

EXPLORATION DES AXES

SOMATOTROPE & LACTOTROPE

Thibault Cavey

PHU Service de Biochimie – Toxicologie

thibault.cavey@chu-rennes.fr

CORTEX Cérébral

Hypothalamus

+

TRH

CRH

GnRH

GHRH

MSH-RH

Somatostatine

Dopamine

-

Ocytocine

Vasopressine (ADH)

Hypophyse antérieure

Hypophyse postérieure

MSH
β-endorphin

ACTH

FSH
LH

TSH

GH

Prolactine

Corticosurrénales

Gonades

Thyroïde

Effets directs
sur diverses fonctions

Exploration biologique

- **5 axes antéhypophysaires :**
 - fonction somatotrope
 - fonction lactotrope
 - fonction corticotrope
 - fonction thyrotrope
 - fonction gonadotrope
- **2 axes posthypophysaires :**
 - hormone antidiurétique
 - ocytocine
- **Exploration fonction par fonction**
- **Clinique → préciser la fonction atteinte et la situation de la perturbation**
- **Dosages statiques et épreuves dynamiques (stimulation et freinage)**
- **Mesure conjointe :**
hormones hypophysaires + hormones produites par la glande stimulée

AXE SOMATOTROPE

Axe somatotrope

Hypothalamus

GHRH +
Somatostatine -

Hypophyse antérieure

50% du total des cellules hypophysaires

Sécrétion pulsatile
Décharges provoquées
(stress, exercice musculaire, sommeil profond, jeûne, glycémie, AA...)

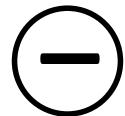
Hormone de croissance - GH

Régulation des métabolismes glucidique (hyperglycémie), lipidique (lipolyse) et protidique

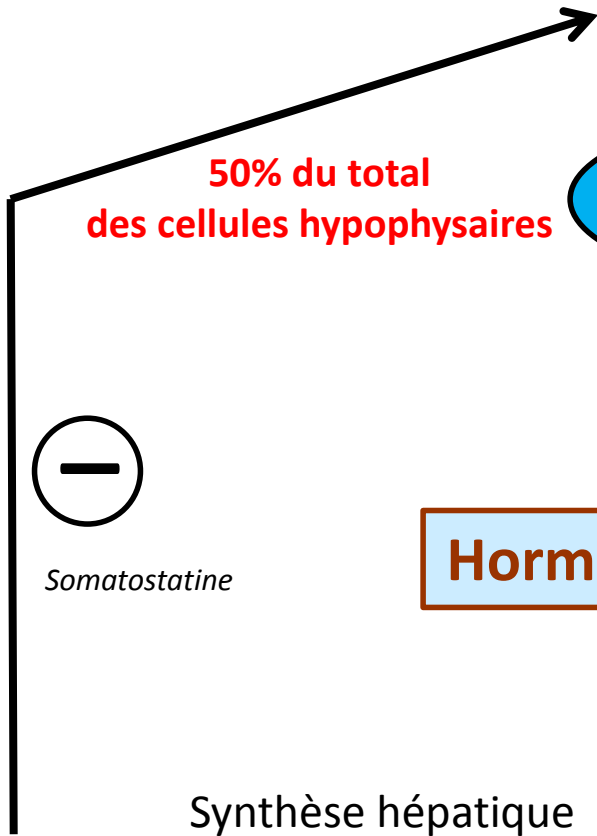
Synthèse hépatique de somatomédines (IGF-1...)

Effets périphériques

Croissance et développement os et cartilages (jusqu'à la puberté)



Somatostatine



Hormone de croissance - GH

Sécrétée par l'hypophyse antérieure (*cellules somatotropes*)

Sécrétion régulée :

- **positivement par** : **GHRH** (*growth hormone – releasing hormone* ou *somatolibérine*), **stress, exercice musculaire, sommeil profond, jeûne, hypoglycémie, acides aminés...**
- **négativement par** : **somatostatine** (*SRIH*) et **hyperglycémie**

Se présente sous 2 formes :

- 22 kDa (peptide de 191 AA) → activité biologique +++
- 20 kDa

Dans le sang : circule soit libre, soit liée à la **GH-BP** (*growth hormone – binding protein*) ou à l'**alpha-2 macroglobuline**

Hormone de croissance - GH

Sécrétion pulsatile : 8 à 12 pics /24h

- **déclenchés par ≠ stimuli**
 - **max : sommeil**

- **½ vie : 10 – 20 minutes**

- **entre les pics : [GH] faibles voire indétectables**

Hormone de croissance - GH

Effets :

action directe de la GH ou indirectement par l'intermédiaire de l'IGF-1
(insuline-like growth factor 1)

- **métaboliques :**
 - **action hyperglycémiante**
 - **mobilisation des lipides**
 - **↗ synthèse des protéines**
- **tissulaires : rôle dans la croissance et le développement**
 - **favorise la croissance osseuse (cartilage de croissance)**
 - **favorise la croissance musculaire**

IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*)

Synthétisée sous l'action de la GH par :

- **le foie principalement +++**
- **≠ tissus périphériques (poumon, muscle...)**

Production régulée par la GH et l'état nutritionnel

**Circule dans le sang liée aux protéines IFGBP (*IGF binding protein*) : IGFBP-3
+++**

½ vie : 30 min à 12h

Exploration biologique de l'axe somatotrope

Dosages statiques : taux de base très variable +++ (peu informatif)



matin à jeun GH < 1 à 5 mUI/l - pic GH > 20 mUI/l

Exploration biologique de l'axe somatotrope

Dosages dynamiques +++

- Epreuves de **stimulation** → mesure des pics de **GH** (à ≠ temps)

➡ exploration des déficits en GH

- hypoglycémie insulinique (*injection IV insuline*)
- test au glucagon / betaxolol
- charge en acides aminés (*arginine*)
- épreuve de sommeil profond

➡ localisation de l'atteinte : hypophysaire ou hypothalamique

- épreuve au GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone par injection IV*)

Exploration biologique de l'axe somatotrope

Dosages dynamiques +++

- Epreuves de freinage → mesure **GH** (à ≠ temps)
 - hyperglycémie provoquée HGPO (*glucose*)



exploration acromégalie

Dosage de IGF-1 :

→ appréciation indirecte fonction somatotrope (production d'IGF-1 étroitement liée à la sécrétion d'hGH)



diagnostic et suivi acromégalie /
effet traitement par GH recombinante en cas déficit en GH

AXE LACTOTROPE

**Axe
lactotrope**



TRH +
Dopamine -

**10 - 30% du total
des cellules hypophysaires**



Variations circadiennes avec pic nocturne



≠ stimuli +
(grossesse, allaitement, sérotonine,
œstrogènes, effort...)

Développement et croissance
des glandes mammaires

Croissance des follicules ovariens

Lactogenèse

Stimulation et maintien de la lactation chez
les femmes après accouchement

Prolactine – PRL

Sécrétée par l'hypophyse antérieure (*cellules lactotropes*)

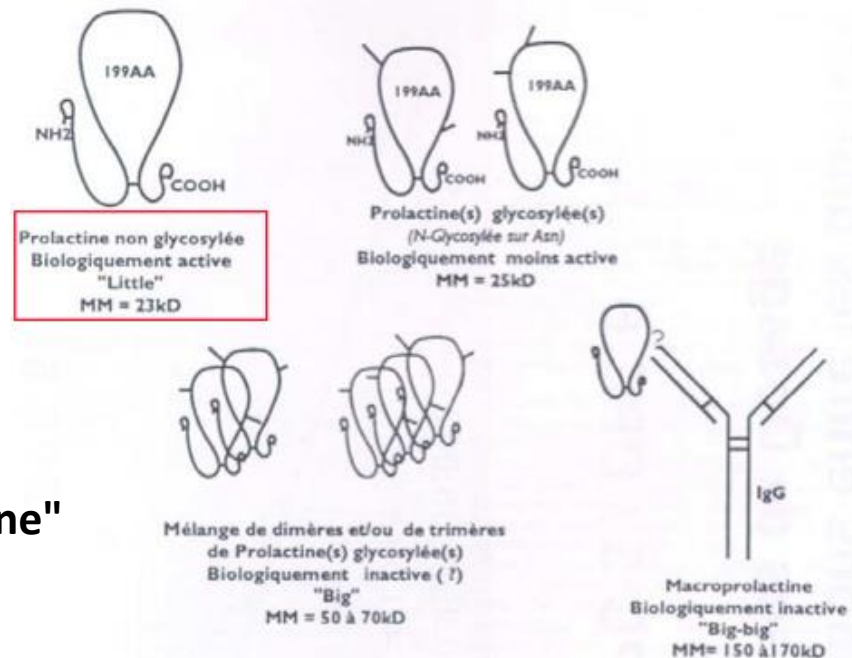
Sécrétion régulée :

- **positivement par** : TRH (*thyrotropin releasing hormone*),
grossesse, allaitement, sommeil, stress, effort, œstrogènes...
- **négativement par** : dopamine (et somatostatine)

Peptide de 199 AA

Se présente sous plusieurs formes :

- Monomérique (23kDa) : "little prolactine"
= seule forme active (70%)
- Dimères et trimères : "big prolactine" (20%)
- Monomère associé une IgG : "big-big prolactine"
ou macroprolactine (10%)



Prolactine – PRL

Sécrétion pulsatile et rythme nyctéméral :

- **max : sommeil**
- **sécrétion déclenchée
par ≠ stimuli**
- **½ vie : 30 min**

Prolactine – PRL

Effets :

- au niveau mammaire :
 - développement et croissance des glandes mammaires (*puberté*)
 - initiation et entretien de la lactogénèse (*grossesse*)
- au niveau ovarien :
 - stimule la croissance des follicules ovariens
 - ↗ le nombre des récepteurs de la LH et régule la synthèse d'estradiol et de progestérone

Exploration biologique de l'axe lactotrope

Suspicion d'hyperprolactinémie

chez le femme : trouble du cycle menstruel, galactorrhée

chez l'homme : impuissance, gynécomastie, baisse de la libido

Dosages statiques +++ : *le matin, à jeun*



normal < 15 à 20 ng/ml (femme et homme)

Dosages dynamiques :

- Epreuves de stimulation

- stimulation par la TRH : élévation du taux de PRL parallèle à celui de la TSH

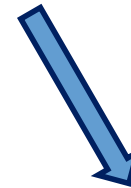


dans certaines situations particulières

Pathologies de l'hypophyse antérieure



**Adénomes
hypophysaires**



**Insuffisance
hypophysaire**

Pathologies de l'hypophyse antérieure



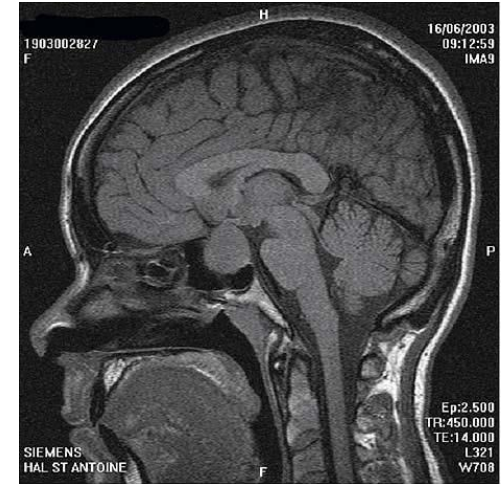
**Adénomes
hypophysaires**



**Insuffisance
hypophysaire**

Adénomes hypophysaires

Développement à partir de l'antéhypophyse



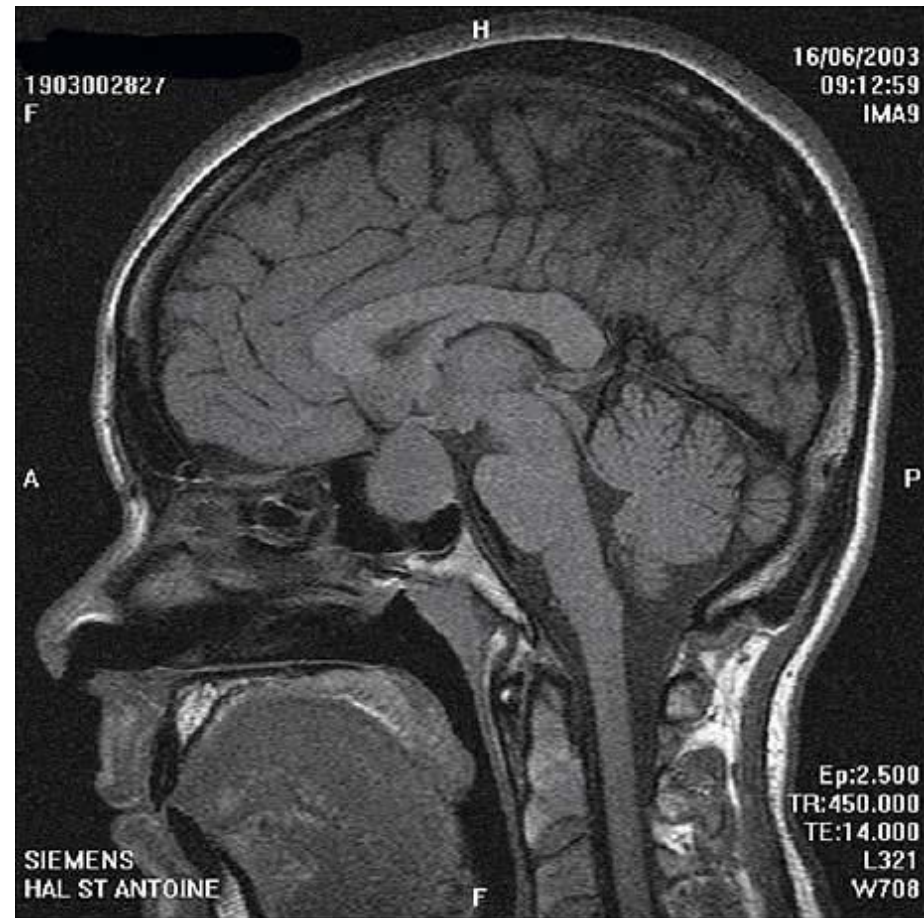
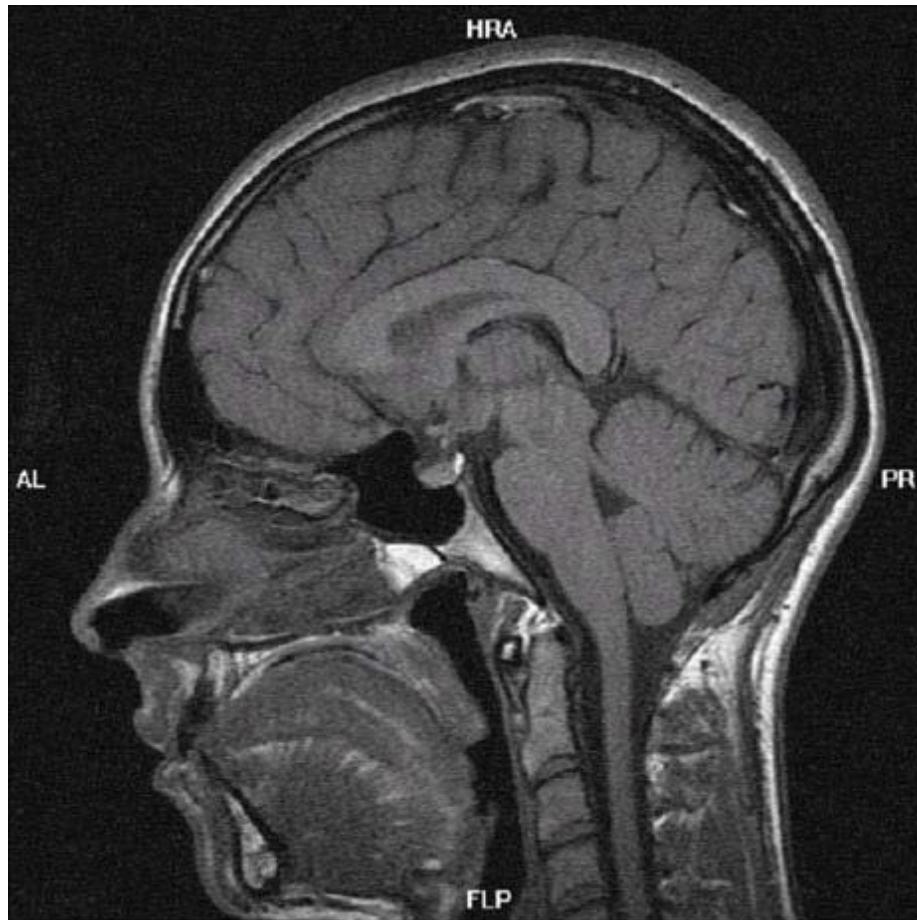
Grand fréquence des adénomes occultes (10 à 20%) / adénomes avec expression clinique (0,02%)

Tumeurs bénignes +++ sécrétant ou non des hormones avec potentiel invasif local parfois important

Classification :

- **microadénomes** < 10 mm, limités à la selle turcique
- **macroadénomes** + volumineux, pouvant s'étendre vers le chiasma, les sinus caverneux et sphénoïdal, voire les structures cérébrales

Adénomes hypophysaires



Diagnostic clinique

Signes endocriniens d'hypersécrétion hypophysaire liée à la lignée cellulaire atteinte

Adénomes hypophysaires :

- **monosécrétants :**
 - **développement à partir d'une seule lignée cellulaire**
 - **adénome à GH, PRL, FSH/LH, ACTH ou TSH**
- **mixtes : GH/PRL +++ (GH/TSH ou FSH/LH/PRL)**
- **non sécrétants**

Diagnostic clinique

Complications :

- **Signes tumoraux (macroadénome +++)**

 **par envahissement +/- compression des structures proches**

- **céphalées frontales ou rétro-orbitaires**
- **vers le haut avec compression du chiasma optique : atteintes de l'acuité visuelle et du champ visuel (hémianopsie temporale ou bitemporale)**
- **latéralement vers le sinus caverneux (le + souvent asymptomatique) : paralysie oculomotrice (diplopie) par atteinte des nerfs oculomoteurs passant dans la paroi externe du sinus (III, IV)**

Diagnostic clinique

Complications :

- **Insuffisance antéhypophysaire (+ rare) :**
 - **fonctionnelle : l'hypersécrétion de certaines hormones peut freiner la sécrétion d'autres hormones**
 - **exemple : insuffisance gonadotrope lors des hypersécrétions de PRL et de cortisol freinant le GnRH...**
 - **due à un envahissement direct puis une destruction des cellules hypophysaires saines par la tumeur**
 - **due à une compression ou à un envahissement de la tige pituitaire gênant les communications entre l'hypothalamus et l'hypophyse**

Exploration

Bilan systématique

Bilan hormonal hypophysaire complet

recherche d'une sécrétion anormale
et d'une insuffisance antéhypophysaire

+

Imagerie cérébrale par IRM +/- TDM scanner

+

Bilan ophtalmologique en cas de macroadénome
(acuité visuelle, oculo-motricité, champ visuel au Goldman)

Adénomes hypophysaires

Adénome hypophysaire à GH ou acromégalie

Adénome hypophysaire à PRL ou prolactinome

Adénomes hypophysaires

Adénome hypophysaire à GH ou acromégalie

Adénome hypophysaire à PRL ou prolactinome

Acromégalie

Sécrétion anormale d'hormone de croissance GH

Maladie rare (50 à 70/1000000) de l'adulte

Adénomes hypophysaires à cellules à GH :

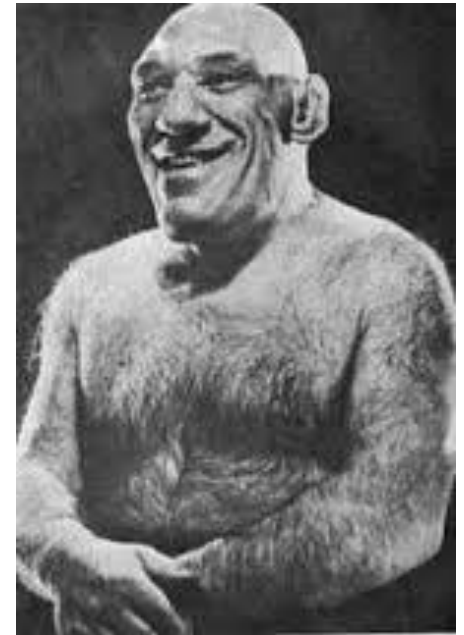
- soit purs (le plus fréquent)
- soit mixtes (GH + PRL)

Macroadénomes invasifs ++ (diagnostic tardif), microadénomes possibles

Signes cliniques : hypersécrétion de GH

- atteinte morphologique (installation progressive) : tête, cou, extrémités, tronc
- atteinte cardiovasculaire : HTA, cardiomyopathie
- troubles métaboliques : intolérance au glucose (GH = hormone hyperglycémiante), troubles phosphocalciques

Signes tumoraux (macroadénome) – insuffisance hypophysaire – hyper-PRL
(adénome mixte)



Acromégalie – diagnostic biologique

Bilan hormonal hypophysaire complet

avec recherche
d'une sécrétion anormale de GH,
d'une insuffisance antéhypophysaire d'un autre axe
et d'un adénome mixte

Acromégalie – diagnostic biologique

Dosages statiques de GH :

- **taux de base très variable +++ (peu informatif) : ↗ lors stress, possiblement N lors acromégalie**
- **cycle de GH (sécrétion journalière)**

Acromégalie – diagnostic biologique

Dosage de IGF-1 (insuline-like growth factor 1)

- production d'IGF-1 étroitement liée à la sécrétion de GH
- action de GH par l'intermédiaire de IGF-1
→ appréciation indirecte fonction somatotrope
- $\frac{1}{2}$ vie IGF-1 > GH
→ reflet + précis de la production quotidienne de GH



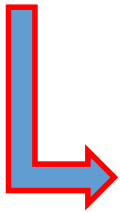
↗ IGF-1 dans l'acromégalie

Si GH basale < 1,2 mUI/l et IGF-1 normale : acromégalie éliminée

Acromégalie – diagnostic biologique

Dosages dynamiques +++ par une épreuve de freinage

- hyperglycémie provoquée HGPO (*administration de 75 g de glucose*)
avec mesure GH à ≠ temps : -15, 0, 30, 60, 90, 120, 180 min



freinage de la GH < 1 mUI/l → normal

absence de freinage ou freinage incomplet → acromégalie

Acromégalie – formes cliniques

Enfants et adolescents :

- si hypersécrétion de GH avant la puberté et la soudure des cartilages de conjugaison :
 - ➔ **gigantisme** +/- *signes acromégalie (acromégalo-gigantisme)*
- diagnostic clinique : accélération croissance staturale enfant > 2 DS par rapport à normale
- diagnostic biologique : identique à celui de l'acromégalie chez l'adulte

Formes associées :

- adénomes mixtes sécrétant PRL +++ (*TSH et ACTH + rares*)

Adénomes hypophysaires

Adénome hypophysaire à GH ou acromégalie

Adénome hypophysaire à PRL ou prolactinome

Adénomes à prolactine

Les plus fréquents des adénomes hypophysaires

Cause la + fréquente d'une **hypersécrétion de PRL non médicamenteuse**

Signes cliniques : hypersécrétion de PRL

- galactorrhée chez la femme
- hypogonadisme (*par altération de la pulsativité de la GnRH hypothalamique*)
 - chez l'enfant : impubérisme
 - chez la femme : spanioménorrhée avec anovulation, voire aménorrhée secondaire et infertilité
 - syndrome aménorrhée - galactorrhée
 - chez l'homme : troubles de la libido, impuissance, +/- gynécomastie et oligospermie

Signes tumoraux (*macroadénome*) – **insuffisance hypophysaire**

Adénome à PRL – diagnostic biologique

Bilan hormonal hypophysaire complet

avec recherche
d'une sécrétion anormale de PRL,
d'une insuffisance antéhypophysaire d'un autre axe
et d'un adénome mixte

Adénome à PRL – diagnostic biologique

Dosages statiques de PRL



normal : PRL < 15-20 ng/ml (femme et homme)
si PRL > 200 ng/ml → évocateur +++ d'un adénome à PRL

Dosages dynamiques si absence ↗↗ de la PRL : épreuve de **stimulation**

- stimulation par la TRH : élévation du taux de PRL parallèle à celui de la TSH



différencier : pathologie tumorale /
cause d'hyperPRL non tumorale

Etiologies d'hyperprolactinémie

Grossesse et allaitement +++

Etiologies médicamenteuses +++

- neuroleptiques, antagonistes dopaminergiques...

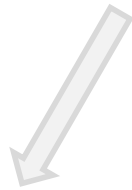
Pathologies :

- adénome mixte sécrétant GH +++ (*TSH + rare*)
- hyper PRL par déconnexion de la tige HH : ∟ du contrôle négatif de la dopamine sur la sécrétion de PRL
 - compression de la tige HH (macroadénome, tumeur)
 - inflammation / infiltration de la tige HH (sarcoïdose)
 - traumatismes crâniens (section de la tige HH)
- insuffisance rénale...

PRL
< 200 ng/ml

Test
dynamique

Pathologies de l'hypophyse antérieure



Adénomes
hypophysaires



Insuffisance
hypophysaire

Insuffisance hypophysaire

Déficit des fonctions antéhypophysaires :

- **déficit de sécrétion des ≠ hormones ACTH, TSH, LH, FSH, GH ou PRL**

Totale ou partielle

- **+/- déficit post-hypophysaire → pan-hypopituitarisme**

Lors de l'insuffisance d'une des fonctions :

→ bilan complet clinique et biologique des autres fonctions +++

**→ évaluation du niveau du déficit : hypophysaire ou hypothalamique
et recherche de son étiologie**

Signes cliniques

Installation progressive

Recherche des signes cliniques d'un déficit des fonctions :

- gonadotrope
- somatotrope
- thyroïdrotrope
- corticotrope
- lactotrope



Ordre chronologique
d'apparition

Si pan-hypopituitarisme :

- association à un diabète insipide

Exploration biologique d'un déficit somatotrope

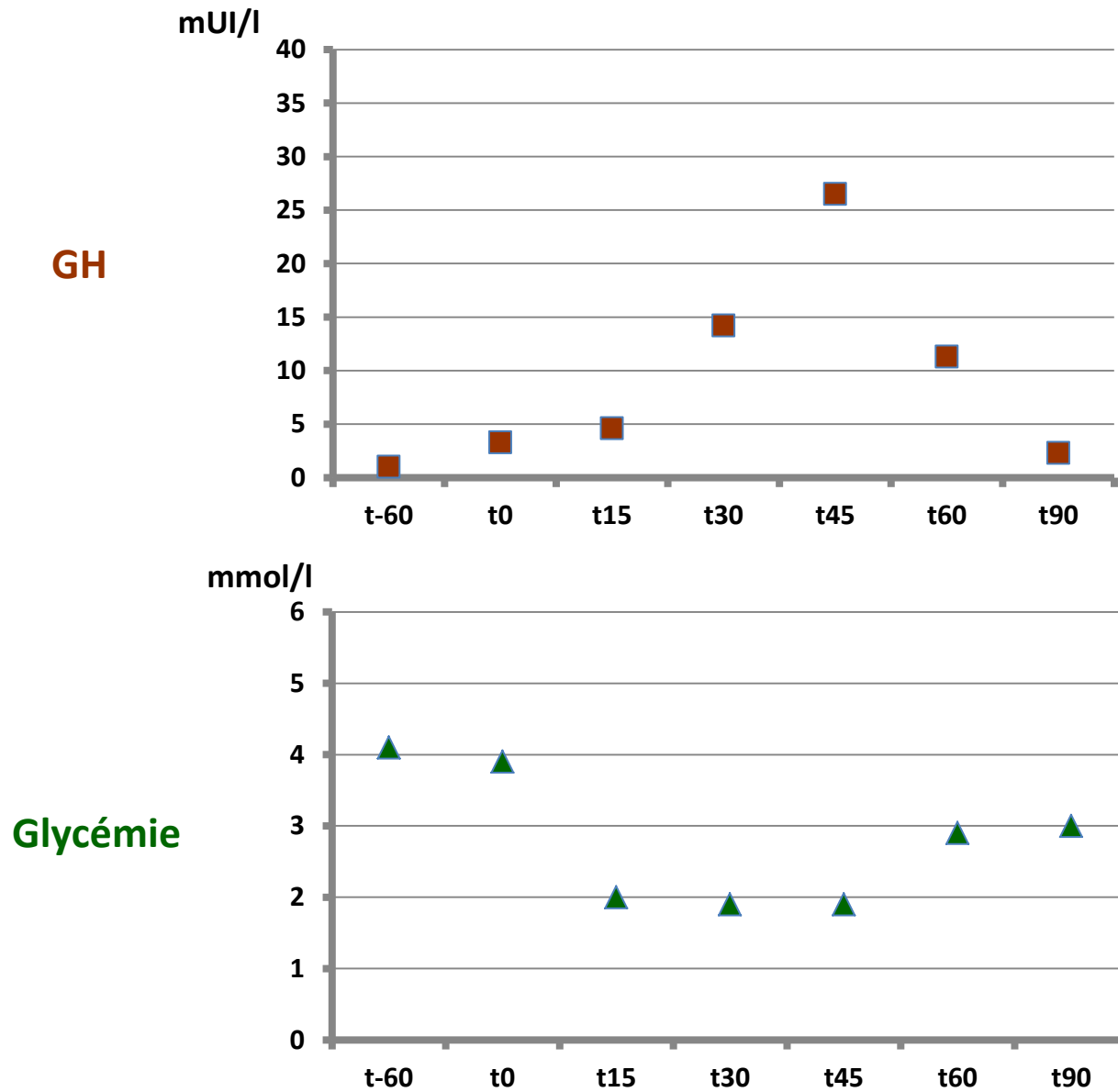
Dosages statiques : taux de base très variable +++ (peu informatif)

Dosages dynamiques +++ : épreuves de stimulation

→ mesure des pics de **GH** (à \neq temps)

- hypoglycémie insulinique (*injection IV insuline*) = test de référence
avec surveillance clinique et de la glycémie

Test de stimulation : hypoglycémie insulinique



Exploration biologique d'un déficit somatotrope

Dosages statiques : taux de base très variable +++ (peu informatif)

Dosages dynamiques +++ : épreuves de stimulation

→ mesure des pics de **GH** (à \neq temps)

- hypoglycémie insulinique (*injection IV insuline*) = test de référence
avec surveillance clinique et de la glycémie
- test au glucagon / betaxolol



normal si pic GH > 20 ng/ml
déficit sévère si taux de GH < 10 ng/ml

- épreuve au GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone par injection IV*)



localisation de l'atteinte : hypophysaire ou hypothalamique

Exploration biologique d'un déficit lactotrope

Dosages statiques : un seul dosage plasmatique de PRL est suffisant

Signes biologiques

Lors de l'insuffisance d'une des fonctions :

→ bilan complet biologique des autres fonctions +++

Etiologies

Origine hypophysaire :

- tumoral : macroadénomes
 - destruction de l'hypophyse par la tumeur
- vasculaire : maladie de Sheehan
 - nécrose aiguë de l'hypophyse antérieure secondaire à un choc hémorragique, survenant dans le post-partum
- radiothérapie hypophysaire, inflammation...

Origine hypothalamique : IH + diabète insipide +/- hyperPRL (par déconnexion)

- tumeurs (craniopharyngiome), maladies de système...