

Explorations et prise en charge des adénomes hypophysaires non fonctionnels

Explorations biologiques et radiologiques

Gérald Raverot, Guillaume Assié, François Cotton, Muriel Cogne, Anne Boulin, Michèle Dherbomez, Jean François Bonneville, Catherine Massart

Mots clés : Adénome hypophysaire non fonctionnels, adénomes hypophysaire gonadotrope, adénome hypophysaire silencieux, incidentalome hypophysaire, insuffisance antehypophysaire.

Explorations hormonales : quelles techniques pour quels dosages ?

Axe lactotrope

Dosage de la prolactine

Le dosage de la prolactine est pratiqué par immuno-analyse à l'aide de méthodes immunométriques calibrées en général sur le 3ème Standard International (SI) OMS 84/500. Ces techniques comportent des difficultés liées essentiellement à l'hétérogénéité des formes circulantes et l'effet crochet [1, 2].

Hétérogénéité des formes circulantes

La prolactine circule dans l'organisme sous différentes formes, essentiellement la prolactine monomérique active mais également des formes lourdes dont la macroprolactine dénuée d'activité biologique constituée le plus fréquemment de la prolactine complexée à une immunoglobuline (Ig). A l'heure actuelle toutes les méthodes immunométriques commercialisées reconnaissent la macroprolactine mais avec une plus ou moins grande intensité entraînant ainsi une surestimation des résultats variable selon la technique utilisée [3]. Devant tout résultat de prolactine modérément élevé discor-

dant avec la clinique, le dosage doit être contrôlé avec une technique présentant peu de réactions croisées avec la macroprolactine. Si la concentration de prolactine reste toujours élevée avec la seconde méthode décrite comme peu immunoréactive avec les formes lourdes, la précipitation au polyéthylène glycol (PEG) doit être envisagée comme test de dépistage de la macroprolactine à condition qu'elle soit correctement validée au plan méthodologique par le laboratoire qui la réalise [1, 4]. Devant un dépistage positif de macroprolactine, seule la chromatographie sur gel de filtration permet de séparer la prolactine monomérique des formes lourdes corrigeant l'erreur du dosage initialement estimée.

Effet-crochet

Dans les prolactinomes, la concentration en prolactine et le volume de l'adénome sont assez bien corrélés. En cas de valeurs modérément augmentées malgré une lésion volumineuse, un artefact du dosage appelé effet crochet peut être envisagé. Dans ce cas, les valeurs extrêmement élevées de prolactine saturent les sites de l'anticorps traceur avant même sa fixation au complexe anticorps de capture et prolactine entraînant ainsi une sous-estima-

tion des résultats. La parade classique pour pallier à l'effet crochet consiste à pratiquer le dosage sur une dilution de l'échantillon sérique. Chez tout patient présentant un macroadénome extrêmement volumineux visualisé à l'imagerie, il convient donc au clinicien d'indiquer au biologiste que les dosages doivent être effectués sur un sérum pur et dilué.

Axe somatotrope

Dosage de la GH

Le dosage de GH pratiqué par méthode immunométrique doit être réalisé sur un échantillon prélevé un tube sec sans anticoagulant [5]. La standardisation de la majorité des méthodes sur l'étalon recombinant (IS 98/574) a permis une harmonisation des résultats ($1 \mu\text{g} = 3 \text{ UI}$) [6]. Dans l'exploration des adénomes hypophysaires la GH peut être mesurée lors d'épreuve de freinage par hyperglycémie provoquée (HGPO). Ce test est considéré comme efficace si la concentration de la GH s'abaisse à une valeur inférieure à $0,4 \mu\text{g/L}$ (soit $1,2 \text{ UI/L}$), nécessitant donc des techniques ultrasensibles pour la mesure de faibles concentrations hormonales. A l'heure, les méthodes commercialisées répondent à ce critère d'ultrasensibilité.

Dosage d'IGF-I

La détermination de l'IGF-I nécessite des prélèvements bien codifiés devant être pratiqués sur tube sec sans anticoagulant chez les patients à jeun pour éviter des variations générées par leur statut nutritionnel [6]. Le dosage pratiqué par immunométrie ou compétition est effectué sur un échantillon acidifié permettant la libération de l'IGF-I de ses protéines porteuses dont les sites sont saturés dans un second temps par addition d'IGF-II en excès. La première difficulté du dosage est liée à la calibration des techniques. En effet, les résultats sont calibrés sur un standard international qui pendant des années correspondait à une préparation mal purifiée d'IGF-I méthionylé de 71 acides aminés (WHO IRR 87/518) [7]. Un nouveau standard international d'IGF-I natif de 70 acides aminés (le WHO IS 02/254) a été préparé et proposé à tous les fabricants qui devraient l'utiliser [7]. A ce jour, seuls deux fournisseurs sur six ont respecté cette consigne en intégrant ce nouveau standard dans leurs coffrets de réactifs.

La seconde difficulté du dosage d'IGF-I est liée à la fluctuation des taux notamment selon l'âge, le statut nutritionnel, le bilan hormonal physiologique (hormones thyroïdiennes, insuline, estrogènes variables selon la période cyclique chez la femme) ou médicamenteux (utilisation d'un traitement substitutif à la ménopause) du patient. Ces variations imposent d'établir pour chaque technique de dosage des valeurs de référence sur une très grande population de référence recrutée selon des critères d'inclusion extrêmement ciblés et stratifiées par tranche d'âge chez l'adulte et selon le stade pubertaire chez l'enfant [8-11].

Axe gonadotrope

Gonadotrophines

Les dosages de FSH et de LH sont effectués par immunométrie sur automates d'immunoanalyse à l'aide d'anticorps reconnaissant des épitopes de la chaîne bêta de manière à éliminer les réactions croisées avec les autres glycoprotéines possédant une sous-unité alpha identique. Ces dosages ne présentent pas de difficulté particulière quelles que soient la technique utilisée et la concentration sérique testée.

Testostérone

Le dosage de la testostérone chez l'homme non traité est effectué par immunoanalyse à l'aide de techniques compétitives évaluant la testostérone liée aux protéines porteuses et libre physiologiquement active. Le contrôle de qualité externe Probioqual démontrait la bonne corrélation des valeurs supérieures à 4,8 nmol/L (1,4 ng/mL) obtenues avec les différentes méthodes par immunoanalyse commercialisées en 2007 et celles obtenues avec la méthode de référence en spectrométrie de masse couplée à la chromatographie en phase gazeuse (LC-MS/MS). Bien que ces résultats doivent être interprétés avec prudence puisqu'un effet matrice ne peut être exclu sur ces échantillons reconstitués en milieu tamponné non exclusivement sérique, un consensus de la Société Française d'Endocrinologie les a validés [12]. Par ailleurs, une étude très récente a confirmé les performances analytiques des automates actuellement commercialisés pour les concentrations de testostérone totale supérieures à 4 nmol/L (1,2 ng/mL) qui permettent clairement la distinction de l'eugonadisme de l'hypogonadisme chez l'homme adulte [13].

Axe corticotrope

Dosage de l'ACTH

La très grande fragilité de l'ACTH impose un prélèvement effectué sur un tube (bouchon rose) contenant de l'EDTA additionné d'une anti-protéase, l'aprotinine. La centrifugation de l'échantillon sanguin effectuée strictement à 4°C et la congélation du plasma doivent être pratiquées dans la demi-heure suivant la prise de sang. Par ailleurs, les différents dosages immunométriques commercialisés manquent bien souvent de sensibilité et présentent une très haute variabilité due à l'absence de standardisation pour la calibration [14].

Dosage du cortisol

Le cortisol sérique est dosé en routine par des méthodes d'immunoanalyse compétitives. L'AFSSAPS (rapport 2006) [15] a imposé que tous les fournisseurs affichent l'exactitude de leur technique par rapport à la méthode de référence en spectro-

métrie de masse (LC-MS/MS) ainsi que la limite de détection fonctionnelle permettant de repérer la limite basse de la mesure. L'absence de reproductibilité et les biais positifs ou négatifs par rapport à la LC-MS/MS de certaines techniques dans la zone des faibles concentrations (aux alentours de 71 nmol/L ou 29 ng/mL) ont été mentionnés dans les rapports de Probioqual pendant plusieurs années. Il convient donc d'interpréter avec une extrême prudence les taux bas de cortisol obtenus avec certains dispositifs puisqu'exactitude et précision restent indispensables dans la zone des faibles concentrations pour signer une insuffisance corticotrope ou évaluer la performance du freinage par les différents tests à la dexaméthasone.

La mesure du cortisol libre urinaire est réalisée par des techniques compétitives pouvant comporter une étape d'extraction afin d'éviter les réactions croisées des molécules de structure voisine. Cependant certaines techniques présentent une spécificité satisfaisante permettant un dosage direct sur l'urine non extraite [16].

Axe thyroïdote

TSH

Le dosage de la TSH réalisé par immunométrie doit présenter les caractéristiques d'un dosage de troisième génération c'est-à-dire posséder une limite de détection fonctionnelle inférieure à 0,02 mUI/mL [19]. Bien qu'il soit classiquement admis que les valeurs de référence de la TSH toutes techniques confondues se situent en Europe de 0,4 à 4 mUI/L, des normes spécifiques à chaque méthode de dosage sont recommandées.

T4 libre

Le dosage de la T4 libre sérique est effectué par immunoanalyse par méthodes compétitives directes en une ou deux étapes. Les dosages directs automatisés présentent pour la grande majorité un biais négatif lié à la perturbation de l'équilibre par la dilution sérique et à la séquestration d'une certaine quantité d'hormone par l'addition de l'anticorps entraînant une sous-estimation des résultats [17]. Inversement, la présence d'autoanticorps

anti-T4 peut induire une surestimation des concentrations de T4L dosée avec des méthodes en une étape [17]. Une standardisation de ces techniques par rapport à la méthode de référence par LC-MS/MS [18] devrait permettre une harmonisation des résultats.

Dosage de la sous-unité alpha

Un seul dosage par immunoradiométrie permet la mesure de la sous-unité alpha dans le sérum ou le plasma humain.

Intérêt du dosage plasmatique des gonadotrophines et de leurs sous-unités

Evaluation des sécrétions de base

Dans le cadre des adénomes fonctionnels le taux de sécrétion des hormones est un marqueur fiable pour le suivi évolutif de ces tumeurs. La persistance d'un taux élevé d'hormone indiquant une résection incomplète de la tumeur même en l'absence de résidu tumoral visible à l'IRM. Cet important marqueur est généralement absent dans le cas d'adénomes non fonctionnels [19].

La grande majorité des adénomes hypophysaires cliniquement non fonctionnels (NFPA) sont des adénomes gonadotroques, capables de synthétiser les gonadotrophines ou leurs sous-unités, comme le montrent les études d'immunocytochimie. Cependant, l'élévation des concentrations plasmatiques basales de FSH et/ou de LH dimériques est rare. Des niveaux élevés de sous-unités libres (sous-unité α principalement, sous-unité β -LH plus rarement) sont plus fréquemment rencontrés, mais sont généralement modestes.

Lorsque cette sécrétion existe elle reste modeste et n'est qu'exceptionnellement associée à des signes cliniques spécifiques [20-23], rendant difficiles l'identification préopératoire des adénomes gonadotroques. Ceux-ci étant généralement considérés comme des adénomes « silencieux » le diagnostic est posé lors de la survenue de symptômes non spécifiques liés au syndrome tumoral (céphalées, troubles visuels, déficits antéhypophysaires) ou bien lors d'un bilan d'imagerie pour une autre indication (incidentalome, cf article dédié).

En fait, lorsqu'on interprète soigneusement les concentrations plasmatiques basales de FSH dimérique, de LH dimérique ou de la sous-unité α libre, on constate que la moitié des hommes porteurs d'un adénome gonadotrope (ultérieurement prouvé par immunocytochimie ou lors d'étude de la sécrétion tumorale *in vitro*), sécrétaient en excès de la FSH, de la LH et ou leurs sous-unités libres en quantité dosable dans le plasma [24-28].

Chez la femme avant la ménopause, cette éventualité est plus rare (30 % environ) ; après la ménopause, il est beaucoup plus difficile d'évaluer le caractère « fonctionnel » ou « silencieux » des adénomes gonadotroques, compte tenu de l'élévation physiologique, à cet âge, des gonadotrophines ou de leurs sous-unités chez la femme. Par exemple, les niveaux de FSH et de LH ont été étudiés chez 112 patients avec adénomes gonadotroques. L'augmentation des taux de gonadotrophines a été observée chez 48 % des patients de sexe masculin et 25 % des patientes de moins de 50 ans. Les taux sériques de femmes ménopausées étaient dans les limites de référence [29].

Enfin, même lorsqu'elle est élevée initialement, le dosage de la sous β -LH ne permet pas de prédire la persistance d'un résidu tumoral ni la récurrence ou la progression d'un résidu existant lors du suivi des adénomes gonadotroques [30].

Evaluation dynamique des sécrétions de gonadotrophines

Stimulation par la GnRH

Une élévation de la FSH et de la LH après stimulation par la GnRH est retrouvée dans 75 % et 50 % des cas respectivement [31]. Toutefois, il n'existe pas de consensus pour la définition d'une réponse normale au test au LHRH. De plus la réponse au test est variable en fonction de la période du cycle menstruel chez la femme. Enfin cette réponse au GnRH n'est pas spécifique puisqu'elle a aussi été retrouvée dans d'autres types d'adénomes hypophysaires notamment à prolactine [24, 25, 32, 33].

Stimulation par la TRH

Lorsqu'il existe une hypersécrétion basale de FSH, l'administration de TRH est

capable de stimuler la production de FSH dans 60 à 70 % des cas alors qu'en cas d'hypersécrétion basale de LH, une telle réponse paradoxale de LH à la TRH intéresse seulement 20 à 30 % des adénomes gonadotroques, une réponse paradoxale de la sous-unité α ou sous-unité β libre de LH étant notée dans 60 % des cas.

En l'absence d'augmentation de base des gonadotrophines ou de leurs sous-unités il est rare d'assister à une stimulation paradoxale par le TRH.

Comme pour le test au GnRH des stimulations non spécifiques peuvent être présentes dans d'autres types d'adénomes [24, 26, 27, 30, 34-36].

Le test au TRH ne permet donc pas d'affirmer le diagnostic d'adénome gonadotrope. De plus il n'est pas un marqueur prédictif suffisant pour identifier un résidu tumoral ou une récurrence précoce lors du suivi des patients [19, 30].

Risque des tests dynamiques

En plus de ne pas être utiles, les tests dynamiques au GnRH ou au TRH ne sont pas dépourvus de risque puisqu'il a été décrit des cas d'apoplexie hypophysaire compliquant ces tests [37-40]. Bien que ces complications soient rares, la gravité potentielle de cette complication et l'absence de bénéfice réel de ces tests rendent leur prescription inutile.

Autre marqueur : la chromogranine A

Bien qu'il soit possible de détecter des taux élevés de chromogranine A dans le cadre de certains adénomes hypophysaires [41], il a été démontré que le dosage de la chromogranine A n'avait aucune valeur dans le diagnostic ou le suivi des adénomes hypophysaires [42, 43].

Faut-il rechercher des adénomes hypophysaires « silencieux » ?

Au sein des adénomes non fonctionnels, certains présentent une positivité en immuno-histochimie pour une ou plusieurs hormones antéhypophysaires. Ce sont les adénomes silencieux. L'adénome silencieux le plus fréquent est le gonadotrope, que nous n'aborderons pas dans

ce chapitre. Plus rarement les adénomes silencieux sont corticotropes, somatotropes, lactotropes, voire thyrotropes. Peut-on les identifier en préopératoire, c'est-à-dire en amont de l'étude immunohistochimique de l'adénome?

Exploration hormonale des adénomes corticotropes silencieux

Cortisolurie des 24 heures, cycle du cortisol, test de freinage à la dexaméthasone : L'adénome corticotrope silencieux est-il réellement silencieux ?

Tout adénome corticotrope sans signe clinique d'hypercortisolisme est-il un adénome corticotrope silencieux ? C'est en tout cas la définition utilisée dans la plupart des séries se référant à ce sujet [44-54]. Pouvons-nous être convaincus que ces adénomes ne sont pas associés à des anomalies modestes mais réelles de l'axe corticotrope, voire que dans certains cas le diagnostic de maladie de Cushing n'a pas été franchement ignoré ? Aucune grande série n'a recherché systématiquement les signes d'un hypercortisolisme discret devant un macroadénome hypophysaire corticotrope silencieux. Sur deux patients présentant un adénome corticotrope silencieux (cliniquement), Sahli et col rapportent un patient avec un freinage incomplet à la dexaméthasone [55]. Sur 27 patients présentant un macroadénome corticotrope silencieux, Webb et col. rapportent une cortisolurie normale pour 2 sur 2 patients testés, mais ces 2 patients avaient été testés en raison de valeurs élevées de cortisol plasmatique prélevé aléatoirement dans la journée [56]. L'existence d'un continuum de sécrétion entre les formes sécrétantes et les formes peu sécrétantes d'adénome corticotrope est vraisemblable [57] à l'instar des syndromes de Cushing subcliniques surrenaliens [58]. Quelle proportion d'adénomes corticotropes « silencieux » est réellement silencieuse ? Cela n'est pas connu.

L'absence d'hypercortisolisme clinique à un instant donné ne garantit pas l'absence d'hypercortisolisme à venir. En effet, plusieurs cas d'adénomes cliniquement silencieux ont été rapportés, qui évoluaient secondairement vers des hypercortisolismes francs [59-63]. Certains de ces

adénomes ne sont-ils pas des formes d'hypercortisolisme « cyclique » ? Les publications de macroadénomes avec un syndrome de Cushing cyclique ne sont en tout cas pas nombreuses ! La prévalence de ces hypercortisolismes francs apparus secondairement n'est pas connue, mais semble rare, de l'ordre de 2 pour 500 adénomes hypophysaires [59].

Un macroadénome corticotrope ne peut-il pas devenir silencieux en raison d'une apoplexie ? Sahin et col rapportent ce cas clinique [64]. De plus dans les séries d'adénomes corticotropes silencieux, l'apoplexie est un mode fréquent d'entrée dans la maladie [50, 53, 56, 65], avec une prévalence de 9 cas sur 27 dans la série de Webb et col et 6 sur 24 dans la série de Cho et col. L'exploration hormonale préopératoire, si elle avait été réalisée, aurait montré vraisemblablement une insuffisance corticotrope, mais qui n'est pas incompatible avec un éventuel hypercortisolisme préalable à l'apoplexie. Une fois encore, l'examen de l'endocrinologue, attestant de l'absence d'hypercortisolisme clinique, est le critère choisi pour conclure au caractère silencieux de l'adénome.

Enfin les adénomes corticotropes silencieux gardent volontiers un axe corticotrope fonctionnel malgré le déficit d'une ou plusieurs autres fonctions hypophysaires [47, 53]. Il est probable que le maintien de l'axe corticotrope, alors que les autres fonctions hypophysaires sont déficientes, soit assez spécifique de l'adénome corticotrope, surtout si des anomalies modestes évocatrices d'hypercortisolisme s'y associent. Cela reste cependant à évaluer.

Augmentation de l'ACTH plasmatique du matin

Plusieurs études rapportent une augmentation de l'ACTH plasmatique à 8h du matin chez certains patients présentant un adénome corticotrope silencieux [48-53, 56]. Dans ces séries la proportion de patients avec ACTH élevé est variable, de 10 à 100 % des patients. L'amplitude de l'augmentation de l'ACTH est également variable, en général modéré (1 à 2 fois la limite supérieure du dosage), mais parfois élevée (6 fois la limite supérieure

du dosage). Malgré l'augmentation de l'ACTH, le cortisol plasmatique en regard n'est pas augmenté dans ces études.

D'autres séries ne retrouvent pas l'augmentation d'ACTH [44]. Enfin deux séries ont comparé l'ACTH à 8h des patients présentant un adénome corticotrope silencieux, et l'ACTH de patients présentant d'autres types d'adénomes non fonctionnels [65, 66]. Dans ces deux séries l'ACTH n'est pas différent, et l'augmentation observée d'ACTH chez certains patients est observée dans les deux groupes. Ces études posent la question de la significativité de cette augmentation de l'ACTH à 8h chez les patients présentant un adénome corticotrope silencieux. Il est vraisemblable, à la vue de ces données, que la valeur discriminante de l'ACTH pour individualiser ces adénomes soit faible.

Tests de dynamiques

Quelques séries rapportent la réponse de l'ACTH et du cortisol au CRH dans les adénomes corticotropes silencieux. Dans leur série, Tateno et col retrouvent une augmentation franche de l'ACTH sous CRH (facteur $6 \pm 4,1$), mais qui n'est pas très différente de la réponse observée avec les adénomes non fonctionnels d'un autre type (facteur $4 \pm 2,9$) [67]. L'augmentation du cortisol est similaire dans les deux groupes. Dans une autre série, Kojima et col rapportent une augmentation de 100 % et 200 % de l'ACTH après stimulation par le CRH [49]. Il semble ressortir de ces données très parcellaires que la réponse au CRH de l'adénome corticotrope non fonctionnel n'est pas très spécifique.

L'évaluation de l'ACTH sous dexaméthasone a été évaluée [67]. Après 0.5 mg de dexaméthasone à 0h, l'ACTH reste un peu plus élevé dans le groupe des adénomes corticotropes silencieux ($13 \pm 6,9$ pg/ml), par rapport aux adénomes non fonctionnels d'un autre type ($7 \pm 1,7$ pg/ml), mais la différence n'est pas significative.

Enfin un cas de réponse (paradoxe) de l'ACTH au TRH et au LHRH a été rapporté [51].

Formes anormales de l'ACTH

Plusieurs groupes ont identifié des formes

anormales d'ACTH [68-70] chez des patients présentant un adénome corticotrope silencieux. Il s'agit de précurseurs de grande taille de l'ACTH. Ces formes reflèteraient des cas de maturation anormale de la POMC. Ces formes de haut poids moléculaire ne semblent pas posséder l'activité biologique de l'ACTH. Ces formes inactives d'ACTH expliqueraient ainsi, au moins pour certains cas, l'absence d'hypercortisolisme malgré des taux élevés d'ACTH. La recherche de ces anomalies de maturation de l'ACTH dans le contexte des adénomes non fonctionnels apparaît cependant difficile à recommander aujourd'hui, étant donnée principalement l'absence de standardisation de ce type de recherche. Le dosage de dérivés spécifiques de la POMC pourrait-il être associé au diagnostic d'adénome corticotrope silencieux ? Les études correspondantes restent à entreprendre.

Exploration hormonale des adénomes somatotropes silencieux

Les adénomes somatotropes silencieux sont-ils vraiment silencieux ?

Dans les séries et cas publiés, un dosage de l'IGF1 (et/ou de GH) a été le plus souvent proposé dans la situation d'un adénome hypophysaire en apparence non fonctionnel. Il est donc rare qu'un adénome somatotrope soit qualifié de « silencieux » sans aucun élément d'hormonologie étayant le diagnostic, à la différence des adénomes corticotropes silencieux, qualifiés uniquement sur l'impression clinique. La valeur de cette exploration minimale peut être toutefois nuancée par les problématiques liées aux techniques de dosage, à la procédure de prélèvement (point unique ou prélèvements multiples de GH? Hyperglycémie provoquée orale?), et au choix des normes, notamment leur adaptation à l'âge, qui ont pu influencer fortement l'interprétation [8, 71].

La problématique majeure de l'adénome somatotrope silencieux est surtout la discordance possible entre l'absence de signe clinique d'acromégalie, et une augmentation (modérée) de l'IGF1 ou de la GH. Dans une série consécutive de 100 tumeurs hypophysaires opérées, Wade et col ont identifié en immunohisto-

chimie 24 adénomes somatotropes, dont 11 avec une acromégalie franche, 4 avec une acromégalie discrète, 8 sans acromégalie mais avec une IGF1 élevée, et seulement 1 sans acromégalie et sans augmentation de l'IGF1 [72]. Dans leur série de 17 patients, Trouillas et col ont retrouvé 4 patients avec une valeur de GH légèrement augmentée, et 13 avec une GH normale (< 5 ng/ml). Dans leur série de 9 patients, Pagesy et col ont inclus des patients avec une augmentation modérée d'IGF1, mais des valeurs de GH jugées normales [73]. Certains patients de cette série avaient toutefois des signes cliniques, certes discrets, d'acromégalie. D'autres cas et séries rapportent des patients sans acromégalie clinique, mais présentant façon variable une augmentation modérée et concomitante de l'IGF1 et de la GH [74-76], ou encore des valeurs d'IGF1 normale [77, 78].

Ces adénomes somatotropes infracliniques vont-ils devenir d'avantage sécrétants ? Une hypersécrétion modérée persistante de GH va-t-elle finir par induire des signes d'acromégalie ? Il n'y a pas de réponse claire. Dans leur série Sakharova et col rapportent le cas d'une patiente suivie 8 ans avec une IGF1 un peu augmentée, qui n'a pas développé de signe d'acromégalie [75].

Le dosage d'IGF1 est-il suffisant ?

L'IGF1 seule suffit-elle, ou doit-elle être couplée à un dosage de GH ? 30 % des acromégales présentent une discordance entre IGF1 et GH, mais le plus souvent c'est l'IGF1 qui est élevée et la GH normale [71]. Certaines situations sont connues pour faire baisser l'IGF1 (dénutrition, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, œstrogènes oraux, hypothyroïdie, et diabète déséquilibré) [71]. L'interprétation d'une IGF1 normale dans ces cas incite donc à la prudence.

Spécifiquement dans les adénomes somatotropes silencieux cliniquement, Kalavalapalli rapportent 3 cas discordants d'IGF1 normale, alors que la GH est augmentée [79]. Dans leur série, Naritaka et col rapportent un cas de GH légèrement augmentée alors que l'IGF1 est normale (sur trois cas avec dosage concomitant de GH et d'IGF1) [78]. Matsuno et col rap-

portent 3 cas d'adénome somatotrope silencieux, les trois associant GH et IGF1 normale [80]. Dans leur série, Klibanski et col rapportent un cas sur trois d'IGF1 normale alors que la GH est élevée [74]. Les prévalences de GH et IGF1 normales sont probablement biaisées par des variations dans la définition du caractère silencieux pour chaque auteur.

Dosage de la GH après charge orale en glucose

Le nadir de GH après Hyperglycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) semble remarquablement sensible dans le diagnostic de l'adénome somatotrope infraclinique, la plupart des séries rapportant un freinage anormal. Dans leur série de trois adénomes somatotropes silencieux (deux sur trois avaient une légère augmentation d'IGF1), Klibanski et col retrouvent une valeur élevée de GH chez les trois patients, qui ne freine pas suffisamment sous HGPO [74]. Dans leur série, Pagesy et col incluent 9 patients avec une GH jugée normale (< 5 ng/ml), mais qui ne freine pas à l'HGPO [73]. L'IGF1 de ces patients est modérément augmentée. Enfin dans leur série, Sakharova et col rapportent une GH insuffisamment freinée chez 3 sur 3 patients après HGPO [75]. L'IGF1 de ces patients est modérément augmentée également.

Autres tests hormonaux

De rares données sont disponibles sur la réponse de la GH aux tests au TRH et au GnRH. Des cas de réponse paradoxale ont été rapportés [78, 80]. Cependant ces données ne sont pas suffisantes pour démontrer l'intérêt de ces tests, et encore moins pour en justifier la prescription systématique.

Intérêt du dépistage des déficits hypophysaires : fréquence, bilan minimum à réaliser

Fréquence des déficits hypophysaires préopératoires

En cas de macroadénome, la fréquence des déficits hypophysaires au diagnostic est variable selon les séries mais un déficit dans au moins un secteur est présent dans 60 à 85 % des cas.

Le déficit gonadotrope est le plus fréquent, présent dans plus de 80 % des cas, les déficits thyroïdienne et corticotrope n'étant présent que dans 20 à 50 % des cas [19, 81-83]. Dans la plupart des séries le déficit somatotrope n'est pas évalué de manière dynamique mais pourrait être présent dans près de 70 % des cas [82].

Peu de données existent sur les microadénomes hypophysaires non fonctionnels [84, 85] mais il est reconnu que les microadénomes hypophysaires ne sont pas compliqués d'insuffisance antéhypophysaire et qu'il n'est pas nécessaire de rechercher des déficits dans ce cas [86, 87].

Exploration des déficits hypophysaires préopératoires

Seul le secteur corticotrope doit bénéficier d'explorations dynamiques lors du diagnostic de macroadénomes hypophysaires non fonctionnels. Bien qu'un taux de cortisol de 8h00 effondré évoque un déficit hypophysaire, il est recommandé de réaliser soit un test au Synacthène® soit une hypoglycémie insulinique selon l'état général du patient.

Le secteur thyroïdienne doit bénéficier d'une exploration statique comprenant un dosage de la TSH de 3^e génération et un dosage de la T4l.

Concernant le secteur gonadotrope, aucune exploration biologique n'est nécessaire chez une femme spontanément réglée. Par contre, en cas d'aménorrhée, même chez une femme en âge d'être ménopausée, le dosage de FSH permettra d'orienter le diagnostic vers une cause périphérique ou bien un déficit gonadotrope.

Chez un homme il est recommandé de doser LH, FSH et Testostérone totale plasmatique afin de dépister un déficit gonadotrope associé.

Nous n'avons pas de données cliniques sur l'intérêt de dépister un déficit somatotrope en préopératoire.

Intérêt du dépistage des déficits hypophysaires

Le dépistage préopératoire des déficits hypophysaires permettra la mise en place d'un traitement substitutif adapté permettant d'améliorer l'état général du patient

avant la chirurgie et évitera tout déficit corticotrope aigu lors de l'intervention.

Le protocole de substitution corticotrope péri-opératoire pourra être guidé par la présence d'un déficit préopératoire. Pour les patients présentant un déficit corticotrope prouvé en préopératoire, 48 h de la corticothérapie supraphysiologique doit être administré en péri-opératoire (par exemple l'hydrocortisone, 50 mg toutes les 8 heures à J0, puis 25 mg toutes les 8 h à J1, et 25 mg à 08.00 h J 2). Pour les patients avec fonction corticotrope intacte avant l'opération, et chez qui une résection adénomateuse sélective est possible, les glucocorticoïdes périopératoires ne sont pas nécessaires [88].

De plus, l'identification de déficits hypophysaires préopératoires peut intervenir dans le choix thérapeutique proposé au patient. En effet, une résection de l'adénome hypophysaire est associée à une amélioration des fonctions hypophysaires dans 30 % des cas et une normalisation dans 20 % des cas alors qu'elle n'est aggravée que dans moins de 1 % des cas et stable dans 50 % des cas [81-83]. Ceci peut donc conduire à proposer une intervention chirurgicale même en l'absence de troubles visuels chez des sujets jeunes et en particulier les femmes ayant un désir de maternité. (Cf chapitre Incidentalome).

Suivi post opératoire des fonctions hypophysaires

Au cours de la période postopératoire immédiate (7-10 jours), l'accent devrait être mis sur l'évaluation et la correction des déficits corticotropes hypophysaires et sur la recherche de diabète insipide.

La restauration de l'axe corticotrope survient très tôt dans la période postopératoire, le dosage de la concentration sérique du cortisol le matin à 8 heures, 3-7 jours après la chirurgie permet d'identifier les patients ayant récupéré une fonction corticotrope normale. Ainsi, des concentrations de cortisol inférieures à 100 nmol/l évoque un déficit corticotrope alors qu'un taux > à 450 nmol/l est en faveur d'une absence de déficit corticotrope. En cas de taux intermédiaires, des tests complémentaires sont nécessaires. A ce stade précoce le

test au synacthène n'est pas faible, seule l'hypoglycémie insulinique est associée à une sensibilité et une spécificité de 100 % mais l'état général du patient ne permet pas souvent la réalisation de ce tests. L'hypoglycémie insulinique reste le test de choix qui est souvent réalisé 4 à 6 semaine après la chirurgie, dans l'intervalle le patient gardera une substitution corticotrope minimale (15 -20 mg par jour) [88].

Une autre alternative peut être de proposer une exploration dynamique uniquement systématique à tout patient 4 à 6 semaines après la chirurgie ce qui permet limiter la durée d'hospitalisation de ces patients et pourrait faciliter l'organisation pratique au niveau de certains centres [88]. Ceci permet également de reconnaître les patients ayant une récupération retardée de l'axe corticotrope [88].

Des données de la littérature suggèrent qu'un déficit corticotrope peut être résolutif jusqu'à 3 mois après la chirurgie [90, 91] : il est donc recommandé de réexplorer, à 3 mois, l'axe corticotrope en cas de déficit initial [88].

De même les axes thyroïdienne et gonadotropes doivent être évalués au cours de la période post-opératoire. Très peu de données sont disponibles concernant la fréquence et la période idéale pour ces explorations. Bien que toujours effectués 4-6 semaines après la chirurgie, la valeur prédictive à long terme de ces tests n'est pas connue. En cas de déficit initial, il est donc recommandé de réaliser de nouvelles explorations à 3, 6 et 12 mois après la chirurgie [19].

En l'absence de déficit hypophysaire post-opératoire, il n'y a pas de données de la littérature permettant d'identifier l'intérêt de rechercher l'apparition secondaire de déficit hypophysaire en l'absence d'évolution d'un résidu tumoral. Par contre, en cas de récurrence tumorale ou en cas de progression du résidu tumoral, il est conseillé de réaliser de nouvelles explorations hypophysaires similaires à celles réalisées lors du diagnostic initial afin de dépister l'apparition de déficits hypophysaires et ensuite au moins une fois par an en l'absence de traitement complémentaire [81].

En cas de radiothérapie complémentaire, une exploration des fonctions hypo-

physaires systématique doit être réalisée au moins tous les ans pendant au moins 10 ans du fait du risque accru d'apparition de déficit au cours du suivi [19, 81].

Quelle exploration neuroradiologique ?

Le diagnostic positif sera fait sur l'IRM qui est l'examen de référence pour l'exploration de la région sellaire. L'IRM sera réalisée avec une injection de gadolinium. Les contre-indications habituelles (grossesse, pacemaker...) sont à respecter.

Types d'acquisition

Les acquisitions coronales sont à réaliser dans un plan perpendiculaire au plan bicalleux. Le protocole IRM doit comprendre au minimum :

- des séquences sagittales Spin Echo [SE] T1, coronales T1 et T2, et une acquisition T1SE post-gadolinium ou idéalement volumétrique après injection de gadolinium avec reconstruction coronale et estimation du volume de la lésion.

- les coupes doivent être fines : 3 mm au minimum, la matrice doit être élevée.

- des séquences complémentaires pourront être réalisées en fonction des circonstances : séquences dynamiques, axiales T1SE fatsat, COR SET1 coronale haute résolution, SAG SET1 coronale haute résolution.

Un scanner sans injection de contraste peut être réalisé secondairement pour évaluer la lyse de la base du crâne ou pour rechercher d'éventuelles calcifications tumorales dans le cadre du diagnostic différentiel.

Résultats IRM

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, inférieur au parenchyme antéhypophysaire sain. L'existence de multiples microkystiques sur la séquence T2 doit faire évoquer un

éventuel adénome corticotrope silencieux [92].

Il faudra préciser l'extension de la lésion :

- **Supérieure vers les voies optiques** : l'indication thérapeutique reposant essentiellement sur l'existence de troubles visuels, les relations du pôle supérieur de la tumeur avec le chiasma doivent être soigneusement étudiées (refoulement ou compression du chiasma comprimé, présence d'un hypersignal T2).

- **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), l'aspect des plexus veineux médians des sinus caverneux et la visualisation de la paroi médiale du sinus caverneux en 3T. La classification de Knops peut être utilisée, le dépassement de la ligne intercarotidienne latérale ayant une valeur prédictive de 95 % de l'envahissement du sinus caverneux.

- **Inférieure dans les sinus sphénoïdal** avec analyse du plancher sellaire.

- **Postérieure** avec analyse du clivus.

Le repérage de la tige pituitaire, de la post-hypophyse et du parenchyme hypophysaire sain résiduel seront notés.

Le diagnostic différentiel sera traité au chapitre des incidentalomes.

Les éléments principaux permettant de faire le diagnostic reposent sur la taille de la loge sellaire, le degré de rehaussement tumoral, l'existence ou non de calcifications, la présence ou non d'un niveau liquide intralésionnel.

Le suivi en imagerie

– **Après chirurgie (si le patient présentait des troubles visuels majeurs ou évolutifs)** :

En cas d'aggravation postopératoire immédiate, un scanner sans injection est réalisé pour rechercher un hématome dans le site opératoire. Une IRM ne sera effectuée précocement dans les jours ou semaines postopératoires qu'en cas de complications (à type de rhinorrhée). L'utilisation de l'IRM permet la détection des fuites de liquide cérébrospinal dans un peu plus de 75 % des cas

[93, 94]. Des séquences spécifiques fortement pondérées T2 en haute résolution d'au moins 2 mm dans un plan coronal, idéalement à 3T seront réalisées pour objectiver ces fuites.

Dans le schéma classique de surveillance postopératoire, les IRM sont à réaliser toujours avec le même protocole (idem protocole initial), idéalement avec la même IRM ou avec intégration des données dans le PACS, à M3, M12 postopératoire puis tous les ans.

- **En cas de surveillance simple**, un examen d'IRM par an sera réalisé selon le protocole utilisé initialement avec comparaison volumétrique de la lésion. Il est souvent utile de comparer tous les examens et non pas simplement le dernier et l'avant dernier, la croissance tumorale de la lésion étant le plus souvent minime.

Gérald Raverot^{1,2}, Guillaume Assié^{3,4},
François Cotton^{5,6}, Muriel Cogne⁷,
Anne Boulin⁸, Michèle Dherbomez^{9,10},
Jean François Bonneville¹¹,
Catherine Massart^{12,13}

¹ Fédération d'Endocrinologie, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, 69372 Lyon

² INSERM U1028; CNRS UMR5292; Lyon Neuroscience Research Center, Neuro-oncology & Neuro-inflammation team, Université de Lyon, Université Lyon 1, 69372 Lyon

³ Center for Rare Adrenal Diseases, Department of Endocrinology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Paris

⁴ INSERM U1016, Institut Cochin, Paris

⁵ Service de Radiologie, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon, 165 Chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre Bénite

⁶ Université de Lyon, Université Lyon 1, CREATIS-LRMN, CNRS UMR 5220 - INSERM U630, 69621 Villeurbanne Cedex

⁷ Département d'Endocrinologie, Centre Hospitalier Universitaire Ile de la Réunion, Saint Pierre, France

⁸ Département de Neuroradiologie, Hôpital Foch, Suresnes

⁹ Laboratoire de Médecine Nucléaire, Centre de Biologie-Pathologie, CHRU de Lille

¹⁰ Faculté de Médecine, Université Lille 2

¹¹ Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Université de Liège, Domaine Universitaire du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

¹² Unité Fonctionnelle d'Endocrinologie, Pôle Biologie, CHU de Pontchaillou, rue Henri Le Guilloux 35043 Rennes

¹³ INSERM 1414 Centre d'Investigation Clinique, Université de Rennes 1

Correspondance :

Gérald Raverot
Fédération d'Endocrinologie du Pole Est
59 Bd Pinel, 69677 Bron Cedex
Tél : (33) 472 119 303 - Fax (33) 472 119 307
gerald.raverot@chu-lyon.fr

Références

1. Brue T & Delemer B, *Med Clin Endocrinol Diab* 2008 ; Hors Série 1, p.7.
2. Lebrun G. Rapport du contrôle du marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage de la prolactine (version du 28/05/2008). 2008; Available from: <http://ansm.sante.fr/>.
3. Smith TP et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87:5410.
4. Beltran L et al, *Clin Chem* 2008 ; 54: 1673.
5. Bayle M et al, *Ann Biol Clin (Paris)* 2004 ; 62:155.
6. Clemmons DR, *Clin Chem* 2011 ; 57:555.
7. Burns C et al, *Growth Horm IGF Res* 2009 ; 19:457.
8. Chanson P et al, *Ann Endocrinol (Paris)* 2009 ; 70:92.
9. Massart C & Poirier JY, *Clin Chim Acta* 2006 ; 373:176.
10. Massart C & Poirier JY, *Clin Chim Acta* 2011 ; 412:398.
11. Massart C et al, *Clin Chim Acta* 2007 ; 381:176.
12. Pugeat M et al, *Ann Endocrinol (Paris)* 2010 ; 71:2.
13. Groenestege WM et al, *Clin Chem* 2012 ; 58:1154.
14. Pecori Giralaldi F et al, *Eur J Endocrinol* 2011 ; 164:505.
15. Lebrun G. Rapport du contrôle du marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage du cortisol 2006; Available from: <http://ansm.sante.fr>.
16. Sapin R et al, *Immunol Biol Spec* 2007 ; 22:398.
17. Sciences E, editor. Problèmes et pièges en immunoanalyse. In *Immunoanalyse : de la théorie aux critères de choix en biologie clinique*. Les Ulis, France 2009.
18. Van Houcke SK et al, *Clin Chem Lab Med* 2011 ; 49:1275.
19. Greenman Y & Stern N, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 ; 70:829.
20. Christin-Maitre S et al, *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83:3450.
21. Cooper O et al, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008 ; 4:234.
22. Shimon I et al, *J Clinical Endocrinol Metab* 2001 ; 86:3635.
23. Valimaki MJ et al, *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84:4204.
24. Chanson P et al, *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82:1397.
25. Couzinet B et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85:2293.
26. Daneshdoost L et al, *N Engl J Med* 1991 ; 324:589.
27. Daneshdoost L et al, *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 77:1352.
28. Trouillas J et al, *Semin Diagn Pathol* 1986 ; 3:42.
29. Ho DM et al, *Hum Pathol* 1997 ; 28:905.
30. Greenman Y et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988 ; 49:185.
31. Chammas NK et al, *Pituitary* 2008 ; 11:271.
32. Chanson P et al, *J Endocrinol Invest* 1994 ; 17:91.
33. Kwekkeboom DJ et al, *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 68:1128.
34. Galway AB et al, *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 71:907.
35. Somjen D et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997 ; 46:555.
36. Surmont DWA et al, *Clin Endocrinol* 1983 ; 19:325.
37. Chanson P & Schaison G, *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80:2267.
38. Drury PL et al, *Lancet* 1982 ; 1:218.
39. Masago A et al, *Surg Neurol* 1995 ; 43:158 ; discussion 65.
40. Reznik Y et al, *J Endocrinol Invest* 1997 ; 20:566.
41. Deftos LJ et al, *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 68:869.
42. d'Herbomez M et al, *Ann Endocrinol (Paris)* 2010 ; 71:274.
43. Gussi IL et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003 ; 59:644.
44. Alahmadi H et al, *Acta Neurochir (Wien)* 2012 ; 154:1493.
45. Baldeweg SE et al, *Br J Neurosurg* 2005 ; 19:38.
46. Bradley KJ et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003 ; 58:59.
47. Cooper O et al, *Horm Cancer* ; 1:80.
48. Ioachimescu AG et al, *Neurosurgery* ; 71:296 ; discussion 4.
49. Kojima Y et al, *Endocr J* 2002 ; 49:285.
50. Lopez JA et al, *Hum Pathol* 2004 ; 35: 1137.
51. Ohta S et al, *Pituitary* 2002 ; 5:221.
52. Raverot G et al, *Eur J Endocrinol* 2010 ; 163:35.
53. Scheithauer BW et al, *Neurosurgery* 2000 ; 47:723 ; discussion 9.
54. Tateno T et al, *Endocr J* 2007 ; 54:777.
55. Sahli R et al, *Pathol Res Pract* 2006 ; 202:457.
56. Webb KM et al, *Neurosurgery* 2003 ; 53:1076 ; discussion 84.
57. Grossman A, *Acta Neuropathol* 2006 ; 111:76.
58. Tabarin A & Perez P, *Nat Rev Endocrinol* 2011 ; 7:445.
59. Daems T et al, *Pituitary* 2009 ; 12:80.
60. Psaras T et al, *Diabetes* 2007:610.
61. Sano Tet al, *Endocr Pathol* 2002 ; 13:125.
62. Vaughan NJ et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985 ; 22:147.
63. Yokoyama S et al, *Neuropathology* 2001 ; 21:288.
64. Sahin SB et al, *Endocrine* 2010 ; 38:143.
65. Cho HY et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 ; 72:648.
66. Tateno T et al, *Endocr J* 2009 ; 56:579.
67. Tateno T et al, *Eur J Endocrinol* 2007 ; 157:717.
68. Braithwaite SS et al, *Endocr Pract* 1997 ; 3:297.
69. Matsuno A et al, *J Neurosurg* 2004 ; 101:874.
70. Reincke M et al, *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 65:1296.
71. Giustina A et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95:3141.
72. Wade AN et al, *Eur J Endocrinol* 2011 ; 165:39.
73. Pagesy P et al, *Pathol Res Pract* 1991 ; 187:950.
74. Klibanski A et al, *J Neurosurg* 1987 ; 66:806.
75. Sakharova AA et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90:2117.
76. Yamada S et al, *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 76:352.
77. Chinez L et al, *Ann Endocrinol (Paris)* 2013 ; 74:491.
78. Naritaka H et al, *Pituitary* 1999 ; 1:233.
79. Kalavalapalli S et al, *Ann Clin Biochem* 2007 ; 44:89.
80. Matsuno A et al, *Endocr J* 2000 ; 47 Suppl:S105.
81. Dekkers OM et al, *J Clin Endocrinol Metab* ; 2008 ; 93:3717.
82. Greenman Y & Stern N, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 23:625.
83. Murad MH et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 ; 73:777.
84. Donovan LE & Corenblum B, *Arch Intern Med* 1995 ; 155:181.
85. Reincke M et al, *JAMA* 1990 ; 263:2772.
86. Freda PU et al, *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96:894.
87. Molitch ME, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 23:667.
88. Inder WJ & Hunt PJ, *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87:2745.
89. Courtney CH et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 ; 53:309.
90. Auchus RJ et al, *Clinical Endocrinology* 1997 ; 46:21.
91. Hout WM et al, *J Clin Endocrinol Metab* 1988 ; 66:1208.
92. Cazabat L et al, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014 ; 81:566.
93. Johnson DB et al, *Clin Radiol* 1996 ; 51:837.
94. Algin O et al, *Neuroradiology* 2009 ; 51:305.