

Prise en charge des adénomes hypophysaires cliniquement non fonctionnels

Synthèse et Recommandations

Philippe Chanson, Gérald Raverot, Frédéric Castinetti, Christine Cortet-Rudelli, Françoise Galland, Sylvie Salenave
 au nom du Groupe de Travail de la Société Française d'Endocrinologie sur les adénomes hypophysaires non fonctionnels

Mots clés : Adénomes hypophysaires non fonctionnels, adénomes gonadotropes, adénomes hypophysaires silencieux, apoplexie hypophysaire, incidentalomes hypophysaires, adénomes hypophysaires non secrétants, chirurgie hypophysaire, radiothérapie.

C'est par défaut qu'on définit le mieux les adénomes hypophysaires cliniquement non fonctionnels (AHNF). Ce sont tous les adénomes qui ne sont responsables ni d'un syndrome aménorrhée-galactorrhée, ni d'une acromégalie, ni d'un syndrome de Cushing, ni d'une hyperthyroïdie liée à une hypersécrétion de TSH par un adénome thyroïdote. Depuis les années 79-80, grâce aux progrès de l'immunocytochimie [1-3], on sait que la majorité des adénomes « cliniquement non fonctionnels » (chromophobes en histologie classique) sont, en fait, des adénomes secrétant des gonadotrophines ou adénomes hypophysaires gonadotropes. Dans 10 % des cas, l'immunomarquage est négatif (« null cell adenoma »). Exceptionnellement, l'immunomarquage est positif pour la GH, la PRL, la TSH ou encore l'ACTH alors qu'aucune sécrétion n'a été mise en évidence *in vivo* : on parle alors d'adénomes somatotropes, lactotropes, thyroïdotes ou corticotropes silencieux.

La prévalence des adénomes hypophysaires se situe entre 80 et 100 cas pour 100 000 habitants : les AHNF en repré-

sentent 15 à 30 % [4-6]. L'incidence annuelle serait de 1 nouveau cas pour 100 000 habitants [4].

Actuellement, le diagnostic des AHNF est fait à l'occasion soit d'un syndrome tumoral, lié à la présence d'un macroadénome, soit (et c'est de plus en plus fréquent) de manière fortuite à l'occasion d'une imagerie faite pour une toute autre raison (ce sont les incidentalomes hypophysaires) [7, 8].

Si l'indication chirurgicale ne fait aucun doute en cas de syndrome tumoral, d'autres aspects des AHNF (l'exploration hormonale, le suivi, en particulier postopératoire, la conduite à tenir en cas de reliquat ou en cas de récurrence, le cas particulier des incidentalomes, ou de l'apoplexie) font l'objet de discussions, qui ont amené la Société Française d'Endocrinologie (SFE) à demander à un groupe d'experts (endocrinologues, neurochirurgiens, ophtalmologistes, neuroradiologues, pathologistes et biologistes) de formuler des recommandations à l'occasion du Congrès de la SFE qui s'est tenu à Toulouse en 2012.

Faute de pouvoir disposer d'études prospectives, *a fortiori* randomisées

contrôlées, le groupe d'experts n'a pu proposer que des recommandations d'experts, basées, au mieux, sur des études rétrospectives.

Exploration des AHNF

La découverte d'un adénome hypophysaire, qu'elle ait eu lieu à l'occasion d'un syndrome tumoral ou de manière fortuite, impose un certain nombre d'explorations avant de poser l'indication opératoire.

Son objectif est d'évaluer les sécrétions hormonales hypophysaires, tant à la recherche d'une éventuelle hypersécrétion (permettant de confirmer le caractère non fonctionnel de l'adénome), que d'une éventuelle insuffisance qu'il conviendra de substituer avant l'opération ; son objectif est aussi de permettre au chirurgien de disposer d'une bonne imagerie hypophysaire si l'imagerie initiale n'est pas satisfaisante. Enfin, dans la mesure où l'indication opératoire est très dépendante d'une éventuelle compression des voies optiques, leur exploration est également indispensable en préopératoire mais aussi ensuite, lors du suivi.

Les recommandations présentées ici sont étayées par la revue de la littérature dont les détails sont donnés dans l'article de G Raverot *et al.* [9] qui est joint à ce Consensus.

Explorations hormonales diagnostiques à la recherche d'une sécrétion pathologique

Explorations statiques

- En préopératoire, le dosage systématique des gonadotrophines (LH, FSH) peut orienter vers le diagnostic d'adénome gonadotrope mais ne modifie pas la prise en charge thérapeutique ou le suivi des AHNF.

- Le dosage de la sous-unité α peut être utile mais il n'est pas recommandé de manière systématique, ce d'autant qu'il n'est pas remboursé (analyse hors nomenclature).

- Le dosage de la prolactine (PRL) est systématique chez tout patient présentant un AHNF. En cas de volumineux adénomes hypophysaires il est recommandé de prescrire un dosage de PRL sur une dilution sérique au 1/100^{ème} (pour s'affranchir d'un éventuel effet crochet).

- Il n'est pas recommandé de doser la chromogranine A à visée diagnostique ou de suivi.

Explorations dynamiques

Il n'est pas recommandé de réaliser des tests de stimulation à la GnRH ou à la TRH pour le diagnostic ou le suivi des adénomes hypophysaires non fonctionnels. Ces tests n'apportent pas d'informations suffisantes et sont associés à un risque rare mais grave d'apoplexie hypophysaire.

Recherche d'un adénome hypophysaire silencieux

Les adénomes « silencieux » semblent associés à un plus mauvais pronostic (cf article de C Cortet-Rudelli *et al.* joint à ce Consensus [10]) avec une récurrence plus fréquente. La définition de ces adénomes est basée sur l'absence de signe clinique évocateur de sécrétion en préopératoire alors que l'immunomarquage de la tumeur opérée montrera une positivité pour une ou plusieurs hormones.

- Seuls les adénomes corticotropes silencieux peuvent être évoqués en préopératoire devant une concentration d'ACTH élevée alors que celle du cortisol à 8h 00 est normale ou devant l'absence de déficit corticotrope alors que toutes les autres hormones hypophysaires sont déficitaires. Un test de freinage-minute (dexaméthasone 1mg à minuit et dosage du cortisol et de l'ACTH le lendemain matin à 8h00) peut être utile (il est réalisé systématiquement par certaines équipes) au même titre que la mesure du cortisol libre urinaire.

- Adénome somatotrope silencieux : par définition l'IGF-1 doit être normal pour parler d'adénome somatotrope silencieux... sinon le patient doit être considéré comme un acromégale (même s'il n'en a pas de signes cliniques évidents) (cf Consensus acromégalie [11])

- Adénome lactotrope silencieux : le dosage de prolactine est normal et le diagnostic est fait sur l'immunomarquage positif de la tumeur pour la PRL.

Dépistage des déficits hypophysaires

Méthodes d'exploration des déficits hypophysaires

- L'exploration d'un déficit corticotrope nécessite pour beaucoup la réalisation d'un test dynamique (hypoglycémie insulinaire ou test au Synacthène® ou test à la métopirone) en préopératoire. Pour d'autres, seul un dosage de cortisol le matin est réalisé. Rappelons qu'une cortisolémie > 190 ng/ml (500 nmol/l) affirme l'intégrité corticotrope et rend inutile un test dynamique.

- L'exploration d'un déficit thyroïdienne nécessite un dosage de la T4 libre couplé à un dosage de la TSH de 3^o génération.

- L'exploration du déficit gonadotrope chez la femme est basée sur l'évaluation clinique, couplée si besoin au dosage des gonadotrophines (LH et FSH) plasmatiques. L'exploration d'un déficit gonadotrope chez l'homme nécessite le dosage des gonadotrophines (LH et FSH) plasmatiques et de la testostérone totale.

Exploration au moment du diagnostic

Il est recommandé de dépister un éven-

tuel déficit hypophysaire gonadotrope, corticotrope et thyroïdienne au moment du diagnostic de tout macroadénome hypophysaire et uniquement en cas de macroadénome. L'identification d'un déficit en préopératoire permettra de le traiter afin d'améliorer l'état clinique avant chirurgie ou en l'absence de décision chirurgicale, de modifier éventuellement le suivi postopératoire (notamment en cas de déficit corticotrope), d'aider à la décision thérapeutique (cf incidentalome). Il n'est pas recommandé de rechercher un déficit somatotrope.

Suivi des fonctions hypophysaires

- En postopératoire une évaluation de la fonction corticotrope doit être réalisée soit en postopératoire immédiat, soit 4 à 6 semaines après la chirurgie, une substitution systématique par hydrocortisone étant alors proposée dans l'intervalle. En cas de déficit, de nouvelles explorations devront être faites au moins à 3 mois en postopératoire pour dépister une récupération retardée.

- L'exploration globale des fonctions hypophysaires doit être faite 1 à 3 mois après l'intervention. En l'absence de déficit hypophysaire postopératoire, de nouvelles explorations ne seront nécessaires qu'en cas de progression d'un résidu tumoral ou de récurrence tumorale. En cas de déficit postopératoire, un suivi tous les 6 à 12 mois des fonctions hypophysaires est nécessaire pour adapter le traitement substitutif.

- En l'absence de déficit hypophysaire postopératoire, de nouvelles explorations seront nécessaires tous les 6 à 12 mois si une radiothérapie complémentaire est décidée.

- En cas de déficit thyroïdienne diagnostiqué en préopératoire, sa persistance devra être réévaluée en postopératoire, après avoir interrompu le traitement par LT4 au moins un mois.

L'exploration neuroradiologique des AHNF

L'évaluation neuroradiologique d'une masse suspecte d'être un AHNF repose sur l'IRM qui est l'examen de référence pour l'exploration de la région sellaie.

Le protocole IRM doit comprendre :

- Coupes fines (3mm max), matrice élevée sagittale + coronale T1 sans et avec injection de gadolinium,
- Appréciation du volume 3D coronal avec reconstructions
- Coupes coronales T2
- Une acquisition volumétrique est recommandée ; sinon il faut pouvoir disposer de coupes très fines utilisant un plan de référence (sous-calleux par exemple).

Les caractéristiques habituelles des AHNF en IRM sont les suivantes :

- En cas de macroadénome, l'IRM visualise une masse centrée sur la loge sellaire qui est élargie, dont le signal est variable en T1/T2 en fonction de l'existence de zones nécrotiques et/ou hémorragiques, avec éventuellement un niveau liquide.

Le rehaussement de la lésion est habituellement peu intense.

- Il faudra préciser le caractère nécrotique ou hémorragique et l'extension de la lésion :

- supérieure vers les voies optiques,
- latérales dans les sinus caverneux en considérant le pourcentage d'englobement de la carotide interne par l'extension tumorale (en général calibre conservé de la carotide interne) et la visualisation ou non des veines médiales des sinus caverneux,

• inférieure dans le sinus sphénoïdal avec lyse du plancher sellaire, postérieure avec lyse du clivus

- Le repérage de la tige pituitaire, de la posthypophyse et du parenchyme hypophysaire sain résiduel sera noté.

L'exploration ophtalmologique des AHNF

C'est l'exploration neuro-ophtalmologique qui est l'un des déterminants de l'indication opératoire. Les recommandations présentées ici sont étayées par la revue de la littérature dont les détails sont donnés dans l'article de L. Abouaf *et al.* [12] qui est joint à ce Consensus.

L'exploration ophtalmologique doit comprendre

- Une exploration sensorielle : Au minimum une mesure de l'acuité visuelle

(AV) et la réalisation d'un champ visuel (CV), au mieux statique central + cinétique périphérique. L'examen du segment antérieur et le fond d'œil (FO), sont aussi essentiels pour l'interprétation de l'AV et du CV. L'OCT peut être utile pour le pronostic visuel mais n'est pas indispensable.

- Une exploration de l'oculomotricité : Il faut s'assurer de l'absence de diplopie par l'interrogatoire, et en faisant regarder dans les 9 directions du regard. L'examen peut être complété par un examen orthoptique et un test de Lancaster.

Quand réaliser les explorations ophtalmologiques ?

- Au moment du diagnostic, dans les 3 mois après la chirurgie, et avant toute radiothérapie en cas de contact ou de compression chiasmatique.

- Le suivi sera ensuite adapté à l'atteinte visuelle et à son évolution et à la réalisation éventuelle d'une radiothérapie.

Traitement chirurgical des AHNF

En l'absence d'un traitement médical efficace comme pour les prolactinomes ou les adénomes somatotropes, le traitement des AHNF repose, en première intention sur le traitement chirurgical, le plus souvent réalisé par voie trans-sphénoïdale.

Les recommandations concernant le traitement chirurgical présentées ici sont étayées par la revue de la littérature dont les détails sont donnés dans l'article de F Castinetti *et al.* [13] qui est joint à ce Consensus.

Les indications chirurgicales

En cas de macroadénome symptomatique

- Troubles visuels

La présence de troubles visuels constitue une indication opératoire. Le degré d'urgence dépend du retentissement visuel. La récupération visuelle est corrélée à la durée du trouble campimétrique et à sa sévérité. Une amélioration visuelle est rapportée dans environ 80-90 % des cas, jusqu'à un an après la chirurgie.

- Déficit anté-hypophysaire

La présence d'un déficit hypophysaire

doit être prise en compte dans la décision chirurgicale en sachant que la récupération post-opératoire est incertaine (environ 30 % des cas) et que le risque d'aggravation ou d'apparition d'un déficit anté-hypophysaire est de 5 à 10 % des cas. Le risque d'apparition définitif d'un diabète insipide est inférieur à 5 % des cas.

- Syndrome tumoral

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 consultation d'un neurologue). La présence de céphalées invalidantes imputables à l'adénome peut donc constituer une indication de traitement chirurgical sans urgence en prévenant le patient que le lien de causalité n'est pas prouvé et que le résultat sur les céphalées ne peut être garanti.

En l'absence de troubles visuels et en cas de volumineux adénome, la décision reste individuelle et repose sur la cinétique d'évolution lors de deux IRM successives.

Indications particulières en fonction du terrain

- Les indications chez le sujet de 65 à 75-80 ans sont identiques à celles des sujets plus jeunes, sous réserve d'une bonne évaluation des comorbidités associées et du risque anesthésique (score ASA, *American Society of Anesthesiology* <http://www.asahq.org>). La principale indication reste l'atteinte visuelle. Si une chirurgie est décidée, elle doit être préférentiellement réalisée par voie trans-sphénoïdale, pour ne pas augmenter le risque de complications. Chez les sujets « physiologiquement âgés », les risques opératoires sont majorés et demandent que l'indication soit pesée au cas par cas. Dans ce cas, la décision thérapeutique n'a qu'un objectif de décompression des structures opto-chiasmatiques.

- En cas de prise d'anti-agrégants ou d'anticoagulants. Les antivitaminés K (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. La

prise d'anti-agrégants augmente le risque d'hématome post-opératoire. L'arrêt pré-opératoire des anti-agrégants est cependant associé à une augmentation de la morbi-mortalité, en particulier chez les patients porteurs d'un 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 antiagrégants peuvent théoriquement être repris 7 à 10 jours après l'intervention.

En cas d'adénome asymptomatique

Les adénomes asymptomatiques, qu'il s'agisse de microadénomes ou de macroadénomes, sont généralement découverts de manière fortuite, à l'occasion d'une IRM fait pour une raison indépendante de l'adénome. Leur prise en charge et les indications opératoires seront discutées dans le paragraphe « Incidentalomes hypophysaires ».

En cas de grossesse

Chez une femme enceinte dont l'AHHNF hypophysaire évolue pendant la grossesse, entraînant des troubles visuels, l'indication opératoire est formelle. Si l'adénome n'entraîne pas de compression chiasmatique pendant la grossesse, l'accouchement peut être autorisé par voie basse. L'allaitement n'est en rien contre-indiqué.

Les modalités chirurgicales

Endoscopie versus microchirurgie ?

Plus que la technique, c'est l'expérience de l'équipe neurochirurgicale qui est essentielle dans la prise en charge de l'adénome hypophysaire. La technique est donc laissée à la préférence du neurochirurgien. L'endoscopie est probablement supérieure à la microscopie, car elle permet un meilleur contrôle des extensions latérale et supérieure, avec un taux de complications identique.

Spécificités techniques

Les différents types de voies d'abord (chirurgie en 2 temps, voies étendues, voies hautes) sont décidés par le chirurgien selon son expérience et les extensions de l'adénome. Ces voies sont limitées à

des types précis d'adénomes en fonction de leur extension. Des outils plus spécifiques (neuronavigation, IRM per-opératoire) peuvent être utilisés par le chirurgien s'il estime en avoir besoin et s'il les a à sa disposition.

Diagnostic anatomopathologique

Le compte rendu anatomopathologique doit comporter certains renseignements indispensables au diagnostic et à la prise en charge ultérieure [la liste détaillée est donnée dans l'Annexe de l'article de F Castinetti *et al.* joint à ce Consensus [13]]. Une collaboration endocrinologue-neurochirurgien-anatomopathologiste est nécessaire : le diagnostic pathologique des adénomes non fonctionnels 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 vers les sinus caverneux et/ou sphénoïdal.

Outre la caractérisation par immunohistochimie de l'adénome gonadotrope (anticorps β FSH, β LH, α SU, chromogranine A) et des adénomes silencieux somatotrope, lactotrope, somatolactotrope (anticorps GH, PRL) ou corticotrope (anticorps ACTH, cytokératine), il est important de préciser le caractère prolifératif de la tumeur en testant systématiquement trois marqueurs du cycle cellulaire : le Ki-67, le nombre de mitoses et la p53.

Prise en charge des AHHNF après la chirurgie

Malgré les progrès des techniques neurochirurgicales, du fait de leur taille et de leur caractère volontiers invasif, la résection chirurgicale des macroadénomes hypophysaires non fonctionnels (AHHNF) n'est souvent que partielle et ce reliquat peut croître de nouveau. De plus, même si la résection est complète, l'adénome peut récidiver. Dans les deux cas, il peut être justifié de recourir à un éventuel traitement complémentaire (reprise chirurgicale, radiothérapie, traitement médicamenteux). Les recommandations qui suivent sont basées sur les données de la littérature détaillées dans l'article de C Cortet-Rudelli *et al.* joint à ce Consensus [10].

Suivi post-opératoire des AHHNF

Suivi en imagerie

- Le suivi radiologique des AHHNF après chirurgie est essentiel, en raison de l'absence fréquente de symptômes cliniques en cas d'évolutivité tumorale. Il est réalisé au mieux par l'IRM, la tomographie (TDM) hypophysaire étant réservée aux contre-indications de l'IRM. La bonne reproductibilité des examens est indispensable à l'obtention d'un suivi de qualité. Idéalement une acquisition volumique avec reconstruction tridimensionnelle permet d'atteindre cet objectif. A défaut, les IRM doivent être réalisées dans les mêmes conditions techniques avec utilisation d'un même plan de référence (par exemple coupes coronales perpendiculaires au plan sous calleux). Il est important de transmettre au neuroradiologue l'IRM préopératoire, le compte rendu opératoire ainsi que l'IRM de référence post-opératoire dont il tiendra compte pour l'interprétation. Le protocole d'imagerie comporte la réalisation de coupes fines (2 à 3 mm), sagittales T1, coronales T1 avant et après injection de gadolinium, coronales T2, voire axiales T1.

- Fréquence de réalisation des IRM en postopératoire. L'IRM post-opératoire immédiate n'est pas systématique. Elle peut être demandée lorsque se pose la question d'une complication post-opératoire ou d'une reprise chirurgicale rapide, les jours suivant l'intervention. En dehors de ces circonstances particulières, la première IRM sera réalisée 3 voire 6 mois après l'intervention chirurgicale (le délai de 6 mois permettant de réduire la fréquence des remaniements post-opératoires pouvant gêner l'interprétation de l'examen). Une seconde IRM sera réalisée, dans tous les cas, un an après la chirurgie. Ces deux IRM serviront de référence pour le suivi ultérieur.

- L'interprétation précise de l'IRM post-opératoire de référence est primordiale, pour déterminer la présence d'un reliquat, et donc le risque d'évolution tumorale. En l'absence de reliquat adénomateux l'IRM sera répétée tous les ans pendant 5 ans, puis 7 ans, 10 ans et 15 ans après la chirurgie. En l'absence de signes cliniques, de reliquat identifiable

ou d'image douteuse, le suivi radiologique systématique pourra ensuite être interrompu. En cas de reliquat adénomateux ou d'une image douteuse, une IRM sera réalisée tous les ans pendant 5 ans puis tous les deux à trois ans en l'absence d'évolutivité, la fréquence du suivi pouvant être redéfinie au cas par cas, en fonction du volume tumoral, de la distance entre le reliquat et les voies visuelles ou d'un doute sur une évolutivité du reliquat... L'espacement des IRM successives exposant au risque de perte de suivi du patient, une vigilance particulière est nécessaire, les récurrences survenant le plus souvent 1 à 5 ans après la chirurgie mais parfois plus tardivement, plus de 10 ans après le geste initial.

- Il est essentiel de veiller, lors de chaque contrôle, à comparer l'IRM récente avec l'imagerie post-opératoire de référence. En effet, l'augmentation progressive d'un reliquat risque de passer inaperçue si l'on ne compare l'IRM qu'à l'imagerie précédente, sans se référer à l'imagerie post-opératoire de référence, compte tenu de la croissance souvent lente des adénomes et parfois difficilement perceptible d'une année à l'autre.

Suivi ophtalmologique

- En cas d'anomalie de l'examen ophtalmologique en pré-opératoire, un contrôle est proposé 3 mois après l'intervention chirurgicale avec étude de l'acuité visuelle, du champ visuel, du FO et de l'oculomotricité. L'examen ophtalmologique est surveillé tous les 6 mois jusqu'à l'obtention d'une amélioration maximale, en particulier lorsque des troubles visuels initialement sévères ont contre-indiqué la conduite automobile, cette interdiction devant être ré-évaluée de manière régulière au cours du suivi. La surveillance peut ensuite être espacée.

- En l'absence d'atteinte visuelle à la première visite post-opératoire, le suivi peut s'interrompre en l'absence de reliquat supra-sellaire proche des voies optiques. Si une radiothérapie a été réalisée, un suivi annuel prolongé est nécessaire en particulier après radiothérapie hypofractionnée ou en dose unique à la recherche de complications radiques qui peuvent survenir plusieurs années après la radiothérapie.

Suivi hormonal

Le bilan hormonal biologique, réalisé 3 mois après l'intervention chirurgicale, évalue la récupération de déficits hypophysaires diagnostiqués en pré-opératoire et le caractère définitif ou non des déficits hypophysaires constatés en postopératoire. Les explorations hormonales seront ensuite répétées pour adaptation, le cas échéant, de traitements hormonaux substitutifs, en cas d'apparition de signes fonctionnels d'appel ou d'augmentation de volume d'un éventuel reliquat tumoral. La fréquence des déficits hypophysaires au décours d'une radiothérapie, quelles que soient ses modalités, justifie une surveillance bi-annuelle du bilan hormonal hypophysaire telle que rappelée précédemment.

Les déficits seront, bien évidemment substitués. Pour ce qui concerne le traitement par GH, il est laissé à l'appréciation du médecin, en sachant que l'on dispose maintenant de suffisamment d'arguments, dans la littérature, pour dire qu'il n'a pas d'effet de stimulation du reliquat éventuel ou d'induction de récurrence.

Quand proposer une simple surveillance ?

En l'absence de reliquat adénomateux identifiable ou en cas d'image douteuse

Il est recommandé de proposer une surveillance régulière et prolongée, le risque de complications secondaires à un traitement de seconde intention étant inférieur au risque de récurrence et/ou de complications liées à une récurrence.

En cas de reliquat adénomateux

Deux options sont possibles : surveillance simple ou traitement complémentaire. Les éléments nécessaires à la réflexion pour une décision, prise en accord avec le patient, lors d'une réunion multidisciplinaire à laquelle participeront neuroradiologue, neurochirurgien, radiothérapeute et endocrinologue, sont les suivants :

- ses caractéristiques morphologiques (taille, limites, rapport avec les voies optiques, invasivité vis-à-vis des sinus caverneux)

- les résultats de l'examen anatomopathologique (immunohistochimie, Ki67, P53, nombre de mitoses)

- l'évolutivité du reliquat
- l'âge et les antécédents du patient, son aptitude à réaliser une surveillance régulière et prolongée
- l'existence ou non de déficits hypophysaires
- la disponibilité et la maîtrise relative des différents traitements secondaires dans le centre.

Que peut-on proposer en cas de récurrence ou d'évolutivité d'un reliquat d'AHNF déjà opéré ?

Reprise chirurgicale

- L'indication d'une ré-intervention pour récurrence d'un AHNF doit tenir compte des données du premier compte-rendu opératoire, de la taille et de la localisation du reliquat adénomateux.

- Elle est justifiée a) en cas de reliquat évolutif accessible à une exérèse complète, les limites de la reprise chirurgicale étant la conséquence de l'envahissement des sinus caverneux b) lors d'une compression symptomatique des voies optiques ou dans le but d'obtenir la distance de sécurité (3 à 5 mm) entre le dôme tumoral supérieur et les voies optiques en vue d'une irradiation complémentaire, c) en cas de progression tumorale après radiothérapie.

Le geste chirurgical peut également être délibérément organisé en deux temps (premier temps d'exérèse intra-sellaire, puis reprise chirurgicale après chute du contingent supra-sellaire).

- Les potentiels remaniements des repères anatomiques classiques (rostre sphénoïdal, cloisons de refend du sinus sphénoïdal) et une discrimination moins nette des différents tissus en intra-sellaire peuvent gêner le geste chirurgical. Pour certains, l'aide de la neuronavigation per-opératoire peut être intéressante dans de telles conditions mais cela reste discuté.

La radiothérapie

- Les diverses techniques de radiothérapie hypophysaire disponibles.

- La radiothérapie multifractionnée conformationnelle. Elle délivre des photons X de haute énergie permettant une amélioration du rendement en profondeur, une diminution de la zone de pénombre en bordure du champ d'irradiation. Le repé-

rage et la dosimétrie tridimensionnels, la multiplication du nombre de faisceaux non co-planaires, la possibilité de modulation d'intensité, l'utilisation de collimateurs multi-lames permettant de mieux superposer le volume irradié à des volumes cibles complexes ont représenté des améliorations notables. La dose totale est comprise entre 45 et 50 Grays, fractionnée en 25 séances de 1,8 à 2 Grays.

- La radiochirurgie délivre une irradiation en une séance. L'objectif est de superposer les limites de la cible à l'isodose de référence choisie. La dose diminue rapidement en dehors de la cible afin d'épargner au maximum les structures saines avoisinantes. Elle nécessite l'utilisation d'un cadre stéréotaxique invasif afin d'obtenir une précision de positionnement de ± 1 mm, un système d'imagerie de haute résolution et une dosimétrie tridimensionnelle. Les appareils utilisés sont le GammaKnife® (201 sources de Cobalt⁶⁰ réparties sur une hémisphère) et l'accélérateur linéaire (LINAC). La dose marginale est habituellement de 13-16 Grays pour les AHNF. Ce type de radiothérapie n'est envisageable que si le volume cible est bien individualisé, de petite taille (< 2-3 cm de plus grand axe) et à une distance des voies optiques suffisante pour permettre une irradiation au chiasma et aux nerfs optiques inférieure à 8 Grays.

- La radiothérapie stéréotaxique fractionnée associe la précision balistique et la multiplication des portes d'entrée des faisceaux de la radiochirurgie au principe de radioprotection des tissus sains par le fractionnement. La dose délivrée est de 45 à 50 Gys par fractions de 1,8 à 2 Gys. Le Cyberknife® est un accélérateur miniaturisé avec bras robotisé qui permet de réaliser une irradiation stéréotaxique hypo-fractionnée (3 à 9 séances selon les équipes) avec système de contention non invasif selon les principes techniques et dosimétriques de la radiochirurgie.

- La protonthérapie difficilement accessible est très peu utilisée pour le traitement des adénomes hypophysaires.

• Quand faut-il proposer une radiothérapie pour les AHNF ?

- L'efficacité du traitement par radio-

thérapie postopératoire des AHNF paraît aujourd'hui incontestable, que le traitement soit appliqué d'emblée ou de manière retardée par rapport à l'intervention neurochirurgicale. L'efficacité des différents types de radiothérapie en terme de contrôle du volume tumoral étant comparable, le choix du type de radiothérapie dépendra de la taille du reliquat, de sa bonne délimitation, de sa situation par rapport aux structures nerveuses voisines, de la maîtrise relative des diverses techniques utilisées dans le centre, des disponibilités du patient.

- Les effets bénéfiques doivent cependant être mis en balance avec les effets secondaires connus de ce traitement, notamment l'hypopituitarisme radio-induit fréquent quelle que soit la technique de radiothérapie utilisée. On espère une moindre fréquence des complications vasculaires et des rares tumeurs cérébrales secondaires avec les radiothérapies stéréotaxiques en dose unique ou hypo-fractionnées mais le recul est encore insuffisant pour pouvoir le démontrer.

- Il n'y a pas d'indication à une radiothérapie postopératoire systématique en cas d'exérèse complète ou quasi complète de l'adénome, du fait du faible risque de récurrence. En présence d'un résidu tumoral significatif, la radiothérapie doit être discutée en tenant compte des facteurs de risque de nouvelle croissance tumorale, de l'âge et des antécédents du patient, de l'existence ou non de déficits hypophysaires. Dans la plupart des cas, il est justifié de proposer dans un premier temps une surveillance régulière et de différer la décision de recourir à ce traitement au moment où la récurrence se confirme. Il peut être licite de l'envisager d'emblée si la tumeur manifeste un potentiel de croissance élevé et si le risque d'insuffisance hypophysaire ne constitue plus un problème majeur (en particulier si le patient a déjà une insuffisance hypophysaire).

Les traitements médicamenteux

- La mise en évidence de récepteurs dopaminergiques de type D2 et de récepteurs à la somatostatine (SST3 et SST2) au sein des adénomes non fonctionnels, ainsi que des données in vitro ont conduit à proposer les agonistes dopaminergiques

et les analogues de la somatostatine en cas d'AHNF. A la lumière des données actuelles, aucune de ces thérapeutiques n'a fait la preuve d'une efficacité suffisamment fréquente et significative sur la diminution du volume tumoral pour être proposée de manière systématique dans le cadre de l'échec du traitement chirurgical des AHNF.

- Le temozolomide est un agent alkylant administré *per os* qui a fait la preuve de son efficacité en cas de carcinome hypophysaire ou d'adénome agressif lactotrope ou corticotrope essentiellement. Une faible expression au sein des tumeurs de la O⁶-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) est associée à une réponse positive au temozolomide. L'expression faible du MGMT étant plus fréquente en cas d'AHNF récidivant qu'en cas de non récidivant, le temozolomide pourrait aussi être utile en cas d'AHNF agressif. Le temozolomide peut constituer une thérapie de sauvetage en cas d'AHNF très agressif.

Cas particulier des incidentalomes hypophysaires non fonctionnels

Un incidentalome hypophysaire est une lésion hypophysaire découverte fortuitement sur une imagerie cérébrale (scanner, IRM voire TEP) faite pour une autre raison.

Si la lésion fait moins de 10 mm de plus grand diamètre on parlera de « micro-incidentalome hypophysaire » ; si la lésion fait plus de 10 mm de plus grand diamètre, on parlera de « macro-incidentalome hypophysaire ».

Le caractère fortuit de la découverte d'un adénome hypophysaire, non fonctionnel dans la très grande majorité des cas, invite à une prise en charge parfois différente des adénomes hypophysaires symptomatiques. Les recommandations qui suivent sont basées sur les données de la littérature détaillées dans l'article de F Galland et al. joint à ce Consensus [14].

Evaluation initiale d'un microincidentalome

• Tout microadénome de découverte fortuite doit faire l'objet d'une évaluation

tion clinique par un endocrinologue à la recherche d'une hypersécrétion hormonale (signes d'hyperprolactinémie ou d'acromégalie ou de syndrome de Cushing), d'un contexte syndromique ou familial éventuels.

- Tout microadénome de découverte fortuite doit faire l'objet d'une évaluation biologique volontairement limitée: dosage de PRL, IGF-1 (voire freinage-minute, en cas de doute). La recherche d'une hypersécrétion cortisolique ne sera faite qu'en cas de syndrome de Cushing clinique. La recherche d'une insuffisance anté-hypophysaire (IAH) n'est pas recommandée.

- Une évaluation ophtalmologique n'est pas recommandée.

- Il est recommandé de faire une IRM centrée sur l'hypophyse si l'imagerie qui a fait découvrir cette lésion n'était pas centrée.

Evaluation initiale d'un macroincidentalome

L'évaluation hormonale, neuroradiologique et visuelle est la même que celle d'un macroadénome NF symptomatique (Voir paragraphe : Exploration des AHNF)

Prise en charge d'un microincidentalome hypophysaire non fonctionnel

L'attitude dépend de la taille du microadénome.

Si son plus grand diamètre est < 5 mm, aucune surveillance, ni radiologique, ni hormonale n'est recommandée : il faut rassurer le patient.

Si son plus grand diamètre est ≥ 5mm, la réalisation d'une première IRM de contrôle à 6 mois pour certains, à 12 mois pour d'autres, puis d'une seconde à 2 ans (pour mettre en évidence une éventuelle évolutivité) est recommandée. En l'absence d'évolutivité, la surveillance peut-être interrompue. Il n'est pas recommandé de réaliser de bilan hormonal ou visuel. En cas d'évolutivité (rare), l'IRM pourra être annuelle afin de définir la conduite à tenir (poursuite de surveillance ou chirurgie).

Prise en charge d'un macroincidentalome non fonctionnel

L'attitude dépend, là encore, de la taille du macroadénome et de sa proximité vis-à-vis du chiasma optique.

Si l'adénome est à distance du chiasma optique (nous proposons 5 mm)

La réalisation d'une IRM à 1 an avec exploration hormonale (recherche d'une insuffisance anté-hypophysaire) est recommandée. En l'absence d'évolution, on pourra espacer la surveillance (IRM tous les 2 ans). Les explorations hormonales pourront être maintenues tous les ans en cas d'évolutivité de la lésion. Un bilan visuel (AV, CV) sera réalisé si la lésion vient au contact du chiasma optique durant le suivi. En cas d'évolution, peut se discuter l'exérèse chirurgicale.

Si l'adénome est à proximité du chiasma optique

L'indication chirurgicale n'est pas formelle mais doit être discutée avec le patient en tenant compte de l'évolution naturelle des AHNF et de la faible morbidité de la chirurgie, de son observance vis-à-vis de la surveillance, d'un éventuel projet de grossesse, de facteurs favorisant une éventuelle apoplexie...

En l'absence de décision chirurgicale, un contrôle IRM est indiqué à 6 mois complété par des explorations hormonales et visuelles ; par la suite, l'IRM et le bilan hormonal seront réalisés de manière annuelle, l'évaluation visuelle de manière semestrielle.

En cas d'atteinte visuelle ou d'insuffisance anté-hypophysaire, ou de lésion évolutive, la stratégie thérapeutique est la même que celle des AHNF symptomatiques (voir paragraphe : Traitement chirurgical des AHNF)

Cas particulier de l'apoplexie hypophysaire

L'apoplexie hypophysaire est une complication grave, aiguë des adénomes hypophysaires, généralement non fonctionnels, marquée par un syndrome céphalalgique aigu, éventuellement associé à des troubles visuels par compression chiasmatique ou atteinte oculomotrice. Dans plus

de 2/3 des cas, il est associé à un déficit hypophysaire particulièrement corticotrope [15].

Historiquement, l'apoplexie était toujours une indication opératoire mais devant quelques cas cliniques d'amélioration spontanée, certains auteurs ont proposé une attitude plus conservatrice [16].

Les points de discussion concernant l'apoplexie hypophysaire sont donc les suivants : Faut-il opérer toutes les apoplexies hypophysaires ou seulement certaines ? Si l'indication chirurgicale est retenue, dans quel délai faut-il opérer ?

Si une attitude conservatrice est décidée, y a-t-il intérêt à donner de fortes doses de corticoïdes ?

Prise en charge multidisciplinaire comportant un traitement médical systématique

La prise en charge de l'apoplexie doit être multidisciplinaire : neurochirurgien, neuroradiologue, endocrinologue, ophtalmologiste. Une hospitalisation en milieu neurochirurgical ou en milieu endocrinologique à proximité immédiate d'un centre neurochirurgical est recommandée.

Traitement par glucocorticoïdes

Du fait de l'insuffisance corticotrope quasi constante, un traitement substitutif par hydrocortisone (si possible après prélèvements pour dosages hormonaux) doit être immédiatement mise en place. Il est vital pour le patient. Il comporte par exemple, hémisuccinate d'hydrocortisone 50 à 100 mg toutes les 8 heures IV puis relais *per os*.

Les indications du traitement chirurgical en cas d'apoplexie

- *Le traitement chirurgical est indiqué* en cas de troubles de la conscience, de troubles visuels sévères, récents ou en cours d'aggravation.

- Dans ces cas, la chirurgie doit être réalisée dès que possible en privilégiant néanmoins l'intervention d'un chirurgien habitué à la chirurgie hypophysaire.

- *L'atteinte oculomotrice isolée* peut être une indication chirurgicale pour certains chirurgiens mais elle ne l'est pas pour d'autres.

Les indications du traitement conservateur (simple surveillance sans intervention immédiate) :

- Le traitement conservateur ne peut s'envisager que sous couvert d'une corticothérapie intraveineuse ou *per os* donnée à forte dose et d'une surveillance clinique et ophtalmologique.

- Le traitement conservateur est indiqué en cas de contre-indication à la chirurgie (lorsque la balance bénéfiques/risques est en défaveur de la chirurgie).

- Le traitement conservateur est indiqué en cas de troubles visuels modérés et stables ou anciens.

- Le traitement conservateur est indiqué en cas de paralysie oculomotrice isolée.

- Le traitement conservateur est possible à condition de pouvoir changer de stratégie et proposer une chirurgie en absence d'amélioration rapide (en l'espace de quelques jours).

Tout patient ayant un macroadénome hypophysaire proche du chiasma doit être prévenu du risque d'apoplexie (signes cliniques, situation à risque).

Exploration neuroradiologique en cas d'apoplexie hypophysaire

A la phase aiguë de l'apoplexie, le scanner est très utile au diagnostic en cas d'hémorragie. En effet, à la phase aiguë, l'IRM peut être mise en défaut en cas d'hémorragie (isosignal T1 et T2).

Conclusion

Les AHNF sont le plus souvent diagnostiqués devant un syndrome tumoral. Leur prise en charge, sauf contre-indications ou situations particulières est donc le plus souvent chirurgicale, après un bilan hormonal, neuroradiologique et ophtalmologique détaillé. L'exérèse, par voie trans-sphénoïdale le plus souvent, doit

être, autant que possible, réalisée par un chirurgien expérimenté : c'est le meilleur gage d'une exérèse la plus complète possible avec le moins de complications possibles ! S'il persiste un reliquat (ce qui est fréquent dans ces volumineux adénomes souvent invasifs) une surveillance est nécessaire afin de ne décider un traitement complémentaire (généralement une radiothérapie) qu'en cas de croissance du reliquat. Il en est de même après une exérèse apparemment complète, si survient une récurrence. Quant aux adénomes hypophysaires non fonctionnels, le caractère fortuit de leur découverte invite à une prise en charge parfois différente des adénomes hypophysaires symptomatiques, en particulier s'ils sont de petite taille ou situés à distance des voies optiques.

Philippe Chanson^{1,2,3}, Gérald Raverot^{4,5}, Frédéric Castinetti⁶, Christine Cortet-Rudelli⁷, Françoise Galland⁸, Sylvie Salenave¹ au nom du Groupe de Travail de la Société Française d'Endocrinologie sur les adénomes hypophysaires non fonctionnels*

¹Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Hôpital de Bicêtre, 94275 Le Kremlin Bicêtre

²Université Paris-Sud, UMR S1185, Faculté de Médecine Paris-Sud, 94276 Le Kremlin-Bicêtre

³INSERM U1185, 94276 Le Kremlin-Bicêtre

⁴Fédération d'Endocrinologie, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, 69372 Lyon

⁵INSERM U1028 ; CNRS UMR5292 ; Centre de Recherche Lyon Neurosciences, Université de Lyon, 69372 Lyon

⁶Aix Marseille Université, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Timone, Service d'Endocrinologie, Marseille

⁷Service d'Endocrinologie-Métabolisme, Centre Hospitalier et Universitaire de Lille, 59000 Lille

⁸Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition, CHU Rennes, Hôpital Sud, 16 Boulevard de Bulgarie, 35000 Rennes

* Liste des membres à la fin de l'article

Correspondance :

Philippe Chanson, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Site Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France.

Tel : 33 1 45 21 37 08

Fax : 33 1 45 21 22 12

philippe.chanson@bct.aphp.fr

Liste des Membres du groupe de travail de la SFE sur les adénomes hypophysaires non fonctionnels

Philippe Chanson (Paris-Kremlin-Bicêtre), Gérald Raverot (Lyon), Christine Cortet-Rudelli (Lille), Françoise Galland (Rennes), Frédéric Castinetti (Marseille), Sylvie Salenave (Paris-Kremlin-Bicêtre), Laure Cazabat (Boulogne-Billancourt), Luc Foubert (Suresnes), Jean-François Bonneville (Besançon), Stephan Gaillard (Suresnes), Anne Boulin (Suresnes), Emmanuel Sonnet (Brest), Marie-Christine Vantyghe (Lille), Guillaume Assié (Paris), Vincent Rohmer (Angers), Brigitte Delemer (Rennes), Jean-Louis Sadoul (Nice), Isabelle Raingeard (Montpellier), Jacqueline Trouillas (Lyon), Chiara Villa (Paris), Jean-Marc Kuhn (Rouen), Henry Dufour (Marseille), Anne Barlier (Marseille), Lorraine Clavier (Créteil), Rachel Desailoud (Amiens), Emmanuel Jouanneau (Lyon), Dominique Maiter (Bruxelles, Belgique), Catherine Massart (Rennes), Françoise Borson-Chazot (Lyon), Michèle d'Herbomez (Lille), Bruno Estour (Saint-Etienne), Gilles Brassier (Rennes) Muriel Cogne (Saint-Denis, La Réunion), François Cotton (Lyon), Maud Lebas (Rouen), Lucie Abouaf (Lyon), Alain Vighetto (Lyon), Bernard Coche Dequéant (Lille), Patrick Toussaint (Amiens), Gwenaëlle Vidal-Trécan (Paris), Alexandre Vasiljevic (Lyon), Hervé Lefèbvre (Rouen).

Références

1. Snyder PJ & Sterling FH, J Clin Endocrinol Metab 1976 ; 42 : 544.
2. Kovacs K et al, Fertil Steril 1978 ; 29 : 622.
3. Trouillas J et al, J Pathol 1981 ; 135 : 315.
4. Raappana A et al, J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 : 4268.
5. Daly AF et al, J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91:4769.
6. Fernandez A et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2010 ; 72 : 377.
7. Greenman Y & Stern N, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009 ; 23 : 625.
8. Rogers A et al, BMJ 2014 ; 349 : g5390.
9. Raverot G et al, Méd Clin Endocrinol Diab 2015 ; 77 : 14.
10. Cortet C et al, Méd Clin Endocrinol Diab 2015 ; 77 : 38
11. Chanson P et al, Ann Endocrinol (Paris) 2009 ; 70 : 92.
12. Abouaf L et al, Méd Clin Endocrinol Diab 2015 ; 77 : 22.
13. Castinetti F et al, Méd Clin Endocrinol Diab 2015 ; 77 : 31.
14. Galland F et al, Méd Clin Endocrinol Diab 2015 ; 77 : 48.
15. Briet C et al, Endocrinol Metab Clin N Am 2015 ; 44(1):199
16. Chanson P & Salenave S, In : Pituitary apoplexy, Turgut M, Mahapatra AK, Powell M, Muthukumar N, editors. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag ; 2014. pp. 151-6.