

Une problématique complexe

Prise en charge des adénomes hypophysaires

Dr méd. Georgios E. Papadakis^a, Dr méd. Laura Marino^a, Dr méd. Nathalie Rouiller^b, Prof. Dr méd. Nelly Pitteloud^a

^a Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne; ^b Endocrinologue-diabétologue, Hôpital de Nyon, Groupement Hospitalier de l'Ouest Lémanique, Nyon

Parmi les glandes endocriniennes, l'hypophyse se distingue par sa sécrétion multi-hormonale et sa localisation à proximité des voies optiques et des nerfs crâniens. Il n'est dès lors pas surprenant que les adénomes hypophysaires, bien que bénins dans la grande majorité, constituent une problématique complexe pour les médecins impliqués dans leur prise en charge.

Introduction

Les adénomes hypophysaires sont les tumeurs sellaires les plus fréquentes chez les adultes, émergeant de la prolifération clonale des cellules de l'hypophyse antérieure. Des données récentes à l'échelle nationale en Irlande montrent une prévalence en augmentation (115 cas pour 100 000), par rapport à une étude plus ancienne sur l'agglomération fribourgeoise, montrant une prévalence d'environ 80 cas pour 100 000. Récemment, certaines sociétés scientifiques ont suggéré le remplacement du terme adénome par la nomenclature «tumeur neuroendocrine pituitaire» («pituitary neuro-endocrine tumor» [PitNET] en anglais), arguant qu'une proportion substantielle de ces tumeurs sont localement invasives, empêchant une approche curative. En revanche, plusieurs experts endocrinologues ont souligné la connotation négative associée au terme «tumeur» grevée d'un impact psychologique non négligeable sur les patients, dont la grande majorité présentent une maladie curable.

Les adénomes hypophysaires sont classifiés (i) selon leur taille en micro- (<1 cm de diamètre de grand axe) et macroadénomes; et (ii) selon la présence d'une hormone cliniquement et/ou biochimiquement détectable, soit des adénomes décrits comme fonctionnels (ou sécrétants) et non-fonctionnels (ou non-sécrétants). Parmi les adénomes fonctionnels, citons les adénomes à cellules lactotropes (prolactinomes), les adénomes à cellules somatotropes sécrétant l'hormone de croissance (acromégalie), les adénomes à cellules corticotropes sécrétant l'ACTH («adrenocorticotrophic hormone»; maladie de Cushing) et les adénomes à cellules thyrotropes (également appelés TSH-omes). Il

convient de préciser que, malgré une expression hormonale de LH («luteinizing hormone») et FSH («follicle-stimulating hormone») détectée à l'examen immunohistochimique, la grande majorité des adénomes gonadotropes ne sont pas responsables d'une sécrétion hormonale rélevante cliniquement et se manifestent donc comme des tumeurs non-fonctionnelles. Récemment, l'identification de facteurs de transcription spécifiques a permis d'affiner la classification des adénomes en déterminant trois lignées principales: PIT1 («pituitary-specific positive transcription factor 1»; lactotrope, somatotrope, thyrotrope), Tpit («T-box transcription factor»; corticotrope) and SF1 («steroidogenic factor-1»; gonadotrope).

Présentation et bilan initial

La présentation initiale dépend du type d'adénome et de sa taille. Outre les diagnostics fortuits, les microadénomes sont principalement découverts en présence d'une sécrétion hormonale associée. Une liste détaillée des symptômes associés aux adénomes fonctionnels ainsi que l'exploration diagnostique à effectuer sont exposées dans le tableau 1. Les tumeurs non-sécrétantes sont quant à elles plutôt diagnostiquées au stade du macroadénome, provoquant des céphalées et/ou des troubles visuels. L'atteinte visuelle classique est une hémianopsie bitemporale due à une compression médiane du chiasma optique. Les atteintes oculomotrices secondaires à la compression des nerfs crâniens III, IV, VI et les branches 1 et 2 du nerf V dans le(s) sinus caverneux sont plus rares. Les macroadénomes peuvent également se manifester par le déficit d'une ou de plusieurs hormones antéhypophysaires (hypo-



Georgios E. Papadakis

pituitarisme) dû à la compression des cellules pituitaires par la tumeur. La présence d'un diabète insipide en-dehors du contexte post-opératoire est très rare et doit inciter à considérer des diagnostics alternatifs (p.ex. craniopharyngiome, métastases). Finalement, environ 10% des patients présentant un macroadénome sont diagnostiqués lors d'un saignement et/ou infarctus tumoral, également appelé «apoplexie». La symptomatologie est alors aiguë sous forme de céphalées explosives, de troubles de l'oculomotricité, de baisse de l'acuité visuelle, ou enfin, dans les cas les plus sévères, de troubles de l'état de conscience. En résumé, l'évaluation d'une masse sellaire doit comprendre a) une IRM hypothalamo-hypophysaire avec injection de gadolinium qui permettra de consolider le diagnostic et d'évaluer l'invasion des structures avoisinantes; b) une évaluation neuro-ophtalmologique comprenant l'analyse des champs visuels et la mesure

de l'acuité visuelle, complétée par une tomographie de cohérence optique dans les cas douteux ou lorsque la collaboration du patient est suboptimale (p.ex. troubles cognitifs); c) la recherche d'une hypersécrétion hormonale (tab. 1) et d) le dépistage d'un hypopituitarisme surtout en présence d'un macroadénome et/ou d'une suspicion clinique avérée.

Particularités des adénomes sécrétants

Les *adénomes à prolactine* constituent le sous-type le plus prévalent. Une élévation de la prolactine >200–300 µg/l est pathognomonique d'un prolactinome avec une bonne corrélation entre le taux de prolactine et la taille de l'adénome. Lorsque l'hyperprolactinémie est plus discrète (<150–200 µg/l), il est impératif d'exclure des causes alternatives (notamment une grossesse ou la prise des médicaments tels que les neuroleptiques,

Tableau 1: Présentation clinique des adénomes fonctionnels et bilan étiologique indiqué. Les fréquences de prévalence relative sont adaptés par [7].

	Prolactinomes	Adénomes somatotropes	Adénomes corticotropes	Adénomes thyroïdiques	Adénomes gonadotropes
Sécrétion hormonale	Prolactine (PRL)	Hormone de croissance (GH)	Corticotrophine (ACTH)	Thyrotrophine (TSH)	«Follicle-stimulating hormone» (FSH), «lutéinizing hormone» (LH) ou sous-unités
Prévalence relative (%)	30–60	8–15	2–6	<1	<1
Phénotype clinique	<i>Hyperprolactinémie</i> ♂: hypogonadisme, dysfonction érectile, infertilité, galactorrhée ♀: oligo-aménorrhée, galactorrhée, infertilité, ostéopénie ♂ and ♀: syndrome compressif	<i>Acromégalie</i> – Début insidieux – Syndrome dysmorphique (faciès typique, élargissement mains et pieds, macroglossie) – Gigantisme (lorsque survient avant la puberté) – Épaississement de la peau – Paresthésies, hyperhidrose – Arthropathie hypertrophique – Céphalées – Comorbidités associées (p.ex. syndrome d'apnées obstructives du sommeil, hypertension artérielle, polypes coliques)	<i>Maladie de Cushing</i> – Obésité facio-tronculaire, bosse de bison – Faciès lunaire (visage rond, pléthore, érythrothrose) – Amyotrophie proximale – Ecchymoses, peau fine – Vergetures pourpres, larges – ♀: cycles irréguliers, hirsutisme, acné – Comorbidités associées (hypertension artérielle, diabète, fractures)	<i>Hyperthyroïdie</i> – Palpitations, tremblement, intolérance au chaud – Goitre diffus – Galactorrhée – Syndrome compressif – Hypopituitarisme	<i>Hypergonadisme</i> – Très rare, la vaste majorité des adénomes gonadotropes sont non-fonctionnels – ♀: hyperstimulation ovarienne, saignements utérins – ♂: macroorchidie, puberté précoce
Test de dépistage	Prolactine	«Insulin-like growth factor 1» (IGF-1) (normes ajustés pour l'âge)	Cortisol libre urinaire 24 h Cortisol salivaire minuit Freinage Dexaméthasone	TSH, T4 libre, T3 libre	FSH, LH, sous-unité alpha ♀: estradiol ♂: testostérone
Bilan additionnel	– Si PRL <200 µg/l, exclure causes alternatives (effet tige, médicaments) – Si PRL <200 µg/l en présence d'un macroadénome, exclure une sous-estimation par un effet crochet («hook effect») – Exclure co-sécrétion de GH (dosage IGF-1) – Dépistage hypopituitarisme	– Hyperglycémie orale provoquée 75 g pour évaluer le nadir d'hormone de croissance – PRL (co-sécrétion) – Dépistage comorbidités associées à l'acromégalie – Dépistage hypopituitarisme	– ACTH – Cathétérisme sinus pétreux (image douteuse à l'IRM) – Dépistage comorbidités associées à l'hypercorticisme (+ risque thromboembolique et infectieux) – Dépistage hypopituitarisme	– Exclure résistance aux hormones thyroïdiennes (bilans prélabiles, «sex hormone-binding globulin» [SHBG], test «thyrotrophine-releasing hormone» [TRH], freinage à la T3 +/- génétique) – PRL, IGF-1 (co-sécrétion) – Dépistage hypopituitarisme	– Ultrason pelvien ou testiculaire – Dépistage hypopituitarisme

les antiémétiques et certains antidépresseurs) et de revoir attentivement les clichés de l'IRM afin de différencier un microprolactinome d'un processus sellaire comprimant la tige pituitaire. Dans ce cas de figure, l'hyperprolactinémie est générée par l'interruption de l'inhibition induite par la dopamine provenant de l'hypothalamus (mécanisme nommé «effet tige»).

Les *adénomes sécrétant l'hormone de croissance* sont surtout des macroadénomes au vu d'un diagnostic généralement tardif (délai moyen de huit à dix ans par rapport au début anamnestique des symptômes). Hormis les changements dysmorphiques, l'excès d'hormone de croissance peut engendrer de multiples comorbidités spécifiques (tab. 1).

Les *adénomes sécrétant ACTH (ou adénomes corticotropes)* donnent lieu à un hypercorticisme ACTH-dépendant appelé «maladie de Cushing». Ces adénomes sont classiquement des microadénomes avec une prédominance chez les femmes (85%). Le tableau clinique est celui d'un syndrome de Cushing, dont le spectre de gravité est large. Contrairement aux autres types d'adénomes, le processus diagnostic peut s'avérer complexe [1], l'adénome n'étant pas visible à l'IRM dans environ 40% des cas (tab. 1).

Prise en charge thérapeutique

Les options thérapeutiques comprennent la résection chirurgicale, les traitements médicamenteux et la radiothérapie. La combinaison ou l'utilisation séquentielle des différentes approches peut s'avérer nécessaire. En cas d'adénome non fonctionnel asymptomatique se situant à distance du chiasma optique, une surveillance simple peut être proposée après discussion avec le patient. Une revue récente de 14 séries publiées ayant suivi 648 incidentalomes pendant 1–8 ans a détecté une majoration de taille dans seulement 10% des microadénomes et 23% des macroadénomes [2].

Les *prolactinomes* sont les seuls adénomes pour lesquels une approche médicamenteuse par des agonistes dopaminergiques est proposée en première ligne. Cette approche est nécessaire pour les microprolactinomes, les microprolactinomes se manifestant avec une galactorrhée ainsi que chez les patientes avec désir de fertilité. Les femmes présentant des cycles irréguliers sur un microprolactinome peuvent être traitées uniquement par une pilule oestro-progestative (contraception orale). Un traitement de microprolactinomes n'est pas nécessaire chez les femmes ménopausées, l'hyperprolactinémie n'ayant pas d'effet toxique en dehors de l'inhibition de l'axe gonadotrope. Le cabergoline est l'agoniste dopaminergique de choix au vu de sa longue demi-vie (administration uni- ou bi-

hebdomadaire), son efficacité élevée et sa tolérance globalement acceptable. Les effets secondaires classiques de la cabergoline comprennent les nausées et les vertiges. Une aggravation des troubles maniaque-dépressifs est rarement décrite, raison pour laquelle une utilisation prudente est recommandée chez les patients avec des comorbidités psychiatriques. Les doses de cabergoline pour la prise en charge des prolactinomes étant largement inférieures à celles utilisées dans la maladie de Parkinson, il n'y a pas de risque accru de valvulopathie cliniquement évidente. Cependant, une incidence augmentée d'insuffisance tricuspide asymptomatique a été rapportée [3], raison pour laquelle un suivi par échographie cardiaque est souhaitable en cas de doses de cabergoline >2 mg par semaine au long cours. Récemment, plusieurs cas d'apparition des comportements impulsifs (hypersexualité, addiction aux jeux d'argent et/ou aux achats compulsifs) sous cabergoline ont été rapportés. Après 2 ans de traitement, une réponse favorable est évoquée en cas de normalisation de la prolactine sous une faible dose de cabergoline et la disparition ou diminution de plus de 50% du volume tumoral à l'IRM. Si ces conditions sont remplies, un arrêt de la cabergoline peut être tenté, avec un taux de récurrence à 2 ans qui s'élève à 30% [3]. Certains patients présentant des microprolactinomes peuvent nécessiter des doses élevées de cabergoline (>2 mg par semaine) au long cours. De plus, environ 15% des patients présentent une résistance ou une intolérance majeure aux agonistes dopaminergiques, nécessitent un recours à la chirurgie. Il faut noter que certains centres préconisent la chirurgie transphénoïdale pour la prise en charge des microprolactinomes en première ligne. Une haute efficacité de cette approche a été témoignée dans une revue de 31 séries incluant au total 1224 patients avec microprolactinomes opérés d'emblée [4]. La morbidité post-opératoire était basse mais dépendait largement de l'expérience du chirurgien.

Une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque pour le maintien de l'agoniste dopaminergique en cas de grossesse est nécessaire, compte tenu du risque d'élargissement des prolactinomes. Le cabergoline est typiquement mis en suspend en cas de microprolactinome ou de distance suffisante entre un microprolactinome et le chiasma optique. En revanche, en présence d'un microprolactinome à proximité du chiasma optique, la décision de maintenir la cabergoline ou d'effectuer un relais pour la bromocriptine (plus de données de sécurité durant la grossesse) sera prise sur une base multidisciplinaire et avec une surveillance rapprochée (clinique et neuro-ophtalmique) 1 fois par trimestre ou de manière plus rapprochée dans des cas particuliers.

La chirurgie par abord transsphénoïdal est le traitement de première ligne pour tout adénome symptomatique, sauf pour la plupart des prolactinomes, comme discuté ci-dessus. L'opération sera faite en urgence (après couverture par de l'hydrocortisone à doses de stress) en cas d'apoplexie sévère avec instabilité hémodynamique, troubles de l'état de conscience ou encore une baisse de l'acuité visuelle. Une large série rétrospective incluant 555 patients opérés par approche endonasale entre 2002 et 2011 a rapporté un taux de résection complète de l'ordre de 65% chez les patients avec macroadénomes non-fonctionnels [5]. Dans la même cohorte, une résolution de l'hypersécrétion hormonale a été constatée chez 82,5% des adénomes corticotropes, 65,3% des adénomes somatotropes et 54,7% des prolactinomes. Le risque d'un nouveau déficit antéhypophysaire en post-opératoire est d'environ 5–10%, avec une incidence plus élevée chez les patients opérés pour une maladie de Cushing. Parmi les déficits hormonaux, le plus redouté est le diabète insipide résultant d'une lésion au niveau de la tige pituitaire. Ce dernier est le plus souvent transitoire, un diabète insipide permanent étant une complication post opératoire rare (environ 2 %). Les autres complications de la chirurgie (fuite de LCR, méningite) sont aussi très rares si l'intervention est réalisée dans un centre avec une grande expertise chirurgicale. Le risque de récurrence est augmenté en présence de caractéristiques invasives de l'adénome à l'IRM et/ou de marqueurs de prolifération à l'examen histopathologique (p.ex. Ki-67 >3%) [6]. La classification de l'OMS en 2017 suggère que les prolactinomes chez les hommes, les adénomes corticotropes silencieux ainsi que certains sous-types histologiques (somatotropes faiblement granulés, corticotropes à cellules de Croke, silencieux plurihormonaux PIT1+) présentent un plus haut risque de récurrence.

En dehors des prolactinomes, des *traitements médicaux* peuvent être implémentés comme thérapie adjuvante suite à une résection incomplète. Une préparation préopératoire est indiquée en cas de maladie de Cushing sévère ou d'acromégalie avec hypertrophie majeure des tissus mous. Bien que ces traitements présentent une certaine efficacité sans générer un hypopituitarisme, la nécessité de les poursuivre à vie et leur coût élevé sont des désavantages importants [7]. La liste des traitements disponibles en Suisse ainsi que leurs effets secondaires principaux sont détaillés dans le tableau 2.

L'irradiation à visée thérapeutique des adénomes hypophysaires peut prendre la forme d'une radiothérapie fractionnée ou d'une radiochirurgie stéréotaxique (p.ex. gamma-knife) qui administre une dose unique élevée de rayons sur une structure ciblée via un sys-

tème de localisation très précis. Le choix entre les deux techniques dépend de la taille de la lésion et de la distance entre cette dernière et les voies optiques. L'efficacité sur les adénomes sécrétants est tardive et un traitement médical doit être maintenu pendant les premiers mois voire années après la radiothérapie. Concernant les adénomes non sécrétants, la radiochirurgie adjuvante peut être une alternative à une deuxième chirurgie en cas de résidu tumoral en augmentation ou à haut risque de progression. Dans ce contexte, l'efficacité du contrôle tumoral est très élevée (85–90%). Un hypopituitarisme survient dans environ 20–30% à 5 ans de traitement et un suivi de la fonction hypophysaire au long cours est indispensable. Une augmentation de la mortalité liée à des événements cérébro-vasculaires a été reportée chez les patients acromégales traités par radiothérapie conventionnelle. Néanmoins, des séries plus récentes ont mis en doute le rôle causal de la radiothérapie dans cette surmortalité.

Les adénomes agressifs

Les carcinomes pituitaires, définis par la présence de métastases cranio-spinales ou à distance, sont exceptionnels (0,2% des tumeurs hypophysaires). Les adénomes hypophysaires décrits comme «agressifs» sont quant à eux moins rares. Parmi ces derniers, nous retrouvons les tumeurs radiologiquement invasives et rapidement progressives ou encore les tumeurs avec croissance locorégionale malgré l'implémentation des traitements classiques [8]. Dans ce contexte, une chimiothérapie par temozolomide a freiné la progression tumorale chez 40–50% des patients.

Les considérations génétiques

Seul une minorité des adénomes hypophysaires surviennent en lien avec des syndromes héréditaires, les plus fréquents étant les adénomes hypophysaires familiaux isolés (FIPA en anglais) et le syndrome de néoplasie endocrinienne multiple type 1 (MEN1 en anglais). La constellation de ces entités ainsi que d'autres syndromes incluant des adénomes hypophysaires sont illustrées dans le tableau S1 joint à l'article en ligne. Lors de l'exploration génétique des patients porteurs d'adénomes sporadiques, des mutations germinales de gènes impliqués dans des formes familiales sont parfois détectées. Parmi les plus fréquemment observés, on retrouve les mutations du gène *AIP*, dont la prévalence globale est d'environ 4%, s'élevant à 8–20% quand l'analyse est restreinte aux jeunes adultes, aux porteurs de macroadénomes soma-

Tableau 2: Traitements médicamenteux disponibles en Suisse pour la prise en charge des adénomes pituitaires.

	Mécanisme	Posologie	Efficacité	Effets secondaires	Commentaires
Prolactinomes:					
Cabergoline (Dostinex®, Cabaser®)	Agoniste dopaminergique	– Voie orale, 1–2×/semaine – Initiale 0,25–1 mg/semaine – Doses >3 mg/semaine déconseillées au long cours (valvulopathie)	– Normalisation PRL et rétrécissement tumoral • 90% microadénomes • 65% macroadénomes – (♀ > ♂)	– Nausées, hypotension orthostatique, céphalées – Dépression – Troubles du contrôle des impulsions	Risque valvulopathie minime (ultrason cardiaque à considérer si posologie >2 mg/semaine)
Bromocriptine (Parlodel®)	Agoniste dopaminergique	– Voie orale, 2–3×/jour – Initiale 1,25 mg/jour; max. 5–10 mg/jour	Normalisation PRL 59% vs 83% avec cabergoline sur une étude comparative	Idem que cabergoline (risque plus élevé de nausées)	– Idem que cabergoline – Sécurité attestée durant la grossesse
Quinagolide (Norprolac®)	Agoniste dopaminergique	– Voie orale, 1×/jour – Initiale 25–75 µg/jour; max. 300 µg/jour	Efficacité similaire à la cabergoline; CAVE: Moins de données	Idem que cabergoline	Pas de risque de valvulopathie (n'est pas dérivé de l'ergot)
Acromégalie:					
Octréotide (Sandostatine LAR®) ou Lanréotide (Somatuline Autogel®)	Analogues de somatostatine (récepteurs SST2 principalement)	– Voie intramusculaire (glutéale) – 1×/mois – Initiale 20 mg; max. 40 mg – Voie sous-cutanée profonde – 1×/mois – Initiale 60 mg; max. 120 mg	– Efficacité similaire pour les deux analogues – 40–75% normalisation d'IGF-1 – 30–40% réduction de la taille d'adénome	– Nausées, inconfort abdominal, diarrhées (souvent transitoire) – Lithiase vésiculaire – Bradycardie (légère) – ↓ sécrétion d'insuline (sans impact sur glucose) – Hypothyroïdie centrale	– Traitements médicaux de première ligne en cas d'échec de chirurgie ou en attendant efficacité de radiochirurgie – Réponse positive renforcée: hypersignal T2 (IRM), adénomes densément granulés – Pour Lanréotide: possibilité d'auto-injection
Cabergoline (Dostinex®, Cabaser®)	Agoniste dopaminergique	Cf. prolactinome (fréquemment besoin 1–2 mg/semaine)	Normalisation IGF-1 dans 30% des cas (surtout pour acromégalie modérée)	Cf. prolactinome	Possible effet synergique en combinaison avec analogues de somatostatine
Pasiréotide (Signifor®)	Analogue de somatostatine (récepteurs SST5 principalement)	– Voie intramusculaire (fessier) – 1×/mois – Initiale 40 mg; max. 60 mg	Efficacité plus haute que octréotide (normalisation IGF-1 39% vs 24% sur une étude comparative)	– Hyperglycémie fréquente (50–60%) – Troubles gastro-intestinaux – Lithiase vésiculaire	– Traitement médical de deuxième ligne en cas d'échec d'octréotide/lanréotide – Efficacité ↑ en cas de surexpression des récepteurs SST5 par l'adénome
Pegvisomant (Somavert®)	Antagoniste du récepteur de la GH	– Voie sous-cutanée, 1×/jour (alternative: 1 jour sur 2) – Charge 80 mg puis 10 mg/jour; max. 20 mg/jour (off-label, 30–50 mg/jour)	Efficacité haute avec normalisation IGF-1 chez 54%, 81% et 89% aux doses de 10, 15 et 20 mg par jour	– élévation des tests hépatiques dose-dépendante (>3× la norme chez 2–3%) – Lipodystrophie (sites d'injection)	– Traitement de deuxième ligne, coût élevé (3000 CHF /mois) – Suivi taux d'IGF-1 (pas GH) – Surveillance IRM pour risque de croissance de l'adénome
Maladie de Cushing					
<i>Traitements à visée surrénalienne</i>					
Metyrapone (Metopirone®)	Inhibiteur de stéroïdogénèse (11β hydroxylase)	– Voie orale, 3–4×/jour – Initiale 500–1000 mg/jour; max. 6 g/jour	– 40–50% normalisation du CLU (contrôle satisfaisant chez 75% sous traitement au long cours) – Délai d'action très rapide	– Troubles gastro-intestinaux – ♀: Hyperandrogénie – Hypertension artérielle et hypokaliémie (accumulation du desoxycorticostérone)	– Insuffisance surrénalienne (évaluer «block and replace») – Risque de surestimation du dosage de cortisol par certaines immunoessais (réaction croisée avec hauts niveaux de 11 desoxycortisol)
Ketoconazole (Nizoral®) Pas commercialisé en CH (sur commande depuis la France)	Inhibiteur de stéroïdogénèse (multiples sites d'action)	– Voie orale, 2–3×/jour – Initiale 400 mg/jour; max. 1200 mg/jour	50% normalisation + 25% amélioration significative (baisse d'au moins 50%) du CLU	– Nausées, céphalées, sédation – Hépatotoxicité (réversible après l'arrêt du médicament) – ♂: ↓ libido, impuissance, gynécomastie	– Surveillance régulière des tests hépatiques – Risque d'interactions médicamenteuses (inhibiteur puissant du CYP3A4)
Mitotane (Lysodren®)	Adrénolytique	– Voie orale, 2–3×/jour – Initiale 500 mg/jour; max. 2–3 g/jour – Après la résolution de l'hypercortisolisme, dose d'entretien 500–2000 mg/jour	– Haute efficacité, contrôle du Cushing ≈ 80% – CAVE: données de 1980 – Risque de récurrence tardive à l'arrêt du traitement	– Nausées, vomissements, anorexie, fatigue, sédation, léthargie, ataxie, vertiges – Gynécomastie, hypogonadisme – Insuffisance surrénalienne avec besoins accrus en hydrocortisone – Augmentation des protéines porteuses (CBG, SHBG) – Hypothyroïdie centrale	– Rarement utilisée pour une maladie de Cushing (début d'action très lent, effets secondaires sévères) – Très longue demi-vie (stockage dans tissu adipeux) – Pas de suivi de mitotanémie – Risque accru d'interactions médicamenteuses (inducteur puissant du CYP3A4)
<i>Traitements à visée pituitaire</i>					
Cabergoline (Dostinex®, Cabaser®)	Agoniste dopaminergique	Cf. prolactinome mais besoin des doses plus élevées	20–30%, normalisation du CLU, dose moyenne de cabergoline ≈ 2 mg/semaine	Cf. prolactinome	Risque d'échappement lors du suivi au long cours
Pasiréotide (Signifor®)	Analogues de somatostatine (récepteurs SST5)	– Voie intramusculaire (fessier) – 1×/4 semaines – Initiale 10 mg; max. 40 mg	40% normalisation du CLU, données disponibles pour suivi à 3 ans	– Hyperglycémie très fréquente; diabète chez 90% à l'étude d'extension – Troubles gastro-intestinaux – Lithiase vésiculaire	Disponibilité d'une forme sous-cutanée de courte durée d'action (1×/jour)

CBG: «cortisol binding globulin»; CLU: cortisol libre urinaire de 24 h; PRL: prolactine; GH: «growth hormone»; LCR: liquide céphalo-rachidien; SHBG: «sex hormone binding globulin».

totropes ou somatolactotropes ainsi qu'aux enfants avec gigantisme [9]. Viennent ensuite les mutations germinales du *MEN1*, retrouvées avec une prévalence de 0,6–2,6% selon la population étudiée. Plus récemment, des mutations germinales dans 2 autres gènes ont été trouvées, le *GPR101* (acromégalie) et le *CDH23* (adénomes de type varié). En résumé, nous préconisons une exploration génétique a) chez les patients diagnostiqués avec un adénome hypophysaire avant l'âge de 30 ans; b) en présence d'une anamnèse familiale positive; c) en présence de manifestations cliniques faisant suspecter une atteinte syndromique.

Correspondance:

Dr méd.

Georgios E. Papadakis

Service d'endocrinologie,
diabétologie et métabolisme

Avenue de la Sallaz 8-10

CH-1011 Lausanne

georgios.papadakis[at]

chuv.ch

Perspectives

Bien que les stratégies thérapeutiques à disposition soient efficaces dans la majorité des cas, une proportion non négligeable de patients ne pourra pas être entièrement guérie. Actuellement, la recherche transla-

tionnelle sur les tumeurs pituitaires se focalise sur l'application de nouveaux outils moléculaires (p.ex. séquençage de cellule unique) afin d'atteindre un phénotypage extensif de ces tumeurs, d'offrir une prise en charge personnalisée et de démasquer des nouvelles cibles thérapeutiques. En parallèle, plusieurs études cliniques sur de nouveaux agents thérapeutiques (p. ex. acide rétinolique pour la maladie de Cushing) sont en cours.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Loriaux DL. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1451–9.
- 2 Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary*. 2018;21(2):162–7.
- 3 Stiles CE, Tetteh-Wayoe ET, Bestwick J, Steeds RP, Drake WM. A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in hyperprolactinemic patients treated with Cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Sep 11.
- 4 Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, Ahmed SK, Karavitaki N. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):R89–96.
- 5 Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefkó S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: a series of 555 patients. *Pituitary*. 2014;17(4):307–19.
- 6 Raverot G, Dantony E, Beauvy J, Vasiljevic A, Mikolasek S, Borson-Chazot F, et al. Risk of Recurrence in Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study Using a Five-Tiered Classification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3368–74.
- 7 Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *N Engl J Med*. 2020;382(10):937–50.
- 8 Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):G1–G24.
- 9 Lecoq AL, Kamenicky P, Guiochon-Mantel A, Chanson P. Genetic mutations in sporadic pituitary adenomas--what to screen for? *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(1):43–54.

L'annexe est disponible en tant que document séparé sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08855>.

L'essentiel pour la pratique

- La prise en charge des adénomes hypophysaires vise le contrôle volumétrique de la tumeur et la correction d'une éventuelle hypersécrétion hormonale.
- Les prolactinomes se distinguent des autres adénomes hypophysaires par un traitement médicamenteux en première ligne (agonistes dopaminergiques).
- Une collaboration multidisciplinaire (endocrinologue, neurochirurgien, ophtalmologue, pathologue) est primordiale à la fois pour l'évaluation initiale et le suivi des patients.
- Un suivi plus rapproché associé à une approche souvent multimodale s'avèrent nécessaires dans les cas de maladie résiduelle après la première chirurgie, ainsi que face à des tumeurs prolifératives, invasives ou rapidement évolutives.