

Incidentalomes hypophysaires

Philippe Chanson

Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction

AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Hôpital Bicêtre,

Université Paris Sud & INSERM U693

Le Kremlin-Bicêtre, France

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

Hôpitaux
universitaires
Paris-Sud
Antoine Béclère - Bicêtre - Paul Broca

 UNIVERSITÉ
PARIS
SUD
Comprendre le monde,
construire l'avenir®

Instituts
thématiques  **Inserm**
U693 Institut national
de la santé et de la recherche médicale

L'incidentalome hypophysaire

- Définitions
- Fréquence
- Diagnostic
- Histoire naturelle
- Bilan initial
- Suivi

L'incidentalome hypophysaire – Définitions (1)

- Incidentalome hypophysaire **vrai**

= lésion (masse) localisée dans la loge hypophysaire, asymptomatique, découverte fortuitement lors d'un examen radiologique réalisé pour une raison « non-hypophysaire » (céphalées, vertiges, acouphènes, troubles neurologiques aspécifiques, traumatisme crânien, sinusite, bilan oncologique ou vasculaire,...)

- **Micro-** (< 10 mm) ou **macro-**incidentalome (≥ 10 mm)

- Diagnostics:

- Adénome hypophysaire > 60%
- Kystes (poche de Rathke, arachnoïdien, épidermoïde..) 30%
- Craniopharyngiome
- Métastase
- Hypertrophie/hyperplasie hypophysaire bénigne



< 10%

Femme de 35 ans

Bilan IRM tumeur parotidienne bénigne...

- Découverte fortuite d'une masse hypophysaire hypointense T2
- Patiente asymptomatique...



Femme de 35 ans

Bilan IRM tumeur parotidienne bénigne...

- Découverte fortuite d'une masse hypophysaire hypointense T2
- Patiente asymptomatique...
- Bilan endocrinien normal (PRL= 9 $\mu\text{g/l}$)

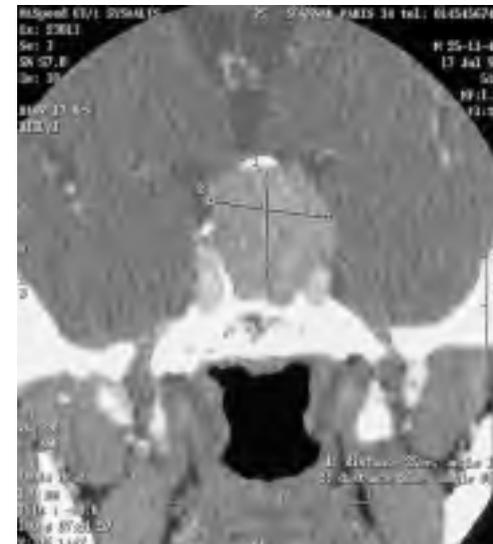
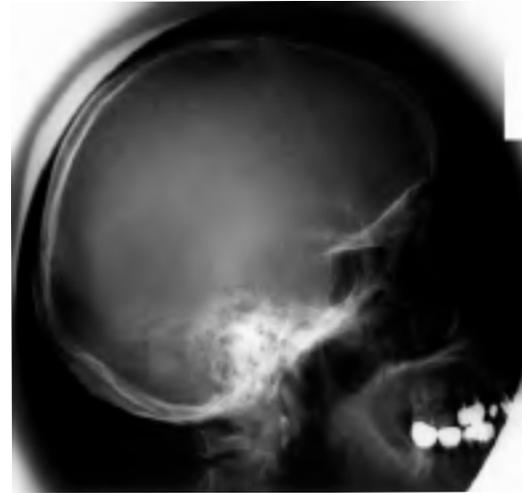
➔ **Kyste de la poche de Rathke**

Risque de progression = **0,1%/an**
➔ rassurer – surv. 1 puis 3 ans (?)



Homme de 43 ans, traumatisme crânien...

- Radio de crâne Scanner...
- Asymptomatique
 - Pas de troubles visuels
 - Aucun trouble sexuel



Homme de 43 ans, traumatisme crânien...

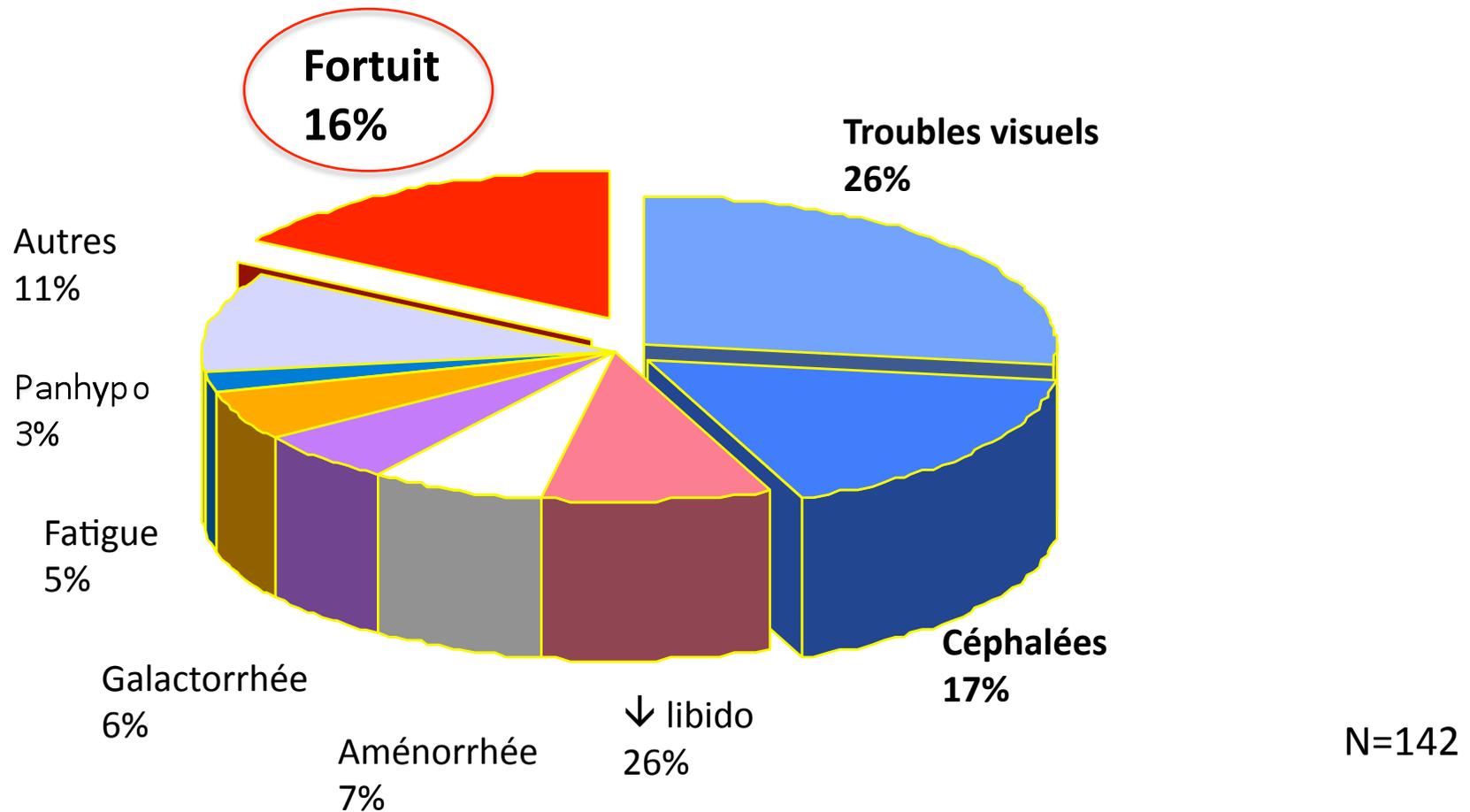
- IRM : **macroadénome hypophysaire**
- Champ visuel normal
- Examen clinique normal
- Bilan hormonal extensif :
 - Pas d'hypersécrétion
 - Pas de déficit hypophysaire

➔ **Macroadénome hypophysaire non fonctionnel**

Faut-il opérer? Faut-il surveiller?



Adénomes hypophysaires non fonctionnels



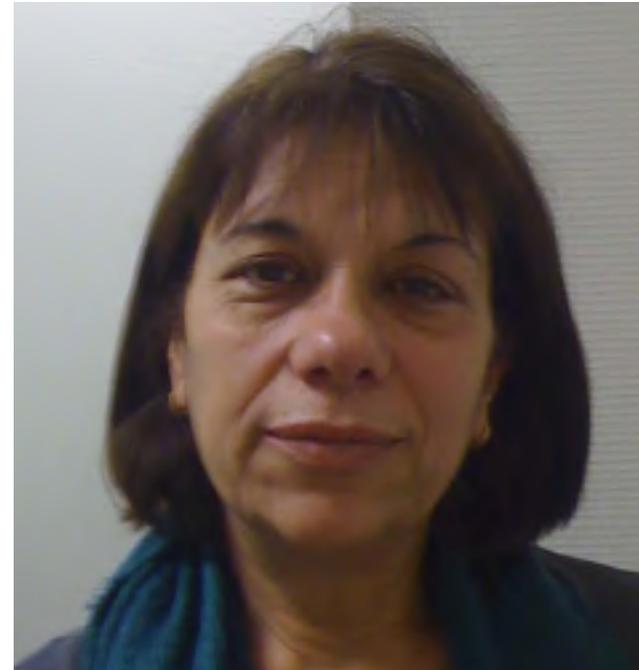
L'incidentalome hypophysaire – Définitions (2)

- Le « **faux** incidentalome » hypophysaire
= lésion localisée dans la loge hypophysaire, découverte fortuitement lors d'un examen radiologique réalisé pour d'autres raisons, **mais qui était déjà « symptomatique » et a été méconnue... (« mauvaise médecine...! »)**

Exemples:

- Adénomes hypersécrétants et symptomatiques (PRL, GH, ACTH, TSH...)
- Macroadénomes cliniquement non fonctionnels avec troubles visuels associés et/ou hypopituitarisme
- Antécédent de NEM-1 ou autre syndrome génétique
- Craniopharyngiomes ou kystes compressifs

Femme de 51 ans, "malaise"...



GH : 13 ng/ml; IGF-I : 540 ng/ml (N< 250 ng/ml)

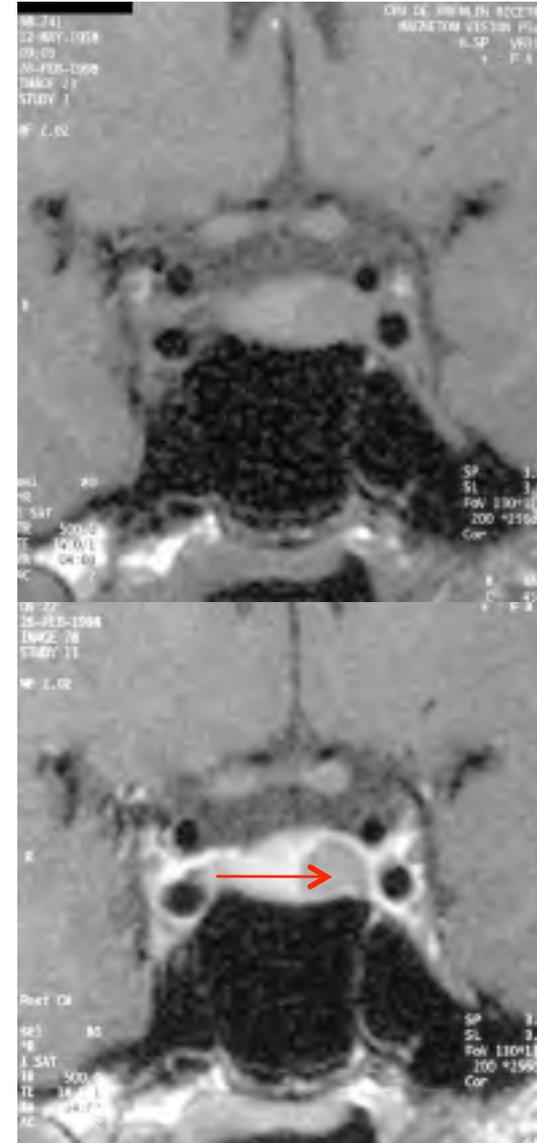
L'incidentalome hypophysaire – Définitions (3)

- **Le « pseudo-pseudo-incidentalome hypophysaire »**
= lésion localisée dans la loge hypophysaire, asymptomatique, découverte lors d'un examen radiologique réalisé pour bilan d'un problème pouvant être d'origine hypophysaire (mais qui en fait ne l'est pas) !
- Exemples:
 - Bilan d'une hyperprolactinémie (*in fine* non liée à une tumeur hypophysaire)

Femme de 40 ans, “brève PC”...

- IRM : **microadénome**
- 3 grossesses sous Clomid[®]
- Oligoménorrhée (sans galactorrhée)
- PRL = 38 ng/ml (N<20)
- Microadénome à PRL?

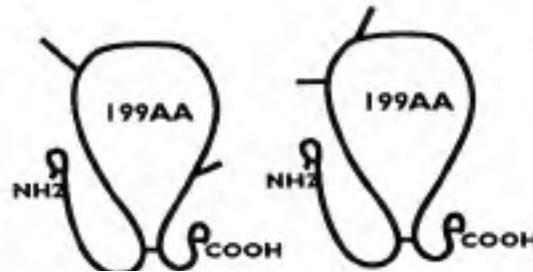
- Non... **SOPK** (échographie ovarienne + ↑ androgènes) + **Fausse hyperprolactinémie** (artefact de dosage de la PRL) + **micro-incidentalome NF**



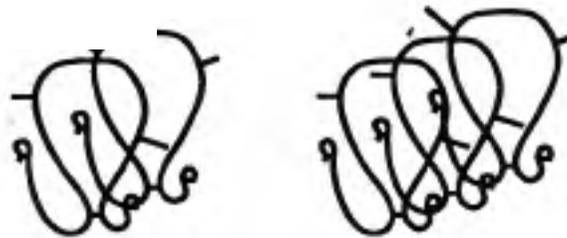
Formes circulantes de PRL



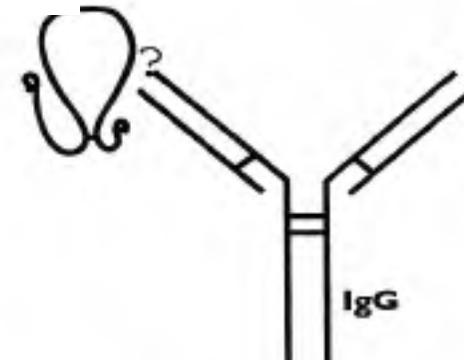
PRL non glycosylée
Biologiquement active
« Little »
MM: 23kD



PRL glycosylée
Biologiquement moins active
MM: 25kD

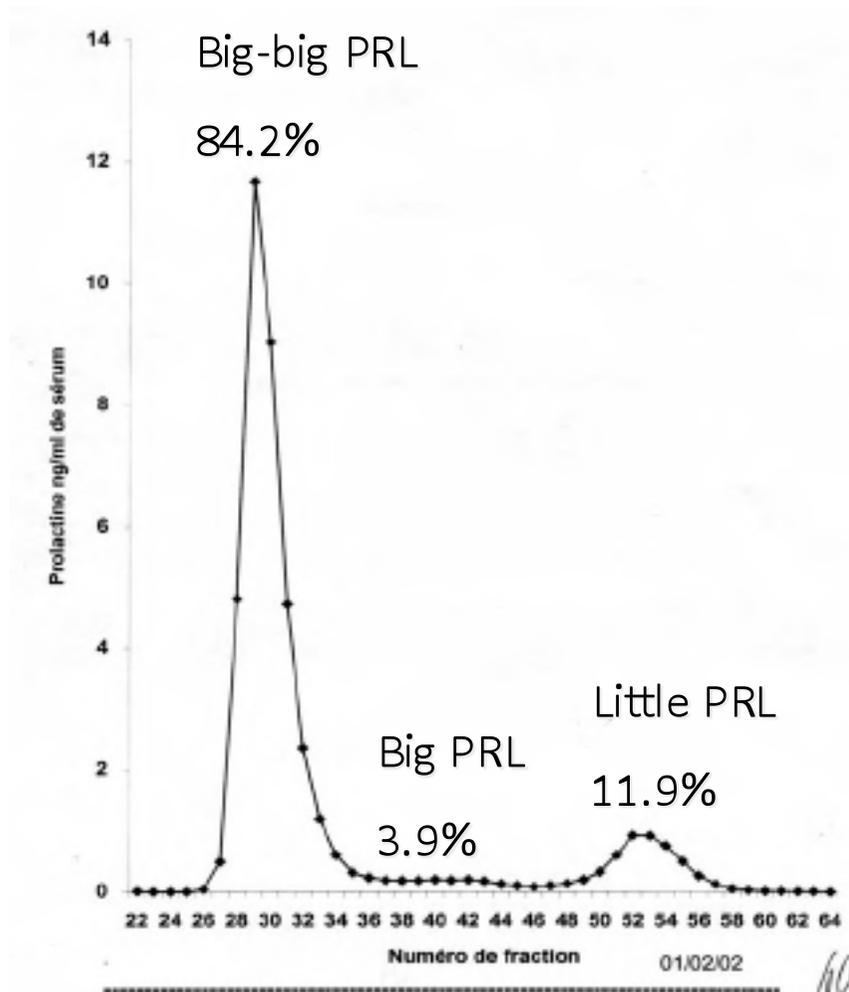


Mélange de dimères et/ou de
trimères de PRL glycosylée
Biologiquement inactive
« Big »
MM: 50-70kD



« Macroprolactine »
Biologiquement inactive
« Big-big »
MM: 150-170kD

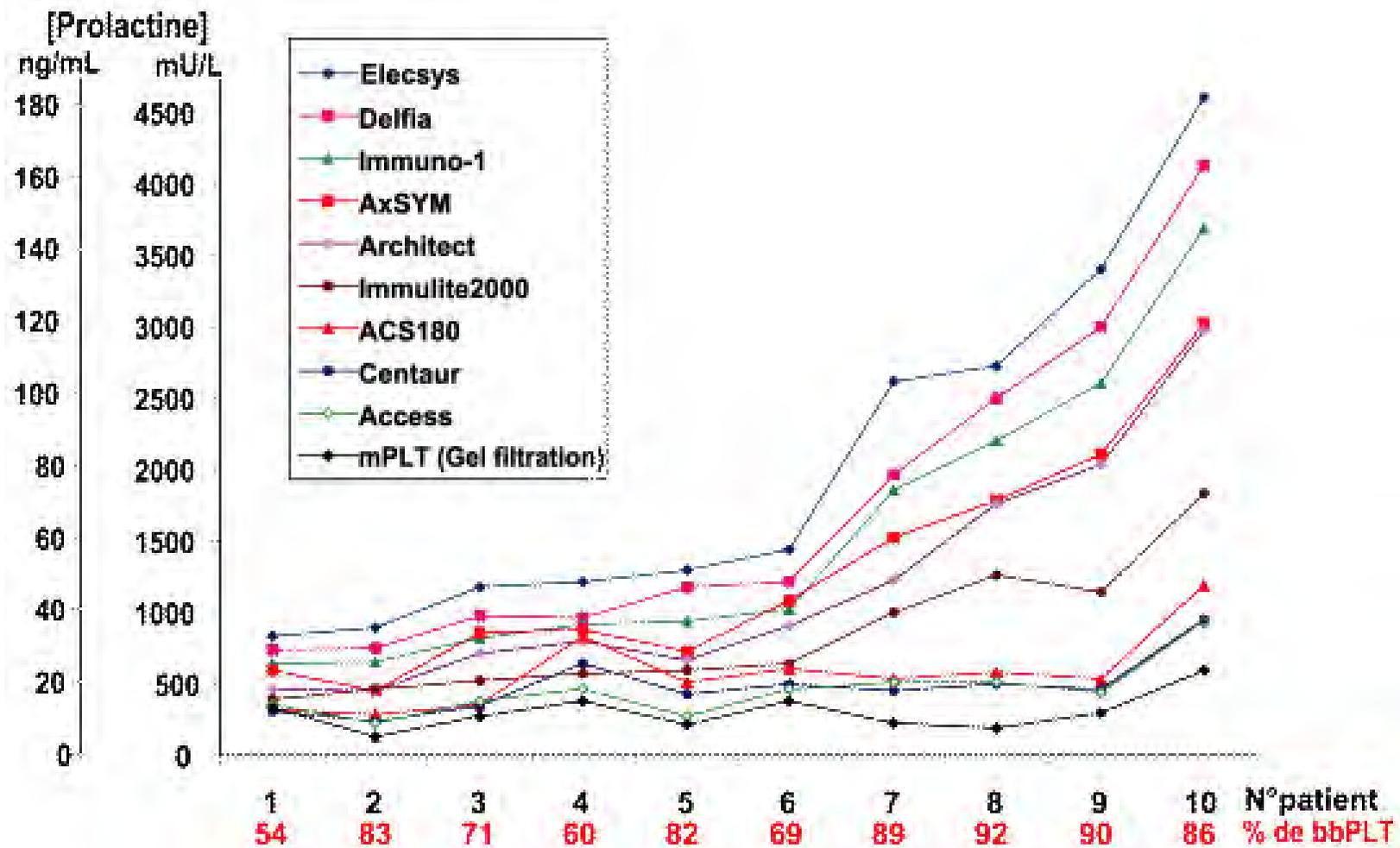
« Macroprolactine » Chromatographie



		PRL
Big-big	84.2%	32 ng/ml
Big	03.9%	1.5 ng/ml
Little	11.9%	4.5 ng/ml
Total	100%	38 ng/ml

(Macroprolactine quand > 50% de la PRL immunoreactive élue en fractions big-big ou big)

Détection variable de la « macroprolactine » selon l'immunodosage utilisé



Prévalence de la « macroprolactinémie » chez les sujets ayant une hyperprolactinémie

Référence	N	Seuil (mU/l)	Prévalence (%)
Bjoros et al. 1995	605	1000	25
Fabie-Wilson & Soule 1997	69	700	25
Viera et al. 1998	1220	540	36
Olukoga et al. 1999	188	430	15
Leslie et al. 2001	1225	700	26
Smith et al. 2002	300	700	24
Hauache et al. 2002	113	620	46
Strachan et al. 2003	273	700	21

d'après: Gibney *et al.* Clin Endocrinol 2005;62:633

L'incidentalome hypophysaire une prévalence variable !

- Séries autopsiques

- N = 19 387 patients autopsiés - non connus pour pathologie hypophysaire; données compilées de 33 études [1933-2011]
- Incidence variable : 1.5 à 31%
- 2084 adénomes (**10,7%**) dont seulement 7 macroadénomes (**0,04%**)
- Distribution égale selon âge et sexe
- Immuno PRL + dans 50% (GH 15% - ACTH 14%)
- Hypothèses:
 - Très peu de micro progressent => macroadénome
 - Macroadénomes souvent symptomatiques et donc découverts avant décès

L'incidentalome hypophysaire une prévalence variable !

- Séries radiologiques

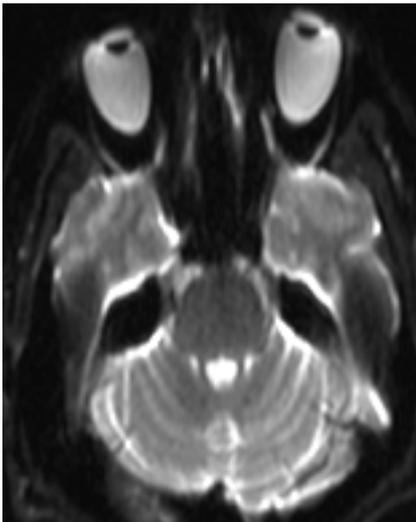
	Microincidentalomes	Macroincidentalomes
CT-Scan	4 - 20%	0,2%
IRM	2 - 38% 10%	0,2 - 0,3% (NF) 0,2%

(Hall 1994, Chong 1994) (Yue 1997, Vernooij 2007)

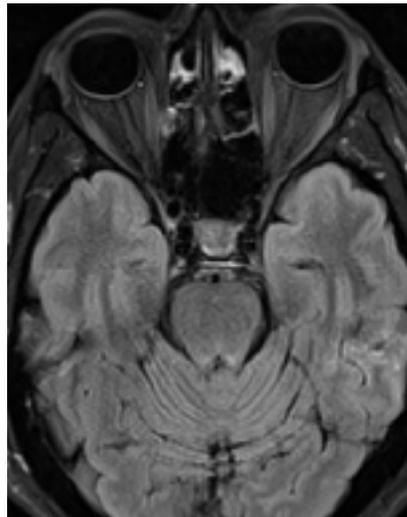
- Etude de Hall *et al*, 1994: 100 patients volontaires sains : incidences de 34%, 10% ou 2% selon concordance diagnostique entre 1, 2 ou 3 radiologues!
- ! Etudes réalisées avec examens dédiés spécifiquement pour examiner la région hypophysaire (IRM centrée avec coupes coronales de 3 mm - pondérations T1, T2, T1+gado)

Examen IRM standard du cerveau : 4 séquences sans injection de produit de contraste avec coupes axiales de 5 mm

Diffusion



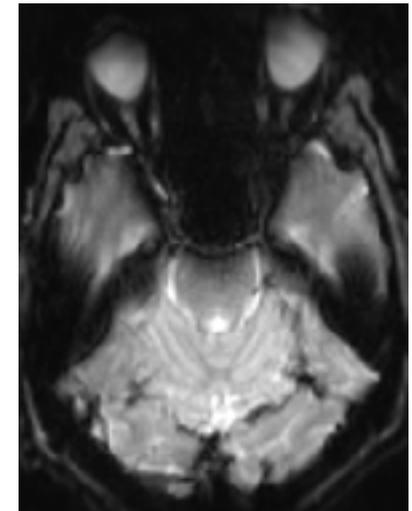
FLAIR



T2



EPI



- loge hypophysaire mal visualisée, 1 seule coupe passe à travers – hypophyse surtout visible sur images T2 (kystes, macrolésions)
- la majorité des microadénomes ignorés sur ce type d'examen

L'incidentalome hypophysaire une prévalence variable !

■ Séries cliniques

- Prévalence inconnue, moindre que dans les séries autopsiques et radiologiques mais probablement > prévalence autopsique (~1‰)
- Prévalence de macroincidentalomes > microincidentalomes
Biais : - macro plus souvent référés
- macro plus facilement visibles sur CT/IRM du cerveau
- Peu d'incidentalomes qui vont devenir cliniquement significatifs, **le problème est de savoir lesquels!**

L'incidentalome hypophysaire

Quel diagnostic ?

■ Microincidentalomes

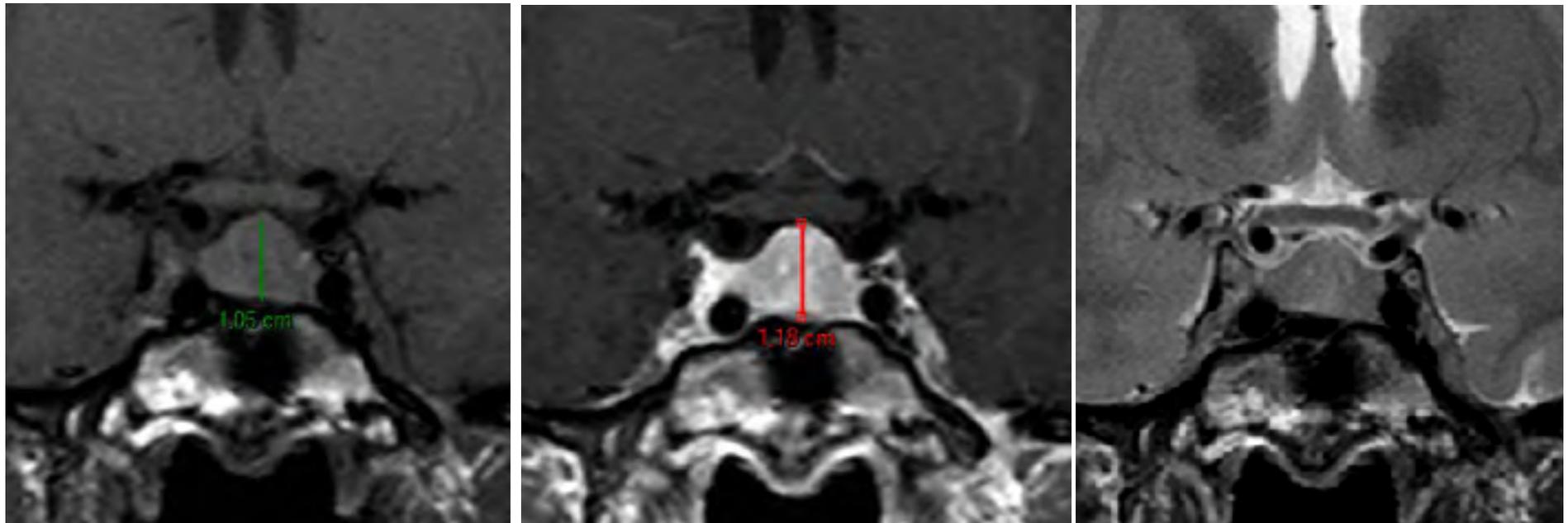
- Microadénome hypophysaire +++
- Kystes ++
- Hétérogénéité physiologique de la glande ++
- (métastase ou autre lésion)

■ Macroincidentalomes

- Macroadénomes hypophysaires ++
- Kystes ++
 - Kyste de la poche de Rathke
 - Autres: arachnoïdien, épidermoïde,..
- Craniopharyngiome (contingent charnu, calcifications + 70%)
- Hypertrophie hypophysaire (variante normale) ou hyperplasie hypophysaire (grossesse, hypothyroïdie primaire,..)
- (métastase ou autre lésion)

L'hypertrophie bénigne de l'hypophyse

- Hypophyse un peu trop grosse mais sans anomalie à l'IRM, surtout rencontrée chez la femme jeune
- Bilan endocrinien hypophysaire normal (PRL, fonction gonadique)
- IRM: hauteur > 9 mm (**0,5%** des femmes, le plus souvent entre 11 et 18 ans ou ménopausées)



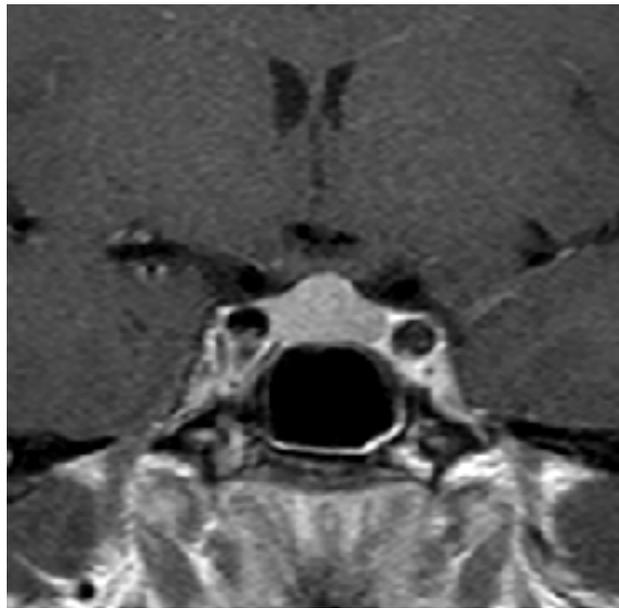
L'hyperplasie hypophysaire bénigne

- Idem mais secondaire à la **grossesse**, à une **hypothyroïdie** sévère, à une stimulation par le GHRH, ...
- Hyperplasie des cellules lactotropes (\pm somatotropes)

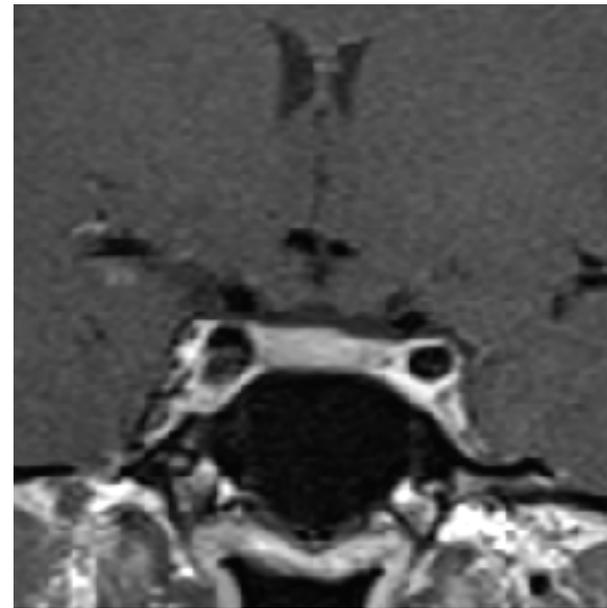
Mr J. L.-L. 19 ans étudiant

Céphalées \rightarrow imagerie cérébrale

Avril 2010



Septembre 2010



Bilan hormonal

TSH $> 150 \mu\text{U/ml}$

PRL $45 \mu\text{g/l}$



Traitement T4 $150 \mu\text{g/j}$

TSH $0,2 \mu\text{U/ml}$

PRL $6,1 \mu\text{g/L}$

L'incidentalome hypophysaire

Histoire naturelle

- Méta-analyse de 11 études

TABLE 3. Incidence of adverse events in untreated patients with PIs per 100 PYs^a

	Incidence (100 PYs) and 95% CI	I ² ^b	P _{interaction}
Increase in size (growth)			
Macroadenoma	12.53 (7.86–17.20)	99%	0.01
Microadenoma	3.32 (2.13–4.50)	97%	
Solid	5.72 (2.28–9.16)	99%	0.01
Cystic	0.05 (0.0–0.18)	NA	
Overall	5.75 (4.99–6.51)	99%	
Apoplexy			
Macroadenoma	1.1 (0.0–2.5)	58%	0.41
Microadenoma	0.4 (0.0–1.4)	NA	
Average growth <1 mm	0.5 (0.4–0.6)	NA	0.01
Average growth 1–3.5 mm	0.2 (0.1–0.2)	NA	
Average growth >3.5 mm	14.3 (12.9–15.7)	NA	
Overall	0.2 (0.0–0.5)	32%	
New endocrine dysfunction			
Macroadenoma	11.9 (0.0–30.8)	66%	0.22
Microadenoma	4.0 (0.0–31.5)	NA	
Overall	0.4 (0.0–6.4)	43%	
Worsening of visual field			
Average growth <1 mm	0.5 (0.4–0.6)	NA	0.01
Average growth 1–3.5 mm	0.2 (0.1–0.2)	NA	
Average growth >3.5 mm	64.3 (60.1–68.5)	NA	
Overall	0.65 (0.47–0.82)	99%	

^a Median follow-up 3.9 yr (range 1–15 yr).

^b I² represents the proportion of heterogeneity that is not due to chance.

L'incidentalome hypophysaire

Histoire naturelle

Table 2
Changes in size of pituitary incidentalomas

Authors, Ref. Year	Microadenomas				Macroadenomas				Years Followed
	Total	Increased	Decreased	No Change	Total	Enlarged	Decreased	No Change	
Donovan and Corenblum, ⁵³ 1995	15	0	0	15	16	4 ^a	0	12	6-7
Reincke et al, ⁵⁴ 1990	7	1	1	5	7	2	0	5	8
Nishizawa et al, ⁵⁵ 1998	—	—	—	—	28	2 ^a	0	26	5.6
Feldkamp et al, ⁵⁶ 1999	31	1	1	29	19	5	1	13	2.7
Igarashi et al, ⁵⁷ 1999	1	0	0	1	22	6	10	6	5.1
Sanno et al, ⁵⁸ 2003	74	10	7	57	165	20 ^a	22	123	2.3
Fainstein Day et al, ⁵⁹ 2004	11	1	0	10	7	1	0	6	3.2
Arita et al, ⁶⁰ 2006	5	2	0	3	37	19 ^a	0	18	5.2
Karavitaki et al, ⁶¹ 2007	16	2	1	13	24	12	4	8	3.6
Dekkers et al, ⁶² 2007	—	—	—	—	28	14	8	6	7.1
Total	160	17 (10.6%)	10 (6.3%)	133 (83.1%)	353	85 (24.1%)	45 (12.7%)	223 (63.2%)	—

^a A total of 7 cases in these series had tumor enlargement caused by a prolactinoma.

Suivi moyen : 2-8 ans

Molitch, Neurosurg Clin N Am, 2012, 23:543

L'incidentalome hypophysaire

Quel bilan endocrinien ?

Recommandations SFE (2012)

- **Y a t-il une hypersécrétion hormonale ...?**

1) dans tous les cas :

- **Dosage de prolactine**

- Prolactinome 11% (sur 126 M et m: Feldkamp 1999, Fainstain 2004, Reincke 1990, Donovan 1995)
- Jusqu'à 50% immuno-PRL + (! Discordance patho-clinique)
- Traitement médical efficace → évaluation rentable

L'incidentalome hypophysaire

Quel bilan endocrinien ?

Recommandations SFE (2012)

- **Y a t-il une hypersécrétion hormonale ?**

2) seulement en cas de symptômes évocateurs :

- **IGF-1 (si doute: HGPO + dosages de GH)**
 - Acromégalie rarement découverte sur incidentalome
 - jusqu'à 15% d'immuno GH + (silencieux)
- **Freinage- minute (1 mg DXM) ou cortisol salivaire à 23h**
 - si adiposité viscérale + HTA et diabète mal équilibré, fragilité cutanée... → maladie de Cushing infra-clinique?
 - jusqu'à 14% immuno ACTH + (silencieux)
- **TSH, T4 libre** si symptômes d'hyperthyroïdie

L'incidentalome hypophysaire

Quel bilan endocrinien ?

Recommandations SFE (2012)

- **Y a t-il une hypersécrétion hormonale ?**

3) Non-recommandé:

recherche d'une hypersécrétion de FSH, LH, sous-unité α

L'incidentalome hypophysaire

Quel bilan endocrinien ?

3) Recommandations SFE (2012)

■ Y a t-il une insuffisance hypophysaire ?

- Quasiment jamais en cas de **micro**incidentalome... Évaluation inutile
- Plus fréquente en cas de **macro**incidentalome (40%)
 - Déficit gonado 30% > thyroéo 28% > cortico 18% (GH 8%? - sous-estimé)
- Au minimum: TSH et T₄ libre, cortisol et testostérone 08h à jeun, œstradiol + LH si aménorrhée et pas de R/O-P, IGF-I?
- Tests dynamiques (Synacthène, insuline)? en fonction du bilan de base et de la clinique

L'incidentalome hypophysaire

Quel suivi radiologique?

- **Quel risque de croissance tumorale ?**

	Fernandez-Balsells 2011	Molitch 2012	Vit croissance
microincidentalomes	3.3%/an	10% au total	?
macroincidentalomes	12.5%/an	25% au total	0.6 mm/an

- **IRM**

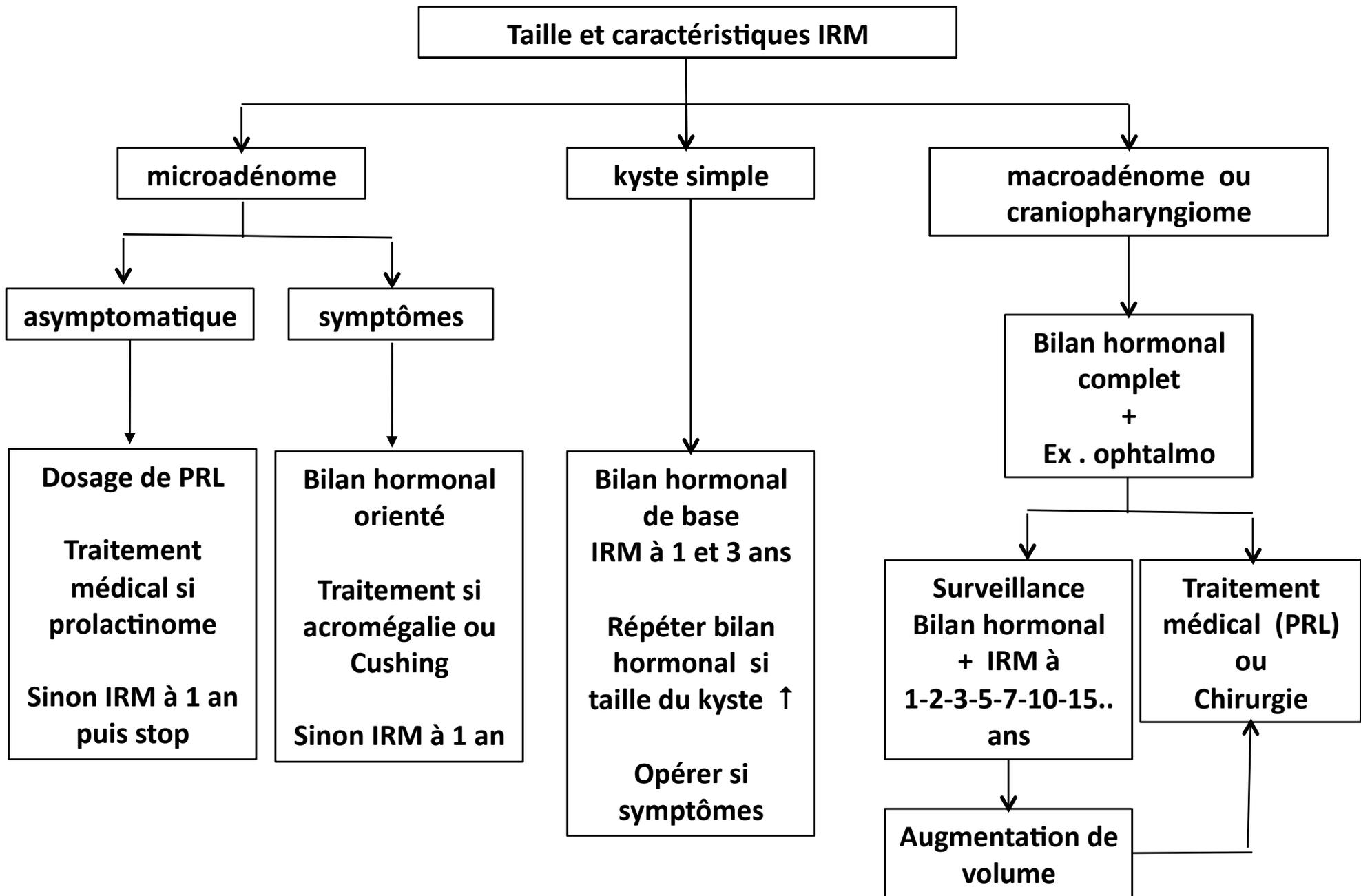
- Répéter examen à 6 mois (macro) ou à 12 mois (micro)
- Si inchangé: - micro: après 2 ans, 5 ans puis stop (?)
- macro: 1x /an pendant 3 ans puis 1x / 2 ans
- Durée de suivi pour macro: inconnue mais prolongée!
(croissance des AHNF rapportée après 20 ans!)

- **Champ Visuel**

- Uniquement si macro avec contact ou compression voies optiques puis en fonction de l'évolution (8% aggravation déficit visuel par an)

Sans oublier...

- **Anxiété** du patient
- Fiabilité du patient et capacité à assurer un **suivi régulier**
- La distinction micro/macro est simple mais **arbitraire**
- Un **risque** faible sur le plan **statistique** \neq **risque individuel** à évaluer au cas par cas
- **Rapports coût-efficacité- qualité de vie** des stratégies
 - King *et al*, 1997: modèle de Markov
 - 4 scénarios: surveillance clinique – seul dosage de PRL – bilan initial complet – suivi IRM + bilan complet si augmentation de taille...
 - l'option la plus « rentable » = seul dosage de PRL



Taille et caractéristiques IRM

microadénome

kyste simple

macroadénome ou craniopharyngiome

asymptomatique

symptômes

Bilan hormonal complet + Ex . ophtalmo

Dosage de PRL
Traitement médical si prolactinome
Sinon IRM à 1 an puis stop

Bilan hormonal orienté
Traitement si acromégalie ou Cushing
Sinon IRM à 1 an

Bilan hormonal de base
IRM à 1 et 3 ans
Répéter bilan hormonal si taille du kyste ↑
Opérer si symptômes

Surveillance
Bilan hormonal + IRM à 1-2-3-5-7-10-15.. ans

Traitement médical (PRL) ou Chirurgie

Augmentation de volume

Remerciements

Dominique Maiter (UCL Bruxelles)