

Item 220 : Adémone hypophysaire

**Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies
Métaboliques (CEEDMM)**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

| | |
|---|----|
| ENC :..... | 4 |
| I Découverte de l'adénome hypophysaire devant un syndrome tumoral..... | 5 |
| I.1 Syndrome tumoral hypophysaire clinique..... | 5 |
| I.2 Imagerie tumorale hypophysaire..... | 5 |
| II Découverte de l'adénome hypophysaire devant un syndrome d'hypersécrétion..... | 8 |
| II.1 Hyperprolactinémie..... | 8 |
| II.1.1 Signes amenant à chercher une hyperprolactinémie..... | 8 |
| II.1.1.1 Chez la femme..... | 8 |
| II.1.1.2 Chez l'homme..... | 9 |
| II.1.1.3 Dans les deux sexes..... | 9 |
| II.1.2 Stratégie diagnostique devant une hyperprolactinémie..... | 9 |
| II.1.2.1 1ère étape : vérifier la réalité de l'hyperprolactinémie..... | 10 |
| II.1.2.2 2ème étape : éliminer les hyperprolactinémies non hypothalamiques liées à une lésion hypophysaire..... | 11 |
| II.1.2.3 3ème étape : trouver la lésion hypothalamo-hypophysaire responsable..... | 11 |
| II.2 Acromégalie (excès d'hormone de croissance ou GH)..... | 12 |
| II.2.1 Syndrome dysmorphique et diagnostic..... | 12 |
| II.2.2 Signes fonctionnels et généraux..... | 13 |
| II.2.3 Complications de l'acromégalie..... | 13 |
| II.2.4 Diagnostic de l'hypersécrétion de GH..... | 14 |
| II.2.5 Nécessité du triple bilan..... | 15 |
| II.3 Hypercorticisme (ou syndrome de cushing)..... | 15 |
| II.3.1 Tableau clinique et diagnostic..... | 15 |
| II.3.2 Autres manifestations cliniques..... | 16 |
| II.3.3 Anomalies biologiques non spécifiques..... | 17 |

| | |
|---|-----------|
| II.3.4 Diagnostic biologique..... | 17 |
| II.3.4.1 Mise en évidence de la sécrétion excessive de cortisol..... | 17 |
| II.3.4.2 Rupture du rythme circadien de sécrétion du cortisol..... | 17 |
| II.3.4.3 Perte du rétrocontrôle | 18 |
| II.3.4.4 Stratégie d'exploration paraclinique..... | 19 |
| II.3.5 Diagnostic étiologique..... | 20 |
| II.3.6 Éliminer les « pseudo-Cushing » par hypercorticisme fonctionnel..... | 21 |
| III Découverte de l'adénome hypophysaire devant un tableau d'insuffisance antéhypophysaire | 21 |
| III.1 Aspect clinique caractéristique du panhypopituitarismechez l'adulte..... | 22 |
| III.2 Signes liés aux déficits des fonctions hypophysaires..... | 22 |
| III.2.1 Signes liés à l'insuffisance gonadotrope..... | 22 |
| III.2.2 Signes liés au déficit corticotrope (voir aussi item 255 « Insuffisance surrénale ») | 22 |
| III.2.3 Signes liés au déficit thyrotrope..... | 23 |
| III.2.4 Signes liés au déficit somatotrope..... | 23 |
| III.3 Bilan hypophysaire fonctionnel..... | 23 |
| III.3.1 Déficit corticotrope..... | 23 |
| III.3.2 Déficit thyrotrope..... | 24 |
| III.3.3 Déficit gonadotrope..... | 25 |
| III.3.4 Déficit somatrope..... | 25 |
| III.3.5 Fonction lactotrope..... | 26 |
| III.4 Imagerie..... | 26 |

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer un adénome hypophysaire.

INTRODUCTION

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes développées aux dépens de l'hypophyse et qui, 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 millimètres au-dessus de l'hypophyse) ou des céphalées, par un syndrome caverneux ou, plus 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,
 - hypercorticisme (syndrome de Cushing) secondaire à une hypersécrétion d'ACTH stimulant la production surrénalienne de cortisol,
 - ou, plus rarement, hyperthyroïdie secondaire à une hypersécrétion de TSH par un adénome thyroïdique ;
- enfin, un *syndrome d'insuffisance antéhypophysaire*, portant généralement sur toutes les hormones hypophysaires (panhypopituitarisme).

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

I DÉCOUVERTE DE L'ADÉNOME HYPOPHYSAIRE DEVANT UN SYNDROME TUMORAL

I.1 SYNDROME TUMORAL HYPOPHYSAIRE CLINIQUE

1. Céphalées

Elles sont classiquement rétro-orbitaires et localisées.

2. Troubles visuels

Il s'agit de 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 quadrantanopsie 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 paracentrale, simple agrandissement de la tache de Mariotte, etc.

3. Tableau d'apoplexie hypophysaire

Plus rarement, on observe un tableau d'apoplexie hypophysaire à début brutal : céphalées violentes, syndrome méningé, parfois paralysie oculomotrice (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.

I.2 IMAGERIE TUMORALE HYPOPHYSAIRE

Les radiographies de face et de profil de la selle turcique ne sont plus utilisées.

1. Scanner de la région hypophysaire

a. Microadénomes

Ce 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 rehausse 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. Macroadénomes

Il s'agit d'adénomes hypophysaires de plus de 10 mm de diamètre qui 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 du produit de contraste. Le scanner permet d'analyser très approximativement les expansions latérales, supérieures et inférieures de la tumeur.

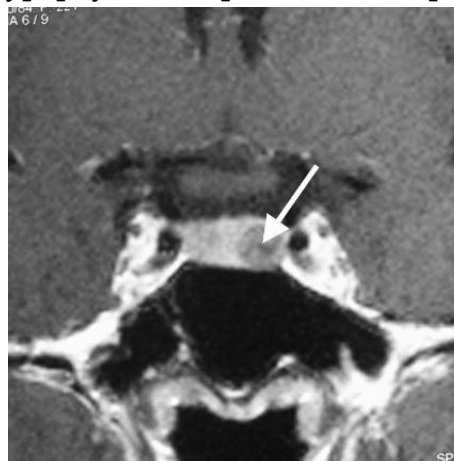
2. Imagerie par IRM (+++)

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

a. Microadénomes

Ils apparaissent sous la forme d'une image arrondie, homogène, discrètement hypo-intense en T1 par rapport à l'hypophyse saine (figure 12.1). 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.

Fig. 12.1. Microadénome hypophysaire vu par IRM en coupe coronale (pondération T1)



b. Macroadénomes

Ils sont définis par leur taille, supérieure à 10 mm de diamètre. Ils apparaissent généralement iso-intenses au reste du parenchyme cérébral en T1 avant injection, et hyperintenses par rapport au reste du parenchyme cérébral après injection (figure 12.2).

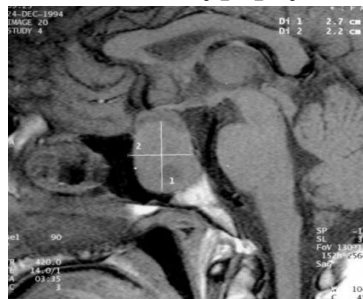
On étudie l'expansion suprasellaire éventuelle en haut vers la citerne optochiasmatique (contact éventuel avec le chiasma optique qui peut être comprimé, refoulé – figure. 12.2 –, voire laminé, ou avec les bandelettes optiques, voire les nerfs optiques), et celle éventuelle vers le 3e ventricule. On analyse l'extension inférieure vers le sinus sphénoïdal et l'expansion latérale vers le sinus caverneux.

Fig. 12.2. Macroadénome hypophysaire vu par IRM



a → Coupe coronale.

Fig. 12.2. Macroadénome hypophysaire vu par IRM



b → Coupe sagittale. Noter le refoulement chiasmatique et le développement infrasellaire avec envahissement du sinus sphénoïdal.

c. Diagnostics différentiels en imagerie

- Craniopharyngiome intrasellaire

Il 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 (clichés sans injection en fenêtre osseuse).

- 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.

- Autres tumeurs ou infiltrations

Métastases, sarcoïdose, histiocytose, tuberculose, hypophysite auto-immune, etc.

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

II.1 HYPERPROLACTINÉMIE

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 déconnexion). Mais n'oublions pas que, dans la majorité des cas, *l'hyperprolactinémie est d'origine médicamenteuse*.

II.1.1 Signes amenant à chercher une hyperprolactinémie

II.1.1.1 Chez la femme

Galactorrhée

La galactorrhée est spontanée ou plus souvent uniquement provoquée (dans 80 % des cas). Elle n'est significative que si elle est faite de liquide lactescent et qu'elle survient à distance du post-partum. 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).

Perturbations du cycle menstruel ou infertilité

L'aménorrhée est le signe le plus fréquent : plus de 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 les 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 qui indique un effondrement de l'estradiol.

Parfois, les règles sont bien régulières et le tableau clinique se limite à une anovulation (5 % des cas environ) avec une courbe de température plate, une absence de sécrétion de progestérone et une infertilité (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 (voir aussi items aménorrhée et infertilité).

II.1.1.2 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, etc.) ou encore un panhypopituitarisme qui amènent à suspecter le diagnostic. Quoi qu'il en soit, l'exploration d'un hypogonadisme chez l'homme impose un dosage de PRL (+++).

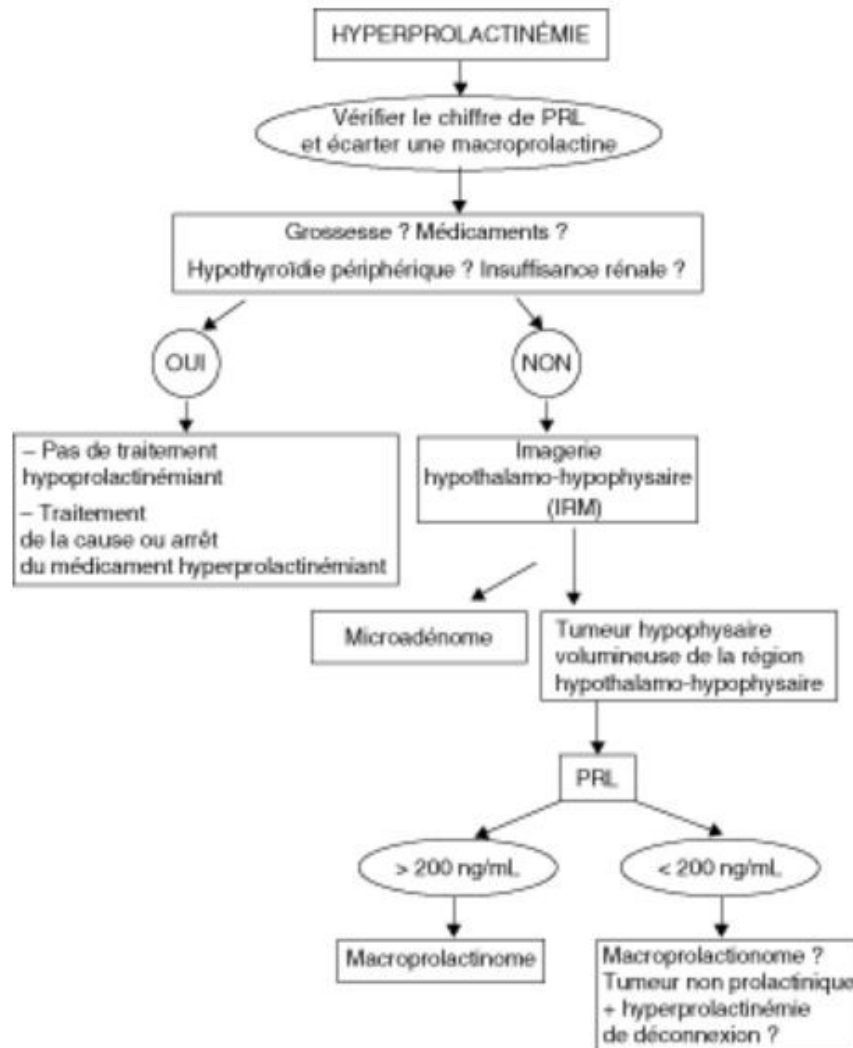
II.1.1.3 Dans les deux sexes

À 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.1.2 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 dans la figure 12.3.

Fig. 12.3. Schéma de la stratégie diagnostique face à une hyperprolactinémie



II.1.2.1 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, liées 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 (réalisé 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).

II.1.2.2 2ème étape : éliminer les hyperprolactinémies non hypothalamiques liées à une lésion hypophysaire

Au niveau de cette étape il s'agit, après confirmation de l'hyperprolactinémie, d'écarter les hyperprolactinémies de cause générale et d'origine médicamenteuse.

La grossesse (marqueur bhCG), l'hypothyroïdie périphérique (marqueur TSH, cause classique mais très rare d'hyperprolactinémie) et l'insuffisance rénale chronique sont facilement écartées.

Un interrogatoire soigneux doit permettre enfin de s'assurer de l'absence de prise médicamenteuse susceptible d'élever la prolactinémie (tableau 12.I). L'hyperprolactinémie peut dépasser 200, voire 350 ng/mL, en particulier chez les patients traités par des neuroleptiques retard.

Tableau 12.I.Principales causes médicamenteuses d'hyperprolactinémie

| |
|---|
| Neuroleptiques (phénothiazines, halopéridol, sulpiride) |
| Antidépresseurs (tricycliques et IMAO) |
| Métoclopramide, dompéridone |
| Estrogènes |
| Morphiniques |
| Vérapamil |
| Méthyl dopa |

II.1.2.3 3ème étape : trouver la lésion hypothalamo-hypophysaire responsable

Lorsque les causes médicamenteuses ou générales sont éliminées, il faut envisager la possibilité d'une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire. Pour cela, ce n'est pas la classique radiographie du crâne, centrée sur la selle turcique, qui est aujourd'hui abandonnée, mais une imagerie par résonance magnétique (IRM) qui permet de découvrir des lésions tumorales de taille très variable (cf. supra et item 5). Lorsque l'IRM n'est pas disponible ou contre-indiquée, on peut se contenter d'un scanner hypophysaire.

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

À l'opposé, l'examen neuroradiologique peut révéler une volumineuse tumeur de la région hypophysaire, comprimant parfois le chiasma optique (et imposant alors la réalisation urgente 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 une tumeur d'une autre origine, non prolactinique (à point de départ hypophysaire ou hypothalamique), associée à une hyperprolactinémie de déconnexion hypothalamo-hypophysaire.

La distinction entre ces deux étiologies est difficile.

En cas de tumeur non prolactinique avec hyperprolactinémie de déconnexion, la prolactinémie est très rarement supérieure à 150-200 ng/mL.

En cas de prolactinome, la PRL est fonction de la masse tumorale (si > 150-200 ng/mL, c'est quasiment obligatoirement un prolactinome, mais si < 150-200 ng/mL, ce peut être un prolactinome comme une tumeur non prolactinique).

L'évolution de la masse tumorale sous agoniste dopaminergique peut aider à faire la distinction : la lésion diminuera de taille si c'est un prolactinome et restera de taille identique si c'est une tumeur non prolactinique.

L'évaluation des autres fonctions hypophysaires est indispensable en cas de lésion hypophysaire tumorale (cf. infra).

II.2 ACROMÉGALIE (EXCÈS D'HORMONE DE CROISSANCE OU GH)

II.2.1 Syndrome dysmorphique et diagnostic

Le syndrome dysmorphique de l'acromégalie peut amener à évoquer le diagnostic.

Les *extrémités* (mains, pieds) sont élargies, en « battoir », les doigts sont élargis, épaissis, boudinés et 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 (photo 31).

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 (photo 32).

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 à 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 aspect exceptionnel du polichinelle.

Photos 31 et 32



II.2.2 Signes fonctionnels et généraux

Au syndrome dysmorphique s'associent des signes fonctionnels et généraux tels que :

- 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 pouvant conduire à consulter ;
- asthénie 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.

II.2.3 Complications de l'acromégalie

Les complications de l'acromégalie peuvent révéler la maladie et doivent être recherchées.

a. Complications cardiovasculaires

Observation constante d'une hypertrophie myocardique (septum et paroi postérieure du ventricule gauche) à l'échographie, avec parfois un simple dysfonctionnement diastolique (trouble de la compliance) et un débit cardiaque basal augmenté (syndrome hyperkinétique). Si l'atteinte cardiaque évolue, un tableau d'insuffisance cardiaque

congestive se constitue, responsable de signes fonctionnels survenant d'abord à l'effort, puis permanents. Les complications cardiovasculaires sont la première cause de mortalité des acromégales.

b. Arthropathie acromégalique périphérique

Elle touche typiquement les grosses articulations : genoux, épaules, mains, poignets et hanche. Les arthralgies sont de rythme mécanique mais aussi parfois inflammatoire. À la radiographie, 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 radiographie, 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. Diabète ou intolérance au glucose

Le diabète ou l'intolérance au glucose sont fréquents.

d. Syndrome d'apnées du sommeil

Ce syndrome est présent chez plus des deux tiers des malades. Les apnées sont obstructives ou mixtes.

e. Autres

Les goitres, souvent multinodulaires, sont fréquents.

Des polypes du côlon sont trouvés de façon plus fréquente (coloscopie régulière).

II.2.4 Diagnostic de l'hypersécrétion de GH

Il repose sur le dosage de l'hormone de croissance, 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, et tantôt (et cela de façon brève, durant quelques minutes) très élevée (le pic pouvant atteindre 10 à 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'IGF1 :

- chez l'acromégale, la GH reste $> 0,4$ ng/mL (1 mUI/L) après HGPO, alors qu'elle s'abaisse toujours au-dessous de 0,4 ng/mL chez un sujet normal. On note même parfois une réponse paradoxale de la GH (stimulation) ;
- la concentration plasmatique d'IGF1 est augmentée, au-dessus des valeurs normales pour l'âge.

II.2.5 Nécessité du triple bilan

Une fois le diagnostic établi, un triple bilan est nécessaire :

- un bilan tumoral, afin de mettre en évidence si l'adénome responsable de l'hypersécrétion est un microadénome ou un macroadénome (cf. supra) ;
- un bilan du 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 (cf. infra) ;
- un bilan du retentissement de l'acromégalie, à la recherche des complications de la maladie.

II.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 du syndrome de Cushing.

II.3.1 Tableau clinique et diagnostic

Le tableau clinique fait évoquer le diagnostic (pour exemple, cf. photo 33, , voir aussi chapitre 10 p. 208).

a. Anomalies acquises

Ces anomalies sont acquises (comparaison avec des photographies antérieures).

b. Signes spécifiques

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 (manœuvre 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 spécifiques). Les vergetures cutanées sont larges (> 1 cm), pourpres, orientées horizontalement sur les flancs et à la racine des membres, ou à disposition radiaire dans la région mammaire et péri-ombilicale. La peau du visage est érythrosique, congestive avec varicosités et télangiectasies.

c. Signes moins spécifiques

La prise pondérale est modérée, généralement d'une dizaine de kilogrammes, 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, ainsi qu'une augmentation du rapport taille/hanche. Enfin, cette obésité contraste avec une amyotrophie des membres.

d. Autres anomalies morphologiques

Elles sont moins spécifiques :

- des symptômes d'hyperandrogénie, qui 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.

Photo 33



II.3.2 Autres manifestations cliniques

D'autres manifestations cliniques peuvent être associées aux anomalies morphologiques :

- l'ostéoporose, le plus souvent asymptomatique (ostéodensitométrie), mais parfois responsable de fractures pathologiques, volontiers costales ou vertébrales (voir aussi l'item 56 « ostéoporose »)
- des troubles gonadiques par déficit gonadotrope :
 - spanioménorrhée, voire aménorrhée secondaire, sans bouffées de chaleur chez la femme,
 - baisse de la libido et impuissance chez l'homme,
- l'hypertension artérielle, généralement modérée ;
- des troubles psychiatriques de nature variable :

- irritabilité,
- anxiété,
- insomnie nocturne,
- tendance dépressive,
- exceptionnellement, le tableau psychiatrique est aigu, à type de psychose hallucinatoire et tendance suicidaire.

II.3.3 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 une lymphopénie relative. Une alcalose hypokaliémique est parfois rencontrée. Une hypercalciurie modérée, responsable parfois de lithiases, est quelquefois notée.

II.3.4 Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique permet d'affirmer l'hypercorticisme (figure 12.4).

II.3.4.1 Mise en évidence de la sécrétion excessive de cortisol

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 (+++).

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 nyctémère (mesure réalisée sur plusieurs jours consécutifs car la sécrétion peut être fluctuante d'un jour à l'autre).

II.3.4.2 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 il ne peut être réalisé que dans le cadre d'une hospitalisation. Une cortisolémie à minuit $< 1,8 \text{ mg/dL}$ (50 nmol/L) élimine un hypercorticisme ; à l'inverse, une cortisolémie à minuit $> 7,2 \text{ mg/dL}$ (200 nmol/L) l'affirme. De plus en plus de centres proposent la réalisation d'un cortisol salivaire à minuit, qui a l'avantage de pouvoir être fait en ambulatoire mais n'est pas actuellement remboursé.

II.3.4.3 Perte du rétrocontrôle

On observe la perte de rétrocontrôle des glucocorticoïdes exogènes sur la sécrétion d'ACTH hypophysaire (et donc de cortisol) suite à une absence de freinage.

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

Test de freinage « minute » (+++)

Le test de freinage minute est le plus simple et peut être réalisé 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 23 h.

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 une absence de freinage) survenant chez 10 à 20 % des sujets indemnes de syndrome de Cushing.

Le seuil de cortisol au-delà duquel le test de freinage est considéré comme positif (en faveur du diagnostic) est variable selon les équipes :

- 5 mg/dL (140 nmol/L) classiquement ;
- 3,6 mg/dL (100 nmol/L) pour certains ;
- 1,8 mg/dL (50 nmol/L) actuellement.

Plus le seuil choisi est bas, plus la sensibilité du test (c'est-à-dire le nombre de personnes ayant vraiment la maladie dépistées 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 mg/dL, 50 nmol/L) se justifie.

Test de freinage « faible »

Ce test est également souvent appelé freinage « standard ».

On recueille les urines pour la mesure du cortisol urinaire pendant 48 heures et le recueil se poursuit pendant les 48 heures suivantes pendant que 0,5 mg de dexaméthasone sont administrés toutes les 6 heures (soit 2 mg/j pendant 2 jours). Un CLU < 10 mg/j le dernier jour du test élimine le syndrome de Cushing.

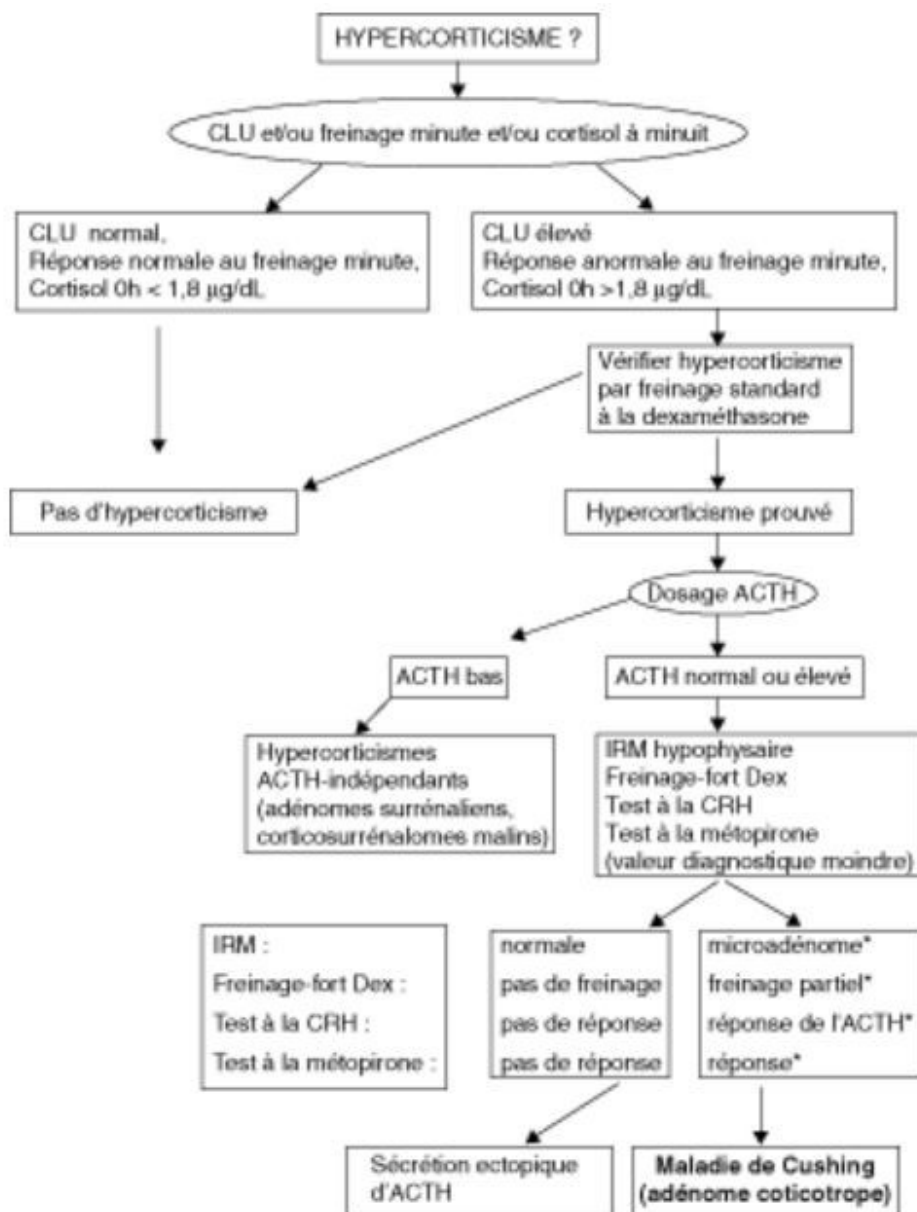
II.3.4.4 Stratégie d'exploration paraclinique

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 du freinage minute.

Le test de freinage faible est utilisé pour confirmer le diagnostic d'hypercorticisme.

Fig. 12.4. Schéma du diagnostic biologique et étiologique de l'hypercorticisme



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

II.3.5 Diagnostic étiologique

Ce diagnostic permet d'affirmer l'origine hypophysaire de l'hypercorticisme (cf. figure 12.4).

L'hypercorticisme étant établi (absence de freinage, absence de rythme nycthéméral 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 des surrénales. 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.

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 non hypophysaire 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. Par ailleurs, 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 deux pathologies, il faut souvent avoir recours à des tests plus sophistiqués.

Les arguments en faveur de l'adénome hypophysaire corticotrope, à l'origine de l'hypersecretion d'ACTH (maladie de Cushing), sont :

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

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). À l'inverse, il n'existe pas de gradient d'ACTH pétro-périphérique en cas de tumeur sécrétante non hypophysaire (sécrétion ectopique d'ACTH).

II.3.6 Éliminer les « pseudo-Cushing » par hypercorticisme fonctionnel

À part le diagnostic différentiel des syndromes de Cushing, il s'agit d'éliminer les « pseudo-Cushing » par hypercorticisme fonctionnel.

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

Ces « pseudo-Cushing » sont marqués par une élévation modérée du CLU et un test de freinage minute, voire un test de freinage standard, anormal. Cela 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, tel que le test d'hypoglycémie insulinique, permet 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.

III DÉCOUVERTE DE L'ADÉNOME HYPOPHYSAIRE DEVANT UN TABLEAU D'INSUFFISANCE ANTÉHYPOPHYSAIRE

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

III.1 ASPECT CLINIQUE CARACTÉRISTIQUE DU PANHYPOPITUITARISME CHEZ L'ADULTE

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 (signe intéressant chez les sujets < 60 ans), consécutive à l'absence d'androgènes surrénaliens et gonadiques.

III.2 SIGNES LIÉS AUX DÉFICITS DES FONCTIONS HYPOPHYSAIRES

III.2.1 Signes liés à l'insuffisance gonadotrope

a. Chez l'homme

À l'interrogatoire, on note une disparition de la libido, responsable d'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.

b. 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 à l'origine d'une atrophie des muqueuses vaginales et vulvaires, responsable d'une dyspareunie.

c. Dans les deux sexes

L'hypogonadisme prolongé provoquera une déminéralisation osseuse et une ostéoporose.

d. Autres signes

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 est associé à un déficit en GH.

III.2.2 Signes liés au déficit corticotrope (voir aussi item 255 « Insuffisance surrénale »)

Ce déficit 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 (voir cet item).

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 par un collapsus cardiovasculaire vasoplégique dans la mesure où le patient perd sa réponse vasopressive au stress, les facteurs de décompensation sont en particulier infectieux, traumatique ou chirurgical, qu'il développe des hypoglycémies et qu'une hyponatrémie peut apparaître.

III.2.3 Signes liés au déficit thyroïdienne

Ce déficit entraîne une carence en hormones thyroïdiennes d'intensité variable, mais très souvent moins sévère que celle observée au cours des hypothyroïdies périphériques. Les signes d'hypothyroïdie sont par conséquent d'intensité modérée.

III.2.4 Signes liés au déficit somatotrope

a. Chez l'adulte

L'absence de sécrétion de GH n'a pas de conséquence clinique évidente, sauf une diminution de la masse et de la force musculaires, une tendance à l'adiposité abdominale, une fatigue et une diminution de la qualité de vie. Des travaux récents suggèrent aussi que le déficit en GH pourrait être associé à une surmortalité cardiovasculaire. Lorsque le déficit en GH est associé à un déficit corticotrope, les risques d'hypoglycémie sont majorés.

b. Chez l'enfant (+++)

Le déficit en GH est responsable d'un *retard de croissance* (voir item « Retard staturopondéral »). Les accidents hypoglycémiques chez l'enfant, conséquence des déficits somatotrope et corticotrope sont très fréquents et souvent révélateurs.

III.3 BILAN HYPOPHYSAIRE FONCTIONNEL

Ce bilan permet de confirmer le diagnostic clinique d'insuffisance antéhypophysaire.

III.3.1 Déficit corticotrope

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

a. Test à la métopirone

En cas de déficit corticotrope, le test à la métopirone est anormal (absence d'élévation du composé S au-dessus de 10 mg/dL).

b. Hypoglycémie insulémique

En cas d'insuffisance corticotrope, le cortisol ne s'élève pas au-delà de 20 mg/dL (550 nmol/L), à condition que la glycémie au cours de l'hypoglycémie insulémique 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.

c. Autres tests

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

Simple dosage de la cortisolémie

Une cortisolémie à 8 h > 20 mg/dL (550 nmol/L) élimine le diagnostic d'insuffisance surrénale. Une cortisolémie < 3 mg/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.

Test au Synacthène immédiat 250 mg

Ce test est considéré comme ayant une réponse normale (affirmant l'intégrité corticotrope) si la cortisolémie est > 20 mg/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 normal. Certains exigent une réponse > 25 mg/dL pour écarter un déficit.

Test à la CRH

Le test à la CRH (100 mg IV) avec des prélèvements pour dosages du cortisol est un test simple, réalisable en dehors de toute hospitalisation. Une valeur de cortisolémie > 20 mg/dL (550 nmol/L) indique une fonction cortisolique normale.

III.3.2 Déficit thyroïdienne

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 un déficit thyroïdienne).

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.

III.3.3 Déficit gonadotrope

a. Chez la femme

Avant la ménopause

Le diagnostic d'une insuffisance gonadotrope est essentiellement clinique : il est établi sur l'existence d'une aménorrhée ou d'une oligoménorrhée, associées à des signes de déprivation œstrogénique (baisse de la libido, sécheresse vaginale, dyspareunie, etc.). Typiquement, l'œstradiol 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.

Après la ménopause

Le diagnostic est établi sur le dosage basal des gonadotrophines : elles sont basses ou dans les valeurs correspondant aux femmes jeunes, alors qu'on les attend élevées chez la femme ménopausée.

b. Chez l'homme

Le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrophique est établi 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 aucun intérêt diagnostique.

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.

III.3.4 Déficit somatotrope

a. Déficit en hormone de croissance chez l'enfant (++++)

Le diagnostic est établi devant un retard de croissance et une absence de réponse adéquate à la stimulation de la GH par différents tests, en particulier celui de l'hypoglycémie insulinique.

b. 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 antéhypophysaires 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 insulinique ou le test associant la GHRH (*growth hormone releasing hormone*) (1 mg/kg intraveineux) avec l'arginine (0,5 g/kg intraveineux), ou encore le test à la Clonidine. Si la réponse de la GH est < 3 mg/L après hypoglycémie insulinique, le déficit en GH peut parfois justifier un traitement par GH.

III.3.5 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 hypothalamique 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).

III.4 IMAGERIE

La mise en évidence d'un déficit hypophysaire isolé au multiple impose la réalisation d'une IRM de la lésion hypothalamohypophysaire.