'insuffisance surrénalienne secondaire, le dosage de l'ACTH n'est pas utile pour le diagnostic. Une prise de sang aléatoire pour la mesure du cortisol est rarement utile, sauf en cas de stress sévère, toutefois il n'y a pas d'accord dans la littérature concernant une valeur seuil.

Lors de l'interprétation des valeurs de cortisolémie, il est important de se souvenir des effets de la prise orale d'estrogènes (pilule contraceptive). En effet, ces derniers stimulent la production de la protéine transporteuse du cortisol augmentant ainsi le cortisol total, mais non les concentrations du cortisol libre. Ainsi chez les patientes recevant des estrogènes per os, une cortisolémie de  $> 500$  nmol/l ne signifie pas forcément une sécrétion adéquate du cortisol.

La mesure de la cortisolémie tôt le matin peut être utile pour le diagnostic de l'insuffisance surrénalienne secondaire lequel, toutefois, requiert souvent un test dynamique pour documenter la réserve surrénalienne. Dans une population normale, les valeurs de référence pour le cortisol sanguin matinal se trouvent entre 150 nmol/l et 800 nmol/l (5,3-28,6 µg/dl) (7). Une cortisolémie matinale de  $< 80$  nmol/l ( $< 3$  µg/dl) signe le diagnostic d'insuffisance surrénalienne. Une valeur de  $< 100$  nmol/l ( $< 3,6$  µg/dl) indique une insuffisance surrénalienne secondaire avec 100 % de spécificité mais seulement 50 % de sensibilité (8, 9). À l'opposé une cortisolémie matinale de  $> 500$  nmol/l ( $< 18$  ng/dl) suggère une sécrétion adéquate du cortisol. Pour les valeurs entre 80 et 500 nmol/l, il est nécessaire d'effectuer un test de stimulation afin de confirmer ou non le diagnostic. Il existe plusieurs tests de stimulation qui agissent à différents étages de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPS). Le test à l'insuline ou hypoglycémie induite par l'insuline et le test à la métopirone investiguent l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien complet, le test à la CRH investigue l'axe hypophysio-surrénalien, et le test à l'ACTH la réserve surrénalienne.

**Le test à l'insuline** est le test de référence. Après une nuit de jeûne, 0,1-0,15 U/kg d'insuline sont administrés par voie intra-veineuse afin d'obtenir une hypoglycémie adéquate de  $< 2,2$  nmol/l. Dans ces conditions, la cortisolémie de sujets en bonne santé atteint un pic entre 555 nmol/l et 1015 nmol/l (19,8-36,2 µg/dl) (7). Ainsi un pic de cortisol de plus de 550 nmol/l exclut une insuffisance surrénalienne alors que des valeurs  $< 500$  nmol/l indiquent une réponse pathologique (7, 8).

Ce test a cependant plusieurs contraintes. Il nécessite la présence d'un médecin durant tout le test, il est inconfortable pour le patient et il est contre-indiqué chez les patients âgés, les patients avec pathologies ischémiques cardiovasculaire/cérébrovasculaires et en cas d'anamnèse d'épilepsie.

**Le test à la métopirone** peut être utile pour le diagnostic d'insuffisance surrénalienne aiguë et chronique. La métopirone bloque la conversion du 11β-deoxycortisol en cortisol, abaissant ainsi la cortisolémie et augmentant le 11β-deoxycortisol. La métopirone est parfois mal tolérée au niveau gastro-intestinal et peut induire une insuffisance surrénalienne aiguë. Ce test n'est plus fréquemment utilisé.

Le test à la CRH n'est pas souvent utilisé car sa réponse est sujette à de très grandes variations inter-individus.

Le test de stimulation à l'ACTH est excellent pour tester la réserve surrénalienne. Il consiste en l'administration intra-veineuse de 250 µg d'ACTH et la mesure de la cortisolémie à 30 et 60 minutes. Dans la littérature, un pic de cortisol de > 550 nmol/l est considéré comme normal (7, 10). Une réponse inférieure à 500 nmol/l correspond à une valeur inférieure au percentile 2,5 des sujets normaux et est donc en faveur d'une insuffisance surrénalienne (8).

Si le test à l'ACTH est excellent pour exclure une insuffisance surrénalienne primaire (14), sa sensibilité dans le diagnostic de l'insuffisance surrénalienne secondaire est un peu controversée et est rapportée dans la littérature entre 60 % et 90 % (11).

Selon la littérature, une valeur-seuil de 550 nmol/l ou de 510 nmol/l permet de poser le diagnostic d'insuffisance surrénalienne en toute sécurité. Toutefois, le test à l'ACTH peut être faussement négatif en cas de déficit récent en ACTH. En effet, si le déficit est récent, l'atrophie surrénalienne n'a pas eu le temps de se développer et la réponse surrénalienne à l'ACTH injecté demeurera correcte. En effet, l'atrophie surrénalienne ne survient que plusieurs semaines ou mois après la survenue de la pathologie hypophysaire réduisant la sécrétion d'ACTH. Ce test n'est donc pas utile pour une insuffisance surrénalienne secondaire aiguë. Ainsi, après hypophysectomie chirurgicale, le test à l'ACTH peut être négatif, produisant une réponse surrénalienne normale jusqu'à trois mois post-opératoire (12).

Le test à l'ACTH utilisant la faible dose de 1 µg ACTH au lieu des 250 µg est aussi proposé. Ce test semble avoir une sensibilité discrètement plus élevée, mais il n'est ni recommandé de manière générale ni accepté par l'ensemble de la communauté scientifique (8, 10, 13).

Enfin, la mesure du cortisol libre urinaire de 24 heures n'est pas utile, car 20 % des patients avec insuffisance surrénalienne ont un cortisol libre urinaire normal.

## HYPOTHYROÏDIE SECONDAIRE

Il s'agit d'une pathologie qui résulte d'une sécrétion anormale soit de TRH ou de TSH. Le dosage de la TSH seule n'est pas utile pour le diagnostic d'hypothyroïdie centrale ou secondaire, car sa concentration peut être normale, basse ou même élevée (14-15). Seuls 8 à 19 % des cas d'hypothyroïdisme secondaire présentent une TSH abaissée, alors qu'elle est normale-basse chez 70-84 % et peut même être élevée chez 8-11 % des cas !

Par contre, les concentrations de  $T_4$  libre sont toujours abaissées, et celles de la  $T_3$  libre le sont dans 75 % des cas. Le diagnostic est donc confirmé en présence d'une TSH basse ou trop basse en regard des taux de  $T_4$  libre. En cas de suspicion d'une pathologie hypophysaire, il est indispensable de mesurer simultanément la  $T_4$  libre, la  $T_3$  libre et la TSH. En raison de la longue demi-vie de la  $T_4$  (7 jours), la fonction thyroïdienne peut demeurer dans les limites normales plusieurs semaines après la perte de la fonction hypophysaire. Au niveau clinique, les signes et les symptômes de l'hypothyroïdie secondaire sont les mêmes que ceux de l'hypothyroïdie primaire, à l'exception du goitre qui n'est présent qu'en cas d'hypothyroïdie primaire, la TSH servant d'hormone trophique au développement du goitre.

## HYPAGONADISME SECONDAIRE

Les bouffées de chaleur sont moins souvent présentes en cas d'hypogonadisme secondaire qu'en cas d'insuffisance ovarienne primaire. Chez l'homme, la libido est souvent plus sévèrement atteinte que la fonction sexuelle. Le diagnostic est aisé : déficit en

stéroïdes gonadiques (estrogènes, testostérone) en présence de taux de gonadotrophines bas ou normaux. Chez la femme ménopausée, une FSH dans l'intervalle de référence pré-ménopausé ou inférieur est une évidence d'un hypogonadisme central. En cas d'hypogonadisme central, il convient également d'exclure dans les deux sexes la présence d'une hyperprolactinémie.

## LE DÉFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE

Le déficit en hormone de croissance (GH) de l'adulte est une entité clinique bien reconnue, qui s'observe chez des patients ayant présenté soit un déficit somatotrope de l'enfance, une pathologie hypothalamo-hypophysaire acquise à l'âge adulte ou ayant subi une radiothérapie crânienne ou un traumatisme crânien. Les caractéristiques les plus importantes de ce déficit sont : des anomalies de la composition corporelle, une diminution de la minéralisation osseuse responsable d'une augmentation de plus de deux fois du risque de fractures, une baisse des performances physiques et de la force musculaire, un profil lipidique pathologique, une dysfonction cardiaque, une diminution de la fibrinolyse, et une qualité de vie détériorée. Les nombreuses études cliniques effectuées démontrent que la substitution par la GH produit une normalisation, partielle ou complète, de pratiquement toute la symptomatologie liée à ce déficit hormonal. Les effets bénéfiques résultant du traitement substitutif par la GH contribuent également à la diminution des coûts directs et indirects liés aux conséquences du déficit en GH, puisque le traitement est associé à une réduction significative des absences dues à la maladie, des visites chez le médecin et des hospitalisations. Finalement, nous disposons actuellement de suffisamment de recul pour affirmer que les bénéfices liés au traitement substitutif sont maintenus à long terme, et que ce traitement substitutif est sûr. Le pourcentage de récurrences des tumeurs hypothalamo-hypophysaires est de 8,2 %, similaire à celui d'une population ne recevant pas d'hormone de croissance. De même la base de données KIMS (*Pfizer International Metabolic Studies*) comprenant actuellement plus de 14 000 patients représentant plus de 56 000 patients-années démontre que les patients sous traitement substitutif de GH ne présentent pas d'augmentation du risque de développer une tumeur maligne *de novo*, ce risque étant similaire à celui de la population normale. En outre, une étude récente, à partir de cette même base de données KIMS, démontre que les patients avec insuffisance hypophysaire recevant, en plus du traitement substitutif conventionnel, une substitution de GH ont une mortalité similaire à celle de la population normale (16, 17). Ainsi, la substitution en GH aurait un effet bénéfique sur l'augmentation de la mortalité observée chez les patients avec insuffisance hypophysaire ne recevant qu'une substitution conventionnelle, c'est-à-dire sans substitution de GH.

Les signes et symptômes du déficit en hormone de croissance de l'adulte ne sont pas spécifiques. Il est donc nécessaire d'assurer le diagnostic de déficit en GH par des tests. Plusieurs recommandations pour le diagnostic et le traitement de ce déficit viennent d'être publiées (18, 19). Ainsi devraient être testés :

- 1) les patients avec pathologie hypothalamo-hypophysaire ou ayant reçu une radiothérapie cérébrale ;
- 2) les patients ayant subi un traumatisme crânien ou une hémorragie sous-arachnoïdienne ;
- 3) les patients ayant présenté un déficit en GH durant l'enfance. Ces derniers patients doivent être re-testés avant d'introduire une substitution à l'âge adulte, car un nombre non négligeable de ces patients n'ont plus besoin de substitution en GH en tant qu'adulte.

Il est à remarquer qu'une valeur d'IGF-1 normale n'exclut pas le diagnostic de déficit somatotrope, puisque des valeurs sont retrouvées normales chez près de 70 % des patients avec déficit en GH acquis à l'âge adulte. Ces patients nécessitent donc une investigation par des tests de stimulation (voir plus bas). Les taux d'IGF-1 doivent toujours être comparés avec des valeurs de référence ajustées pour l'âge et le sexe. En cas de suspicion de déficit et en absence de facteurs confondants (par ex. : malnutrition, pathologie hépatique, hypothyroïdie), une valeur basse d'IGF-1 est suggestive de déficit somatotrope. Une telle valeur signe un déficit en GH si elle est associée à la présence de déficits multiples d'hormones hypophysaires. Comme seuls les patients présentant un déficit sévère en GH doivent être traités, ce déficit doit être documenté par un test de stimulation. Avant de subir un tel test, il est indispensable que les patients aient tous les autres déficits hormonaux substitués de manière adéquate et stable. Pour autant qu'il n'y ait pas de contre-indications cardiologiques ou neurologiques (épilepsie), le test de choix est l'hypoglycémie provoquée ou test de tolérance à l'insuline. L'insuffisance sévère en GH est définie par un pic de GH de moins de 3 ng/ml en réponse à une hypoglycémie adéquate ( $< 2,2$  mmol/l). Comme alternative au test à l'insuline, c'est le test GHRH (1  $\mu$ g/kg en bolus) + arginine (0,5 g/kg en 30 min; maximum 30 g) qui est proposé. Ce test est très dépendant de l'indice de masse corporelle (IMC), puisque la réponse est négativement corrélée avec l'IMC et le poids du patient. Ainsi les valeurs-seuils confirmant le déficit en GH varient en fonction de l'IMC. Pour les patients normaux avec un IMC  $< 25$ , le pic de GH confirmant le déficit doit être  $< 11,5$  ng/ml, il doit être  $< 8,0$  ng/ml pour les patients en surpoids ( $25 < \text{IMC} < 30$ ) et de  $< 4,2$  ng/ml pour les patients obèses avec IMC  $> 30$ .

Finalement la combinaison GHRH (1  $\mu$ g/kg) + GHRP6 (1  $\mu$ g/kg) est un excellent test, puisqu'il ne comporte aucune contre-indication connue à ce jour et il n'est influencé ni par l'âge, ni par le sexe ou l'obésité des patients. Son seul inconvénient est son coût élevé. La valeur limite qui détermine le déficit en GH est de  $< 10$  ng/ml (20).

## **TRAITEMENT SUBSTITUTIF DE L'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE ANTÉRIEURE**

Toutes les insuffisances hypophysaires peuvent être substituées, cependant un traitement substitutif ne reproduit pas strictement la physiologie. En effet, un traitement substitutif est grevé de plusieurs imperfections, l'administration exogène d'hormone ne reproduisant pas la subtilité des profils hormonaux endogènes et s'accompagne donc de profils hormonaux sanguins non physiologiques (valeurs-pics élevées, absence de pulsativité, de rythme circadien, etc.). En outre, nous ne disposons malheureusement pas de marqueurs biochimiques fiables de l'action hormonale au niveau tissulaire. Il est donc très important d'adapter le traitement à chaque patient et de ne pas utiliser des stratégies générales qui pourraient être inadaptées aux besoins de certains et être responsables de sur- ou sous-traitements. Ceci est d'autant plus important qu'une substitution hormonale adéquate et individualisée améliore de manière significative la morbidité et mortalité due à l'insuffisance hypophysaire.

### **L'INSUFFISANCE CORTICOTROPE OU SURRÉNALIENNE SECONDAIRE**

Dans l'insuffisance surrénalienne secondaire, seule une substitution en glucocorticoïdes est nécessaire; le système rénine-angiotensine-aldostérone fonctionnant normalement, il n'y a pas de déficit en minéralocorticoïde et donc pas de nécessité d'une telle substitution.

La production de cortisol présente une grande variation inter-individuelle et n'est de loin pas aussi élevée qu'estimée il y a plusieurs années. La production s'élève de 6-11 mg/m<sup>2</sup>/jour soit une production de 15 à 25 mg d'hydrocortisone par jour. C'est donc une dose substitutive de 15-25 mg d'hydrocortisone qui doit être prescrite et être répartie en 2 ou 3 doses (8, 21, 22). Afin de mimer au mieux le rythme circadien, au moins le 50 % de la dose totale doit être administré le matin, le reste de la dose étant réparti en une administration l'après-midi et en début de soirée. La répartition de la dose évite la survenue de pics supraphysiologiques de cortisolémie une à deux heures après administration. Ces pics sont à éviter car des doses de substitution supraphysiologiques présentent un facteur de risque pour le développement d'ostéoporose (23), de troubles du métabolisme du glucose (24) et de mortalité cardiovasculaire augmentée (25). À part l'hydrocortisone, d'autres glucocorticoïdes peuvent être utilisés. Ainsi les 15-25 mg d'hydrocortisone répartis en deux à trois doses journalières peuvent être remplacés par 25-37,5 mg d'acétate de cortisone répartis en trois doses, par 5 mg de prednisone ou 0,5 mg de dexaméthasone administrés une fois par jour. La dose journalière choisie doit toujours être la plus faible possible permettant une substitution adéquate. Celle-ci est déterminée selon la réponse clinique plutôt que par la mesure d'une cortisolémie ou de la cortisolurie de 24 heures (8, 26). Cliniquement, une substitution insuffisante se traduit par une fatigue, une perte d'énergie, une anorexie, des nausées, des troubles gastro-intestinaux, des douleurs musculaires et parfois des hypoglycémies (37). À l'inverse, une sur-substitution peut être la cause d'insomnie, de prise de poids, de signes cushingoïdes et de troubles du métabolisme du glucose (26).

Vue l'impossibilité pour l'organisme d'adapter la dose de glucocorticoïdes selon la situation de stress, c'est au patient d'adapter la dose de substitution en cas de stress. Cette adaptation de la dose est individuelle et dépend de la situation à laquelle le patient doit faire face (8). Le tableau 1 illustre des ajustements de la dose d'hydrocortisone en fonction de quelques situations cliniques particulières.

Tout patient présentant une insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire doit être facilement identifiable soit par le port d'une gourmette ou médaille « *medical alert* » ou par une carte indiquant le diagnostic médical et son traitement substitutif. Chaque patient doit évidemment bien connaître sa maladie et savoir comment adapter sa dose de glucocorticoïdes en fonction d'un stress.

Tableau 1. – **Ajustement de la dose substitutive d'hydrocortisone.**

<b>Exercice physique de plus de 20 minutes</b>	5-10 mg
<b>Fièvre, infection</b>	2-3 x dose journalière
<b>Petite chirurgie (anesthésie locale)</b>	25-75 mg/j ou pas d'ajustement de dose
<b>Accouchement, intervention chirurgicale</b>	100-150 mg/24 h et baisse progressive sur 48 heures
<b>Soins intensifs</b>	100-150 mg/24 h
<b>Sepsis</b>	200-300 mg/j
<b>Grossesse (3<sup>e</sup> trimestre)</b>	1,5 x dose journalière
<b>Hyperthyroïdie</b>	2-3 x dose journalière
<b>Mitotane, rifampicine</b>	2-3 x dose journalière
<b>Substitution en hormone de croissance</b>	Parfois petits ajustements nécessaires

## L'HYPOTHYROÏDIE SECONDAIRE

Avant d'introduire un traitement substitutif d'hormones thyroïdiennes, il est crucial d'exclure et de traiter une insuffisance surrénalienne. En effet, la thyroxine accélère le métabolisme du cortisol et augmente ainsi les besoins en glucocorticoïdes. Le non respect de cette attitude peut précipiter une crise addisonienne.

La substitution consiste en l'administration de L-thyroxine ( $T_4$ ) qui se transforme en périphérie en triiodothyronine ( $T_3$ ) qui est biologiquement plus puissante que la  $T_4$ . La  $T_3$  ne devrait pas être utilisée comme substitution, car en raison de sa demi-vie courte, elle cause de grandes fluctuations non-physiologiques de la  $T_3$  sérique. Les avantages (27) d'un traitement combiné de  $T_3$  et  $T_4$  sur la qualité de vie, les fonctions cognitives et l'humeur sont controversés (28-32).

Le traitement substitutif consiste en l'administration de L-thyroxine à une dose moyenne de  $1,5 \pm 0,3 \mu\text{g/kg/j}$  (33). Il y a toutefois une grande variation des besoins d'un patient à l'autre. Ainsi selon le patient, la dose journalière de  $T_4$  peut varier de  $75 \mu\text{g}$  à  $250 \mu\text{g}$ . Idéalement, la thyroxine devrait être administrée le matin avant le petit déjeuner. L'absorption de la  $T_4$  est réduite en cas d'atteintes inflammatoires de l'intestin ou du syndrome de l'intestin court ainsi qu'en cas d'administration simultanée de calcium, de sulfate de fer, sucralfate, hydroxyde d'aluminium et de cholestyramine (34). La demi-vie de la L-thyroxine ( $T_4$ ) est de sept jours permettant ainsi une seule administration par jour. Cette demi-vie est raccourcie si le patient prend également du phéno-barbital, de la phénytoïne, de la carbamazépine ou rifampicine (34). Si l'hypopituitarisme est sévère et/ou s'il y a coexistence d'une ischémie cardiaque, le traitement devrait être initié avec une dose de  $0,025 \text{ mg}$  de  $T_4$  par jour (voire  $0,0125 \text{ mg}$  en cas d'ischémie cardiaque). La dose peut ensuite être augmentée par palier de  $0,025 \text{ mg}$  toutes les trois ou quatre semaines jusqu'à la dose de substitution optimale.

Contrairement à l'hypothyroïdie primaire, le suivi thérapeutique de l'hypothyroïdie secondaire ne se base pas sur la mesure de la TSH mais sur celles de la  $T_4$  libre et éventuellement de la  $T_3$  libre. La dose de L-thyroxine doit être ajustée en cas de grossesse, de traitement estrogénique et d'administration d'hormone de croissance. L'ajustement de la dose de thyroxine durant la grossesse est fréquemment nécessaire à partir des deuxième et troisième trimestres. La grossesse nécessite une augmentation moyenne de la dose de  $T_4$  d'environ 30 % (35), notamment pour permettre le développement neuro-psychologique du fœtus. Après l'accouchement la dose peut être abaissée à celle que la patiente prenait avant la grossesse.

## L'INSUFFISANCE GONADOTROPE SECONDAIRE

**Chez l'homme**, il s'agit de restaurer les concentrations physiologiques de testostérone ( $10,4\text{-}34,7 \text{ nmol/l}$ ), concentrations qui sont plus élevées chez l'homme jeune que chez l'homme âgé. En effet, la production de testostérone endogène est d'environ  $5\text{-}9 \text{ mg/jour}$  chez l'homme jeune (30 ans) et d'environ  $4 \text{ mg/jour}$  chez l'homme âgé (36). En cas d'hypogonadisme chez l'homme, le traitement substitutif de testostérone restaure la libido, les érections matinales, augmente la densité minérale osseuse, la masse et la force musculaire, diminue la masse grasse, augmente l'érythropoïèse et a un effet positif sur le bien-être psychologique du patient (37, 38). Une substitution de testostérone est contre-indiquée chez les patients avec cancer de la prostate ou présentant un taux élevé de PSA, une hématoците de plus de 50 %, une apnée du sommeil obstructive non traitée, une hypertrophie de la prostate symptomatique ou une insuffisance cardiaque NYHA Class III ou IV (39).



Plusieurs préparations de testostérone sont disponibles pour le traitement substitutif. Selon la préparation, la testostérone est administrée par voie intra-musculaire, par application transdermique, par application buccale, par implants sous-cutanés ou par voie orale. La dose et la fréquence d'administration dépendent du produit. Le suivi thérapeutique de la substitution en testostérone chez l'homme comporte les éléments suivants : la réponse clinique à la testostérone, la testostéronémie, le toucher rectal, la mesure du PSA (si PSA > 4,0 ng/nl ou une élévation de > 1,4 ng/nl par an sous testostérone, une consultation urologique est nécessaire), l'évaluation de symptômes prostatiques, la mesure de l'hématocrite et le profil lipidique (39, 40).

**Chez la femme** pré-ménopausée, l'insuffisance de l'axe gonadique doit être traitée. En effet, des études épidémiologiques ont démontré une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire chez les femmes dont l'hypogonadisme n'était pas substitué *versus* celles qui recevaient un traitement substitutif (41). Par contre, la situation des femmes ménopausées est nettement sujette à controverses, suite aux résultats de grandes études épidémiologiques comme la *Woman Health Initiative* (WHI) ou la *Million Women Study*. La substitution est certainement efficace pour combattre les symptômes de la ménopause et elle peut probablement être prescrite sans grand risque chez les jeunes femmes péri-ménopausées jusqu'à 59 ans (42). Par contre, une telle substitution n'est pas recommandée chez les femmes plus âgées en raison d'un rapport risque-bénéfice défavorable.

Il semble préférable d'utiliser la voie transdermique plutôt qu'orale pour l'administration d'estradiol (43, 44). La voie transdermique possède l'avantage d'éviter le premier passage hépatique évitant ainsi l'induction hépatique de la synthèse de protéines. L'administration transdermique présente donc plusieurs avantages :

- 1) elle diminue la synthèse de facteurs de la coagulation et de protéines de la phase aiguë qui sont de potentiels facteurs de risque cardiovasculaire ;
- 2) elle réduit la synthèse de la sex-hormone-binding-globulin (SHBG) et augmente ainsi la testostérone libre ;
- 3) elle permet de réduire la dose d'hormone de croissance nécessaire à la substitution (voir plus loin). Chez les femmes qui ont un utérus, les estrogènes doivent être accompagnés d'une administration de gestagènes en continu ou de manière cyclique.

#### REMPACEMENT DES ANDROGÈNES CHEZ LA FEMME

L'hypopituitarisme chez la femme induit également un déficit en androgènes et abaisse les taux de DHEA, DHEA-S, d'androsténone et de testostérone (45). Le syndrome de déficit en androgènes chez la femme se base sur des symptômes cliniques de déficit en androgènes (fatigue, diminution de la libido, perte de poils pubiens, qualité de vie amoindrie, énergie diminuée) et sur des valeurs de laboratoire (testostérone salivaire, index des androgènes libres) (46).

Les femmes présentant un syndrome de déficit en androgènes et qui sont sous un traitement d'estrogènes par voie orale devraient dans un premier temps passer à un traitement estrogénique par voie transdermique afin d'abaisser les taux de SHBG (les estrogènes par voie orale augmentent la SHBG par leur passage hépatique) et ainsi augmenter les taux d'androgènes libres. Si cette intervention n'apporte aucune amélioration symptomatique, il faudra alors introduire une substitution en androgènes.

Quel androgène ? DHEA ou testostérone ? Plusieurs études (malheureusement avec de petits cohortes et de courte durée) ont investigué les effets de la DHEA chez les



femmes présentant un déficit androgénique. Les conclusions sont contradictoires. Certaines rapportent des effets positifs sur le bien-être, l'humeur, l'intérêt sexuel et l'activité sexuelle alors que d'autres études ne confirment pas ces effets (47-50).

De plus, il faut rappeler que la DHEA n'est pas considérée comme un médicament mais comme un complément alimentaire. Il n'y a donc aucun contrôle de qualité des préparations et très souvent les préparations de DHEA ne contiennent pas, et parfois de beaucoup, la quantité de DHEA indiquée (51).

Plusieurs études de phase III ont étudié l'effet d'un patch de 300 µg/jour de testostérone et ont démontré des effets bénéfiques chez des femmes présentant un déficit en androgène suite à une ménopause chirurgicale (52-54). De même l'application du patch de 300 µg/jour de testostérone a amélioré l'humeur et la fonction sexuelle dans une étude en double aveugle comportant 51 femmes avec hypopituitarisme (55). Toutefois en dépit de ces résultats la FDA n'a pas approuvé ces traitements en raison de l'absence de données de sécurité à long-terme.

Ainsi la substitution par DHEA ou testostérone n'est pas reconnue chez la femme présentant un déficit en androgènes.

#### INSUFFISANCE SOMATOTROPE

Le traitement substitutif d'hormone de croissance n'est indiqué qu'en cas de déficit sévère en GH avec des manifestations cliniques évidentes. Avant d'introduire une substitution en GH, il est indispensable que tous les déficits endocriniens soient correctement substitués. La dose d'hormone de croissance chez l'adulte ne doit pas être calculée selon le poids corporel ou la surface corporelle, mais elle doit être individualisée, puisque l'activité de la GH est influencée par diverses conditions comme l'âge, le sexe, la prise d'estrogènes per os et l'IMC. Le but thérapeutique est d'amener les taux d'IGF-1 sériques dans les valeurs normales-hautes pour l'âge et le sexe. L'hormone de croissance s'administre chaque soir, par une injection sous-cutanée en débutant le traitement avec une faible dose de 0,15 à 0,30 mg/jour, et en augmentant graduellement la dose tous les un ou deux mois en fonction des taux d'IGF-1 et de la réponse clinique. La dose d'entretien varie d'un patient à l'autre mais ne dépasse que rarement 1 mg/jour. Comme signalé précédemment, les femmes nécessitent une dose de GH plus élevée que l'homme pour normaliser l'IGF-1 (56). La prise d'estrogènes par voie orale diminue l'activité de la GH au niveau hépatique alors que les applications transdermiques d'estrogènes n'ont pas cet effet (43). Ainsi afin de diminuer la dose de GH et diminuer ainsi le coût du traitement, il vaut mieux administrer les estrogènes par patch transdermique. L'introduction d'un traitement de GH nécessite parfois l'adaptation de la substitution en glucocorticoïdes et en thyroxine. La GH augmente le métabolisme du cortisol, car l'hormone de croissance diminue l'activité de la 11β-hydroxystéroïde-déhydrogénase de type 1, une enzyme qui induit la conversion de la cortisone inactive en cortisol actif. Ainsi chez les patients déficitaires en ACTH, l'administration de GH peut, par son action sur le métabolisme du cortisol, induire une insuffisance surrénalienne et nécessiter une augmentation de la dose de substitution en hydrocortisone (57-60). De même l'hormone de croissance agit sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes en augmentant la conversion de la T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> avec pour conséquence une baisse de la T<sub>4</sub> libre (61). Il est donc recommandé de contrôler les valeurs de T<sub>4</sub> libre et de T<sub>3</sub> libre. Environ 25 % des patients sous GH nécessitent une adaptation de la substitution thyroïdienne. Les contre-indications d'un traitement substitutif de GH sont la présence d'une tumeur maligne active, d'une rétinopathie proliférative et pré-proliférative ainsi qu'une hyper-

tension intra-crânienne. Le traitement est généralement bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquents sont liés à la rétention hydro-salée induite par la GH et à l'augmentation du volume extra-cellulaire (œdème, paresthésie, syndrome du canal carpien, arthralgie...). Ces effets secondaires sont liés à la dose de GH et disparaissent par simple réduction de la dose. La survenue de nouveaux cancers ne semble pas être augmentée par ce traitement. Toutefois, des études épidémiologiques ont suggéré que des valeurs d'IGF-1 normales-hautes peuvent augmenter le risque de cancer de la prostate, du sein et du côlon. Il est donc important d'éviter des taux supra-physiologiques d'IGF-1 (61). La récurrence des tumeurs hypophysaires ne semblent pas être influencée par le traitement substitutif en GH (61-63). Un suivi est cependant recommandé. La grossesse n'est pas une contre-indication à ce traitement; toutefois la dose de GH devrait être progressivement abaissée au cours du second trimestre car le placenta produit de la GH en suffisance.

Un traitement substitutif de GH a des effets bénéfiques sur la composition corporelle, la qualité de vie et de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire. Il apparaît ainsi que la substitution du déficit en GH diminue l'excès de mortalité observé en cas d'hypopituitarisme (16).

## EN CONCLUSION

L'insuffisance hypophysaire est facilement traitable et les patients avec cette pathologie sont capables de mener une vie tout à fait normale aussi longtemps que le traitement substitutif est approprié et suivi.

**Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme,  
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois - CHUV  
CH-1011 Lausanne, Suisse**

**Adresse pour la correspondance** : Professeur Rolf C. Gaillard, adresse ci-dessus.

**Email** : rolf-christian.gaillard@chuv.hospvd.ch

## DIAGNOSIS AND REPLACEMENT THERAPY OF ANTERIOR PITUITARY INSUFFICIENCY

by **Rolf C. GAILLARD** (Lausanne, Switzerland)

Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University Hospital, CHUV,  
CH-1011 Lausanne, Switzerland

### ABSTRACT

*Diagnosis and hormone replacement therapy of patients with hypopituitarism need a precise clinical evaluation and individual optimization. Symptoms are variable and dependent on the degree of hormone deficiency. Diagnosis can be straight forward in complete hypopituitarism by measuring reduced basal hormone levels. Dynamic stimulation tests are often indicated to detect partial hormone deficiencies.*

*Hormone replacement therapy needs to be individualized and should take into account possible interactions between hormones. The goals of hormone replacement therapy are to be as close as possible to the physiological secretion and to avoid under- and over-treatment.*

**Key words** : hypopituitarism, pituitary, hormone replacement therapy, diagnostic.

## BIBLIOGRAPHIE

1. **Giordano G., G. Aimaretti, E. Ghigo** : Variations of pituitary function overt time after brain injuries : the lesson from a prospective study. *Pituitary* 2005, **8** : 227-231. – 2. **Lorenzo M., R. Peino, A.I. Castro et al.** : Hypopituitarism and growth hormone deficiency in adult subjects after traumatic brain injury : who and when to test. *Pituitary* 2005, **8** : 233-237. – 3. **Popovic V.** : GH deficiency as the most common pituitary defect after TBI : clinical implications. *Pituitary* 2005, **8** : 239-243. – 4. **Agha A., C.J. Thompson** : High risk of hypogonadism after traumatic brain injury : clinical implications. *Pituitary* 2005, **8** : 245-249. – 5. **Tsagarakis S., M. Tzanela, I. Dimopoulou** : Diabetes insipidus, secondary hypoadrenalism and hypothyroidism after traumatic brain injury : clinical implications. *Pituitary* 2005, **8** : 251-254. – 6. **Regal M., C. Paramo, S.M. Sierra et al.** : Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001, **55** : 735-740. – 7. **Endert E., A. Ouweland, E. Fliers et al.** : Establishment of reference values for endocrine tests. Part IV : adrenal insufficiency. *Neth J Med* 2005, **63** : 435-443. – 8. **Arlt W., B. Alolio** : Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003, **361** : 1881-1893. – 9. **Schmidt I.L., H. Lahner, K. Mann et al.** : Diagnosis of adrenal insufficiency : evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88** : 4193-4198. – 10. **Reynolds R.M., P.M. Stewart, J.R. Seckl et al.** : Assessing the HPA axis in patients with pituitary disease : a UK survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, **64** : 82-85. – 11. **Gleeson H.K., B.R. Walker, J.R. Seckl et al.** : Ten years on : Safety of short synacthen tests in assessing adrenocorticotropin deficiency in clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88** : 2106-2111. – 12. **Klose M., M. Lange, M. Kosteljanetz et al.** : Adrenocortical insufficiency after pituitary surgery : an audit of the reliability of the conventional short synacthen test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, **63** : 499-505. – 13. **Dorin R.I., C.R. Qualls, L.M. Crapo** : Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003, **139** : 194-204. – 14. **Roberts C.G., P.W. Ladenson** : Hypothyroidism. *Lancet* 2004, **363** : 793-803. – 15. **Wardle C.A., W.D. Fraser, C.R. Squire** : Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet* 2001, **357** : 1013-1014. – 16. **Gaillard R.C., A.F. Mattsson, M. Koltowska-Haggstrom et al.** : IGF-1 during GH replacement therapy is an independent factor associated with reduced mortality in adult GH deficient patients : results from KIMS (Pfizer International Metabolic database). *90th Annual Meeting of the Endocrine Society, San Francisco, June 2008, Abstract*. – 17. **Wilton P., B. Saller, M. Koltowska-Haggstrom et al.** : Cause specific mortality in patients from the KIMS database and association with IGF-1 standard deviation scores (SDS). *Growth Hormone Research Society* 2008, **18** (suppl 1) : S3. – 18. **Ho K.K.Y. et al.** : Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II : a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007, **157** : 695-700. – 19. **Molitch M.E., D.R. Clemmons, S. Malozowski et al.** : Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency : an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 1621-1634. – 20. **Popovic V., A. Leal, D. Micic, et al.** : GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet* 2000, **356** : 1137-1142. – 21. **Lamberts S.W., W.W. de Herder, A.J. Van der Lely** : Pituitary insufficiency. *Lancet* 1998, **352** : 127-134. – 22. **Howlett T.A.** : An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997, **46** : 263-268. – 23. **Peacey S.R., C. Yuen Guo, R. Eastell et al.** : Optimization of glucocorticoid replacement therapy : the long-term effect on bone mineral density. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999, **50** : 815-817. – 24. **McConnell E.M., P.M. Bell, C. Ennis et al.** : Effects of low-dose oral hydrocortisone replacement versus short-term reproduction of physiological serum cortisol concentrations on insulin action in adult-onset hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002, **56** : 195-201. – 25. **Elhadd T.A., T.A. Abdu, R. Clayton** : Hypopituitarism and atherosclerosis. *Ann Med* 2001, **33** : 477-485. – 26. **Arlt W., C. Rosenthal, S. Hahner et al.** : Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency : clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, **64** : 384-389. – 27. **Bunevicius R., G. Kazanavicius, R. Zalinkevicius et al.** : Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999, **340** : 424-429. – 28. **Sawka A.M., H.C. Gerstein, M.J. Marriott et al.** : Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88** : 4551-4555. – 29. **Walsh J.P., L. Shiels, E.M. Lim et al.** : Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone : a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88** : 4543-4550. – 30. **Siegmund W., K. Spieker, A.I. Weike et al.** : Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004, **60** : 750-757. – 31. **Appelhof B.C., E. Fliers, E.M. Wekking et al.** : Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism : a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 2666-2674. – 32. **Escobar-Morreale H.F., J.I. Botella-Carretero, M. Gomez-Bueno et al.** : Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism : a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Ann Intern Med* 2005, **142** : 412-424. – 33. **Ferretti E.,**

**L. Persani, M.L. Jaffrain-Rea et al.** : Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 924-929. – **34. Wiersinga W.M.** : Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res* 2001, **56** (Suppl. 1) : 74-81. – **35. Smalridge R.C., P.W. Ladenson** : Hypothyroidism in pregnancy : consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 2349-2353. – **36. Wang C., D.H. Catlin, B. Starcevic et al.** : Testosterone metabolic clearance and production rates determined by stable isotope dilution/tandem mass spectrometry in normal men : influence of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 2936-2941. – **37. Nieschlag E., H.M. Behre, P. Bouchard et al.** : Testosterone replacement therapy : current trends and future directions. *Hum Reprod Update* 2004, **10** : 409-419. – **38. Kaufman J.M., A. Vermeulen** : The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005, **26** : 833-876. – **39. Bhasin S., G.R. Cunningham, F.J. Hayes et al.** : Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes : an endocrine society clinical guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 1995-2010. – **40. Rhoden E.L., A. Morgentaler** : Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004, **350** : 482-492. – **41. Tomlinson J.W., N. Holden, R.K. Hills et al.** : Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001, **357** : 425-431. – **42. Farquhar C.M., J. Marjoribanks, A. Lethaby et al.** : Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD004143. – **43. Mah P.M., J. Webster, P. Jonsson et al.** : Estrogen replacement in women of fertile years with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 5964-5969. – **44. Menon D.V., W. Vongpatanasin** : Effects of transdermal estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors. *Treat Endocrinol* 2006, **5** : 37-51. – **45. Miller K.K., G. Sessilo, A. Schiller et al.** : Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 561-567. – **46. Bhasin S.** : Female androgen deficiency syndrome - an unproven hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 4970-4972. – **47. Arlt W., F. Callies, J.C. van Vlijmen et al.** : Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999, **341** : 1013-1020. – **48. Gebre-Medhin G., E.S. Husebye, H. Mallmin et al.** : Oral dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement therapy in women with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, **52** : 775-780. – **49. Hunt P.J., E.M. Gurnell, F.A. Huppert et al.** : Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 4650-4656. – **50. Johannsson G., P. Burman, L. Wirén et al.** : Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient-women : a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87** : 2046-2052. – **51. Parasrampur J., K. Schwartz, R. Petesch** : Quality control of dehydroepiandrosterone dietary supplement products. *JAMA* 1998, **280** (18) : 1565. – **52. Buster J.E., S.A. Kingsberg, O. Aguirre et al.** : Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women : a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005, **105** : 944-952. – **53. Braunstein G.D., D.A. Sundwall, M. Katz et al.** : Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women : a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005, **165** : 1582-1589. – **54. Simon J., G. Braunstein, L. Nachtigall et al.** : Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 5226-5233. – **55. Miller K.K., B.M. Biller, C. Beauregard et al.** : Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women hypopituitarism : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 1683-1690. – **56. Gaillard R.C., V. Giusti** : Dosing and individual responsiveness to growth hormone replacement therapy, pp 103-116. In : Abs R., U. Feldt-Rasmussen (Eds). Growth hormone deficiency in adults. 10 years of KIMS. *Oxford PharmaGenesis Ltd* 2004. – **57. Swords F.M., P.V. Carroll, J. Kisalu et al.** : The effects of growth hormone deficiency and replacement on glucocorticoid exposure in hypopituitary patients on cortisone acetate and hydrocortisone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003, **59** : 613-620. – **58. Beentjes J.A., M.N. Kerstens, R.P. Dullaart** : Effects of growth hormone replacement on cortisol metabolism in hypopituitary patients treated with cortisone acetate. *Scand J Clin Lab Invest* 2001, **61** : 277-286. – **59. Paulsen S.K., S.B. Pedersen, J.O. Jorgensen et al.** : Growth hormone (GH) substitution in GH-deficient patients inhibits 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 messenger ribonucleic acid expression in adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 1093-1098. – **60. Weaver J.U., L. Thaventhiran, K. Noonan et al.** : The effect of growth hormone replacement on cortisol metabolism and glucocorticoid sensitivity in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994, **41** : 639-648. – **61. Jorgensen J.O., P. Ovesen, A. Juul et al.** : Impact of growth hormone administration on other hormonal axes. *Horm Res* 1999, **51** (Suppl 3) : 121-126. – **62. Frajese G., W.M. Drake, R.A. Loureiro et al.** : Hypothalamo-pituitary surveillance imaging in hypopituitary patients receiving long-term GH replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 5172-5175. – **63. Chung T.T., W.M. Drake, J. Evanson et al.** : Tumour surveillance imaging in patients with extrapituitary tumours receiving growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, **63** : 274-279.