

Adénome hypophysaire

Fanny Chasseloup, Claire Briet

PLAN DU CHAPITRE

■ Prolactinome

- Généralités et épidémiologie
- Signes cliniques
- Examens biologiques
- Examens morphologiques
- Traitement et surveillance
- Situations particulières
- Génétiques des prolactinomes

■ Adénomes cliniquement non fonctionnels : gonadotropes et adénomes à immunomarquage négatif (*null cell adenomas*)

- Épidémiologie
- Présentation clinique
- Examens complémentaires
- Diagnostic positif
- Stratégie thérapeutique
- Surveillance et évolution
- Récidive post-chirurgicale

■ Acromégalie

- Épidémiologie
- Signes cliniques
- Diagnostic positif
- Examens complémentaires biologiques
- Examens complémentaires morphologiques
- Retentissement
- Stratégie thérapeutique
- Évolution et surveillance
- Prédisposition génétique

■ Maladie de Cushing

- Généralités
- Examen clinique
- Diagnostic positif du syndrome de Cushing
- Diagnostic étiologique
- Examens morphologiques
- Cas particuliers
- Complications
- Diagnostic différentiel
- Diagnostic génétique
- Traitement
- Surveillance de la récurrence postopératoire

■ Adénome thyroïdote

- Généralités
- Examen clinique
- Examens biologiques
- Imagerie
- Diagnostic différentiel
- Traitement et surveillance

La prise en charge des patients porteurs d'un adénome hypophysaire peut être facilitée grâce au centre de référence des maladies rares (CRMR) de l'hypophyse, HYPO, qui regroupe quatre centres constitutifs (Marseille, Paris-Bicêtre, Lyon et Angers) et les centres de compétence de chaque centre hospitalo-universitaire français. Ce réseau permet une prise en charge spécialisée, coordonnée et multidisciplinaire des patients atteints de maladies hypophysaires rares, en facilitant l'accès à l'expertise diagnostique et thérapeutique (RCP mensuelle nationale).

Prolactinome

Généralités et épidémiologie

Les adénomes à prolactine sont des lésions antéhypophysaires responsables d'un excès de sécrétion de prolactine. Ce sont les adénomes hypophysaires les plus fréquents (50 % des adénomes hypophysaires). Ils conduisent le plus souvent à une insuffisance gonadotrope par rétrocontrôle de la prolactine sur la stimulation hypothalamique de l'axe gonadotrope (via les neurones à kisspeptine). Il s'agit le plus souvent de lésions bénignes.

Les données épidémiologiques sont les suivantes :

- prévalence = 50 cas/100 000;
- incidence = 3 à 5 cas/100 000/an;
- 50 % des adénomes hypophysaires diagnostiqués;
- prédominance féminine;
- pic féminin autour de 30 ans, pic masculin autour de 50 ans;
- femme : microadénome > macroadénome;
- homme : macroadénome > microadénome.

Signes cliniques

Les symptômes évocateurs sont liés à l'hyperprolactinémie et à l'hypogonadisme secondaire. Chez la femme en âge de procréer, on retrouve :

- aménorrhée ou troubles du cycle menstruel (oligospantiométrorrhée par exemple) : 90 % des cas; attention aux troubles du cycle masqués par une contraception hormonale;
- infertilité : le diagnostic est moins souvent fait chez les femmes ménopausées compte tenu de l'absence de retentissement franc sur l'axe gonadotrope (pas de troubles du cycle ou de la fertilité);
- galactorrhée (> 80 % des cas) spontanée ou provoquée;
- signes d'hypo-œstrogénie incluant : troubles des phanères, dyspareunies, sécheresse vaginale.

Le syndrome tumoral hypophysaire peut aussi conduire au diagnostic dans certains cas.

N.B. : une galactorrhée doit toujours conduire à la réalisation d'un dosage de prolactine (hors situation physiologique de galactorrhée, par exemple la grossesse ou le post-partum).

La symptomatologie est souvent moins évidente chez l'homme. Dans ce cas, le diagnostic est plus fréquemment posé devant un syndrome tumoral, ce qui explique (en partie) la plus grande proportion de macroadénomes :

- troubles de la libido;
- dysfonction érectile;
- gynécomastie secondaire à l'hypogonadisme;
- infertilité masculine et oligoasthénospermie;
- ostéopénie.

Les formes pédiatriques sont également diagnostiquées devant des symptômes différents pouvant inclure :

- retard pubertaire ou impubérisme;
- gynécomastie chez l'adolescent;
- retard de croissance staturale.

Examens biologiques

Dosage de la prolactine

Devant les nombreuses causes d'élévation de la prolactine, en cas de découverte d'une prolactinémie élevée, en dehors de tout contexte initial d'adénome, il convient de contrôler le dosage de prolactine avec une autre trousse/kit de dosage, d'éliminer une grossesse, une prise médicamenteuse avant de réaliser une IRM hypophysaire ++ (voir [figure 10.2](#)).

Il existe une corrélation entre la taille de l'adénome et le taux de prolactine (> 200 ng/mL si macroadénome) :

- prolactine > 200 ng/mL = macroprolactinome;
- prolactine de 50 à 150 ng/mL = microprolactinome;
- prolactine modérément élevée = diagnostic différentiel :
 - hyperprolactinémie de déconnexion en cas de compression tumorale ou d'infiltration de la tige pituitaire (blocage de la dopamine, le signal inhibiteur de la sécrétion de prolactine, qui passe physiologiquement par la tige),
 - autres causes d'élévation de la prolactine (voir plus bas).

Attention! Une concentration de prolactine < 150 ng/mL qui contraste avec un volume tumoral > 1 cm doit faire suspecter une hyperprolactinémie de déconnexion ou un effet crochet.

Attention aux artefacts de dosage ([figures 10.1](#) et [10.2](#)) :

- effet crochet : avec certains dosages, des taux de prolactine très élevés peuvent sembler normaux ou seulement modérément élevés. Les anticorps utilisés dans le dosage ELISA (immunologique) sont piégés et ne sont donc pas pris en compte. Cet artefact est de plus en plus rare avec les kits de dosage actuel et peut être évité grâce à une dilution de l'échantillon (au 1/1000^e);
- *big prolactin* : il s'agit d'agrégats dimériques de prolactine biologiquement inactifs;



Figure 10.1 Différents artefacts peuvent conduire à une erreur de dosage de la prolactine (PRL). À gauche, les agrégats conduisent à une surestimation de la valeur de prolactine et, à droite, l'effet crochet conduit à une sous-estimation de la valeur de prolactine, les anticorps piégés vont disparaître lors du lavage avant le dosage de la prolactine.

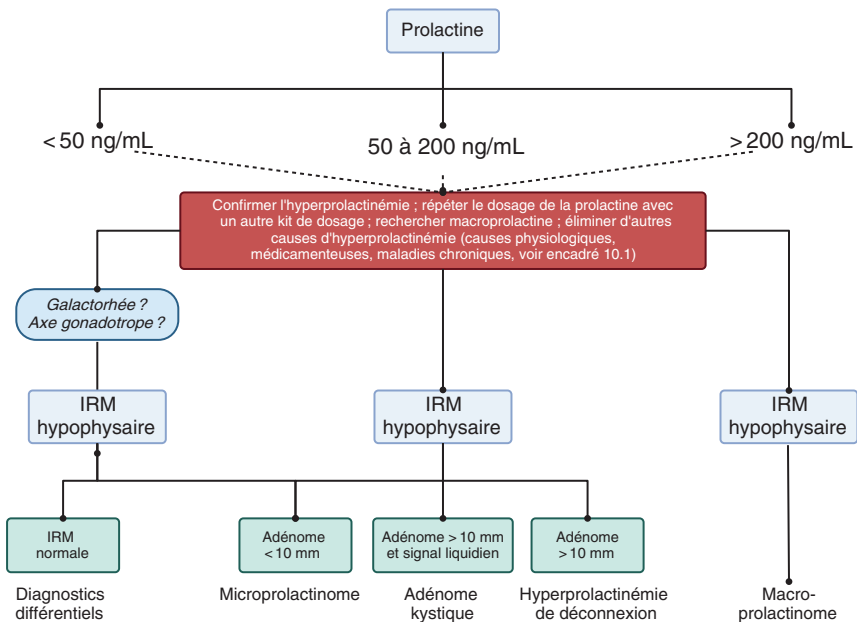


Figure 10.2 Stratégie diagnostique devant une hyperprolactinémie.

Attention! Compte tenu des nombreuses causes d'élévation de la prolactinémie, en cas de découverte d'une prolactinémie élevée, en dehors de tout contexte initial d'adénome, il conviendra de contrôler le dosage de prolactine avec une autre trousse/kit de dosage, d'éliminer une grossesse, une prise médicamenteuse avant de réaliser une IRM hypophysaire.

■ *big-big prolactin* : il s'agit d'agrégats de prolactine avec des immunoglobulines ou d'agrégats de plus de deux molécules de prolactine (tétramères par exemple) également biologiquement inactifs.

Ces artefacts d'agrégats de prolactine peuvent être analysés par une chromatographie de la prolactine ou par dosage de prolactine après PEG (encadré 10.1).

Retentissement gonadotrope

Il est recherché d'abord sur le plan clinique :

- dosage de la FSH-LH, de la testostéronémie chez l'homme et de l'oestradiolémie chez la femme : diminution des gonadotrophines ou valeurs inadaptées (anormalement normales) à une concentration d'hormones périphériques diminuées ;
- dosage de la SHBG : il peut également être réalisé chez l'homme ; en cas d'anomalie des concentrations de SHBG, il est possible de sous-estimer (si SHBG élevée) ou inversement

Encadré 10.1

Diagnostics différentiels d'un adénome à prolactine

Les causes d'élévation de la prolactinémie, dont l'hyperprolactinémie iatrogène (+++ jusqu'à 200 ng/mL voire plus, ++ 100 ng/mL, + < 100 ng/mL), sont les suivantes :

Causes physiologiques

- Allaitement ou stimulation mamelonnaire répétée.
- Grossesse.
- Stress (aigu).

Causes médicamenteuses

- Neuroleptiques/antipsychotique (phénothiazine, benzamides, rispéridone +++ > arsénapine ++ > quétiapine +).
- Antidépresseurs (classe des tricycliques et inhibiteur de la recapture de la sérotonine) +.
- Opioïdes et dérivés +.
- Antagoniste dopaminergique (dont métoclopramide et dompéridone) et inhibiteurs de la synthèse de dopamine +++.
- Autres : antihistaminiques H2, labétolol, vérapamil, réserpine +.

Maladies chroniques

- Insuffisance rénale chronique.
- Insuffisance hépatique, cirrhose.
- Anorexie mentale.
- Hypothyroïdie très sévère.

Causes génétiques

- Mutation du récepteur de la prolactine (PRLR).

Attention : la pilule contraceptive et le syndrome des ovaires polykystiques ne sont pas des causes significatives d'hyperprolactinémie. Il s'agit le plus souvent d'un artefact de dosage ou de l'occurrence de deux pathologies fréquentes.

de surestimer (si SHBG basse) la valeur de la testostérone (attention le dosage direct de la testostérone biodisponible n'est pas fiable).

Attention aux concentrations d'oestradiol, souvent peu spécifiques dans les valeurs basses qui peuvent donc être surestimées par les immunodosages commerciaux.

Une ostéodensitométrie pourra évaluer le retentissement osseux de l'insuffisance gonadotrope.

Retentissement hypophysaire

Il est à rechercher en cas de macroadénome uniquement :

- axe corticotrope : cortisol et ACTH à 8 heures permettront d'éliminer une insuffisance corticotrope associée en cas de macroadénome. Un test de stimulation pourra être proposé en cas de résultats douteux (cortisol entre 50 et 150 µg/L) (voir [chapitre 9 : Bilan biologique de dépistage](#));
- axe thyroïdote : dosage de la T4L à la recherche d'une costimulation TSH-Prl (rare, T4 élevée, TSH normale ou élevée) ou d'une insuffisance (T4L basse, TSH normale ou basse);
- axe somatotrope : dosage de l'IGF-1. Il n'est pas rare d'identifier des adénomes lactosomatotropes à la suite d'une identification d'une hyperprolactinémie (IGF-1 élevé). Une évaluation plus poussée pourra être proposée en cas d'IGF-1 élevée (voir plus loin [Acromégalie](#)).

N.B. : l'hyperprolactinémie est responsable d'une insuffisance gonadotrope dite « fonctionnelle ». Cette insuffisance gonadotrope se fait par l'inhibition des neurones à kisspeptine qui entraîne un déficit en GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) et ainsi une insuffisance gonadotrope ([figure 10.3](#)).

Examens morphologiques

IRM hypophysaire

Lésion hypo-intense (ou iso-intense) en T1, hyper-T2, avec défaut de rehaussement après injection de gadolinium ([figure 10.4](#)).

TDM cérébrale

Dans le cas de macroadénomes invasifs, notamment pour les macroadénomes « géants », il est important de réaliser une TDM cérébrale en coupe osseuse pour analyser le plancher de la selle. En cas de lyse du plancher sellaire ([figure 10.5](#)), il sera d'autant plus important de surveiller la diminution du volume tumoral pour prévenir le risque de brèche ostéoméningée avec risque de fuite de LCS.

Traitement et surveillance ([figure 10.6](#))

Surveillance et abstention thérapeutique (microadénome ++)

- Très faible risque évolutif des microadénomes vers un macroadénome, sous réserve qu'il ne soit pas invasif à l'IRM.

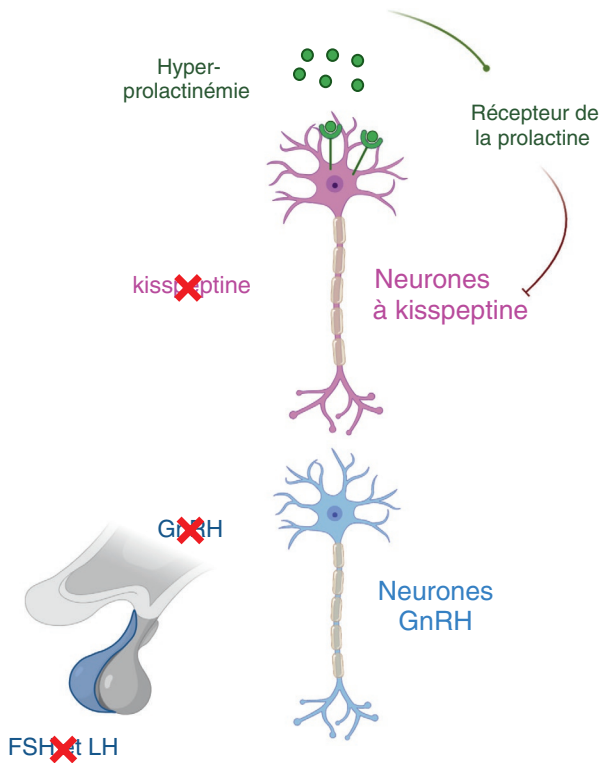


Figure 10.3 Hypogonadisme hypogonadotrope secondaire à l'inhibition des neurones à kisspeptine par l'hyperprolactinémie.

FSH : follicle stimulating hormone ; GnRH : gonadotropin releasing hormone ; LH : luteinizing hormone.

Source : adapté de Bernard V, Young J, Chanson P, Binart N. New insights in prolactin: pathological implications. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(5):265-275. doi:10.1038/nrendo.2015.36

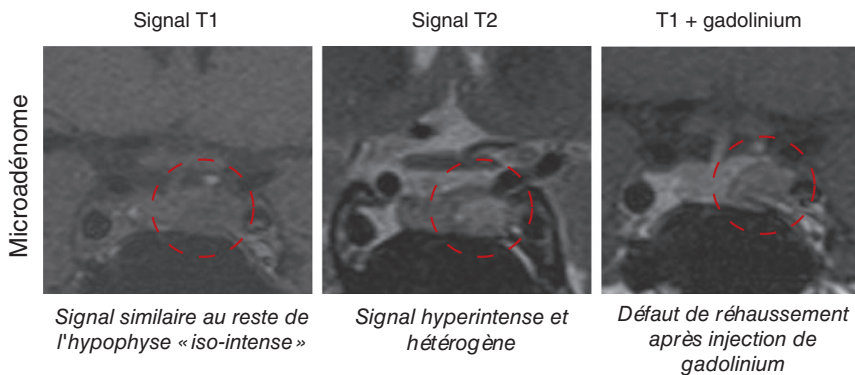


Figure 10.4 IRM coupe coronale d'un microprolactinome.

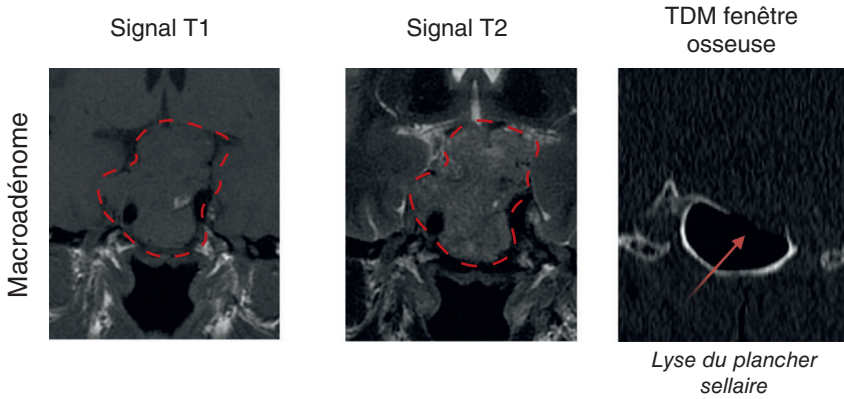


Figure 10.5 IRM coupe coronale d'un macroprolactinome avec sur la TDM, en coupe coronale, une lyse du plancher sellaïre.

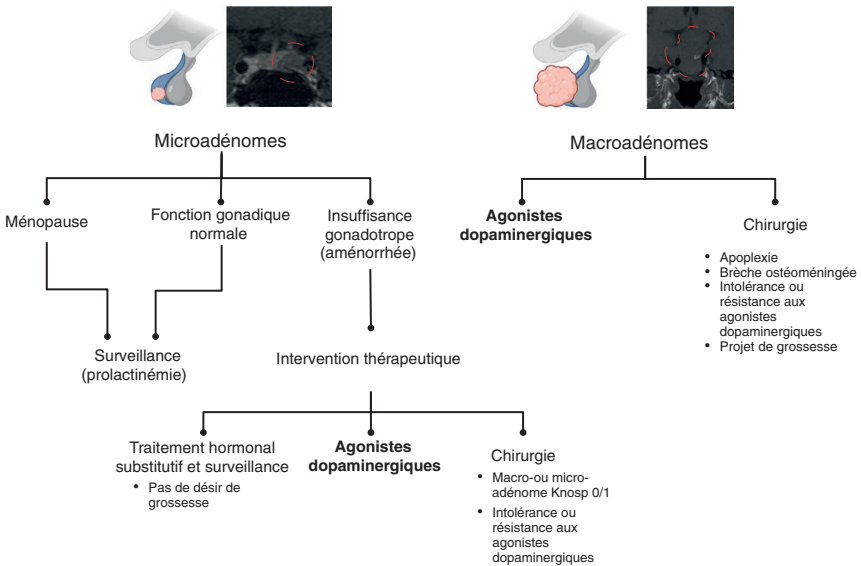


Figure 10.6 Stratégie thérapeutique simplifiée dans la prise en charge des adénomes à prolactine.

- Traitement médicamenteux non systématique/non indispensable en cas de fonction gonadotrope préservée et patient asymptomatique.
- Patiente ménopausée.
- Surveillance active = dosage régulier de la prolactinémie (concentration corrélée entre volume tumoral et prolactinémie).
- Substitution d'un déficit gonadotrope si présent.

Intervention thérapeutique (macroadénome ++)

- Si trouble gonadotrope.
- Si désir de grossesse.
- Si retentissement visuel ou risque visuel en cas de compression chiasmatique.

Prise en charge du retentissement

- Substitution des insuffisances antéhypophysaires (voir encadré *Focus* sur la substitution des insuffisances antéhypophysaires).
- En cas d'absence d'insuffisance gonadotrope : absence de contre-indication à une contraception œstroprogestative chez la femme.

Agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques permettent une normalisation des taux de prolactine (efficacité hormonale = 70–95 %) et entraînent le plus souvent une diminution de taille (voire une disparition) de la lésion hypophysaire (efficacité tumorale = 50–100 %). Malgré un regain d'intérêt pour le traitement chirurgical, les agonistes dopaminergiques restent le traitement de première intention.

Cabergoline

- Agoniste dopaminergique de première intention.
- Longue demi-vie.
- Tolérance plutôt bonne.
- Dose initiale 0,5 mg/semaine, puis doses variant de 0,5 à 3,5 mg/semaine en plusieurs prises, en fonction de l'efficacité thérapeutique.
- Contrôle de prolactine 1 fois/mois à 1 fois/trimestre en début de traitement.
- Majoration progressive en cas d'inefficacité (palier de 1 à 3 mois).
- Évaluation rapide en cas de retentissement visuel au diagnostic (à contrôler entre J7 et J30 initialement si trouble visuel au diagnostic).

Autres agonistes dopaminergiques utilisables

- Quinagolide (dose entre 75 et 600 µg/jour).
- On n'utilise plus la bromocriptine.

Effets secondaires des agonistes dopaminergiques

- Troubles gastro-intestinaux (nausées et vomissements).
- Fatigue.
- Vertiges.
- Syndrome de Raynaud pour les dérivés de l'ergot de seigle (cabergoline) : préférer la quinagolide en cas de syndrome de Raynaud préexistant qui n'est pas un dérivé de l'ergot de seigle.
- Troubles neuropsychiatriques : addictions aux jeux, addictions sexuelles ou troubles agressifs (homme > femme) (10 à 15 % des cas).