

POURQUOI L'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE S'ACCOMPAGNE-T-ELLE ENCORE D'UN RISQUE DE SURMORTALITÉ ?

par **Fahim EBRAHIMI**, Dr. Med.^{1,2} et **Emanuel CHRIST**, Dr. Med. et phil.¹
(Bâle, Suisse)

- *L'insuffisance hypophysaire se définit comme l'absence ou la diminution de la sécrétion d'une ou plusieurs hormones hypophysaires. Elle peut résulter de maladies de l'hypophyse ou de pathologies du centre supérieur de régulation, l'hypothalamus, ce qui conduit à une diminution des hormones hypophysaires en relation avec celle des facteurs de relargage hypothalamiques. Il s'agit encore de maladies rares dont la prévalence est estimée à 30-45 patients/100 000 et l'incidence à 4-5/100 000/an. Cette revue rassemble les principales données disponibles, centrées sur l'étiologie des insuffisances hypophysaires, qui établissent la réalité d'une augmentation de la mortalité chez les patients insuffisants hypophysaires. Le taux de mortalité évolue avec le temps. Les affections associées participent aussi au taux de la sur-mortalité, élargissant le champ des mécanismes possibles impliqués ainsi que les facteurs de risque.*

Mots-clés: *Insuffisance anté-hypophysaire, étiologies des insuffisances hypophysaires, taux de mortalité, maladie cérébro-vasculaires et cardio-vasculaires.*

INTRODUCTION

L'insuffisance hypophysaire se définit comme l'absence ou la réduction de sécrétion d'une ou plusieurs hormones hypophysaires. Elle résulte d'atteintes de la glande pituitaire ou de pathologies du centre régulateur sus-jacent, l'hypothalamus, du fait de la diminution de l'une ou l'autre hormone de relargage avec, en conséquence, une moindre sécrétion d'hormone par l'hypophyse.

La maladie en cause dans le dysfonctionnement de la glande caractérise les manifestations cliniques de l'insuffisance hypophysaire. Ainsi, les symptômes peuvent être dus aux complications locales, essentiellement atteinte du champ visuel par compression du nerf optique, ou aux troubles fonctionnels induits par la nature et le degré de l'insuffisance hormonale (1). Le diagnostic d'insuffisance hypophysaire n'est donc pas simple, ceci en raison de la complexité des interactions entre l'hypothalamus et l'hypophyse d'une part, et la possibilité de déficits hormonaux partiels, d'autre part, nécessitant des tests diagnostiques dynamiques que l'on n'effectue pas systématiquement dans la pratique quotidienne (1).

L'épidémiologie des insuffisances hypophysaires est assez peu fournie, mais ces maladies restent rares. À la fin du siècle dernier, deux études transversales réalisées en Espagne ont conclu à une prévalence d'environ 30-45 patients pour 100 000 habitants (2). L'incidence de l'insuffisance hypophysaire a été évaluée entre 4-5/100 000 personnes/année, la distribution étant similaire entre les hommes et les femmes (2).

Paris, 18-19 novembre 2022

Quelles sont les causes majeures d'insuffisance hypophysaire ?

L'insuffisance hypophysaire est majoritairement due à des pathologies de la glande (essentiellement macro-adénomes, kystes) ou, moins fréquemment, à des pathologies de l'hypothalamus (principalement craniopharyngiome), mais aussi aux effets de leurs traitements (chirurgie, radiothérapie) (3). De façon notable, en cas d'atteinte de l'hypothalamus, la présence d'un diabète insipide (DI) est plus fréquente que dans les cas où la pathologie est limitée à l'hypophyse (3). Les métastases sont une cause très rare d'insuffisance hypophysaire. Il s'agit principalement de métastases situées dans la région hypothalamique, elles se manifestent fréquemment par un DI (4). La tumeur primitive est le plus souvent mammaire ou pulmonaire (4). Les tumeurs malignes primaires de la région hypophysaire - gliomes ou germinomes - sont, également, rares (5).

Les causes vasculaires, accident vasculaire ou hémorragie sous-arachnoïdienne avec hypopituitarisme ultérieur sont rares (6-8). La responsabilité d'un infarctus de l'hypophyse comme cause d'insuffisance hypophysaire dans les suites d'une hémorragie du post-partum est connue depuis longtemps sous le nom de syndrome de Sheehan (9). Cette complication, cependant, est devenue rare, sans doute essentiellement grâce aux progrès de la prise en charge obstétricale (9).

Des causes encore plus rares d'insuffisance hypophysaire incluent la survenue de lésions infiltratives du type histiocytose à cellules de Langerhans et neuro-sarcoidose (au niveau de l'hypothalamus et de la tige pituitaire), hémochromatose (déposition de fer dans la glande) et infections dans le contexte de méningites à différents agents infectieux, bacille de la tuberculose, candida et hantavirus (10).

L'hypophysite se marque par une augmentation du volume de la glande, et c'est récemment qu'elle s'est signalée à notre attention comme une autre cause d'insuffisance hypophysaire (11). L'hypophysite lymphocytaire typique survient en fin de grossesse ou dans le post-partum (12). Sa physiopathologie n'est pas claire mais a peut-être un substratum autoimmunitaire (12). Une hypophysite survient chez 10-15% des patients traités pour cancer par immuno-modulation avec l'anticorps monoclonal anti-CTLA-4 (*anti-cytotoxic Tlymphocyte-associated antigen-4*) ipilimumab, inhibiteur du point de contrôle de l'immunité, (11). Récemment ont été décrits encore deux types rares d'hypophysite, a) plasmocytaire granulomateuse associée aux IgG4 et b) xanthomateuse (13).

Dans la dernière décennie, l'attention s'est portée sur le lien éventuel entre lésions crâniennes traumatiques et insuffisances hypophysaires par retentissement sur la sécrétion hormonale hypothalamique (11). En fait, bien qu'une insuffisance hypophysaire soit habituelle à la phase aiguë du traumatisme cérébral, la fonction hypophysaire se normalise, dans la majorité des cas, dans les 3 à 12 mois après le traumatisme (14).

Insuffisance hypophysaire et surmortalité. Présentation du sujet.

Il y a des arguments pour suggérer que l'insuffisance hypophysaire a un rôle dans une augmentation de la mortalité. Cependant, du fait de la diversité des causes, de la sévérité, et de l'extension des insuffisances hypophysaires, il se fait que toutes les études qui se sont attachées à ce sujet sont extrêmement hétérogènes. Bien entendu, outre le degré de l'insuffisance hormonale, la nature et le type de la pathologie hypophysaire peuvent représenter des facteurs « confondants » dans l'interprétation des données recueillies. De plus, les

processus pathologiques sous-jacents antérieurs à l'origine de l'insuffisance hypophysaire peuvent affecter de façon variable le risque de mortalité. Par exemple, il est bien établi que la sécrétion autonome de GH (acromégalie) d'une part, et celle d'ACTH (syndrome ou maladie de Cushing) d'autre part, sont, compte étant tenu de la durée de l'exposition à ces hormones, associées à une surmortalité (15, 16). Il est clair, donc, que, chez ce type de patients, l'analyse de l'impact de l'éventuelle survenue d'une insuffisance hypophysaire thérapeutique sur la mortalité nécessite une évaluation beaucoup plus fine, dont la présentation dépasserait le cadre de cette revue.

LES QUESTIONS ABORDÉES DANS CETTE REVUE

1) Quelles sont les preuves de l'association de l'hypopituitarisme avec une surmortalité ?

Les premières données indiquant une augmentation du risque de mortalité prématurée chez les patients présentant une insuffisance hypophysaire ont été publiées par Rosén et Bengtsson en 1990 ; elles étaient basées sur le registre national Suédois (17). Peu après, des études observationnelles conduites au Danemark, en Suède, au Royaume Uni et aux Pays-Bas ont apporté des données similaires de mortalité accrue (18-23, *tableau 1*).

À ce jour, deux méta-analyses, l'une provenant du Royaume-Uni (24), l'autre de la Mayo Clinic (25) font le point sur tous les arguments en faveur de la réalité de ce risque. L'objectif de la seconde méta-analyse répondait à la demande d'un groupe de travail dédié de la Société Américaine d'Endocrinologie visant à obtenir un tableau complet et actuel des

Table 1. - **Characteristics of studies reporting mortality rates in patients with hypopituitarism**

Study, Year	Country	Follow-up duration, y	N	Causes of hypopituitarism	SMR (95% CI)
Rosén et al., 1990 (19)	UK	unknown	172	Heterogeneous	1.73 (1.28- 2.28)
Bates et al., 1996 (19)	UK	unknown	172	Heterogeneous	1.73 (1.28- 2.28)
Bülow et al., 1997 (23)	Sweden	11.9	344	Heterogeneous	3.39 (2.27- 4.99)
Tomlinson et al., 2001 (18)	UK	12.1	1'014	Heterogeneous	1.87 (1.62- 2.16)
Svensson et al., 2004 (58)	Sweden	3.9	1'411	Heterogeneous	3.80 (3.43- 4.19)
Lindholm et al., 2006 (20)	Denmark	12.4	160	Non-functioning pituitary adenoma	1.18 (0.87- 1.60)
Nielsen et al., 2007 (60)	Denmark	13.1	192	Nonfunctioning pituitary adenoma	1.21 (0.93- 1.59)
Van Bunderen et al., 2011 (22)	Netherlands	6.1	2'694	Heterogeneous	1.27 (1.04- 1.56)
Gaillard et al., 2012 (51)	International	4.9	13'983	Heterogeneous population with GH-deficiency	1.13 (1.04- 1.24)
Burman et al., 2013 (21)	Sweden	9.6	1'286	Heterogeneous population with GH-deficiency	1.42 (1.18- 1.70)
Olsson et al., 2015 (59)	Sweden	9.0	307	Craniopharyngioma	3.80 (2.90- 5.00)

Abbreviations: SMR, standard mortality rate; UK, United Kingdom

données, en préparation des recommandations élaborées pour la prise en charge des patients atteints d'insuffisance hypophysaire. Il est important de noter que cette méta-analyse englobe tous les éléments comparant les taux de mortalité toutes-causes des insuffisants hypophysaires par rapport à des cohortes de sujets appariés à fonction hypophysaire normale, cette approche permettant d'évaluer, même dans cette population hétérogène, les facteurs potentiellement prédictifs de mortalité. Au total, 12 études, publiées entre 1996 et 2015, ont été incluses dans cette méta-analyse (Table 1) et les données de mortalité de plus de 23 000 patients ont été analysées. Comparée à la population générale, l'insuffisance hypophysaire est associée à un taux standardisé de mortalité de 1.55 (95 % CI 1.14 -2.11), significativement élevé. Parmi les facteurs de risque d'excès de mortalité étaient relevés, en particulier, le jeune âge au diagnostic, le sexe féminin, le diagnostic de craniopharyngiome, le traitement par irradiation ou chirurgie trans-cranienne, l'absence de vasopressine (DI) et l'insuffisance de l'axe gonadique (25). Au total, de ces données il ressort que, au moins pour les patients suivis en consultation, il existe un faisceau suffisant d'arguments pour authentifier l'existence d'une sur-mortalité en cas d'insuffisance hypophysaire.

Mais, récemment, nous avons pu démontrer que les patients porteurs d'une insuffisance hypophysaire présentent aussi un risque de sur-mortalité au cours d'hospitalisations pour un épisode médical aigu, infarctus du myocarde ou pneumonie, par exemple (26). À partir des données administratives nationales Suisses sur la période 2012-2017, les patients hospitalisés pour une affection quelconque et porteurs en outre d'une insuffisance hypophysaire ont été appariés à des patients sans insuffisance hypophysaire. Au cours de l'hospitalisation, la mortalité était significativement plus élevée chez les insuffisants hypophysaires (5,9 %) que chez les contrôles (4,9 %). Parallèlement, les porteurs d'insuffisance hypophysaire avaient une plus grande probabilité d'admission en service de soins intensifs (facteur de risque, « odd ratio, OR » 1,5), leurs durées de séjour étaient prolongées de 2,4 jours, et leur risque de ré-hospitalisation était augmenté à 1,31 (OR) à 1 mois, et à 1,29 à 1 an. Note importante, ce sont particulièrement les patients avec insuffisance hypophysaire et DI associé chez qui le risque de sur-mortalité était le plus élevé. Ainsi, il faut donc conclure que les insuffisants hypophysaires hospitalisés pour une affection aiguë sont plus fragiles et présentent un risque plus élevé de mortalité et de complications cliniques. Et ce risque est plus prononcé chez ceux qui présentent aussi un DI (26).

En somme, les données actuelles suggèrent que les insuffisants hypophysaires sont à risque accru de mortalité, tant en suivi ambulatoire qu'en hospitalisation.

2) La mortalité a-t-elle changé au cours du temps ?

On a peu de données sur l'évolution au cours du temps de la tendance du risque de mortalité. Les seules données dont on dispose sont celles du registre Suédois 1997-2011 croisées avec celles du registre Suédois de mortalité ; elles ont été analysées et publiées (27, 28). Mais, les données concernent surtout les cas d'adénomes hypophysaires non-fonctionnels et l'on n'y trouve pas de quoi étudier la tendance de la mortalité chez les patients porteurs d'autres causes d'insuffisance hypophysaire. Cependant, les données disponibles confirment l'augmentation de la mortalité, surtout chez les femmes ; mais cette tendance diminue avec le temps, parallèlement à la diminution de l'incidence de l'insuffisance hypophysaire (28).

Cependant, il existe des limitations. Les données des registres ne comportent pas, pour les tumeurs, les détails concernant la taille des adénomes et leur infiltration, le degré de l'insuffisance hypophysaire, et la modalité des traitements substitutifs. De ce fait, l'analyse

de l'évolution en fonction du temps de la prévalence et des traitements des déficits des différents axes hormonaux, somatotrope, surrénalien, thyroïdien et gonadique, n'est pas faisable. De même, on ne dispose pas de données précises sur les techniques chirurgicales. On ne peut donc que spéculer sur les mécanismes en cause dans ces observations. Un facteur potentiel est la diminution de la prévalence de l'insuffisance hypophysaire pendant la même période. De plus, il est possible que l'amélioration des techniques d'imagerie conduise à une augmentation des petits incidentalomes qui sont sans incidence sur l'état de santé des patients (28). Et enfin, les techniques chirurgicales plus précises et moins traumatisantes peuvent aussi contribuer à ces résultats (29).

Les patients porteurs d'un craniopharyngiome présentent un risque accru de mortalité, même après traitement chirurgical ou radiothérapie, et supplémentation hormonale (30). Un récent travail regroupant les données de huit études totalisant plus de 2 800 patients suggère que le taux standardisé de mortalité a diminué de façon significative en fonction du temps, passant de 6,2 avant 2010 à 2,9 après. Cependant, les études sont hétérogènes, et un biais de sélection ne peut pas être écarté (30).

3) Quelles pathologies sont plus fréquentes chez les patients avec insuffisance hypophysaire ?

Il est d'observation habituelle que l'insuffisance hypophysaire est associée à un excès de poids et à des éléments du syndrome métabolique : résistance à l'insuline, obésité abdominale, dyslipémie, hypertension et syndrome de stéatose hépatique non-alcoolique (31, 32). Certains auteurs pensent que ces manifestations résultent de la carence en GH, du fait que le traitement substitutif par GH fait disparaître la plupart des traits du syndrome métabolique (31). Mais, d'un autre côté, une sur-correction en hydrocortisone (33) peut contribuer à favoriser ces manifestations. Compte tenu de ce profil de risque, il n'est pas étonnant que la prévalence des maladies cardio-vasculaires, cérébro-vasculaires en particulier, soit logiquement accrue chez les insuffisants hypophysaires (17-19, 23, 34).

Élément supplémentaire, les patients atteints de dysfonctionnement hypophysaire se plaignent souvent de diminution de la qualité de vie, d'humeur négative et d'anxiété malgré le traitement optimum des déficits hormonaux (35, 36). Ces facteurs affectent profondément le bien-être psychologique et l'état fonctionnel des patients avec comme conséquence, un retentissement significatif sur la capacité de travail et la vie sociale (37).

4) Mécanismes potentiels à l'origine de la surmortalité ? Y a-t-il des facteurs de risque ?

Pour ce qui concerne l'augmentation du risque des pathologies cérébro-vasculaires après radiothérapie, on conçoit qu'il puisse être en rapport avec la possible radio-toxicité de cette dernière pour les artères proches de l'hypophyse (18). Mais, il faut noter que cela n'a jamais été démontré par des études prospectives.

Il est évident que la substitution thérapeutique de quelque axe endocrinien hypophysaire, que ce soit par voie orale, une fois par jour ou en injection toutes les 12 semaines, ne peut pas mimer la subtile régulation des sécrétions hormonales dans le contexte normal d'une glande saine. Il est donc très probable qu'actuellement, le traitement hormonal passe par des phases transitoires de surdosage et/ou de sous-dosage de l'axe hypophysaire correspondant. De plus, chez l'adulte, le déficit en GH, fréquent dans les pathologies hypophysaires, est rarement traité.

Tomlinson et al. (18) ont, les premiers, montré que l'hypogonadisme hypogonadotrophique est un facteur de risque de mortalité. En effet, la testostérone et les œstrogènes ayant tout une panoplie d'effets sur la composition corporelle (38), le métabolisme (résistance à l'insuline, lipides) (39, 40), et la coagulation (41, 42), il n'est pas surprenant que le traitement substitutif inapproprié, tout comme l'absence de traitement, puissent affecter la morbidité et la mortalité. C'est ainsi que l'on pourrait rattacher le risque de surmortalité des femmes en insuffisance hypophysaire au caractère inapproprié du traitement substitutif. Mais, on ne dispose pas, actuellement, d'études objectives de l'impact sur la mortalité des différentes modalités des traitements substitutifs de l'axe gonadotrope (traitement oral, transdermique, injections retard), ni des différents types de molécules utilisées (œstrogènes, analogues d'œstrogènes, types d'analogues de progestérone).

La disponibilité depuis la fin des années 80 de GH synthétisée par technologie moléculaire, et non plus obtenue par extraction d'hypophyses, a permis l'étude approfondie de ses effets chez l'adulte (43-45). Les patients ayant un déficit de GH manifestent des traits du syndrome métabolique, augmentation de la masse grasse, diminution de la masse maigre, dyslipidémie. Leurs fonctions endothéliales (46), ainsi que la fibrinolyse (47), sont perturbées, et ils présentent aussi un état inflammatoire systémique (45, 48). Le traitement par GH corrige certaines de ces anomalies : composition corporelle, dyslipidémie (45), fonctions endothéliales (49), inflammation (48) et troubles de la coagulation (47), mais il aggrave l'insulino-résistance et augmente le taux de Lp(a) (45, 50). Toutefois, les modifications de ces paramètres sont modestes et leur signification en termes cliniques ne sont pas évidentes. Mais, l'analyse, après la mise sur le marché de la GH, des données des adultes traités (KIMS) indique que, par comparaison aux non traités, le ratio standardisé de mortalité est diminué (51). Cette observation a été confirmée par les données de la ré-analyse de Pappachan et al. publiée en 2015 (24).

Le marqueur le plus sensible de l'équilibre de la substitution de l'axe thyroïdien, le taux de la TSH plasmatique, ne peut pas être utilisé pour les hypothyroïdies secondaires (52). C'est donc sur la clinique et le taux de la T4 libre que l'on doit se fonder (53). Mais la zone de normalité des taux de la T4 libre est étendue et, quoique les recommandations en cours conseillent de viser la moitié supérieure de la zone normale (52), la base objective de cette recommandation est fragile. Ce point est important car les hormones thyroïdiennes, au-delà de leur rôle bien connu dans la phosphorylation oxydative, sont importantes pour l'expression des récepteurs des LDL, dont le niveau est déterminant pour l'élimination du LDL-cholestérol, lipoprotéine athérogène bien connue (54).

Chacun sait bien que le traitement substitutif de l'axe corticotrope par l'hydrocortisone est primordial en matière de morbidité et de mortalité (55). En cas de besoins accrus (chirurgie, accident, autres pathologies), l'inadéquation du traitement substitutif par cortisol peut conduire à une urgence grave et, en l'absence de correction adéquate, mortelle (55). A l'inverse, à dose excessive, le traitement substitutif par hydrocortisone peut entraîner une surmortalité par ses effets métaboliques (insulino-résistance) et sur la coagulation (33). Il n'est donc pas exclu, qu'au moins en partie, la non-adéquation de la substitution cortisolique puisse participer à la sur-mortalité observée chez les patients insuffisants hypophysaires.

Des données obtenues chez des patients suivis en ambulatoire (51) et en hospitalisation (26) suggèrent que l'augmentation du ratio standardisé de mortalité pourrait être lié au diagnostic de DI, ce qui est surprenant. En effet, le traitement substitutif dont on dispose (spray nasal, administration orale) est habituellement évident et de conduite claire. Il reste

donc à identifier si la présence d'un DI ne pourrait pas masquer une pathologie plus étendue incluant aussi la région hypothalamique et qui pourrait aussi jouer un rôle dans le risque de mortalité.

Il faut redire que le plus surprenant, dans l'insuffisance hypophysaire de l'adulte, est la considérable surmortalité féminine (19, 23, 25, 27). L'insuffisance hypophysaire étant nettement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, ou peut alors se poser la question d'une disparité homme-femme de diagnostic ou de traitement substitutif, en particulier en ce qui concerne le traitement du déficit en GH et l'hypogonadisme (27, 28). En revanche, on sait que la fréquence de la chirurgie hypophysaire est plus faible chez les femmes, ce qui indique peut-être une moindre propension, chez elles, à une approche thérapeutique tumorale directe (28). On pourrait faire en cela une analogie avec le fait qu'en matière de maladie coronarienne, les femmes sont diagnostiquées à un stade plus avancé, bénéficient plus rarement de chirurgie coronarienne et ont une évolution moins favorable que les hommes (56). La même différence a été observée entre les hommes et les femmes en ce qui concerne le diagnostic, la morbidité et la mortalité en cas de diabète sucré (57). On est donc fondé à se demander si la moins bonne évolution observée chez les femmes présentant un adénome hypophysaire non sécrétant n'est pas en rapport avec un niveau inférieur de traitement et de surveillance.

5) *Autres questions à débattre ?*

On peut déduire de ce que l'on vient de voir, qu'il est évident que des études prospectives ciblées sur des objectifs cliniques rigoureux, conduites sur des cohortes de patients homogènes sur les plans de l'étiologie de l'insuffisance hypophysaire, des axes déficitaires et des degrés des déficits, sont nécessaires.

De même, des études randomisées prospectives sont indispensables pour évaluer les effets de différentes modalités/doses/molécules, y compris analogues, des traitements substitutifs des axes gonadique, somatotrope, thyroïdienne, corticotrope et anti-diurétique.

Cependant, les étiologies et le caractère total ou partiel des insuffisances hypophysaires sont si divers que la mise au point de protocoles prospectifs est un véritable défi, et l'on peut se demander si des études de ce type seront envisageables dans le futur. Plus probablement, les réponses sont à être recherchées dans les registres actuellement disponibles, connectés aux données de mortalité de la population.

La grande question reste de savoir si l'amélioration du suivi des patients, le remplacement plus physiologique des déficits hormonaux et des traitements plus ciblés des tumeurs hypophysaires pourront un jour faire disparaître la surmortalité des patients atteints d'insuffisance hypophysaire.

CONCLUSIONS

1. L'insuffisance hypophysaire est associée à une surmortalité, essentiellement du fait de la plus grande fréquence d'un syndrome métabolique et de pathologies cérébro- et cardio-vasculaires.
2. Le taux de surmortalité a diminué au cours des dernières années.

3. La présence d'un diabète insipide est un facteur de risque de surmortalité chez les insuffisants hypophysaires suivis en ambulatoire aussi bien qu'en hospitalisation. Le déficit hormonal antéhypophysaire et/ou l'inadéquation de la substitution hormonale apparaissent comme un facteur de risque de l'augmentation du ratio de mortalité standardisé.
4. Chez les patients insuffisants hypophysaires, il existe un biais lié au genre, l'évolution étant défavorable chez les femmes.
5. Il reste difficile et sans doute pour longtemps, d'évaluer, chez les patients insuffisants hypophysaires, le poids spécifique de chaque facteur potentiel de surmortalité, ceci en raison de l'hétérogénéité des étiologies et de la sévérité de la maladie.

**1. Division d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme,
Hôpital Universitaire de Bâle, Bâle, Suisse**

**2. Centre Universitaire des maladies gastro-intestinales et
hépatiques, Hôpital Ste Claire et Hôpital Universitaire
(Clarunis), Bâle, Suisse**

Adresse pour la correspondance: E-mail : emanuel.christ@usb.ch

■ WHY DO PATIENTS WITH HYPOPITUITARISM STILL PRESENT
■ WITH AN INCREASED MORTALITY

■ by **Fahim EBRAHIMI**, Dr. Med.^{1,2} and **Emanuel CHRIST**, Dr. Med. et phil.¹
■ (Bâle, Suisse)

■ ABSTRACT

■ *Hypopituitarism is defined as a lack or decreased secretion of one or several pituitary hormones. It can result from diseases of the pituitary gland or from a pathology of the superior regulatory center, i.e. the hypothalamus, thereby decreasing the hypothalamic releasing hormones and consequently the pituitary hormones. It is still a rare disease with an estimated prevalence of 30-45 patients/100'000 and an incidence of 4-5/100'000/year. This review summarizes the currently available data with a focus on etiology of hypopituitarism, the evidence for an increased mortality in patients with hypopituitarism, mortality rate changes over time, the associated diseases explaining the increased mortality rate, possible mechanisms and risk factors.*

Key-words: *mHypopituitarism, etiology of hypopituitarism, mortality rate, cerebro- and cardiovascular disease*

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Ntali G, Wass JA.** Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* [Internet]. 2018; **21(2)**: 111-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-018-0869-3>
- 2. Regal M, Páramo C, Sierra JM, Garci-Mayor RV.** Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; **55(6)**: 735-40.
- 3. Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kebapci N, Kilicli F, Atmaca H, Yarman S, et al.** Etiology of

Mises au point cliniques d'Endocrinologie

hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: Analysis of 773 patients from pituitary study group database. *Endocrine*. 2014; **47(1)**: 198-205. - **4. Shimon I**. Metastatic Spread to the Pituitary. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 7]; **110(9-10)**: 805-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101869/> - **5. Leroy C, Karrouz W, Douillard C, Do Cao C, Cortet C, Wémeau JL, et al**. Diabetes insipidus. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 Jul 7]; **74(5-6)**: 496-507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286605/> - **6. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A**. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2007 Sep 26 [cited 2022 Jul 7]; **298(12)**: 1429-38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17895459/> - **7. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E**. Hypopituitarism. *Lancet* [Internet]. 2007 Apr 28 [cited 2022 Jul 7]; **369(9571)**: 1461-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17467517/> - **8. Bondanelli M, Ambrosio MR, Carli A, Bergonzoni A, Bertocchi A, Zatelli MC, et al**. Predictors of pituitary dysfunction in patients surviving ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 7]; **95(10)**: 4660-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660027/> - **9. Kilicli F, Dokmetas HS, Acibucu F**. Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2022 Jul 7]; **29(4)**: 292-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245206/> - **10. Pekic S, Popovic V**. Diagnosis of endocrine disease: Expanding the cause of hypopituitarism. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Jul 7]; **176(6)**: R269-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28258131/> - **11. Prodam F, Caputo M, Mele C, Marzullo P, Aimaretti G**. Insights into non-classic and emerging causes of hypopituitarism. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Jul 7]; **17(2)**: 114-29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33247226/> - **12. Alessandro RP, Salvatori**. Hypophysitis [Internet]. *Endotext*. 2000 [cited 2022 Jul 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519842/> - **13. Takahashi Y**. Autoimmune hypopituitarism: Novel mechanistic insights. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 10]; **182(3)**: R59-66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31999621/> - **14. Ntali G, Tsagarakis S**. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: prevalence and screening strategies. *Expert Rev Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Sep 2 [cited 2022 Jul 10]; **15(5)**: 341-54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32967470/> - **15. Orme SM, McNally RJO, Cartwright RA, Belchetz PE**. Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly: A Retrospective Cohort Study 1. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 Aug [cited 2022 Jul 10]; **83(8)**: 2730-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9709939/> - **16. Hakami OA, Ahmed S, Karavitaki N**. Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jul 10]; **35(1)**. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33766428/> - **17. Rosén T, Bengtsson BA**. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* [Internet]. 1990 Aug 4 [cited 2022 Jul 10]; **336(8710)**: 285-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1973979/> - **18. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al**. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet*. 2001; **357(9254)**: 425-31. - **19. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN**. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1996 Mar [cited 2022 Jul 10]; **81(3)**: 1169-72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8772595/> - **20. Lindholm J, Nielsen EH, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, et al**. Hypopituitarism and mortality in pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Jul; **65(1)**: 51-8. - **21. 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* [Internet]. 2013 Apr [cited 2022 Jul 10]; **98(4)**: 1466-75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23457412/> - **22. Van Bunderen CC, Van Nieuwpoort IC, Arwert LI, Heymans MW, Franken AAM, Koppeschaar HPF, et al**. Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in Adults. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 Jul 10]; **96(10)**: 3151-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849531/> - **23. Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström CH, Erfurth EM**. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1997 [cited 2022 Jul 10]; **46(1)**: 75-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9059561/> - **24. Pappachan JM, Raskauskiene D, Kuttly VR, Clayton RN**. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: A meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2020 Mar 23]; **100(4)**: 1405-11. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-3787> - **25. Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, Tamhane S, Prokop LJ, Nippoldt TB, et al**. Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2020 Mar 23]; **56(1)**: 33-42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1159-3> - **26. Ebrahimi F, Kutz A, Wagner U, Illigens B, Siepmann T, Schuetz P, et al**. Excess Mortality among Hospitalized Patients with Hypopituitarism—A Population-Based, Matched-Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Jan 24]; **105(11)**: 1-9. Available from: <https://data.mendeley.com/datasets/yd3b78p8sd/1> - **27. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P**. Excess mortality in women with pituitary

disease: A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2007 Nov [cited 2022 Jul 10]; **67(5)**: 693-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634076/> - **28. Olsson DS, Bryngelsson I-L, Ragnarsson O.** Time trends of mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma: a Swedish nationwide study. *Pituitary*. 2017 Apr; **20(2)**: 218-24. - **29. Swearingen B.** Update on pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Apr [cited 2022 Jul 10]; **97(4)**: 1073-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22337908/> - **30. Qiao N.** Excess mortality after craniopharyngioma treatment: are we making progress? *Endocrine* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Jul 10]; **64(1)**: 31-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30569259/> - **31. Miljić D, Popović V.** Metabolic Syndrome in Hypopituitarism. *Front Horm Res* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895033/> - **32. Attanasio AF, Mo D, Erfurth EM, Tan M, Ho KY, Kleinberg D, et al.** Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary growth hormone (GH)-deficient patients before and after GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 10]; **95(1)**: 74-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19897679/> - **33. 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* [Internet]. 2012 Oct [cited 2022 Jul 10]; **97(10)**: 1938-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22872686/> - **34. Nilsson B, Gustavsson-Kadaka E, Bengtsson B-ÅÅ, Jonsson B.** Pituitary Adenomas in Sweden between 1958 and 1991: Incidence, Survival, and Mortality 1. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2000 Apr [cited 2020 Mar 23]; **85(4)**: 1420-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10770176/> - **35. Slagboom TNA, Deijen JB, Van Bunderen CC, Knoop HA, Drent ML.** Psychological well-being and illness perceptions in patients with hypopituitarism. *Pituitary* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Jul 11]; **24(4)**: 542-54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606176/> - **36. Crespo I, Santos A, Webb SM.** Quality of life in patients with hypopituitarism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2015 Aug 23 [cited 2022 Jul 11]; **22(4)**: 306-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103454/> - **37. Lobatto DJ, Steffens ANV, Zamanipoor Najafabadi AH, Andela CD, Pereira AM, van den Hout WB, et al.** Work disability and its determinants in patients with pituitary tumor-related disease. *Pituitary* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Jul 11]; **21(6)**: 593-604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288666/> - **38. Van Pelt RE, Gavin KM, Kohrt WM.** Regulation of Body Composition and Bioenergetics by Estrogens. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Jul 10]; **44(3)**: 663-76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26316249/> - **39. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL.** The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Jul 10]; **34(3)**: 309-38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460719/> - **40. Kelly DM, Jones TH.** Testosterone: A metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 10]; **217(3)**: R25-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23378050/> - **41. Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L.** Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jul 10]; **192**: 40-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450447/> - **42. Ayele HT, Brunetti VC, Renoux C, Tagalakis V, Filion KB.** Testosterone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res*. 2021 Mar 1; **199**: 123-31. - **43. Jørgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, Jørgensen J, Ingemann-Hansen T, Skakkebaek NE, et al.** Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1989 Jun 3 [cited 2022 Jul 10]; **1(8649)**: 1221-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2566779/> - **44. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sönksen PH.** The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 1989 Dec 28 [cited 2020 Mar 24]; **321(26)**: 1797-803. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2687691> - **45. Carroll P V., Christ ER, Bengtsson BÅ, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al.** Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: A review. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 Feb 1 [cited 2022 Jul 10]; **83(2)**: 382-95. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/83/2/382/2865179> - **46. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, Prezelj J, Poredos P, Clayton RN.** Growth Hormone (GH) Treatment Reverses Early Atherosclerotic Changes in GH-Deficient Adults 1. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1999 Feb [cited 2022 Jul 10]; **84(2)**: 453-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022400/> - **47. Johannsson J-O, Landin K, Johannsson G, Tengborn L, Bengtsson B-Å.** Long-term treatment with Growth Hormone Decreases Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Tissue Plasminogen Activator in Growth Hormone-deficient Adults. *Thromb Haemost* [Internet]. 1996 Jul 10 [cited 2020 Mar 23]; **76(03)**: 422-8. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/proxy/ub.uni-frankfurt.de/pubmed/?term=Thromb.+Haemost.+76\(3\)%2C+422-428+\(1996\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/proxy/ub.uni-frankfurt.de/pubmed/?term=Thromb.+Haemost.+76(3)%2C+422-428+(1996)) - **48. Christ ER, Cummings MH, Lumb PJ, Crook MA, Sönksen PH, Russell-Jones DL.** Growth hormone (GH) replacement therapy reduces serum sialic acid concentrations in adults with GH-deficiency: A double-blind placebo- controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jul 10]; **51(2)**: 173-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10468987/> - **49. Christ ER, Chowienzyk PJ, Sönksen PH, Russel-Jones DL.** Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency improves vascular reactivity. *Clin*

Endocrinol (Oxf). 1999; **51(1)**: 21-5. - **50. 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* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jul 10]; **89(5)**: 2192-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126541/> - **51. Gaillard RC, Mattsson AF, Åkerblad AC, Bengtsson BÅ, Cara J, Feldt-Rasmussen U, et al.** Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. *Eur J Endocrinol*. 2012; **166(6)**: 1069-77. - **52. 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* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jul 10]; **92(11)**: 4115-22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17711927/> - **53. Alexandraki KI, Grossman AB.** Management of hypopituitarism. *J Clin Med*. 2019; **8(12)**: 1-23. - **54. Ritter MJ, Amano I, Hollenberg AN.** Thyroid Hormone Signaling and the Liver. *Hepatology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jul 10]; **72(2)**: 742-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343421/> - **55. Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schöfl C, Stalla GK.** Adrenal cortical insufficiency--a life threatening illness with multiple etiologies. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2013 Dec 23 [cited 2022 Jul 10]; **110(51-52)**: 882-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529304/> - **56. Shah T, Palaskas N, Ahmed A.** An Update on Gender Disparities in Coronary Heart Disease Care. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Jul 10]; **18(5)**. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27029220/> - **57. Arnetz L, Ekberg NR, Alvarsson M.** Sex differences in type 2 diabetes: Focus on disease course and outcomes. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* [Internet]. 2014 Sep 16 [cited 2022 Jul 10]; **7**: 409-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25258546/> - **58. Svensson J, Bengtsson BÅ, Rosén T, Odén A, Johannsson G.** Malignant Disease and Cardiovascular Morbidity in Hypopituitary Adults with or without Growth Hormone Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2022 Jul 19]; **89(7)**: 3306-12. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/89/7/3306/2844299> - **59. Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson I-L, Nilsson AG, Johannsson G.** Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with childhood onset: a population-based study in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2020 Mar 23]; **100(2)**: 467-74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25375987> - **60. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, et al.** Nonfunctioning pituitary adenoma: Incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function. *Pituitary* [Internet]. 2007 Mar 14 [cited 2022 Jul 12]; **10(1)**: 67-73. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-007-0018-x>

*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)

NOTES