

Faculté de Médecine
Université Ferhat Abbas, Sétif 1

Module d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Cours A L'intention Des Etudiants De 5^{ème} Année De Médecine

ADENOMES HYPOPHYSAIRES

Dr. A. BOUKRI

Année 2022-2023

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES :

- Identifier les signes cliniques évoquant un adénome hypophysaire (syndrome tumoral et signes d'hyper sécrétion hormonale)
- Prescrire les examens complémentaires pertinents pour confirmer le diagnostic
- Décrire les principes de prise en charge

PLAN :

- I. INTRODUCTION
- II. RAPPEL
- III. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE
- IV. SYNDROME TUMORAL HYPOPHYSAIRE
- V. SYNDROME D'HYPERSECRETION
- VI. INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE
- VII. CONCLUSION

1. INTRODUCTION-DEFINITION

- Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes développées aux dépens de l'hypophyse.
- En fonction de la taille de l'adénome et de son caractère fonctionnel, sécrétant ou non, il peut être responsables de trois grands types de signes souvent associés : un syndrome tumoral hypophysaire, des syndromes d'hypersécrétion ou un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire.
- Les adénomes hypophysaires ne s'accompagnent qu'exceptionnellement de diabète insipide.

2. RAPPEL

- L'antéhypophyse est constituée de diverses populations cellulaires qui, chacune, produit de manière spécifique une hormone : les cellules lactotropes produisent la prolactine (PRL), les cellules somatotropes : l'hormone de croissance (Growth Hormone, GH), les cellules corticotropes : l'adrénocorticotropine (ACTH), les cellules gonadotropes : les gonadotrophine (l'hormone lutéinisante (LH) et la folliculostimuline (FSH)), les cellules thyrotropes : la thyrostimuline (TSH).
- Les hormones hypothalamiques (libérines et statines) qui régulent la sécrétion des hormones hypophysaires parviennent à l'antéhypophyse par le système porte hypothalamo-hypophysaire.

3. CIRCONSTANCES DE DE DECOUVERTE

- Un syndrome tumoral hypophysaire
- Des syndromes d'hypersécrétion hormonale dont le tableau clinique dépend de la nature de la sécrétion de l'adénome hypophysaire qui peut être pure (une seule sécrétion) ou mixte (deux sécrétions ou plus): Hyperprolactinémie / prolactinome ; Acromégalie / adénome somatotrope, maladie de Cushing / adénome corticotrope, Hyperthyroïdie / adénome thyrotrope, ...
- Un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire, portant généralement sur toutes les hormones hypophysaires (pan hypopituitarisme).
- A l'occasion d'une imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire faite pour une raison indépendante (incidentalome hypophysaire)
- Devant des complications de la maladie
- A la recherche d'un cadre génétique (MEN1, complexe de Carney, McCune Albright,...)

4. SYNDROME TUMORAL HYPOPHYSAIRE

4.1. Syndrome tumoral hypophysaire clinique

Il tient à la localisation de l'hypophyse et à ses rapports anatomiques.

4.1.1. Céphalées

- Typiquement rétro-orbitaires et localisées.

4.1.2. Troubles visuels

- Liés à la compression des voies optiques (compression du chiasma optique situé quelques millimètres au-dessus de l'hypophyse)
- Sous forme de « gêne » visuelle, d'une impression de voile devant les yeux, d'une difficulté à fixer un point ou d'une sensation qu'il manque un mot à la lecture.
- L'acuité visuelle est souvent normale.
- L'examen du fond d'œil est normal.
- Atteinte du champ visuel, individualisée à l'appareil de Goldman ou à la périmétrie automatisée, une quadrantanopsie temporale supérieure ou, à un stade plus tardif, une hémianopsie bitemporale caractéristiques de la compression du chiasma optique voire une cécité.

4.1.3. Tableau d'apoplexie hypophysaire

- Rare
- Début brutal : céphalées violentes, photophobie (pseudo-syndrome méningé), fréquemment paralysie oculomotrice (par compression des nerfs crâniens passant dans le sinus caverneux) avec ptosis et diplopie, syndrome confusionnel, voire coma, troubles visuels par compression chiasmatique aiguë, signes d'insuffisance hypophysaire notamment corticotrope aigus et qui impose une substitution urgente.
- Il peut révéler un adénome méconnu et le tableau évoque une urgence neurochirurgicale.
- L'imagerie faite en urgence permet le diagnostic en montrant un adénome en voie de nécrose ou d'hémorragie.

4.1.4. Autres :

- Expansion supra sellaïre : hypertension intracrânienne par obstruction des trous de MONRO.
- Expansion latérale vers les sinus caverneux (syndrome caverneux) : troubles oculomoteurs, syndrome de Foix (souffrance du trijumeau), crises convulsives par compression temporale, otorrhée par expansion au rocher.
- Expansion infrasellaïre vers le sinus sphénoïdal et cavité nasopharyngée : rhinorrhée par fuite du LCR et risque de méningite

4.2. Imagerie tumorale hypophysaire

- Une radiographie du crâne de profil peut révéler un élargissement de la selle turcique
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de référence de la région hypothalamo-hypophysaire.
- Le scanner de la région hypophysaire est utilisé en cas de contre-indication à l'IRM.

4.2.1. Microadénomes

- Les microadénomes, définis par leur taille < 10 mm de diamètre, apparaissent sous la forme d'une image arrondie, homogène. Ces microadénomes peuvent augmenter le volume global de l'hypophyse, faire bomber son bord supérieur qui apparaît alors convexe, faire dévier latéralement la tige pituitaire dans le sens opposé de la lésion (signes indirects d'un adénome).

4.2.2. Macroadénomes

- Les macroadénomes sont définis par leur taille > 10 mm de diamètre.
- On étudie l'expansion suprasellaïre éventuelle en haut vers la citerne opto-chiasmatique (contact avec le chiasma optique) et celle vers le troisième ventricule. On analyse l'extension inférieure vers le sinus sphénoïdal et l'expansion latérale vers le sinus caverneux.

4.2.3. Diagnostics différentiels à l'imagerie

- Craniopharyngiome intrasellaïre
- Méningiome intrasellaïre
- Autres tumeurs ou infiltrations : métastases, sarcoïdose, histiocytose, tuberculose, hypophysite auto-immune, etc.
- Toutes ces lésions, peuvent être responsables d'un diabète insipide central
- Grosse hypophyse de la femme jeune : hypophyse un peu bombée vers le haut, qui peut en imposer pour un adénome à expansion suprasellaïre sans signification pathologique.

5. SYNDROME DE SECRETION HYPOPHYSAIRE

4.3. Hyperprolactinémie

- C'est une pathologie fréquente.

4.3.1. Signes Clinique

4.3.1.1. Chez la femme

- L'hyperprolactinémie inhibe la sécrétion pulsatile de GnRH hypothalamique et, par conséquence, celle de LH, de FSH et de l'œstradiol (hypogonadisme hypogonadotrope), et perturbe l'ovulation et le développement du corps jaune.
- Galactorrhée, spontanée ou provoquée, faite de liquide lactescent et qu'elle survient à distance du post-partum mais elle n'est pas toujours synonyme d'hyperprolactinémie.
- Perturbations du cycle menstruel : aménorrhée, oligoménorrhée (< 4 cycles/an), des irrégularités menstruelles ou spanioménorrhée
- Baisse de la libido et dyspareunie liée à la sécheresse vaginale.
- Anovulation avec une courbe de température plate, une absence de sécrétion de progestérone et une infertilité.

4.3.1.2. Chez l'homme

- Souvent un syndrome tumoral ou un panhypopituitarisme qui révèle le diagnostic.
- Rarement, une galactorrhée ou une gynécomastie (la glande mammaire a besoin d'œstrogènes pour se développer).
- Troubles sexuels : baisse de la libido et troubles de l'érection souvent inavoués ou négligés par le patient.

4.3.1.3. Dans les deux sexes

À long terme, déminéralisation osseuse et ostéoporose à cause de l'hypogonadisme

4.3.2. Stratégie diagnostique devant une hyperprolactinémie

4.3.2.1. Vérifier la réalité de l'hyperprolactinémie

- Un contrôle de la prolactinémie dans un laboratoire d'hormonologie spécialisé est indispensable.
- Eliminer les fausses hyperprolactinémies, liées aux :
 - * Kits de dosage utilisés dans certains laboratoires non spécialisés.
 - * Macroprolactinémie (à ne pas confondre avec le macroprolactinome) : des agrégats de prolactine par des immunoglobulines perturbant le dosage, sans signification pathologique, à corriger par une chromatographie séparant la prolactine monomérique de la prolactine polymérique.

4.3.2.2. Diagnostic étiologique

4.3.2.2.1. Eliminer les causes générales et médicamenteuse

- Eliminer une grossesse (β hCG), une hypothyroïdie périphérique (TSH) et une insuffisance rénale chronique.
- Vérifier l'absence de prise médicamenteuse susceptible d'élever la prolactinémie : neuroleptiques (phénothiazines, halopéridol, sulpiride), antidépresseurs (tricycliques et IMAO), métoclopramide, dompéridone, Œstrogènes, morphiniques, vérapamil, méthyldopa.
- L'hyperprolactinémie secondaire est généralement < 150 ng/ml et n'atteint des valeurs très élevées (200 voire 350 ng/ml) qu'en cas de traitement par neuroleptiques et antiémétiques.

4.3.2.2.2. Rechercher une atteinte hypothalamo-hypophysaire

- Une IRM est indiquée pour identifier la lésion tumorale en cause.
- Il existe une concordance entre le taux de la prolactinémie et le volume du prolactinome
- Il peut s'agir :
 - D'un microadénome intrasellaire : la prolactinémie est alors modérément augmentée.

- Une volumineuse tumeur de la région hypophysaire, comprimant parfois le chiasma optique et imposant la réalisation d'un champ visuel et une chirurgie de décompression en urgence. Elle peut correspondre à :

- * Un macroadénome à prolactine (macroprolactinome)
- * Une tumeur non prolactinique (à point de départ hypophysaire ou hypothalamique), associée à une hyperprolactinémie de déconnexion hypothalamo-hypophysaire par compression de la tige pituitaire.

4.3.3. Prise en charge thérapeutique

- Médical (agonistes dopaminergiques) : macroprolactinomes +++
- Chirurgical : microprolactinomes +++
- Radiothérapie : si échec du traitement médico-chirurgical

4.4. Acromégalie

-C'est l'ensemble de signes clinique, biologiques et morphologiques résultant d'une hypersécrétion chronique de l'hormone de croissance

-Il faut évoquer le diagnostic devant :

- *Un syndrome dysmorphique acromégaloïde ou
- *Un incidentalome hypophysaire ou
- *L'association d'au moins deux comorbidités telles que l'hyperhydrose, le syndrome d'apnée de sommeil, le syndrome du canal carpien, l'hypertension artérielle, le diabète de type 2 ou des arthralgies diffuses chez le même patient.

4.4.1. Syndrome dysmorphique acquis

-Transformation lente et insidieuse sur plusieurs années (5 à 10 ans auparavant) objectivée par la comparaison avec des photographies antérieures, ce qui explique que l'entourage ou le médecin traitant n'aient rien remarqué.

4.4.1.1. Les extrémités

- Mains et pieds élargies,
- Doigts élargis, épaissis, boudinés
- Le patient a dû faire élargir sa bague ou son alliance (signe de la bague) et augmenter de pointure

A la radiographie :

- Aspect en houppe des phalangettes
- Hypertrophie des articulations et élargissement des interlignes articulaires
- Epaississement du coussinet talonnier > 30 mm (N : 12 à 20 mm)

4.4.1.2. Le visage et le crane

- Allongée avec saillies osseuses exagérées (bosses frontales, arcades sourcilières, pommettes).
- L'aspect global est "chevalin"
- Nez élargi et épaissi
- Lèvres, paupières et oreilles épaisses avec macroglossie
- Rides marquées
- Tendance au prognathisme et au diastème dentaire

A la radiographie :

- Epaississement de la voûte crânienne
- Elargissement des sinus frontaux et de la selle turcique (macro-adénome)
- Exagération des protubérances occipitale et des saillies des mastoïdes

4.4.1.3. Le reste du squelette

- Hypercyphose dorsale
- Sternum projeté en avant
- Aspect exceptionnel du polichinelle.

4.4.1.4. Peau

- Accumulation de mucopolysaccharides qui entraîne un œdème interstitiel, suivi d'une collagénisation du derme.
- Peau terne et grisâtre
- Hypertrophie du derme, de l'épiderme et des structures pilosébacées : hypersudation surtout nocturnes, malodorantes et l'hypertrichose.

4.4.2. Autres

- Céphalées que ce soit l'adénome est compressif ou pas
- Paresthésies des mains, voire un syndrome du canal carpien par infiltration du nerf médian
- Asthénie et syndrome dépressif
- Voix caverneuse liée à une hypertrophie du larynx
- Hypoacousie liée à infiltration de la trompe d'Eustache
- Organomégalie (hépatomégalie, splénomégalie, néphromégalie, Mégadolichocôlon, etc...)

4.4.3. Complications de l'acromégalie

4.4.3.1. Complications cardiovasculaires

- Hypertension artérielle
- Troubles du rythme cardiaque
- Valvulopathie
- Coronaropathie
- Au stade initial, une hypertrophie myocardique à l'échographie, avec un simple dysfonctionnement diastolique (trouble de la compliance) et un débit cardiaque basal augmenté (syndrome hyperkinétique).
- A un stade avancé, une insuffisance cardiaque congestive, responsable de signes fonctionnels survenant d'abord à l'effort puis permanents.
- Les complications cardiovasculaires sont la première cause de mortalité des acromégales

4.4.3.2. Arthropathie acromégale périphérique

- Touche les grosses articulations : genoux, épaules, mains, poignets et hanche.
- De rythme mécanique mais parfois inflammatoire.
- À la radiographie, les interlignes articulaires sont élargis, des ostéophytes exubérants, des ossifications des insertions tendineuses.
- Le rhumatisme acromégale touche surtout le rachis : lombalgies de type mécanique, à la radiographie, la classique spondylose d'Erdheim (coulées ostéophytiques antérieures et latérales des corps vertébraux, aspect biconcave des vertèbres et concavité exagérée du mur vertébral postérieur).

4.4.3.3. Métaboliques

- Diabète ou intolérance au glucose
- Hyperphosphatémie, hypercalciurie, calcémie et phosphaturie normales avec risque de lithiases urinaires

4.4.3.4. Syndrome d'apnées du sommeil

- Suspecté devant un ronflement nocturne, pauses respiratoires nocturnes et endormissement diurne, qu'il faut authentifier par une polysomnographie.
- Apnées obstructives ou mixtes.

4.4.3.5. Complications néoplasiques

- Goitres, souvent multinodulaires, voir un cancer thyroïdien
- Polypes du côlon fréquentes (intérêt de coloscopies régulières), voir un cancer du côlon.

4.4.4. Diagnostic biologique de l'acromégalie

- Dosage de dépistage : dosage d'IGF-1 interprétée en fonction de l'âge et du sexe.
- Le diagnostic de confirmation : absence de freinage de la GH (GH < 0.4 ng/ml ou < 1 ml/L) lors de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO); parfois une réponse paradoxale de la GH (stimulation).

4.4.5. Diagnostic étiologique

- Une IRM hypothalamo-hypophysaire permet de déterminer l'origine de l'hypersécrétion chronique non freinable de l'hormone de croissance qui peut être un microadénome ou un macroadénome.

4.4.6. Traitement

- Chirurgical en première intention: par voie trans sphénoïdale ou par voie transfrontale
- Médical : analogues de la somatostatine, agonistes dopaminergiques, antagonistes des récepteurs de la GH
- Radiothérapie
- Chimiothérapie

4.5. Hypercortisolisme : voir le cours

4.6. Adénomes thyroïdienne et gonadotrope : très rares

4.7. Adénomes silencieux

- Il s'agit d'un adénome (souvent un incidentalome) hypophysaire jugé non sécrétant devant l'absence de signes de sécrétion clinique ou biologique, opéré pour un autre motif (par exemple pour un syndrome tumoral hypophysaire) et c'est l'étude anatomopathologique et immunohistochimique qui détermine la nature de granules de sécrétion au sein de l'adénome.

5. INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE

5.1. Insuffisance antéhypophysaire : voir le cours

5.2. Diabète insipide centrale : voir le cours

6. CONCLUSION

- Un adénome hypophysaire avec expansion suprasellaire peut comprimer le chiasma optique et donner des troubles visuels qui représentent une urgence thérapeutique.
- L'IRM centrée sur la région hypothalamo-hypophysaire est l'examen de référence.
- L'hyperprolactinémie est souvent secondaire à un adénome à prolactine, mais elle peut être consécutive à la prise de médicaments ou de déconnexion par compression de la tige pituitaire.
- Le diagnostic d'acromégalie, suspecté cliniquement, repose sur la mise en évidence d'une augmentation de la concentration d'IGF-1 et l'absence de freinage de la GH.
- Le diagnostic d'une maladie de Cushing impose la confirmation d'un syndrome de Cushing et prouver son caractère ACTH dépendant ou indépendant.
- Une insuffisance antéhypophysaire doit être recherchée devant tout adénome hypophysaire avec substitution des axes vitales (thyro-corticotrope) le plus rapidement possible.
- La présence d'un diabète insipide évoque une autre étiologie que l'adénome hypophysaire.
- Un adénome hypophysaire peut faire partie d'un contexte génétique qui doit être cherché systématiquement surtout chez le sujet jeune.