

Prise en charge des incidentalomes hypophysaires non fonctionnels

Françoise Galland, Marie-Christine Vantyghem, Laure Cazabat, Anne Boulin, François Cotton, Jean-François Bonneville, Emmanuel Jouanneau, Gwenaëlle Vidal-Trécan, Philippe Chanson

Mots clés : Incidentalome hypophysaire non fonctionnel, microadénome, macroadénome

Un incidentalome hypophysaire est une lésion hypophysaire découverte fortuitement sur une imagerie cérébrale (scanner, IRM voir TEP) faite pour une autre raison. Dans le cadre de ce consensus, qui a pour objet les adénomes hypophysaires non fonctionnels (NF), la question complète des incidentalomes hypophysaires ne sera pas traitée et nous limiterons nos propos au diagnostic et à la prise en charge des adénomes cliniquement non fonctionnels découverts fortuitement.

Epidémiologie

L'épidémiologie des incidentalomes hypophysaires repose sur des études peu nombreuses et le plus souvent rétrospectives. La fréquence des incidentalomes, assimilée à celle des adénomes hypophysaires non fonctionnels, n'est donc pas bien connue. Néanmoins la prévalence des lésions cliniquement significatives est de l'ordre de 80 pour 1 000 000 cas dans 2 études de population adulte européennes, l'une anglaise [1] et l'autre belge [2]. On ignore combien de ces lésions auront des conséquences cliniques pour les patients. Il n'y a aucune donnée chez l'enfant.

Une méta-analyse portant sur 10 études rétrospectives incluant un peu plus de 3500 patients trouve une prévalence d'adénome hypophysaire de 16,7 % et de macro-adénome estimée à 0,2 % [3].

Prévalence des incidentalomes hypophysaires

Cette prévalence varie selon la technique utilisée : 1,4 à 27 % à l'autopsie ; 3,7 à 37 % en imagerie [3].

Séries autopsiques

La prévalence autopsique des incidentalomes hypophysaires dépend probablement du nombre et de l'épaisseur des coupes pratiquées.

Dans une série japonaise [4], la prévalence des adénomes hypophysaires était en moyenne de 10 %, dont 80 % de taille inférieure à 3 mm. Les macro-adénomes étaient extrêmement rares. Le diagnostic différentiel des adénomes hypophysaires correspondait au kyste de la poche de Rathke et au craniopharyngiome.

Dans une étude iranienne récente portant sur 485 autopsies, un adénome hypophysaire a été identifié chez 12,6 % des sujets qui étaient âgés en moyenne de 43 ans. Le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle n'influençaient pas la prévalence, que la tumeur soit un macro ou un microadénome [5]. Cependant une influence de l'âge (plus grande prévalence chez les sujets âgés) a été trouvée dans d'autres études [6, 7]. L'absence d'influence du sexe et de l'IMC concorde avec les autres publications en dépit d'une plus grande fréquence d'incidentalomes identifiés radiologiquement chez les femmes [8-11].

Séries radiologiques

La fréquence des incidentalomes découverts en imagerie s'accroît avec la performance des techniques (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique 1,5 Tesla ou 3 Tesla, tomographies à émission de positons). Le motif de réalisation de ces examens contribue également à la variabilité de la prévalence. Les macroadénomes sont parfois responsables de symptômes neurologiques dont le lien avec l'adénome n'avait pas initialement été suspecté.

• Prévalence globale

Le pourcentage de masses hypophysaires découvertes accidentellement dans une série de 353 patients consécutifs sur une période de 14 ans dans une seule institution était de 12 % [12].

• Prévalence des micro-incidentalomes

Des zones focales d'hypodensité en IRM compatibles avec un micro-adénome hypophysaire asymptomatique sont mises en évidence chez 10 % des sujets sains [13]. Le pourcentage varie entre 4 et 20 % en tomodensitométrie pour des hyposignaux supérieurs à 3 mm [14-18].

• Prévalence des macro-incidentalomes

Les macro-adénomes en imagerie ont une prévalence dans une population saine de 0,11 à 0,3 % [16-18] tandis que la prévalence est de 0,2 % en tomodensitométrie dans une étude observationnelle de l'Ohio [19]. Des cas cliniques isolés d'incidentalomes hypophysaires découverts en TEP ont été rapportés [20].

Motif de réalisation de l'imagerie

Dans une étude rétrospective de 46 cas diagnostiqués entre 1993 et 2000 [8], l'âge des patients variait entre 16 et 77 ans et 63 % des patients présentaient des macrotumeurs. Les motifs de consultation correspondaient à des céphalées chroniques (28 %), un traumatisme crânien (15,3 %), une sinusite (13%) ou un accident vasculaire cérébral (13 %). Un déficit antehypophysaire était trouvé chez 41,3 % des patients, le plus fréquent étant un hypogonadisme (30 % des cas). Trente-sept pour cent des patients ont été opérés.

Dans notre expérience, un nombre non négligeable de microadénomes est découvert à l'occasion de tomodensitométries réalisées en raison d'une chute, parfois liée à une hypotension et/ou une hyponatrémie secondaire à un hypopituitarisme méconnu chez les patients les plus âgés.

Enfin la question du rapport entre céphalées et incidentalome hypophysaire demeure entière.

Prévalence des types histologiques

Prévalences les plus importantes

- Séries cliniques

Dans la série clinique de Fainstein-Day *et al.*, 30 % des lésions opérées correspondaient à des adénomes gonadotropes, 40 % à des adénomes pluri-hormonaux non sécrétants et 30 % à des adénomes non fonctionnels, c'est-à-dire ne montrant aucune réaction immuno-histochimique vis-à-vis des hormones hypophysaires [8].

- Séries autopsiques

Dans les séries autopsiques [4, 21, 22], la majorité des adénomes correspondaient à des prolactinomes dont l'histologie était toutefois différente de celle constatée dans les prolactinomes réséqués chirurgicalement [4]. Divers autres types (adénomes gonadotropes, somatotropes, pluri-sécrétants ou non sécrétants) étaient également identifiés, en moins grand nombre.

Adénomes corticotropes silencieux

La prévalence des adénomes corticotropes silencieux dans une population de 200 patients diabétiques de type

2 [23] a été évaluée à 2 % du groupe. L'amélioration du pronostic de ces patients obtenue grâce au traitement de la maladie de Cushing, en terme d'hypertension, d'obésité et d'intolérance aux hydrates de carbone a été montrée jusqu'à maintenant essentiellement à l'occasion de cas cliniques. Il faut souligner que les micro-adénomes corticotropes sont souvent de visualisation difficile en imagerie et posent des problèmes de diagnostic différentiel avec les incidentalomes non sécrétants.

Autres pièges diagnostiques

- Adénomes thyroïdiques

La littérature souligne la difficulté à distinguer un micro-adénome thyroïdique et une résistance hypophysaire sélective aux hormones thyroïdiennes accompagnée d'un incidentalome hypophysaire [24, 25].

- Hyperprolactinémies iatrogènes et incidentalomes

D'autres pièges diagnostiques sont représentés par les hyperprolactinémies iatrogènes, non pas tant induites par les psychotropes ou les anti-émétiques qui sont bien connues, mais par celles induites par le vérapamil (Isoptine®) qui, associé à un incidentalome hypophysaire, peut faire suspecter, à tort un prolactinome [26].

- Adénomes gonadotropes

Les adénomes gonadotropes peuvent être difficiles à distinguer d'une insuffisance gonadique périphérique compensée associée à un incidentalome.

Histoire naturelle des microadénomes et des macroadénomes de découverte fortuite

Pour tenter de décrire l'histoire naturelle des adénomes non fonctionnels, il est nécessaire de reprendre les séries de patients non opérés chez lesquels a été réalisée une surveillance morphologique seule. Mais les études ont rarement des suivis à long terme et intéressent un faible nombre de patients. Peu de données sont disponibles en particulier pour les microadénomes NF alors que c'est la circonstance la plus fréquemment rencontrée dans le contexte d'incidentalome.

Microadénomes non fonctionnels

Ce sont les incidentalomes les plus fréquents ; en fonction des séries, 50 à 90 % des incidentalomes sont des tumeurs solides, représentées à 95 % par des adénomes [17, 27]. Parmi ces adénomes de découverte fortuite, plus de 99 % sont des microadénomes [3, 13, 16, 18, 28]. Ces chiffres sont concordants avec ceux des séries autopsiques - 0,3 % de macroadénomes [29] -, et laissent penser que la progression d'un microadénome vers un macroadénome est très rare. Ainsi, la fréquence de croissance des microadénomes a été estimée à 3,3 pour 100 patients par an [30]. Une augmentation de taille est constatée chez 10 des 74 patients porteurs d'un microadénome (13 %) [27]. Seuls trois d'entre eux ont évolué vers un macroadénome 6 à 8 ans après le diagnostic, les autres n'augmentant que de 1 à 2 mm en 18 mois à 10 ans. Par ailleurs 7 images sur 74 ont, à l'inverse, diminué de taille... Une autre étude met en évidence une augmentation de taille de 12,5 % des microadénomes constatée à 2 ans, le nombre de patients étant faible (N=16, 2/16) avec une stabilité dans le suivi à 1 an [31]. En synthèse, Molitch montre une augmentation de taille des microadénomes dans 10 % des cas et une diminution dans 6 % des cas, avec un suivi variant de 2 ans ½ à 8 ans (N=160) [29].

Finalement, l'augmentation de taille des microadénomes est possible quoique peu fréquente (10-13 % des cas) et moins de 5 % des lésions atteignent une taille >1cm lors du suivi au long cours sans pour autant mettre en jeu le pronostic visuel. Cette augmentation de taille peut être notée dès 18 mois de suivi mais elle est minime, de 1 à 2 mm ; le passage au stade de macroadénome n'a été décrit que pour un recul minimum de 6 ans.

Macroadénomes non fonctionnels

Ils représentent environ 1 % des incidentalomes [3]. Les macroadénomes sont plus enclins à grossir que les microadénomes (incidence de 12,5 pour 100 patients par an vs. 3,3). L'évolutivité des lésions solides est plus marquée que celle des lésions kystiques (incidence de 5,7 vs. 0,05 pour 100 patients

par an) [27, 30]. Dans un contexte d'incidentalome, l'augmentation de taille sur 115 adénomes non fonctionnels est évaluée à 20 % à 4 ans [27]. D'après une revue portant sur 353 macroadénomes de découverte fortuite [29], une augmentation de taille a été observée dans 24 % des cas et une diminution notée dans 12% des cas. Cette fréquence d'augmentation varie en fonction de la durée de suivi : 17 % des cas quand le suivi est inférieur à 4 ans (38/215) et 34 % quand le suivi va de 5 à 8 ans (47/138).

Les macroadénomes au contact du chiasma nécessitent une surveillance morphologique et ophtalmologique afin de proposer une chirurgie en cas d'apparition de troubles visuels [32, 33]. Une étude incluant 24 macroadénomes, dont 5 entraînant des troubles visuels dès l'inclusion, a montré une augmentation de taille dans 50 % des cas et l'aggravation ou l'apparition de troubles visuels dans 67 % des cas [33]. La prise en charge chirurgicale des adénomes non fonctionnels découverts de manière accidentelle est associée à un meilleur pronostic que celle des adénomes symptomatiques en termes de récurrence tumorale à 5 ans [34]. Le risque d'apoplexie est minime (1 %, voire 10 % à 5 ans) mais les macroadénomes non fonctionnels à proximité du chiasma chez des patients sous anticoagulants ont un risque supérieur [17, 30, 35].

Enfin, au cours de l'évolution des adénomes non fonctionnels, un déficit antéhypophysaire apparaît dans 2,4 cas pour 100 patients chaque année [30]. Certaines études notent une amélioration de la fonction hypophysaire au décours de la chirurgie [36] tandis que d'autres ne mentionnent aucune modification voire signalent une aggravation.

Au total, l'augmentation de taille des macroadénomes est évaluée à 20 % à 4 ans et 40 % à 8 ans. Les tumeurs solides ont un potentiel plus évolutif que les lésions kystiques. Une surveillance est donc nécessaire en raison du risque visuel et d'hypopituitarisme.

Diagnostics différentiels radiologiques

On l'a vu, la découverte fortuite d'une anomalie hypophysaire lors de la réalisa-

tion d'un scanner ou d'une IRM est fréquente, jusqu'à 20 % en scanner et 38 % en IRM [37].

Les éléments principaux d'imagerie permettant de faire le diagnostic reposent sur la taille de la loge sellaïre, la topographie exacte de la lésion, le degré de rehaussement tumoral, l'existence ou non de calcifications et d'un niveau liquide intralésionnel.

Ces éléments nécessitent donc de refaire un examen d'IRM centré sur la loge sellaïre avec un protocole rigoureux (voir article de G Raverot *et al.* « Explorations et prise en charge des adénomes hypophysaires non fonctionnels : Explorations biologiques et radiologiques »), si l'examen initial était fait dans une autre optique.

Devant une masse « solide » de la région sellaïre, les arguments orientant vers les différents diagnostics sont les suivants :

- Le macroadénome est centré sur la loge sellaïre qui est élargie, il prend le contraste de façon peu intense, peut présenter de petites zones de remaniements nécrotico-hémorragiques avec signal variable en T1 et T2 ; en cas d'extension dans le sinus caverneux, il respecte le calibre de la carotide interne.

- Le méningiome du tubercule de la selle n'élargit pas la loge sellaïre. En général l'hypophyse normale est visible sous la tumeur. Le rehaussement tumoral est intense et la présence d'un rehaussement linéaire de la dure-mère est fréquent (« queue de comète » ou « dural tail ») avec une sensibilité de 75 % et une spécificité de 94 % [38].

- Le méningiome du sinus caverneux ayant envahi secondairement la loge sellaïre, sans l'élargir, est centré sur le sinus caverneux, se rehausse intensément et comprime la carotide interne.

- L'hypophysite sera évoquée systématiquement chez une femme en « *peripartum* » devant une masse intra et suprasellaïre, n'élargissant pas la selle, d'aspect régulier et harmonieux (en « brioche »), se rehaussant intensément si l'injection est possible.

- Le chordome peut simuler un macroadénome invasif à extension inférieure. Il est, plus que l'adénome, centré sur le clivus, sur le résidu de la notochorde

plus précisément, qui est lysé. L'extension peut se faire vers le sinus sphénoïdal puis la loge sellaïre avec lyse du plancher. L'hypophyse normale est le plus souvent visible au-dessus de la tumeur. Le signal en T2 est souvent hétérogène et le rehaussement variable. Il peut exister des calcifications intratumorales.

- Il faudra bien entendu en fonction du contexte clinique savoir évoquer : une métastase de la région sellaïre (en général extension à la neurohypophyse : cancer du sein, du poumon...), une localisation de granulomatose ou de lymphome...

Devant une masse kystique de la région sellaïre, les arguments en faveur du diagnostic d'adénome nécrosé ou d'autres diagnostics différentiels sont les suivants :

- Le macroadénome nécrosé est centré sur la loge sellaïre qui est élargie. La présence d'un niveau liquide (mieux objectivé en coupe sagittale T2) est possible. La prise de contraste de la paroi tumorale est nette.

- Le craniopharyngiome kystique peut avoir un aspect similaire à l'adénome nécrosé mais la loge sellaïre est souvent de calibre normal, la présence de calcifications intra-tumorales, l'absence de niveau liquide dans la partie kystique sont des arguments pour le diagnostic différentiel.

- Le kyste de la poche de Rathke de topographie strictement médiane, entre l'anté- et la post-hypophyse a des signaux variables en T1 et T2. Il n'y a pas de rehaussement de la lésion, pas de calcification, pas de niveau liquide.

- Le kyste arachnoïdien de la région sellaïre est facilement différenciable du macroadénome nécrosé car même s'il peut élargir la loge sellaïre, son signal est toujours identique en T1 et T2 à celui du liquide cérébrospinal et ses parois ne prennent pas le contraste.

Devant une « grosse » hypophyse, l'adénome holosellaïre doit être différencié :

- D'une hypertrophie physiologique (grossesse, adolescence).

- D'une atteinte hypophysaire dans le cadre de maladie inflammatoire, d'hypophysite avec en général un contexte clinique particulier.

– D'un syndrome d'hypotension intracrânienne évoqué devant la présence de céphalées orthostatiques associées à d'autres signes IRM d'hypotension intracrânienne notamment la pachyméningite.

– De toutes les tumeurs intrasellaires autres que les adénomes bien qu'elles soient beaucoup moins fréquentes (méniège, métastases...). Le plus souvent le contexte clinique (notion de cancer primitif, diabète insipide [39] ...), une prise de contraste intense des lésions permettent d'évoquer le diagnostic.

Devant une « microlésion » intrasellaire, le diagnostic de microadénome sera évoqué devant : une petite masse de moins de 10 mm, souvent latéralisée dans l'antéhypophyse, déformant légèrement le diaphragme sellaire et érodant le plancher en regard, refoulant la tige. Le signal peut être variable, classiquement en hypoT1/hyperT2 en cas de prolactinome et hypoT1/hypoT2 en cas de microadénome à GH. Le rehaussement après injection est minime. Le diagnostic différentiel avec les microkystes de la poche de Rathke et les petits craniopharyngiomes intrasellaires est difficile.

Quel bilan minimum devant un incidentalome hypophysaire ?

Evaluation clinique

Nous recommandons une évaluation initiale en endocrinologie. Outre l'évaluation clinique, cette attitude permet d'expliquer la pathologie au patient et d'atténuer l'angoisse générée par la découverte d'une pathologie alors qu'il n'y a aucun symptôme.

On recherchera à l'interrogatoire les antécédents, notamment les antécédents endocriniens familiaux et personnels (pathologies endocriniennes multiples, rares, mais à évoquer chez des sujets jeunes : néoplasies endocriniennes multiples de type 1, complexe de Carney, syndrome de McCune-Albright, Familial Isolated Pituitary Adenoma...).

L'interrogatoire portera ensuite sur les symptômes ayant conduit à la découverte d'un probable adénome hypophysaire. Le lien possible entre des céphalées (ayant

fait réaliser l'imagerie) et l'adénome hypophysaire sera discuté.

L'interrogatoire et l'examen clinique rechercheront des arguments pour une hypersécrétion hormonale de prolactine (classiquement syndrome aménorrhéogalactorrhée chez une femme, baisse de libido, gynécomastie chez un homme), de GH (signes d'acromégalie), d'ACTH (syndrome de Cushing clinique ou infra-clinique).

Dans le cas d'une lésion évoquant un macroadénome, on cherchera également des signes d'insuffisance antéhypophysaire et/ou un syndrome tumoral (céphalée, syndrome chiasmatique).

Dans le cas d'une lésion de taille importante à proximité du chiasma optique, il faut vérifier la présence éventuelle d'un syndrome chiasmatique, dans un premier temps par l'analyse du champ visuel au doigt afin de dépister une hémianopsie bitemporale. Cet examen sera confirmé par un champ visuel réalisé par un orthoptiste.

Les recommandations de l'*Endocrine Society*, publiées en 2011 [37], sont en accord avec ces propositions.

Bilan biologique minimum

Les recommandations de l'*Endocrine Society* [37] préconisent une évaluation clinico-biologique complète systématique en présence de tout incidentalome hypophysaire. L'évaluation biologique recommandée dans ces recommandations comprend, d'une part, la recherche d'une hypersécrétion hormonale systématique de prolactine et de GH et, en présence d'un syndrome de Cushing, une recherche d'hypersécrétion cortisolique et d'ACTH ; et d'autre part la recherche d'une insuffisance antéhypophysaire avec des dosages de base de toutes les hormones antéhypophysaires et des hormones périphériques correspondantes.

Dans ce consensus français, nous nous focaliserons sur les adénomes découverts fortuitement en faisant le choix de distinguer les microadénomes (ou microincidentalomes) et les macroadénomes (ou macroincidentalomes), ce qui n'a pas été fait dans les recommandations de 2011 de l'*Endocrine Society* [37]. Il nous sem-

blait en effet approprié de faire cette distinction dont nous allons développer l'argumentaire, sans perdre de vue, une notion importante : celle du coût.

Microadénome découvert fortuitement

a) Est-il recommandé de rechercher une hypersécrétion hormonale de prolactine, GH ou ACTH ?

Les éléments que nous avons pris en considération sont les suivants : incidence croissante de la découverte de ce type de lésion du fait de l'utilisation de plus en plus fréquente de l'imagerie ; fréquences respectives des différents types histologiques de microadénomes découverts fortuitement dans les séries chirurgicales/autopsiques... (les adénomes non fonctionnels/gonadotropes sont beaucoup plus fréquents que les prolactinomes, eux-mêmes plus fréquents que les somatotropes, eux-mêmes plus fréquents que les corticotropes (cf. paragraphe épidémiologie de ce texte) ; coût des dosages hormonaux ; peu de preuves apportées par la littérature (petites séries éparses).

• Faut-il faire systématiquement un dosage de prolactine ?

Dans la littérature, certes encore insuffisante sur le sujet, on dispose maintenant de suffisamment d'arguments pour demander un dosage de prolactine. Les séries sont petites et éparses, mais, sur un plan épidémiologique, les microadénomes à prolactine découverts fortuitement sont décrits assez fréquemment : 5 sur 42 microincidentalomes, toutes des femmes, dans la série de Feldkamp *et al* [40], 7 sur 46 incidentalomes, tous des hommes (distinction non faite entre micro et macroincidentalomes) dans la série de Fainstein Day *et al* [8]. En revanche, d'autres séries, plus anciennes, n'en trouvent pas [41, 42]. Enfin, dans une large série autopsique, 132 adénomes sur 334 (39,5 %, tous des microadénomes mesurant de 0,1 à 6 mm de diamètre avec une médiane de 1,2 mm) avaient un immunomarquage positif pour la prolactine [43].

• Situations particulières à envisager en rapport avec le dosage de prolactine :

Lorsque l'élévation de la prolactinémie est modérée, il faut penser à la macro-

prolactinémie. En effet, par définition, cet artefact de dosage de la PRL ne s'accompagne d'aucun symptôme d'hyperprolactinémie (cf. article de G. Raverot *et al.* « Explorations et prise en charge des adénomes hypophysaires non fonctionnels : Explorations biologiques et radiologiques »).

Recommandation : nous recommandons un dosage systématique de prolactine devant tout micro-incidentalome évoquant un microadénome.

• Faut-il faire un dosage systématique d'IGF-1 ?

Selon les données épidémiologiques actuellement disponibles, les adénomes somatotropes sont rares et sont principalement des macroadénomes. Une des principales raisons est le retard au diagnostic d'une hypersécrétion de GH car les signes cliniques se développent très lentement et passent donc très longtemps inaperçus. Les éléments à prendre en compte pour recommander ou non un dosage systématique d'IGF-1 sont les suivants :

– Un microadénome somatotrope sécrète-t-il tout de suite de la GH en quantité suffisante pour provoquer une élévation de l'IGF-1 ; à partir de quel volume tumoral l'IGF-1 s'élève-t-il lorsqu'il s'agit un adénome à GH ? Quelle est l'histoire naturelle des adénomes à GH ? Malheureusement, actuellement, on ne dispose pas de réponse claire à ces questions dans la littérature.

– La fréquence des microincidentalomes à GH est-elle suffisante pour recommander un dosage systématique d'IGF-1 ? Là encore, la littérature est limitée, car ce sont de petites séries. Les adénomes somatotropes silencieux sont rares. Une série autopsique de 3048 autopsies rapporte 334 adénomes parmi lesquels 1,8 % présentent un immunomarquage positif pour la GH [43].

– Le coût du dosage systématique doit être pris en compte

– Les recommandations de l'*Endocrine Society* [37] suggèrent de doser systématiquement l'IGF1 devant tout incidentalome hypophysaire. L'argumentaire est basé, d'une part sur les considérations épidémiologiques précisées ci-dessus,

d'autre part sur le fait que le traitement des adénomes somatotropes est chirurgical, et qu'un microadénome à GH pourra être guéri par la chirurgie.

Recommandation : nous recommandons un dosage systématique d'IGF1 dans l'évaluation hormonale d'un microincidentalome.

• Faut-il chercher systématiquement une hypersécrétion cortisolique ?

Là encore, l'épidémiologie guidera la réflexion. Les adénomes corticotropes sécrétants (responsables d'un syndrome de Cushing clinique) sont rares et sont principalement des microadénomes. Dans une série de 3048 autopsies, 13,8 % des 334 adénomes hypophysaires expriment l'ACTH [43]. Actuellement, et par analogie au syndrome de Cushing infraclinique décrit dans l'adénome cortisolique surrénalien, la littérature ne rapporte aucun cas de syndrome de Cushing infraclinique en rapport avec un microincidentalome hypophysaire.

Recommandation : il apparaît inutile de rechercher une hypersécrétion de cortisol devant un microincidentalome hypophysaire (par définition asymptomatique).

Le dosage d'ACTH est demandé par certaines équipes [44]. Mais on peut le trouver élevé en l'absence de preuve biologique d'hypersécrétion de cortisol, ce qui rend difficile les préconisations.

Recommandation : la recherche d'une hypersécrétion cortisolique et/ou un dosage d'ACTH ne sont pas recommandés de façon systématique, mais seulement en présence de signes cliniques de syndrome de Cushing. Le diagnostic biologique du syndrome de Cushing ne sera pas développé dans ce chapitre.

Cette proposition est en accord avec les recommandations de l'*Endocrine Society* [37].

• Est-il recommandé de faire systématiquement des tests dynamiques à la

recherche d'une hypersécrétion hormonale ?

L'intérêt de tests dynamiques dans la recherche d'une hypersécrétion hormonale (en dehors de la recherche d'un hypercorticisme) est très discuté (cf. article de G. Raverot *et al.* « Explorations et prise en charge des adénomes hypophysaires non fonctionnels : Explorations biologiques et radiologiques »).

Recommandation : nous ne recommandons pas la réalisation de tests dynamiques systématiques.

b) Est-il recommandé de rechercher une insuffisance antéhypophysaire devant un microadénome hypophysaire de découverte fortuite ?

Une seule publication traite de ce sujet [45]. Dans cette étude, environ 50 % des patients (sur un total de 38 patients) ayant un microadénome hypophysaire non fonctionnel ont une insuffisance antéhypophysaire, définie par au minimum un déficit. Le déficit le plus fréquent est le déficit en GH mis en évidence par un test dynamique (GHRH-Arginine) alors que l'IGF-1 est normale. Le second déficit constaté dans cette série est le déficit thyroïdienne. Cette étude est la seule allant à l'encontre de la notion classique selon laquelle seuls les macroadénomes peuvent être à l'origine d'une insuffisance antéhypophysaire.

Aucune étude prospective n'a comparé la présence d'une insuffisance antéhypophysaire en fonction de la taille du microincidentalome de petite taille.

Les recommandations de l'*Endocrine Society* sur les incidentalomes hypophysaires [37] ont tenu compte de cette publication et préconisent de chercher une insuffisance antéhypophysaire devant un microincidentalome de taille importante, par exemple comprise entre 6 et 9 mm.

Recommandation : nous ne recommandons pas la recherche systématique d'une insuffisance antéhypophysaire devant un microincidentalome hypophysaire. La recherche d'une insuffisance antéhypophysaire, particulièrement d'un déficit somatotrope,

devant les microincidentalomes hypophysaires de 6 à 9 mm pourra être discutée si une substitution en hormone de croissance est susceptible d'être prescrite. Le diagnostic nécessitera un test dynamique.

Macroadénome découvert fortuitement

L'évaluation initiale des macroincidentalomes hypophysaires doit être conduite de la même manière que pour les adénomes NF avec retentissement. Nous ne développerons pas ce paragraphe qui est discuté dans l'article de G. Raverot *et al.* « Explorations et prise en charge des adénomes hypophysaires non fonctionnels : Explorations biologiques et radiologiques »

Evaluation d'une atteinte visuelle

Recommandation :

- L'évaluation visuelle est inutile si la lésion évoque un microadénome.
- Elle n'est pas recommandée non plus si la lésion est à distance du chiasma optique.
- Elle est recommandée si la lésion est à proximité du chiasma optique et/ou si elle le comprime sur l'IRM.

L'examen sera réalisé par un ophtalmologue selon les modalités rapportées dans ce consensus (cf. article de Abouaf *et al.* « Exploration neuro-ophtalmologique d'un adénome hypophysaire non fonctionnel »). Le diagnostic d'un syndrome chiasmatique est en effet très important pour la discussion thérapeutique notamment pour la décision d'un traitement chirurgical (voir plus bas).

Les recommandations de l'*Endocrine Society* [37] vont dans ce sens.

Place de la biopsie en cas de lésions d'interprétation radiologique difficile

A partir du moment où le diagnostic radiologique permet de conclure à un probable adénome hypophysaire, il n'y a aucune indication à réaliser une biopsie de la lésion.

La question des indications d'une biopsie d'une lésion hypophysaire n'est pas très documentée dans la littérature.

Les lésions difficiles à caractériser sur le plan radiologique et /ou inextirpables pourront faire discuter une biopsie afin d'orienter la prise en charge thérapeutique.

Aspect médico-économique

L'aspect médico-économique est certainement à prendre en compte dans la prise en charge des incidentalomes hypophysaires, compte tenu de leur fréquence. Mais on ne dispose pas d'étude actualisée et publiée ayant comparé différentes stratégies sous l'angle médico-économique. Une seule publication de 1997 avait pour objectif d'étudier le rapport coût/bénéfice et l'impact sur la qualité de vie de 4 types de prise en charge en cas de microincidentalome : 1/ surveillance clinique, 2/ dosage de prolactine seule, répété seulement s'il est élevé 3/ différents dosages hormonaux incluant prolactinémie, IGF-1, cortisolémie après freinage-minute avec 1mg de dexaméthasone, 4/ surveillance par IRM à 6 et 12 mois [46]. La conclusion était que la stratégie de prise en charge des microincidentalomes correspondant au meilleur rapport coût/bénéfice était la deuxième, à savoir le seul dosage de prolactine.

Quelle prise en charge ?

Surveillance ?

En l'absence de décision chirurgicale initiale, la surveillance morphologique, hormonale et ophtalmologique proposée doit être adaptée à la présentation clinique : la taille initiale de l'adénome, sa proximité avec le chiasma, la présence de déficits hormonaux, l'âge du patient. Cette surveillance est motivée par le risque d'évolutivité de la lésion, surtout en cas de macroadénome, avec possibilité d'apparition d'un retentissement visuel ou hormonal.

L'augmentation de taille, on l'a vu, même dans les macroadénomes, n'est pas obligatoire. En moyenne, 89 % des microadénomes et 75 % des macroadénomes resteront stables lors du suivi de 2 à 8 ans. En dehors des situations où l'on proposera un geste chirurgical d'emblée chez un patient sans comorbidité (lésions proches du chiasma ou le refoulant), la surveillance reste logiquement.

Surveillance des microadénomes non fonctionnels de découverte fortuite

Rappelons que les microadénomes non fonctionnels de découverte fortuite sont très fréquents (environ 10 à 15 % des IRM réalisées). Nos recommandations visent à minimiser le surcoût économique d'une surveillance rapprochée inadaptée et à limiter l'anxiété du patient ... (et du médecin !).

Recommandation :

- Pour un microadénome non fonctionnel de diamètre inférieur ou égal à 5 mm, nous ne recommandons ni surveillance radiologique, ni surveillance hormonale. Il faut plutôt rassurer le patient.
- Pour un microadénome non fonctionnel de diamètre supérieur à 5 mm, nous proposons une surveillance morphologique simple avec une IRM à 6 mois sans exploration hormonale ni visuelle. En l'absence d'évolutivité, une IRM pourra être proposée à 2 ans sans exploration hormonale ni visuelle, puis, en l'absence d'évolutivité, la surveillance morphologique sera interrompue. En cas d'évolutivité (on rappelle que les microadénomes deviennent rarement des macroadénomes), une IRM pourra être proposée de manière plus rapprochée, par exemple annuellement afin de définir la conduite thérapeutique ou de poursuite de la surveillance

Macroadénomes non fonctionnels de découverte fortuite

Les macroadénomes augmentent plus souvent de taille que les microadénomes et en raison de leur taille initiale, risquent d'engendrer des troubles visuels. De cette situation découle une surveillance plus rapprochée que dans le cas des microincidentalomes.

Le consensus américain [37] propose une IRM à 6 mois puis annuelle pendant 3 ans puis recommande d'espacer (que la lésion soit proche du chiasma ou non).

Recommandations pour un macroadénome non fonctionnel de découverte fortuite à distance du chiasma optique (nous proposons 5 mm) :

- Nous proposons une IRM à un an,

en dehors de toute évolutivité clinique, avec exploration hormonale à la recherche d'une insuffisance antéhypophysaire. Les explorations visuelles (champ visuel et acuité visuelle) seront réalisées en cas d'adénome au contact du chiasma lors de la surveillance.

- Dans le suivi d'un macroadénome à distance du chiasma, en l'absence d'évolution tumorale à 1 an, la surveillance IRM pourra être espacée à 2 ans, en dehors de toute évolutivité clinique. Les explorations hormonales à la recherche d'une insuffisance antéhypophysaire pourront être maintenues annuellement. Les explorations visuelles (champ visuel et acuité visuelle) seront réalisées en cas d'adénome au contact du chiasma lors de la surveillance. Le type de bilan visuel est décrit dans l'article de L. Abouaf *et al.* « Exploration neuro-ophtalmologique d'un adénome hypophysaire non fonctionnel ».

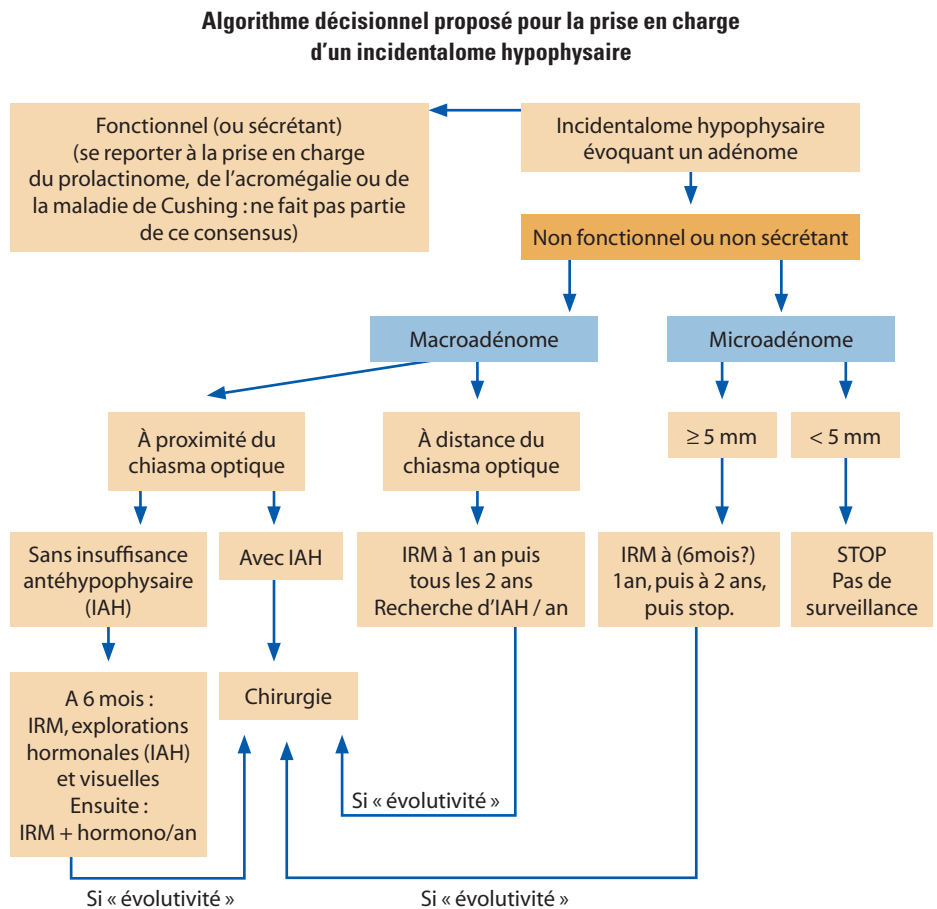
Recommandation pour un macroadénome non fonctionnel de découverte fortuite proche ou au contact du chiasma optique :

– En l'absence de décision chirurgicale, nous proposons une IRM à 6 mois, avec exploration hormonale à la recherche d'une insuffisance antéhypophysaire et explorations visuelles (champ visuel et acuité visuelle). La surveillance IRM sera ensuite maintenue de façon annuelle avec exploration hormonale. L'exploration visuelle pourra être réalisée tous les six mois.

– En cas de retentissement visuel ou d'évolutivité tumorale, ou d'insuffisance antéhypophysaire la chirurgie devra être proposée (voir paragraphe ci-après). En cas de poursuite de la surveillance (comorbidités, ...), cette fréquence de surveillance sera maintenue.

Quelle(s) indication(s) chirurgicale(s) ?

Les incidentalomes doivent être pris en charge par des équipes multidisciplinaires de référence et expérimentées en chirurgie hypophysaire car les complica-



L'algorithme ci-dessous résume les recommandations concernant la prise en charge d'un incidentalome hypophysaire.

tions chirurgicales sont corrélées à l'expérience [47].

La technique (endonasale endoscopique de préférence) et la voie d'abord chirurgicale (trans-sphénoïdale sauf extension intracrânienne postérieure et latérale vers la vallée sylvienne) ne varient pas selon le mode de découverte fortuit ou non mais sont uniquement fonction de l'anatomie tumorale.

En l'absence de symptômes, la discussion éclairée avec le patient a encore plus d'importance.

Pour les incidentalomes non fonctionnels, l'indication chirurgicale dépendra 1/ de l'anatomie tumorale : volume +++, de la nature kystique ou non de l'image, d'un éventuel envahissement du sinus caverneux 2/ de critères cliniques (âge, état physiologique, comorbidités...) 3/ de la présence d'un déficit endocrinien et/ou ophtalmologique.

Microincidentalomes non fonctionnels

Pour les formes encloses intrasellaires asymptomatiques, en l'absence de contact avec le chiasma optique, il est licite de proposer une surveillance telle qu'elle a été décrite dans le paragraphe précédent. Des régressions tumorales, décrites dans 10 à 29 % des cas, plaident pour cette attitude non interventionniste [33, 48]. L'indication chirurgicale serait retenue sur un critère évolutif. Aucun seuil d'augmentation de taille ne peut être donné car on doit tenir compte aussi de l'âge, des comorbidités et de la proximité avec le chiasma. La discussion doit se faire au cas par cas et avec le patient [37].

Macroincidentalomes non fonctionnels

– Pour les macro-incidentalome non fonctionnels à bilan normal, la discussion s'appuie sur l'histoire naturelle des adénomes hypophysaires, sur la notion de réversibi-

lité des symptômes ophtalmologiques et/ou endocriniens en post-opératoire et sur le contexte clinique.

Pour une image adénomateuse, une surveillance avec la rythmicité précédemment citée sera discutée s'il persiste une marge de sécurité par rapport au chiasma (nous proposons 2-3 mm) d'autant que le sujet est âgé et/ou en présence de comorbidités. Un envahissement de la loge caverneuse ne plaide pas en faveur d'une attitude active d'emblée car le geste ne guérira pas le patient. En l'absence de contact avec les voies visuelles, il n'y a pas de préconisation de suivi ophtalmologique. Une évolutivité tumorale (pas de seuil) indiquera une prise en charge chirurgicale.

Quatre cas particuliers justifient une prise en charge chirurgicale directe :

– En cas de grossesse désirée à court terme du fait de la croissance potentielle des incidentalomes/adénomes durant la grossesse (se reporter aux recommandations données dans l'article de F Castinetti *et al.* intitulé « Adénomes non fonctionnels : chirurgie, anatomopathologie et biologie moléculaire » de ce consensus) ;

– En cas de doute diagnostique avec une lésion maligne (mais ces dernières sont rarement asymptomatiques).

– La chirurgie peut par ailleurs être proposée au patient non observant dont on peut craindre un échappement au suivi.

– Enfin, l'association macroadénome hypophysaire non fonctionnel – sexe masculin – proximité du chiasma – traitement anti-coagulant constitue un contexte favorable à une apoplexie dont les conséquences peuvent être graves [35]. Une chirurgie de première intention peut se discuter avec le patient, en fonction du risque à arrêter transitoirement le traitement anti-coagulant.

Si la marge vis-à-vis du chiasma est réduite ou en cas de contact, une chirurgie de première intention doit être discutée avec le patient sur la notion : 1/ de l'évolutivité de ces tumeurs avec apparition de symptômes sur les études de suivi (les chiffres varient de 20 à 50% pour le risque d'augmentation de volume sur 5 ans de suivi) [17, 27, 48], 2/ sur le risque d'apoplexie (variable selon les études : 10% à 5 ans [17], variable de 1,6 à 12,8% [35]

avec risque de troubles ophtalmologiques et de déficit endocrinien définitifs [35] et 3/ sur la notion de meilleurs résultats ophtalmologiques et endocriniens obtenus chez les patients asymptomatiques [34, 49]. Le contexte peut toutefois pousser à l'attentisme ou à l'abstention chirurgicale (patient âgé avec comorbidités, refus du patient).

– Pour les macroincidentalomes non fonctionnels symptomatiques :

Les recommandations de l'*Endocrine Society* vont dans le sens d'un traitement chirurgical [37].

Nous recommandons également de discuter une indication chirurgicale en cas de troubles visuels et/ou d'une insuffisance antéhypophysaire.

Le contexte peut toutefois pousser à la surveillance ou à l'abstention chirurgicale (patient âgé avec comorbidités, refus du patient). Un traitement médical (agonistes dopaminergiques, analogues de la somatostatine) pourra être discuté (cf. texte intitulé « Prise en charge des adénomes NF après la chirurgie » dans ce consensus).

Françoise Galland¹, Marie-Christine Vantghem², Laure Cazabat³, Anne Boulin³, François Cotton⁴, Jean-François Bonneville⁵, Emmanuel Jouanneau⁶, Gwenaëlle Vidal-Trécan⁷, Philippe Chanson^{8,9,10}

¹ Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition, CHU Rennes Hôpital Sud, 16 boulevard de Bulgarie, 35000 Rennes

² Service d'Endocrinologie-Métabolisme, Centre Hospitalier et Universitaire de Lille, 59000 Lille

³ Département d'Endocrinologie, CHU Ambroise Pare, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Boulogne

⁴ Département de Biochimie Clinique, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Route de Lennik, 808, 1070, Brussels, Belgique

⁵ Service de neuroradiologie, hôpital Jean-Minjoz, Besançon

⁶ Département de Neurochirurgie B, Pierre Wertheimer - Hospices Civils de Lyon, Lyon

⁷ Département d'épidémiologie et évaluation Evaluation des politiques de santé, Université Paris Descartes, Paris Sorbonne Cité, Paris

⁸ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Hôpital de Bicêtre, 94275 Le Kremlin Bicêtre

⁹ Université Paris-Sud 11, UMR S1185, Faculté de Médecine Paris-Sud, 94276 Le Kremlin-Bicêtre

¹⁰ INSERM U1185, 94276 Le Kremlin-Bicêtre

Correspondant :

P. Chanson
Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 94275 Le Kremlin Bicêtre

Références

1. Fernandez A *et al*, Clin Endocrinol 2010 ; 72:377.
2. Daly AF *et al*, J Clin Endocrinol Metab. 2006 ; 91:4769.
3. Ezzat S *et al*, Cancer. 2004 ; 101:613.
4. Sano T *et al*, Nihon Rinsho 2004 ; 62:940.
5. Aghakhani K *et al*, Indian J Pathol & Microbiol 2011 ; 54:692.
6. Kastelan D & Korsic M, Medical Hypotheses 2007 ; 69:307.
7. Char G & Persaud V, West Indian Med J 1986 ; 35:275.
8. Fainstein Day P *et al*, Pituitary 2004 ; 7:145.
9. Burrow GN *et al*, N Engl J Med 1981 ; 304:156.
10. Gorczyca W & Hardy J, Neurosurgery 1988 ; 22:1.
11. Tomita T & Gates E, Am J Clin Pathol 1999 ; 111:817.
12. Gsponer J *et al*, Medicine 1999 ; 78:236.
13. Hall WA *et al*, Ann Intern Med 1994 ; 120:817.
14. Chambers EF *et al*, Radiology 1982 ; 144:109.
15. Peyster RG *et al*, Neuroradiology 1986 ; 28:161.
16. Yue NC *et al*, Radiology 1997 ; 202:41.
17. Arita K *et al*, J Neurosurg 2006 ; 104:884.
18. Vernooij MW *et al*, N Engl J Med 2007 ; 357:1821.
19. Nammour GM *et al*, Am J Med Sci 1997 ; 314:287.
20. Currie GM *et al*, J Nucl Med Technol 2014 ; 42: 218.
21. Camaris C *et al*, Pathology 1995 ; 27:8.
22. Parent AD *et al*, Surgery 1982 ; 92:880.
23. Catargi B *et al*, J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88:5808.
24. Akiyoshi F *et al*, Thyroid 1996 ; 6:619.
25. Yamakita N *et al*, Intern Med 1995 ; 34:1055.
26. Dombrowski RC *et al*, Ann Pharmacotherapy 1995 ; 29:999.
27. Sanno N *et al*, Eur J Endocrinol 2003 ; 149:123.
28. Chong BW *et al*, AJNR 1994 ; 15:675.
29. Molitch ME, Best Pract & Res. 2009 ; 23:667.
30. Fernandez-Balsells MM *et al*, J Clin Endocrinol Metab 2011 ; 96:905.
31. Karavitaki N *et al*, Clin Endocrinol 2007 ; 67:938.
32. Ryu WH *et al*, Can J Neurol Sci 2010 ; 37:837.
33. Dekkers OM *et al*, Eur J Endocrinol 2007 ; 156:217.
34. Losa M *et al*, Eur J Endocrinol 2013 ; 169:735.
35. Moller-Goede DL *et al*, Eur J Endocrinol 2011 ; 164:37.
36. Murad MH *et al*, Clin Endocrinol 2010 ; 73:777.
37. Freda PU *et al*, J Clin Endocrinol Metab 2011 ; 96:894.
38. Rokni-Yazdi H *et al*, Eur J Radiol 2006 ; 60:42.
39. Leroy C *et al*, Ann Endocrinol (Paris) 2013 ; 74:496.
40. Feldkamp J *et al*, Clin Endocrinol 1999 ; 51:109.
41. Reincke M *et al*, JAMA 1990 ; 263:2772.
42. Donovan LE & Corenblum B, Arch Intern Med 1995 ; 155:181.
43. Buurman H & Saeger W, Eur J Endocrinol 2006 ; 154:753.
44. Karavitaki N *et al*, Arq Bras Endocrinol Metabol 2007 ; 51:1314.
45. Yuen KC *et al*, Clin Endocrinol 2008 ; 69:292.
46. King JT Jr *et al*, J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82:3625.
47. Ciric I *et al*, Neurosurgery 1997 ; 40:225.
48. Dekkers OM *et al*, J Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93:3717.
49. Messerer M *et al*, Neurosurgical focus 2011 ; 30:E11.