

Fonctions antéhypophysaire et surrénalienne

Tests dynamiques explorant la fonction somatotrope

La sécrétion de l'hormone de croissance (*growth hormone* ou GH) par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse est orchestrée par deux neurohormones hypothalamiques : la GHRH (*growth hormone releasing hormone*) à effet stimulateur ; la somatostatine, également appelée SRIF (*somatotropin release-inhibiting factor*), à effet inhibiteur. La ghréline, une hormone synthétisée principalement au niveau de l'estomac, stimule la sécrétion de GH à deux niveaux : hypothalamique, en stimulant la sécrétion de GHRH ; antéhypophysaire, en stimulant directement les cellules somatotropes. La ghréline possède parallèlement une action inhibitrice plus discrète sur la libération de somatostatine. Bien d'autres facteurs sont impliqués dans la sécrétion de GH, qui est un processus complexe.

La GH stimule à son tour la production hépatique d'IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), ou somatomédine C, qui constitue ainsi le médiateur de son action biologique.

L'IGF-1 exerce un rétrocontrôle négatif puissant sur la sécrétion de GH : au niveau hypothalamique, en inhibant la libération de GHRH et en stimulant celle de la somatostatine ; au niveau antéhypophysaire, en inhibant directement la sécrétion de GH. **Enfin, l'hyperglycémie inhibe la libération de GH et, inversement, l'hypoglycémie la stimule.** C'est sur cette modulation que reposent les deux tests de référence explorant la fonction somatotrope. Toutefois, les mécanismes moléculaires précis qui la sous-tendent restent à déterminer. Tous ces éléments sont synthétisés sur la [figure 3.1](#).

Tests de freinage

Ces tests sont utilisés dans le contexte physiopathologique de l'acromégalie, dans un but diagnostique ou thérapeutique.

L'acromégalie regroupe l'ensemble des symptômes induits par une exposition chronique à un excès de GH, avec un tableau clinique spécifique dominé par un syndrome dysmorphique. Elle est reliée dans la majorité des cas à l'existence d'un adénome hypophysaire. L'acromégalie par sécrétion ectopique de GHRH est très rare.

Le diagnostic biologique repose en première intention sur le **dosage de l'IGF-1**, dont l'interprétation s'est considérablement

Tests dynamiques endocriniens

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous les droits sont réservés, y compris ceux relatifs à l'exploration de textes et de données, à la formation en intelligence artificielle et aux technologies similaires.

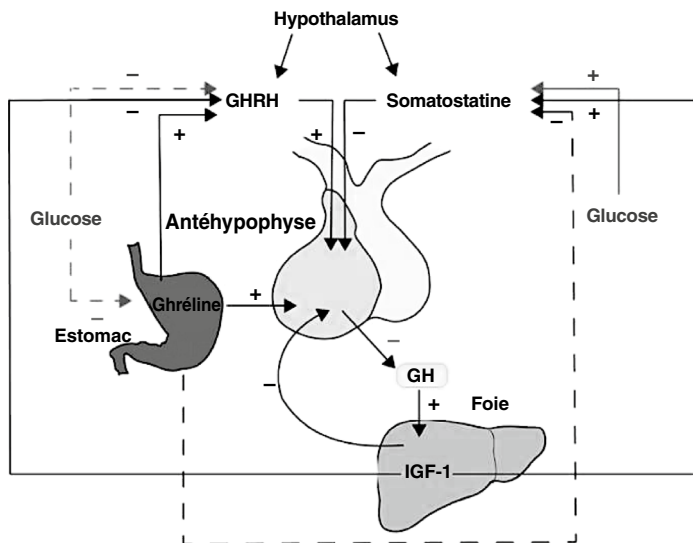


Figure 3.1 Facteurs influençant la sécrétion de GH (*growth hormone*).

Les lignes en pointillé indiquent un effet plus discret par rapport à celles en traits pleins. GHRH : *growth hormone releasing hormone* ; IGF-1 : *insuline-like growth factor 1*.

Source : Hage N, et al. *Growth hormone response to oral glucose load: from normal to pathological conditions*. *Neuroendocrinology* 2019 ; 108(3) : 244-55.

affinée ces dernières années, avec la prise en compte de l'âge et du sexe, et l'amélioration de la qualité des dosages, étalonnés par rapport à divers standards internationaux.

Une concentration normale en IGF-1 entraîne dans l'immense majorité des cas l'exclusion du diagnostic d'acromégalie.

Une concentration en IGF-1 élevée, avec prise en compte de l'âge et du sexe, conduit à la réalisation d'une **hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à 75 g de glucose**, avec dosage de la GH, afin d'évaluer le freinage induit par l'hyperglycémie. En effet, contrairement aux sujets sains, le glucose oral ne parvient pas à freiner la sécrétion de GH dans l'acromégalie. **Il s'agit donc du test de freinage de référence.**

Le déroulement de l'épreuve est parallèle à celui de l'HGPO utilisée dans les troubles de la glycorégulation. Le patient doit être à jeun depuis 12 h et rester au repos et allongé pendant tout le test, qui dure 3 h, avec des prélèvements itératifs sur lesquels sont dosées la glycémie et la GH. Le test a généralement peu d'effets secondaires ;

il convient toutefois de surveiller la tolérance digestive des 75 g de glucose en prise orale rapide (nausées, plus rarement vomissements) et la survenue possible d'hypoglycémie réactionnelle.

On exprime les résultats de GH en $\mu\text{g/L}$, et non plus en mUI/L.

Quel nadir de GH retenir pour l'exclusion d'une acromégalie au cours de l'HGPO telle que décrite ? Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) publié en 2021 recommande un seuil à $0,4 \mu\text{g/L}$ pour un sujet de poids normal et $0,2 \mu\text{g/L}$ dès lors que l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 25 kg/m^2 . Cela signifie en pratique que pour exclure une acromégalie, la valeur de GH la plus basse retrouvée au cours du test doit être inférieure au seuil recommandé, selon la situation clinique. Pour les femmes prenant un traitement estrogénique, notamment à visée de contraception, le test est réalisé après une fenêtre thérapeutique d'au moins 6 jours, ou bien le dernier jour sans contraception.

Il existe des situations plus rares où l'interprétation requiert un avis expert dans un centre de référence ou de compétence :

- les cas de microadénomes peu sécréteurs (situation qualifiée de « micromégalie »), où le seuil de freinage se situe en dessous de $0,4 \mu\text{g/L}$;
- les situations de discordance entre les concentrations de GH et d'IGF-1, qui sont normalement corrélées de façon positive ;
- les situations de discordance entre les données biologiques et l'imagerie hypophysaire, où l'on doit évoquer une sécrétion ectopique de GHRH.

Enfin, on peut observer chez environ un tiers des patients acromégales une réponse paradoxale de la GH au glucose oral, avec une augmentation des concentrations de plus de 25 % par rapport à la valeur basale. Les mécanismes sous-jacents sont imparfaitement compris : ils sont peut-être en relation avec une désynchronisation des régulations de la GHRH et de la somatostatine. Cette réponse paradoxale pourrait avoir une signification clinique et pronostique : association à un phénotype particulier d'adénome somatotrope (microadénome, moins souvent invasif) et meilleure réponse au traitement par les analogues de la somatostatine.

Les facteurs biologiques potentiels modifiant les sécrétions de GH et son dosage seront donc toujours pris en compte dans l'interprétation des valeurs pendant l'HGPO. Il en est de même pour l'interprétation des dosages d'IGF-1.

À côté de ce test de freinage de référence, on a pu proposer **le test à la somatostatine en aigu, à visée thérapeutique**, qui permettrait d'évaluer l'inhibition de la sécrétion de GH par les analogues de la somatostatine. Le protocole le plus décrit utilise l'octréotide, un analogue de première génération, à libération immédiate. En pratique, ce type de test est peu réalisé, car il y a souvent des discordances entre ses résultats et la réponse effective au traitement.

Quelle que soit la prise en charge, un suivi à long terme est mis en place : l'évaluation biologique fait appel aux dosages hormonaux de base et, en cas de difficulté d'interprétation, à l'HGPO à 75 g.



Textes de référence

Centre de référence des maladies rares de l'hypophyse. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – Acromégalie – Texte du PNDS. 2021. En ligne (consulté le 10 novembre 2023) : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/acromegalie_-_pn ds.pdf
Centre de référence des maladies rares de l'hypophyse. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) – Acromégalie – Argumentaire. 2021. En ligne (consulté le 10 novembre 2023) : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/acromegalie_-_argumentaire.pdf

Tests de stimulation

Ces tests sont utilisés dans le contexte physiopathologique de l'insuffisance somatotrope, chez l'enfant ou l'adulte. Chez l'enfant, l'absence de réponse de la GH à deux tests de stimulation est nécessaire pour poser un diagnostic de certitude et instaurer le traitement par rhGH (*recombinant human growth hormone* ou hormone de croissance humaine recombinante) ; chez l'adulte présentant au moins un autre déficit hormonal dûment diagnostiqué (hormis l'hypoprolactinémie), un seul test est requis.

Dans tous les cas, le **test dynamique de référence est l'hypoglycémie insulinique**, qui permet également la recherche d'une insuffisance corticotrope, comme nous le verrons plus loin.

Concernant l'axe somatotrope, l'hypoglycémie secondaire à l'injection d'insuline stimule la GHRH par activation d'un mécanisme central hypothalamique de réaction au stress, diminution de la somatostatine et augmentation des catécholamines.

Le test d'hypoglycémie insulinique est réalisé en milieu hospitalier, sous contrôle médical. Le patient doit être à jeun depuis minuit et rester allongé pendant l'épreuve. Il ne doit en aucun cas s'endormir pendant la durée de celle-ci. Le test présente des contre-indications impératives : patient âgé de plus de 70 ans, insuffisance coronarienne, antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de comitialité, diabète et grossesse.

Après avoir vérifié ces prérequis, on réalise un électrocardiogramme et une mesure de la tension artérielle. L'infirmier met alors en place deux voies veineuses (avec un robinet à trois voies), une à chaque bras : une voie servira pour les prélèvements et l'autre, sur le bras opposé, pour la perfusion insulinique, en gardant la possibilité d'injecter du sérum glucosé à 30 %, selon l'évolution de la glycémie du patient et sa tolérance à l'hypoglycémie induite.

Le premier point important est la préparation de la solution d'insuline qui sera perfusée. On utilise une insuline d'action rapide, de type Umuline® rapide, en proscrivant les biosimilaires, non encore évalués dans cette indication. On prépare une solution à 1 UI d'insuline rapide/mL de NaCl à 0,9 %.

Le deuxième point est le réglage de la vitesse de perfusion, qui est adaptée au poids corporel du patient. Il est fortement recommandé d'utiliser un dispositif automatisé de type pousse-seringue électrique, avec une vitesse standard de 0,1 UI/kg/h, soit 0,1 mL/kg/h de la solution mentionnée ci-dessus. La glycémie capillaire est suivie toutes les 10 minutes. Si elle reste supérieure à 0,70 g/L au bout de 30 minutes, on double le débit de perfusion, en adaptant au cas par cas. À partir de 0,60 g/L, la glycémie capillaire est suivie de façon plus rapprochée.

Le troisième point est enfin le seuil d'hypoglycémie à atteindre, seuil à partir duquel on stoppe la perfusion d'insuline et on réalise le temps 0 du test. On considère que le test n'est interprétable qu'à partir d'une hypoglycémie suffisante, soit une glycémie veineuse inférieure à 0,4 g/L (2,2 mmol/L). Toutefois, dans la mesure où le test est suivi par des mesures répétées de la glycémie capillaire, qui surestime un peu la glycémie veineuse, il est courant de prendre en compte un seuil de glycémie capillaire compris entre 0,42 et 0,45 g/L, selon les équipes.

Après le temps 0, on prélève les temps 15, 30, 45, 60, 90 et 120 minutes (GH et glucose).

Tout au long du test, on surveille l'apparition des signes cliniques d'hypoglycémie (transpiration, fatigue, vertige, pâleur, faim, tachycardie, vision floue) et la conscience du patient, en lui parlant régulièrement. Après le dernier prélèvement, on injecte 20 mL de sérum glucosé à 30 % puis on donne une collation sucrée. Le patient n'est autorisé à partir qu'après retour et stabilisation de la glycémie au niveau basal. On peut être amené à réaliser un resucrage plus précocement selon la tolérance clinique du test.

En cas de contre-indication à la réalisation de l'hypoglycémie insulinique, ou de la nécessité d'effectuer un deuxième test, on pratique en général un test qualifié de couplé, c'est-à-dire associant un principe de stimulation de la sécrétion de GH et un élément potentialisant cette sécrétion.

Le **test à la GHRH-arginine** a été pendant longtemps considéré comme l'alternative de premier choix à l'hypoglycémie insulinique. L'arginine est un acide aminé qui potentialise et réduit la variabilité de la sécrétion de GH stimulée par la GHRH, en modulant la libération de somatostatine par l'hypothalamus. **Toutefois, les difficultés d'approvisionnement en arginine, mais aussi l'arrêt annoncé de la production et de la commercialisation de la GHRH rendent la pratique de ce test totalement marginale, sinon impossible.** Il possède ses propres normes d'interprétation, car le stimulus induit par

le couple GHRH–arginine est plus puissant que celui de l'hypoglycémie insulémique. Ces normes ne sont toutefois pas consensuelles. Le **test au glucagon–propranolol** (ou un autre bêtabloquant, comme le bétaxolol) associe l'effet de stimulation du glucagon sur la sécrétion de GHRH, probablement par une médiation α -adrénergique, à un effet inhibiteur des bêtabloquants sur la sécrétion de somatostatine. Il en résulte une amplification de la réponse de GH. Ses contre-indications sont celles des bêtabloquants, dont en particulier l'asthme, auxquelles il faut ajouter les phéochromocytomes, le glucagonome, la glycogénose de type 1 (déficit en glucose-6-phosphatase hépatique, se manifestant sur le plan clinique notamment par une hépatomégalie et un retard de croissance). Le test au glucagon–propranolol est enfin contre-indiqué chez l'enfant de moins de 1 an ou pesant moins de 10 kg.

Les effets secondaires potentiels liés au glucagon sont les nausées et les vomissements, et ceux liés au propranolol sont l'hypotension, la bradycardie et le bronchospasme.

En pratique, le test est également suivi par la détermination de la glycémie capillaire et on effectue globalement à chaque temps des prélèvements en vue du dosage de la glycémie et de la GH.

Au temps 30 minutes a lieu la prise orale de 40 mg de propranolol (ou 0,75 mg/kg de poids corporel, sans dépasser 40 mg ; pour le bétaxolol, 0,25 mg/kg de poids corporel) et au temps 0, l'injection intramusculaire de 1 mg de glucagon (0,03 mg/kg de poids corporel chez l'enfant de plus de 1 an ou de plus de 10 kg). Le test est poursuivi pendant 3 h avec un prélèvement toutes les 30 minutes. Pendant toute la durée du test, le patient est perfusé avec du sérum physiologique.

Comment interpréter les tests ?

À ce niveau du texte, cette question peut étonner. En effet, en dépit de principes non totalement superposables, le test d'hypoglycémie insulémique et celui au glucagon–propranolol ont les mêmes normes d'interprétation, alors que ces tests n'ont probablement pas la même puissance de stimulation.

Sous réserve d'utiliser une trousse de dosage de la GH calibrée par rapport à un standard international (98/574), on considère les seuils décisionnels suivants :

- **chez l'adulte :**
 - absence de déficit : GH > 2,5 μ g/L (7,5 mUI/L) ;
- **chez l'enfant :**
 - absence de déficit : GH > 7 μ g/L (20 mUI/L),
 - déficit partiel : GH comprise entre 3,3 et 7 μ g/L (10 et 20 mUI/L),
 - déficit total : GH < 3,3 μ g/L (10 mUI/L).

Il faut bien souligner que la prise en compte du poids corporel, à la fois dans la mise en œuvre des tests et leur interprétation, est un élément essentiel.

En perspective

Certains analogues de synthèse de la ghréline se lient au récepteur sécrétagogue de la GH (*growth hormone secretagogue receptor* ou GHS-R) et provoquent une stimulation puissante de sa libération, par une action essentiellement hypothalamique : inhibition de la libération de somatostatine et stimulation de celle de GHRH, que nous appréhendons désormais dans ce contexte comme un mécanisme classique. Parmi ces analogues, la **macimoréline** a été inventée par l'équipe de Jean Martinez, à l'université de Montpellier (Guerlavais *et al.*, 2003) et proposée en test de stimulation de la GH chez l'adulte. Il s'agit d'un protocole simple (la macimoréline est administrée par voie orale), reproductible et bien toléré (Garcia *et al.*, 2018).



Textes de référence

Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bildlingmaier M, Biller B, Boguszewski M, *et al.* Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a growth hormone research society international perspective. *Horm Res Paediatr* 2019 ; 92 : 1-14.

Ho KKY ; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007 ; 157: 695-700.

Tests dynamiques explorant la fonction corticotrope

Le cortisol est la principale hormone glucocorticoïde. Il est produit au niveau de la zone fasciculée de la corticosurrénale, sous l'action stimulante de l'hormone adrénocorticotrope (*adrenocorticotropic hormone* ou ACTH) antéhypophysaire, elle-même stimulée par la corticolibérine (*corticotropin releasing hormone* ou CRH) hypothalamique (figure 3.2). La sécrétion de cortisol est soumise à un rythme nyctéméral, avec un maximum le matin entre 6 h et 8 h, et un minimum vers minuit, pour un cycle de sommeil normal. Enfin, le cortisol et, plus généralement, les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en inhibant à la fois la sécrétion d'ACTH ainsi que la production de CRH (figure 3.3).

Tests de freinage

Les tests de freinage sont utilisés dans la **stratégie d'exploration de l'hypercortisolisme ou syndrome de Cushing**. Cette exploration est recommandée devant des signes ou symptômes très divers mais pouvant être tous rattachés au spectre clinique du syndrome de

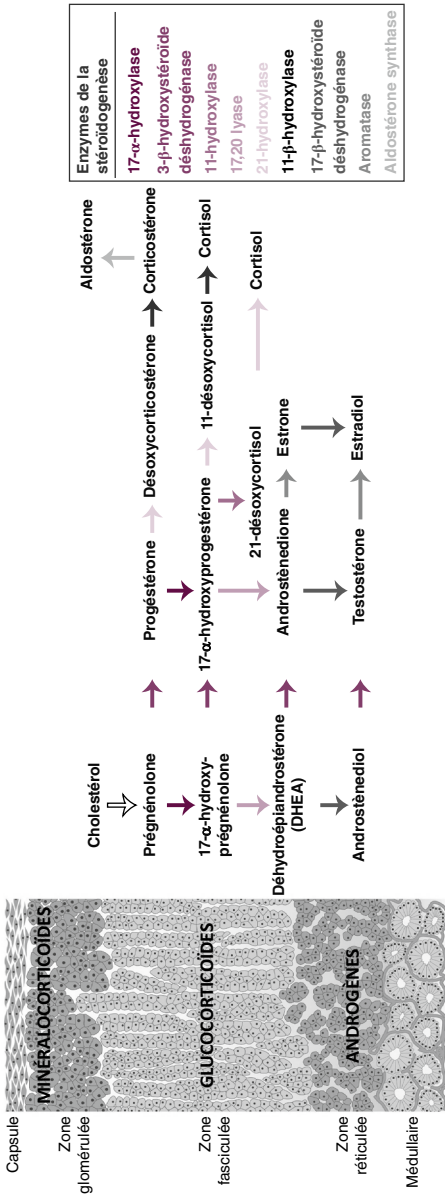


Figure 3.2 Stéroïdogénèse surrénalienne.

D'après Turquetil A, Reznik Y. Les glandes surrénales, rôle et dysfonctionnement. *Actualités Pharmaceutiques* 2019 ; 58(585) : 18-22 et Beaudoin MA, Schillo F. Les traitements du syndrome de Cushing. *Actualités Pharmaceutiques* 2019 ; 58(585) : 33-37.