

SUBSTITUTION D'UNE INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE DE L'ADULTE

par **Mirella HAGE** et **Marie-Laure RAFFIN-SANSON**
(Boulogne et Paris-Saclay)

- L'objectif de cette revue est de faire le point de la prise en charge de l'insuffisance hypophysaire de l'adulte, à partir des études publiées dans la littérature et en particulier des conférences de consensus au niveau européen, américain, français. Nous abordons des éléments d'épidémiologie, la fréquence de cette affection et ses différentes causes. Nous rappelons brièvement les modalités du diagnostic et détaillons la substitution de chaque axe ainsi que son suivi. Enfin, nous nous intéressons à deux situations particulières : la gestion peri-opératoire de la chirurgie hypophysaire et l'adaptation du traitement substitutif pendant la grossesse.

Mots-clés : Insuffisance hypophysaire, diabète insipide, chirurgie hypophysaire, grossesse.

I. - INTRODUCTION : ÉPIDÉMIOLOGIE, MORBIDITÉ ET MORTALITÉ DE L'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE

L'insuffisance hypophysaire se définit par un manque d'hormones anté- et/ou post- hypophysaires, résultant de maladies détruisant ou diminuant la sécrétion des cellules hypophysaires ou des neurones hypothalamiques qui les contrôlent. La prévalence de l'hypopituitarisme à l'âge adulte, d'après une étude épidémiologique en Espagne, est de 29-45/100 000 habitants, avec une incidence annuelle de 4.21 cas/100,000 personnes (1).

La mortalité de ces patients est augmentée, avec un RR de 1.55 (95 IC: 1.14-2.11), en particulier la mortalité cardiovasculaire, cérébro-vasculaire et par cancer. Les facteurs associés à un surcroît de mortalité sont le plus jeune âge au diagnostic, le sexe féminin, les tumeurs plus agressives, notamment les craniopharyngiomes, la présence d'un diabète insipide, les antécédents de chirurgie hypophysaire ou de radiothérapie (2, 3, 4). Toutefois, des données plus récentes indiquent que lorsque des doses physiologiques de glucocorticoïdes sont employées, et avec une substitution adéquate en hormones thyroïdienne et gonadique, l'hypopituitarisme en soi n'est pas un facteur de risque indépendant de mortalité (5). Outre le surcroît de mortalité, les patients suivis pour un hypopituitarisme ont plus de risque d'être en arrêt de travail ou en invalidité, de ne pas vivre en couple, d'avoir une moins bonne qualité de vie (6, 7).

Le diagnostic d'hypopituitarisme ne fait pas partie des objectifs de cette revue. Nous rappellerons seulement brièvement les principes qui permettent d'établir le diagnostic. Nous insisterons en revanche sur les modalités de substitution de chaque axe, le suivi du bon équilibre thérapeutique, les interactions possibles entre les traitements et nous détaillerons certaines situations particulières qui peuvent influencer la substitution : interférence avec d'autres traitements, pathologies intercurrentes, grossesse, désir de parentalité...

II. - CAUSES D'HYPOPITUITARISME ACQUIS DE L'ADULTE

Ces patients constituent un groupe hétérogène, les causes d'hypopituitarisme étant extrêmement diverses : tumorales, iatrogènes, infiltratives, congénitales.... La cause la plus fréquente est l'insuffisance corticotrope post-corticothérapie mais c'est une situation que nous n'aborderons pas ici. Les causes d'hypopituitarisme acquis de l'adulte sont résumées dans le tableau 1 (*Tableau 1*). Les tumeurs hypophysaires et les traitements associés par chirurgie et/ou radiothérapie représentent la majorité des causes acquises d'hypopituitarisme. À noter que les causes congénitales qui ont été exclues de cette revue peuvent dans quelques très rares cas être diagnostiquées à l'âge adulte.

Tableau 1. - **Étiologie des hypopituitarismes acquis (excluant les causes génétiques ou congénitales).**

Causes tumorales	Adénome hypophysaire Craniopharyngiome Kystes de la poche de Rathke Méningiome Kystes arachnoïdiens épidermoïdes, kystes dermoïdes Pituicytome Germinome Métastases Carcinome hypophysaire Gliome, Astrocytome, Ependymome Ganglioneurome, Paragangliome Tératome, Chordome
Maladies infiltratives ou inflammatoires	Autoimmune (hypophysite lymphocytaire) Hypophysite Xanthomateuse Hémochromatose Granulomatose (Sarcoidose, granulomatose avec polyangeite, = Vascularité à ANCA) Histiocytose Langerhansienne Granulome à cellules géantes
Causes iatrogènes	Chirurgie Radiothérapie Opiacés (primarily gonadotropin ACTH, GH) Glucocorticoïdes, acétate Megestrol (ACTH seulement) Analogues de la somatostatine (GH, ACTH, TSH) Immunomodulateurs (Bloqueurs du CTLA-4...) (ACTH, TSH, LH/FSH)
Causes vasculaires	Nécrose d'un adénome hypophysaire Syndrome de Sheehan Aneurysme artère carotid à développement intrasellaire Hémorragie sous arachnoïdienne
Causes infectieuses	Bactériennes, Tuberculosis Syphilis Fongiques Parasitaires
Traumatismes	

Les atteintes des différents axes peuvent être dissociées. Classiquement, c'est l'insuffisance somatotrope qui survient en premier, suivie du déficit gonadotrope, thyroïdienne puis corticotrope. En réalité, il y a de nombreuses exceptions à cette règle, comme dans le cas de l'hypophysite où l'insuffisance corticotrope et thyroïdienne surviennent souvent en premier.

III. - SUBSTITUTION DE L'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE CHEZ L'ADULTE

Les signes révélateurs de l'insuffisance hypophysaires dépendent des axes atteints et de la vitesse d'installation des troubles donc de la cause du déficit. Nous aborderons brièvement

les circonstances de découverte et les signes d'appel cliniques en fonction des hormones atteintes (Tableau 2), en sachant que plusieurs axes sont le plus souvent touchés en même temps.

Tableau 2. - **Manifestations cliniques de l'insuffisance hypophysaire**

	Signes et symptômes	Déficit hormonal en cause
Signes généraux	Fatigue Perte de poids Faiblesse musculaire Frilosité Dépression, troubles cognitifs	ACTH, TSH, LH/FSH, GH ACTH ACTH, TSH, LH/FSH, GH TSH ACTH, TSH, ?GH
Cardiovasculaire	Hypotension, Hypotension orthostatique, Bradycardie Altération FEVG Athérosclérose précoce	ACTH TSH ACTH, TSH, GH TSH, GH
Peau et phanères	Pâleur Peau fine et sèche Dépilation	ACTH, LH/FSH ACTH, TSH ACTH, TSH, LH/FSH
Métabolisme glucidolipidique	Diminution de l'indice de masse maigre Hyperlipidémie, insulino-résistance Hypoglycémie	GH TSH, GH ACTH, GH
Métabolisme hydrosodé	Polyurie polydipsie, nycturie Hyponatrémie, rétention hydrique	ADH ACTH, TSH
Atteinte musculo squeletique	Faiblesse musculaire Ostéoporose, risqué fracturaire	ACTH, TSH, LH/FSH, GH ACTH, TSH, LH/FSH, GH
Gastro intestinaux	Anorexie, Nausées/vomissements Constipation	ACTH TSH
Reproduction	Oligo/aménorrhée Sécheresse vaginale Dysfonction érectile Diminution de la libido, Infertilité	ACTH, TSH, LH/FSH LH/FSH LH/FSH LH/FSH

III.1 Substitution de l'insuffisance corticotrope

III.1.1 Qui traiter ?

La prévalence de l'insuffisance corticotrope (excluant les conséquences de la corticothérapie) est d'environ de 150 à 200 / 1 000 000 d'habitants. Elle touche environ le tiers des patients atteints d'hypopituitarisme (8, 9). Elle doit être recherchée systématiquement dans toute maladie hypophysaire susceptible de s'accompagner d'hypopituitarisme ou lors d'un traitement qui pourrait la provoquer (chirurgie hypophysaire, radiothérapie...) ou devant les signes d'appel classiques de l'insuffisance en ACTH, rappelés dans le *tableau 2*.

Le diagnostic d'insuffisance corticotrope repose sur le dosage du cortisol à 8 heures, éventuellement complété par un test au Synacthène, voire une hypoglycémie insulinique en cas de résultat douteux et de forte suspicion clinique (10). Avec toutes les précautions à utiliser lorsque l'on cherche à définir un seuil, une conférence de consensus française en 2018 proposait de conclure à l'insuffisance surrénale pour une cortisolémie matinale < 5 µg/dL (138 nmol/L) et d'exclure le diagnostic pour un résultat > 18 µg/dL (500 nmol/L). Entre ces 2 valeurs, un test au Synacthène ordinaire à la dose standard de 250 mcg est recommandé (10). D'autres seuils ont été proposés par le consensus de l'*Endocrine Society (USA)* (11). En

cas de cortisolémie n'atteignant pas 18 ug/dL (500 nmol/L) 30 ou 60 min après l'injection de Synacthène, le diagnostic d'insuffisance surrénale est posé (10). En cas de forte suspicion clinique, même si la réponse du cortisol sous Synacthène est suffisante, une hypoglycémie insulinique peut être réalisée en centre spécialisé pour éliminer notamment une forme partielle. Un pic de cortisol > 18 ug/dL (500 nmol/L), ou supérieur à la limite fournie par le laboratoire, lors d'une hypoglycémie insulinique alors que la glycémie est passée en dessous de 0.40 g/L (2.2 mmol/L), permet d'exclure un déficit en ACTH (10). Ces seuils de cortisolémie ne sont bien sûr pas valables en cas de modification de la CBG, par exemple en cas de prise de contraception œstro-progestative ou de grossesse (10). Le dosage d'ACTH est nécessaire lorsque le diagnostic d'insuffisance surrénale est évoqué cliniquement en dehors d'un contexte de maladie hypophysaire. Des taux élevés orientent vers une insuffisance surrénale basse. Des taux normaux ou bas indiquent l'origine corticotrope du déficit.

III.1.2 Comment traiter ?

Une fois le diagnostic évoqué, le traitement doit être débuté le plus tôt possible. La confirmation diagnostique, selon les modalités indiquées ci-dessus, peut parfaitement se faire lorsque le patient est déjà sous hydrocortisone, avant la prise d'hydrocortisone du matin (dernière prise la veille à midi ou 16 heures). Dans certaines circonstances particulières (chirurgie hypophysaire, traitement d'une maladie de Cushing), l'insuffisance corticotrope doit être anticipée (cf paragraphe « situation particulières »).

La molécule à utiliser à but substitutif est l'hydrocortisone (10, 11). Les glucocorticoïdes à longue durée d'action comme la prednisone ou la dexaméthasone sont déconseillées sauf cas très particuliers. La fludrocortisone n'est pas utile en cas de déficit en ACTH puisque la sécrétion minéralo-corticoïde est préservée. L'hydrocortisone doit être prescrite à la dose de 10 à 20 mg par jour, les besoins étant inférieurs à ce qui est nécessaire dans l'insuffisance surrénale basse et les risques de surdosage à long terme, importants. La dose de départ est habituellement une dose standard de 15 à 20 mg, adaptée ensuite en fonction du ressenti du patient et de paramètres cliniques (11).

Quant aux horaires de prise, la substitution doit au maximum se rapprocher de la physiologie. La sécrétion de cortisol suit un cycle nyctéméral qui comporte un pic au lever et un nadir vers minuit. La substitution par hydrocortisone s'efforce de reproduire ce rythme circadien sans pouvoir y parvenir parfaitement. Le nombre de prises et leurs horaires est à discuter avec le patient. La majorité préfère souvent une prise unique le matin, d'autres répartissent la dose quotidienne en une prise matin et une prise moins importante le midi, par exemple 10 mg matin, 5 mg le midi. Trois prises par jour sont parfois prescrites, la dernière à 16 heures. Les patients doivent bénéficier d'une **éducation thérapeutique** (ETP) leur permettant de connaître la nécessité de ne jamais interrompre le traitement, de porter une carte, de suivre un régime normo-sodé, les circonstances nécessitant d'augmenter les doses d'hydrocortisone, notamment toute pathologie intercurrente responsable de fièvre ou de diarrhée. La posologie doit alors être de 20 mg toutes les 8 heures, à débiter dès que la fièvre ou la diarrhée sont constatées. Ils doivent connaître le principe de la substitution parentérale en cas de vomissements et disposer d'un kit d'urgence comportant les ampoules d'hydrocortisone 100 mg et le matériel d'injection. À noter que l'injection d'hydrocortisone peut parfaitement être réalisée en sous-cutanée ce qui permet une auto-injection (12).

Les études de qualité de vie notent habituellement une dégradation en cas de doses d'hydrocortisone plus fortes ou des prises multiples d'hydrocortisone (11, 12). À noter égale-

ment que des altérations inexplicables de la qualité de vie peuvent, dans le doute, amener les praticiens et ou les patients à augmenter la posologie, sans forcément observer un bénéfice. La qualité de vie des patients substitués reste moins bonne que celle de personnes sans insuffisance surrénale (13, 14). Des formulations d'hydrocortisone dont la galénique permet une libération progressive ont été testées (15) mais elles ne sont pas disponibles en France, le service rendu n'apparaissant pas suffisant.

Prescrire de la DHEA chez les femmes en insuffisance corticosurrénalienne n'est pas conseillé de façon habituelle. Cette possibilité peut être considérée chez les femmes souffrant d'une altération persistante de la qualité de vie et d'une perte de libido en dépit d'une substitution optimale (16). Si une telle décision est prise, 25-50 mg/jour d'un traitement d'essai sur une période de 3 à 6 mois peut être proposé. En l'absence de bénéfice, le traitement devrait être arrêté (9, 10).

Le risque d'insuffisance surrénale aiguë existe aussi en cas d'insuffisance en ACTH (17, 18). Le traitement de l'insuffisance surrénale aiguë d'origine hypophysaire rejoint celui de toute insuffisance surrénale aiguë. En plus de la rééquilibration hydro-électrolytique, la dose d'hydrocortisone est habituellement de 100 mg IM ou IV au début de la prise en charge, suivie d'une perfusion continue de 100 mg sur 24 heures à la seringue électrique ou de bolus de 25 mg toutes les 6 heures. Le retour à la posologie habituelle se fera de façon progressive en fonction de la cause de la décompensation (9, 19).

III.1.3 Surveillance du traitement

En l'absence de paramètres biologiques permettant d'ajuster la dose d'hydrocortisone, les patients sont suivis sur des paramètres cliniques (état général, poids, TA, présence d'œdèmes ou d'ecchymoses...) visant à évaluer les signes de sur- ou de sous-dosage. Il est conseillé de diminuer la posologie de la substitution jusqu'à la dose minimale compatible avec une bonne qualité de vie, afin de limiter les risques d'ostéoporose et d'augmentation du risque cardiovasculaire associés à une exposition excessive aux glucocorticoïdes. Le cortisol avant la prise d'hydrocortisone du matin restera bas. L'ACTH ne sera pas modifiée par le traitement. Le dosage du cortisol ou de ses métabolites après la prise d'hydrocortisone n'a pas été validé. Les taux mesurés sont habituellement supra-physiologiques et il n'y a pas d'objectif défini permettant de s'assurer d'une bonne substitution. La mesure de l'ionogramme est utile. La surveillance cardiovasculaire et de la Densité Minérale Osseuse sont souhaitables tous les 2 à 3 ans en fonction du terrain.

III.2 Substitution de l'insuffisance thyroïdienne

III.2.1 Qui traiter ?

L'insuffisance thyroïdienne est causée par le défaut de stimulation par la TSH d'une glande thyroïdienne normale. Les cellules thyroïdiennes anté-hypophysaires sont lésées ou insuffisamment stimulées par la TRH. L'insuffisance thyroïdienne est le plus souvent associée à d'autres déficits. Les manifestations de l'insuffisance thyroïdienne sont rappelées dans le *tableau 2* (10, 20, 21, 22, 23).

L'insuffisance thyroïdienne est diagnostiquée sur un taux de T4l en-dessous des références du laboratoire coexistant avec une concentration de TSH basse, normale, ou modérément élevée (10, 20, 22, 23). Il faut toutefois vérifier ce résultat sur un deuxième prélèvement et

considérer la possibilité d'artefacts de dosage ou de situations particulières, résumées dans le *tableau 3* (23), surtout en dehors d'un contexte de maladie hypophysaire.

Tableau 3. - Causes de TSH inadaptée à un taux de T4I bas chez l'adulte (hors causes génétiques) constituant le diagnostic différentiel d'une insuffisance thyroïdienne.

Syndrome de basse T3I, basse T4I dans des états critiques
Hypothyroïdisme de la grossesse (utiliser les normes de la grossesse en fonction du terme)
Arrêt d'un traitement par la L-T4
Traitement d'une maladie de Basedow
Artefact de dosage ou interférence (anomalie des protéines porteuses, présence d'Ac anti T4, anti idiotypes...)
Médicaments freinant la sécrétion de TSH ou faisant sous-estimer le taux de T4I plasmatique (glucocorticoïdes, dopamine, cocaïne, antiépileptiques ou antipsychotiques, metformine ?)

À noter qu'une mesure isolée de la TSH, sans dosage de T4I, ne permet pas de conclure à une insuffisance thyroïdienne car les taux de TSH peuvent être normaux avec une sécrétion insuffisante sur les 24 heures voire légèrement élevés en raison d'une diminution de la bio-activité de l'hormone contrastant avec une immuno-réactivité préservée (21). Le dosage de T3I n'ajoute pas d'aide pour le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne. Les tests dynamiques de stimulation de la TSH ne sont habituellement pas utiles (10, 20, 23).

Chez les patients ayant une maladie hypophysaire connue, une concentration de T4I dans les valeurs basses de la normale peut correspondre à une insuffisance thyroïdienne partielle (10, 23), même si dans la population générale certains sujets normaux se trouvent dans cette tranche. Un traitement peut être débuté en présence de symptômes cliniques évocateurs, quitte à arrêter ce traitement après 3 mois en l'absence d'amélioration subjective. Alternativement, dans cette situation, il peut être proposé dans un premier temps une surveillance, et de débiter le traitement si le taux de T4I baisse de 20% (10, 23).

III.2.2 Comment traiter ?

Le traitement standard de l'hypothyroïdisme central est la L-Thyroxine (LT4) à la dose de 1,6 µg/kg/jour (10, 24). Une seule étude a comparé l'administration de LT4 seule à celle d'une combinaison de LT4 et de LT3, sans bénéfice de cette association (24). La LT4 reste donc la molécule de référence. La dose de 1 µg/kg/jour (dose moyenne utilisée par les praticiens) a été comparée dans cette même étude à une dose de 1,6 µg/kg/jour (24). L'augmentation de la dose de LT4 s'est accompagnée d'une légère diminution de l'IMC, d'une amélioration des symptômes d'hypothyroïdisme, d'une baisse du LDL cholestérol ainsi que des CPK (25). Les recommandations basées sur ces résultats sont donc d'atteindre une dose de 1,6 µg/kg/jour avec un objectif de T4L au-dessus de la moyenne des valeurs normales (10, 23). Une publication plus récente signale toutefois que les doses de LT4 plus élevées sont associées à un risque accru de fracture vertébrale (26), ce pourquoi il est conseillé d'ajuster l'objectif à l'âge, au statut hormonal et aux comorbidités (10, 23). A titre indicatif, on peut proposer une dose de 1,20 à 1,6 µg/kg/jour pour les personnes de moins de 60 ans sans comorbidités et 1 à 1,20 µg/kg/jour pour les personnes de plus de 60 ans ou ayant une pathologie cardiovasculaire ou une ostéoporose. En cas de suspicion d'insuffisance thyroïdienne partielle (T4I dans les valeurs basses de la normale) chez une personne de plus de 75 ans, il est conseillé de ne pas traiter.

III.2.3 Suivi du traitement

Le traitement doit être suivi sur la mesure de la T4l et de la TSH, mesurées 6 à 8 semaines après un changement de dose. Il est préférable de prélever la T4l le matin avant la prise quotidienne, ou au moins 4 heures après la dernière prise. Le traitement substitutif doit être adapté pour obtenir une thyroxinémie au-dessus de la valeur moyenne des valeurs normales (23). Une TSH basse est signe d'une bonne substitution si la TSH était légèrement élevée ou dans les valeurs hautes de la normale avant traitement. Sa mesure n'est pas utile si elle était abaissée avant de débiter le traitement. Une fois la valeur cible de T4l atteinte, le dosage doit être contrôlé au moins une fois par an.

III.3 Substitution de l'insuffisance gonadotrope

L'hypogonadisme, chez l'homme comme chez la femme, est très fréquent dans les atteintes hypothalamo-hypophysaires, pouvant atteindre dans certaines études plus de 90% des patients après chirurgie ou radiothérapie. Le mécanisme est variable: elle peut être secondaire à une lésion des cellules gonadotropes ou à un dysfonctionnement de la commande hypothalamique. Il peut s'agir également d'un hypogonadisme fonctionnel lié à l'hyperprolactinémie ou à l'hypercortisolisme (dans le cas d'une atteinte hypophysaire secondaire à un adénome corticotrope). L'hypogonadisme, quel que soit le sexe, altère la qualité de vie, le pronostic cardio-vasculaire et entraîne une diminution de la densité minérale osseuse. Sauf contre-indication, il doit être traité, du moins avant l'âge de la ménopause chez la femme.

III.3.1 Chez la femme

- **Qui traiter ?**

L'hypogonadisme central se manifeste chez la femme non ménopausée par une carence en œstradiol et une absence d'ovulation avec spanioménorrhée et aménorrhée. Les signes d'hypogonadisme sont rappelés dans le *tableau 2*. Habituellement, l'aménorrhée ne s'accompagne pas de bouffées de chaleur.

En présence d'une aménorrhée ou d'une spanioménorrhée, chez une femme de moins de 50 ans, il faut donc doser FSH, LH et œstradiol. La mesure des beta-hCG et de la prolactine est nécessaire aussi. En fonction du contexte, il faut également évoquer d'autres causes de troubles des règles éventuellement en rapport avec la maladie hypophysaire: hypercortisolisme, hypothyroïdie... etc. Chez une femme ménopausée, la mesure des gonadotrophines seules suffit pour affirmer l'hypogonadisme hypogonadotrope, sauf bien sûr en cas de traitement hormonal substitutif (27, 28).

Quel que soit l'âge, le test dynamique à la LHRH est inutile dans ce contexte d'hypogonadisme hypogonadotrope acquis (28). Rappelons qu'il est par ailleurs contre-indiqué en cas de macro-adénome hypophysaire.

- **Comment traiter ?**

Les femmes non ménopausées atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrope doivent recevoir une substitution œstrogénique (ou œstrogénique seule en cas d'hystérectomie), en l'absence de contre-indication. Ce traitement permet de corriger l'atrophie vaginale, les signes fonctionnels urinaires comme la pollakiurie (29, 30). La morbi-mortalité cardio-vascu-

laire est réduite par la substitution d'un hypogonadisme, pour les femmes jusqu'à 45 ans, voire au-delà (31). L'amélioration de la densité minérale osseuse et la réduction du risque fracturaire sous œstroprogestatifs est démontrée dans le cas d'hypogonadisme par insuffisance ovarienne (32, 33). À noter qu'en l'absence d'études spécifiques pour les jeunes femmes ayant un hypogonadisme hypogonadotrope acquis, les données sont extrapolées à partir d'études concernant des patientes en insuffisance ovarienne prématurée... même si, dans le cas de l'hypopituitarisme, l'analyse de l'effet des œstrogènes est plus complexe du fait que les autres carences hormonales et leur substitution sont susceptibles d'affecter la masse osseuse. Les autres mesures de protection de la masse osseuse comme l'exercice physique, la supplémentation vitamino-calcique, l'arrêt du tabac, sont naturellement nécessaires.

Le traitement œstroprogestatif est contre-indiqué en cas de cancer du sein diagnostiqué. En revanche, il n'y a pas de surcroît de risque de cancer du sein en cas de traitement œstroprogestatif chez des femmes de moins de 50 ans. Il n'a pas été observé de surcroît de risque de cancer du sein chez des femmes avec insuffisance ovarienne prématurée et substituées en œstroprogestatif avant l'âge habituel de la ménopause (34, 35). Ces données peuvent probablement être extrapolées aux jeunes femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrope.

Pour la substitution de l'hypogonadisme hypogonadotrope acquis à l'âge adulte, la plupart des centres utilisent une substitution œstroprogestative de préférence à une pilule contraceptive. En effet, le bénéfice osseux de l'éthinyl-œstradiol est moins bien documenté que celui du 17 bêta-œstradiol. Dans une étude ayant comparé un traitement hormonal substitutif à une pilule œstroprogestative chez des femmes atteintes d'insuffisance ovarienne primitive, le gain de DMO a été plus important sur les vertèbres dans le groupe recevant un traitement hormonal substitutif (36). L'œstradiol peut être donné par voie orale, à la dose de 1 ou 2 mg par jour, ou par voie transdermique, par patchs de 50 µg/jour ou par 2 pulses de gel à 0,06 % quotidiens. De la progestérone micronisée 200 mg ou de la dydrogestérone 10 mg doit être ajoutée au moins pendant les 12 à 14 derniers jours du cycle pour prévenir l'hyperplasie de l'endomètre (*Tableau 4*).

Le traitement peut être donné en continu ou de façon discontinue, 24 à 28 jours avec une interruption de quelques jours pendant lesquels surviennent les règles, selon le choix de la patiente (37). La voie transdermique a l'avantage d'éviter l'effet de premier passage hépatique et de limiter les effets sur la coagulation. En cas d'antécédent thromboembolique ou de thrombophilie, la substitution doit être discutée de façon multidisciplinaire avec un spécialiste de l'hémostase, ainsi qu'avec la patiente. Si la balance bénéfice-risque apparaît favorable, le traitement est prescrit mais la voie percutanée doit être préférée (38). À noter que, sur une petite série de patientes, l'administration transdermique d'œstradiol versus l'administration orale n'a pas montré de différence significative sur la DMO (39). Le traitement progestatif est habituellement donné per os. L'association d'une œstrogénothérapie par voie percutanée et d'un stérilet à la progestérone est possible. La dose de 17 bêta-œstradiol nécessaire est habituellement comprise entre 50 and 100 µg/jour par voie transdermique, soit 2 ou 3 pulses par jour, la dose orale variant entre 2-4 mg/jour. Le traitement œstroprogestatif substitutif doit être maintenu a priori jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause soit vers 51 ans (40). Les patientes doivent être informées que ce traitement peut restaurer les règles, mais pas l'ovulation qui nécessite un traitement inducteur par gonadotrophines.

Outre la surveillance clinique (signes d'imprégnation œstrogénique, hémorragie de privation en cas de traitement discontinu, paramètres métaboliques, surveillance cardiovasculaire et osseuse...) la dose d'œstradiol peut être adaptée pour maintenir une œstradiolémie équivalente au taux moyen pendant le cycle menstruel, autour de 100 pg/mL.

Tableau 4. - **Substitution de l'insuffisance gonadotrope chez la femme et chez l'homme (hors restauration de la fertilité)**

Molécule et formulation	Dose usuelle	Pharmacocinétique	Avantages	Inconvénients
Substitution de la fonction gonadotrope chez la femme adulte				
<i>Substitution œstro-progestative par voie orale discontinuée (arrêt 4 à 7 jours) ou continu, en plaquettes de 28 jours</i>	17β-estradiol, 1 ou 2 mg /jour Progesterone micronisée 200 mg/d per os, ou dydrogesterone 5 à 10 mg/jour per os, 12 à 14 jours /mois	Premier passage hépatique	Reproduit le cycle physiologique	Risque de thrombose un peu plus important
<i>Substitution œstro-progestative par voie percutanée</i>	17β-estradiol patch 50-100 mg/sur 24 h / jour 17β-estradiol gel 7.5-15 mg / jour Progesterone micronisée 200 mg/j per os, ou dydrogesterone 5-10 mg/jour ou autre per os 12 à 14 jours/mois	Evite le premier passage hépatique	Reproduit le cycle physiologique	Administration percutanée
Substitution de la fonction gonadotrope chez l'homme adulte				
<i>Enanthate de testostérone (Androtardyl)</i>	250 mg toutes les 2 à 4 semaines	Après une injection, pic habituellement supra physiologique après 8 jours puis diminution progressive	Longue durée d'action. Autoinjection possible. Remboursé	Nécessite une IM Fluctuation des concentrations plasmatique avec parfois variation d'effet.
<i>Undecanoate de testostérone LP (Nebido)</i>	1000 mg/ 3 à 4 mois	Relativement stable pendant la durée de la période d'action	Longue durée d'action	Volume important de solution huileuse, en IM. Surveillance post injection nécessaire Non remboursé
<i>Testostérone transdermique (gel) 1.62% ou 2% en pulse ou sachet dose</i>	Dose de départ : environ 40 mg.	Taux stables dans le temps	Bonne tolérance cutanée habituellement	Possibilité de transfert à une femme ou un enfant par contact cutané Prise quotidienne Non remboursé
<i>Undécanoate de testostérone, voie orale (Pantestone)</i>	40 mg/capsule, 2 à 4 capsules par jour en 2 à 3 prises.	Pic 3 à 4 heures après l'absorption puis diminution	Forme orale Remboursé	Prises pluri quotidiennes, fluctuations d'absorption Biodisponibilité médiocre

- **L'induction de l'ovulation**

L'induction d'ovulation chez des femmes en insuffisance hypophysaire donne habituellement de bons résultats. L'induction d'ovulation comporte une stimulation par de la FSH extractive ou recombinante suivie d'une injection d'hCG ou de LH recombinante pour déclencher l'ovulation. De la LH peut être associée à de la FSH pendant la phase folliculaire afin d'augmenter la production d'œstradiol. Différents protocoles existent pour adapter les doses de gonadotrophines à la réponse ovarienne jugée sur des dosages d'œstradiol et un monitoring de l'ovulation par échographie toutes les 48 heures, l'objectif étant d'obtenir une ovulation unique (41). Après l'ovulation, la synthèse de progestérone peut être stimulée par des injections de LH, ou bien de la progestérone peut être administrée pendant la phase lutéale. Si une conception n'est pas obtenue malgré plusieurs stimulations d'ovulation efficaces, la fécondation in vitro peut être proposée (41). Les résultats sont habituellement bons sauf cause associée d'infertilité ou âge avancé.

III.3.2 Chez l'homme

- **Qui traiter ?**

L'hypogonadisme se manifeste par une testostérone basse avec signes cliniques d'hypogonadisme (cf. *tableau 2*) et des troubles de la spermatogenèse. Le diagnostic repose sur le dosage concomitant de la testostérone totale, des gonadotrophines FSH et LH, et de la prolactine. La testostérone suit un rythme circadien avec un maximum entre 6 et 8 heures du matin et un nadir environ 12 heures plus tard (42). Les concentrations peuvent aussi varier après les repas (43). Les pathologies intercurrentes aiguës ou chroniques, l'état nutritionnel, l'exercice, l'âge et certains médicaments (glucocorticoïdes, ketoconazole, opiacés...) modifient les taux circulants de testostérone (44, 45). Le prélèvement doit donc au mieux être effectué le matin avant 10 heures, après 12 heures de jeûne, en l'absence de maladie aiguë intercurrente ou de traitement interférant. Jusqu'à 30% des hommes ayant un taux de testostérone abaissé sur un premier prélèvement se révéleront normaux lors du contrôle (46). En cas d'anomalie, la testostéronémie doit donc être contrôlée sur un deuxième prélèvement.

Dans des situations modifiant la concentration de SHBG (*tableau 5*), la concentration de testostérone biologiquement active peut être évaluée par une technique de référence, la dialyse à l'équilibre, ou bien estimée par un calcul tenant compte de la concentration plasmatique de testostérone, de SHBG et d'albumine (« testostérone biodisponible »). Les kits dosant directement la testostérone libre par compétition avec un analogue ne doivent pas être utilisés en raison d'une fiabilité insuffisante (45).

Tableau 5. - **Situations cliniques modifiant la protéine porteuse de la testostérone (SHBG)**

Situations associées à une diminution de la SHBG :	Obésité, Diabète, syndrome néphrotique Glucocorticoïdes, certains progestatifs & Androgènes Hypothyroïdie, Acromégalie
Situations associées à une augmentation de la SHBG :	Vieillessement, Infection HIV, cirrhose et hépatite, Hyperthyroïdie, Certains anticonvulsants, estrogène Déficit en hormone de croissance

À noter que l'hypogonadisme peut être secondaire à l'hyperprolactinémie, si elle existe, et que dans cette situation le traitement de l'hyperprolactinémie peut suffire à rétablir la

fonction gonadotrope. En cas de souhait de paternité, la fertilité doit être évaluée par un spermogramme avant de débuter un traitement par testostérone. En effet la fertilité peut être maintenue dans certains cas d'hypogonadisme hypogonadotrope partiel (47). Un traitement par testostérone risquerait d'aggraver les troubles de la spermatogenèse par un effet antigonadotrope, chez un patient qui aurait conservé une spermatogenèse suffisante pour concevoir un enfant.

- **Comment traiter ?**

Le traitement comporte de la testostérone, sauf souhait de paternité Il permet de maintenir ou rétablir les caractères sexuels secondaires, la masse osseuse, la libido et la fonction sexuelle, la force musculaire, la qualité de vie (48, 49, 50). Le rétablissement de la fertilité nécessite un traitement par gonadotrophines qui sera évoqué plus loin.

Les contre-indications du traitement, en dehors du désir de paternité chez un homme qui garde une spermatogenèse suffisante comportent : les antécédents de cancer du sein (exceptionnel) et surtout, de cancer de prostate, des symptômes du bas appareil urinaire non explorés, un nodule ou une induration prostatique, un taux de PSA > 3 ng/ml en l'absence d'évaluation urologique complète, une polyglobulie, un syndrome d'apnée du sommeil (SAS) sévère non appareillé, une insuffisance cardiaque non contrôlée, un infarctus ou accident vasculaire cérébral récent, une thrombophilie (49, 50). Les hommes de plus de 55 ans (ou de plus de 40 ans à risque, c'est à dire personnes d'ascendance africaine, parce qu'ils sont plus à risque de cancer de la prostate doivent être informés du surcroit de risque de cancer de la prostate que comporte le traitement et de la nécessité de surveillance qui doit l'accompagner. Le dépistage du cancer de la prostate doit être effectué avant de débuter le traitement, puis régulièrement sous traitement (vois plus loin). Pour les hommes de plus de 65 ans, l'indication du traitement sera discutée au cas par cas en fonction des comorbidités, de la gêne ressentie, des conséquences de l'hypogonadisme, des souhaits du patient. La formulation transcutanée peut être préférée pour éviter les pics supra- physiologiques qui accompagnent habituellement l'administration IM.

Le traitement le plus souvent utilisé en France est l'énanthate de testostérone (Andro-tardyl) en solution intra musculaire. Des alternatives existent. La voie percutanée limite le risque de pic de testostérone. Les avantages et principales caractéristiques de ces traitements sont résumés dans le *tableau 4* (51).

Les effets secondaires possibles comportent manifestations cutanées (acné, peau grasse), gynécomastie, syndrome d'apnée du sommeil, hypertrophie bénigne ou cancer de la prostate. La polyglobulie est possible également ainsi qu'une baisse du HDL cholestérol. Des thromboses veineuses ont pu être observées notamment chez les patients atteints de thrombophilie. L'effet du traitement par testostérone sur la survenue d'événements cardio-vasculaires est peu documenté, et essentiellement négatif. La mortalité cardio-vasculaire est augmentée chez les hommes avec hypogonadisme mais le lien de causalité n'est pas prouvé (52).

- **Surveillance du traitement**

Sous traitement, la surveillance comporte le suivi clinique des signes d'hypogonadisme et le dépistage d'éventuelles complications notamment urologiques. Cette évaluation doit se faire au moins 3 mois et 12 mois après le début du traitement, puis chaque année. Le dépistage du cancer de la prostate comporte un examen clinique de la prostate (TR) et un dosage

des PSA. L'hématocrite doit être surveillé au même rythme. La densité minérale osseuse doit être mesurée tous les 2 ans chez les hommes ayant une ostéoporose. La mesure de la testostéronémie se fera tous les ans ou plus si nécessité d'ajuster le traitement.

En cas d'injection d'enantate de testostérone, la testostéronémie peut être contrôlée au pic (8 jours après l'injection) et juste avant l'injection suivante, pour ajuster si besoin la dose et la fréquence des injections. L'objectif est d'avoir une testostéronémie dans les valeurs basses de la normale juste avant l'injection suivante et, si possible, de ne pas dépasser la limite supérieure de la normale au moment du pic. En cas d'application de gel, après une dizaine de jours de traitement, doser la testostéronémie 6 à 8 heures après l'application. L'objectif, est d'obtenir une testostéronémie dans les valeurs moyennes de la normale.

- **Induction de la spermatogenèse.**

L'hypogonadisme hypogonadotrope est une cause curable d'infertilité et le traitement par gonadotrophines permet souvent d'obtenir une spermatogenèse de bonne qualité. Un premier spermogramme est souhaitable après quelques semaines d'arrêt de la testostérone. En effet, dans les hypogonadismes hypogonadotropes acquis, il n'est pas rare que l'hypogonadisme partiel s'accompagne d'une spermatogenèse partiellement préservée (53). Si ce n'est pas le cas, le traitement par gonadotrophine (hCG seule ou en association avec de la FSH recombinante) permet de rétablir une spermatogenèse dans la grande majorité des cas. Les gonadotrophines sont habituellement administrées en sous-cutané. La dose de hCG varie de 500 à 1500 IU deux à trois fois par semaine. La FSH recombinante est utilisée à la dose de 75 à 225 IU deux à trois fois par semaine. La dose d'hCG est ajustée sur la testostéronémie, et celle de la FSH recombinante sur la concentration plasmatique de FSH et le spermogramme (41).

III.4 Substitution (ou non) de la carence en GH

III.4.1 Qui traiter ?

La GH recombinante a l'AMM en France dans le traitement substitutif des adultes ayant un déficit somatotrope sévère. Dans le cas du déficit acquis à l'âge adulte, la substitution concerne les patients présentant un déficit somatotrope sévère résultant d'une pathologie hypophysaire connue avec au moins un autre déficit hormonal hypophysaire excepté la prolactine. Un dosage d'IGF1 et un test dynamique doivent être pratiqués afin d'affirmer le déficit. Habituellement, l'hypoglycémie insulinique sera privilégiée sauf contre-indication (comitativité, insuffisance coronarienne...) auquel cas un test au GHRH/Arginine, Glucagon ou Ornithine peut être proposé. Il est préférable de substituer le déficit thyroïdienne avant d'évaluer la sécrétion de GH (54). L'IGF1 abaissée dispense d'un test dynamique en cas de déficit connu dans l'enfance dans un contexte d'insuffisance antéhypophysaire caractérisée. Les taux d'IGF1 sont habituellement un bon reflet de la GH biodisponible, à condition d'avoir un laboratoire de référence et des normes ajustées à l'âge. À noter que 20% des adultes déficitaires en GH ont une concentration d'IGF1 normale.

Le traitement par la GH peut être proposé à tous les adultes déficitaires en l'absence de contre-indication. Il s'agit d'un traitement coûteux entièrement pris en charge en France mais qui nécessite la réalisation d'auto-injections sous cutanées quotidiennes. La mise en place du traitement est une décision partagée avec le patient qui doit avoir compris les avantages, les contraintes et la surveillance de ce traitement (55). Celui-ci peut éventuellement être interrompu en l'absence de bénéfice objectif ou subjectif, en sachant que les effets sur

la composition corporelle nécessitent au moins un an. Le traitement est contre-indiqué chez un adulte souffrant d'une tumeur maligne active. Le délai pour initier un traitement par la GH chez un adulte déficitaire doit être une décision individualisée et prise avec l'ensemble des spécialistes (oncologue, endocrinologue...) et le patient lui-même. Cette période peut varier de 3 mois après le traitement d'un craniopharyngiome stabilisé chez un enfant souffrant de retard de croissance, à plus de 5 ans en cas de tumeur maligne (sein, colon, prostate...) en rémission chez un adulte (56).

III.4.2 Molécule utilisée et dose

La dose de départ est comprise entre 0,15 mg (sujets de plus de 60 ans) et 0,30 mg/jour (sujets de moins de 60 ans) de GH par voie sous-cutanée. L'utilisation de doses initialement faibles de GH permet d'éviter les problèmes de rétention hydro-sodée. Le traitement doit être adapté sur le dosage de l'IGF1 mesuré 6 semaines après l'initiation du traitement ou le changement de dose. Chez l'adulte jeune, l'objectif d'IGF1 peut être situé entre la médiane et la limite supérieure des valeurs normales pour l'âge. Chez un patient de plus de 60 ans, on peut viser une IGF1 au-dessus de la norme basse pour l'âge. Chez la femme, les jeunes adultes, les personnes en obésité, les doses nécessaires sont habituellement plus importantes.

III.4.3 Suivi du traitement

La surveillance du traitement inclut des dosages d'IGF1 toutes les 6 semaines en période d'ajustement des doses, puis tous les 6 mois. Les paramètres métaboliques (IMC, TA, tour de taille, ...) la glycémie, le bilan lipidique, la qualité de vie sont surveillés au même rythme. Les substitutions corticotrope et thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement du traitement par l'hormone de croissance. Chez un patient pour lequel il existe un reliquat tumoral d'un adénome hypophysaire ou d'un craniopharyngiome, il n'y a pas lieu de modifier la surveillance de ce reliquat du fait d'un traitement par la GH (56). L'effet attendu du traitement est l'amélioration de la force et du volume musculaire, une diminution de l'adiposité abdominale, une baisse de la triglycéridémie, du LDL cholestérol, une augmentation de la DMO, surtout chez les hommes et surtout si elle était basse avant l'initiation du traitement (57, 58, 59). Les effets secondaires possibles sont la rétention hydrosodée, les arthralgies. Peuvent apparaître également, des paresthésies, un syndrome du canal carpien, un SAS. En cas de surdosage, un diabète peut survenir. Le risque de favoriser le développement d'un cancer ou la récurrence d'un adénome hypophysaire ou d'un craniopharyngiome est un élément à prendre en compte mais les études à long terme sont rassurantes (56).

III.5 Traitement du diabète insipide

III.5.1 Qui traiter ?

Le diabète insipide (DI) central résulte d'un déficit en hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine. Le déficit en ADH entraîne une incapacité à concentrer les urines ce qui provoque une perte d'eau (polyurie) et une soif compensatrice. Sa prévalence est de 1/25 000 habitants. Le diabète insipide (DI) central peut s'associer à une insuffisance anté-hypophysaire lorsqu'elle est d'origine hypothalamique: causes tumorales et granulomatoses. Il est parfois révélateur dans ces situations. En revanche, les macro-adénomes hypophysaires provoquent rarement un DI car ils n'atteignent que très rarement les corps cellulaires des neurones magnocellulaires à vasopressine de l'hypothalamus. La destruction

de la post-hypophyse qui est un site de stockage et non de synthèse ne suffit pas. En revanche, une dégénérescence rétrograde de ces neurones peut survenir après une lésion haute de la tige pituitaire, par exemple lors d'une chirurgie hypophysaire (60-62).

Cliniquement, on note un syndrome polyuro-polydipsique de début souvent brutal, les patients se plaignant particulièrement de nycturie. Si les mécanismes régulant la soif sont intacts et que le patient a librement accès à l'eau, cet état est habituellement bien toléré. Dans le cas contraire peut survenir une déshydratation avec hyper-osmolarité. Le diagnostic est souvent simple en cas de syndrome polyuro-polydipsique (PUPD) (diurèse > 3 litres/24 heures) survenant dans un contexte de chirurgie trans sphénoïdale ou de lésion de la région hypothalamo-hypophysaire. La mesure concomitante de l'osmolarité urinaire et plasmatique le matin confirmera le diagnostic. En présence d'une osmolarité élevée, >295 mosm/l, l'osmolarité urinaire doit atteindre 600 mOsmL (rapport Osm U/Osm pl > 2). La mesure de la glycosurie sera négative. Le diagnostic est plus difficile en cas de syndrome PUPD cliniquement isolé, en l'absence de lésion de la région hypothalamo-hypophysaire visible à l'IRM, surtout si le diabète insipide est partiel. Dans cette situation, un test de restriction hydrique est nécessaire mettant en évidence en fin d'épreuve, une élévation de l'osmolarité plasmatique sans concentration des urines. La perte de l'hypersignal de la post hypophyse à l'IRM est également un argument (63). Le dosage de l'AVP s'est heurté à des problèmes techniques qui n'ont pu être surmontés jusqu'à présent. Le dosage de la co-peptide sous stimulation par une perfusion hypertonique ou d'arginine pourrait être un biomarqueur utile mais toujours en cours d'évaluation (64).

III.5.2 Molécules utilisées et dosage

La vasopressine a une demi-vie de quelques minutes. On utilise pour le traitement un analogue synthétique de la vasopressine, assez spécifique des récepteurs V2 rénaux. Il s'agit de la desmopressine qui existe sous forme sublinguale (melt), orale, nasale, injectable (IV, IM ou sous cutanée) (65).

Tableau 6. - Équivalence de dose et dose usuelle des différentes formulations de desmopressine

	Sublingale	Comprimés	Spray	Injections
Équivalence de dose	60 µg	100 µg	2.5 µg	NA
	120 µg	200 µg	5.0 µg	0.5 µg
	240 µg	400 µg	10.0 µg	1.0 µg
Dose usuelle	60-720	100-1 200	10-40	1-4

Le traitement doit être individualisé en fonction de l'intensité du DI et du choix du patient. Un patient peu gêné par un DI partiel peut préférer une absence de traitement ou une dose unique de vasopressine au coucher. D'une façon générale, la dose minimale de desmopressine doit être utilisée. En dehors de situations aiguës, tels les vomissements gênant la prise de la desmopressine et la consommation d'eau, l'hypernatrémie est très rare. En revanche, l'hyponatrémie est fréquente. Environ 1/4 des patients traités pour un DI ont une légère hyponatrémie et 15 % une natrémie < 130 meq/l (66). Or, l'hyponatrémie chronique n'est pas dénuée d'effets secondaires : troubles de l'équilibre, risque de chutes et de fractures. Certains médicaments (Clomazepine, Chlorpropamide, Lipavlon...), ainsi que la consommation d'alcool et plus particulièrement de bière peuvent favoriser les épisodes d'hyponatrémie (67). Les prises de desmopressine sont habituellement espacées de 8 heures,

parfois 6 heures, la dernière prise étant habituellement donnée au coucher. Pour limiter le risque d'hyponatrémie, il est conseillé de faire une fenêtre thérapeutique en sautant une prise, par exemple une fois par semaine. En cas de DI post-opératoire, cette interruption régulière du traitement permettra également de savoir si le DI perdure. Il est possible aussi de retarder seulement la prise du médicament une ou 2 fois par semaine jusqu'à ce que l'hyper-diurèse se manifeste puis de reprendre le traitement, ou encore d'espacer les prises quotidiennes de telle sorte que l'hyper-diurèse se manifeste brièvement en fin de dose (66, 68). En cas de DI avec trouble de la soif, la gestion du diabète insipide devient très délicate. Il en est de même lors des états critiques, lors d'une maladie grave intercurrente avec troubles de la conscience, lors d'une chirurgie. Les passages en hypernatrémie ou hyponatrémie peuvent être brutaux avec des conséquences neurologiques sévères. Il est très important de surveiller au plus près les boissons et la diurèse, de contrôler fréquemment le poids et la natrémie. Il est conseillé aux patients de porter une carte d'urgence ou un bracelet en cas d'accident. Un protocole écrit doit être prévu par l'endocrinologue traitant en cas de chirurgie et l'équipe d'endocrinologie locale doit être appelée pour la gestion du traitement et des entrées/sorties de liquides. En cas d'hyponatrémie sévère, sa correction doit être progressive pour éviter les séquelles neurologiques. La société américaine d'endocrinologie a publié des recommandations pour la gestion de ces patients en hospitalisation (69).

III.5.3 Suivi du traitement

La surveillance du traitement est essentiellement clinique. Un ionogramme sanguin est conseillé à intervalles réguliers.

IV. - SITUATIONS PARTICULIÈRES

IV.1 Période péri-opératoire d'une chirurgie hypophysaire

L'insuffisance anté-hypophysaire est fréquente en cas de macro-adénome hypophysaire (70). Lorsqu'elle est présente avant la chirurgie, le pourcentage de récupération post-opératoire d'un ou plusieurs axes est très variable selon les études (71). Lorsqu'il n'y avait pas d'insuffisance anté-hypophysaire en pré-opératoire, la chirurgie peut la causer, éventuellement de façon transitoire (71, 72, 73). Aucune étude n'a permis d'établir de façon sûre la meilleure façon de prendre en charge ces patients. Nous proposons une conduite à tenir basée sur des études observationnelles et les recommandations d'experts.

IV.1.1 Substitution de l'axe corticotrope

Dans le cas où il existait en pré-opératoire une insuffisance corticotrope substituée, il est logique de considérer la chirurgie hypophysaire comme n'importe quelle autre intervention et la couvrir par les doses habituellement utilisées en cas de stress. Les protocoles peuvent varier. On peut proposer à titre indicatif 50 à 100 mg d'hydrocortisone IV à l'induction, suivis de 50 mg toutes les 6 à 8 heures à J0, 25 à 30 mg toutes les 8 heures à J1 per os (ou en IV en cas d'intolérance alimentaire), 60 mg à J2 et 30 mg à J3, en l'absence de complication avec retour rapide aux doses préopératoires les jours suivants.

Si la fonction corticotrope était intacte en préopératoire, deux attitudes sont discutées par les experts : soit l'abstention thérapeutique jusqu'à la réévaluation post-opératoire, soit la substitution systématique jusqu'à la réévaluation. L'abstention thérapeutique est basée sur le fait que l'apparition d'une insuffisance corticotrope est rare après une chirurgie hypo-

physaire (74). Toutefois, cette situation est possible. Par ailleurs, des insuffisances corticotropes transitoires semblent fréquentes, même lors du traitement de micro-adénomes hypophysaires (73), justifiant ainsi l'utilisation systématique d'hydrocortisone pour la chirurgie et dans le post-opératoire jusqu'à ce que l'axe corticotrope puisse être valablement évalué. Il est intéressant de doser la cortisolémie à 8 heures en post-opératoire immédiat afin de réévaluer la fonction corticotrope. Le jour le plus adapté pour doser le cortisol en post-opératoire n'est pas établi. Le choix du seuil au-delà duquel on considère que la fonction corticotrope est intacte et en dessous duquel on conclut à une insuffisance surrénale, est également sujet à controverse. De nombreuses études ont tenté de trancher ces différents points (75-81).

Nous proposons de doser le cortisol à 8 heures à J3 pour des raisons pratiques, ce jour correspondant souvent à la sortie du patient. Nous proposons de reprendre le seuil utilisé hors contexte post-opératoire, c'est-à-dire 18 µg/l (ou 500 nmol/L, (vous êtes sûres ??) pour exclure l'insuffisance corticotrope. En dessous de ce seuil, la réalisation d'un test au synacthène est conseillée. Celui-ci ne pourra être réalisé qu'à distance, 6 à 8 semaines après la chirurgie, pour laisser s'installer l'atrophie surrénalienne en cas de carence en ACTH. Dans l'intervalle, en dessous d'une cortisolémie de 10 µg/dl (270 nmol/l), il est prudent de laisser sortir le patient sous 10 à 18 µg/dl d'hydrocortisone. Entre 10 et 18 µg/dl, on peut soit laisser le patient sous hydrocortisone, soit seulement lui donner des conseils et une prescription pour réintroduire ce traitement en cas de pathologie intercurrente. À noter qu'une cortisolémie > 15 µg/dl le matin rend une insuffisance corticotrope très improbable (82). Après 6 à 8 semaines, le test au synacthène 250 µg pourra être réalisé et interprété selon les critères habituels (normal si la cortisolémie T60 dépasse 18 µg/dl ou 500 nmol/l) (9) ou en utilisant un seuil un peu plus bas (15 µg/dl), pour tenir compte de la plus grande spécificité des nouveaux dosages de cortisol (83).

IV.1.2 Substitution de l'insuffisance thyroïdienne

Une insuffisance thyroïdienne préexistante à la chirurgie doit être traitée dès qu'elle est connue (après substitution d'une éventuelle insuffisance corticotrope). Si la chirurgie n'est pas urgente, il est du reste préférable d'attendre que l'euthyroïdie soit atteinte. Le traitement est poursuivi dans les suites. En l'absence d'insuffisance thyroïdienne, la T4l doit être dosée en post-opératoire, 6 semaines après la chirurgie, compte tenu de la longue demi-vie de la T4l (7 jours). Certains cliniciens dosent également la T4l à J7 pour ne pas laisser sans traitement un patient en insuffisance thyroïdienne très profonde.

IV.1.3 Prise en charge du diabète insipide ou d'autres troubles du métabolisme hydrique

Le DI est le déficit hypophysaire le plus fréquent causé par une chirurgie. Il est souvent transitoire et parfois suivi d'une phase de sécrétion inappropriée d'ADH, elle-même résolutive. Un retour à la normale peut suivre ou, au contraire, un DI définitif. Le syndrome PUPD et la soif sont habituellement révélateurs. Le syndrome PUPD est défini par une diurèse > 3l/24 heures, ou 250 ml/heure pendant 2 à 3 heures consécutives. Il débute habituellement 24 à 48 heures après la chirurgie (84). Les autres causes possibles d'augmentation de la diurèse en post-opératoire d'une chirurgie trans-sphénoïdale sont un diabète sucré, éventuellement induit par l'administration de glucocorticoïdes, l'élimination d'une surcharge hydrique excessive durant l'intervention, la chute de la GH en cas d'ablation d'un adénome somatotrope avec une élimination rapide des œdèmes. Dans ces deux derniers

cas, la polyurie ne s'accompagne pas de soif (85). En dehors de la courbe boisson / diurèse qui doit être surveillée attentivement, il faut rechercher une glycosurie, interroger le patient sur l'existence d'une soif inhabituelle, mesurer l'osmolarité urinaire et plasmatique. Le DI est confirmé devant une polyurie, par une osmolarité urinaire basse < 300 mosm/kg et une natrémie et/ou osmolarité plasmatique élevée. La desmopressine est utilisée seulement si la soif est gênante, ou en cas d'hyponatrémie, par voie orale, sub-linguale, voire IV. Une dose de desmopressine corrige la perte d'eau pendant 8 à 12 heures. La courbe boisson / diurèse et l'ionogramme sanguin doivent être suivis de façon rapprochée. Si un syndrome inapproprié d'ADH (SIADH) succède au DI, c'est vers J5 - J7 post-opératoires. Par ailleurs, le DI est souvent résolutif après quelques jours ou semaines. Pour cette raison, le patient doit être averti d'espacer régulièrement les prises de desmopressine pour guetter la récupération du DI, voire le passage en SIADH. L'ionogramme sanguin doit aussi être surveillé.

IV.2 Adaptation du traitement de l'insuffisance hypophysaire pendant la grossesse

Parce que l'hypopituitarisme comporte souvent un hypogonadisme, les grossesses sont rarement spontanées chez les femmes en insuffisance anté-hypophysaire. Comme l'induction d'ovulation, la prise en charge de la grossesse doit s'appuyer sur une équipe spécialisée et multidisciplinaire. Le traitement substitutif doit le plus souvent être adapté.

IV.2.1 La substitution glucocorticoïde

Elle doit être adaptée chez la femme enceinte (9). Les besoins en hydrocortisone augmentent légèrement du fait de l'augmentation de la protéine porteuse et d'un métabolisme plus rapide. Toutefois, cette augmentation des besoins est minime et se manifeste essentiellement au troisième trimestre. Par ailleurs, il faut être attentif au risque de surdosage pouvant se manifester par un diabète ou une HTA. Au premier trimestre le problème est surtout la gestion des vomissements. On conseille habituellement, après un premier épisode deux vomissements, de reprendre la dose orale précédent le vomissement et, en cas de deux vomissements sur une même période de 12 heures, de faire une injection d'hydrocortisone. Cette attitude peut, bien sûr, être adaptée au cas par cas. Au troisième trimestre, la dose d'hydrocortisone peut nécessiter une légère augmentation. L'accouchement ou la césarienne doivent être couverts par le passage à la voie parentérale à partir du moment où la patiente reste à jeun, et avec une augmentation des doses d'hydrocortisone telle qu'elle est prescrite pour une chirurgie majeure (9).

IV.2.2 Substitution de l'axe thyroïdienne

Plusieurs points doivent être pris en compte. Le déficit de T4I peut avoir des effets graves sur le développement neurologique de l'enfant. Durant la grossesse, on observe une augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes de l'ordre de 30 à 50 % par rapport aux doses nécessaires avant la conception du fait de l'augmentation des protéines porteuses sous l'effet des œstrogènes. Cette augmentation des besoins se manifeste dès le début de la grossesse (86, 87). L'hCG est capable de stimuler directement la thyroïde qui reste fonctionnelle dans l'insuffisance thyroïdienne, cet effet se manifestant surtout au moment du pic d'hCG, à la fin du premier trimestre. L'intensité de cet effet est très variable. Enfin, le dosage de la T4I est parfois « artéfacté » pendant la grossesse du fait de modifications de l'albumine et d'autres protéines porteuses qui font sous-estimer le taux de T4I (86, 87). Si le laboratoire ne fournit pas de normes chez la femme enceintes certains auteurs ont proposé de doser la T4 totale et d'utiliser les normes de ce dosage majorées de 50 %.

En pratique, on conseille l'augmentation des doses de thyroxine de 30 % dès le diagnostic de grossesse, avec une surveillance de la T4l toutes les 4 semaines et un ajustement de la dose de T4l afin de maintenir la thyroxinémie au-dessus de la médiane de la norme, sauf apparition de signes cliniques de surdosage. Ces ajustements et cette surveillance doivent être poursuivis pendant toute la grossesse.

IV.2.3 Substitution de la carence en hormone anti-diurétique

La grossesse est caractérisée par une légère diminution de l'osmolarité et de la natrémie, de l'ordre de 5 mosm. Par ailleurs, un DI partiel peut devenir manifeste pendant la grossesse en raison d'une augmentation de la clairance de la vasopressine par une endopeptidase placentaire. La présence de cette enzyme explique des diabètes insipides transitoires pendant la grossesse, résolutifs en quelques jours ou semaines après l'accouchement (88). La dDAVP a été utilisée avec suffisamment de recul pendant la grossesse et son innocuité est bien établie (89, 90). Elle n'est pas dégradée par l'amino-peptidase placentaire et n'est donc pas sensible à cette augmentation des besoins. Toutefois, certaines patientes peuvent nécessiter un peu plus de desmopressine pendant leur grossesse (91, 92, 93).

IV.2.4 Substitution de la carence en GH

Le traitement par la GH doit être arrêté pendant la grossesse car les études manquent pour s'assurer de son innocuité et parce que le placenta produit une GH qui prend habituellement le relais de la GH hypophysaire.

**Service d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition,
Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt, 92100
UFR de médecine Simone Veil, Université Paris Saclay**

Adresse pour la correspondance : Marie-Laure Raffin-Sanson, Hôpital Ambroise Paré, 9, Av. Charles de Gaulle, Boulogne, 92100.

Email : marie-laure.raffin-sanson@aphp.fr

HORMONE REPLACEMENT OF HYPOPITUITARISM IN ADULTS

by **Mire LLAP** and **Marie-Laure RAFFIN-SANSON**
(Paris-Saclay - France)

ABSTRACT

The purpose of this review is to provide an update on the management of hypopituitarism in adults, based on publications in the literature and, in particular, on European, American and French consensus conferences. Herein, we review the epidemiology, frequency of this condition and its various causes. We briefly present the diagnostic modalities and detail the management and monitoring of the deficient pituitary hormone. Finally, we discuss two specific situations: the perioperative management of pituitary surgery and the adjustment of replacement therapy during pregnancy.

Key-words: Hypopituitarism, diabetes insipidus, pituitary surgery, pregnancy.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Regal M, Páramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV.** Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; **55**: 735-740. - **2. Fleseriu M, Hashim I A, Karavitaki N, Melmed S, Murad H, Salvatori R et al.** Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; **101**: 3888-3921. - **3. Tomlinson J W, Holden N, Hills R K, Wheatley K, Clayton R N, Bates A S, Sheppard M C et al.** Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet*. 2001; **357**: 425-431. - **4. Zueger T, Kirchner P, Herren C, Fischli S, Zwahlen M, Christ E, et al.** Glucocorticoid replacement and mortality in patients with nonfunctioning pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; **97**: 1938-42. - **5. Ntali G, Capatina C, Fazal-Sanderson V, Byrne JV, Cudlip S, Grossman AB et al.** Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2016; **174**: 137-145. - **6. Holmer H, Svensson J, Rylander L, Johannsson G, Rosén T, Bengtsson BÅ et al.** Psychosocial health and levels of employment in 851 hypopituitary Swedish patients on long-term GH therapy. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; **38**: 842-852. - **7. Ehrnborg C, Hakkaart-Van Roijen L, Jonsson B, Rutten FF, Bengtsson BA, Rosén T.** Cost of illness in adult patients with hypopituitarism. *Pharmacoeconomics*. 2000; **17**: 621-628. - **8. Arlt W, Alolio B.** Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003; **361**: 1881-1893. - **9. Arlt W.** The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; **94**: 1059-1067. - **10. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O et al.** SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018; **79**: 1-22. - **11. Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, Samara-Boustani D, Reznik Y.** SFE/SFEDP adrenal insufficiency consensus. Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol* 2017; **78**: 525-34. - **12. Guignat L, Proust-Lemoine E, Reznik Y, Zenaty D.** SFE/SFEDP adrenal insufficiency consensus. Group 6. Modalities and frequency of monitoring of patients with adrenal insufficiency. Patient education. *Ann Endocrinol*. 2017; **78**: 544-58. - **13. Benson S, Neumann P, Unger N, Schedlowski M, Mann K, Elsenbruch S et al.** Effects of standard glucocorticoid replacement therapies on subjective well-being: a randomized, double-blind, crossover study in patients with secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2012; **167**: 679-685. - **14. Ragnarsson O, Mattsson AF, Monson JP, Filipsson Nyström H, Åkerblad AC, Koltowska-Häggröm M et al.** The relationship between glucocorticoid replacement and quality of life in 2737 hypopituitary patients. *Eur J Endocrinol*. 2014; **171**: 571-579. - **15. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Lennernas H, Hedner T, Skrtic S.** Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol*. 2009; **161**: 119-130. - **16. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH et al.** Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; **99**: 3489-3510. - **17. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D et al.** High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; **100**: 407-416. - **18. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, Höybye C, Holmer H, Dahlqvist P et al.** Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; **98**: 1466-1475. - **19. Cortet C, Barat P, Zenaty D, Guignat L, Chanson P.** SFE/SFEDP adrenal insufficiency consensus. Group 5: Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. *Ann Endocrinol*. 2017; **78**: 535-43. - **20. Alexopoulos O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D.** Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol*. 2004; **150**: 1-8. - **21. Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz P.** Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; **85**: 3631-3635. - **22. Persani L, Bonomi M, Radin R, Beck-Peccoz P.** Diagnostic and therapeutic challenges of acquired thyrotropic deficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012; **73**: 138-40. - **23. Persani L, Brabant G, Dattani Mi Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, et al.** 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018; **7**: 225-237. - **24. Slawik M, Klawitter B, Meiser E, Schories M, Zwermann O, Borm K et al.** Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; **92**: 4115-4122. - **25. Klose M, Marina D, Hartoft-Nielsen ML, O Klefter, V Gavan, L Hilsted et al.** Central hypothyroidism and its replacement have a significant influence on cardiovascular risk factors in adult hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; **98**: 3802-3810. - **26. Mazziotti G, Mormando M, Cristiano A, Bianchi A, Porcelli T, Giampietro A et al.** Association between l-thyroxine treatment, GH deficiency, and radiological vertebral fractures in patients with adult-onset hypopituitarism. *Eur J Endocrinol*. 2014; **170**: 893-899. - **27. Ushiroyama T, Sakuma K, Ikeda A, Ueki M.** Adequate reduction degree of pituitary gonadotropin levels in the clinical management of short-term hormone replacement therapy of women

with menopausal symptoms. *J Med.* 2004; **35**: 281-294. - **28. Silveira LF, Latronico AC.** Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; **98**: 1781-1788. - **29. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L.** Metaanalysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol.* 1998; **92**: 722-727. - **30. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E.** A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; **83**: 892-897. - **31. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT.** The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas.* 2006; **53**: 226-233. - **32. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, Cizza G, Reynolds JC, Sebring N et al.** Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; **94**: 2277-2283. - **33. Cleemann L, Hjerrild BE, Lauridsen AL, Heickendorff L, Christiansen JS, Mosekilde L, Gravholt CH.** Longterm hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009; **161**: 251-257. - **34. Pitkin J, Rees MC, Gray S, Lumsden MA, Marsden J, Stevenson JC et al.** Management of premature menopause. *Menopause Int.* 2007; **13**: 44-45. - **35. King J, Wynne CH, Assersohn L, Jones A.** Hormone replacement therapy and women with premature menopause-a cancer survivorship issue. *Eur J Cancer.* 2011; **47**: 1623-1632. - **36. Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J.** Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; **101**: 3497-3505. - **37. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM.** Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril.* 2016; **106**: 1588-99. - **38. Christin-Maitre S, Givony M, Albarel F, Bachelot A, Bidet M, et al.** Position statement on the diagnosis and management of premature/primary ovarian insufficiency (except Turner Syndrome) *Annales d'Endocrinologie.* 2021; **82**: 555-571. - **39. Dural O, Ulusoy HE, Tikiz MA, Gurbanova T, Yasa C, Ugurlucan FG, et al.** Effects of Hormone Replacement Therapy on Low Bone Mineral Density in Adolescents and Young Women with Hypogonadism: Comparison of Oral and Transdermal 17 Beta-Estradiol Administration. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2022; **22**: 1083-3188(22)00220-0. - **40. King J, Wynne CH, Assersohn L, Jones A.** Hormone replacement therapy and women with premature menopause-a cancer survivorship issue. *Eur J Cancer.* 2011; **47**: 1623-1632. - **41. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamaki J, et al.** Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocrine Reviews.* 2019; **40**: 669-710. - **42. Plymate SR, Tenover JS, Bremner WJ.** Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *J Androl.* 1989; **10**: 366-371. - **43. Lehtihet M, Arver S, Bartuseviciene I, Pousette A.** S-testosterone decrease after a mixed meal in healthy men independent of SHBG and gonadotrophin levels. *Andrologia.* 2012; **44(6)**: 405-410. - **44. Spratt DJ, Bigos ST, Beitins I, Cox P, Longcope C, Orav J.** Both hyper- and hypogonadotropic hypogonadism occur transiently in acute illness: bio- and immunoactive gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; **75**: 1562-1570. - **45. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS et al.** Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; **95**: 2536-2559. - **46. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, McKinlay JB.** Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; **67**: 853-862. - **47. Drincic A, Arseven OK, Sosa E, Mercado M, Kopp P, Molitch ME.** Men with acquired hypogonadotropic hypogonadism treated with testosterone may be fertile. *Pituitary.* 2003; **6**: 5-10. - **48. Boloña ER, Uruga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC et al.** Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007; **82**: 20-28. - **49. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al.** Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; **103**: 1715-1744. - **50. Jayasena CN, Anderson RA, Llahana S, Barth JH, MacKenzie F, Wilkes S, et al.** Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022; **96**: 200-219. - **51. Rastrelli G, Maggi M, Corona G.** Pharmacological management of late-onset hypogonadism. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; **11**: 439-458. - **52. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA.** Clinical review: endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; **96**: 3007-3019. - **53. Maione L, Sarfati J, Gonfroy-Leymarie C, Salenave S, Brailly-Tabard S, Chanson P et al.** Reproductive Phenotypes in Men With Acquired or Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism: A Comparative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; **107**: 2812-2824. - **54. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML.** Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; **96**: 1587-1609. - **55. Jørgensen JOL, Johannsson G, Barkan A.** Should patients with adult GH deficiency receive GH replacement? *Eur J*

Endocrinol 2021; **186**: 1-15. - **56. Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaitilly W, Cohen LE, Gebauer J, Higham C, et al.** Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. *Eur J Endocrinol*. 2022; **186**: 35-52. - **57. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HB, Baumann GP, Biller BM et al.** Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; **89**: 2048-2056. - **58. Widdowson WM, Gibney J.** The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; **93**: 4413-4417. - **59. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P.** Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; **89**: 2192-2199. - **60. Tomkins M, Lawless S, Martin-Grace J, Sherlock M, Thompson CJ.** Diagnosis and Management of Central Diabetes Insipidus in Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; **107**: 2701-2715. - **61. Garrahy A, Moran C, Thompson CJ.** Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Jan; **90**(1): 23-30. - **62. Christ-Crain M, Odile Gaisl O.** Diabetes insipidus. *Presse Med*. 2021; **50**: 1040-93. - **63. De Bellis A, Colao A, Di Salle F, Muccitelli VI, Iorio S, Perrino S, et al.** A longitudinal study of vasopressin cell antibodies, posterior pituitary function, and magneticresonance imaging evaluations in subclinical autoimmune central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; **84**: 3047-3051. - **64. Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, Vogt DR, Imber C, Morin B, et al.** Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet*. 2019; **394**: 587-595. - **65. Juul KV, Bichet DG, Nørgaard JP.** Desmopressin duration of antidiuretic action in patients with central diabetes insipidus. *Endocrine*. 2011; **40**: 67-74. - **66. Behan LA, Sherlock M, Moyles P, Renshaw O, Thompson CJ, Orr C, et al.** Abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin orally disintegrating tablet in patients with central diabetes insipidus: results of a long-term retrospective study. *Eur J Endocrinol*. 2015; **172**: 243-250. - **67. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH et al.** Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013; **126**: 1-42. - **68. Arima H, Oiso Y, Juul KV, Nørgaard JP.** Efficacy and safety of desmopressin orally disintegrating tablet in patients with central diabetes insipidus: results of a multicenter open-label dose-titration study. *Endocr J*. 2013; **60**: 1085-1094. - **69. Baldeweg S E, Ball S, Brooke A, Gleeson H K, Levy M J, Prentice M et al.** SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY CLINICAL GUIDANCE: Inpatient management of cranial diabetes insipidus Society for Endocrinology Clinical Committee. *Endocr Connect* 2018; **7**: 8-11. - **70. Greenman Y, Tordjman K, Kisch E, Razon N, Ouaknine G, Stern N.** Relative sparing of anterior pituitary function in patients with growth hormone-secreting macroadenomas: comparison with nonfunctioning macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; **80**: 1577-1583. - **71. Yedinak C, Hameed N, Gassner M, Brzana J, McCartney S, Fleseriu M.** Recovery rate of adrenal function after surgery in patients with acromegaly is higher than in those with non-functioning pituitary tumors: a large single center study. *Pituitary*. 2015; **18**: 701. - **72. Berg C, Meinel T, Lahner H, Mann K, Petersenn S.** Recovery of pituitary function in the late-postoperative phase after pituitary surgery: results of dynamic testing in patients with pituitary disease by insulin tolerance test 3 and 12 months after surgery. *Eur J Endocrinol*. 2010; **162**: 853-859. - **73. Baussart B, Villa C, Jouinot A, Raffin-Sanson ML, Foubert L, Cazabat L, et al.** Pituitary surgery as alternative to dopamine agonists treatment for microprolactinomas: a cohort study. *Eur J Endocrinol*, 2021; **185**: 783-791. - **74. Hout WM, Arafah BM, Salazar R, Selman W. et al.** Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary adenectomy: Is perioperative steroid therapy necessary? *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; **66**: 1208-1212. - **75. Ausiello J.C., Bruce J.N., Freda P.U.** Postoperative assessment of the patient after transsphenoidal pituitary surgery. *Pituitary*. 2008; **11**: 391-401. - **76. Hout WM, Arafah BM, Salazar R, Selman W.** Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary adenectomy: Is perioperative steroid therapy necessary? *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; **66**: 1208-1212. - **77. Xing B, Lian W.** Hydrocortisone use during peri-operation for pituitary adenomas. NIH U.S. National Library of Medicine; clinicaltrials.gov, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04621565>. Accessed in December 2021. - **78. Prete A, Corsello S.M, Salvatori R.** Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. 2017, SAGE Publications: London, England. p. 33-48. - **79. Marko NF, Hamrahian AH, Weil R.J.** Immediate postoperative cortisol levels accurately predict postoperative hypothalamic-pituitary-adrenal axis function after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Pituitary*. 2010; **13**: 249-255. - **80. Dupepe E, Patel D, Miller J, Rizo I, Vaughan TB, Riley K.** Postoperative day 1 versus postoperative day 5 morning cortisol for predicting an intact hypothalamic-pituitary axis: A cohort analysis. *Surgical Neurology International*. 2019; **10**: 91. - **81. Pofi R, Gunatilake S, Macgregor V, Shine B, Joseph R, Grossman AB., et al.** Recovery of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis after transsphenoidal adenectomy for non-ACTH-secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019; **104**: 5316-5324. - **82. Marko NF, Gonugunta VA, Hamrahian AH, Usmani A, MaybergMR, Weil RJ.** Use of morning serum cortisol level after transsphenoidal resection of pituitary

adenoma to predict the need for longterm glucocorticoid supplementation. *J Neurosurg.* 2009; **111**: 540-544. - **83. Javorsky BR, Raff H, Carroll TB, Algeciras-Schimmich A, Jit Singh R, Colón-Franco JM et al.** New cutoffs for the biochemical diagnosis of adrenal insufficiency after ACTH stimulation using a specific cortisol assays. *J Endocr Soc.* 2021; **5**: 113. - **84. Devin JK.** Hypopituitarism and central diabetes insipidus: perioperative diagnosis and management. *Neurosurg Clin N Am.* 2012; **23**: 679-689. - **85. Zada G, Sivakumar W, Fishback D, Singer PA, Weiss MH.** Significance of postoperative fluid diuresis in patients undergoing transsphenoidal surgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2010; **112**: 744-749. - **86. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R et al.** Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011; **21**: 1081-1125. - **87. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola, AR, Celi FS, et al.** Guidelines for the treatment of hypothyroidism. *Thyroid* 2014; **24**: 1670-1751. - **88. Robertson GL.** Diabetes insipidus: differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; **30**: 205-218. - **89. Ananthakrishnan S.** Diabetes insipidus during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; **30**: 305-315. - **90. Ray JG.** DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv.* 1998; **53**: 450-455. - **91. Davison JM, Sheills EA, Philips PR, Barron WM, Lindheimer MD.** Metabolic clearance of vasopressin and an analogue resistant to vasopressinase in human pregnancy. *Am J Physiol.* 1993; **264**: 348-353. - **92. Chanson P, Salenave S.** Diabetes insipidus and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016; **77**: 135-138. - **93. Källén BA, Carlsson SS, Bengtsson BK.** Diabetes insipidus and use of desmopressin (Minirin) during pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 1995; **132**: 144-146.

*QUARANTE-TROISIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES*

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 17 ET SAMEDI 18 NOVEMBRE 2023

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)