

Adénomes hypophysaires non sécrétants Quand et comment opérer ? Quels critères anatomopathologiques pour caractériser l'adénome ?

Frédéric Castinetti , Henry Dufour , Stéphane Gaillard ,
Emmanuel Jouanneau , Alexandre Vasiljevic ,
Chiara Villa , Jacqueline Trouillas

Mots clés : adénome hypophysaire ; déficit hypophysaire ; anomalies du champ visuel ; sujet âgé ; grossesse ; Ki67 ; p53 ; adénomes hypophysaires silencieux.

Les indications chirurgicales

En cas d'adénome symptomatique

Troubles visuels

Une amélioration visuelle est rapportée dans environ 80-90% des cas (incluant les récupérations partielles et totales) [1, 2]. La récupération peut être progressive et prendre jusqu'à 1 an après la chirurgie. Certaines études soulignent que le pourcentage de récupération est corrélé à la durée du trouble campimétrique, et à sa sévérité (l'existence d'une baisse acuité visuelle < 1/10 ou d'une atrophie optique sont de mauvais indicateurs de récupération) [3, 4]. La chirurgie ne doit donc pas être retardée en cas de troubles visuels avérés. Le degré d'urgence dépend du retentissement visuel. Il n'existe pas de données nettes sur l'intervalle de temps à partir duquel une récupération visuelle n'est plus possible après décompression chiasmatique. L'existence de troubles visuels constitue une indication opératoire, sans qu'il soit possible d'être certain d'une récupération visuelle complète après chirurgie.

Déficit anté-hypophysaire

Le risque de survenue de nouveaux déficits antéhypophysaires en présence d'un macroadénome est estimé à 12 % par an.

Les travaux de Arafah et al. ont corrélé déficit préopératoire, céphalées, hyperprolactinémie et potentiel de récupération post-opératoire, indiquant que lorsque ces paramètres sont présents ensemble, la récupération du déficit et l'amélioration des céphalées en post opératoire étaient plus fréquentes [5, 6], corrélées à la pression intrasellaire. La chirurgie permet une récupération des fonctions antéhypophysaires normales dans environ 30 % des cas (après un suivi moyen de 1 an) (Messerer et al Neurosurgical focus 2011). Ce pourcentage est d'autant plus élevé que la prise en charge est précoce. Certaines équipes recommandent d'ailleurs la réalisation d'une chirurgie au stade de macroadénome asymptomatique [7]. Le risque d'aggravation des fonctions antéhypophysaires après chirurgie est d'environ 10 % des cas [3]. L'existence d'un déficit hypophysaire n'est probablement pas le principal facteur à prendre en compte dans la décision chirurgicale, car la récupération post-opératoire est incertaine.

Céphalées

L'implication de l'adénome hypophysaire dans les céphalées ne peut être affirmée qu'après avoir éliminé toutes les autres causes de céphalées (éventuellement après avoir référé le patient à un neurologue) et

après avoir précisé l'âge d'apparition des céphalées par rapport à l'histoire naturelle de l'adénome. Les céphalées sont classiquement dues à la distension des enveloppes dures [8]. Des céphalées de localisation rétro-orbitaires ou au niveau du vertex sont évocatrices d'une origine hypophysaire. Si les céphalées sont effectivement imputables à l'adénome, la chirurgie semble permettre une amélioration franche de la symptomatologie [3, 9, 10]. L'existence de céphalées invalidantes imputables à l'adénome peut donc constituer une indication de traitement chirurgical sans urgence en prévenant le patient qu'il n'y a pas de preuve directe du lien de causalité et que le résultat ne peut être garanti.

En cas d'adénome asymptomatique

La décision d'intervention chirurgicale est basée :

1. Sur l'âge du patient. Une chirurgie sans urgence peut se discuter pour un sujet jeune sans attendre l'évolution, en tenant compte du faible risque d'aggravation visuelle post-opératoire, de l'évolution quasi-inéluctable de l'adénome en cas de suivi prolongé, et de la possibilité de non-récupération visuelle après la chirurgie en cas d'attente d'altération campimétrique.

2. Sur l'histoire naturelle des adénomes non-sécrétants (possibilité d'augmentation ou de diminution spontanée du volume tumoral). Losa et al. ont récemment souligné que le risque de récurrence post-opératoire était d'autant plus faible que la prise en charge chirurgicale était précoce [11].

3. Sur le risque d'apparition d'atteinte campimétrique, corrélé à la vitesse d'augmentation de la taille tumorale et à la proximité des voies optiques.

4. Sur le risque d'apparition d'un déficit hypophysaire (12 % par an pour les macroadénomes).

5. Sur le risque d'apoplexie (estimé à 1 % par an en absence de facteurs de risque surajoutés – voir texte correspondant du consensus).

6. Sur les risques liés à la chirurgie transsphénoïdale. Le risque de mortalité est inférieur à 1 %. Le risque de complications sévères (brèche ostéoméningée, méningite, aggravation visuelle) est inférieur à 5% des cas. Le risque de diabète insipide est parfois jusqu'à 10 % des cas.

La progression d'un microadénome est lente, et ne justifie pas de décision chirurgicale. La progression naturelle d'un macroadénome peut conduire à la réalisation d'une intervention chirurgicale, sans urgence, en fonction de son évolutivité, la proximité des voies optiques et l'âge du patient.

Cas particuliers

Chez le sujet âgé

La plupart des études définissent les sujets comme âgés à partir de 65 ans. Tenir compte de l'âge physiologique paraît plus logique. Il n'existe par contre pas de véritable donnée sur les patients âgés de plus de 75 ans au diagnostic, en termes de complications ou d'efficacité. La plupart de ces études associent des adénomes non sécrétants à des adénomes sécrétants. Il est donc difficile de déterminer si les complications décrites concernent uniquement les adénomes non-sécrétants.

Les adénomes non sécrétants représentent 60 à 80 % des adénomes des sujets « âgés ». Leur incidence est estimée à environ 7 % [12-14]. Les caractéristiques

semblent identiques à celles observées chez des sujets « jeunes », en particulier en termes de signes présents au diagnostic : la principale plainte est l'altération visuelle dans 50 à 70 % des cas [13]. La majorité des patients présente des macroadénomes de 2 à 4 cm de plus grand axe [12].

La décision thérapeutique doit prendre en compte le retentissement visuel, la proximité du chiasma et les comorbidités associées : 80 % des patients présentent au moins 1 comorbidité associée [12]. Une évaluation du risque anesthésique est cruciale, puisque environ 10 % des patients présenteront un score de risque ASA qui contre-indiquera la chirurgie [15]. Une étude suggère que la croissance des adénomes non-sécrétants est plus lente chez les sujets âgés [16]. Le risque d'apoplexie, en dehors de facteurs de risque surajoutés (en particulier antiagrégants et anticoagulants) est identique à celui de la population porteuse d'un adénome hypophysaire [17].

Le risque de mortalité n'est pas augmenté par rapport à la population générale si le risque anesthésique est bien évalué (moins de 1 % de mortalité) [13]. Le pourcentage de récupération visuelle, et de récupération du déficit hypophysaire, est comparable par rapport aux sujets jeunes (75 et 30 % respectivement). Les études ont souligné un risque de mortalité et de complications plus important en cas de craniotomie, par rapport à la chirurgie transsphénoïdale qui doit être la voie d'abord de référence. Avec la chirurgie transsphénoïdale, le risque de complications sévères (brèche, méningite) semble identique. La durée d'hospitalisation semble plus élevée (jusqu'à 20 jours d'hospitalisation en fonction des études) [12], ce qui pourrait être lié à une fréquence légèrement plus importante des troubles hydro-électrolytiques en postopératoire (10 % vs 6 % dans la population générale) [14], même si des études ne confirment pas ces données et ne retrouvent aucune différence en fonction de l'âge [13, 15]. A noter, un risque d'aggravation visuelle dans 1 à 10 % des cas.

Les indications chez le sujet de 65 à 75 ans sont identiques à celles des sujets jeunes, sous réserve d'une bonne éva-

luation des comorbidités associées et du risque anesthésique, et du retentissement pour le patient. La principale indication reste l'atteinte visuelle. Si une chirurgie est décidée, elle doit être préférentiellement réalisée par voie transsphénoïdale, pour ne pas augmenter le risque de complications. En absence de retentissement visuel, une simple surveillance IRM annuelle est suffisante. A noter enfin la rareté des données concernant les patients de plus de 75 ans.

Chez la femme jeune avec ou sans déficit

Les adénomes non sécrétants sont rares chez la femme jeune. Les données publiées dans la littérature sont peu nombreuses [18].

En cas d'altération du champ visuel, la prise en charge chirurgicale est indiscutable et doit être rapide [19].

En absence d'altération campimétrique chez une patiente porteuse d'un macroadénome avec désir de grossesse, la décision de chirurgie peut être basée sur l'existence d'un déficit gonadotrope : la chirurgie permet une récupération des déficits hypophysaires dans environ 30 % des cas (variable en fonction de la durée d'évolution), alors que ce déficit est présent au diagnostic dans plus de 80 % des cas [8]. Ce déficit gonadotrope peut également être lié à une hyperprolactinémie de déconnexion, qui sera normalisée dans la majorité des cas, après chirurgie [19].

En cas de désir de grossesse, sans déficit gonadotrope associé, le risque d'augmentation de volume tumoral au cours de la grossesse doit être pris en compte : ce risque est théoriquement faible, la grossesse se caractérisant principalement par une hyperplasie des cellules lactotropes. Cette hyperplasie associée à un macroadénome peut cependant favoriser une compression chiasmatique, qui a été rapportée dans quelques cas [18, 20]. La décision chirurgicale doit être décidée en fonction de la taille de l'adénome et de la proximité des voies optiques (la hauteur maximale hypophysaire peut augmenter de 12 mm au cours de la grossesse) [19]. En absence de chirurgie, une surveillance clinique au moins trimestrielle est nécessaire, complétée par la réalisation d'un champ visuel et d'une IRM sans injection en cas d'appari-

tion d'un syndrome tumoral au cours de la grossesse. Le risque d'apoplexie est faiblement majoré au cours de la grossesse [17].

En absence de désir de grossesse à moyen terme, et en absence de déficit, c'est l'histoire naturelle d'un adénome non sécrétant (spécifiquement sa taille, et la proximité des voies optiques) qui devra être prise en compte dans la décision de chirurgie. La chirurgie n'est pas une urgence. Elle n'est pas indiquée dans le cas d'un microadénome, et peut être discutée sans urgence dans le cas d'un macroadénome à distance des voies optiques. Dekkers et al. ont en effet souligné que le risque de constater une augmentation de taille d'un macroadénome était probablement corrélé à la durée du suivi (augmentation dans 50 % des cas si le suivi est au moins égal à 5 ans). Une diminution spontanée du volume tumoral, plus rare, est rapportée dans 11 % des cas [3]. Deux attitudes peuvent être envisagées : surveillance IRM et chirurgie en cas d'évolutivité, ou chirurgie sans attendre [21]. A l'inverse, l'évolutivité d'un microadénome vers un macroadénome semble faible. Un microadénome chez une femme jeune ne devrait donc pas bénéficier d'une chirurgie en urgence sauf évolutivité sur une IRM réalisée à 6 mois - 1 an [3].

Chez la femme jeune, la chirurgie doit être rapide en cas d'altération campimétrique. L'existence d'un déficit gonadotrope peut également constituer une indication chirurgicale, sans certitude de récupération en postopératoire. La grossesse ne constitue théoriquement pas un risque d'augmentation du volume de l'adénome ; il existe cependant une possibilité d'altération campimétrique en cas de proximité des voies visuelles. Dans ce cas, la décision de chirurgie doit être discutée ; en absence de chirurgie, une surveillance rapprochée clinique et par champ visuel doit être réalisée au cours de la grossesse. En absence de proximité optique, une surveillance clinique doit être effectuée lors de la grossesse. Enfin, en absence de désir de grossesse, et si l'adénome n'a pas de retentissement, et après discussion avec la patiente, une surveillance IRM peut être proposée, ou une chirurgie sans attendre d'évolutivité.

En cas de prise d'antiagrégants ou anticoagulants

- Anticoagulants : dans la population générale, le risque de saignements sous AVK est estimé à 7 % par an, avec une mortalité de 1 % [22]. Les AVK augmentent de 7 à 10 fois le risque de saignement spontané intracérébral. L'arrêt des AVK (avec relais par héparine) est conseillé 5 jours avant la chirurgie pour obtenir un INR normal, avec une reprise dans les 7 à 14 jours suivants.

- Antiagrégants plaquettaires : le risque d'hémorragie intracrânienne paraît faible. Une étude basée sur la chirurgie du méningiome a cependant souligné que la prise d'antiagrégants augmentait le risque de développer un hématome postopératoire [23]. L'arrêt des antiagrégants en préopératoire est cependant associé à une augmentation de la morbi-mortalité en particulier chez les patients avec stent actif. L'arrêt ne peut donc s'envisager qu'après accord d'un cardiologue, 5 jours avant la chirurgie pour l'aspirine, et idéalement 10 jours avant pour le clopidogrel.

Les données publiées sont rares. Une étude française basée sur 546 patients opérés d'un adénome, alors qu'ils étaient traités au long cours par anticoagulants ou antiagrégants, a retrouvé une augmentation d'un facteur 6 du risque de complications hémorragiques en postopératoire (épistaxis ou hématome de la cavité opératoire constaté dans 6 vs 0,9 % des cas dans le groupe avec et sans traitement, respectivement) (Aldea, 2009).

Il n'existe pas de recommandations actuelles sur l'arrêt des anticoagulants/antiagrégants. Leur prise augmente vraisemblablement le risque d'hématome postopératoire. La décision d'arrêt doit être prise en concertation avec le neurochirurgien, le cardiologue et l'anesthésiste.

La prise d'antiagrégants ou d'anticoagulants au long cours augmente également le risque d'apoplexie hypophysaire, risque qui doit être pris en compte au moment de la décision de surveillance ou de chirurgie.

Les modalités chirurgicales

La technique chirurgicale destinée à traiter les adénomes hypophysaires n'a pas échappé à la modernisation des moyens

chirurgicaux et de l'environnement en salle d'opération (IRM diagnostique, endoscope, neuronavigation, imagerie peropératoire). Il faut garder à l'esprit que les adénomes non fonctionnels sont des tumeurs dont le comportement n'est que rarement agressif. Il faut donc se garder de se vouloir maximaliste dans tous les cas. Dans certains cas pourtant, des interventions en deux temps, ou étendues, ou encore par voie haute seront nécessaires de par la complexité et/ou le comportement agressif de l'adénome.

Endoscopie versus microchirurgie

Pour les adénomes hypophysaires non fonctionnels, macroadénomes dans la quasi-totalité des cas, l'objectif du traitement chirurgical est une résection optimale à morbidité moindre. Il est certain qu'une résection complète est souhaitable étant donné qu'elle évite une éventuelle récurrence ou progression tumorale. A chaque étape de la prise en charge, l'arrière pensée de la morbidité chirurgicale potentielle doit être mise en balance avec la bénignité très fréquente de cette affection, et se doit d'être pesée au cas par cas. La qualité de l'imagerie actuellement disponible permet des suivis à long terme très fiables, permettant de parfois privilégier une exérèse partielle, ou subtotalaire, à moindre coût, à une exérèse complète génératrice de complications.

Depuis les années 60 et les travaux de G. Guiot et de J. Hardy, le gold standard de la chirurgie hypophysaire faisait appel à l'abord trans-sphénoïdal (voie basse) réalisé sous microscope opératoire avec repérage radioscopique per opératoire [24, 25]. L'abord décrit était une voie sous-labiale trans-rhinoseptale (littéralement : sous la lèvre supérieure, le long du septum nasal, à travers le sinus sphénoïdal). Le chirurgien réalisait une incision dans le sillon gingival supérieur, réséquait ou luxait le septum nasal, enlevait le rostre du sphénoïde et réalisait une ouverture du sinus sphénoïdal, suivi de la mise en place d'un spéculum. L'accès à l'adénome se faisait au travers du plancher de la selle turcique avec une technique de résection par fragmentation et aspiration. Pour simplifier les suites nasales et accroître le confort post-opé-

toire, la voie endonasale pure a été introduite par Griffith et Veerapen en 1987 [26]. Dans cette variante de la voie sublabiale, le chirurgien passait directement par l'une des fosses nasales pour accéder au sinus sphénoïdal. Une fois le spéculum nasal mis en place et le sinus sphénoïdal ouvert, les temps chirurgicaux étaient identiques à la voie sublabiale. Une modification récente publiée par Kerr et Oldfield en 2008 n'apporte pas grand chose de plus à la technique de référence mise au point par Guiot et Hardy [27]. Depuis, il n'y a pas eu d'étude randomisée prouvant la supériorité de la méthode initiale par rapport à l'une de ses variantes ni d'ailleurs concernant la supériorité du microscope bien que pour ce dernier, personne ne conteste son caractère incontournable en neurochirurgie et en pathologie hypophysaire.

Toutefois, la problématique fréquente des résidus post-opératoires (variable entre 70 et 10 % des principales séries), l'inconfort des patients qui gardaient un méchage pendant quelques jours et se plaignaient souvent d'une hypoesthésie gingivale supérieure, associée aux progrès de l'endoscopie endonasale pour les pathologies ORL ont motivé l'évolution technique vers l'endoscopie.

Au début des années 90, après la première publication de Jankowski et al. en 1992, puis sous l'impulsion des écoles nord-américaines et italiennes, l'endoscopie est venue concurrencer le microscope, et l'a remplacé dans certaines équipes [28-31]. Avec l'endoscopie endonasale, le confort ORL post-opératoire est meilleur. Le taux de complication une fois la phase d'apprentissage passée est similaire entre les séries microchirurgicales et endoscopiques [32-35]. Il n'y a pas de séries prospectives randomisées permettant de statuer sur la supériorité d'une méthode par rapport à l'autre. Toutefois, l'expérience des équipes expertes en chirurgie hypophysaire évoque un meilleur contrôle des extensions latérales et supérieures de l'adénome sous endoscopie, et la revue des séries d'adénomes hypophysaires non fonctionnels opérés sous endoscope démontre un pourcentage de résection macroscopiquement complète en moyenne supérieure [33, 36]. Les travaux sur cadavre de Catapano et al. et ceux

clinique de Mattozzo et al. sur des cas de patients réopérés pour résidus ont démontré d'une part que l'ouverture de la selle turcique était plus large sous endoscope que sous microscope et que d'autre part, les patients réopérés pour résidu avaient bénéficié d'une ouverture trop étroite lors de la première intervention [37, 38]. Enfin une méta-analyse récente de Ammirati et al. semble indiquer que la technique endoscopique n'est pas supérieure à la technique sous microscope en terme de résection et serait même assortie d'un taux de complication vasculaire plus important. Il faut noter que cette méta-analyse comporte toutes les séries endoscopiques incluant le début de la courbe d'apprentissage alors que les séries sous microscope citées concernent les résultats d'équipe sortis de la courbe d'apprentissage [39].

Quoi qu'il en soit, nous assistons actuellement au remplacement progressif de la chirurgie microscopique au profit de la chirurgie endoscopique mais, plus que l'outil, l'expérience du chirurgien est garante du bon résultat. Les objectifs et les indications restent les mêmes quelle que soit la technique utilisée. Si l'on établit un parallèle entre la chirurgie hypophysaire endoscopique endonasale et d'autres spécialités chirurgicales opérant des organes creux ou empruntant des cavités comme le sont les fosses nasales (Urologie, ORL, Cœliochirurgie abdominale et gynécologique), il y a fort à penser que dans deux décennies, l'endoscope aura totalement remplacé le microscope pour le traitement chirurgical des adénomes hypophysaires.

Les complications de la chirurgie hypophysaire sont peu fréquentes (morbidity ORL, endocrinienne, ophtalmologique, de brèches ostéoméningées, de méningite et de plaie vasculaire) et directement corrélées à l'expérience du chirurgien ce qui a incité à une sur-spécialisation en neurochirurgie [40, 41].

Chirurgie en 2 temps, voies étendues, voies hautes

L'endoscopie permet aussi de réaliser des voies dites étendues à savoir l'accès au compartiment intradural en enlevant le tubercule de la selle, la gouttière optique et la partie postérieure du jugum sphénoï-

dal (voie trans-tuberculaire). Cela peut être utile pour des extensions suprasellaires qui ne veulent pas « descendre » après le debulking de la partie intrasellaire. Dans ce cas, une chirurgie en 2 temps peut aussi être proposée sachant que dans bon nombre de cas, la « pulsatilité » cérébrale fera qu'après quelques semaines, l'expansion suprasellaire aura migré dans la selle turcique et sera accessible par une nouvelle voie transsphénoïdale classique. La chirurgie en deux temps est moins agressive qu'une voie étendue, au prix d'une deuxième anesthésie générale et d'une seconde hospitalisation. Les critères de choix utilisés en peropératoire par le chirurgien sont subjectifs. Cette option de chirurgie en 2 temps est intéressante si le résidu suprasellaire est de volume modéré et que l'hémostase peropératoire est contrôlée. Dans le cas contraire, le risque d'apoplexie hémorragique du fragment suprasellaire est grand et une chirurgie étendue en un temps sera préférée. La décision est alors prise en cours d'intervention. Les cas de figures rencontrés sont souvent très différents. La prise de décision de telle ou telle attitude est parfois différente d'une équipe à l'autre. Il est donc difficile d'en tirer la moindre règle. Il en est de même pour l'utilisation de la voie haute. Certains cas rares d'adénomes, parfois géants, présentant une extension sur l'étage antérieur, rétroclivale ou latérale vers la vallée sylvienne, ou encore « en champignon » dans, ou, vers les noyaux gris centraux, peuvent faire l'objet soit d'une voie intracrânienne unique soit d'un abord dit combiné associant voie haute et basse, soit dans le même temps, soit successivement à quelques jours ou quelques semaines d'intervalle [42-44]. La chronologie de l'abord combiné et le choix du timing ne sont l'objet d'aucune règle. Les indications de telles interventions sont rares, essentiellement concentrées dans les centres experts et la décision de l'abord dépend de l'extension de la tumeur, mais aussi de l'expérience et des habitudes des différentes équipes.

Place et bénéfice de la neuronavigation/Imagerie per opératoire

La première méthode de repérage peropératoire disponible fut la radioscopie don-

CHECK LIST – ANATOMO-PATHOLOGIE

I – Imagerie IRM

| | | | |
|------------------------------|-------|-------|-------|
| Taille : | Micro | Macro | Géant |
| Invasion : | oui | non | |
| Si oui : | | | |
| Sinus caverneux : | | oui | non |
| Sinus sphénoïdal : | | oui | non |
| Confirmation peropératoire : | | oui | non |

II – Histologie

1) Fixations

| | | | |
|------------------|--|-----|-----|
| Formol zinc : | | oui | non |
| Bouin Hollande : | | oui | non |

NB : Autres fixateurs (AFA, Formol neutre) non recommandés car problème en ICC

2) Histologie

| | | | |
|------------|-----|-----|----|
| Invasion : | oui | non | ND |
|------------|-----|-----|----|

Si oui : Localisation
Sinus caverneux - Sinus sphénoïdal -Dure-mère -Hypophyse juxta-tumorale

3) ICC

a) Anticorps à tester pour typage

- β FSH, β LH, α SU, Chromogranine A → Ad gonadotrope
- PRL –GH → Ad GH ou GH/PRL silencieux
- ACTH → Ad corticotrope silencieux

b) Pour évaluation de la prolifération

- Comptage des mitoses n = (seuil n>2/10 champs au 40)
- Index Ki-67 : (seuil \geq 3%)
- Détection P53 : + (si >10 noyaux / 10 champs au 40) ou index

A discuter : Récepteurs à somatostatine type 2 et 5

III – Biologie moléculaire

A discuter : Congélation des fragments et conservation à -80° pour études (micro-arrays, PCR, CGH)

nant des informations uniquement dans le plan sagittal. Cette méthode est actuellement obsolète et en plus expose toutes les personnes présentes en salle d'opération ainsi que le patient aux radiations ionisantes.

La neuronavigation basée sur une imagerie scanner et/ou IRM pré opératoire donne des informations dans les 3 plans de l'espace et reste la méthode utilisée actuellement pour le repérage per opératoire en neurochirurgie. Sa précision est actuellement millimétrique [45]. Il n'y a pas d'étude randomisée démontrant son bénéfice mais elle peut être employée dans les cas suivants :

- training : notamment au début de l'expérience pour se familiariser avec l'approche endoscopique endonasale ;
- enseignement : afin de montrer les détails anatomiques des différentes étapes de la voie d'abord ;
- lorsque l'on est confronté à une ana-

tomie inhabituelle ou remaniée (sinus concha, patient acromégale) ;

- lorsque l'on peut s'attendre à une perte des repères anatomiques usuels comme c'est le cas pour les adénomes ayant détruit ou envahi le sinus sphénoïdal, ou encore lors d'une reprise chirurgicale pour récidive, les repères antérieurs ayant été lésés ou enlevés lors de la première intervention ;

- lors de toute intervention « étendue » aux structures environnant la selle turcique.

L'imagerie peropératoire par IRM et/ou CT représente probablement l'avenir. Cependant, dans une salle opératoire non dédiée, seul un système bas champ dont la définition est faible est utilisable. Le haut champ (1.5 Tesla ou plus) est plus fiable pour évaluer un résidu per opératoire mais demande une installation spécifique extrêmement coûteuse dont peu de centres disposent. Le bénéfice réel de l'IRM per

opératoire reste à établir [46]. Les publications des centres qui en sont déjà utilisateurs rapportent des résultats encourageants [47-50].

L'anatomopathologie**Généralités**

Les adénomes hypophysaires cliniquement et/ou biologiquement non fonctionnels regroupent 3 types histologiques très différents selon les classifications anatomopathologiques courantes [51] :

- les adénomes gonadotropes (FSH/LH) et leur variante les adénomes non immunoréactifs encore appelés « null cell adenoma », la grande majorité [52, 54] ;

- les adénomes corticotropes (ACTH) silencieux ou « silent type 1 ou 2 adenomas » (revue in [55]) ;

- les adénomes somatotropes (GH) ou somatoprolactiniques (GH-PRL±TSH) silencieux ou silent subtype 3 [56-59].

La 1^{ère} description clinique [60] et histologique [58] d'un adénome hypophysaire avec hypersécrétion de FSH remonte à près de 40 ans, alors que la 1^{ère} série (8 cas) d'adénomes gonadotropes avec et sans hypersécrétion de LH/FSH remonte à plus de 30 ans [54].

Dans la série pathologique lyonnaise de plus de 3000 tumeurs, toutes étudiées en immunocytochimie depuis 1986, la fréquence des adénomes non fonctionnels est de 35%. A noter qu'en raison de l'augmentation de la sensibilité et de la reproductibilité de la technique immunocytochimique automatisée depuis 2007, la fréquence de l'adénome non immunoréactif est passée de 15 % à 1 % et celle de l'adénome gonadotrope de 22 à 35 % (178/502 tumeurs opérées en 2007-2012). Les adénomes GH-PRL ou ACTH silencieux représentent actuellement 8 % des adénomes opérés et 18 % des adénomes non fonctionnels (40/218), les adénomes ACTH silencieux étant les plus fréquents. Dans les séries cliniques et neurochirurgicales, ces 3 types d'adénomes non fonctionnels sont souvent regroupés et analysés ensemble à tort, car ils sont très différents sur les plans histologique, clinique et probablement évolutif.

Données clinicopathologiques

Taille de la tumeur et invasion

Actuellement, le diagnostic pathologique des tumeurs hypophysaires et des adénomes non fonctionnels en particulier (cf check-list), doit intégrer les données de l'imagerie et les constatations peropératoires pour évaluer la taille de la tumeur et son caractère invasif ou non-invasif, car la preuve histologique n'est possible que dans 10 % des tumeurs invasives à l'IRM ; en effet le fragment intra-caverneux près de la carotide interne n'est qu'exceptionnellement prélevé par le chirurgien.

Histologie, immunocytochimie et prolifération

Les adénomes non fonctionnels sont identifiés en immunohistochimie, mais les adénomes ACTH et GH-PRL silencieux peuvent être suspectés déjà en histologie, car leur aspect ressemble à leur variante clinique symptomatique avec acromégalie ou maladie de Cushing. Nous ne décrivons ici que les adénomes gonadotropes.

Ces tumeurs sont d'architecture diffuse ou plus souvent cordonnale, avec une vascularisation bien développée ; elles peuvent rarement présenter des caractères hémorragiques ou de nécrose. Les cellules, aux limites nettes, sont ovoïdes ou polyédriques et ne présentent pas de signe d'activité sécrétoire (noyaux petits et dépourvus de nucléole). L'étude immunocytochimique est indispensable, mais pose des problèmes techniques liés à la fixation ou à la spécificité des anticorps. En effet, la détection des hormones gonadotropes est négative avec la fixation à l'AFA ou peu fréquente avec le formol tamponné à 4 % ; certains anticorps donnent des réactions négatives ou aspécifiques. Il est recommandé de préciser le fixateur, de préférence le Formol-Zinc, et la référence (clone) des anticorps utilisés dans le CR anatomopathologique. En immunocytochimie, toutes les cellules sont fortement positives avec l'anticorps anti-chromogranine A. Ainsi, une expression forte et diffuse de la chromogranine A dans un adénome nécrotique permet de suspecter la nature gonadotrope de la tumeur, la réaction avec les anticorps

anti-hormones hypophysaires étant habituellement négative. Dans l'adénome gonadotrope, le pourcentage de cellules immunoréactives avec les anticorps anti-hormones gonadotropes varie de 100 % à quelques îlots. Le plus souvent, le pourcentage est faible (20-30 %) et les cellules immunoréactives regroupées par zones. Dans certaines tumeurs, les cellules sont positives pour les 3 anticorps spécifiques β FSH, β LH et l' α sous-unité, dans d'autres les cellules sont positives seulement pour β FSH ou plus rarement pour β LH ou la sous-unité α . Lorsque seules de rares cellules (< 5 %) sont immunoréactives, on porte le diagnostic d'adénome non immunoréactif (null cell type), sachant qu'en culture ces adénomes sécrètent des hormones gonadotropes et qu'en microscopie électronique, ils présentent des granulations. L'adénome gonadotrope plurihormonal est exceptionnel, sauf dans le cadre de MEN1 [61]. En cas de reliquat et surtout de progression tumorale, on réalisera la détection des récepteurs à la somatostatine avec de nouveaux anticorps très spécifiques pour guider le clinicien dans son choix thérapeutique d'analogues de la somatostatine. En effet 26 % des adénomes gonadotropes expriment le récepteur à somatostatine de type 2 (SSTR2), celle de SSTR5 est rare et souvent focale [62].

Pour évaluer les risques de récurrence/progression, il est important de préciser le caractère prolifératif de la tumeur en testant systématiquement 3 marqueurs de prolifération : l'index de prolifération évalué par l'anticorps Ki-67, l'activité mitotique et l'expression de la p53. L'expression du Ki67 a été particulièrement étudiée [63, 64]. Les résultats concernant leur association avec le caractère invasif ou la récurrence/progression postopératoire sont contradictoires (cf chapitre récurrence/progression). Cependant l'automatisation de l'immunocytochimie, rendant plus reproductible la détection de ces marqueurs nucléaires et l'analyse des différents travaux, notamment ceux récents de Jaffrain-Rea et al. [65] et Righi et al. [66] montre qu'un Ki-67 > 3 % permet de prédire la récurrence/progression avec une forte spécificité (89 %), mais

une faible sensibilité (54 %). La valeur de l'activité mitotique et de l'expression de la p53 est encore plus discutée. Nous proposons de noter dans le CR anatomopathologique, le nombre de mitoses pour 10 grands champs à l'objectif 40 x (seuil $n > 2$) et l'expression positive de la P53 (si > 10 noyaux positifs pour 10 grands champs à l'objectif 40x) ou sous forme de pourcentage. Dans certaines tumeurs récidivantes ou même des carcinomes avec métastases, on peut observer un faible index du Ki-67 et un nombre élevé de mitoses. C'est pourquoi, nous conseillons de tester systématiquement ces 3 marqueurs et de qualifier la tumeur de proliférative seulement si 2 ou 3 marqueurs sont supérieurs aux seuils. Actuellement, à la suite du travail pluridisciplinaire et multicentrique HYPOPRONOS, nous proposons une nouvelle classification en 5 grades dont la valeur pronostique ($p < 0,001$) a été prouvée par des analyses statistiques multivariées [67]. D'autres marqueurs moléculaires ont été décrits dans ces adénomes hypophysaires non fonctionnels, leur valeur pronostique de la récurrence/progression reste à valider.

Frederic Castinetti¹, Henry Dufour², Stephane Gaillard³, Emmanuel Jouanneau⁴, Alexandre Vasiljevic⁵, Chiara Villa^{6,7,8}, Jacqueline Trouillas^{5,9}

¹ Aix Marseille Université, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Conception, Service d'Endocrinologie, Marseille

² Aix Marseille Université, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Conception, Service de neurochirurgie, Marseille

³ Service de neurochirurgie, Hôpital Foch, Paris

⁴ Service de Neurochirurgie, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est Lyon

⁵ Centre de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est Lyon

⁶ Service de Neuropathologie, Hôpital Foch, Paris

⁷ INSERM Unit 1016, Institut Cochin, University Paris Descartes, Paris

⁸ Department of Endocrinology, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, University of Liège Domaine Universitaire du Sart-Tilman, Liège

⁹ Laboratoire d'Histologie et d'Embryologie Moléculaires, Faculté de Médecine Lyon-EST, Lyon

Correspondance

Frédéric Castinetti
Service d'endocrinologie (Pr Brue)
Centre de Référence Pathologies hypophysaires Rares
Hopital de la Conception, Marseille
frederic.castinetti@ap-hm.fr
frederic.castinetti@univ-amu.fr

Références

1. Dehdashti AR et al, *Neurosurgery* 2008 ; 62:1006 ; discussion 1015.
2. Tabae A et al, *Clin Neurol Neurosurg* 2009 ; 111:119.
3. Dekkers OM et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93:3717.
4. Gnanalingham KK et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76:415.
5. Arafah BM et al, *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79:348-54.
6. Arafah BM et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85:1789.
7. Messerer M et al, *Clin Neurol Neurosurg* 2013 ; 115:2514.
8. Murad, M.H. et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 ; 73:777.
9. Comtois R et al, *Cancer* 1991 ; 68:860.
10. Wichers-Rother M et al, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004 ; 112:323.
11. Losa M et al, *Eur J Endocrinol* 2013 ; 169:735-42.
12. Hong J et al, *J Clin Neurosci* 2008 ; 15:1091.
13. Minniti G et al, *Eur J Endocrinol* 2005 ; 153:723.
14. Turner HE et al, *Eur J Endocrinol* 1999 ; 140:383.
15. Locatelli M et al, *Pituitary* 2013 ; 16:146.
16. Losa M et al, *Neurosurgery* 2000 ; 47:1313 ; discussion 1318.
17. Liu ZH et al, *Eur J Neurol* 2012 ; 19:733.
18. Kupersmith MJ et al, *Ann Intern Med* 1994 ; 121:473.
19. Molitch ME, *Growth Horm IGF Res* 2003 ; 13 Suppl A:S38.
20. Masding MG et al, *J R Soc Med* 2003 ; 96:27.
21. Fernandez-Balsells MM et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96:905.
22. Linkins LA et al, *Ann Intern Med* 2003 ; 139:893.
23. Palmer JD et al, *Neurosurgery* 1994 ; 35:1061 ; discussion 1064.
24. Guiot G et al, *Presse Med* 1967 ; 75:1563.
25. Hardy J & Wigser SM, *J Neurosurg* 1965 ; 23:612.
26. Griffith HB & Veerapen R, *J Neurosurg* 1987 ; 66:140.
27. Kerr PB & Oldfield EH, *J Neurosurg* 2008 ; 109:153.
28. Cappabianca P et al, *Minim Invasive Neurosurg* 1998 ; 41:66.
29. Carrau RL et al, *Laryngoscope* 1996 ; 106:914.
30. Jankowski R et al, *Laryngoscope* 1992 ; 102:198.
31. Jho HD et al, *Surg Neurol* 1997 ; 47:213 ; discussion 222.
32. Cappabianca P et al, *J Neurosurg* 2002 ; 97:293.
33. Messerer M et al, *Neurosurg Focus* 2011 ; 30:E11.
34. Gondim JA et al, *Pituitary* 2011 ; 14:174.
35. Duntze J et al, *Neurochirurgie* 2012 ; 58:241.
36. Rotenberg B et al, *Laryngoscope* 2010 ; 120:1292.
37. Catapano D et al, *J Neurosurg* 2006 ; 104:419.
38. Mattozo CA et al, *Neurosurgery* 2006 ; 58:857 ; discussion 857.
39. Ammirati M et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 ; 84:843.
40. Barker FG et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88:4709.
41. Ciric I et al, *Neurosurgery* 1997 ; 40:225 ; discussion 236.
42. Nishioka H et al, *World Neurosurg* 2012 ; 77:533.
43. Zada G et al, *J Neurosurg* 2011 ; 114:286.
44. Zada G & Laws ER Jr, *World Neurosurg* 2010 ; 74:109.
45. Zhao Y et al, *Neurosurg Rev* 2006 ; 29:306 ; discussion 311.
46. Eboli P et al, *J Neurosurg* 2011 ; 114:329.
47. Bellut D et al, *Neurosurg Focus* 2010 ; 29:E9.
48. Berkman S et al, *Acta Neurochir (Wien)* 2012 ; 154:639.
49. Berkman S et al, *J Neurosurg* 2011 ; 115:518.
50. Ramm-Petersen J et al, *Acta Neurochir (Wien)* 2011 ; 153:1367.
51. DeLellis R, Lloyd R, Heitz P & Eng C *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs (IARC WHO Classification of Tumours)* ; ed. Press, L.I., 2004.
52. Trouillas J et al, *Ann Endocrinol (Paris)* 1990 ; 51:54.
53. Trouillas J et al, *Semin Diagn Pathol* 1986 ; 3:42.
54. Trouillas J et al, *J Pathol* 1981 ; 135:315.
55. Raverot G et al, *Eur J Endocrinol* 2010 ; 163:35.
56. Trouillas J et al, *Pathol Res Pract* 1991 ; 187:943.
57. Erickson D et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 ; 71:92.
58. Kovacs K et al, *Fertil Steril* 1978 ; 29:622.
59. Kovacs K et al, *Am J Pathol* 1989 ; 134:345.
60. Snyder PJ & Sterling FH, *J Clin Endocrinol Metab* 1976 ; 42:544.
61. Trouillas J et al, *Am J Surg Pathol* 2008 ; 32:534.
62. Chinezu L et al, *Hum Pathol* 2014 ; 45, 71.
63. Dubois S et al, *Eur J Endocrinol* 2007 ; 157:141.
64. Ramirez C et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97:1745.
65. Jaffrain-Rea ML et al, *Endocr Relat Cancer* 2002 ; 9:103.
66. Righi A et al, *Hum Pathol* 2012 ; 43:1627.
67. Trouillas J et al, *Acta Neuropathol* 2013 ; 126:123.