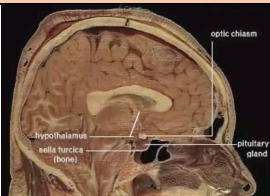
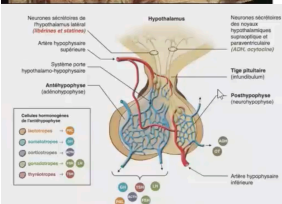
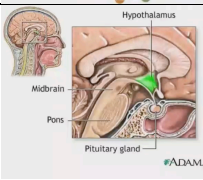
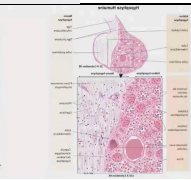
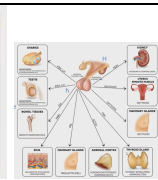
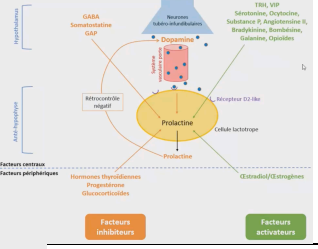
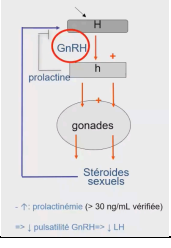
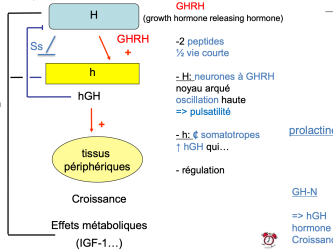
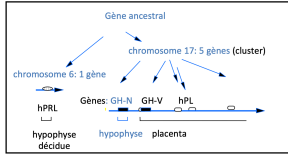
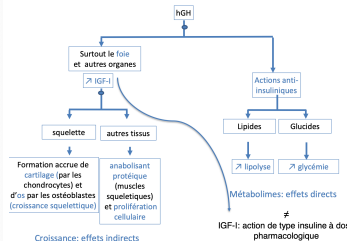
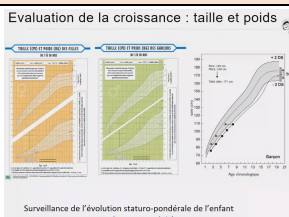
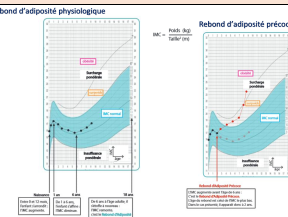


PATHOLOGIE HYPOPHYSAIRE		
Hypothalamus	SNC : sous le cerveau (3^{ème} v) vascularisé, R hormones périphériques ⇒ Informations nerveuses (centrales) et sanguines (périphériques) Noyaux : neurones sécréteurs de peptides releasing (RH) ou inhibiting (IH) Migration axonale (granules) + sécrétions dans le système veineux porte vers anti-hypophyse ⇒ Neuro sécrétion	 
Hypophyse	- Tige pituitaire - Selle turcique - 2 lobes, 2 glandes : postérieurs (post hypophyse : ADN, ocytocine (hormone de l'accouchement)) / antérieure (adénohypophyse, antéhypophyse) = cordon de cellules spécialisées (gonadotropes, lactotropes...) Informations QUE sanguines via système porte et rétrocontrôle via récepteurs Accident : rupture de communication entre l'hypophyse et hypothalamus => plus de libération d'hormones	  
Pathologie hypophysaire	Deux situations : insuffisance et/ ou adénome Insuffisance : diminution de la sécrétion totale (pan- hypopituitarisme) ou partielle (associée à adénome) Adénome : Augmentation d'une sécrétion (le + souvent prolactinome : augmentation PRL, acromégalie : augmentation hGH, maladie de Cushing : augmentation ACTH) Adénome = tumeur bénigne antéhypophysaire (Augmentation d'un cordon antéhypophysaire) ⇒ Syndrôme sécrétant (prolactine, hGH, ACTH voir FSH, LH, TSH) => toxique = signes cliniques Bilan biologique Statique : prolactine sg ; hGH et IGF-1 sg ; ACTH sg et Cortisol sg et u + ; FSH, LH, E2 ou T ; TSH Dynamique : freinable ? (différent cancer = incontrôlable) , HGPO (hGH) ; Dexaméthasone (cortisol) ⇒ Syndrôme d'insuffisance hypophysaire des autres axes ⇒ Syndrôme tumoral : due à la prolifération cellulaire d'un cordon (ex : lactotrope) => écrase les autres cordons et structures, voire envahit/ Signes cliniques : tbs visuels (chiasma optique) : champ visuel, bilan ophtalmologique/ maux de tête (hypertension intra crânienne) Insuffisance hypophysaire Clinique : - Exogène - Atteinte globale (pan-hypopituitarisme) - Atteinte partielle = spécifique d'un cordon ou insuffisance corticotrope (par brusque arrêt de corticothérapie au long cours) => tableau d'insuffisance surrénalienne (hypotension, asthénie, troubles digestifs) mais ni mélanodermie ni perte de sels Diagnostic = Bilan biologique + imagerie : - De tous les axes, à la recherche d'une insuffisance (et d'un adénome) - Statique : prolactine sg, GH et IGF-1 sg ; cortisol sang et u + ACTH sg ; FSH, LH, E2 ou T ; TSH +/- T4L - Puis dynamique : test de stimulation (test au GHRH ; synactène et hypoglycémique insulinique ; LH-RH ; TRH) Étiologie : destruction (AVP, irradiation, hypophysite), envahissement (métastase, sarcoidose...), compression (adénome) TTT : étiologique de l'adénome (chirurgie, médicaments), substitutif	
Axe lactotrope		
➔ PRL : protéine hétérogène monomère actif prédominant +/- glycosylée, phosphorylée produite par l'hypophyse, production locale Circule dans le sang sous formes hétérogènes, certaines actives et d'autres inactives ➔ Récepteurs de la PRL (PRL-R) : Superfamille des récepteurs des cytokines protéines transmembranaires JAK2/STAT dans différents tissus du corps PRL se fixe à 2 GHR => Dimérisation essentielle à l'activation		
Sécrétion et action physiologique De la prolactine	Sécrétion variable - Age (adulte > enfant) et sexe (f > g) - E2 => cycle menstruel, augmentation pendant grossesse - +/- alimentation (protéines), stress, activité physique Pulsatilité (n, amplitude des pics, sécrétion nocturne) -> possiblement indétectable Catabolisme hépatique et excrétion urinaire ½ vie : 30min Si hypothyroïdie => TS augmenté => stimule sécrétion prolactine Cycle phase folliculaire (androgènes) => +++ prolactine	Action principale : glande mammaire (prolactine) - Différenciation lobuloalvéolaire terminale - Synthèse du lait ⇒ Augmente pendant la grossesse Régulation : 
Indication du dosage de la prolactine	- Chez la femme : Troubles du cycle menstruel & infertilité ⇒ Aménorrhée secondaire (90%) / ⇒ Oligo spoanioménorrhée (50%)/ ⇒ hypogonadisme hypogonadotrope (baisse libido / hypoestrogénémie/ anovulation isolée) Galactorrhée : spontanée ou provoquée (80%)/ lactescent et à distance post partum - Chez l'homme : Troubles sexuels & infertilité : ⇒ Hypogonadisme hypogonadotrope : baisse libido / trouble de l'érection ⇒ Galactorrhée & gynécomastie	 - ↑ : prolactinémie (> 30 ng/mL vérifiée) => ↓ pulsativité GnRH=> ↓ LH
Exploration d'un prolactinome	Clinique - association ± des 3 syndromes (tumoral, sécrétant, insuffisance hypophysaire) - syndrome sécrétant = ↑ prolactine => aménorrhée + galactorrhée Bilan Biologique - prolactinémie↑ : > 30 ng/mL confirmée (différentes tailles : déconnexion < microadénome < macroadénome) - bilan hypophysaire complémentaire : hypersécrétion mixte => GH ↑/ insuffisance hypophysaire => TSH ↓... - autre bilan de NEM 1, hépatique, rénal IRM hypophysaire (>10mm = macroadénome) et Bilan ophtalmologique Étiologies n=4 (grossesse, médicaments, insuffisance rénale ou hépatique, hypothyroïdie) Traitement : Arrêt de la cause pharmacologique; traitement de l'adénome (chirurgie, médicaments)	
Médicaments et hyperprolactinémie	NL/ AD/ TTT des nausées et vomissements/ Antihypertenseurs/ Autres : morphine, methadone, estrogènes à forte dose	

Axe somatotrope (hypothalamus, hypophyse, tissus périphérique)			
Somatostatine (Ss) ≠ Somatolibérine (GHRH)	neuropeptides&neuromédiateurs (stress, faim, sommeil...) (POMC, NPY & A, NA) Ss ou SOM ou SRIH -2 peptides ½ vie courte -H: neurones à Ss: 2 types: hypophysiotropes => anle h somatostatinerigues => post h -h: différentes ¶ ↓hGH ↓ Prol, ↓ TSH, ↓ ACTH autres effets TD: ↓ sécrétions, contraction antiprolifération => tumorale  prolactine GH-N => hGH hormone de croissance, Croissance post natale GH-V => pGH (GH placentaire) placenta Croissance prénatale hPL (ou hCS) => hormone lactogène placentaire placenta Lactation ± effets métaboliques	Synthèse de l' hGH 	Effets physiologiques  Croissance: effets indirects
l'hGH et son récepteur	➔ Peptide hétérogène monomère hétérogène ± dimères inactifs Forme longue 22 kDa prédominante dans le sang Sang : libre (50%) et fraction liée (50%) à la GH-Binding Protein ➔ Récepteur de la hGH (GHR) Superfamille des récepteurs des cytokines => protéine transmembranaire à activité kinase dans différents tissus du corps (foie, tissu adipeux...) hGH se fixe à 2 GHR => Dimérisation essentielle à l'activation Régulations Centrale: aa & neuromédiateurs (stress, sommeil, besoins...) } + POMC - NPY - Centrale (SNC) et périphérique - Directe ou indirecte (via IGF-I) ↑ sécrétion hGH -H: ↑ GHRH et/ou ↓ Ss ratio GHRH/Ss => libération hGH -Facteurs effort physique hypoglycémie brutale ou progressive (jeûne) stress (froid, traumatismes, chirurgie) donc...cortisol, T3L, glucagon stéroïdes sexuels Ghréline, leptine aa (arginine) neuromédiateurs ↓ sécrétion hGH IGF-I, hGH IGF-I (indirecte)	Profil sérique et catabolisme Sécrétion variable (en pré et post natal) - avec l'âge de développement adolescents +++ : enfants ++/ adultes + : ↓ sécrétion et, ↓ amplitude des pics - avec le sexe (g>f) en période périnatale et pubertaire - avec alimentation (glycémie) et le stress - Pulsatilité (n , amplitude des pics) => rythme ultradien (sécrétion nocturne) liées à l'alternance de sécrétion de GHRH / Ss => important de bien dormir - Catabolisme hépatique et excrétion urinaire - 1/2 vie : 6 - 20 min	
Insuline Like Growth Factors (IGF-I et II)	-protéines de sécrétion continue (≠ insuline), ubicuitaire (foie) -sous forme liée aux IGF Binding Proteins (IGFBPs) : IGFBP -3 ⇔ ↑ 1/2 vie de IGFs (ex IGF-I 10-30min) et contrôle la biodisponibilité tissulaire -taux sériques: IGF-I : ↑ de l'enfance à la puberté puis ↓ avec âge ; ↓ si dénutrition IGF-II: taux constants	R de IGF-I : grande homologie avec R de l'insuline (60%) 2 chaînes α extracellulaires « spécifiques » et 2 chaînes b transmembranaires communes : TK - R de IGF-II au mannose 6 P : monomère , lie surtout IGF-II et un peu IGF-I / se fixe sur protéines M6P (lysosomes) séquestration	
Troubles de la croissance			
Généralités	Développement somatique = croissance et maturation tissulaire - Σ phénomènes physiques qui contribuent à la croissance (conception→ âge adulte) - Caractéristiques ■ phase prénatale et phases post natales => varie avec âge => discontinu ■ croissance staturale et pondérale ■ volet quantitatif = taille (segments corporels) et organes (≠ volume) ■ volet qualitatif = maturation des tissus et organes - Différents modes d'évaluation: clinique, radiologique, biologique - Sous contrôle de différents facteurs ± intriqués	Evaluation de la croissance : taille et poids  Surveillance de l'évolution staturale-pondérale de l'enfant = rester dans son couloir!	Rebond d'adiposité physiologique  Rebond d'adiposité précoce
Petites tailles	↓ taille (< 2 ds par rapport au couloir) -nanisme si < + 20 % à la taille moyenne -Primaires (ex défaut de hGH) ou secondaires (maladies chroniques: rénale, digestive...) -Constitutive (familiale) ou acquise (hypothyroïdie) -Proportionnelles (harmonieuse) ou disproportionnelles -Disproportionnelles achondroplasie = raccourcissement de la racine des membres un visage caractéristique. ostéogénèse imparfaite (maladie des os de verre) : fragilité osseuse excessive → fractures, déformations. (Diagnostic: clinique, imagerie, génétique; pas de traitement)	Proportionnelles ■ insuffisance axe somatotrope (défaut d' hGH) ■ petite taille constitutionnelle ■ carence nutritionnelle ■ chromosomique: 45 X0 (Turner), trisomie 21 ■ puberté précoce (Diagnostic: clinique, imagerie, génétique; ± traitement selon étiologie)	
Grandes tailles	-2 causes en post natal : retard pubertaire : simple, 47XXY (Klinefelter) excès de production d'hGH : rare chez l'enfant = gigantisme + fréquente chez adulte entre 30 et 40 ans = acromégalie		
Acromégalie	Après la puberté: Croissance des os longs terminée Excès d'hGH=> épaississement os courts et plats - syndrome dysmorphique : visage, élargissement pieds & mains ; troubles oculaires (± HTIC) - HTA - douleurs des articulations - apnées du sommeil - troubles digestifs	Diagnostic et traitement Diagnostic : - Contexte clinique - Radiologie (IRM) - Biologie bilan statiques : GH souvent ↑ (mais ± pulsatile => normale) / IGF-I ↑ pour l'âge ± diabète ± autres désordres hypophysaires tests dynamiques (confirmation) test de freination de la GH sous HGPO pas de ↓ hGH suffisante quand glycémie ↑ - Traitement : chirurgical sinon médicamenteux (analogues de la Ss)	