

Les adénomes Antéhypophysaires

**Module d'Endocrinologie
5^{ème} année de médecine**

**Pr KHELIL NEH
MCA en Endocrinologie - Diabétologie et maladies
métaboliques
Faculté de médecine de Tlemcen**

Objectifs pédagogiques

- Reconnaître les signes cliniques évocateurs d'un adénome hypophysaire sécrétant ou non
- Reconnaître les signes cliniques de retentissement de l'adénome
- Connaître les explorations hormonales et morphologiques à demander
- Connaître les principes de prise en charge

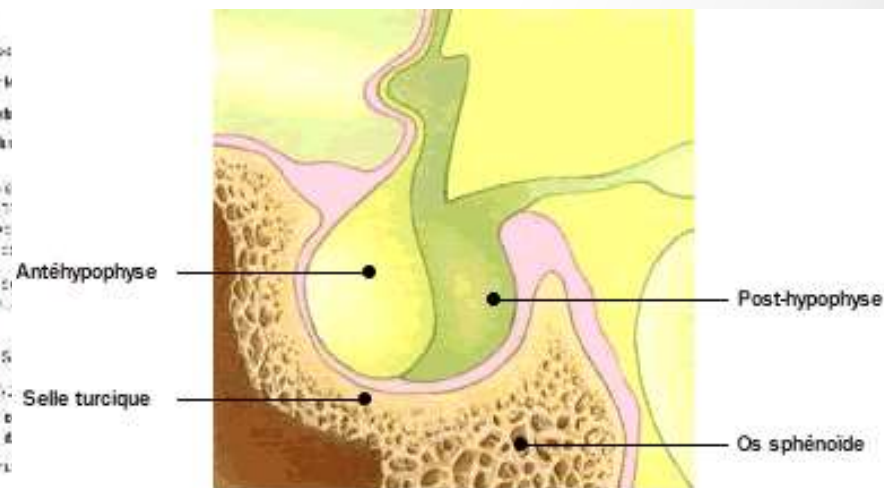
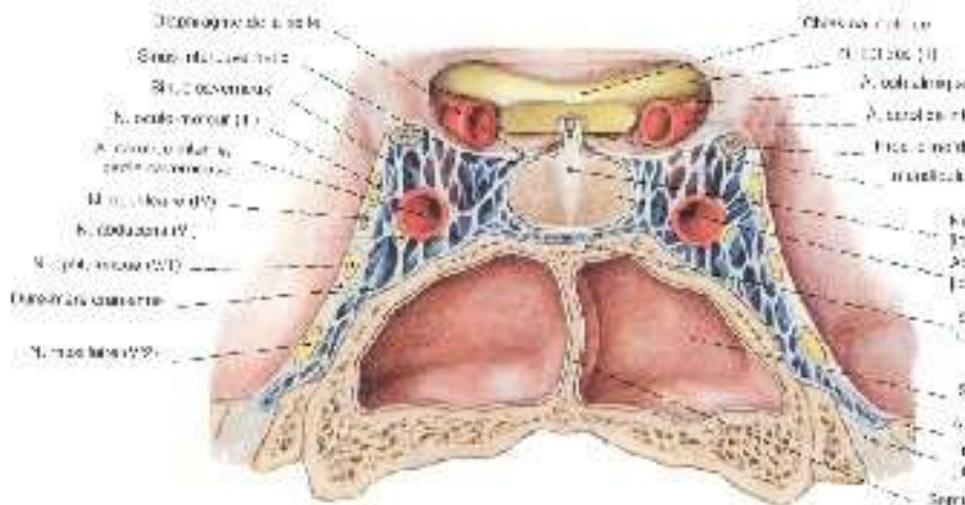
Plan

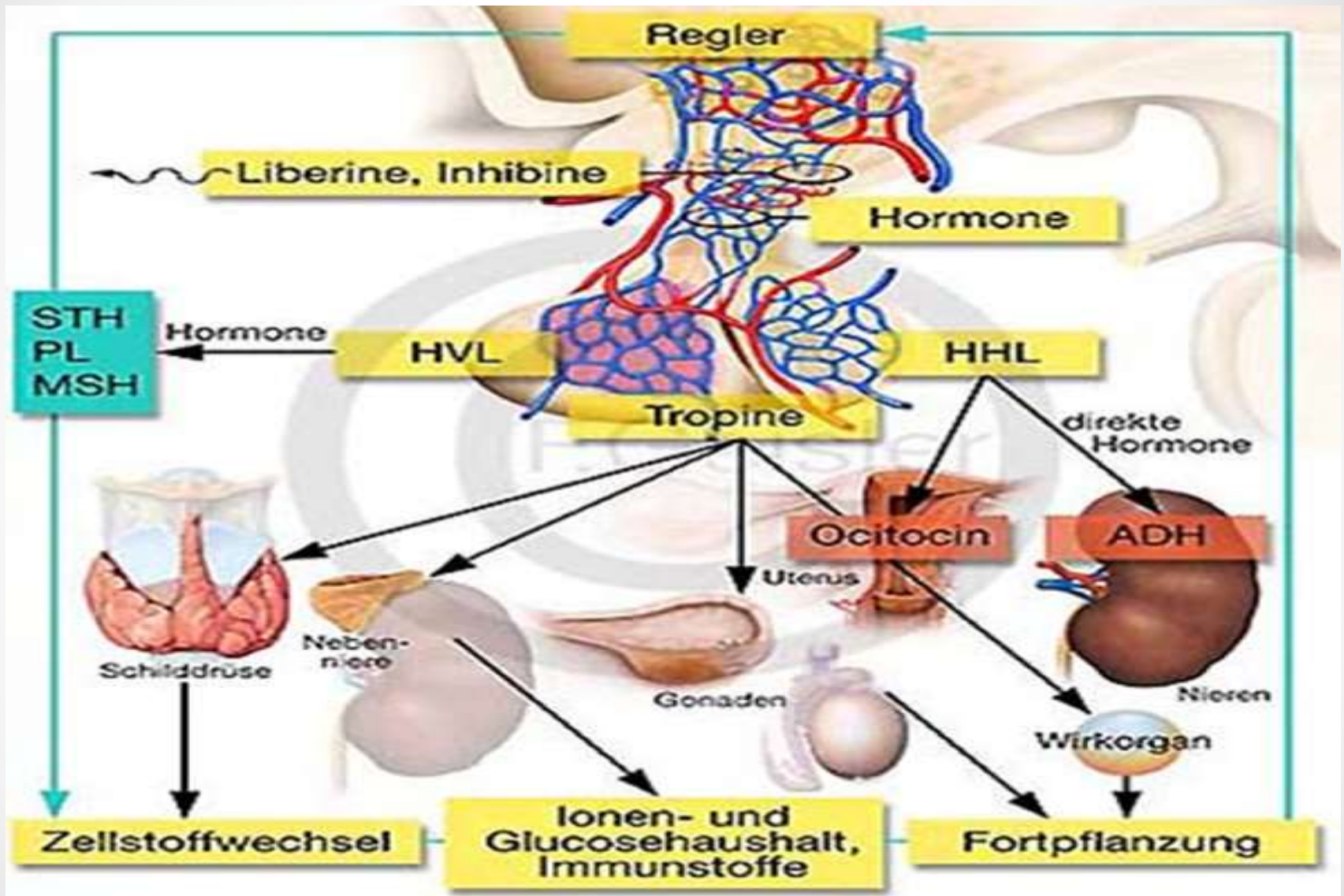
- I- Généralités
- II- Diagnostic
- III- Type de description
 - Adénome à prolactine
 - Adénome à GH
 - Adénome Gonadotrope

Généralités

- L'hypophyse est située dans la cavité osseuse de la selle turcique
- Elle est située en avant de la post-hypophyse et sous l'hypothalamus auquel elle est reliée par la tige pituitaire par laquelle passent des signaux de nature humorale, nerveuse et hormonale.
- Ses rapports (vers lesquels peut se faire l'extension d'un adénome) sont :
 - Vers le haut, après le diaphragme sellaire : le chiasma optique
 - Vers le bas, après le plancher sellaire : le sinus sphénoïdal

Latéralement, se trouvent les sinus caverneux qui contiennent les nerfs crâniens 3, 4, 5 et 6 ainsi que les artères carotides





Les adénomes hypophysaires

...

Généralités

- Les adénomes hypophysaires se développent à partir des cellules de l'antéhypophyse. Il s'agit de tumeurs bénignes dans la plupart des cas, sécrétant ou non des hormones. On distingue :
 - Les micro-adénomes (< 10 mm)
 - Les macro-adénomes (> 10 mm)

Généralités

- La présence d'un adénome développé aux dépens d'une des 5 lignées peut avoir 3 conséquences :
 - Un syndrome d'hypersécrétion de la lignée concernée (ou syndrome sécrétant)
 - Un syndrome tumoral suite à la compression de l'hypophyse et des structures avoisinantes par la tumeur.
 - Un syndrome d'insuffisance anté-hypophysaire conséquence de l'atteinte des cellules saines par la tumeur ou de l'interférence d'une hypersécrétion sur une autre lignée.

•
⇒ **Hypophyse : 3 syndromes, 5 lignées**

•

•

Diagnostic

1- Circonstances de découvertes : (x 4)

- Syndrome tumoral
- Syndrome sécrétant
- Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire

- Actuellement : découverte fortuite = incidentalome

Diagnostic

2- Syndrome sécrétant

- Ce syndrome regroupe des signes endocriniens d'hypersécrétion pituitaire. On distingue les adénomes mono-sécrétants des adénomes mixtes.
- **Adénomes mono-sécrétants** : 5 lignées
 - Prolactine (lactotrope) => Hyperprolactinémie
 - GH (somatotrope) => Acromégalie
 - FSH/LH (gonadotrope)
 - ACTH (Corticotrope) => Maladie de Cushing
 - TSH (thyrotrope) => Hyperthyroïdie
- **Adénomes mixtes** :
 - GH + PRL
 - GH + TSH (rare)
- **Adénomes non sécrétants** sont plus rares
 - Le bilan repose sur le dosage hormonal hypothalamo-hypophysaire et la
 - recherche des complications propres au syndrome sécrétant. ●

Diagnostic

3- Le syndrome tumoral

- Lié à l'envahissement ou à la compression des structures avoisinantes par un macro-adénome (plus rarement, un micro-adénome)
- Associe de façon inconstante :
 - Céphalées
 - Troubles du champ visuel bitemporaux
 - Atteinte des paires crâniennes 3, 4, 5 et 6.
 - Syndrome d'hypertension intracrânienne (HIC)
 - Susceptibilité aux infections du SNC

Le bilan repose sur l'IRM hypophysaire et le bilan ophtalmologique complet, incluant un champ visuel et un examen de l'oculomotricité.

Diagnostic

4- L'insuffisance antéhypophysaire

Partielle au totale, comme décrit précédemment

Elle peut survenir avant la prise en charge chir de l'adénome ou en post op

Adénome à prolactine et hyperprolactinémie

Introduction

- La prolactine est une hormone synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. C'est la seule hormone hypophysaire à ne pas servir d'intermédiaire avec une autre glande endocrine. En effet, elle agit directement sur son tissu-cible : la glande mammaire où elle joue son rôle de stimulation de la lactation.
 - L'hyperprolactinémie altère la pulsatilité de GnRH et crée ainsi une Insuffisance gonadotrope fonctionnelle.
 - Contrôle de sécrétion de la PRL :
 - La dopamine inhibe la sécrétion de prolactine.
 - La TRH et les œstrogènes stimulent la sécrétion de PRL.
- ⇒ Une élévation prolongée de la prolactine mène à une sécrétion Inappropriée de lait et à une Insuffisance gonadotrope.
- ⇒ Outre la grossesse, l'allaitement et l'adénome à prolactine, plusieurs circonstances peuvent mener à une élévation de prolactine : Inhibition de la dopamine, élévation de TRH et des œstrogènes, insuffisance hépatique ou rénale.

Tableau clinique

Le tableau le plus typique d'hyperprolactinémie est le syndrome aménorrhée-galactorrhée.

- Devant un **syndrome sécrétant** :
 - Galactorrhée bilatérale, multipore, spontanée ou provoquée.
 - Signes de déficit gonadotrope : aménorrhée, infertilité
 - Les adénomes à prolactine asymptomatiques sont fréquents!!!
- Devant un **syndrome sécrétant associé** (adénomes mixtes) : toute acromégalie doit faire rechercher une hyperprolactinémie (et inversement).
- Devant un **syndrome tumoral**
- Devant un syndrome d'**insuffisance antéhypophysaire**.

Diagnostic : dosage de PRL

- En dehors du stress.
- Norme : en moy 20 ng/mL (15 à 25) (variables en fct des techniques de dosages)
 - Le taux plasmatique peut déjà orienter ou non : vers un adénome car la prolactinémie est proportionnelle à la masse tumorale tandis qu'elle reste modérée dans les autres causes :
 - ⇒ 200 ng/mL : signe souvent un **macro-adénome** hypophysaire à prolactine
 - ⇒ 100-200 ng/mL : signe souvent un **micro-adénome** hypophysaire à prolactine
 - ⇒ 20-100 ng/mL : refaire un dosage et rechercher une **autre cause** avant IRM
 - ⇒ Ne pas omettre l'adénome nécrosé avec une chute du taux de PRL après une élévation initiale
- Les tests dynamiques ont peu d'intérêt

Dans la plupart des cas, un dosage de prolactine effectué dans de bonnes conditions suffit à orienter la suite de la démarche :

- ⇒ bilan d'adénome en 1^{ère} intention si PRL > 100 ng/ml ou autres signes
- nouveau prélèvement et recherche d'autres causes en 1^{ère} intention dans le cas

Autres causes d'hyper PRL

- Différentes situations peuvent être responsables d'une hyperprolactinémie :
 - Situations physiologiques : grossesse, allaitement
 - Inhibition de la dopamine : médicaments antidopaminergiques, lésion de la tige pituitaire (OTR, tumeur ou infiltration).
 - élévation de TRH : hypothyroïdie (par rétrocontrôle négatif)
 - Hyperoestrogénie : contraception hormonale, SOPK
 - Défaut d'élimination : insuffisances rénale et hépatique.
 - Adénome à prolactine
- L'association d'un syndrome tumoral, d'un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire, d'une hyperprolactinémie modérée doit faire suspecter une hyperprolactinémie de déconnexion par compression tumorale. Il s'agit alors d'un adénome ne sécrétant pas la prolactine, voire une tumeur supra hypophysaire.

Autres causes d'hyper PRL

Certaines classes thérapeutiques peuvent être à l'origine d'une hyper PRL :

1. Les neuroleptiques (effet anti-dopaminergique) : Psychiatriques et cachés
2. Les antidépresseurs (surtout tricycliques)
3. Les anti-H2
4. Les antihypertenseurs
5. Les œstrogènes
6. Les opiacés

CAT

- En présence d'arguments évoquant un adénome hypophysaire :
 - Bilan du syndrome sécrétant : rechercher une acromégalie (adénome mixte) par dosages d'IGF-1 et test de freinage de GH sous HGPO.
 - Bilan du syndrome tumoral : IRM hypophysaire +/- bilan ophtalmologique
 - Bilan d'insuffisance antéhypophysaire.
- En l'absence d'arguments évoquant un adénome hypophysaire :
 - Effectuer un nouveau prélèvement
 - Rechercher un médicament hyperprolactinémiant (tableau)
 - Rechercher une autre cause
 - L'IRM hypophysaire ne sera réalisée qu'en cas de négativité du précédent bilan ou de suspicion d'hyperprolactinémie de déconnexion (Tumeur, OTR, Inflammation, Chirurgie et radiothérapie)
- Dans tous les cas, ne pas oublier le bilan des complications propres au syndrome sécrétant : ostéoporose, infertilité, troubles sexuels.
- La prise en charge thérapeutique peut être médicale ou chirurgicale, elle dépend de plusieurs facteurs.

Adénome somatotrope

L'Acromégalie

Tableau clinique

1. Circonstances de découverte :

- Devant un **syndrome sécrétant** qui associe 4 éléments :
 - Syndrome dysmorphique
 - Troubles métaboliques
 - Manifestations cardiovasculaires
 - Susceptibilité aux tumeurs
- Devant un **syndrome sécrétant associé** (adénomes mixtes) : toute acromégalie doit faire rechercher une hyperprolactinémie (et vice-versa). Il existe également d'exceptionnels adénomes mixtes GH-TSH.
- Devant un **syndrome tumoral** (témoignant de la présence d'un macro-adénome)
- Devant un **syndrome d'insuffisance antéhypophysaire**.

L'apparition des signes cliniques est lente ce qui fait que le diagnostic est souvent posé tardivement.

Tableau clinique

2. Le syndrome dysmorphique :

- **Peau** épaissie avec séborrhée et hypersudation +++
- **Tête et cou :**
 - Peau épaissie et rides profondes
 - Épaississement des lèvres et du nez, macroglossie
 - Saillie des arcades sourcilières
 - voix rauque.
 - Prognathisme avec perte de l'articulé dentaire, écartement des dents
- **Extrémités :**
 - Elargissement des pieds.
 - Elargissement des mains avec doigts boudinés.
 - Radios (mains et pied) : épaississement et aspect en houppe des phalanges.
- **Tronc : aspect en « polichinelle » :**
 - Elargissement du thorax et projection du sternum
 - Cyphose dorsale
- **Viscéromégalie :**
 - Cardiomégalie
 - Hépatosplénomégalie
 - Goitre
 - Dolichocôlon



Tableau clinique

3. Les troubles métaboliques

- Hypertension artérielle
- Intolérance au glucose / diabète
- Hypercalciurie et hyperphosphorémie avec risque de lithiases urinaires

4. Les manifestations cardiovasculaires

- Forme la plus courante : cardiomyopathie hypertrophique éventuellement compliquée d'une Insuffisance cardiaque.

5. La susceptibilité aux tumeurs

- La GH, de façon directe ou via l'IGF1, est un facteur de croissance tumorale.

En particulier le cancer du côlon et les polypes coliques précancéreux =>
Coloscopie, tous les 3 ans

Diagnostic biologique

Hypersécrétion

- Le dosage de la GH de base n'a aucune valeur diagnostique car sujet à de trop nombreuses variations sur le nycthémère (stress). Il est possible, ainsi, de retrouver des taux de GH normaux chez un acromégale.
- Dosages statiques :
 - Dosage plasmatique de GH
 - Dosage plasmatique d'IGF-1 : la demi-vie d'IGF-1 est longue et son taux reflète plus précisément la production journalière que les autres dosages.
- Test dynamique :
 - On utilise le test de freinage par le glucose (dosage de GH après HGPO)
 - Dosage plasmatique de GH à différents temps durant 3h après absorption de glucose
 - Résultat : normalement, la GH est freinée. Une absence de freinage, voire une augmentation paradoxale, signent l'acromégalie.
- Rechercher une hypersécrétion associée (Prolactine, TSH, FT4).

Diagnostic biologique

Retentissement

- Bilan du syndrome tumoral : IRM hypophysaire+/- bilan ophtalmologique
- Bilan du syndrome d'insuffisance antéhypophysaire
- Recherche et surveillance des complications propres au syndrome sécrétant :
 - Cardiaques :
 - ECG, échographie cardiaque
 - +/- Holters ECG et tensionnels
 - Glucidiques : glycémies avec le test HGPO initial, HbA1c puis glycémies à jeun régulières.
 - Dépistage du syndrome d'apnées du sommeil
 - Bilan phosphocalcique avec urée, créatinine et échographie rénale si suspicion de lithiase.
 - Coloscopie régulière à la recherche d'un cancer du côlon+++
 - Selon le contexte : échographie thyroïdienne (goitre), examen stomatologique...

ADENOME GONADOTROPE

Introduction

- Plus fréquents chez l'homme, les adénomes gonadotropes sont développés aux dépens Des cellules gonadotropes, qui sécrètent les gonadotrophines (FSH et LH) ainsi que leur Sous-unité alpha libre.
- Cependant, ils sont rarement à l'origine d'une hypersécrétion hormonale, ils sont donc révélés tardivement par des signes davantage en rapport avec l'extension tumorale.

Tableau clinico-biologique

I. Tableau clinique

- Le syndrome sécrétant est rare et atypique, peu d'intérêt pour la pratique
- Le syndrome tumoral (dont l'hyperprolactinémie de déconnexion)
- Le syndrome d'insuffisance antéhypophysaire

II. Examens complémentaires

Mise en évidence du syndrome sécrétant :

- Les dosages hormonaux sont aussi peu utiles au diagnostic que le tableau clinique.
- Le diagnostic d'adénome gonadotrope repose sur l'analyse immuno-histochimique de la tumeur avec prolifération des cellules sécrétant FSH, LH et la sous-unité alpha..
- Bilan du syndrome tumoral avec recherche d'une hyperprolactinémie de déconnexion
- Bilan d'insuffisance antéhypophysaire associée

Fin

...