

Déficit hypophysaire combiné multiple : aspects cliniques et génétiques

Auteurs : F. Castinetti^{a,c,e}, R. Reynaud^{b,c,e}, A. Saveanu^{c,d,e}, M.-H. Quentien^{c,e}, F. Albarel^{a,c,e}, A. Barlier^{c,d,e}, A. Enjalbert^{c,d,e}, T. Brue^{a,c,e,*}

^a Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, hôpital de la Timone, 13385 Marseille, cedex 5, France

^b Service de pédiatrie multidisciplinaire, hôpital de la Timone, 13385 Marseille cedex 5, France

^c Laboratoire ICNE, UMR 6544, faculté de médecine du Nord, institut fédératif Jean-Roche, 13014 Marseille, France

^d Laboratoire de biologie moléculaire, hôpital de la Conception, 13005 Marseille, France

^e Centre de référence des maladies rares d'origine hypophysaire, hôpital de la Timone, 13385 Marseille cedex 5, France

***Correspondance : thierry.brue@univmed.fr**

Editeur scientifique : Professeur Philippe Chanson

Date de création : Mars 2008

Résumé

Définition

Description clinique/critères diagnostiques

Étiologie/aspects génétiques

Diagnostic

Diagnostic différentiel

Prise en charge/traitement

Conseil génétique

Pronostic

Questions non résolues

Références

Résumé

Définition clinique. – Les insuffisances antéhypophysaires d'origine génétique sont caractérisées par l'association de déficits hormonaux de plusieurs des lignées antéhypophysaires : somatotrope (GH), thyroïdienne (TSH), lactotrope (PRL), corticotrope (ACTH), gonadotrope (LH et FSH). Ces déficits sont liés à des mutations de facteurs de transcription impliqués dans l'ontogénèse hypophysaire.

Epidémiologie. – En comparaison avec les causes classiques (secondaires à un processus expansif intracrânien ou iatrogènes après chirurgie ou radiothérapie cérébrale), l'incidence des hypopituitarismes congénitaux est faible. Elle est estimée à une pour 3000 ou 4000 naissances, même si ces valeurs sont probablement surestimées car certains déficits sont transitoires.

Clinique. – La présentation clinique varie en fonction des lignées hormonales concernées ainsi que de la précocité et de l'intensité de l'atteinte.

En l'absence de traitement, les principaux symptômes sont le retard de croissance aboutissant à un nanisme (en cas de déficit en GH), un retard psychomoteur (en cas de déficit en TSH), des anomalies de la puberté (en cas de déficit en gonadotrophines).

Diagnostic. – Le diagnostic de déficit antéhypophysaire est clinique et biologique. Le diagnostic de déficit somatotrope ou corticotrope nécessite l'utilisation de tests dynamiques de stimulation. Les causes classiques doivent toujours être éliminées par la réalisation systématique d'une IRM cérébrale et hypothalamohypophysaire. Le diagnostic génétique repose sur le séquençage direct des zones codantes des gènes des facteurs de transcription impliqués. La sélection du ou des facteurs à séquencer est fondée sur les données clinicobiologiques et radiologiques.

Étiologie. – Les hypopituitarismes congénitaux sont dus à des mutations des gènes codant pour des facteurs de transcription impliqués dans les premières étapes du développement hypophysaire et qui sont associées à divers phénotypes. Les facteurs de transcription les plus fréquemment impliqués sont PROP1 (déficits somatolactotro-

pe, thyroïdienne et gonadotrope, parfois associé à un déficit corticotrope ; hyper puis hypoplasie hypophysaire), *POU1F1* (déficits somatolactotrope et thyroïdienne, hypoplasie hypophysaire), *HESX1* (déficits hypophysaires variables, dysplasie septo-optique) et à un degré moindre *LHX3* (déficits somatolactotrope, thyroïdienne et gonadotrope ; limitation de la rotation de la tête et du cou) et *LHX4* (déficits hypophysaires variables, posthypophyse ectopique, malformations cérébrales).

Prise en charge. – Elle consiste à substituer chacun des déficits antéhypophysaires observés et à éduquer le patient sur la nécessité de ces traitements au long cours. La surveillance porte sur l'adaptation de ces traitements et le dépistage de la survenue de nouveaux déficits.

Conseil génétique/diagnostic anténatal. – Le type de transmission varie en fonction du facteur de transcription impliqué et de la mutation (récessif pour *PROP1* et *LHX3*, dominant pour *LHX4*, récessif ou dominant selon les mutations pour *POU1F1* et *HESX1*). Le conseil génétique est donc nécessaire afin de dépister les nouveau-nés à risque et de pouvoir adapter la surveillance.

Pronostic. – Le pronostic est bon, avec un devenir identique à celui d'un patient non déficient si le traitement substitutif est pris dès le diagnostic posé et adapté correctement, avec un suivi par un médecin spécialisé.

Mots clés : Déficits hypophysaires combinés multiples ; Hypopituitarismes congénitaux ; Hypophyse ; Facteurs de transcription hypophysaires ; Hormone de croissance

Définition

Les déficits hypophysaires ou hypopituitarismes se définissent par une insuffisance de synthèse ou de sécrétion d'une ou plusieurs hormones antéhypophysaires. Ces déficits peuvent être secondaires à des causes tumorales (adénome hypophysaire compressif, craniopharyngiome. . .) ou iatrogènes (postchirurgie ou postradiothérapie cérébrale). En l'absence de cause lésionnelle, des formes plus rares d'origine congénitale peuvent être mises en évidence.

Les déficits hypophysaires multiples se définissent par le déficit d'au moins deux lignées hypophysaires, s'opposant aux déficits isolés portant sur un seul axe hypophysaire (comme le déficit isolé en hormone de croissance par mutation du gène *GH1*, déficit corticotrope isolé par mutation de *TPIT*. . .). Les déficits hypophysaires multiples associent le plus souvent un déficit somatotrope à un autre déficit antéhypophysaire (le plus fréquemment gonadotrope et thyroïdienne), mais toutes les associations de déficits hypophysaires sont envisageables.

Les déficits hypophysaires multiples congénitaux sont liés aux mutations de facteurs de transcription dont le rôle est essentiel dans l'ontogenèse hypophysaire, dans le développement et dans la croissance des lignées cellulaires antéhypophysaires (*PROP1*, *POU1F1*, *HESX1*. . .). Leur incidence est faible et variable selon le facteur de transcription impliqué : ainsi, les mutations du facteur de transcription hypophysaire *PROP1* constituent actuellement la première cause humaine identifiée de déficit hypophysaire multiple congénital [7,8,45] ; en revanche, même avec un phénotype compatible (déficits somatolactotrope et thyroïdienne, sans anomalie IRM), les mutations de *POU1F1* sont rares au sein des patients atteints de déficits hypophysaires congénitaux combinés surtout en l'absence d'antécédents familiaux (1–3 % des cas sporadiques, 10–30% des cas familiaux selon les études) [9,25]. Cependant, la différence d'incidence des mutations entre facteurs de transcription semble également liée à l'origine des patients : une étude japonaise et une étude australienne ont ainsi trouvé un taux très faible de mutations de *PROP1* dans la population de leur pays où les mutations de *POU1F1* sont moins rares [17,35]. Les mutations d'*HESX1* restent exceptionnelles, malgré leur recherche dans de larges études et sont classiquement rapportées dans des cas familiaux de dysplasie septo-optique [13,15,25]. Les mutations des autres facteurs de transcription hypophysaire (*LHX3*, *LHX4*. . .) font essentiellement l'objet de publications de cas isolés, souvent dans un contexte familial. La prévalence des déficits hypophysaires congénitaux est estimée à une pour 3000 ou 4000 naissances ; cependant, ce chiffre est probablement surestimé car il tient compte de déficits en GH parfois transitoires. De plus, la prévalence varie fortement en fonction des critères diagnostiques utilisés.

Outre les déficits antéhypophysaires, la mutation de ces facteurs de transcription s'associe parfois à des anomalies cérébrales ou hypophysaires : hypoplasie hypophysaire, posthypophyse ectopique, dysplasie septo-optique, malformation de Chiari, atrophie du corps calleux. . . éléments qui devront être pris en compte lors de la démarche diagnostique et thérapeutique.

Description clinique/critères diagnostiques

Le diagnostic est suspecté devant l'apparition progressive de déficits hypophysaires, survenant peu après la naissance ou de façon retardée, après avoir éliminé l'ensemble des causes, en particulier tumorales, pouvant être à l'origine d'un hypopituitarisme. Les critères diagnostiques, qui vont orienter vers la recherche de la mutation d'un facteur de transcription spécifique, sont cliniques, hormonaux et morphologiques: type de déficits présents, âge d'apparition des déficits, malformations éventuellement associées. . . [30]. On distingue ainsi différents tableaux cliniques évocateurs d'anomalies de plusieurs facteurs de transcription.

Description clinique en fonction du déficit hormonal suspecté

Déficit somatotrope (déficit en GH)

La présentation clinique varie en fonction de l'âge au diagnostic :

- en période néonatale, le déficit somatotrope peut être suspecté devant des hypoglycémies récidivantes avec sueurs et un ictère néonatal persistant ;
- chez l'enfant, le déficit somatotrope va se traduire par une cassure de la courbe de croissance à partir de l'âge de quatre ans (âge à partir duquel la sécrétion d'hormone de croissance influe sur la croissance) avec un retentissement statural précédant un éventuel retentissement pondéral. En cas de déficit sévère, on observe classiquement un front bombé, un faciès poupin avec ensellure nasale large. Des signes fonctionnels associant asthénie et sensations d'hypoglycémie pourront également être retrouvés ;
- chez l'adulte, les signes sont aspécifiques avec asthénie, baisse de l'activité physique, faiblesse musculaire et épisodes d'hypoglycémie.

Les signes de déficit en hormone de croissance sont peu spécifiques, à l'exception de la cassure staturale survenant chez l'enfant. Chez l'adulte, le diagnostic de déficit somatotrope sera donc le plus souvent effectué lors d'un dépistage de déficit hypophysaire multiple, évoqué devant d'autres déficits symptomatiques (déficit corticotrope ou thyrotrope, par exemple).

Déficit corticotrope (déficit en ACTH)

La présentation clinique varie en fonction de l'âge au diagnostic :

- en période néonatale, c'est devant des hypoglycémies sévères, répétées avec retentissement fonctionnel majeur et un traitement symptomatique peu efficace, que devra être évoqué le diagnostic de déficit corticotrope. Un ictère néonatal prolongé peut également être présent. Le tableau peut également associer une hypotension artérielle sévère avec syndrome de perte de sel ;
- chez l'enfant, le tableau clinique associe une asthénie avec hypotension artérielle, des hypoglycémies et, en cas de décompensation aiguë, des douleurs abdominales avec déshydratation et tachycardie. La pâleur retrouvée lors de l'examen contraste avec la classique mélanodermie de l'insuffisant surrénalien périphérique. Un retentissement statural peut également être observé ;
- chez l'adulte, le tableau est dominé par l'asthénie, l'hypotension artérielle, la pâleur et l'amaigrissement.

Le diagnostic de déficit corticotrope doit être recherché dès la moindre suspicion clinique, car il peut être à l'origine d'une insuffisance surrénalienne aiguë, à retentissement sévère, voire fatal. Les signes évocateurs d'insuffisance surrénalienne aiguë associent une asthénie majeure, une hypotension artérielle, des douleurs abdominales inconstantes, des signes de déshydratation avec nausées et vomissements, une tachycardie. La prise en charge est une urgence thérapeutique (*cf. traitement et prise en charge*).

Déficit thyroïdienne (déficit en TSH)

Il a un retentissement variable en fonction de l'âge :

- en période néonatale, le tableau classique est identique à celui de l'hypothyroïdie congénitale : petite taille, œdème généralisé, ictère néonatal prolongé, altération des capacités mentales. Il est nécessaire de rappeler que le déficit thyroïdienne n'est pas diagnostiqué par le test de dépistage néonatal de l'hypothyroïdie (car la TSH n'est pas augmentée contrairement à l'hypothyroïdie périphérique) ;
- chez l'enfant, le déficit thyroïdienne se traduit par une asthénie, une constipation avec une prise de poids et une cassure de la courbe staturale. L'âge osseux est très retardé car les hormones thyroïdiennes sont nécessaires à la maturation osseuse ;
- chez l'adulte, le déficit thyroïdienne se traduit par une asthénie, une constipation avec une prise de poids, parfois des troubles cognitifs voire une pseudodémence (en cas d'hypothyroïdie prolongée chez un sujet d'âge avancé).

Déficit gonadotrope (déficit en LH/FSH)

Il a un retentissement chez l'enfant essentiellement en période pubertaire et chez l'adulte.

- chez l'enfant, le déficit gonadotrope va être à l'origine d'un retard pubertaire (avec aménorrhée chez la fille et absence de développement des caractères sexuels secondaires dans les deux sexes). Comme les hormones sexuelles amplifient la fréquence et l'amplitude des pics d'hormone de croissance, un déficit fonctionnel en hormone de croissance va également être associé, le tout aboutissant à un retard de croissance staturale, puis pondérale, avec absence de développement des caractères sexuels secondaires. On peut aussi être alerté dès la naissance ou dans l'enfance par la présence d'un micropénis ou de cryptorchidie ;
- chez l'adulte, le déficit gonadotrope va se traduire par une diminution de la libido, avec une asthénie et une diminution de la masse musculaire associées à une dysérection chez l'homme et une aménorrhée chez la femme. Ce tableau s'associe à une infertilité d'origine centrale.

Déficit lactotrope (déficit en prolactine)

Il n'a aucun retentissement clinique chez l'homme. Chez la femme, il se traduit par l'absence de montée de lait après la grossesse. Les autres effets de la prolactine sont encore mal connus et ne permettent pas de définir d'autres impacts cliniques de cette carence.

Déficits multiples

Plusieurs déficits peuvent être associés, pouvant aboutir à un tableau de panhypopituitarisme. Toutes les associations de déficits sont envisageables. Les patients présentent une asthénie marquée, une pâleur, une peau fine et atrophique, avec des cheveux fins et peu de sourcils.

Exemples de tableau clinique en cas de mutation de certains facteurs de transcription hypophysaire

POU1F1

Association classique : déficits somatolactotrope et thyroïdienne. Le phénotype du patient porteur d'une mutation de *POU1F1* est variable, principalement en terme d'âge d'apparition du déficit thyroïdienne. L'âge au diagnostic s'échelonne en effet de la naissance à l'âge de 25 ans, mais il est le plus souvent précoce, avant l'âge de deux ans. Le déficit somatolactotrope est classiquement complet ; le déficit thyroïdienne peut être complet dès la naissance ou s'aggraver progressivement avec l'âge [9,11,22,24,37]. Un seul cas a été décrit avec absence de déficit thyroïdienne à l'âge de 20 ans [37]. Les fonctions gonadotrope et corticotrope sont préservées. L'hypophyse est classiquement normale ou hypoplasique, sans anomalies de la posthypophyse ni section de tige.

PROP1

Association classique : déficits somatolactotrope, thyroïdienne, gonadotrope et parfois corticotrope re-

tardé. Le phénotype du patient porteur d'anomalies de *PROP1* est variable, aussi bien en termes de type de déficit que d'âge d'apparition des déficits. Aucune corrélation génotype/phénotype n'a pu être établie y compris entre patients porteurs de la même mutation au sein de la même famille [28]. On observe classiquement un déficit somatolactotrope précoce (vers l'âge de huit ans), un déficit thyroïdienne (vers l'âge de neuf ans) puis un déficit gonadotrope. Ce déficit gonadotrope est d'expression variable en fonction des individus porteurs de la mutation et n'est pas retrouvé chez la souris [39]. Quelques cas de déficit corticotrope ont également été décrits, parfois de survenue très retardée (jusqu'à l'âge de 40 ans) sans que le mécanisme physiopathologique sous-jacent ait pu être mis en évidence [38]. Enfin, si ce schéma stéréotypé d'apparition des déficits est le plus souvent observé, il faut également souligner la présentation phénotypique inhabituelle décrite chez trois frères dont le diagnostic initial était celui d'hypogonadisme hypogonadotrope isolé. Malgré la taille normale atteinte sans traitement, il existait à l'âge adulte un déficit thyroïdienne et somatotrope. Ce phénotype était associé à la première mutation de *PROP1* décrite dans le domaine de transactivation (mutation W194X) [27]. Cette présentation clinique doit conduire à réaliser une recherche de mutation de *PROP1* chez tout patient présentant un hypogonadisme hypogonadotrope isolé sans anosmie. L'hypophyse peut être hyperplasique, normale ou hypoplasique [41] : l'équipe de Camper a récemment démontré chez la souris que cette modification d'aspect hypophysaire pourrait être due à des anomalies de migration de cellules progénitrices antéhypophysaires, bloquées dans le lobe intermédiaire (hyperplasie initiale), avec dégénérescence tardive (hypoplasie) [42,43].

HESX1

Association classique: déficit somatotrope, dysplasie septo-optique, posthypophyse ectopique. Le tableau phénotypique peut comporter une dysplasie septo-optique, avec parfois une posthypophyse ectopique [4,6,32,36]. Une étude récente a cependant décrit une mutation de *HESX1* avec aplasie hypophysaire et une posthypophyse non ectopique [31]. Les déficits hypophysaires sont variables liés à une pénétrance incomplète, étagés du déficit isolé en GH au panhypopituitarisme avec diabète insipide. Il faut toutefois préciser que des mutations de *HESX1* ne sont trouvées que dans moins de 5% des cas de dysplasie septo-optique [18].

Étiologie/aspects génétiques

Mutations de POU1F1

POU1F1 est un facteur de transcription hypophysaire appartenant à la famille des facteurs de transcription à homéodomaine POU. Il a été identifié pour la première fois en 1988 par les groupes de Karin et Rosenfeld [12]. Chez la souris, *Pit-1* (orthologue murin de *POU1F1*) est exprimé à partir de e14,5 (jour 14,5 de la vie embryonnaire de la souris), avec une expression persistant à l'âge adulte au niveau du tissu hypophysaire. *Pit-1* est nécessaire au développement des lignées somatotrope, lactotrope et thyroïdienne de l'antéhypophyse : ce point a été démontré dans les modèles murin Snell et Jackson, porteurs respectivement d'une mutation W261C ou d'un remaniement du gène de *Pit-1* et présentant un phénotype déficitaire somatotrope, lactotrope et thyroïdienne [3]. Des éléments de liaison de *Pit-1* sont présents sur les séquences des promoteurs des gènes codant pour la GH, la prolactine, la β -TSH, les récepteurs de la GHRH et de la β -TSH et sur son propre promoteur (autorégulation) [5]. Une étude récente a également retrouvé un effet antiapoptotique de *Pit-1* favorisant la croissance des cellules antéhypophysaires [23].

Le gène *POU1F1* codant pour une protéine de 291 acides aminés a été cloné chez l'homme en 1996 [26]. Il est localisé sur le bras court du chromosome 3 et comporte six exons et cinq introns. La première mutation humaine de *POU1F1* a été décrite en 1992 chez un enfant présentant un déficit triple somatolactotrope et thyroïdienne et porteur d'une mutation non-sens [34]. Même si la majorité des mutations décrites de *POU1F1* sont de transmission récessive (en particulier la mutation R271W, située au niveau du codon 271 considéré comme une zone de forte mutabilité chez l'homme [24]), quelques mutations hétérozygotes, donc à transmission autosomique dominante, ont été décrites. À ce jour, 27 mutations de *POU1F1* ont été décrites, 22 de transmission récessive et cinq de transmis-

sion autosomique dominante.

Mutations de PROP1

PROP1 est un facteur de transcription à homéodomaine de type *paired* [33]. Chez la souris, *PROP1*, qui est exprimé précocement du dixième au quinzième jour embryonnaire, est nécessaire au développement des lignées somatolactotropes, thyroïdienne et gonadotrope [33]. L'expression de *PROP1* précède ainsi celle de *Pit-1* [1]. Il semble que *PROP1* soit nécessaire à l'expression de *Pit-1* [21]. Le caractère transitoire de l'expression de *PROP1* est également important, puisque le maintien de son expression chez des souris conduit à un retard de maturation gonadotrope et semble favoriser la genèse de tumeurs hypophysaires. La première mutation de *PROP1* chez la souris (souris Ames) a été mise en évidence par Sornson en 1996 (mutation S83P): elle est à l'origine d'un déficit somatolactotrope, thyroïdienne et gonadotrope de degré variable [10,33].

Le gène *PROP1* codant pour une protéine de 226 acides aminés a été identifié chez l'homme pour la première fois en 1998 [8,33,45]. Il est localisé sur le chromosome 3 et comporte trois exons. La protéine comporte trois hélices alpha, un domaine de transactivation en C-terminal et un homéodomaine central permettant l'interaction d'un homodimère *PROP1* sur ses séquences ADN cible [8]. Ces séquences cibles ne sont toujours pas connues, mais on utilise pour les études fonctionnelles une séquence consensus palindromique baptisée Prdq9, commune aux facteurs de transcription à homéodomaine de type *paired* (séquence 5'-AC TAAT TGA ATTA GC-3'). *PROP1* est nécessaire à l'expression des lignées somatolactotrope et thyroïdienne [33]. Une étude récente a retrouvé l'implication d'une interaction entre *PROP1* et la β -caténine au niveau du promoteur proximal de *POU1F1* dans l'expression de ces trois lignées [21], mais ces mécanismes restent à préciser chez l'homme.

La première mutation humaine de *PROP1* a été identifiée en 1998 [8]. Depuis, 24 mutations ont été décrites, de transmission autosomique récessive. Toutes ces mutations concernent l'homéodomaine, à l'exception d'une décrite dans notre laboratoire, qui concerne le domaine de transactivation [27].

Mutations de HESX1

HESX1 est également un facteur de transcription hypophysaire à homéodomaine de type *paired* ; il est exprimé au niveau de la poche de Rathke chez la souris entre le neuvième et le treizième jour embryonnaire [6,36]. Son inhibition est nécessaire à l'expression du facteur de transcription *PROP1* [21]. Les souris invalidées pour *HESX1* présentent un phénotype proche de celui d'une dysplasie septo-optique associant hypoplasie des nerfs optiques, hypoplasie hypophysaire et anomalies de la ligne médiane (absence de corps calleux ou de *septum pellucidum*, posthypophyse ectopique). Chez l'homme, le gène *HESX1* codant pour une protéine de 185 acides aminés a été identifié en 1998 [6]. À ce jour, 12 mutations de *HESX1* ont été rapportées, six de transmission autosomique dominante et six de transmission autosomique récessive.

Mutations d'autres facteurs de transcription hypophysaire

LHX3 est un facteur de transcription exprimé à partir du neuvième jour embryonnaire chez la souris dans la poche de Rathke [19]. Les mutations de *LHX3* entraînent un hypopituitarisme antérieur épargnant la lignée corticotrope, à transmission autosomique récessive. Cliniquement, les patients atteints présentent dans la majorité des cas une limitation de la rotation du cou. L'hypophyse est hypoplasique, hyperplasique ou pseudoglobuleuse avec un aspect évocateur de microadénome. À ce jour, quatre mutations de *LHX3* ont été décrites [2,20].

LHX4 est un facteur de transcription à domaine LIM, dont l'expression apparaît chez la souris au neuvième jour embryonnaire au niveau de la poche de Rathke, pour s'éteindre au quinzième jour [19]. Une seule mutation intronique a été décrite dans une famille dont trois membres présentaient un déficit somatotrope, thyroïdienne et corticotrope avec des anomalies extrahypophysaires (interruption de tige, anomalies des amygdales cérébelleuses et de la selle turcique) et une hypophyse hypoplasique [16,46]. La transmission est dominante probablement par mécanisme d'haploinsuffisance.

PITX2 est un facteur de transcription à homéodomaine « bicoïde » exprimé depuis l'embryogenèse jusqu'à l'âge adulte. Les mutations, de transmission autosomique dominante, concernent classique-

ment l'homéodomaine et sont associées à un phénotype de déficit hypophysaire variable (déficits combinés en GH et TSH, GH et ACTH) avec présence d'un syndrome de Rieger : anomalies de la chambre antérieure de l'œil, hypoplasie dentaire, retard mental. . . [40].

Des anomalies du gène de *SOX3*, facteur de transcription impliqué dans la différenciation sexuelle, ont été mises en évidence chez des garçons présentant un déficit hypophysaire isolé (déficit somatotrope) ou multiple avec retard psychomoteur. Il s'agit de mutations, délétions ou duplications, de transmission liée à l'X. L'hypophyse était hypoplasique avec une posthypophyse ectopique et des anomalies du corps calleux [14,44].

Diagnostic

Critères diagnostiques

Après la suspicion clinique de déficits hypophysaires (*cf. Diagnostic*), le diagnostic est confirmé sur le plan biologique par des dosages hormonaux statiques et des tests dynamiques (*cf. C-diagnostic biologique*). Le diagnostic de déficit d'origine génétique ne peut être affirmé qu'après avoir éliminé une cause organique : l'IRM hypothalamohypophysaire est donc indispensable pour éliminer un processus expansif intracrânien (adénome hypophysaire, méningiome, craniopharyngiome. . .), un processus infiltratif (sarcoïdose, histiocytose, hémochromatose. . .) ou auto-immun (hypophysite). De la même façon, des antécédents de chirurgie intracrânienne ou de radiothérapie cérébrale font évoquer en premier lieu une cause iatrogène.

Les arguments suivants doivent faire évoquer une cause génétique :

- élimination d'autres étiologies ;
- diagnostic chez le nouveau-né ou dans la petite enfance ;
- caractère familial des déficits hypophysaires multiples ;
- augmentation du nombre de déficits avec l'âge, avec tableau stéréotypé d'apparition des déficits (*cf. Présentation clinique*) pour certaines mutations de *POU1F1*, *PROP1* et *HESX1*;
- présence de malformations cérébrales associées : par exemple, dysplasie septo-optique et mutations de *HESX1*, limitation de rotation de la tête et mutations de *LHX3*, malformation de Chiari et mutations de *LHX4*.

Cependant, des déficits hypophysaires congénitaux sporadiques à l'âge adulte peuvent être découverts chez des patients ne présentant pas de malformation cérébrale associée. C'est donc un faisceau d'arguments (cliniques, biologiques et radiologiques) qui va orienter le clinicien vers la recherche d'une cause génétique à l'origine des déficits hypophysaires multiples. En résumé, tout déficit hypophysaire multiple sans cause organique évidente doit faire rechercher une étiologie génétique.

Corrélation clinique-génotype

Elle est définie par le profil de déficits hypophysaires et par l'existence de malformations cérébrales associées :

- classiquement, l'absence de malformations cérébrales (posthypophyse en place, tige pituitaire normale) oriente vers une mutation de *PROP1* ou *POU1F1*. Il n'est donc pas nécessaire de rechercher des anomalies de ces gènes en cas de syndrome d'interruption de la tige pituitaire. Un déficit gonadotrope est souvent présent en cas de mutation de *PROP1*, jamais en cas de mutation de *POU1F1*;
- l'existence de malformations cérébrales oriente vers une mutation de *HESX1* (dysplasie septo-optique), *LHX4* (malformation de Chiari) ou *LHX3* (anomalie de rotation de la tête et du cou). Cependant, dans ces deux derniers cas, le nombre de mutations rapportées est insuffisant pour définir un profil type de patients à dépister. Pour ces trois facteurs de transcription, les déficits hypophysaires sont variables et ne permettent pas de guider le choix décisionnel.

Ces critères phénotypiques ne sont cependant qu'un résumé des tableaux cliniques possibles et, en pratique, le choix des facteurs de transcription à séquencer est souvent plus difficile. À l'inverse, au sein des mutations de chaque facteur de transcription hypophysaire, il ne semble pas exister de corrélation entre le type de mutation et le tableau clinique présenté.

Le *Tableau 1* présente un récapitulatif des données cliniques en fonction des facteurs de transcription hypophysaires impliqués.

Tableau 1

Phénotypes cliniques, mode de transmission et aspects IRM en fonction des facteurs de transcription hypophysaires impliqués dans le déficit hypophysaire

Facteur de transcription	Mode de transmission	Déficit GH	Déficit TSH	Déficit LH-FSH	Déficit ACTH	Déficit PRL	Hypophyse	Posthypophyse	Autres
<i>POUIF1</i>	Récessif ou dominant	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Hypoplasie	Normale	
<i>PROPI</i>	Récessif	Oui	Oui	Oui	Variable	Oui	Hyperplasie puis hypoplasie	Normale	
<i>HESX1</i>	Récessif ou dominant	Oui	Variable	Variable	Variable	Variable	Hypoplasie	Ectopique	Dysplasie septo-optique
<i>LHX3</i>	Récessif	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Variable	Normale	Anomalie de la rotation de la tête
<i>LHX4</i>	Dominant	Oui	Oui	Variable	Variable	Non	Hypoplasie	Variable	Malformations cérébrales
<i>SOX3</i>	Lié à l'X	Oui	Variable	Variable	Variable	Variable	Hypoplasie	Ectopique	Retard psychomoteur, anomalies du corps calleux

Diagnostic biologique

Déficit somatotrope

Le diagnostic est suspecté devant un dosage bas d'IGF1 corrélé au sexe et à l'âge. Le diagnostic de confirmation nécessite la mise en évidence d'une absence de stimulation de l'axe somatotrope (déterminée par la valeur absolue du pic de GH sous stimulation) lors de tests dynamiques : hypoglycémie insulinaire, test à l'ornithine ou à l'arginine, test à la GHRH. . . Classiquement, le diagnostic de déficit en GH nécessite l'utilisation d'un test couplé chez l'enfant: test glucagon-propranolol, arginine-insuline. . . Malgré la reproductibilité imparfaite de ces tests et le caractère arbitraire des seuils, le déficit en GH est dit complet si le pic est inférieur à 15 mUI/l (5ng/ml avec les facteurs de conversion actuels) et partiel si le pic est entre 15 et 30 mUI/l (5 à 10ng/ml). Le diagnostic est infirmé si le pic est supérieur à 30 mUI/l (10 ng/ml).

Déficit corticotrope

Le bilan biologique est évocateur en présence d'une hyponatrémie (hyponatrémie de dilution à natriurèse conservée). La kaliémie est en général normale (pas de retentissement de la carence en ACTH sur la sécrétion d'aldostérone). Le diagnostic est affirmé par un test dynamique de stimulation de l'axe corticotrope : en absence de stimulation de l'axe corticotrope par l'hypoglycémie insulinaire (cortisol inférieur à 500 nmol/l en cas d'hypoglycémie inférieure à 0,3 g/l), le diagnostic de déficit corticotrope est affirmé. Les dosages biologiques de base pourront également retrouver un dosage de cortisol libre urinaire effondré et des taux d'ACTH et cortisol bas à huit heures du matin : le diagnostic de déficit corticotrope est très probable en cas de taux de cortisol plasmatique inférieur à 300 nmol/l à huit heures du matin.

Déficit thyroïdote

Le diagnostic est affirmé devant un taux de TSH normal ou bas, inadapté par rapport à des taux de T4 et T3 libres bas. Aucun test de stimulation n'est nécessaire.

Déficit gonadotrope

Le diagnostic est affirmé devant un dosage de gonadotrophines (LH et FSH) normales ou basses, en tout cas inadaptées par rapport à un taux de testostérone ou estradiol bas. Chez l'enfant avec un retard pubertaire, un test de stimulation par LHRH confirme le diagnostic en l'absence de stimulation des gonadotrophines. Cependant, il n'est pas possible avant l'âge de 16 à 18 ans de différencier le déficit gonadotrope du retard pubertaire simple (la différence entre les deux diagnostics étant faite en pratique de façon rétrospective devant un déclenchement retardé de la puberté dans le deuxième cas).

Déficit lactotrope

Le diagnostic est affirmé par une valeur basse de la prolactine plasmatique et éventuellement par l'absence de réponse après test de stimulation (métopropramide par exemple).

Diagnostic génétique

Le diagnostic de certitude est fait après séquençage direct des zones codantes des gènes des facteurs de transcription hypophysaire. L'étape de sélection des facteurs de transcription potentiellement impliqués est essentielle et doit être faite à partir des données cliniques, biologiques et morphologiques. Notre équipe a ainsi récemment proposé un algorithme d'aide décisionnelle pour le choix des facteurs de transcription à évaluer en fonction du tableau clinique présenté par le patient [29]. Une représentation modifiée de cet algorithme est fournie en Fig. 1. Cette stratégie de diagnostic génétique est évidemment appelée à évoluer en fonction des avancées prévisibles au fur et à mesure de l'évolution des connaissances.

Il faut insister sur le fait que la réalisation d'un diagnostic génétique peut apporter un bénéfice direct au sujet concerné : il permet notamment d'anticiper le devenir pubertaire (pas de puberté spontanée en cas de mutation de *PROP1* mais puberté normale en cas d'anomalie de *POU1F1*), de prévoir et surveiller le risque d'apparition ultérieure, parfois très retardée, de déficits associés (en particulier corticotrope en cas d'anomalie de *PROP1*) ; il aide à l'identification d'un syndrome de masse en cas d'hyperplasie hypophysaire et rend possible le conseil génétique.

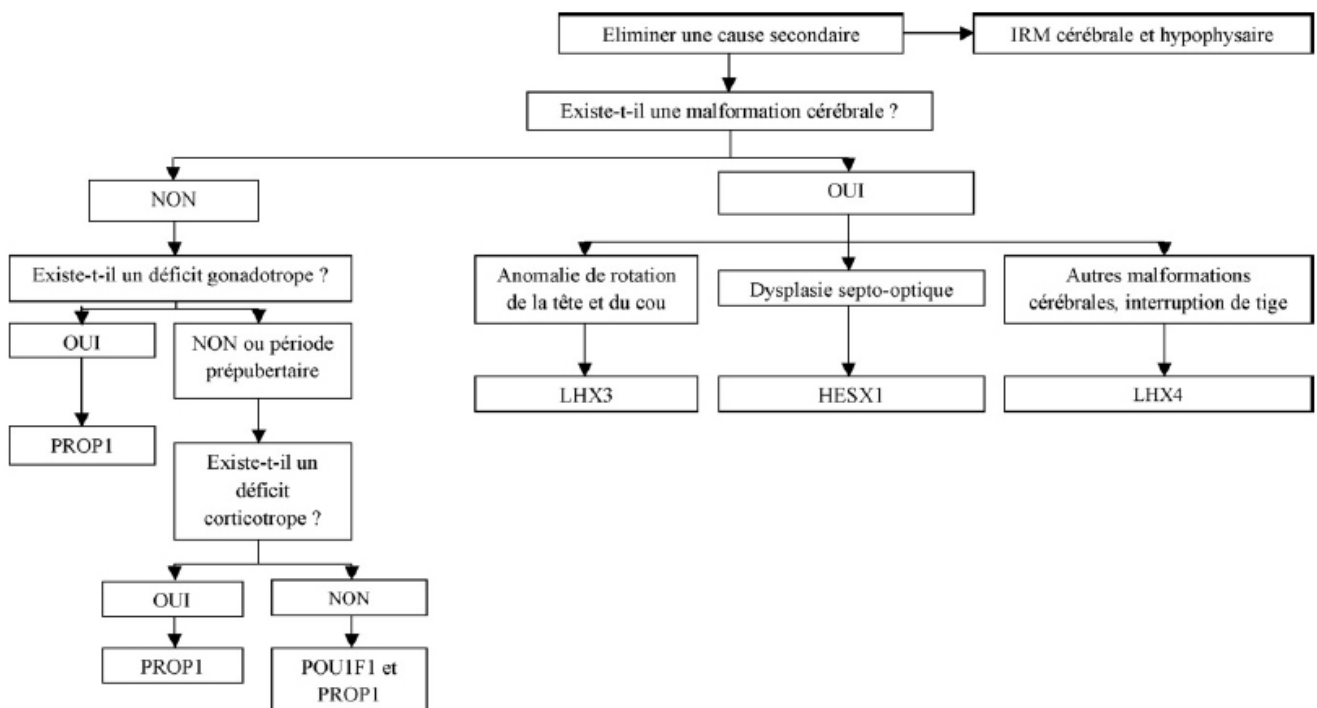


Fig. 1. Algorithme décisionnel simplifié pour déterminer les facteurs de transcription hypophysaire à séquencer.

Diagnostic différentiel

Le clinicien devra, avant d'évoquer une cause congénitale, éliminer toutes les causes secondaires d'hypopituitarisme, en particulier l'existence d'une tumeur de la région hypothalamohypophysaire compressive (craniopharyngiome. . .) ou cérébrale. Une IRM cérébrale et hypophysaire devra donc être systématiquement réalisée pour éliminer ces diagnostics différentiels ; l'IRM permettra également de préciser les caractéristiques hypophysaires (hypoplasie, hyperplasie. . .) et l'existence d'anomalies de la ligne médiane (posthypophyse ectopique, interruption de tige, anomalies du corps calleux. . .) qui orienteront vers la recherche de mutations d'un facteur de transcription spécifique.

La distinction entre retard pubertaire simple et déficit gonadotrope est difficile devant un retard pubertaire avec des taux bas de gonadotrophines et d'hormones sexuelles. Le diagnostic peut être orienté par la présence d'autres déficits hypophysaires (en faveur d'un déficit hypophysaire) ou de puberté retardée chez les ascendants directs (en faveur d'un retard pubertaire simple). Le diagnostic sera le plus souvent confirmé de façon rétrospective après 18 ans ou plus tôt après induction par de faibles doses d'androgènes chez le garçon : en cas de démarrage pubertaire il s'agira d'un retard pubertaire simple ; en l'absence de démarrage spontané, il s'agira d'un déficit gonadotrope à traiter.

Un déficit fonctionnel en GH peut être observé en cas de déficit thyroïdienne ou de déficit gonadotrope. Ces axes doivent être substitués avant de conclure de façon formelle au diagnostic de déficit en GH. Ainsi, en cas de retard pubertaire simple, les tests de stimulation de la GH devront être répétés après un court traitement par faibles doses d'estradiol ou de testostérone pour affirmer de façon définitive le déficit somatotrope.

Prise en charge/traitement

Il n'existe aucun traitement étiologique des déficits hypophysaires multiples congénitaux. Le traitement princeps est fondé sur l'hormonothérapie substitutive adaptée en fonction des déficits présentés par le patient. Au vu des différents tableaux existants et surtout de l'évolution chronologique des déficits, une surveillance de l'ensemble des lignées hypophysaires à la recherche d'un déficit de survenue tardive devra être effectuée à intervalles réguliers et de façon prolongée.

Déficit somatotrope

Chez l'enfant

L'objectif est l'obtention d'une taille finale proche de la taille cible attendue. Le traitement doit être débuté le plus précocement possible. Il nécessite un traitement par GH humaine biosynthétique à doses moyennes de 0,025 à 0,035 mg/kg par semaine, en injections sous-cutanées. Le traitement peut être arrêté quand l'âge osseux dépasse 15 à 18 ans, selon la taille finale atteinte.

Chez l'adulte

L'objectif est l'amélioration de la qualité de vie et la normalisation de la composition corporelle. Le traitement est effectué selon les mêmes modalités, mais à des doses beaucoup plus faibles que chez l'enfant et peut être poursuivi de façon prolongée. Les modalités de la thérapeutique pendant la période de transition de l'adolescence à l'âge adulte ne sont pas actuellement bien codifiées. La mise en route du traitement peut nécessiter une adaptation des doses de L-thyroxine et d'hydrocortisone. L'administration d'estrogènes par voie orale nécessite souvent l'augmentation des doses de GH.

Déficit corticotrope

Le traitement nécessite une prise d'hydrocortisone à vie. La posologie moyenne est de 15 à 25 mg/j. En théorie, un traitement complémentaire par fludrocortisone n'est pas nécessaire.

L'essentiel est l'éducation du patient : le traitement ne doit jamais être arrêté et un régime normosodé doit être systématiquement suivi (contre-indication à un régime sans sel). Les doses d'hydrocortisone doivent être doublées en cas de stress majeur ou d'infections. En cas d'impossibilité de prendre ses comprimés (vomissements. . .), le patient doit consulter en urgence pour que l'hydrocortisone lui

soit injectée et éviter ainsi une insuffisance surrénalienne aiguë. Le patient doit être porteur d'une carte spécifiant qu'il est insuffisant surrénalien, ainsi que le nom de son médecin référent.

Déficit thyroïdienne

Le traitement nécessite une substitution par L-thyroxine à vie, initiée en fonction du poids. Le traitement est primordial en période néonatale pour éviter un déficit intellectuel sévère. Dans l'enfance, la substitution en hormones thyroïdiennes évitera la survenue d'une petite taille avec retard osseux sévère.

Déficit gonadotrope

Dans l'enfance et en période pubertaire

Le micropénis ou la cryptorchidie peuvent être traités efficacement par testostérone ou hCG. Le traitement fait ensuite appel aux hormones sexuelles périphériques (testostérone ou composé estroprogestatif) pour permettre l'apparition des caractères sexuels secondaires. La décision de traiter doit prendre en compte le vécu de la petite taille et du retard pubertaire par le patient, ainsi que le pronostic de taille finale (risque de soudure prématurée des cartilages de conjugaison en cas de déficit somatotrope associé non traité).

Chez l'adulte

Le traitement a pour but de permettre une vie sexuelle satisfaisante et d'éviter le retentissement osseux des carences en stéroïdes sexuels (visible également chez l'homme par absence d'aromatation de la testostérone). Il fait appel aux hormones sexuelles périphériques. En cas de projet parental, un traitement par gonadotrophines devra être proposé (en remplacement du traitement par hormones périphériques qui bloqueront l'axe gonadotrope, donc la spermatogenèse ou l'ovulation) : par exemple, par injections d'HCG (ou LH) et FSH recombinante, dans le cadre d'une prise en charge par une équipe spécialisée. Il faudra souvent plusieurs années sous ce traitement combiné pour obtenir une spermatogenèse satisfaisante.

Surveillance

Elle porte sur deux aspects.

Surveillance de l'apparition de nouveaux déficits.

Un bilan annuel doit être réalisé à la recherche de la survenue d'un ou plusieurs nouveaux déficits hypophysaires comprenant selon les déficits déjà présents : IGF1, TSH, T4, T3, Prolactine, LH, FSH, estradiol ou testostérone, cortisol libre urinaire des 24 heures et ACTH cortisol plasmatiques à huit heures du matin. La surveillance doit être prolongée (bien que non codifiée). Des patients porteurs de mutations de *PROP1* ont ainsi présenté des déficits corticotropes retardés à l'âge de 40 ans avec un diagnostic de déficit des autres lignées hypophysaires dans l'enfance.

Surveillance de l'adaptation correcte du traitement

Axe somatotrope : la surveillance est clinique à la recherche de signes de surdosage (gonflement ou paresthésies des extrémités, sueurs. . .) ou de sous-dosage (persistance des signes évocateurs de déficit somatotrope) ; l'objectif biologique est l'obtention d'un taux d'IGF1 dans les normes. Ce taux doit être contrôlé régulièrement à l'instauration du traitement, puis la surveillance peut être espacée.

Axe corticotrope : la surveillance est uniquement clinique à la recherche de signes de surdosage (prise de poids, vergetures, hirsutisme, hypertension artérielle) ou de sous-dosage (signes évocateurs d'insuffisance surrénalienne). Aucun dosage biologique n'est nécessaire.

Axe thyroïdienne : la surveillance est clinique à la recherche de signes de surdosage (signes d'hyperthyroïdie avec tachycardie, sueurs, diarrhée, tremblements des extrémités. . .) ou de sous-dosage (prise de poids, constipation, troubles de la mémoire. . .) ; la surveillance biologique est basée sur une normalisation des taux de T3 et T4, le taux de TSH étant non interprétable.

Axe gonadotrope : la surveillance est essentiellement clinique par la survenue d'hémorragies de

privation (avec un traitement substitutif estroprogestatif) ou d'érections avec rapports sexuels satisfaisants. Les dosages de testostérone ou d'estradiol en fin de dose de traitement substitutif ont un intérêt limité.

Conseil génétique

L'enquête génétique doit être faite dans l'ensemble de la fratrie dans un but de dépistage puis de traitement en cas de maladie à transmission récessive. Le conseil génétique peut être effectué lorsque le diagnostic génétique est confirmé. En cas de transmission autosomique dominante, le dépistage devra également être fait chez les ascendants du cas index, en particulier pour les déficits hypophysaires à pénétrance variable.

Seules les mutations des facteurs de transcription *PROP1*, *LHX3* et *LHX4* ont à ce jour un mode de transmission unique : récessif pour *PROP1* et *LHX3*, dominant avec un mécanisme d'haplo-insuffisance pour *LHX4*. Dans ce cas, l'enquête génétique est plus facile pour déterminer les sujets à risque. Il faut cependant garder à l'esprit que les familles porteuses de ces mutations sont souvent issues de mariage consanguin. Les mutations de *POU1F1* et *HESX1* peuvent être transmises selon un mode autosomique dominant ou récessif. Les principaux modes de transmission en fonction des facteurs de transcription impliqués sont fournis dans le *Tableau 1*.

Pronostic

Le pronostic est bon et la qualité de vie est sensiblement identique à celle d'un sujet non déficitaire si le traitement substitutif est instauré dès le diagnostic posé et adapté correctement. En cas de déficits survenant pendant l'enfance ou de retard pubertaire, le pronostic de taille finale est bon, généralement légèrement inférieur à la taille cible prévue. Le pronostic de fertilité est variable mais, en général, une grossesse est possible après stimulation par les gonadotrophines. Il faut insister sur l'éducation du patient et sur la nécessité pour celui-ci d'être suivi par un médecin spécialisé qui assurera une surveillance adaptée.

Questions non résolues

- déterminer l'implication des facteurs de transcription hypophysaire dans les tumeurs hypophysaires développées chez l'enfant et l'adulte et, plus généralement, déterminer le rôle de ces facteurs de transcription hypophysaires chez l'adulte, la plupart continuant à être exprimés après la naissance ;
- déterminer les mécanismes physiopathologiques à l'origine des différences de tableau phénotypique chez l'homme et la souris en cas de mutation de *PROP1* (déficits gonadotrope et corticotrope) ;
- rechercher d'autres facteurs génétiques ou environnementaux à l'origine des dysplasies septo-optiques (les mutations de *HESX1* ne sont retrouvées que dans 5 % des cas) ;
- d'une façon globale, améliorer la compréhension des mécanismes d'adressage nucléaire et la physiologie des facteurs de transcription hypophysaire ;
- les facteurs de transcription hypophysaire décrits ne représentent qu'une faible partie des causes d'hypopituitarismes congénitaux. D'autres facteurs ou voies de synthèse inconnus à ce jour, doivent donc être impliqués dans ces déficits hypophysaires.

Références

- [1] Andersen B, Pearce 2nd RV, Jenne K, Sornson M, Lin SC, Bartke A, *et al.* The ames dwarf gene is required for *Pit-1* gene activation. *Dev Biol* 1995;172:495–503.
- [2] Bhangoo AP, Hunter CS, Savage JJ, Anhalt H, Pavlakis S, Walvoord EC, *et al.* Clinical case seminar: a novel *LHX3* mutation presenting as combined pituitary hormonal deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 747–53.
- [3] Camper SA, Saunders TL, Katz RW, Reeves RH. The *Pit-1* transcription factor gene is a candidate for the murine Snell dwarf mutation. *Genomics* 1990;8:586–90.
- [4] Carvalho LR, Woods KS, Mendonca BB, Marcal N, Zamparini AL, Stifani S, *et al.* A homozygous mutation in *HESX1* is associated with evolving hypopituitarism due to *impaired* repressor–corepressor interaction. *J Clin Invest* 2003;112:1192–201.
- [5] Chen RP, Ingraham HA, Treacy MN, Albert VR, Wilson L, Rosenfeld MG. Autoregulation of *Pit-1* gene expression mediated by two cis-active promoter elements. *Nature* 1990;346:583–6.
- [6] Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Martensson IL, *et al.* Mutations in the homeobox gene *HESX1/HESX1* associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet* 1998;19:125–33.
- [7] Deladoey J, Fluck C, Buyukgebiz A, Kuhlmann BV, Eble A, Hindmarsh PC, *et al.* “Hot spot” in the *PROP1* gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1645–50.
- [8] Duquesnoy P, Roy A, Dastot F, Ghali I, Teinturier C, Netchine I, *et al.* Human prop-1: cloning, mapping, genomic structure. Mutations in familial combined pituitary hormone deficiency. *FEBS Lett* 1998;437:216–20.
- [9] Fofanova OV, Takamura N, Kinoshita E, Yoshimoto M, Tsuji Y, Peterkova VA, *et al.* Rarity of *Pit-1* involvement in children from Russia with combined pituitary hormone deficiency. *Am J Med Genet* 1998;77:360–5.
- [10] Gage PJ, Brinkmeier ML, Scarlett LM, Knapp LT, Camper SA, Mahon KA. The ames dwarf gene, *df*, is required early in pituitary ontogeny for the extinction of *rpx* transcription and initiation of lineage-specific cell proliferation. *Mol Endocrinol* 1996;10:1570–81.
- [11] Gat-Yablonski G, Klar A, Hirsch D, Eliakim A, Lazar L, Hurvitz H, *et al.* Three novel mutations in *POU1F1* in Israeli patients with combined pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:385–93.
- [12] Ingraham HA, Chen RP, Mangalam HJ, Elsholtz HP, Flynn SE, Lin CR, *et al.* A tissue-specific transcription factor containing a homeodomain specifies a pituitary phenotype. *Cell* 1988;55:519–29.
- [13] Kim SS, Kim Y, Shin YL, Kim GH, Kim TU, Yoo HW. Clinical characteristics and molecular analysis of *Pit-1*, *PROP1*, *LHX3*, and *HESX1* in combined pituitary hormone deficiency patients with abnormal pituitary mr imaging. *Horm Res* 2003;60:277–83.
- [14] Laumonnier F, Ronce N, Hamel BC, Thomas P, Lespinasse J, Raynaud M, *et al.* Transcription factor *SOX3* is involved in x-linked mental retardation with growth hormone deficiency. *Am J Hum Genet* 2002;71: 1450–5.
- [15] Lebl J, Vosahlo J, Pfaeffle RW, Stobbe H, Cerna J, Novotna D, *et al.* Auxological and endocrine phenotype in a population-based cohort of patients with *PROP1* gene defects. *Eur J Endocrinol* 2005;153:389–96.
- [16] Machinis K, Pantel J, Netchine I, Leger J, Camand OJ, Sobrier ML, *et al.* Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the lim homeobox *LHX4*. *Am J Hum Genet* 2001;69:961–8.
- [17] McLennan K, Jeske Y, Cotterill A, Cowley D, Penfold J, Jones T, *et al.* Combined pituitary hormone deficiency in Australian children: clinical and genetic correlates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:785–94.

- [18] Mcnay DE, Turton JP, Kelberman D, Woods KS, Brauner R, Papadimitriou A, *et al.* *HESX1* mutations are an uncommon cause of septo-optic dysplasia and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006.
- [19] Mullen RD, Colvin SC, Hunter CS, Savage JJ, Walvoord EC, Bhangoo AP, *et al.* Roles of the *LHX3* and *LHX4* lim-homeodomain factors in pituitary development. *Mol Cell Endocrinol* 2007.
- [20] Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, *et al.* Mutations in *LHX3* result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 2000;25:182–6.
- [21] Olson LE, Tollkuhn J, Scafoglio C, Kronen A, Zhang J, Ohgi KA, *et al.* Homeodomain-mediated β -catenin-dependent switching events dictate cell-lineage determination. *Cell* 2006;125:593–605.
- [22] Pellegrini-Bouiller I, Belicar P, Barlier A, Gunz G, Charvet JP, Jaquet P, *et al.* A new mutation of the gene encoding the transcription factor *Pit-1* is responsible for combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2790–6.
- [23] Pellegrini I, Roche C, Quentien MH, Ferrand M, Gunz G, Thirion S, *et al.* Involvement of the pituitary-specific transcription factor *Pit-1* in somatolactotrope cell growth and death: an approach using dominant-negative *Pit-1* mutants. *Mol Endocrinol* 2006;20:3212–27.
- [24] Radovick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weintraub BD, Wondisford FE. A mutation in the pou-homeodomain of *Pit-1* responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Science* 1992;257:1115–8.
- [25] Rainbow LA, Rees SA, Shaikh MG, Shaw NJ, Cole T, Barrett TG, *et al.* Mutation analysis of *pouf-1*, *prop-1* and *hesx-1* show low frequency of mutations in children with sporadic forms of combined pituitary hormone deficiency and septo-optic dysplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:163–8.
- [26] Raskin S, Cogan JD, Summar ML, Moreno A, Krishnamani MR, Phillips 3rd JA. Genetic mapping of the human pituitary-specific transcriptional factor gene and its analysis in familial panhypopituitary dwarfism. *Hum Genet* 1996;98:703–5.
- [27] Reynaud R, Barlier A, Vallette-Kasic S, Saveanu A, Guillet MP, Simonin G, *et al.* An uncommon phenotype with familial central hypogonadism caused by a novel *PROP1* gene mutant truncated in the transactivation domain. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4880–7.
- [28] Reynaud R, Chadli-Chaieb M, Vallette-Kasic S, Barlier A, Sarles J, Pellegrini-Bouiller I, *et al.* A familial form of congenital hypopituitarism due to a *PROP1* mutation in a large kindred: Phenotypic and in vitro functional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5779–86.
- [29] Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A, Vallette-Kasic S, Enjalbert A, Brue T, *et al.* Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: Experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3329–36.
- [30] Reynaud R, Saveanu A, Barlier A, Enjalbert A, Brue T. Pituitary hormone deficiencies due to transcription factor gene alterations. *Growth Horm IGF Res* 2004;14:442–8.
- [31] Sobrier ML, Maghnie M, Vie-Luton MP, Secco A, Di Iorgi N, Lorini R, *et al.* Novel *HESX1* mutations associated with a life-threatening neonatal phenotype, pituitary aplasia, but normally located posterior pituitary and no optic nerve abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 4528–36.
- [32] Sobrier ML, Netchine I, Heinrichs C, Thibaud N, Vie-Luton MP, Van Vliet G, *et al.* Alu-element insertion in the homeodomain of *HESX1* and aplasia of the anterior pituitary. *Hum Mutat* 2005;25:503.
- [33] Sornson MW, Wu W, Dasen JS, Flynn SE, Norman DJ, O'connell SM, *et al.* Pituitary lineage determination by the prophet of *Pit-1* homeodomain factor defective in ames dwarfism. *Nature* 1996;384:327–33.
- [34] Tatsumi K, Miyai K, Notomi T, Kaibe K, Amino N, Mizuno Y, *et al.* Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the *Pit-1* gene. *Nat Genet* 1992;1:56–8.
- [35] Tatsumi KI, Kikuchi K, Tsumura K, Amino N. A novel *PROP1* gene mutation (157delA) in Japanese siblings with combined anterior pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:635–40.

- [36] Thomas PQ, Dattani MT, Brickman JM, Mcnay D, Warne G, Zacharin M, *et al.* Heterozygous *HESX1* mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. *Hum Mol Genet* 2001;10:39–45.
- [37] Turton JP, Reynaud R, Mehta A, Torpiano J, Saveanu A, Woods KS, *et al.* Novel mutations within the *POU1F1* gene associated with variable combined pituitary hormone deficiency (cphd). *J Clin Endocrinol Metab* 2005.
- [38] Vallette-Kasic S, Barlier A, Teinturier C, Diaz A, Manavela M, Berthezene F, *et al.* *PROP1* gene screening in patients with multiple pituitary hormone deficiency reveals two sites of hypermutability and a high incidence of corticotroph deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4529–35.
- [39] Vesper AH, Raetzman LT, Camper SA. Role of prophet of *Pit-1* (*PROP1*) in gonadotrope differentiation and puberty. *Endocrinology* 2006;147:1654–63.
- [40] Vieira V, David G, Roche O, De La Houssaye G, Boutboul S, Arbogast L, *et al.* Identification of four new *PITX2* gene mutations in patients with axenfeld-rieger syndrome. *Mol Vis* 2006;12:1448–60.
- [41] Voutetakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A, Livadas S, Xekouki P, Maniati-Christidi M, *et al.* Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with *PROP1* gene mutations: Pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2200–6.
- [42] Ward RD, Raetzman LT, Suh H, Stone BM, Nasonkin IO, Camper SA. Role of *PROP1* in pituitary gland growth. *Mol Endocrinol* 2005;19:698–710.
- [43] Ward RD, Stone BM, Raetzman LT, Camper SA. Cell proliferation and vascularization in mouse models of pituitary hormone deficiency. *Mol Endocrinol* 2006;20:1378–90.
- [44] Woods KS, Cundall M, Turton J, Rizotti K, Mehta A, Palmer R, *et al.* Over- and underdosage of *SOX3* is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism. *Am J Hum Genet* 2005;76:833–49.
- [45] Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'connell SM, *et al.* Mutations in *PROP1* cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998;18:147–9.
- [46] Yamashita T, Moriyama K, Sheng HZ, Westphal H. *LHX4*, a lim homeobox gene. *Genomics* 1997;44:144–6.

Annales d'Endocrinologie 2008 , 69 : 7-17