

Adénomes hypophysaires

I. Introduction – Définition :

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes développées aux dépens de l'hypophyse.

- | | | |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> – Mode de révélation différent – Présentation clinique et radiologique différentes – Prise en charge différente – Pronostic différent | } | <p>Selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> * Taille * Type * Invasion |
|--|---|--|

II. Epidémiologie :

- 15% des tumeurs intracrâniennes
- La pathologie tumorale hypophysaire la plus fréquente (85%)
- Les adénomes occultes : séries autopsiques les retrouvent chez 11 à 23% de la population générale.
- Les adénomes ayant une expression clinique : plus rares, prévalence estimée à 0.02%.
- L'incidentalome hypophysaire : 15% de la population

III. Classifications :

Plusieurs classifications :

■ Selon la taille :

- Microadénome < 10 mm
- Macroadénome > 10 mm

■ Selon le type de la sécrétion (par ordre de fréquence) :

- ✓ Adénomes lactotropes (PRL) : 40%
- ✓ Adénomes gonadotropes (adénomes cliniquement non fonctionnels) : 30%
- ✓ Adénomes somatotropes (GH) : 20%
- ✓ Adénomes corticotropes (ACTH) : 10%
- ✓ Adénomes thyrotropes (TSH) : rares

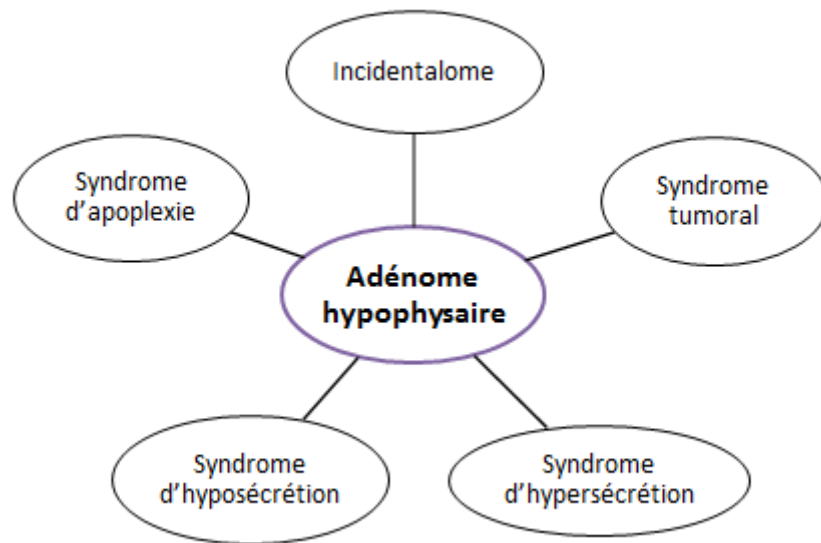
■ Classification anapath tétrachromique de Herlant :

- Chromophile (non fonctionnels)
- Acidophiles (à ACTH)
- Basophile (à GH)
- Mixte

■ Classification de Hardy :

À l'IRM, selon l'invasion et l'extension pour mieux orienter le chirurgien

IV. Présentation clinique :



A. L'incidentalome hypophysaire :

- Sur un scanner ou une IRM demandés pour une autre raison
- Signes directes : adénome visible
- Signes indirectes :
 - ✓ Bombement du diaphragme sellaie (côté de la lésion)
 - ✓ Déviation de la tige pituitaire (côté opposé à la lésion)
 - ✓ Erosion du plancher sellaie (côté de la lésion).

B. Le syndrome tumoral hypophysaire :

- Troubles visuels (CV)
- Céphalées
- Syndrome caverneux (paralysie des oculomoteurs et AVC)

C. Le syndrome d'insuffisance hypophysaire :

- Une ou plusieurs hormones
- Anté hypophysaire, rarement post hypophysaire
- Déficit complet ou partiel
- Panhypopituitarisme (insuffisance anté et post hypophysaire).
- La triade amaigrissement, pâleur, dépilation

D. Le syndrome d'apoplexie hypophysaire :

Lié à un adénome en voie de nécrose ou d'hémorragie.

Le tableau d'apoplexie hypophysaire à début brutal :

- ✓ Céphalées violentes,
- ✓ Troubles visuels
- ✓ Syndrome méningé,
- ✓ Parfois paralysie oculomotrice
- ✓ Syndrome confusionnel, voire coma

E. Le syndrome d'hypersécrétion :

- 70% des adénomes hypophysaires sont des adénomes sécrétant
- Le mode de présentation le plus fréquent
- Plus fréquent chez l'adulte jeune et diminue avec l'âge
- La présentation clinique dépend du type de la sécrétion

V. L'adénome lactotrope (à PRL) :**1. Généralités :**

- La sécrétion de PRL est principalement sous la dépendance inhibitrice de la dopamine et du PRL inhibitory factor (PIF).
- Les normes : Homme < 25ng/ml ; Femme < 30ng/ml
- Il existe une corrélation positive entre la concentration sérique de PRL et l'étiologie (les microadénomes hypophysaires sécrètent de faibles quantités, les macroadénomes donnent des taux plus élevés)

2. Les étiologies de l'hyperprolactinémie :

- Fausses hyperprolactinémies (problèmes du dosage)
- Physiologiques (grossesse, allaitement)
- Médicamenteuses (neuroleptique, anti H, œstrogènes, opiacés, IMOA...)
- Pathologie non hypophysaire: hypothyroïdies et irritation de la paroi thoracique (trauma, zona...)
- Pathologie hypophysaire :
 - Rupture de la tige pituitaire
 - Adénome à prolactine
 - Selle turcique vide
 - Adénome mixte (PRL –GH)
- Le test à la TRH (abandonné) en faveur d'un adénome à prolactine en cas de PRL élevée et non stimuable

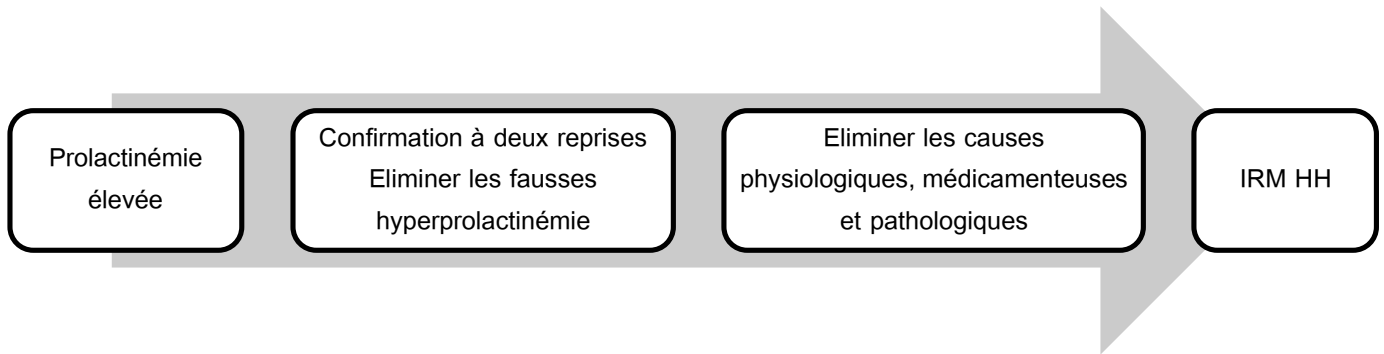
3. Signes cliniques :

Femme	Homme
<ul style="list-style-type: none"> ♦ La galactorrhée : spontanée ou provoquée (dans 80 % des cas), toute galactorrhée impose un dosage de prolactine ♦ Perturbations du cycle menstruel : L'aménorrhée/ oligoménorrhée (moins de 4 cycles par an) est le signe le plus fréquent : plus de 90 %, parfois des irrégularités menstruelles ou spanioménorrhée ♦ Infertilité par inhibition de la GnRH ♦ Baisse de la libido et parfois une dyspareunie 	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Dgc plus tardif que chez la femme à cause de la symptomatologie atypique ♦ Galactorrhée ou une gynécomastie (rare). ♦ Plus fréquemment, elle est à l'origine de troubles sexuels : baisse de la libido, voire troubles de l'érection (souvent négligés jusqu'à des tumeurs volumineuse) ♦ C'est plus souvent un syndrome tumoral ou un panhypopituitarisme qui amènent à suspecter le diagnostic.

Dans les deux sexes

À long terme, déminéralisation osseuse et ostéoporose.

4. Stratégie diagnostique :



5. Prise en charge :

➔ Traitement de 1^{ère} intention :

Agonistes dopaminergiques : parlodel 2.5mg, Carbergoline 0.5mg

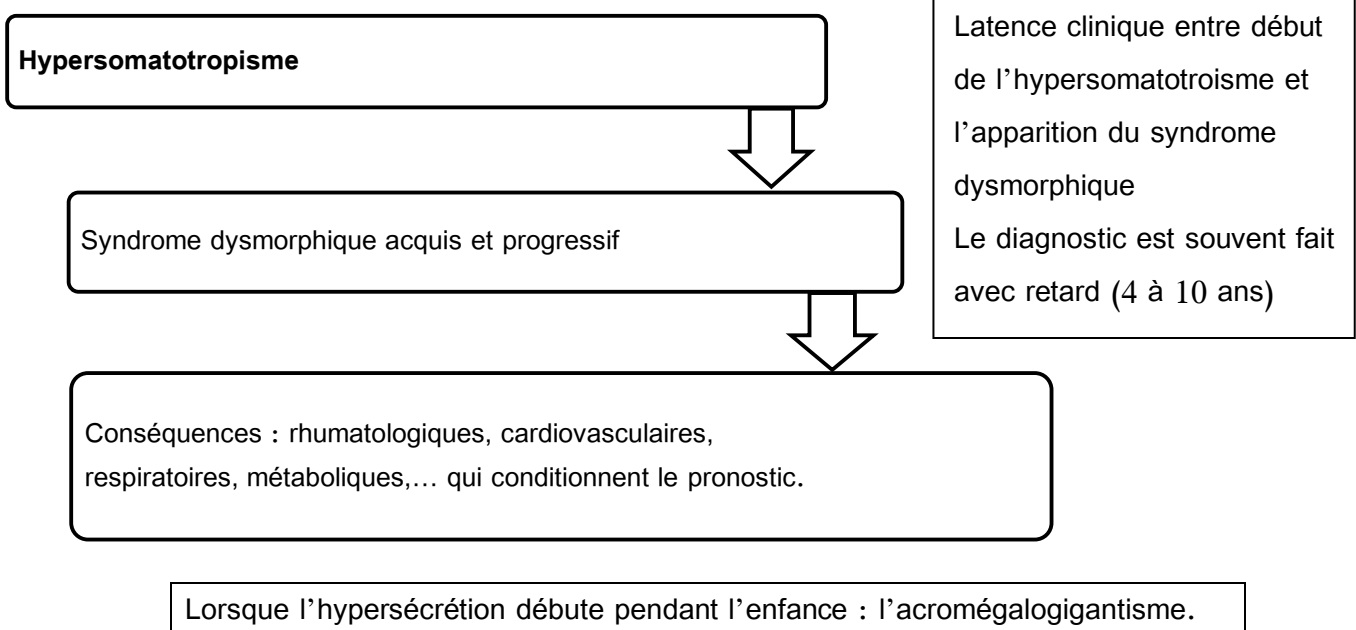
➔ Traitement de 2^{ème} intention :

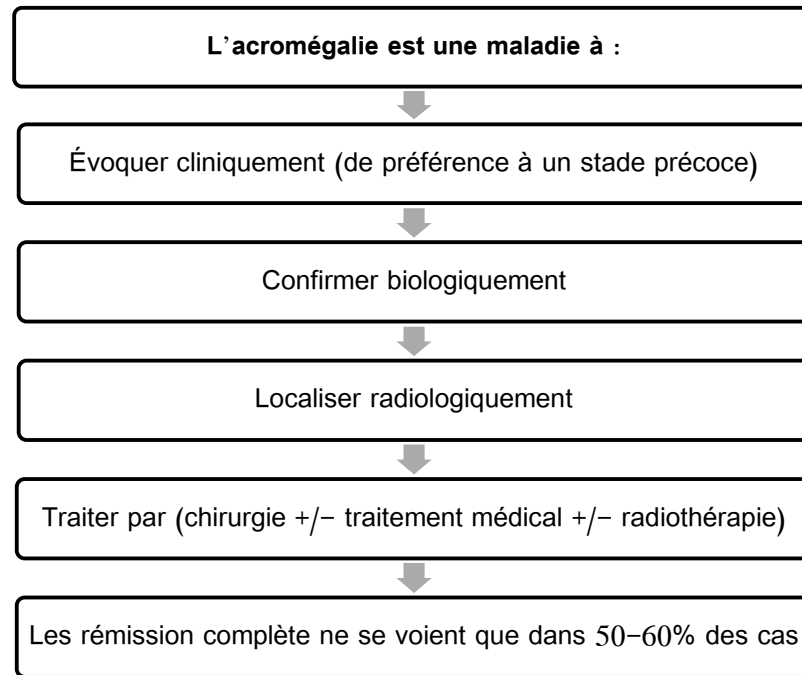
Chirurgie – radiothérapie (si contre-indications ou résistance au traitement médical)

VI. Adénome somatotrope :

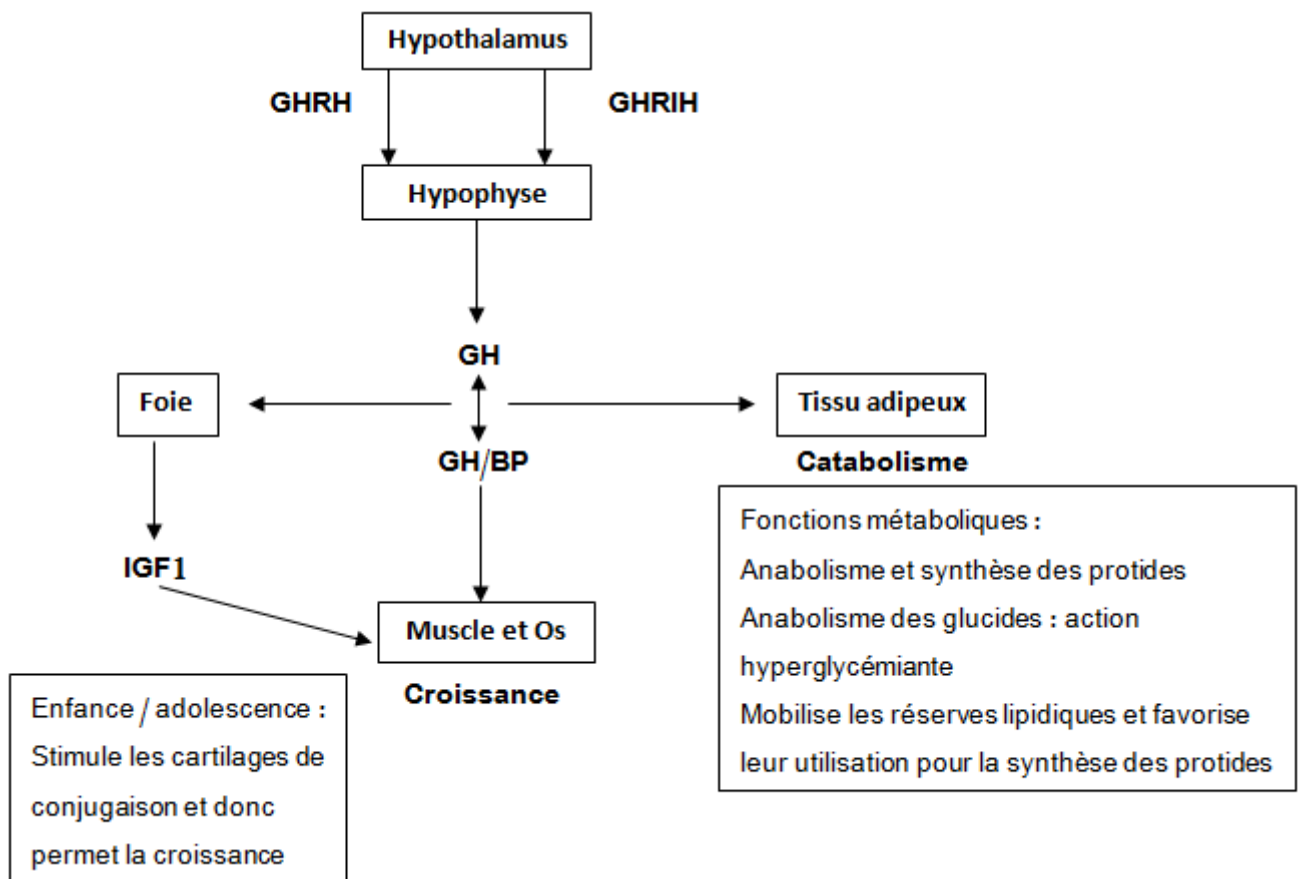
1. Généralités :

- L'acromégalie (« hypertrophie singulière des os et des extrémités », maladie de Pierre Marie) est une affection due à une hypersécrétion de la GH (hypersomatotropisme).
- L'acromégalie est rare : prévalence : 80 – 130 cas /million d'habitants
- Incidence de 3 à 4 cas / million/ an
- Sexe ratio : 1
- La mortalité liée à l'acromégalie non contrôlée est multipliée par 2 à 3 du fait des complications cardiovasculaires





2. Pathogénie de l'hypersomatotropisme :



3. Étiologies d'hypersécrétion de la GH :

- > 95% : Adénome à GH isolé (50%) ou mixte (GH/PRL, GH/TSH)
- <5% : Carcinome
- <1% : Acromégalie extrahypophysaire

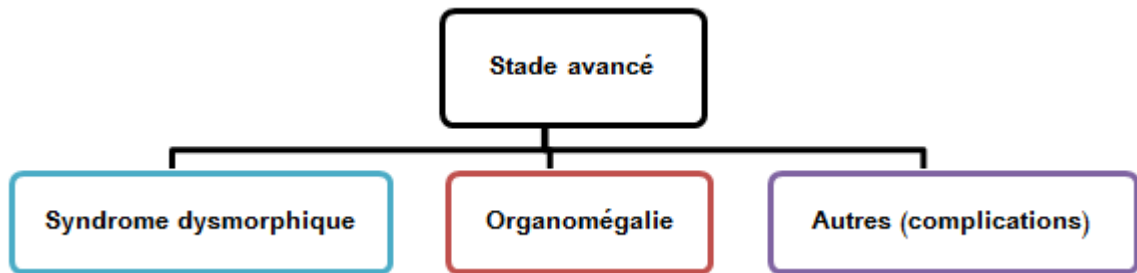
4. Tableau clinique :

Les signes fonctionnels :

- ✓ Sueurs, surtout nocturnes, malodorantes
- ✓ Céphalées (que l'adénome hypophysaire soit volumineux ou non)
- ✓ Paresthésies des mains, voire authentique syndrome du canal carpien
- ✓ Douleurs articulaires
- ✓ HTA parfois mal contrôlée

Evoquer le diagnostic

Le tableau clinique typique à un stade avancé :



a. Syndrome dysmorphique :

Il est acquis

Intéressant le visage, les extrémités et le rachis

Du à l'épaississement osseux et à une hypertrophie des parties molles.

Le début est insidieux s'étalant sur plusieurs années (**recours aux photos antérieures**).

▶ La face :

- Allongée avec saillies osseuses exagérées (bosses frontales, arcades sourcilières, pommettes).
- Les paupières, le nez et les oreilles sont épaissies.
- Les lèvres sont charnues avec une macroglossie.
- Prognathisme avec troubles de l'articulé dentaire.
- La peau est grisâtre. L'aspect global est "chevalin"
- Voix rauque.
- A la radiographie, on a une voûte épaissie avec une hypertrophie des sinus frontaux.

▶ Le crâne : Saillies exagérées des mastoïdes et des protubérances occipitales.

▶ Les mains :

- Elles sont épaissies, les doigts sont boudinés (signe de l'alliance).
- A la radiologie, on trouve des interlignes articulaires épaissies par hypertrophie du cartilage (l'aspect en houppe des phalangettes).

▶ Les pieds :

- Ils sont épaissis et carrés, le coussinet plantaire épais avec ↑ de la pointure.
- La radiographie confirme l'augmentation de l'épaisseur du coussinet talonnier passant à 30mm (12 à 20 mm chez le sujet normal).

▶ **Le tronc :**

- Le rachis est déformé avec cyphose dorsale et hyperlordose lombaire.
- Le thorax est déformé par une saillie de la partie inférieure du sternum et par allongement des côtes du à la croissance des articulations chondrocostales.
- La radiographie : ostéophytose pouvant former une coulée osseuse sur la face antérieure des vertèbres formant la spondylose d'Erdheim + corps vertébraux élargis et aplatis (platispondylie)

▶ **La peau :**

Hypertrophie du derme et de l'épiderme ainsi que des structures pilosébacées d'où l'hypersudation et l'hypertrichose.

b. Organomégalie :

- **Cardiomégalie** avec hypertrophie du ventricule gauche principalement septale
- **Hépatomégalie, splénomégalie** et augmentation de la taille **rénale** avec une hyperfiltration glomérulaire (des lithiases calciques sont possibles).
- **Mégadolichocolon** (les polypes sont susceptibles de dégénérer d'où l'intérêt d'une surveillance colonoscopique régulière).
- **Hypertrophie des glandes salivaires.**
- **Exophtalmie** par hypertrophie de la graisse périorbitaire
- **Infiltration des trompes d'EUSTACHE** avec risque de surdité
- **Hypertrophies des glandes endocrines** : la thyroïde (avec possibilité de goitre multinodulaire), surrénales et organes génitaux externes.

c. Autres :

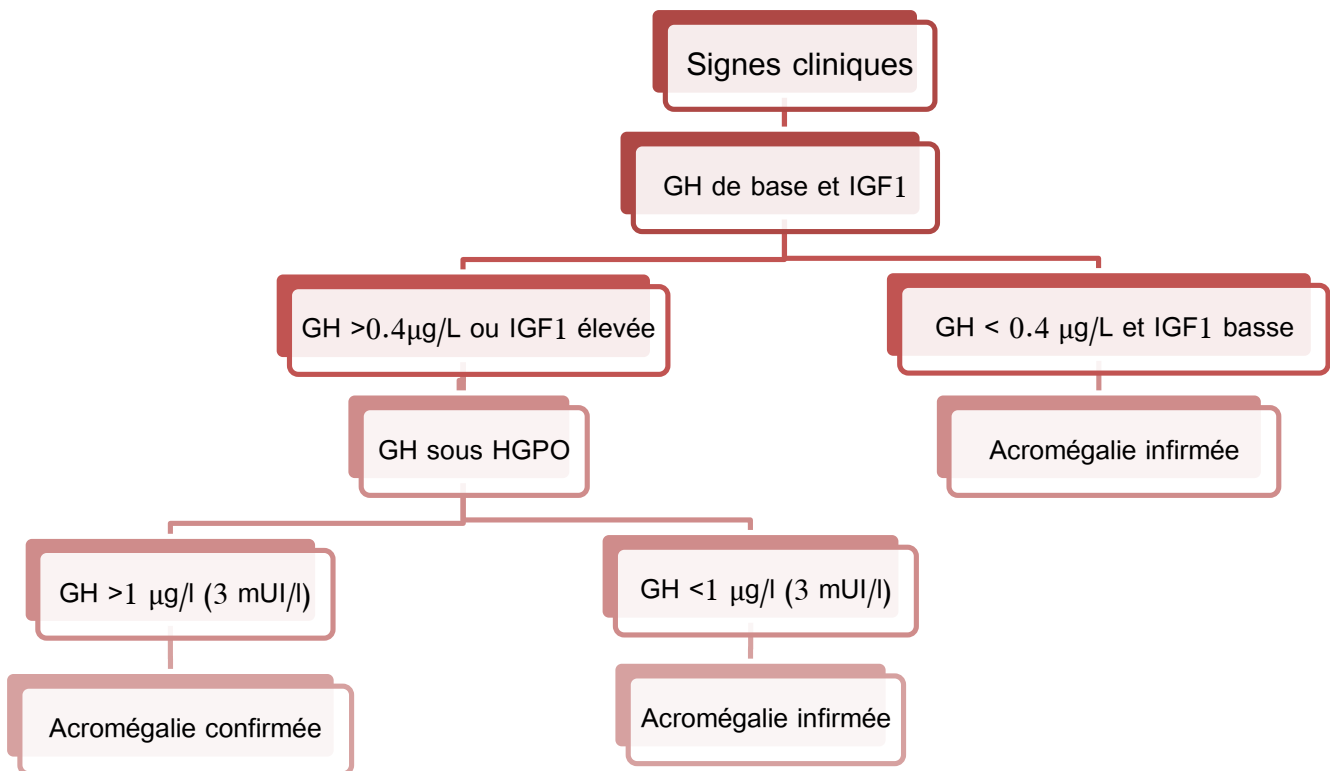
- **Manifestations cardiovasculaires** (première cause de morbidité)
 - ✓ **Hypertension artérielle** : Présente chez 20 à 50% des patients
 - ✓ **Cardiomyopathie spécifique** : Il existe 2 stades évolutifs de cette cardiomyopathie : Cardiomyopathie hypertrophique hyperkinétique et la Cardiomyopathie congestive.
 - ✓ **Anomalies valvulaires** : Une prévalence élevée d'anomalies valvulaires
- Syndrome tumoral intracrânien en rapport avec l'adénome hypophysaire
- Asthénie intense avec fatigabilité et faiblesse des muscles proximaux (myopathie acromégalique).
- Apathie voire tendance dépressive
- Somnolence diurne faisant suspecter un syndrome d'apnée du sommeil (SAS) : ce syndrome touche 60-80 % des acromégales
- Signes de neuropathies périphériques : syndrome du canal carpien (œdème du nerf médian)
- Douleurs rachidiennes et articulaires

- Troubles génitaux : peuvent exister même en l'absence d'atteinte de la fonction gonadotrope :
 - ✓ Chez l'homme : dysfonction érectile avec baisse de la libido, gynécomastie.
 - ✓ Chez la femme : frigidité et troubles des règles voire aménorrhées.
- La galactorrhée peut survenir chez les hommes et les femmes en rapport avec l'action lactotrope de la GH, une déconnexion hypothalamohypophysaire ou la présence d'un adénome hypophysaire mixte sécrétant la GH et la prolactine.

5. Formes cliniques :

- ♦ **Formes avec dysmorphie discrète :** Sont les formes débutantes ou bien lors de la nécrose de l'adénome hypophysaire.
- ♦ **Acromégalogigantisme :** Lorsque l'hypersécrétion de GH apparaît avant la soudure des cartilages de conjugaisons, le gigantisme est plus important si l'adénome hypophysaire entraîne un hypogonadisme empêchant la soudure des cartilages.
- ♦ **Formes compliquées.**
- ♦ **Formes associées :** L'acromégalie peut être associée à certains syndromes génétiques
Syndromes génétiques associé à une acromégalie :
 - Le syndrome de McCune–Albright (mutation somatique activatrice de la sous unité alpha de la protéine Gs) :
 - ✓ Dysplasie fibreuse osseuse multiple,
 - ✓ Puberté précoce
 - ✓ Taches café–au–lait.
 - Une néoplasie endocrinienne multiple de type1 (NEM1) liée à une mutation du gène MEN1 qui code la ménine.
 - ✓ Hyperparathyroïdie
 - ✓ Tumeur endocrine digestive
 - ✓ Adénome hypophysaire
 - Complexe de Carney (mutation germinale de la sous–unité régulatrice 1–a de la protéine kinase A (PRKAR1A)).
 - ✓ Acromégalie
 - ✓ Hyperplasie micronodulaire pigmentée bilatérale des surrénales (à l'origine d'un hypercorticisme ACTH–indépendant)
 - ✓ Myxomes cutanés ou cardiaques
 - Acromégalies familiales : liées à des mutations germinales du gène AIP (aryl hydrocarbon receptor interacting protein).

6. Diagnostic :



Après la confirmation dgc, l'examen de localisation est l'IRM HH

Attention, variation de l'IGF1 :

Situations physiologiques et pathologiques	Sens de variation de l'IGF-1
Grossesse	Augmente
Puberté	Augmente
Insuffisance hépatique	Diminue
Jeûne et dénutrition	Diminue
Maladies intercurrentes sévères	Diminue
Insuffisance rénale	Diminue
Hypothyroïdie	Diminue
Diabète déséquilibré	Diminue
Traitement par les œstrogènes per os	Diminue

7. Retentissement :

A. Endocrânien : Syndrome tumoral hypophysaire

Examen ophtalmologique, CV, IRM hypophysaire

- La compression des voies optiques ou du chiasma : altérations du champ visuel (quadrantopsie ou hémianopsie bitemporale, baisse de l'acuité visuelle)
- Céphalées (classiquement bitemporales, retro-orbitaires ou en arrière de l'épine nasale)
- Sd HIC surtout si nécrose hémorragique hypophysaire.

B. Endocrinien :

- Recherche d'un déficit hypophysaire : cortisolémie plasmatique, et éventuel test de stimulation, T4L, T3L et TSH, Testostérone ou E2, FSH, LH
- Dosages de prolactine, sous-unité alpha libre des gonadotrophines.
- Hyperprolactinémie (mécanismes)

C. Métabolique :

- Recherche d'un diabète ou d'une intolérance au glucose : glycémie à jeun, HGPO et HbA1C
- Dyslipidémie : évaluation d'une anomalie lipidique (EAL).
- Bilan phosphocalcique sanguin et urinaire : L'hypercalciurie retrouvée est liée à la stimulation par la GH de la 1 α hydroxylase rénale à l'origine de l'augmentation du taux de la 1,25 hydroxycholécalférol d'où la diminution de la réabsorption tubulaire de calcium. La PTH est recommandée en cas de présence d'une hypercalcémie.
- NFS : anémie par hémodilution (augmentation de la filtration glomérulaire)

D. Viscéral :

- **Cardiovasculaire** : HTA ; ECG ; échographie cardiaque, en demandant une mesure précise de la fonction diastolique (rapport E/A), de la FEVG, des épaisseurs du septum interventriculaire et de la paroi postérieure et une évaluation de l'état des valves ;
- **Respiratoire** : dépistage systématique d'un syndrome d'apnées du sommeil (SAS). La polysomnographie est l'examen de référence.
- **Digestif** : Colonoscopie préconisée lors du diagnostic dès l'âge de 20 à 30 ans, vu la possibilité de l'existence de polypes même avant 40 ans (20% des cas).
- **Thyroïdien** : TSH, T3L, T4L, à la recherche d'une hyperthyroïdie associée, échographie cervicale en cas de goitre.
- **Abdominal** : échographie abdominale et rénale : recherche de lithiases vésiculaires en cas de traitement par analogues de la somatostatine ou de calculs rénaux
- **Osseux** : radiographies osseuses orientées en cas de problème rhumatologiques, DMO pour mesurer la densité minérale osseuse en cas d'hypogonadisme

8. Prise en charge thérapeutique :**BUT DU TRAITEMENT :**

L'objectif idéal du traitement, permettant de parler de « guérison », définie par :

- Une concentration de GH moyenne < 2,5 μ g/l (7,5 mUI/l)
- Un nadir de la concentration de GH sous HGPO < 0,4 μ g/l (nouveaux dosages ultrasensibles)
- Une concentration d'IGF-1 normale pour l'âge et le sexe.

MOYENS :**► Traitement médical :**

- **Agonistes dopaminergiques (DA) :** La bromocriptine diminue modestement la concentration de GH mais ne normalise pas l'IGF-I
- **Analogues de somatostatine :** freinent la sécrétion de GH en se liant aux récepteurs de la somatostatine via les sst 2 et 5 (effets antisécrétoires et antitumoraux).
Plusieurs formes de SA sont disponibles :
 - L'octréotide (Sandostatine®) : Il existe sous forme injectable retard par voie IM tous les 28 jours.
 - Le lanréotide, à libération prolongée : sous forme injectable retard tous les 28 jours par voie SC profonde (Somatuline Autogel®).
Les effets secondaires sont principalement digestifs (transitoires), lithiase vésiculaire (10 à 20 %).
Leur coût est élevé
 - Le pasiréotide : nouvel SA qui se lie avec une haute affinité aux sst 1, 2, 3 et 5.
Semble plus efficace, les anomalies du métabolisme du glucose sont plus fréquentes.
- **Antagoniste de l'hormone de croissance :**
 - L'antagoniste de GH, pegvisomant (Somavert®) liaison aux récepteurs de la et bloque la transduction du signal GH et la production d'IGF-I.
 - Les concentrations de GH s'élèvent et ne peuvent donc être utilisées pour évaluer l'efficacité du traitement.
 - L'adaptation du traitement se fait par l'IGF-1.

► Traitement chirurgical :

- L'exérèse se fait par voie trans-sphénoïdale. La voie d'abord nasale plutôt que sus-labiale est préférée.
- Les techniques endoscopiques semblent permettre d'obtenir les mêmes résultats avec, probablement, moins d'effets secondaires.
- Complications :
 - ✓ Diabète insipide,
 - ✓ Rhinorrhée par fuite de LCR,
 - ✓ Insuffisance anté-hypophysaire

► Radiothérapie : irradiation de 45 Gy.

- Des effets secondaires graves ont été rapportés avec la radiothérapie «conventionnelle» fractionnée :
 - Accidents vasculaires cérébraux (AVC),
 - Apparition de secondes tumeurs (méningiomes, tumeurs cérébrales),
 - Insuffisance antéhypophysaire

- Les alternatives à la radiothérapie fractionnée conventionnelle sont la radiothérapie stéréotaxique fractionnée, l'accélérateur linéaire de particules (LINAC), la radiochirurgie (gamma-knife) (la dose est administrée en une seule séance).

INDICATION : Acromégalie

- ◆ Chirurgical (par voie transphénoïdale) de 1^{ère} intention +++
- ◆ Si échec : Traitement médical par analogues de la somatostatine
- ◆ Et /ou Radiothérapie externe (efficacité retardée)

VII. Adénome thyroïdote :

- ◆ Les cellules à TSH représentent environ 5% des cellules hypophysaires, expliquant en partie la faible prévalence des adénomes à TSH.
- ◆ Clinique varie en fonction de l'activité biologique de la TSH produite et d'éventuelles sécrétions associées (PRL, GH).
- ◆ Souvent des macroadénomes
- ◆ Le diagnostic évoqué devant une TSH détectable avec T4, T3 élevées d'hormones
- ◆ Le test à la TRH montre une absence de stimulation de la TSH
- ◆ Le diagnostic différentiel convient d'exclure une résistance aux hormones thyroïdiennes
- ◆ PEC : chirurgie après préparation médicale

VIII. Diagnostics différentiels :

- ✚ **Craniopharyngiome intra-sellaire** : Il apparaît souvent sous la forme d'une masse hétérogène à composantes multiples : tissulaire, kystique, hémorragique. Les calcifications ne sont pas vues en IRM mais sont bien visibles au scanner (clichés sans injection en fenêtre osseuse).
- ✚ **Méningiome intra-sellaire** : Une condensation anormale de l'os en regard de la lésion est bien visible au scanner. L'aspect spiculé de la dure-mère accolée à la lésion est caractéristique.
- ✚ **Autres tumeurs ou infiltrations** : Métastases, sarcoïdose, histiocytose, tuberculose, hypophysite auto-immune,...

Conclusions :

- Δ Les adénomes hypophysaires : groupe hétérogène de maladies
- Δ Les adénomes lactotropes et somatotropes : les plus fréquents
- Δ Le diagnostic radiologique : IRM
- Δ Le diagnostic étiologique : l'exploration biologique spécifique
- Δ La prise en charge : dépend de la nature de l'adénome