

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 9 Janvier 2024

## ***Fonction hypophysaire en cas de macroadénome non-sécrétant : quel impact de la chirurgie?***

*Dre Maria Mavromati, endocrinologie*

Bonne année à toutes et à tous! Le colloque débute 2024 avec une présentation sur les macroadénomes hypophysaires non-sécrétants (NFPAs), et la conséquence d'une chirurgie sur les axes hormonaux. Autrement dit, l'hypopituitarisme est-il une indication chirurgicale?

### Epidémiologie

Les adénomes hypophysaires sont la pathologie tumorale la plus fréquente de l'anté-hypophyse. Ce sont des néoplasmes bénins.

Dans une cohorte britannique, il y a 78 cas /100'000 patients, dont 22 non-sécrétants. La forme la plus fréquente étant le prolactinome, suivi des NFPAs.

La prévalence semble en augmentation dans les dernières années, ce qui s'explique par une augmentation des prolactinome chez les femmes et des NFPAs chez les hommes.

### Nouvelle classification histologique de l'OMS

Le Pit-NET ou tumeur neuroendocrine hypophysaire est le nouveau terme préféré par l'OMS pour désigner les adénomes hypophysaires.

Ceux-ci sont classés en sous-types histologiques en fonction du profil hormonal et des facteurs de transcription, visualisés à l'immunomarquage.

Les NFPAs peuvent marquer à l'immunohistochimie, les gonadotropines, la GH, l'ACTH, la TSH et même la prolactine, sans pour autant en produire de façon significative.

Il s'agit ici d'un spectre, pouvant aller d'aucune expression "null cell adenoma" à "silencieux", cliniquement silencieux, "chuchotant" jusqu'à l'adénome fonctionnel.

### Diagnostic et indications chirurgicales des NFPAs

Lors de découverte à travers des symptômes, par effet de masse provoquant une hémianopsie bitemporale, ou par hypopituitarisme, il s'agit d'un macroadénome dans 67-90% des cas. Les découvertes fortuites trouvent plus facilement des adénomes de petite taille.

Indications chirurgicales:

- Compression des voies visuelles ou menace (proche, au contact)
- Hypopituitarisme: indication relative! Il faut connaître l'histoire naturelle, la morbi-mortalité, les complications chirurgicales, l'effet sur la fonction...

Des séries suivent des patients avec un macro-adénome non opéré:

- 20-50% continuent de grandir sur 2 à 7 ans, la croissance est plus grande s'il y a contact avec le chiasma optique.
- 10-30% peuvent diminuer de taille (apoplexie inaperçue?)

- Le risque pour un nouveau déficit hormonal est de 12% par année
- Le risque d'apoplexie symptomatique est de 1% par année

### Complications chirurgicales

Les complications graves de la chirurgie transsphénoïdale des Macro-NFPAs sont rares ( $\leq 5\%$ ) mais non-négligeables: décès ( $\leq 1\%$ ), méningite, fistule LCR, diabète sucré persistant, aggravation visuelle.

Les deux techniques, endoscopie vs microscopie traditionnelle, se valent en ce point.

### Conséquences d'un hypopituitarisme

Un hypopituitarisme cliniquement significatif semble aggraver la morbi-mortalité, en particulier lors d'une correction d'un déficit corticotrope par de grandes doses de corticoïdes.

Dans l'autre sens, un déficit somatotrope post-opératoire non substitué semble être associé à un risque accru de diabète de type 2.

[Un étude populationnelle britannique](#) de 520 patients (90% opérés, 7 ans de suivi), montre que les déficits corticotropes et gonadotropes sont associés à plus de mortalité, tout comme le surdosage en corticoïdes et le sous-dosage de lévothyroxine.

Plus le nombre de déficits hormonaux augmente, plus la mortalité augmente.

La morbi-mortalité est donc augmentée chez les patients atteints de macro-NFPA, et cela concerne les patients opérés comme les non-opérés, comme inclus dans les études.

### Effets de la chirurgie sur la fonction anté-hypophysaire

Il y a un risque de nouveaux déficits antéhypophysaires après la chirurgie.

En 1999, une étude espagnole (N=56), montre 25% de nouveaux déficits hormonaux et 35% de récupération des déficits pré-opératoires.

En 2004, une étude Allemande (N=660) montre seulement 4% de nouveaux déficits, avec 40% de récupération. Ce sont les meilleurs résultats rapportés, mais l'étude a des points faibles: critères diagnostiques pour l'hypopituitarisme mal définis, seulement 25% d'hyperprolactinémie pré-opératoire.

[Cette étude](#) des USA (2000) s'intéresse à la physiopathologie entre l'hypopituitarisme et les macro-adénomes non sécrétants.

Les auteurs trouvent une corrélation entre le taux de prolactine préopératoire et la pression intra-sellaire mesurée en peropératoire. Lorsque les deux sont augmentés, le risque d'hypopituitarisme est augmenté, alors qu'il n'y a pas de corrélation entre la taille de l'adénome et la pression intrasellaire.

Il est possible que l'hyperprolactinémie soit un signe d'une compression de la tige plutôt que de la destruction du parenchyme hypophysaire sain, ce qui est donc réversible chirurgicalement. Dans l'étude, les patients avec une prolactine et une pression sellaie augmentées ont une meilleure récupération post-op.

[Une autre étude](#) (2021, N=246), avec 80% d'hypopituitarisme préopératoire montre 50% d'amélioration de la fonction hypophysaire globale à 1 an de la chirurgie. Les facteurs prédictifs pour une bonne récupération sont la petite taille tumorale et l'hyperprolactinémie.

Une cohorte américaine de 200 patients, dont 60% présentaient un hypopituitarisme préopératoire, montre 30% de récupération d'au moins un axe à 1 an et 17% de nouveaux déficits antéhypophysaires. L'axe corticotrope est le plus susceptible à récupérer alors que l'axe thyroïdienne est le plus à risque pour devenir un nouveau déficit.

Les auteurs isolent les facteurs prédictifs par axe:

- Facteurs prédictifs pour une bonne récupération:
  - < 50 ans: pour l'hypogonadisme chez l'homme et l'insuffisance surrénalienne centrale
  - Petite taille tumorale: pour l'hypothyroïdie centrale
- Facteurs prédictifs pour de nouveaux déficits:
  - Hyperprolactinémie: pour un trouble thyroïdienne (! a contre sens des autres études)
  - Complications chirurgicales: pour une nouvelle insuffisance corticotrope

Dans une [étude espagnole](#) de 2021 sur 95 patients, dont 45% avec un hypopituitarisme préopératoire, il y a 20% de nouveaux déficits anté-hypophysaire (axe corticotrope le plus à risque) et 17% de récupération d'au moins un axe hormonal (axe gonadotrope le plus susceptible).

Les auteurs trouvent également qu'une visualisation de tissus hypophysaire sain à l'IRM en préopératoire n'est pas un facteur prédictif.

La [cohorte des HUG](#), menée par l'oratrice, contient 137 patients, dont 67% présentent un hypopituitarisme préopératoire. Il y a 46% de récupération d'au moins un axe et 10% de nouveau déficit, avec l'axe corticotrope semble être le plus fragile, alors que l'axe thyroïdienne semble le plus résistant.

L'hyperprolactinémie ressort comme un facteur de bon pronostic, tout comme le fait d'être un homme, bien que plus marginal.

La plus [grande cohorte](#) de l'année est issue d'un registre suédois avec 838 patients, dont plus de 50% avec un hypopituitarisme préopératoire. Elle montre 29% de nouveaux déficits (Gonadotrope >) et 26% de récupération (corticotrope >).

### En conclusion

La chirurgie transsphénoïdale pour un adénome pituitaire non-sécrétant présente:

- 10-30% de risque d'apparition d'au moins un déficit hormonal
- 25-40% de récupération d'au moins un déficit préopératoire
  
- Sans atteinte ou menace visuelle, la chirurgie peut être considérée lors de macro-NFPA en particulier chez les jeunes car risque d'aggravation hypophysaire.
- L'axe corticotrope est à la fois le plus fragile et le plus susceptible de récupérer, et l'axe thyroïdienne semble le moins sensible aux effets de la chirurgie.
- l'hyperprolactinémie préopératoire est un facteur prédictif de récupération



Compte-rendu de Valentine Borcic  
[valentine.borcic@gmail.com](mailto:valentine.borcic@gmail.com)  
Transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)