

ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES

Professeur Philippe Chanson

Les adénomes hypophysaires, tumeurs bénignes développées aux dépens de l'hypophyse, en fonction de leur taille et de leur caractère fonctionnel (sécrétant) ou non, peuvent être responsables de trois grands types de signes :

- un **syndrome tumoral hypophysaire**, révélé par des troubles visuels (liés à la compression du chiasma optique situé quelques mm au-dessus de l'hypophyse) ou des céphalées, ou par un syndrome caverneux, ou fortuitement, à l'occasion d'une imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire faite pour une raison indépendante (« incidentalome hypophysaire »)
- des **syndromes d'hypersécrétion hormonale** (hyperprolactinémie, acromégalie secondaire à une hypersécrétion d'hormone de croissance, ou encore hypercorticisme (syndrome de Cushing) secondaire à une hypersécrétion d'ACTH stimulant la production surrénalienne de cortisol, ou enfin, plus rarement, hyperthyroïdie secondaire à une hypersécrétion de TSH par un adénome thyroïdrotrope)
- enfin, un **syndrome d'insuffisance anté-hypophysaire**, portant généralement sur toutes les hormones hypophysaires (panhypopituitarisme)

Bien évidemment ces 3 grands cadres pathologiques ne s'excluent pas, ils sont souvent même associés.

DÉCOUVERTE DE L'ADÉNOME HYPOPHYSAIRE DEVANT UN SYNDROME TUMORAL

I – LE SYNDROME TUMORAL HYPOPHYSAIRE CLINIQUE

A - CÉPHALÉES, classiquement rétro-orbitaires, localisées.

B - TROUBLES VISUELS par compression des voies optiques. Ils sont responsables d'une «gêne» visuelle, d'une impression de voile devant les yeux, d'une difficulté à fixer un point ou d'une sensation qu'il manque un mot à la lecture. L'acuité visuelle est le plus souvent normale du fait de l'absence d'atteinte du champ visuel central ; parfois elle est diminuée en cas de lésions très volumineuses, négligées. L'examen du fond d'œil est normal le plus souvent.

C'est l'atteinte du champ visuel bien individualisée par l'étude du champ visuel à l'appareil de Goldman ou à la périmétrie automatisée qui évoque le diagnostic devant une *quadrantopsie temporale supérieure* ou, à un stade plus tardif, devant une *hémianopsie bitemporale*. Cependant, les *troubles du champ visuel peuvent être moins typiques* : scotome, hémianopsie temporale supérieure périphérique et para-centrale, simple agrandissement de la tache de Mariotte, etc.....

C- PLUS RAREMENT TABLEAU D'APOPLEXIE HYPOPHYSAIRE, à début brutal : céphalées violentes, syndrome méningé, parfois paralysie oculo-motrice (par compression des nerfs crâniens passant dans le sinus caverneux), syndrome confusionnel voire coma,

troubles visuels par compression chiasmatique aiguë. L'imagerie faite en urgence permet le diagnostic en montrant un adénome en voie de nécrose ou d'hémorragie.

II – L'IMAGERIE TUMORALE HYPOPHYSAIRE

A - LES RADIOGRAPHIES DE FACE ET DE PROFIL DE LA SELLE TURCIQUE NE SONT PLUS UTILISÉES.

B - LE SCANNER CÉRÉBRAL.

a- Les *microadénomes* sont des lésions intrasellaires de moins de 10 mm de diamètre. Ils apparaissent hypodenses ou isodenses par rapport au reste de l'hypophyse avant injection, le caractère hypodense se majorant après injection du produit de contraste qui réhausse la glande hypophysaire normale.

Ces microadénomes peuvent augmenter le volume global de l'hypophyse, faire bomber son bord supérieur qui apparaît alors convexe, faire dévier latéralement la tige pituitaire dans le sens opposé de la lésion et s'accompagner d'un amincissement localisé du plancher osseux de la selle en regard de l'adénome (signes indirects).

b- Les *macroadénomes* (adénomes hypophysaires de plus de 10mm de diamètre) agrandissent le volume de la selle turcique, apparaissant sous la forme d'une lésion isodense par rapport au parenchyme cérébral, se rehaussant et devenant hyperdense après injection de produit de contraste. Le scanner permet d'analyser leurs expansions latérales, supérieures, inférieures de la tumeur.

C - L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)

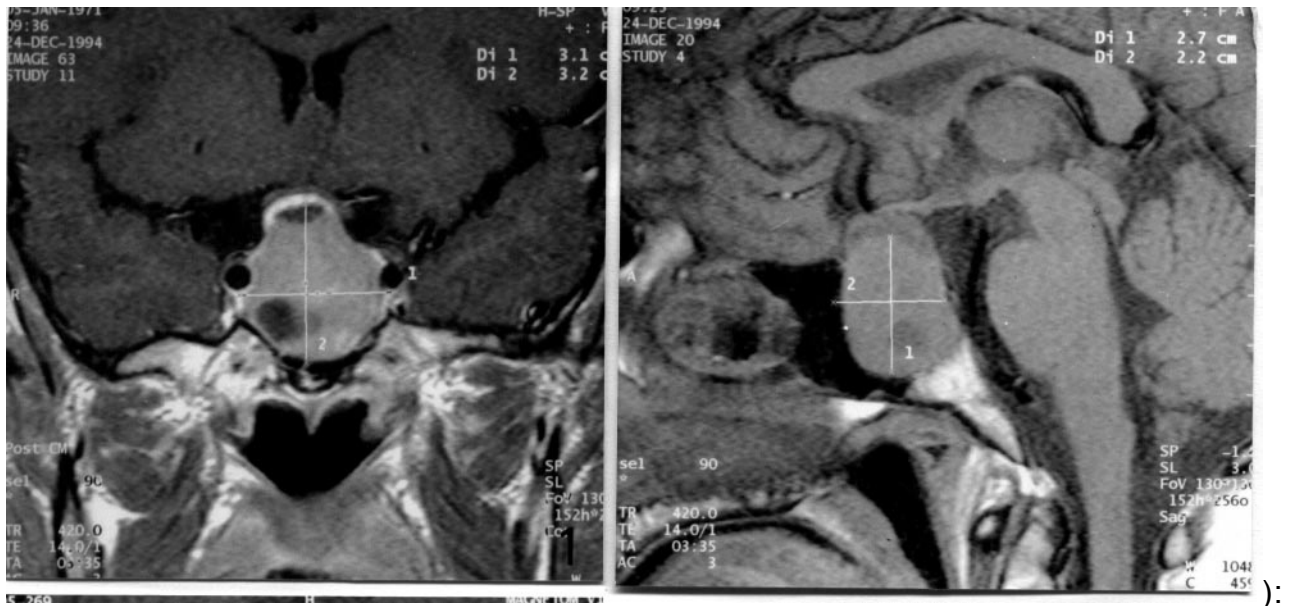
C'est maintenant l'examen de référence qui tend à remplacer le scanner.

a- Les microadénomes (Figure 1) : Ils apparaissent sous la forme d'une image arrondie, homogène, discrètement hypo-intense en T1 par rapport à l'hypophyse saine. En T2, ils

peuvent être hypo-, iso- ou plus souvent hyperintenses. Après injection, le microadénome apparaît hypo-intense au reste de l'hypophyse qui prend le contraste de façon homogène en T1. Des signes indirects (cf scanner) peuvent aider. Les clichés dynamiques permettent d'analyser la différence de prise de contraste de l'adénome (retardée) par rapport à l'hypophyse saine.

b-

Les macroadénomes (Figure 2)



Ils sont définis par leur taille, supérieure à 10mm de diamètre. Ils apparaissent généralement iso-intenses au reste du parenchyme cérébral en T1 avant injection et hyper-intenses par rapport au reste du parenchyme cérébral après injection.

On étudie l'éventuelle expansion supra-sellaire en haut vers la citerne opto-chiasmatique (contact éventuel avec le chiasma optique qui peut être comprimé, refoulé voire laminé, ou avec les bandelettes optiques ou les nerfs optiques), éventuellement vers le 3ème

ventricule. On analyse l'extension inférieure vers le sinus sphénoïdal, l'expansion latérale vers le sinus caverneux.

c- Les diagnostics différentiels en imagerie :

a- *Le crâniopharyngiome intrasellaire* : Le crâniopharyngiome apparaît souvent sous la forme d'une masse hétérogène à composantes multiples : tissulaire, kystique, hémorragique. En T1, il est en hypo- ou en hypersignal, en T2 en hypersignal souvent associé à un hyposignal. Les calcifications ne sont pas vues en IRM mais sont bien visibles au scanner.

b- *Le méningiome intrasellaire* : Une condensation anormale de l'os en regard de la lésion est bien visible au scanner. La prise de contraste est intense en IRM. La dure-mère voisine de la tumeur est souvent épaissie et prend de façon très intense le contraste. L'aspect spiculé de la dure-mère accolée à la lésion est caractéristique.

c- *Les autres tumeurs ou infiltrations* : métastases, sarcoïdose, histiocytose, tuberculose, hypophysite auto-immune...

DÉCOUVERTE DE L'ADÉNOME HYPOPHYSAIRE DEVANT UN SYNDROME D'HYPERSÉCRÉTION

1- HYPERPROLACTINEMIE

L'hyperprolactinémie est une pathologie **fréquente** (1 à 1.5 % des adultes). La découverte d'une hyperprolactinémie fait chercher (et parfois trouver) un **adénome hypophysaire** (qu'il s'agisse d'un adénome à prolactine ou qu'il s'agisse d'un adénome

d'une autre nature responsable d'une hyperprolactinémie dite de déconnection). Mais, n'oublions pas que, dans la majorité des cas, **l'hyperprolactinémie est d'origine médicamenteuse**.

I- SIGNES AMENANT À CHERCHER UNE HYPERPROLACTINÉMIE.

A. CHEZ LA FEMME.

1- Galactorrhée. *Spontanée*, ou plus souvent (80 % des cas), uniquement *provoquée*, elle n'est significative que si elle est faite de *liquide lactescent* et qu'elle survient à *distance du postpartum*. La *découverte d'une galactorrhée n'est pas synonyme d'hyperprolactinémie* : la grande majorité des femmes consultant pour une galactorrhée ont même une prolactinémie normale. Toutefois *toute galactorrhée impose un dosage de PRL* (10 % des femmes hyperprolactinémiques ont une galactorrhée isolée sans troubles des règles).

2- Perturbations du cycle menstruel ou infertilité

L'*aménorrhée* est le signe le plus fréquent : > 90 % des femmes ayant une hyperprolactinémie ont une absence totale de règles (aménorrhée) ou une oligoménorrhée (moins de 4 cycles par an) et, dans la moitié des cas, des irrégularités menstruelles ou un allongement progressif des cycles (spanioménorrhée) avaient été notés dans les mois ou années précédents.

L'hyperprolactinémie, en *inhibant de façon plus ou moins complète la sécrétion pulsatile de GnRH hypothalamique* et, par voie de conséquence, la sécrétion de LH et de FSH, perturbe l'ovulation et le développement du corps jaune. Il existe souvent une baisse de la libido et parfois une dyspareunie liée à la sécheresse vaginale.

Parfois, les *règles* sont bien *régulières* et le tableau clinique se limite à une *anovulation* (5 % de cas environ) avec courbe de température plate, absence de sécrétion de

progestérone et stérilité (20 % des *infertilités d'origine hormonale* sont liées à une *pathologie de la PRL*). Tout trouble des règles, à type d'aménorrhée ou d'oligoaménorrhée, toute infertilité justifient donc un dosage plasmatique de la PRL.

B. CHEZ L'HOMME.

L'hyperprolactinémie peut provoquer une **galactorrhée** ou une **gynécomastie** (rare). Plus fréquemment, elle est à l'origine de **troubles sexuels** : baisse de la libido, voire troubles de l'érection. En fait, ces signes sont souvent négligés par le patient ou son médecin et, **si c'est une tumeur volumineuse** qui est à l'origine de l'hyperprolactinémie, c'est plus souvent un **syndrome tumoral** (troubles visuels par compression du chiasma optique, céphalées...) qui amène à suspecter le diagnostic. Quoi qu'il en soit, l'exploration d'un hypogonadisme chez l'homme impose un dosage de PRL.

C- DANS LES DEUX SEXES.

A long terme, la persistance d'une hyperprolactinémie, du fait des conséquences de l'hypogonadisme, est responsable d'une **déminéralisation osseuse** et d'un **risque d'ostéoporose**.

II - STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE HYPERPROLACTINÉMIE.

L'hyperprolactinémie, lorsqu'elle dépasse 20 ng/ml chez l'homme comme chez la femme, impose une stratégie diagnostique assez stéréotypée, résumée sur la **Figure 3**.

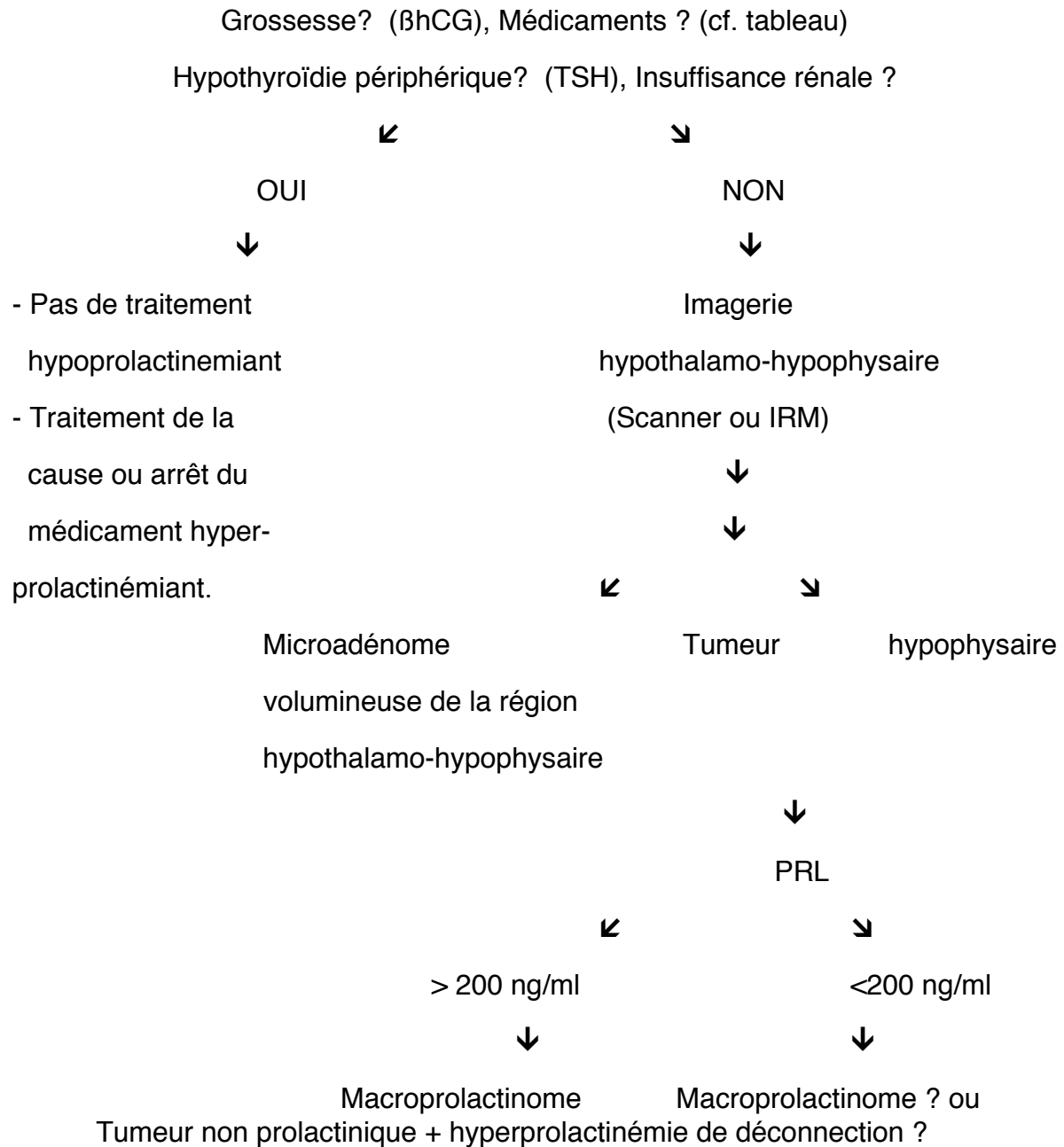
FIGURE 3_.

HYPERPROLACTINÉMIE



Vérifier le chiffre de PRL





A- 1ère ÉTAPE : VÉRIFIER LA RÉALITÉ DE L'HYPERPROLACTINÉMIE_

Un contrôle de la prolactinémie dans un laboratoire d'hormonologie spécialisé est indispensable. En effet, des fausses hyperprolactinémies sont souvent observées tenant aux kits de dosage utilisés dans certains laboratoires non spécialisés.

Parfois, alors même qu'il n'existe aucun symptôme en rapport avec une hyperprolactinémie, **le dosage de PRL (fait de façon « systématique ») trouve une valeur élevée, en rapport avec une "macroprolactinémie", c'est-à-dire des agrégats de PRL, perturbant le dosage et donnant ce résultat de fausse-hyperprolactinémie.**

La chromatographie de la PRL, en séparant la PRL monomérique de la PRL présente sous forme polymérique (agrégats de PRL par des immunoglobulines), permet de corriger l'erreur de dosage (on ne doit tenir compte que de la PRL monomérique).

B- 2^{de} ÉTAPE, SI LA RÉALITÉ DE L'HYPERPROLACTINÉMIE EST CONFIRMÉE, : ÉCARTER LES HYPERPROLACTINÉMIES DE CAUSE GÉNÉRALE ET LES HYPERPROLACTINÉMIES D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE.

1- La grossesse (βhCG), **l'hypothyroïdie périphérique** (TSH, cause classique mais rare d'hyperprolactinémie), **l'insuffisance rénale chronique** sont facilement écartées

4- Un interrogatoire soigneux doit permettre enfin de s'assurer de l'absence de **prise médicamenteuse** susceptible d'élever la prolactinémie (Tableau). L'hyperprolactinémie peut dépasser 200 voire 350 ng/ml, en particulier chez les patients traités par neuroleptiques-retard.

C- 3^{ème} ÉTAPE, LORSQUE LES CAUSES MÉDICAMENTEUSES OU GÉNÉRALES D'HYPERPROLACTINÉMIE SONT ÉLIMINÉES : ENVISAGER LA POSSIBILITÉ D'UNE TUMEUR DE LA RÉGION HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE.

Non pas la classique **radiographie de crâne**, centrée sur la selle turcique (abandonnée) mais un **scanner hypophysaire** ou mieux, une **imagerie par résonance magnétique (IRM)** qui permettent de découvrir des lésions tumorales de taille très variable (voir paragraphe « Syndrome tumoral »).

Il peut s'agir d'un **microadénome intra-sellaire** (diamètre < 10mm), souvent intra-hypophysaire; la prolactinémie est alors modérément augmentée, entre 30 et 100 ng/ml

A l'opposé, l'examen neuro-radiologique peut révéler une volumineuse tumeur de la région hypophysaire, comprimant parfois le chiasma optique (et imposant alors la réalisation d'un examen du champ visuel et la mesure de l'acuité visuelle). Cette volumineuse tumeur peut correspondre à

- un *macroadénome à PRL ou macroprolactinome...*
- ou à une *tumeur d'une autre origine, non prolactinique* (à point de départ hypophysaire ou hypothalamique) *associée à une hyperprolactinémie de déconnection hypothalamo-hypophysaire !*

La *distinction* entre ces deux étiologies est *difficile*

. en cas de tumeur non prolactinique avec hyperprolactinémie de déconnection, la prolactinémie n'est jamais supérieure à 150-200ng/ml et le test à la TRH est généralement (mais pas toujours !) positif (c'est-à-dire la prolactinémie augmente de plus de 100% après TRH)...

. alors qu'en cas de prolactinome, la PRL est fonction de la masse tumorale (si elle est > à 150-200ng/ml, c'est obligatoirement un prolactinome, mais si elle est < à 150-200ng/ml, ce peut être un prolactinome comme une tumeur non prolactinique !) et le test à la TRH est généralement négatif (en sachant qu'il est parfois positif !).

- L'évaluation des autres fonctions hypophysaires est indispensable en cas de lésion hypophysaire tumorale (cf paragraphe « Insuffisance anté-hypophysaire »).

2- ACROMÉGALIE (EXCÈS D'HORMONE DE CROISSANCE, GROWTH HORMONE, GH)

A- LE SYNDROME DYSMORPHIQUE DE L'ACROMÉGALIE PEUT AMENER À ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC.

Les **extrémités** (mains, pieds) sont élargies, en "battor", les doigts sont élargis, épaissis, boudinés, la peau de la paume des mains et de la plante des pieds est épaissie. Le patient a dû faire élargir bague ou alliance et a changé de pointure (Figure 4).

Le **visage** est caractéristique : le nez est élargi, épaissi. Les pommettes sont saillantes, le front bombé, les lèvres épaisses, les rides sont marquées. Il existe une tendance au prognathisme (Figure 5).

La **comparaison avec des photographies antérieures** met en évidence la transformation lente, insidieuse sur plusieurs années (à l'anamnèse, les premiers troubles de la maladie remontent généralement à 5-10 ans auparavant) ce qui explique que l'entourage ou le médecin traitant n'aient rien remarqué.

Si l'acromégalie est ancienne, les **déformations peuvent aussi toucher le reste du squelette** : cyphose dorsale, sternum projeté en avant, voire exceptionnel aspect du polichinelle.

B- AU SYNDROME DYSMORPHIQUE, S'ASSOCIENT DES SIGNES FONCTIONNELS ET GÉNÉRAUX.

Sueurs, surtout nocturnes, malodorantes, **céphalées** (que l'adénome hypophysaire en cause soit volumineux ou non), **paresthésies des mains** voire authentique **syndrome du canal carpien**, **douleurs articulaires** peuvent conduire à consulter.

L'**asthénie** est fréquente, il existe parfois un syndrome dépressif. Une **HTA** est trouvée chez près d'un acromégale sur deux. Le patient (ou surtout son entourage!) se plaint parfois d'un **ronflement nocturne** et l'interrogatoire de l'entourage amène parfois à évoquer un authentique **syndrome d'apnées du sommeil** avec pauses respiratoires nocturnes et endormissement diurne qu'il faut authentifier par une polysomnographie.

C- LES COMPLICATIONS DE L'ACROMEGALIE PEUVENT REVELER LA MALADIE ET DOIVENT ÊTRE RECHERCHÉES

a-Complications cardiovasculaires : *Hypertrophie myocardique* (septum et paroi postérieure du VG) à l'échographie avec parfois simple *dysfonctionnement diastolique* (trouble de la compliance) et débit cardiaque basal augmenté (*syndrome hyperkinétique*) sont constants. Si l'atteinte cardiaque évolue, se constitue un tableau d'*insuffisance cardiaque congestive*, responsable de signes fonctionnels survenant d'abord à l'effort puis permanents. Les complications cardiovasculaires sont la première cause de mortalité des acromégales.

b- L'arthropathie acromégalique périphérique touche typiquement les *grosses articulations* : genoux, épaules, mains et poignets, et hanche. Les arthralgies sont de *rythme mécanique* mais *aussi parfois inflammatoire*. À la radio les *interlignes articulaires* sont *élargis*, on note la présence d'*ostéophytes* exubérants, d'*ossifications des insertions tendineuses*.. **Le rhumatisme acromégalique touche surtout le rachis** : *lombalgies* de type *mécanique* le plus souvent avec, à la radio, la classique *spondylose d'Erdheim*

(coulées ostéophytiques antérieures et latérales des corps vertébraux, aspect biconcave des vertèbres et concavité exagérée du mur vertébral postérieur.

c- Le diabète ou l'intolérance au glucose sont fréquents.

d- Un syndrome d'apnées du sommeil est présent chez plus des deux-tiers des malades. Les apnées sont obstructives ou mixtes.

d- Autres : les *goitres*, souvent multinodulaire, sont fréquents. Des *polypes du côlon* sont trouvés de façon plus fréquente (coloscopie régulière)

D - LE DIAGNOSTIC DE L'HYPERSECRÉTION DE GH

Il repose sur le **dosage de GH** qui doit être effectué dans des conditions particulières. En effet la sécrétion de GH chez le sujet normal est variable dans le nycthémère : la concentration de GH est tantôt basse, indétectable, tantôt (et cela de façon brève, durant quelques minutes), très élevée (le pic pouvant atteindre 10-20 ng/ml). Le diagnostic repose donc sur la mise en évidence d'une absence de freinage de la GH lors de l'**hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)**, complétée par un **dosage d'insulin-like growth factor-I (IGF-I)**.

1- Chez l'acromégale, la GH reste supérieure à 1 ng/ml après HGPO, alors qu'elle s'abaisse toujours au-dessous de 1 ng/ml (voire même à moins de 0,4 ng/ml quand on utilise un dosage très sensible de la GH comme c'est le cas pratiquement partout en France) chez un sujet normal. On note même parfois une réponse paradoxale de la GH (stimulation).

2- La concentration plasmatique d'IGFI est augmentée, au-dessus des valeurs normales pour l'âge.

3- Autres : Une réponse anormale à type de **stimulation de la GH est observée au cours du test à la TRH** (25 % des cas).

E - UNE FOIS LE DIAGNOSTIC ÉTABLI UN TRIPLE BILAN EST NÉCESSAIRE

a - Bilan tumoral, afin de mettre en évidence si l'adénome responsable de l'hypersécrétion est un microadénome ou un macroadénome (voir paragraphe « Syndrome tumoral »)

b- Retentissement fonctionnel hypophysaire de la tumeur, afin de vérifier si, en plus de l'hypersécrétion de GH, l'adénome n'est pas responsable d'une altération des autres fonctions hypophysaires (voir paragraphe « Insuffisance anté-hypophysaire »).

c - Bilan du retentissement de l'acromégalie, à la recherche des complications de la maladie.

3- HYPERCORTICISME (OU SYNDROME DE CUSHING)

Le syndrome de Cushing est l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques engendrées par un excès chronique de glucocorticoïdes. En dehors des causes iatrogènes (corticothérapie) les adénomes hypophysaires corticotropes (maladie de Cushing) sont la cause la plus fréquente de syndrome de Cushing.

A – LE TABLEAU CLINIQUE FAIT ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC (Figure 6)

- 1- Ces anomalies sont **acquises** (comparaison avec des photographies antérieures).
- 2- Les signes spécifiques sont les **signes secondaires à l'effet catabolique des glucocorticoïdes**: L'*amyotrophie* prédomine au niveau des ceintures et de l'abdomen et peut être responsable d'une fatigabilité à la marche. Elle est parfois discrète (manoeuvre du tabouret). L'*atrophie cutanée et sous-cutanée* est responsable d'une lenteur à la

cicatrisation. La peau (mains) est amincie. Des *ecchymoses* surviennent au moindre choc (signes très spécifique). Les *vergetures cutanées*, sont larges (de plus d'un centimètre), pourpres, orientées horizontalement sur les flancs et à la racine des membres ou à disposition radiaire dans la région mammaire et périombilicale. La peau du visage est *érythrosique*, congestive avec varicosités et télangiectasies.

3- Les signes non spécifiques : La **prise pondérale** est *modérée*, généralement d'une dizaine de kg et présente une *topographie particulière, faciotronculaire* (modification de la répartition des graisses) respectant les extrémités. Le visage devient arrondi, bouffi avec une hypertrophie des boules de Bichat. On note un comblement des creux sus-claviculaires et un aspect en "bosse de bison" au niveau de la nuque et une augmentation du rapport taille/hanche. Enfin, cette obésité contraste avec une *amyotrophie des membres*.

4- **Autres anomalies morphologiques**, moins spécifiques :

- Les *symptômes d'hyperandrogénie* se limitent généralement à un hirsutisme modéré (duvet de la lèvre supérieure, poils fins parsemés au niveau du menton, ébauche de favoris) et à une séborrhée du visage et du cuir chevelu avec des lésions acnéiques.
- Des *œdèmes des membres inférieurs* sont parfois notés.

B- D'AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES PEUVENT ÊTRE ASSOCIÉES AUX ANOMALIES MORPHOLOGIQUES :

1- **Ostéoporose**, le plus souvent asymptomatique (ostéodensitométrie) mais parfois responsable de fractures pathologiques, volontiers costales ou vertébrales.

2- **Troubles gonadiques** : spanioménorrhée voire aménorrhée secondaire, sans bouffées de chaleur chez la femme; baisse de la libido, impuissance chez l'homme

3- Hypertension artérielle, généralement modérée

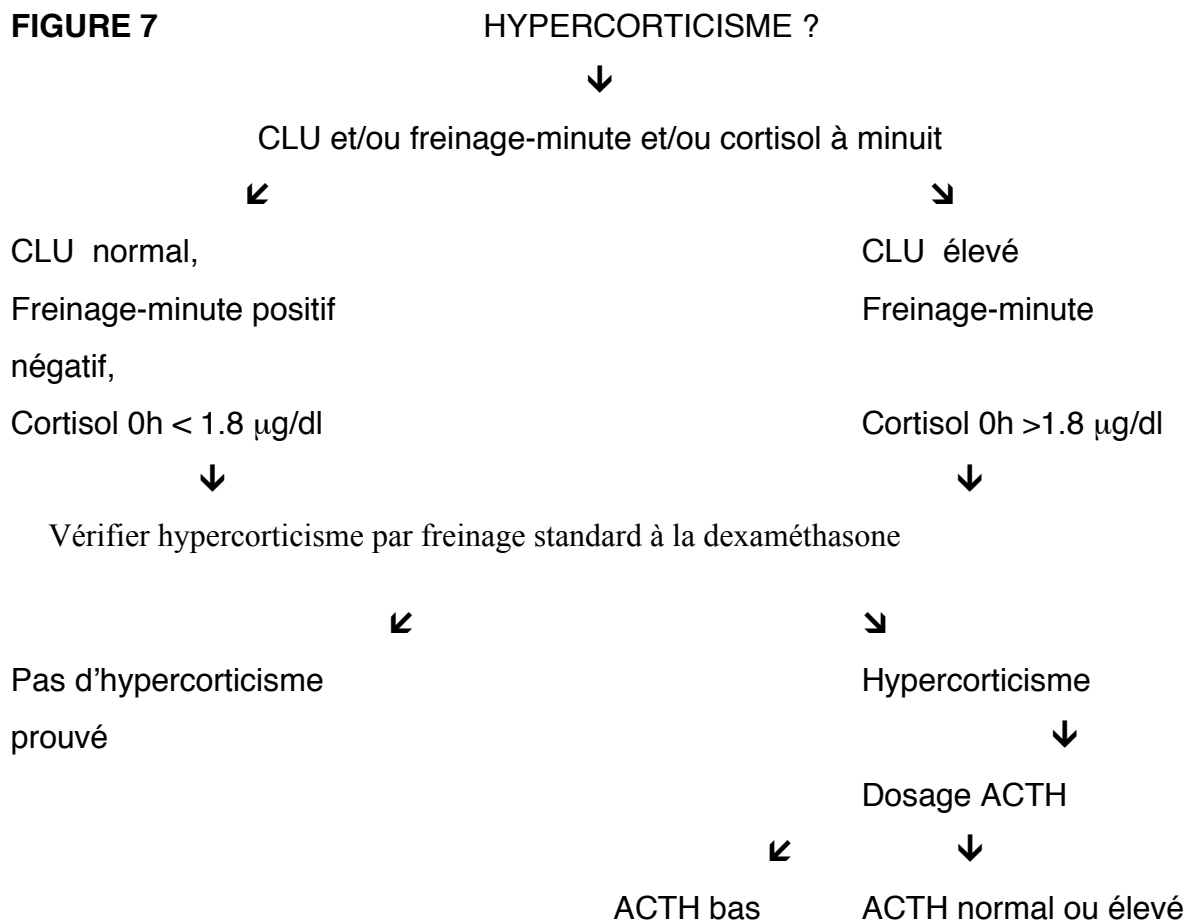
4-Troubles psychiatriques: ils sont de nature variable à type d'irritabilité, anxiété, insomnie nocturne, tendance dépressive. Exceptionnellement, le tableau psychiatrique est aigu à type de psychose hallucinatoire et tendance suicidaire.

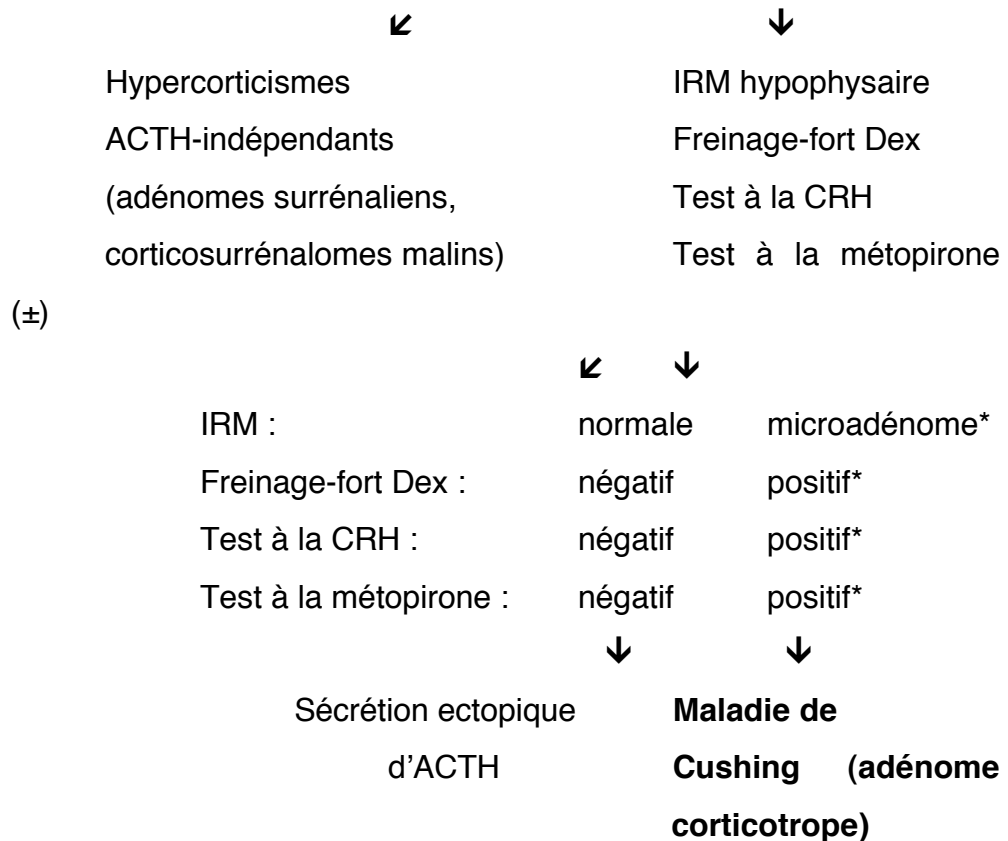
C- ANOMALIES BIOLOGIQUES NON SPÉCIFIQUES

L'intolérance aux **hydrates de carbone** est fréquente, le diabète sucré est plus rare. La NFS peut objectiver une **hyperleucocytose** à polynucléaires neutrophiles avec relative **lymphopénie**. Une **alcalose hypokaliémique** est parfois rencontrée. Une **hypercalciurie** modérée parfois responsable de lithiases est parfois notée.

D- LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE : AFFIRMER L'HYPERCORTICISME (Figure 7)

FIGURE 7





*En cas de doute (IRM normale + tests discordants) : cathétérisme des sinus pétreux

a - Mise en évidence de la sécrétion excessive de cortisol :

1- Le dosage plasmatique du *cortisol matinal est peu utile* (chevauchement des valeurs normales et de celles rencontrées dans le syndrome de Cushing). Une cortisolémie normale le matin n'élimine pas le diagnostic.

2- La mesure du *cortisol libre urinaire* (CLU) est l'examen de choix car elle permet d'apprécier indirectement la quantité de cortisol produit sur l'ensemble du nycthémère (doit être faite sur plusieurs jours consécutifs car la sécrétion peut être fluctuante d'un jour à l'autre).

b- Rupture du rythme circadien de sécrétion du cortisol:

Le *dosage du cortisol à minuit*, moment où la concentration est physiologiquement minimale est *plus discriminatif que le dosage de cortisol le matin* mais ne peut être réalisé que dans le cadre d'une hospitalisation. Une *cortisolémie à minuit* inférieure à 1,8 $\mu\text{g/dl}$ (50 nmol/l) élimine un hypercorticisme ; à l'inverse, une cortisolémie à minuit supérieure à 7,2 $\mu\text{g/dl}$ (200 nmol/l) l'affirme.

c - Perte du rétrocontrôle des glucocorticoïdes exogènes sur la sécrétion d'ACTH hypophysaire (et donc de cortisol) (freinages négatifs):

Plusieurs modalités de "freinage" surrénalien peuvent être proposées. Elles utilisent un glucocorticoïde de synthèse très puissant, la dexaméthasone (Dex) qui n'est pas reconnue lorsque l'on dose le cortisol dans le sang ou dans les urines.

1- *Le test de freinage "minute"* est le plus simple et peut être fait en ambulatoire.

- *La cortisolémie est mesurée le matin entre 6 et 8 heures après la prise orale de 1 mg de Dexaméthasone la veille à 23h.*
- Ce test permet de dépister la très grande majorité des syndromes de Cushing (grande sensibilité) mais sa spécificité est moins satisfaisante, des faux-positifs (c'est-à-dire un freinage négatif) survenant chez 10 à 20 % des sujets indemnes de syndrome de Cushing.
- Le *seuil de cortisol* au-delà duquel le freinage est considéré comme négatif est variable selon les équipes : 5 $\mu\text{g/dl}$ (140 nmol/l) classiquement, 3,6 $\mu\text{g/dl}$ (100 nmol/L) pour beaucoup, 1,8 $\mu\text{g/dl}$ (50 nmol/L) pour certains actuellement. Plus le seuil choisi est bas, plus la sensibilité du test (c'est-à-dire le nombre de personnes ayant vraiment la maladie dépistés par le test) augmente mais plus la spécificité

(c'est-à-dire le nombre de personnes saines considérées comme malades par le test) diminue. Dans la logique du dépistage, un seuil bas ($1,8 \mu\text{g/dl}$, 50 nmol/L) se justifie.

2- Le test de freinage "faible" (souvent appelé freinage "standard")

On recueille les urines pour la mesure du cortisol urinaire pendant 48h et le recueil se poursuit pendant les 48 h suivantes cependant que $0,5 \text{ mg}$ de Dexaméthasone sont administrés toutes les 6 h (soit 2 mg/j pendant 2 jours). Un CLU $< 10 \mu\text{g/j}$ le dernier jour du test élimine le syndrome de Cushing.

d- Stratégie d'exploration paraclinique :

- *Le test de freinage-minute à la Dexaméthasone est le plus simple des tests de dépistage du syndrome de Cushing et sera proposé de première intention. Il est particulièrement utile pour éliminer un syndrome de Cushing devant des signes non spécifiques.*
- *Chez des patients observants on peut envisager de réaliser en première intention le dosage du CLU. Dans les autres cas, on réservera cette investigation aux patients non répondeurs lors du test de freinage-minute.*
- Le test de freinage « faible » est utilisé pour confirmer le diagnostic d'hypercorticisme.

E- DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE : AFFIRMER L'ORIGINE HYPOPHYSAIRE DE L'HYPERCORTICISME (Figure 7)

a - L'hypercorticisme est-il ou non ACTH-dépendant ? L'hypercorticisme étant établi (freinage négatif, absence de rythme nyctéméral du cortisol plasmatique et/ou CLU élevé), la **première étape** de l'enquête étiologique consiste à **établir si l'hypercorticisme dépend ou non de l'ACTH**. Cette étape repose sur le **dosage de l'ACTH plasmatique**. Une ACTH effondrée est en effet évocatrice d'un syndrome de

Cushing d'origine surrénalienne (adénome ou corticosurrénalome malin). Elle impose alors la réalisation d'un scanner abdominal. Des concentrations d'ACTH dans les valeurs normales (non effondrées en présence d'un hypercorticisme) ou élevées sont en faveur d'un hypercorticisme ACTH-dépendant.

b- Si le syndrome de Cushing est ACTH-dépendant, comment affirmer qu'il est en rapport avec un adénome hypophysaire corticotrope (et éliminer une sécrétion ectopique d'ACTH) ?

Cette étape peut être particulièrement difficile car les adénomes corticotropes responsables de la maladie de Cushing sont généralement de petite taille (microadénomes). Leur mise en évidence à l'IRM peut donc ne pas être possible. D'autre part, les tumeurs neuroendocrines (TNE) non hypophysaires responsables d'une sécrétion ectopique d'ACTH sont parfois, elles-aussi, de très petite taille et difficiles à mettre en évidence avec les moyens radiologiques conventionnels (carcinoïdes « occultes »). Dans la mesure où les concentrations d'ACTH sont souvent dans les mêmes zones au cours des 2 pathologies, il faut souvent avoir recours à des tests plus sophistiqués.

En faveur de l'adénome hypophysaire corticotrope, à l'origine de l'hypersécrétion d'ACTH (maladie de Cushing) :

- Présence d'un microadénome à l'IRM (dans la moitié des cas) beaucoup plus rarement d'un macroadénome,
- Test de freinage fort par la dexaméthasone (2mg toutes les 6h, soit 8mg/jour, pendant 2 jours) partiellement positif : le cortisol plasmatique et le CLU diminuent
- Test à la CRH explosif : l'ACTH et le cortisol s'élèvent, de façon exagérée.
- Test à la métopirone positif (souvent explosif) : ascension de l'ACTH et du composé

S (ou des 17- OH stéroïdes urinaires, si ceux-ci sont utilisés).

- En cas de doute un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs couplé à l'injection de CRH permet de trancher : dans la maladie de Cushing on observe avant et surtout après stimulation par la CRH, une concentration d'ACTH élevée dans les sinus pétreux inférieurs droit et gauche (premières veines de drainage de l'hypophyse) comparativement à celle d'une veine périphérique (du fait de la dilution ultérieure de l'ACTH dans le circuit vasculaire). A l'inverse, il n'existe pas de gradient d'ACTH pétro-périphérique en cas de tumeur sécrétante non hypophysaire (sécrétion ectopique d'ACTH).

F- À PART LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES SYNDROMES DE CUSHING: ÉLIMINER LES "PSEUDO-CUSHING" PAR HYPERCORTICISME FONCTIONNEL

a-Ce sont : le **stress intense**, les **dépressions sévères** et psychoses, l'**alcoolisme** qui activent l'axe corticotrope et s'accompagnent d'une résistance relative et réversible aux glucocorticoïdes.

b- Ils sont marqués par une **élévation modérée du CLU et un test de freinage minute (voire un test de freinage standard) négatif**. Ceci peut être à l'origine de problèmes diagnostiques, en particulier chez les dépressifs et les éthyliques, lorsque la symptomatologie clinique est compatible avec le syndrome de Cushing (pseudo-syndrome de Cushing).

Un faisceau d'arguments cliniques (analyse critique des symptômes) **et paracliniques** tels que le test d'hypoglycémie insulinique permettent de s'orienter (une réponse de l'axe corticotrope est présente dans les pseudo-syndromes contrairement au syndrome de Cushing). Surtout, l'épreuve du temps et la réévaluation clinique et biologique des patients

à distance, éventuellement après mise en route d'un traitement psychotrope adapté ou après sevrage alcoolique, permet souvent de trancher.

DÉCOUVERTE DE L'ADÉNOME HYPOPHYSAIRE DEVANT UN TABLEAU D'INSUFFISANCE ANTE-HYPOPHYSAIRE

La présence d'un adénome hypophysaire peut-être à l'origine d'une insuffisance antehypophysaire. Le diagnostic est rendu difficile par le fait que son début est souvent insidieux.

I- CHEZ L'ADULTE, L'ASPECT CLINIQUE DE L'INSUFFISANT ANTE-HYPOPHYSAIRE GLOBAL (PANHYPOPITUITARISME) EST CARACTÉRISTIQUE :

Le faciès est **pâle**, un peu "vieillot". La dépigmentation des aréoles mammaires et des organes génitaux externes est constante. La **peau est mince**, froide, sèche. Les rides, au niveau du front et de la partie externe des orbites, sont fines. Il existe une **dépilation complète au niveau des aisselles et du pubis** (sujets < 60 ans) consécutive à l'absence d'androgènes surrénaliens et gonadiques.

II- SIGNES PROPRES AUX DÉFICITS DE CHAQUE FONCTION HYPOPHYSAIRE

A- SIGNES LIÉS À L'INSUFFISANCE GONADOTROPE

1- Chez l'homme, à l'interrogatoire, on note une *disparition de la libido, une impuissance*. À l'examen, *la pilosité du visage est raréfiée, les testicules sont petits et mous à la palpation*. Le patient est généralement infertile.

2- Chez la femme, l'*aménorrhée*, précédée parfois d'irrégularités menstruelles classiquement sans bouffées de chaleur est un signe extrêmement fréquent. La patiente est généralement infertile. La carence en estradiol est responsable d'une *atrophie des muqueuses vaginales et vulvaires responsable d'une dyspareunie*.

3- Dans les deux sexes, l'hypogonadisme prolongé, provoquera une **déminéralisation osseuse**.

4- Lorsque le déficit est apparu avant la puberté, au tableau clinique précédent s'associe la présence d'un **impubérisme** (absence de puberté) ou d'un retard **pubertaire** (voire d'un retard de croissance si le déficit a débuté dans l'enfance).

B- SIGNES LIÉS AU DÉFICIT CORTICOTROPE

Il est responsable d'une **asthénie** importante et d'une **tendance à l'hypotension**. Un **amaigrissement** est souvent noté, associé à une anorexie. Le déficit en cortisol est responsable d'un **déficit de la néoglucogénèse hépatique et donc d'un risque d'hypoglycémie**. Inversement, la couche glomérulée de la surrénale qui est sous le contrôle de l'axe rénine-angiotensine est peu affectée par le déficit en ACTH ; il n'y a, par conséquent, **pas de déficit sévère en aldostérone**. Il n'y a donc pas de perte de sel ni de tendance à l'hyperkaliémie et à l'acidose lors des déficits corticotropes contrairement aux insuffisances surrénaliennes primitives. De même, l'**hyponatrémie observée dans les insuffisances hypophysaires est une hyponatrémie de dilution** non associée à un déficit volémique et donc sans insuffisance rénale fonctionnelle contrairement à ce qui est observé dans la maladie d'Addison. Le déficit corticotrope est parfois très bien toléré et celui-ci n'est alors découvert que lors de l'évaluation hormonale d'un patient porteur d'une lésion hypothalamo-hypophysaire. Cependant, le déficit corticotrope peut mettre la vie en

danger dans la mesure où le patient perd sa réponse vasopressive au stress, en particulier infectieux, traumatique ou chirurgical, qu'il développe des hypoglycémies et qu'une hyponatrémie peut apparaître.

C- SIGNES EN RAPPORT AVEC LE DÉFICIT THYRÉOTROPE

Il entraîne une **carence en hormones thyroïdiennes d'intensité variable mais très souvent moins sévère** que celui observé au cours des hypothyroïdies périphériques. Les signes d'hypothyroïdie sont par conséquent d'intensité modérée.

D- SIGNES LIÉS AU DÉFICIT SOMATOTROPE :

- 1- **Chez l'adulte**, l'absence de sécrétion de GH n'a **pas de conséquence clinique évidente** sauf une diminution de la masse musculaire et de la force musculaire, une tendance à l'adiposité abdominale, une fatigue, une diminution de la qualité de vie. Des travaux récents suggèrent aussi que le déficit en GH est associé à une **surmortalité cardio-vasculaire**. Lorsque le déficit en GH est associé à un déficit corticotrope, les risques d'hypoglycémie sont majorés.
- 2- **Chez l'enfant**, le déficit en GH est responsable d'un **retard de croissance**. Les accidents hypoglycémiques chez l'enfant atteint des déficits somatotropes et corticotropes sont très fréquents et souvent révélateurs

III- LE BILAN HYPOPHYSAIRE FONCTIONNEL PERMET DE CONFIRMER LE DIAGNOSTIC CLINIQUE D'INSUFFISANCE ANTE-HYPOPHYSAIRE.

A- DÉFICIT CORTICOTROPE :

Les tests de référence pour la mise en évidence d'un déficit corticotrope sont l'hypoglycémie insulinique et le test à la métopirone.

1- Le test à la métopirone. En cas de déficit corticotrope, le test à la métopirone est négatif (absence d'élévation du composé S au-dessus de 10 $\mu\text{g/dl}$).

2- L'hypoglycémie insulinique. En cas d'insuffisance corticotrope, le cortisol ne s'élève pas au-delà de 20 $\mu\text{g/dl}$ (550 nmol/l), à condition que la glycémie au cours de l'hypoglycémie insulinique se soit abaissée à moins de 2,2 mmol/l (0,40 g/l) mais une hypoglycémie est parfois difficile à obtenir chez l'obèse. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance coronarienne et de comitialité.

3- Compte-tenu des inconvénients du test à la métopirone et de l'hypoglycémie insulinique, d'autres tests plus simples sont parfois utilisés

a- Le simple dosage de la cortisolémie à 8 heures .

. Une cortisolémie à 8h supérieure à 20 $\mu\text{g/dl}$ (550 nmol/l), élimine le diagnostic d'insuffisance surrénale. Une cortisolémie inférieure à 3 $\mu\text{g/dl}$ (83 nmol/l), affirme de façon certaine l'insuffisance surrénalienne.

. Entre ces deux valeurs, la sensibilité et la spécificité de ce dosage sont médiocres, ce qui explique qu'un test dynamique soit indispensable dans la majorité des cas.

b- Le test au Synacthène[®] immédiat 250 μg . Le test est considéré comme positif (affirmant l'intégrité corticotrope) si la cortisolémie dépasse 20 $\mu\text{g/dl}$ (550 nmol/l). En fait la validité de ce test est remise en question en particulier dans la période postopératoire immédiate ou chez les patients porteurs d'insuffisance corticotrope partielle car il peut être faussement positif.

c- *Le test à la CRH.* Le test à la CRH (100 µg IV) avec des prélèvements pour dosages du cortisol est un test simple réalisable en dehors de toute hospitalisation. Une valeur de cortisolémie > 20 µ/dl (550 nmol/l) indique une fonction cortisolique normale.

B- DÉFICIT THYRÉOTROPE :

1- Le déficit en TSH ne peut pas être mis en évidence par un dosage de TSH (concentrations de TSH le plus souvent normales chez les patients présentant une authentique hypothyroïdie secondaire ou déficit thyroéotrope).

2- Le test à la TRH n'offre pas non plus d'intérêt diagnostique pour préciser l'existence d'une insuffisance thyroéotrope. En effet, même en cas d'authentique déficit thyroéotrope, des réponses de TSH à la TRH de tous les types sont observées: absence de réponse, réponse normale ou réponse ample.

3- Le seul dosage permettant réellement de faire le diagnostic d'hypothyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire est donc la mise en évidence d'une diminution de la concentration plasmatique de T4 libre sans élévation de celle de TSH. La mesure de la T3 libre est moins utile car elle est fréquemment normale.

C- DÉFICIT GONADOTROPE :

1- Chez la femme, avant la ménopause, le diagnostic d'une insuffisance gonadotrope est *essentiellement clinique* : il est fait sur l'existence d'une *aménorrhée ou d'une oligoménorrhée*, associées à des *signes de déprivation estrogénique* (baisse de la libido, sécheresse vaginale, dyspareunie, etc....). Typiquement l'*estradiol plasmatique est bas*, alors que les *gonadotrophines, en particulier la FSH ne sont pas élevées* (parfois basses, ou dans les valeurs « normales »). *Les tests dynamiques (test à la LHRH) ont peu*

d'intérêt : la réponse peut être faible, normale, ou exagérée, en fonction de la profondeur du déficit.

2- Chez la femme après la ménopause, le diagnostic est fait sur le dosage basal des gonadotrophines : elles sont basses ou dans les valeurs des femmes en période d'activité génitale alors qu'on les attend élevées chez la femme ménopausée.

3- Chez l'homme, le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrophique est fait sur la présence de *troubles sexuels (baisse de la libido) associés à une concentration basse de testostérone sans élévation des gonadotrophines* (en particulier de FSH) qui sont basses ou dans les valeurs « normales ». Le *test à la LHRH* n'offre pas d'intérêt diagnostique.

4- Il faut aussi savoir que **l'hyperprolactinémie peut, en soi, être responsable d'un déficit gonadotrope fonctionnel** par effet direct de l'hyperprolactinémie sur les neurones à GnRH. Dans ce cas, la correction de l'hyperprolactinémie permet de restaurer une fonction gonadotrope et donc gonadique normale.

D- DÉFICIT SOMATROPE :

1- Le déficit en hormone de croissance (GH) chez l'enfant est fait devant un retard de croissance et une absence de réponse adéquate à la stimulation de la GH par différents tests, en particulier hypoglycémie insulinaire.

2- Chez l'adulte, le déficit en GH est *le plus fréquent de tous les déficits hypophysaires* puisqu'il est présent dès qu'une au moins des autres hormones ante-hypophysaire est déficiente. *Faire le diagnostic de déficit en hormone de croissance n'a réellement d'intérêt que dans l'hypothèse de la mise en route d'un traitement par GH* chez l'adulte. Si un traitement par GH est envisagé, il faut pouvoir disposer des résultats d'*au moins deux tests de stimulation de la GH*. Les tests généralement recommandés chez l'adulte sont

l'hypoglycémie insulinaire ou le test associant GHRH (1 µg/kg intra-veineux) avec arginine (0.5 g/kg intra-veineux) ou encore le test à la Clonidine. Si la réponse de la GH est < 3 µg/l après hypoglycémie insulinaire le déficit en GH peut justifier un traitement par GH.

E- FONCTION LACTOTROPE

Le plus souvent, quels que soient les autres déficits hormonaux hypophysaires, la **concentration de PRL est soit normale soit élevée** par diminution du tonus dopaminergique inhibiteur (par exemple en présence d'une tumeur provoquant une déconnexion hypothalamo-hypophysaire ou d'une atteinte hypothalamique avec diminution des stocks de dopamine).

IV- UNE FOIS LE DIAGNOSTIC D'INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE CONFIRMÉ,

L'IMAGERIE PERMET DE FAIRE LE DIAGNOSTIC D'ADÉNOME HYPOPHYSAIRE (cf paragraphe « Syndrome tumoral »)

CONCLUSION

- Un adénome hypophysaire avec expansion suprasellaire peut comprimer le chiasma optique et donner des troubles visuels à type d'hémianopsie bitemporale.
- L'IRM est l'examen de référence et met en évidence soit un microadénome (<10mm de diamètre) soit un macroadénome (>10mm).
- L'hyperprolactinémie est souvent secondaire à un adénome à PRL... mais elle peut aussi être consécutive à la prise de médicaments (+++) ou à la

présence d'une tumeur non prolactinique comprimant la tige pituitaire (hyperprolactinémie de déconnection).

- Le diagnostic d'acromégalie suspecté cliniquement repose sur l'absence de freinage de la GH à moins de 1 ng/ml après HGPO et sur le dosage d'IGF-I.
- La découverte d'un hypercorticisme (syndrome de Cushing), prouvé par l'augmentation du cortisol libre urinaire et/ou la présence d'un cortisol à minuit > 1,8 g/dl et/ou le freinage négatif, impose un diagnostic étiologique reposant sur l'ACTH : si l'ACTH est élevée ou normale (non effondrée), il peut s'agir d'un adénome hypophysaire à ACTH (maladie de Cushing) ou d'une sécrétion ectopique d'ACTH.
- Une insuffisance anté-hypophysaire doit être recherchée chez tout patient porteur d'un adénome hypophysaire. Au plan hormonal, le diagnostic repose sur une absence de réponse satisfaisante du cortisol et de la GH aux tests de stimulation et sur une baisse de la T4 libre et des stéroïdes sexuels (testostérone chez l'homme, estradiol chez la femme), sans élévation des gonadotrophines.