

ADENOMES HYPOPHYSAIRES

Conçu et présenté par Pr Boudaoud. K
Faculté de Médecine UC3
2022-2023

Prérequis

1. Anato-mo-histologie de l'hypophyse
2. Origine de l'hypophyse (Facteurs de Transcription)
3. Exploration hormonale de l'hypophyse
4. Exploration radiologique de l'hypophyse
5. Diagnostic de l'insuffisance hypophysaire

Objectifs

1. Connaître les manifestations cliniques et radiologiques des différents types d'adénomes hypophysaires,
2. Reconnaître les symptômes endocriniens conduisant à explorer la région sellaïre,
3. Reconnaître les symptômes non endocriniens orientant vers la région hypophysaire
4. Faire le diagnostic différentiel entre ces adénomes et les autres tumeurs de la région sellaïre et supra-sellaïre,

PLAN

- I. Introduction
- II. Épidémiologie
- III. Origine de l'Hypophyse
Rôle des facteurs de transcription
- IV. Rappel histo et immunohistochimique
- V. *Physiopathologie*
- VI. *Mécanismes de la tumorigenèse mal connus*
- VII. *Circonstances de découverte*
- VIII. *Sémiologie clinique*
- IX. *Diagnostic positif*
- X. *Bilan de l'adénome*
- XI. *Diagnostic de confirmation*
- XII. *Classification des adénomes*
- XIII. *Adénomes hypophysaires : Aspects particuliers*
- XIV. *Adénomes hypophysaires : Diagnostic différentiel*
- XV. *Prise en charge thérapeutique*
- XVI. *Pour en savoir plus*

I. Introduction

- Tumeurs développées à partir des cellules antéhypophysaires (adénohypophysaires)
- Cellules tumorales conservent quelques propriétés des cellules normales : **Sécrétion +++**
- Par ordre de fréquence décroissante :

Lactotrope → Non fonctionnel → Somatotrope → Corticotrope → Gonadotrope ↔ Thyrotrope

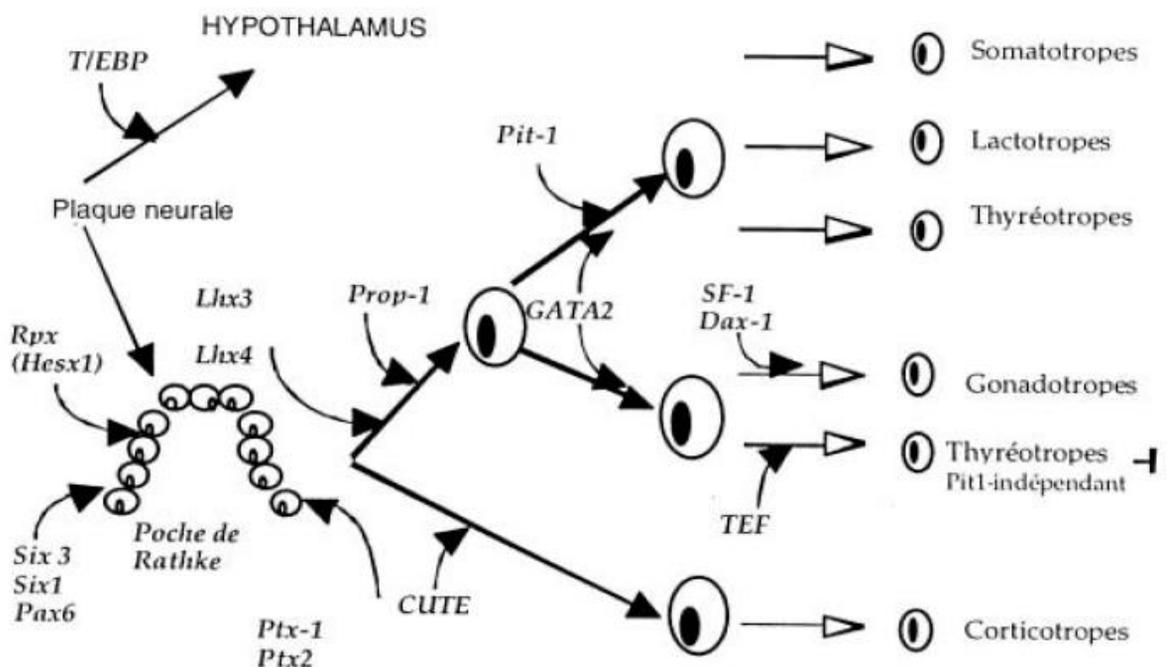
- Souvent sporadiques
- Familiaux 5-10% : NEM, Complexe de Carney, FIPA

II. Épidémiologie

- 10 % de la population
- Fréquentes 8-27 % des autopsies
- 10-20 % des tumeurs intracrâniennes de l'adulte et 10 % des tumeurs opérées
- 90 % des Tm hypophysaires
- Prévalence de 78 à 94/100 000 habitants et une incidence de 4/100 000 habitants avec une tendance à l'augmentation des découvertes fortuites « incidentalomes »
- Tm bénignes, parfois agressives (récidive de 10 à 35 % entre 4-20 ans)
- Rares/Enfants : 2,7 % des Tm supra-tentorielles

III. Origine de l'Hypophyse

Rôle des facteurs de transcription



IV. Rappel histo-immunohistochimique

- Polymorphisme cellulaires,
- Cellules antéhypophysaires en travées irrégulières, architecture lobulaire
- Cellules/GH + PRL : 60-70 %, GH : 50 %, PRL : 15-25 %, Cellules/ACTH : 15-20 %, Cellules/TSH : 5-10 %, Cellules/Gn : 10 %

Immunohistochimie

- Kératine : marqueur épithélial
- Chromogranine A ou B : marqueur des grains neuro-sécrétoires
- Type de sécrétion hormonale : PRL, GH, ACTH, ss-unité α , β TSH, β LH, β FSH
- PS100 : cellules folliculo-stellaires

V. Physiopathologie

- Tumeur monoclonales bénigne: bien différenciée, développée à partir des cellules hypophysaires, de manière monoclonale
- Microadénome = $\Phi < 10$ mm, 75 % sécrétant
- Macroadénome = $\Phi \geq 10$ mm
- Phénotype clinique dépend de la lignée cellulaire touchée
- Adénomes fonctionnels (sécrétants): clinique riche révélatrice
- Adénomes non fonctionnels: clinique dépendant du volume tumoral

VI. Mécanismes de la tumorigenèse mal connus

Il existe 3 types d'anomalies génétiques

1. Mutations germinales : AIP, MEN1, CDKN1B, PRKAR1A, SDHD
2. Variabilité du nombre de copies
3. Mutations somatiques
 - a. Mutation activatrice : GNAS, PIK3CA
 - b. Mutation inactivatrice : MEN1
 - c. Modification du degré de méthylation du promoteur
 - d. Modification du niveau d'expression
 - e. Modification d'épissage : FGFR4

VII. Circonstances de découverte

- Syndrome tumoral intracrânien
- Insuffisance antéhypophysaire
- Signes d'hypersécrétion
- Incidentalome 10-40% sur IRM
- Apopléxie
- Dépistage/cas familiaux, NEM

VIII. Sémiologie clinique

L'expression clinique de l'adénome est variable

- 1, Symptômes évoquant une hypersécrétion hormonale par les cellules adénomateuses
- 2, Insuffisance antéhypophysaire (IAH) par lésions-compression des cellules hypophysaires, et/ou de la tige pituitaire.

Une hyperprolactinémie non adénomateuse peut être présente, dite par déconnexion

Un Diabète insipide par phénomène de masse sur la posthypophyse peut s'associer

3, Syndrome tumoral locorégional lié à l'expansion supra, latéro et infrasellaire de la tumeur

- Baisse/de l'acuité visuelle voire cécité uni ou bilatérale, le fond retrouve une pâleur papillaire ou atrophie optique
- Paralyse oculomotrice, exophtalmie, paresthésie ou algie faciale, épilepsie
- Rhinorrhée par fuite du LCR avec risque de méningite
- Champ visuel altéré, l'Hémianopsie bitemporale est la plus fréquente
- Hypertension intracrânienne par Hydrocéphalie par Compression du 3ème ventriculaire

IX. Diagnostic positif

Le diagnostic est radiologique par l'IRM avec ou sans TDM. l'IRM est plus sensible et plus précise, elle présente plusieurs avantages :

- Intérêt dans le diagnostic
- Pronostic, degré d'envahissement
- Surveillance, récurrence, reliquat, complications

X. Bilan de l'adénome

1?Évaluation fonctionnelle : Dosage hormonaux de base \pm Tests dynamiques (Cortisol/ACTH, F-T4/TSH, Prolactine, IGF-1, Testostérone (homme) ou Œstradiol (femme)/FSH-LH

2. Évaluation neuro-ophtalmologique

- Acuité visuelle
- Champs visuel
- Fond d'œil
- OCT (Tomographie par cohérence optique) \pm Test de Lancaster

XI. Diagnostic de confirmation

Le diagnostic est histologique et surtout immunohistochimique en précisant :

la taille, la présence d'atypie cellulaire, l'activité mitotique, l'indice de prolifération (Ki67), le p53 et la densité microvasculaire

XII. Classification des adénomes

1. Classification neuroradiologique de Wilson en 5 grades et 5 stades

2. Classification radiologique de Hardy en 4 stades

3. Classification basée sur la taille et l'extension

a. Taille : Microadénome < 1 cm, Picoadénome < 3 mm, Macroadénome ≥ 1 cm

b. Extension : Adénomes «en clots» Bien limités, d'évolution lente, bon pronostic. Adénomes «invasifs» avec envahissement des tissus autour de la tumeur d'évolution rapide,

c. Classification de Knops en 4 grades : évalue l'extension au sinus caverneux,

4. Classification fonctionnelle :

a. Adénomes fonctionnels, sécrétant une ou plusieurs hormones (80 %).

Adénome corticotrope : Hypercorticisme par maladie de Cushing

Adénome somatotrope : Sécrétant la GH responsable de gigantisme chez l'enfant et d'acromégalie chez l'adulte (voir cours sur http://univ.ency-education.com/5an_lessons-endocrino.html)

Adénome lactotrope : responsable du syndrome aménorrhée-galactorrhée chez la femme et de dysfonction érectile chez l'homme

Adénome thyrotrope : Hyperthyroïdie avec goitre

Adénome gonadotrope : rarement symptomatique sur le plan endocrinien (puberté précoce, syndrome des ovaires polykystiques)

b. Adénomes non fonctionnels : non sécrétant vrai + sécrétant silencieux (rôle de l'immunohistochimie)

5. Classification en fonction de l'invasion et la prolifération : elle a un grand intérêt pronostic, en 3 grades (1a, 1b, 2a, 2b, 3), les critères d'invasions sont radiologiques (IRM) et les critères de prolifération immunohistochimiques (Ki67, mitoses, p53)

6. Classification de l'OMS des adénomes hypophysaires 2017 (voir ci-dessous)

Adenoma type	Morphological variants	Pituitary hormones and other immunomarkers	Transcription factors and other co-factors
Somatotroph adenomas	Densely granulated adenoma ^a	GH ± PRL ± α-subunit	PIT-1
	Sparsely granulated adenoma	GH ± PRL, [CK]	PIT-1
	Mammomatotroph adenoma	GH + PRL (in same cells) ± α-subunit	PIT-1, ERα
	Mixed somatotroph–lactotroph adenoma	GH + PRL (in different cells) ± α-subunit	PIT-1, ERα
Lactotroph adenomas	Sparsely granulated adenoma ^a	PRL	PIT-1, ERα
	Densely granulated adenoma	PRL	PIT-1, ERα
	Acidophilic stem cell adenoma	PRL, GH (focal and variable)	PIT-1, ERα
Thyrotroph Adenoma		β-TSH, α-subunit	PIT-1
Corticotroph adenomas	Densely granulated adenoma ^a	ACTH, [CK]	T-PIT ^b
	Sparsely granulated adenoma	ACTH, [CK]	T-PIT ^b
	Crooke's cell adenoma	ACTH, [CK]	T-PIT ^b
Gonadotroph adenoma		β-FSH, β-LH, α-subunit (various combinations)	SF-1, GATA2, ERα
Null cell adenoma		None	None
Plurihormonal adenomas	Plurihormonal PIT-1 positive adenoma (previously called silent subtype 3 adenoma)	GH, PRL, β-TSH ± α-subunit	PIT-1
	Adenomas with unusual immunohistochemical combinations	Various combinations: ACTH/GH, ACTH/PRL	N/A

XIII. Adénomes hypophysaires : Aspects particuliers

1. Adénomes agressifs : invasifs, d'évolution rapide et récidivants faisant suspecter un carcinome
2. Transformation hémorragique
3. Kystisation posant un problème de diagnostic différentiel avec les kystes
4. Apoplexie : Nécrose hémorragique (macroadénomes +++), souvent diagnostiquée dans un contexte d'urgence (céphalée brutale, troubles visuels, IAH,,)
5. Adénomes associés à des syndromes et complexes :
 - a. NEM type 1 ou syndrome de Wermer par mutation du gène MEN1, associant adénomes parathyroïde + pancréas + hypophyse ± autres
 - b. Complexe de Carney par mutations inactivatrice du gène PRKARIA, associant Lentigines & nævi bleus + Cushing/dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales + Acromégalie + Tm/thyroïde + Tm/testicules + myxomes
6. Adénome isolé familial (FIPA) par mutation du gène AIP (Aryl Hydrocarbon Interacting Protein)
7. Incidentalomes hypophysaires : souvent microadénome, asymptomatique et non fonctionnel

XIV. Adénomes hypophysaires : Diagnostic différentiel

Tumeurs non adénomateuses de l'hypophyse comme le kyste de la poche de Rathke, kyste dermoïde, tuberculome, selle turcique vide,,etc

Tumeurs de la région sellaïre comme le craniopharyngiome, gliome, méningiome, astrocytome,,etc

XV. Prise en charge thérapeutique

La chirurgie reste le traitement de 1^{ère} intention des adénomes fonctionnels, sécrétant, en dehors des prolactinomes qui répondent souvent au traitement médical par les agonistes dopaminergiques, la radiothérapie est réservée en 2^{ème} intention en compléments à la chirurgie ou en cas d'inopérabilité de l'adénome.

L'indication de la chirurgie des adénomes non fonctionnels dépend du volume, de la proximité des voies optiques et du caractère compressif ou non,. Si aucune indication, une surveillance clinique et radiologique peut être préconisée.

Prise en charge thérapeutiques des adénomes hypophysaires			
Chirurgie	Médicaments	Radiothérapie	Chimiothérapie*
Transphénoïdale microscopique Transphénoïdale endoscopique +++ Transcrânienne	Agonistes dopaminergique (AD) : Cabergoline Bromocriptine Analogues de la somatostatine (ASS) : Somatuline Autres	Radiothérapie Externe fractionnée Tm < 3 cm, à > 3 mm du chiasma Radiochirurgie stéréotaxique Tm < 1,5 cm, à 3-5 mm du chiasma Radiotraceurs des ASS	Chimiothérapie cytotoxique : Témozolomide 5 mg (Témodal +++) Belustine 40 mg (Lomustine) Autres : Anti-angiogénique anti-VEGF (Bévacizumab) Anti-mTOR

*Indication : Adénomes invasifs et agressifs,

XVI. Pour en savoir plus

1. M. Beatriz S. Lopes. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. DOI 10.1007/s00401-017-1769-8
2. Alexandre Vasiljevic et al. Classification et marqueurs théranostiques des tumeurs hypophysaires MCED n°86 – Janvier 2017.
3. Philippe Chanson. Pathologies hypophysaires : quels tests utiliser ? Janvier-Février 2016 VOL 80 MCED www.mced.fr