

Université DJILALI LIABES

Faculté de Médecine TALEB MORAD

Département de Médecine

Module d'Endocrinologie-Diabétologie

Année universitaire 2024-2025

Dr. M.BELFEKROUN

Les Adénomes Hypophysaires

Plan

- I. INTRODUCTION**
- II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES**
- III. QUAND PENSER À UNE PATHOLOGIE HYPOPHYSAIRE ? COMMENT L'EXPLORER ?**
- IV. QUE FAIRE DEVANT UN INCIDENTALOME HYPOPHYSAIRE ?**
- V. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES**
 - **Prolactinome**
 - **Acromégalie**
 - **Maladie de Cushing**
 - **Adénome non sécrétant**
- VI. COMMENT SURVEILLER UNE PATHOLOGIE HYPOPHYSAIRE ?**

Les Adénomes Hypophysaires

INTRODUCTION

L'hypophyse est une petite glande située dans une loge osseuse (la selle turcique) reliée à une structure neuronale, l'hypothalamus, par la tige pituitaire. L'hypophyse est souvent décrite comme le « chef d'orchestre » des principales autres glandes endocrines. Ces rappels succincts permettent d'expliquer simplement les principales manifestations cliniques des maladies hypophysaires. Ces dernières doivent toujours être abordées sous deux angles :

Un angle endocrinien : la principale pathologie hypophysaire, qui sera la seule abordée ici, est l'adénome, tumeur bénigne, qui peut être sécrétant ou non. Il peut donc y avoir un syndrome d'hypersécrétion ainsi que des déficits sécrétoires (liés à la destruction du tissu hypophysaire par l'adénome ou par les processus thérapeutiques)

Un angle tumoral : les adénomes, tumeurs peu agressives, se développent préférentiellement vers le haut, et la principale complication « mécanique », liée à ce développement tumoral, va être le retentissement sur les voies optiques.

Le bilan d'un adénome hypophysaire visera donc toujours à répondre à 3 questions, déterminantes pour les choix thérapeutiques :

- ✓ Y a-t-il un syndrome d'hypersécrétion (qui définira le « type » d'adénome : prolactinome, maladie de Cushing, acromégalie, non sécrétant) ?
- ✓ Y a-t-il des déficits hormonaux dont la correction peut être urgente en raison d'un risque

vital potentiel (insuffisance corticotrope notamment) ?

- ✓ Quelle est l'extension de la tumeur et son retentissement sur les voies visuelles ?

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

L'antehypophyse contient des cellules qui sécrètent des hormones ou pro-hormones peptidiques qui exercent l'essentiel de leurs actions en stimulant la sécrétion hormonale d'une autre glande :

➤ La **TSH** (thyroid stimulating hormone) qui stimule la sécrétion par la thyroïde de Thyroxine (T4) et dans une moindre mesure de triiodothyronine (T3)

➤ La **GH** ou hormone de croissance qui stimule la synthèse principalement hépatique d'IGF-1 (Insulin-like growth factor de type 1), médiateur principal de la croissance de la plupart des tissus chez l'enfant

- L'**ACTH**, sécrétée en fait sous la forme d'une pro-hormone la Proopiomélanocortine (POMC) qui stimule la synthèse et la sécrétion de cortisol par les surrénales
- La LH et la FSH qui agissent sur les gonades sexuelles avec sur le plan hormonal stimulation de la sécrétion d'oestradiol et de progestérone chez la femme et de testostérone chez l'homme
- La **prolactine** dont la fonction principale est la préparation et le contrôle de la lactation.

La sécrétion de ces hormones hypophysaires est elle-même sous le contrôle de petits peptides hypothalamiques dont la terminologie générique est « RH » pour « releasing hormone » (GHRH,

LH-RH, CRH, TRH). La prolactine fait exception à cette règle générale puisque sa sécrétion est non pas stimulée mais contrôlée par un « tonus inhibiteur » exercé par les neurones dopaminergiques de la tige pituitaire. On verra plus loin l'importance de cette notion en pathologie et pour le traitement.

La **post-hypophyse** est le lieu de stockage de l'hormone anti-diurétique (ADH) synthétisée par l'hypothalamus et qui contrôle l'homéostasie hydrique. Le déficit en ADH est à l'origine d'un diabète insipide avec syndrome polyuro-polydipsique. La post-hypophyse est exceptionnellement atteinte en cas d'adénome hypophysaire mais un diabète insipide, le plus souvent transitoire, est possible après chirurgie hypophysaire. Nous ne développerons pas plus ici la pathologie post-hypophysaire.

QUAND PENSER À UNE PATHOLOGIE HYPOPHYSAIRE ? COMMENT L'EXPLORER ?

L'adénome hypophysaire peut se révéler par un syndrome endocrinien ou par un syndrome tumoral. Les principales manifestations cliniques des différents types d'adénome sont rappelées dans le tableau 1.

L'insuffisance hypophysaire, partielle ou complète, peut accompagner ces deux syndromes, elle peut également constituer un mode de révélation. Son installation étant souvent très lente et insidieuse, le diagnostic est très souvent retardé, notamment chez l'homme et chez la femme après la ménopause. Chez la femme avant la ménopause, ce sont généralement les troubles du cycle menstruel (aménorrhée) qui vont être le premier signe d'appel. L'asthénie, un amaigrissement inexpliqué, des signes d'hypothyroïdie et d'hypogonadisme font partie des signes révélateurs les plus fréquents.

Tableau 1 : Signes cliniques des différents types d'adénome hypophysaires

Prolactinome

Chez la femme : troubles des cycles, aménorrhée, galactorrhée

Chez l'homme : troubles de la libido, de la fonction sexuelle, gynécomastie

Maladie de Cushing

Prise de poids, obésité facio-tronculaire, vergetures pourpres, « bosse de bison », amyotrophie, fragilité cutanée

Diabète, HTA, hypokaliémie

Troubles neuropsychiques, dépression

Acromégalie

Chez l'enfant : gigantisme

Chez l'adulte : modifications morphologiques : prognathisme, épaississement des traits, « bosses » frontales, céphalées, douleurs articulaires, élargissement des mains et des pieds (nécessitant élargissement bagues/alliance, changement de pointure de chaussures...)

Adénome thyroïdrotrope

Exceptionnel, il se manifeste par une hyperthyroïdie « central », c'est-à-dire associant sur la plan biologique élévation de la T4L avec une TSH normale ou modérément élevée. L'hyperthyroïdie n'a pas de caractéristique particulière sur le plan clinique mais s'associe à un goitre. Un certain nombre de diagnostics différentiels sont à évoquer (résistance aux hormones thyroïdiennes, problèmes analytiques...) avant de retenir ce diagnostic compte tenu de son extrême rareté.

QUE FAIRE DEVANT UN INCIDENTALOME HYPOPHYSAIRE ?

La pratique de plus en plus large de l'imagerie cérébrale amène à découvrir de plus en plus souvent de façon fortuite des images hypophysaires qui sont devenues l'un des modes de révélation des adénomes hypophysaires. Dans cette situation, l'interrogatoire s'attachera dans un 1er temps à rechercher des signes endocriniens tels que décrits plus haut. Un bilan biologique hypophysaire de base est toujours nécessaire. Une IRM centrée sur l'hypophyse est généralement requise pour préciser l'image visualisée sur l'examen initial. La suite de la prise en charge dépendra des résultats de cette évaluation initiale et rejoint celle décrite par ailleurs.

PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES

Les adénomes hypophysaires relèvent d'une prise en charge spécialisée, idéalement dans un contexte multidisciplinaire associant des compétences endocrinologiques, radiologiques et neurochirurgicales. Nous en énoncerons donc les principes généraux utiles pour le médecin traitant qui lui jouera un rôle pivot dans la surveillance de ces patients.

Tout patient suspect de pathologie hypophysaire, quel que soit le mode de révélation, doit bénéficier:

- D'une **imagerie par IRM**, si possible dans un centre ayant une expérience importante de la pathologie hypophysaire car la qualité de la réalisation et de l'interprétation de cet examen initial sont souvent déterminantes dans la décision thérapeutique. Cet examen permettra d'affirmer l'adénome, d'éliminer un certain nombre de diagnostics différentiels, de préciser l'extension de la tumeur vers le chiasma optique et sur les côtés, vers les sinus caverneux, information essentielle lors de la discussion d'une éventuelle indication opératoire.

La radiographie de la selle turcique ne doit plus être utilisée. Le scanner n'a pas d'intérêt sauf dans quelques situations dans le cadre du bilan pré-opératoire pour étudier un éventuel envahissement osseux généralement mal visualisé par l'IRM, ou bien entendu en cas de contre-indication à l'IRM. Cependant ses performances sont très largement inférieures à celles de l'IRM et il ne permet généralement pas une évaluation tumorale suffisamment précise. Il faudra donc le réserver aux contre-indications réelles à l'IRM et essayer dans la mesure du possible de réaliser cette dernière en cas de contre-indication « relative » de type claustrophobie.

- D'un **bilan biologique hypophysaire** complet comportant les dosages de toutes les hormones hypophysaires et de leur hormone « périphérique » associée (ex : GH et IGF-1...).

Les deux éléments sont en effet toujours nécessaires pour interpréter correctement le bilan hormonal. La pratique de tests dynamiques n'est pas systématique et ne sera pas abordée ici car relevant d'un avis spécialisé. Les tests de stimulation peuvent être contre-indiqués en cas de gros volume tumoral car ils peuvent être à l'origine d'une apoplexie (nécrose hémorragique) hypophysaire potentiellement gravissime.

- D'un **champs visuel**, en urgence lorsqu'il existe des signes cliniques faisant suspecter une atteinte visuelle ou en cas de compression du chiasma optique sur l'IRM

PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE

La prise en charge doit dans la mesure du possible être toujours discutée de façon pluridisciplinaire associant endocrinologues et neurochirurgiens. Nous présentons ci-dessous de façon succincte les principes de prise en charge des situations les plus fréquentes.

Prolactinome

L'hyperprolactinémie se manifeste généralement chez la femme non ménopausée par une aménorrhée et une galactorrhée, chez l'homme par des troubles de la libido et de la fonction sexuelle ou une gynécomastie. Ces différents symptômes doivent amener à demander un dosage de prolactine. Même si de nombreux facteurs physiologiques peuvent modifier la prolactine (stress, sommeil, etc...), un prélèvement le matin à jeun est en général suffisant.

Devant une élévation de la prolactinémie, et avant d'envisager le bilan morphologique, il conviendra **d'éliminer les autres causes d'hyperprolactinémies** notamment médicamenteuses. Une cause classique de « fausse » hyperprolactinémie est l'existence chez certains patients de formes circulantes anormales (macroprolactinémies) à l'origine d'un artefact de dosage. Cet artefact est en principe systématiquement recherché maintenant par le laboratoire devant toute hyperprolactinémie. Dans le cas contraire il faut demander cette recherche en cas de discordance avec le tableau clinique.

Après confirmation de l'hyperprolactinémie, un bilan morphologique par IRM doit être pratiqué. Schématiquement, trois situations peuvent alors être considérées :

- L'IRM montre une image de **microadénome**, c'est-à-dire d'adénome de moins de 10 mm de grand axe
- L'IRM montre une image de **macroadénome**, c'est-à-dire d'adénome de plus de 10 mm. L'examen permettra de préciser l'extension de la lésion, en particulier vers le haut et vers le chiasma optique qui peut être comprimé, ainsi que vers les sinus caverneux
- L'IRM ne montre pas d'anomalie

Les modalités de prise en charge des prolactinomes ont beaucoup évolué depuis 30 ans avec le développement des agonistes dopaminergiques. Ceux-ci permettent le contrôle du syndrome sécrétoire dans plus de 90 % des cas et une réponse tumorale rapide dans plus de 70 % des cas, y compris en cas de compression symptomatique du chiasma optique. Leur tolérance, notamment celle de la Cabergoline, est généralement bonne, même si la sécurité des traitements à très long terme a été mise en doute. Ainsi le recours à la chirurgie est devenu rare, réservé aux rares situations de résistance ou d'intolérance au traitement médical.

Chirurgie hypophysaire

Ses résultats sont clairement liés à l'expérience du chirurgien et au volume tumoral. Ses indications dépendent du type d'adénome et des alternatives médicales disponibles. Elle se fait dans l'immense majorité des cas par voie transphénoïdale et a bénéficié de certains progrès techniques récents (endoscopie).

L'objectif thérapeutique doit être bien défini, en concertation avec l'endocrinologue. Sans détailler l'ensemble des situations possibles, nous illustrerons les éléments qui doivent être pris en compte dans la discussion thérapeutique. Un microprolactinome peut être guéri définitivement par le neurochirurgien, il peut aussi l'être par le traitement médical. Le risque de déficits hypophysaires induit par le geste chirurgical est relativement faible mais doit être pris en compte notamment chez des femmes jeunes ayant un désir de grossesse. La chirurgie sera alors réservée aux intolérances au traitement médical. Les macroprolactinomes avec envahissement des sinus caverneux ne seront pas guéris par la chirurgie qui permettra simplement de réduire le volume tumoral. Le geste n'a pas d'intérêt si le syndrome sécrétoire et le développement tumoral sont bien contrôlés par le traitement médical.

Acromégalie

L'acromégalie est une maladie rare et doit être prise en charge dans un centre spécialisé. Si les analogues de la somatostatine ont constitué une révolution thérapeutique permettant le contrôle sécrétoire chez la majorité des patients, ils constituent un traitement adjuvant de la chirurgie qui doit toujours être proposée à ces patients.

Dans l'acromégalie, les analogues de la somatostatine permettent de réduire la sécrétion de GH mais pas toujours de la contrôler complètement. Ils peuvent avoir un effet anti tumoral mais souvent partiel, les guérisons sous traitement médical sont exceptionnelles. Si l'exérèse complète de l'adénome paraît possible, elle doit être tentée. Si l'exérèse complète n'est pas possible, le traitement médical de 1ère intention peut se justifier car il permet parfois d'obtenir une réduction tumorale permettant d'envisager un geste chirurgical à visée curative dans un second temps. La place et la chronologie de ces deux modalités thérapeutiques relèvent d'une discussion spécialisée.

Maladie de Cushing

C'est certainement l'adénome hypophysaire le plus compliqué à prendre en charge. Généralement de petite taille, le traitement de choix de la maladie de Cushing est la chirurgie... par un chirurgien entraîné. La chirurgie de la maladie de Cushing est une chirurgie difficile et devrait être réservée aux centres ayant une expertise suffisante. Dans les cas d'échecs de la chirurgie (c'est-à-dire avec sécrétion corticotrope persistante ou récidivant rapidement), il existe quelques possibilités thérapeutiques de contrôle médicamenteux de l'hypercorticisme, que nous ne détaillerons pas ici, mais aucun traitement simple à utiliser et avec un profil de sécurité parfaitement satisfaisant. Cette notion renforce l'importance d'un geste chirurgical initial de qualité.

Adénome non sécrétant

Il s'agit sur le plan thérapeutique d'une situation particulière car le bénéfice du traitement n'est pas forcément évident. En dehors des cas de complications visuelles où l'indication chirurgicale est impérative, les autres situations doivent là encore faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire et nécessitent souvent une période de surveillance pour apprécier l'évolutivité de l'adénome et tenter d'établir une balance bénéfice-risque la plus précise possible.

COMMENT SURVEILLER UNE PATHOLOGIE HYPOPHYSAIRE ?

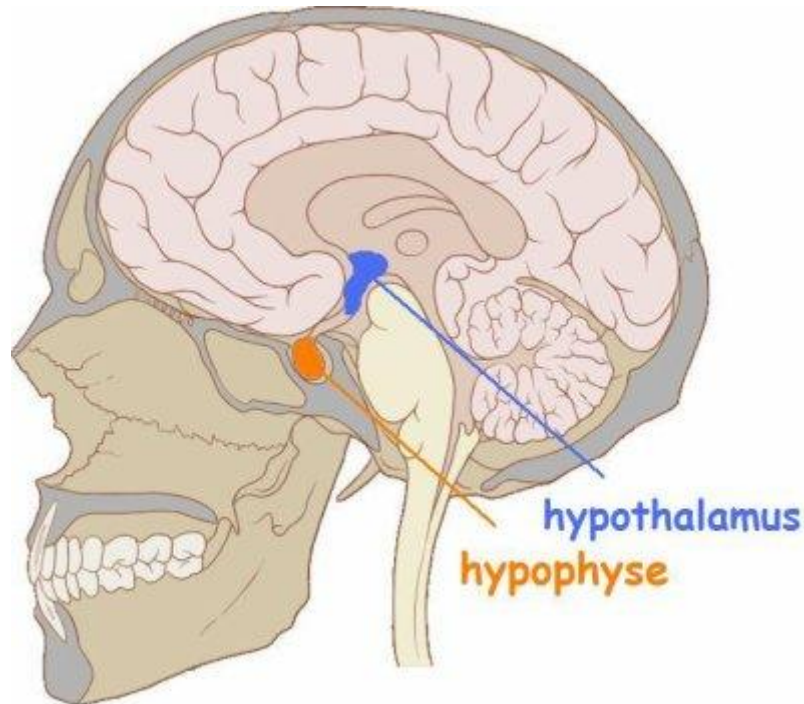
On ne donnera ici que quelques données générales utiles pour le praticien, ces patients étant habituellement suivis de façon spécialisée. On insistera surtout sur les examens inutiles ou risquant d'être interprétés de façon erronée.

Le rythme de surveillance par IRM et champs visuel dépend de chaque situation individuelle et doit être déterminé avec les spécialistes concernés.

Sur le plan biologique, en cas d'adénome sécrétant, on surveillera, suivant les cas, la prolactine, l'IGF-1, la cortisolurie des 24h. Les autres dosages ou la pratique d'éventuels tests dynamiques devront être discutés avec l'endocrinologue.

Pour la surveillance des déficits hypophysaires et de leur compensation, on veillera à surveiller la T4L (et non la TSH qui ne doit pas être dosée dans cette situation), et éventuellement l'IGF-1 en cas de substitution par la GH.

Pour l'axe corticotrope, aucun marqueur biologique ne reflète fidèlement le caractère adapté ou non de la substitution dont l'appréciation se fondera essentiellement sur des critères cliniques (asthénie..) malgré leur manque de spécificité. Il faudra garder à l'esprit qu'une substitution excessive en Hydrocortisone risque de créer une situation d'hypercorticisme « infra-clinique » probablement délétère à long terme sur le plan cardiovasculaire et osseux. Le seul dosage parfois utile est donc la cortisolurie de 24h pour dépister un éventuel surdosage. Les dosages plasmatiques de cortisol ou d'ACTH n'ont aucun intérêt.



Emplacement de l'hypophyse (orange)

Anté hypophyse sous le contrôle des hormones de l'hypothalamus

<u>Hypothalamus</u>	<u>Ante Hypophyse</u>
CRH (Corticotropin releasing hormone)	ACTH (Adenocorticotropic hormone) (+)
TRH (Thyrotropin releasing hormone)	TSH (Thyreostimulating hormone) (+)
GHRH (GH releasing hormone)	GH (Growth hormone) (+) Somatostatine (-)
Prolactine	Dopamine (-)
GnRH (Gonadotropin releasing hormone)	LH FSH (Luteotropic hormone, Folliculo stimulating hormone) (+)