

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1997

THESE N° **133/1**

**ADENOME HYPOPHYSAIRE : EVALUATION DE LA
RADIOTHERAPIE A PROPOS DE 38 OBSERVATIONS**

THESE

Pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présenté et soutenu publiquement le 24 Juin 1997

par

Lélia BRACCO

né le 11 Avril 1968 à Sfax (Tunisie)

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100791 6

JURY

Monsieur le Professeur **LAUBIE**
Madame le Professeur **ARCHAMBEAUD - MOUVEROUX**
Monsieur le Professeur **MOREAU**
Madame le Professeur **VIDAL**
Monsieur le Docteur **ROULLET**

Président
Juge
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1997

THESE N° 33

**ADENOME HYPOPHYSAIRE : EVALUATION DE LA
RADIOTHERAPIE A PROPOS DE 38 OBSERVATIONS**

THESE

Pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présenté et soutenu publiquement le 24 Juin 1997

par

Lélia BRACCO

né le 11 Avril 1968 à Sfax (Tunisie)

JURY

Monsieur le Professeur **LAUBIE**
Madame le Professeur **ARCHAMBEAUD - MOUVEROUX**
Monsieur le Professeur **MOREAU**
Madame le Professeur **VIDAL**
Monsieur le Docteur **ROULLET**

Président
Juge
Juge
Juge
Juge

- 1 -
UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique et Informatique Médicale
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
FAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
FASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
FAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
FERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
FUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
FABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
FABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
Faubie Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
FEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES

.../...

REMERCIEMENTS

A notre Maître et président de thèse,

Monsieur le Professeur Bernard LAUBIE
Professeur des Universités d'Endocrinologie
et Maladies Métaboliques,
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Vous nous faites le grand honneur de présider ce jury.

*Nous vous remercions de nous avoir initié à l'endocrinologie.
Au cours de notre internat, nous avons admiré vos qualités humaines et
votre grand savoir.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond
respect.*

**Madame le Professeur Françoise ARCHAMBEAUD-
MOUVEROUX**
Professeur des Universités de Médecine Interne
Médecins des Hôpitaux

*Tout au long de notre internat, nous avons pu apprécier l'ampleur de
votre culture médicale et la rigueur de votre raisonnement intellectuel.*

*Que ce travail, que vous nous avez confié et dans lequel vous nous avez
guidé avec soin, soit le témoignage de notre gratitude.*

Madame le Professeur Elisabeth VIDAL
Professeur des Universités de Médecine Interne
Chef de Service

*C'est avec gentillesse que vous avez accepté de faire partie de notre jury de thèse.
Nous vous remercions de la disponibilité que vous nous avez accordée.
Nous vous assurons de notre respectueuse considération.*

Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Professeur des Universités de Neurochirurgie
Neurochirurgien des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous faite l'honneur de juger notre thèse.

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer notre profond respect.

Monsieur le Docteur Bernard ROULLET
Praticien Hospitalier
Médecin des Hôpitaux

*Nous avons pu apprécier pendant notre passage dans le Service de Radiothérapie votre compétence et vos qualités humaines.
Nous vous remercions pour l'aide et le soutien que vous nous avez apportés avec beaucoup de gentillesse et de disponibilité tout au long de ce travail.
Soyez assuré de notre amicale reconnaissance.*

A Marie-Pierre TESSIER, qui est toujours disponible pour offrir son soutien et partager ses connaissances avec beaucoup de générosité.

A Michel DRUET-CABANAC qui, par ces compétences statistiques, épidémiologiques et informatiques, m'a apporté son aide précieuse tout au long de ce travail.

A Eric LAVOINE, à Jacques LASSUDRY, à Thierry CHIANEA, à Sandrine VERBECKE, à Aziz MOUFIB, à Naofal BENMOUSSA pour m'avoir fait partager leurs connaissances pour ce travail.

A mes collègues et amies Valérie et Marie pour leur gentillesse et leur aide.

Aux secrétaires et à tout le personnel de Médecine Interne B, pour leur soutien et leur bonne humeur de tous les jours.

A Cécile, Guillaume, Franck, Alexandre, Sylvie, Valérie, Eric et Samia avec qui je partage de si bon souvenirs.

A mes parents, ma soeur, mes grands-parents pour tout leur amour...

A Philippe, pour ton soutien si précieux.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION

2. ETAT DE LA QUESTION

I - Rappels anatomiques

I-1 HYPOPHYSE

I-2 SELLE TURCIQUE

I-3 RAPPORTS ANATOMIQUES

I-3-1 Face supérieure

I-3-2 Face postérieure

I-3-3 Face antérieure

I-3-4 Faces latérales

I-4 VASCULARISATION

I-4-1 Les artères hypophysaires

I-4-2 Le système porte

I-4-3 La vascularisation veineuse

II - Adénomes hypophysaires

II-1 PRÉVALENCE

II-2 ANATOMIE PATHOLOGIE

II-3 PHYSIOPATHOLOGIE

II-4 DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

II-5 IMAGERIE

II-5-1 Radiologie conventionnelle

II-5-2 Tomodensitométrie

II-5-2-1-1 *Les microadénomes*

II-5-2-1-2 *Les macroadénomes*

II-5-3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

II-5-3-1 *Les microadénomes*

II-5-3-2 *Les macroadénomes*

II-5-4 Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs

II-5-5 OctréoScann

II-6 CLASSIFICATION ANATOMO-RADIOLOGIQUE

II-7 CLASSIFICATION SÉCRÉTOIRE

II-7-1 Adénomes sécrétants

II-7-2 Adénomes non sécrétants

II-8 SYNDROME TUMORAL

II-8-1 Anomalies du champ visuel

II-8-2 Paralysies oculomotrices

II-8-3 Insuffisance antéhypophysaire

II-8-4 Céphalées

II-8-5 Apoplexie hypophysaire

II-8-6 Rhinorrhée spontanée par brèche ostéoméningée

II-8-7 Envahissement cérébral

II-9 AUTRES COMPLICATIONS

II-10 MODALITÉS ÉVOLUTIVES

III - Principes thérapeutiques

III-1 CHIRURGIE

III-1-1 Indications

III-1-2 Techniques

III-1-2-1 *La voie haute*

III-1-2-2 *La voie basse*

III-1-3 Résultats

III-1-4 Complications

III-2 TRAITEMENT MÉDICAUX

III-2-1 Agonistes dopaminergiques

III-2-1-1 *La Bromocriptine*

III-2-1-2 *Le Quinagolide*

III-2-2 Analogues retard de la somatostatine

III-3 RADIOTHÉRAPIE

III-3-1 Radiothérapie externe transcutanée classique

III-3-1-1 *Préparation du traitement*

III-3-1-2 *Techniques*

III-3-1-3 *Dose délivrée*

III-3-1-4 *Efficacité et complications*

III-3-1-5 *Effets secondaires*

III-3-1-6 *Indications classiques*

III-3-2 Autres techniques

III-3-2-1 *Variantes et développements de la technique conventionnelle*

III-3-2-2 *Techniques abandonnées*

III-3-2-3 *Radiothérapie stéréotaxique ou radiochirurgie*

III-3-2-4 *Particules lourdes chargées (protonthérapie)*

3. METHODOLOGIE

I - Présentation de l'étude

II - Fiche de recueil des observations

II-1 CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

II-2 FACTEURS DE RISQUES CARDIO-VASCULAIRES

II-3 TAILLE DE L'ADÉNOME

II-4 TRAITEMENT CHIRURGICAL

II-5 RADIOTHERAPIE

II-6 CRITÈRES D'EFFICACITÉ

II-7 EVENEMENTS INDÉSIRABLES

III - Méthodes de radiothérapie au CHRU de Limoges

IV - Méthodes d'évaluation du statut hormonal

IV-1 SCHÉMA COMMUN

IV-2 AUTRES EXPLORATIONS

IV-3 MÉTHODES DE DOSAGE

V - Analyse statistique

4. RESULTATS

I - Données démographiques

II - Analyse descriptive

II-1 RECHERCHE DE FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

II-2 DONNÉES SUR L'ADÉNOME

II-3 TRAITEMENT CHIRURGICAL

II-4 RADIOTHÉRAPIE

II-5 REcul

II-6 EFFICACITÉ ANTITUMORALE DE LA RADIOTHÉRAPIE

II-7 EVOLUTION HORMONALE

II-8 ANALYSE DES FACTEURS PRÉDIctIFS D'EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE

II-9 COMPLICATIONS

II-9-1 Hypopituitarisme

II-9-2 Autres complications

II-10 ANALYSE DE FACTEURS PREDICTIFS DES COMPLICATIONS DE LA RADIOTHÉRAPIE

II-10-1 Hypopituitarisme

II-10-2 Complications neuro-ophtalmologiques

II-10-3 Complications vasculaires

5. DISCUSSION

I - Efficacité de la radiothérapie

I-1 CONTRÔLE TUMORAL

I-2 EFFICACITÉ ANTI-SÉCRÉTOIRE

II - Tolérance de la radiothérapie

II-1 HYPOPITUITARISME

II-2 AUTRES COMPLICATIONS

6. CONCLUSION

7. REFERENCES

8. ANNEXE

1. INTRODUCTION

La radiothérapie externe hypophysaire fut utilisée pour la première fois par GRAMEGNA en 1906 à Turin sur une patiente acromégale, puis reprise par BECLERE en 1909 pour le traitement avec succès de deux patientes acromégales. Depuis, cette méthode thérapeutique s'est développée, devenant un traitement complémentaire voire alternatif de la chirurgie hypophysaire.

Parallèlement, les méthodes chirurgicales progressent à grands pas. Après la première intervention chirurgicale hypophysaire par voie intracranienne en 1889 par Hoshley, Schloffer puis Cushing ont mis au point, au début des années 1900, la voie transsphénoïdale. Après un abandon de cette voie pendant quelques années, Guiot et Thibaut l'ont remise à l'honneur, car elle respectait mieux les voies optiques et l'hypophyse saine. La technique a été améliorée dans les années 1970 par l'utilisation du microscope opératoire (26).

La radiothérapie et la chirurgie deviennent alors des traitements compétitifs pour la pathologie hypophysaire.

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes fréquentes, puisqu'elles représentent 10% des tumeurs cérébrales opérées. Leur prise en charge thérapeutique est en cours de modification, notamment depuis le développement de nouvelles possibilités médicales (inhibiteurs dopaminergiques, analogues de la somatostatine) dont l'efficacité est actuellement reconnue.

Les indications de la radiothérapie hypophysaire pour la pathologie adénomateuse se sont donc modifiées au cours des dernières années et restent controversées.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie hypophysaire pour la pathologie adénomateuse à propos de 38 cas suivis au CHRU de Limoges.

Nous proposons en outre une revue de la littérature des trente dernières années sur le sujet.

2. ETAT DE LA QUESTION

I - Rappels anatomiques

L'anatomie de la région sellaire et de ses structures avoisinantes permet de comprendre d'une part, les complications liées au volume tumoral de la pathologie adénomateuse et d'autre part, les complications du traitement chirurgical et de la radiothérapie.

I-1 HYPOPHYSE

L'hypophyse est une glande endocrine multisécrétante située sous la face inférieure du diencéphale au niveau de l'étage moyen de la base du crâne, dans la selle turcique entre les deux sinus caverneux, sous la tente de l'hypophyse.

On peut décrire deux portions anatomiques : l'hypophyse intrasellaire ou corps pituitaire et l'hypophyse suprasellaire qui correspond en fait à la tige pituitaire.

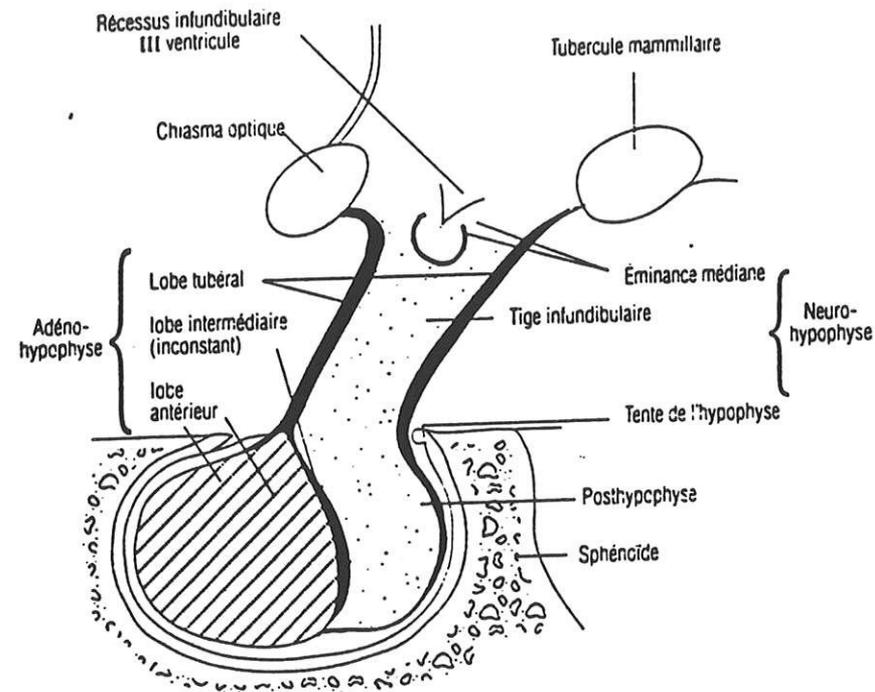
La glande hypophysaire est constituée de deux tissus distincts : l'adénohypophyse et la neurohypophyse.

L'adénohypophyse est d'origine épiblastique et se développe à partir d'une évagination du pharynx primitif appelée poche de Rathke. Elle se différencie en trois lobes : antérieur (antéhypophyse), tubéral et intermédiaire.

La neurohypophyse (lobe postérieur) a une origine embryologique différente et dérive d'une évagination du tube neural. Ce tissu donne aussi naissance à la tige infundibulaire et à l'éminence médiane.

La tige pituitaire est constituée du lobe tubéral, de la tige infundibulaire et de l'éminence médiane (Figure 1).

Figure 1 : Anatomie de l'hypophyse. Tiré de "Endocrinologie Diabète et Nutrition pour le Praticien"; J.TOURNIAIRE, (SIMEP Ed,1994).



On peut diviser l'antéhypophyse en trois territoires fonctionnels, deux parties latérales, où prédominent les cellules somatotropes, gonadotropes, ainsi que les cellules à prolactine, et une partie médiane, où prédominent les cellules thyrotropes et corticotropes.

Le volume de la glande est variable dans le temps et augmente pendant l'adolescence, la grossesse (troisième trimestre), le premier mois de post-partum, et se réduit progressivement en dimension et en poids après 50 ans.

I-2 SELLE TURCIQUE

La loge hypophysaire est ostéofibreuse, de forme parallélépipédique, à peu près inextensible, constituée par la selle turcique, les fossettes de la face supérieure du corps du sphénoïde et par la dure-mère qui tapissent toutes les parois osseuses et ferment la loge en haut et sur les côtés.

La face supérieure correspond au diaphragme sellaire ou tente de l'hypophyse, percée au centre d'un orifice qui donne passage à la tige pituitaire.

La face inférieure correspond au plancher de la selle turcique du sphénoïde, plus ou moins excavé en cupule avec deux parois antérieure et postérieure.

La face antérieure correspond donc à la gouttière optique et au tubercule de la selle et la face postérieure à la lame quadrilatère du sphénoïde.

Le plancher se continue en pente douce avec les faces latérales du corps du sphénoïde contre lequel sont creusées les gouttières carotidiennes.

Les faces latérales, de nature duremérienne, correspondent aux parois internes des sinus caverneux.

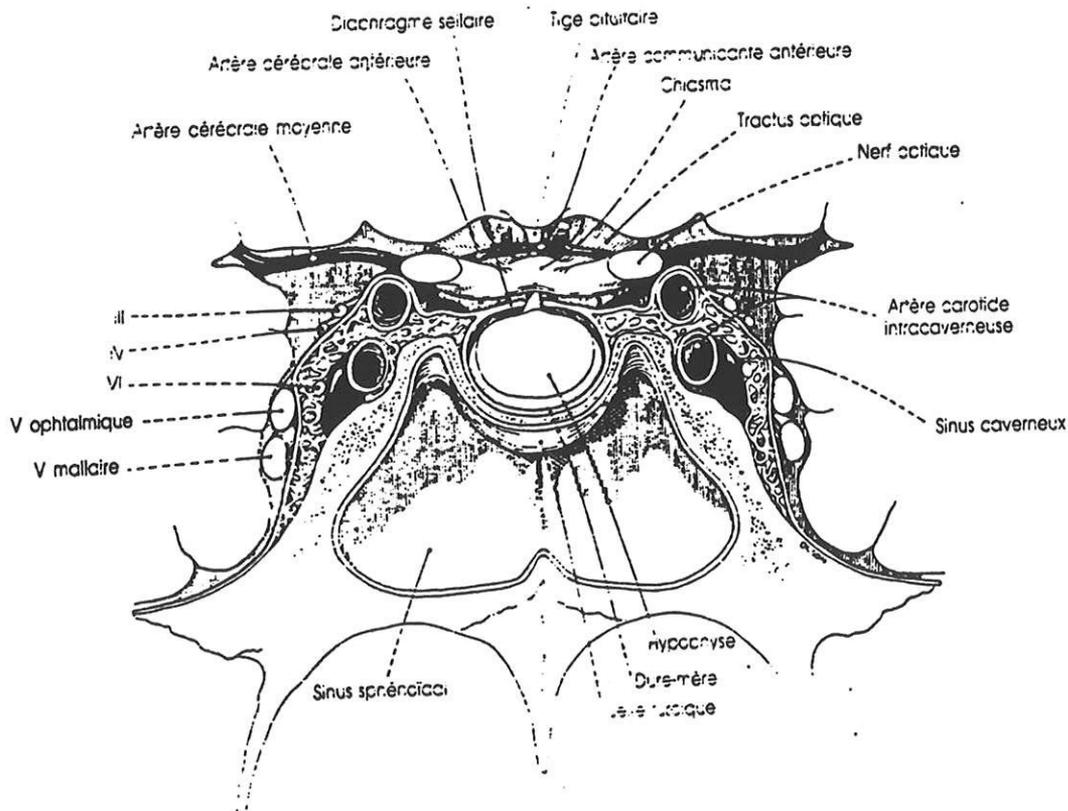
I-3 RAPPORTS ANATOMIQUES

I-3-1 Face supérieure

Par l'intermédiaire de la tente, l'hypophyse répond à la face inférieure du cerveau. C'est la région suprasellaire où l'on rencontre tout d'abord la tige pituitaire qui perfore la tente pour se continuer avec le lobe postérieur, en avant de celle-ci, le chiasma optique reposant sur la tente de l'hypophyse. Le chiasma optique est une lame de substance blanche, quadrilatère, aplatie de haut en bas et allongée transversalement recouvrant le diaphragme sellaire. Des

angles antérieurs du chiasma partent les nerfs optiques; des angles postérieurs naissent les bandelettes optiques. Plus haut, c'est la partie antérieure du polygone de Willis avec les artères cérébrales antérieures et artères communicantes antérieures. En arrière du chiasma, se situe le troisième ventricule avec le processus supraoptique et infundibulaire puis l'hypothalamus (Figure 2).

Figure 2 : Coupe coronale de la selle turcique. Tiré de "Principe de Médecine Interne", 5^e édition Française, T.R HARRISSON, (Flamarion Ed., 1992).



I-3-2 Face postérieure

La lame quadrilatère sépare l'hypophyse de la partie supérieure de la protubérance sur laquelle circule le tronc basilaire et la bifurcation de ce tronc en deux artères cérébrales postérieures. La lame quadrilatère forme une barrière entre l'hypophyse et la fosse cérébelleuse.

I-3-3 Face antérieure

La face antérieure de l'hypophyse répond tout entière à la partie supérieure du sinus sphénoïdal. Par l'intermédiaire du sinus, cette paroi répond à l'arrière-fond des fosses nasales, dans lequel débouche le sinus sphénoïdal en arrière du méat supérieur.

1-3-4 Faces latérales

Ces faces sont en rapport avec la partie supérieure de la face interne du sinus caverneux. A l'intérieur du sinus, parmi son contenu vasculo-nerveux, on rencontre la carotide interne et le nerf moteur oculaire externe.

Plus à distance, c'est la face inféro-interne des lobes temporaux.

La glande hypophysaire a donc peu d'espace pour se développer, si elle est atteinte d'hypertrophie ou d'expansion tumorale. Rapidement à l'étroit dans sa loge, elle fait saillie vers le haut, là où elle rencontre le moins de résistance, entraînant de fréquentes hémianopsies bitemporales dans les tumeurs hypophysaires. A la longue, elle érode les parois osseuses qui l'entourent.

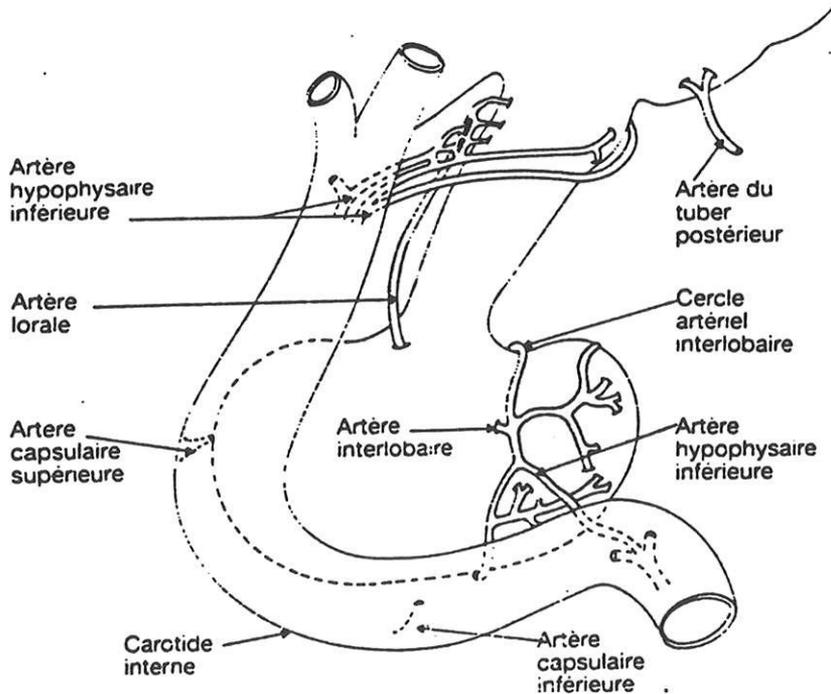
I-4 VASCULARISATION DE L'HYPOPHYSE

I-4-1 Les artères hypophysaires

Les artères hypophysaires supérieures, branches de la carotide interne, se rejoignent en plexus annulaires, d'où partent les artérioles infundibulaires et les deux artères descendantes ou artères hypophysaires moyennes.

Les artères hypophysaires inférieures, au nombre de deux, branches de la carotide interne, se rejoignent pour constituer un arc hypophysaire inférieur, d'où se détachent 5 à 10 rameaux destinés au lobe postérieur où il se capillarise rapidement (Figure 3).

Figure 3 : Vascularisation de l'hypophyse. Tiré de " *Encycl. Med. Chir, Endocrinologie - Nutrition*".10.017.A10 - 1993 -*Hypophyse : Embryologie, Anatomie et Histologie* de C. GIROD et J.TROUILLAS.



Des voies anastomotiques existent entre les territoires des artères hypophysaires supérieures et inférieures.

1-4-2 Le système porte

Il représente la base morphologique des relations neuro-vasculaires entre hypothalamus et hypophyse.

Dans la tige pituitaire se trouvent d'une part, les plexus portes primaires supérieurs et inférieurs et d'autre part, des vaisseaux portes antérieurs et postérieurs qui cheminent dans le lobe tubéral.

I-4-3 La vascularisation veineuse

Les veines adénohypophysaires latérales rassemblent le sang efférent, se continuent par des petites veinules, celles-ci formant un réseau en continuité avec le sinus pétreux inférieur. Il n'y a pas d'anastomose entre les côtés droit et gauche, d'où l'intérêt des dosages hormonaux par cathétérisme des sinus pétreux inférieurs en cas de microadénomes corticotropes localisés dans la partie latérale du lobe antérieur. Cette disposition soulève cependant des discussions, des exceptions ayant été rapportées.

Ce système vasculaire complexe laisse imaginer les difficultés du geste chirurgical avec les risques hémorragiques et les risques de nécrose.

II - Adénomes hypophysaires

II-1 PREVALENCE

Les adénomes hypophysaires représentent 10 à 12% des tumeurs intra-crâniennes opérées. C'est une tumeur de l'adulte, plus rare chez l'enfant et l'adolescent. Les séries autopsiques trouvent jusqu'à 25% d'adénomes hypophysaires non suspectés (14).

Les études par I.R.M. et scanner dans la population normale, ont indiqué une incidence de lésions hypophysaires méconnues, inférieures à 10 mm de diamètre, de 4 à 20% (61).

L'incidence annuelle est de 15 cas par million d'habitants (4).

II-2 ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La distinction classique entre adénomes chromophobes et chromophiles, fondée sur des affinités tinctoriales, est actuellement abandonnée. L'observation en microscopie photonique après coloration permet d'individualiser la lésion adénomateuse et d'en apprécier l'organisation par rapport au parenchyme hypophysaire prélevé lors de l'exérèse.

L'adénome est habituellement bien limité à l'intérieur du lobe antérieur, mais n'apparaît pas séparé du parenchyme normal par une pseudo-capsule fibreuse. Différents types architecturaux sont décrits :

- le type diffus dans lequel les cellules sont disposées sans ordre, sans cordon individualisé.

- le type trabéculaire avec des aspects de cordons non orientés plus ou moins larges, rappelant l'architecture cellulaire du parenchyme antéhypophysaire normal.

- moins fréquemment, on observe des types papillaires, des types mixtes et des types sinusoïdaux. Ces derniers se rapprochent le plus de l'architecture de l'antéhypophyse.

L'immunohistochimie permet un diagnostic morphofonctionnel et nécessite une bonne spécificité des anticorps employés. Ces anticorps sont dirigés contre les hormones hypophysaires et marquent le cytoplasme des cellules adénomateuses. Les plus utilisés sont les suivants : anticorps anti GH, anti prolactine, anti ACTH, anti LH, anti FSH, anti TSH. Dans la plupart des cas, l'ensemble des cellules sont soit positives, soit négatives. Cependant, l'utilisation de cette méthode soulève deux problèmes : la positivité d'un adénome cliniquement muet et les marquages plurihormonaux (53).

La microscopie électronique, moins utilisée actuellement, permet cependant de retrouver des aspects de différenciation endocrinienne : il s'agit de granules de sécrétion le plus souvent sphériques et plus ou moins denses aux électrons.

Le diagnostic différentiel avec un carcinome est difficile sur le plan de l'anatomie pathologique. Les adénocarcinomes hypophysaires sont cependant très rares (0,1%). Le diagnostic repose essentiellement sur la présence de métastases (53).

Les marqueurs de prolifération cellulaire et l'expression d'oncogènes dans ces tumeurs sont en cours d'étude et ne permettent pas actuellement de poser un diagnostic de malignité, ni de donner un pronostic de prolifération tumorale.

II-3 PHYSIOPATHOLOGIE

La plupart des adénomes hypophysaires présentent un caractère monoclonal à partir de cellules au génome modifié par mutation génétique. Des facteurs hormonaux et des facteurs de croissance participent sans doute aussi à la tumorigenèse, stimulant la croissance du clone cellulaire apparu à la suite de modifications génétiques.

Les anomalies génétiques identifiées à ce jour concerne une minorité de tumeurs, la mutation de la protéine Gs dans l'acromégalie en est un exemple; la recherche d'autres anomalies est l'objet de nombreux travaux en cours.

Dans le cas de tumeurs mixtes plurihormonales, il pourrait s'agir de cellules pluripotentes avec différentes possibilités de différenciation, dont un seul type de cellule sécrète deux hormones (monomorphisme); mais quelques tumeurs sont constituées de deux types cellulaires ou plus, chacun produisant une seule hormone (polymorphisme).

Les adénomes hypophysaires font parfois partie du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1). Cette maladie héréditaire autosomique dominante associe des adénomes hypophysaires, des tumeurs sécrétantes du pancréas endocrine, et une hyperparathyroïdie secondaire à une hyperplasie diffuse des parathyroïdes. Le gène MEN 1 de prédisposition à la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 vient récemment d'être cloné par une équipe américaine.

II-4 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Lorsqu'il existe un syndrome d'hypersécrétion, l'identification d'une expansion intrasellaire permet d'évoquer le diagnostic d'adénome sécrétant (cependant, des taux de prolactine modérément élevés < 100 ng/ml associés à la

présence d'un macroadénome, évoquent plutôt une déconnexion hypothalamo-hypophysaire par compression de la tige pituitaire).

Pathologies hypophysaires non adénomateuses :

- Craniopharyngiome
- Selle turcique vide avec prolapsus arachnoïdien ou arachnoïdocèle
- Kyste de la poche de Rathke
- Kyste dermoïde ou épidermoïde
- Méningiome du tubercule de la selle
- Germinome ou tératome ou pinéalome ectopique
- Gliome des voies optiques et de l'hypothalamus
- Métastases
- Chordome
- Mucocèle sphénoïdal
- Anévrisme carotidien
- Hypophysite lymphocytaire
- Affections granulomateuses ou infectieuses (tuberculose, sarcoïdose, granulome à cellules géantes, histiocytose X)
- Hamartome hypophysaire
- Abscess hypophysaire
- Kyste arachnoïdien
- Arachnoïdite opto-chiasmatique
- Gangliocytome

II-5 IMAGERIE

II-5-1 Radiologie conventionnelle

La radiologie standard (cliché de profil du crâne) présente peu d'intérêt diagnostique. L'inclinaison du plancher sellaire de face ou l'existence d'un double fond de profil, sont des signes tardifs et inconstants d'adénomes. Une augmentation de volume ou une destruction de la selle turcique peut également faire suspecter la présence d'un macroadénome.

II-5-2 Tomodensitométrie

II-5-2-1 *Les microadénomes*

Les microadénomes sont définis par un diamètre inférieur à 10 mm. Les signes directs sont d'interprétation difficile car très variables : après injection de produit de contraste, l'aspect du contenu sellaire peut être homogène ou hétérogène avec zones hypodenses. Les signes indirects sont une inclinaison latérale ou un amincissement du plancher sellaire, une augmentation de hauteur de l'hypophyse, une convexité supérieure du diaphragme sellaire, un déplacement latéral de la tige pituitaire.

II-5-2-1-2 *Les macroadénomes*

Signes directs avant injection de produit de contraste : l'adénome apparaît comme une masse intra et suprasellaire, homogène, discrètement hyperdense par rapport au parenchyme cérébral. Des zones hypodenses évoquent des zones de nécroses intratumorales. Après injection de produit de contraste, l'adénome prend le contraste plus intensément que le parenchyme

cérébral, de façon homogène, ou hétérogène en cas de nécrose tumorale. On peut observer des extensions suprasellaires avec comblement des citernes suprasellaires, des extensions infrasellaires avec destruction du plancher sellaie et comblement du sinus sphénoïdal, des extensions latérales avec refoulement latéral des sinus caverneux ou des extensions postérieures avec extension dans la fosse postérieure.

Les signes indirects sont une érosion osseuse des parois sellaires, un effet de masse avec refoulement des sinus caverneux, un déplacement vers le haut du troisième ventricule.

II-5-3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est devenue en quelques années la méthode de choix dans l'exploration hypophysaire, tant par sa sensibilité de détection des microadénomes que par sa capacité à établir l'extension des macroadénomes (11).

II-5-3- 1 *Les microadénomes*

En contraste T1, les microadénomes apparaissent le plus souvent sous forme d'une zone hypointense par rapport au reste de la glande, mais ils sont parfois invisibles. En T2, l'aspect est variable. Le seuil de détection des microadénomes est situé autour de 3 mm.

Après injection de Gadolinium, l'adénome se réhausse lentement et apparaît souvent hypointense en T1 par rapport à l'hypophyse normale qui présente un réhaussement marqué et précoce. Certaines tumeurs isointenses spontanément ne sont visibles qu'après injection. Mais certains adénomes présentent un réhaussement similaire à la glande normale et restent indécélables. Les anomalies morphologiques peuvent consister en un

déplacement de la tige pituitaire, un élargissement asymétrique de la glande, une érosion du plancher, et sont absentes dans les petites tumeurs < 5mm.

II-5-3-2 *Les macroadénomes*

L'adénome apparaît comme une masse intra et suprasellaire élargissant la loge hypophysaire. En T1, il est homogène isointense ou discrètement hypointense par rapport à la substance blanche, la glande normale présentant un signal plus intense. Les foyers de nécrose se traduisent par des zones hétérogènes hypointenses en T1 et hyperintense en T2.

Après injection de Gadolinium, le réhaussement est modéré par rapport à celui du tissu hypophysaire normal. Les foyers de nécrose et les zones kystiques ou hémorragiques, ne sont pas réhaussés. L'IRM permet de déterminer l'extension tumorale en visualisant la tumeur dans ses trois dimensions. Elle précisera la présence d'une expansion suprasellaire dans les citernes suprasellaires, infrasellaires dans le sinus sphénoïdal et latérales dans le sinus caverneux (11).

II-5-4 Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs

Cette méthode permet d'affirmer l'origine antéhypophysaire de la production d'ACTH avec une bonne sensibilité. Dans la maladie de Cushing , les gradients centre/périphérie à l'état basal sont supérieurs à 2, le test au CRF amplifiant l'anomalie. L'utilisation de cette méthode a été proposée pour la localisation intrasellaire d'un adénome, mais le pourcentage d'erreurs peut atteindre 50% selon les équipes (6).

II-5-5 OctréoScann

Cette technique utilise un analogue radiomarqué de la somatostatine, possédant le même site que la somatostatine naturelle, ce qui en fait un marqueur sensible des tumeurs neuroendocrines portant des récepteurs de la somatostatine. Ainsi, l'OctréoScan peut objectiver la présence de récepteurs à la somatostatine au niveau de tumeurs hypophysaires sécrétant la GH et/ou la TSH (72).

II-6 CLASSIFICATION ANATOMO-RADIOLOGIQUE

La classification communément utilisée par les neurochirurgiens et les radiologues est la classification de HARDY (Figure 4) :

Figure 4 : Classification de Hardy . Tiré de "Endocrinologie", J. HAZARD, L. PERLEMUTER, 3è édition (Masson Ed.,1990).

adénome	sans expansion supra-sellaire		avec expansion supra-sellaire	
<u>Enclos</u>				
micro-adénome < 10 mm I				
adénome > 10 mm II				
<u>Envahissant</u>				
localisé III				
diffus IV				

- Grade 0 : selle turcique normale.
- Grade I : selle turcique agrandie de façon localisée
(diamètre tumoral < 10mm)
- Grade II : selle turcique agrandie (diamètre tumoral > 10 mm).
- Grade III : effraction du plancher sellaie.
- Grade IV : destruction diffuse du plancher sellaie.

Les grades 0, I, II définissent le caractère enclos de l'adénome. Les grades III, IV définissent le caractère invasif de l'adénome. Pour chaque grade, la présence ou non d'une expansion suprasellaie est précisée.

On peut citer également la classification de Derome :

- Grade 0 : selle turcique normale ou déformée de façon localisée.
- Grade 1 : selle turcique agrandie sans expansion suprasellaie.
- Grade 2 : présence d'une expansion suprasellaie sans altération visuelle.
- Grade 3 : expansion suprasellaie avec altération visuelle ou expansion dans le sinus sphénoïdal.
- Grade 4 : adénome géant.

II-7 CLASSIFICATION SECRETOIRE

II-7-1 Adénomes sécrétants

Révélation fréquente par des signes endocriniens. Les tumeurs sécrétantes les plus fréquentes sont les prolactinomes, qui se manifestent par une galactorrhée et un hypogonadisme (aménorrhée, stérilité, impuissance). Ce type d'adénome est 2 à 4 fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme. Il existe une corrélation entre la taille de l'adénome et la prolactinémie. Les

adénomes à GH, qui se manifestent par une acromégalie ou un gigantisme viennent en seconde place. Par ordre de fréquence viennent ensuite les adénomes corticotropes sécrétant de l'ACTH, qui se manifestent par un hypercortisolisme ou syndrome de Cushing, puis les adénomes gonadotropes et enfin les adénomes thyroïdiques plus rares.

Trouillas et Girod ont proposé les résultats de fréquence dans une série lyonnaise, qui sont résumés dans le Tableau I (97).

Tableau I : Classification et fréquence des adénomes hypophysaires

Types de l'adénome	Sous-types et sécrétion hormonale	Caractères cytologiques particuliers	Fréquence	
			% des sous-types	% des types
Adénomes somatotropes	Monohormonal : GH seule	Adénome très granulaire ou Adénome paucigranulaire	32	26
	Plurihormonal : GH-PRL (avec ou sans α SU) • adénome mixte • adénome mammosomatotrope GH- α SU (avec ou sans PRL) autres associations		68	
Adénomes à prolactine	Monohormonal : le plus fréquent	Adénome très granulaire (exceptionnel)	97	20
	Plurihormonal	Adénome paucigranulaire (habituel)	3	
Adénomes corticotropes	Monohormonal : le plus fréquent	Adénome très granulaire sans ou avec cellules de Crooke	98	13
	Plurihormonal		2	
Adénomes gonadotropes	Monohormonal : hormones gonadotropes seules : FSH/LH, FSH/ α SU	Souvent signes de transformation oncocytaire ; présence de chromogranine A	94	21
	Plurihormonal		6	
Adénomes thyroïdiques	Monohormonal Plurihormonal : le plus fréquent	Cellules larges et polymorphes à fines granulations	44 56	2
Adénomes non immunoréactifs	Aucune détection hormonale possible	Signes de transformation oncocytaire ; oncocyte		14
Adénomes non classés	Type fonctionnel non identifié	Adénome nécrosé ; aspect indifférencié ou indéterminé		4

Pour chaque type d'adénome, on trouve quelques cas de sécrétions hormonales multiples. La combinaison la plus fréquente associe GH et prolactine. Les autres associations fréquentes sont : GH- sous-unité alpha, GH-TSH, GH-prolactine- TSH, ACTH-prolactine.

Les prolactinomes chez la femme et les adénomes corticotropes dans le deux sexes sont habituellement diagnostiqués au stade de microadénome. A l'inverse, la plupart des acromégalies et la plupart des prolactinomes chez l'homme sont diagnostiqués au stade de macroadénome. Les tumeurs sécrétant des hormones glycoprotéïques sont aussi le plus souvent de grande taille lors du diagnostic.

II-7-2 Adénomes non sécrétants

Les adénomes non sécrétants sont définis sur le plan clinique, par l'absence de syndrome endocrinien et sur le plan biologique, par l'absence d'hypersécrétion hormonale. Ces tumeurs sont le plus souvent découvertes au stade de macroadénome par des signes d'envahissement locorégionaux ou par un panhypopituitarisme. D'après une étude de Morange en 1992, 24% des adénomes non sécrétants présentent un taux élevé de sous-unité alpha (62). Un suivi évolutif est alors possible dans ces tumeurs par le dosage de la sous-unité α .

II-8 SYNDROME TUMORAL

II-8-1 Anomalies du champ visuel

Le chiasma optique est situé en avant et au-dessus de l'hypophyse. Chez 80% des sujets normaux , il surplombe la loge hypophysaire. Il existe des

variations de position du chiasma optique par rapport à l'hypophyse décrite par Parsons Sheaffer en 1924 (Figure 5). Dans 79 % des cas, le chiasma optique est projeté en arrière du dorsum sellaire .

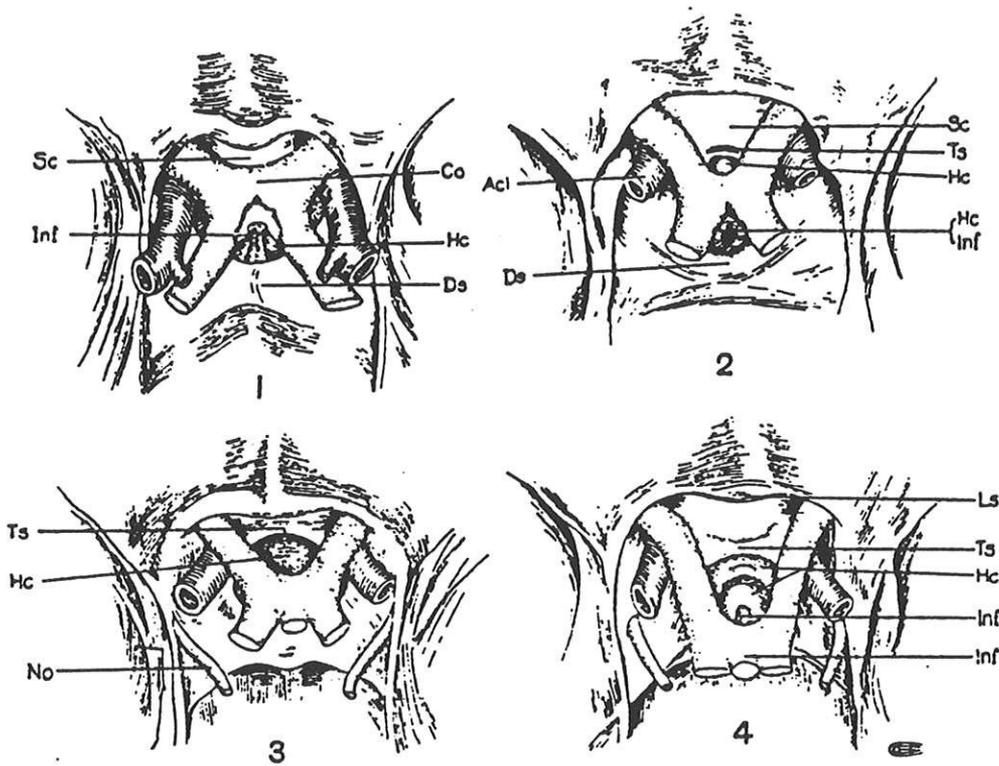
L'anomalie la plus fréquente en cas d'adénome hypophysaire est une hémianopsie bitemporale par atteinte des fibres de la rétine nasale. La compression tumorale atteint en premier lieu la face inférieure du chiasma, qui véhicule les fibres provenant des secteurs inférieurs de la rétine, entraînant une amputation précoce du champ visuel dans les quadrants temporaux et supérieurs. Plus rarement, il existe une perte totale de la vision d'un oeil associée à une amputation temporale de l'autre oeil. Parfois, il existe des scotomes bitemporaux plutôt qu'une hémianopsie.

L'acuité visuelle peut être touchée : elle traduit l'atteinte du faisceau maculaire du nerf optique, en général unilatérale ou bilatérale asymétrique. L'examen du fond d'oeil peut révéler une pâleur papillaire plus ou moins sévère selon la durée de compression du nerf optique, pouvant aller jusqu'à l'atrophie optique (Figure 6).

II-8-2 Paralysies oculomotrices

Les adénomes hypophysaires peuvent s'étendre latéralement, envahir les sinus caverneux, et entraîner une atteinte oculomotrice. L'atteinte du troisième nerf crânien est la plus fréquente. On peut aussi constater une atteinte du IV et du VI.

Figure 5 : Variation de position de chiasma optique par rapport à l'hypophyse. Tiré de "Anatomy of the Human orbit and accessory organs of vision", S.Ernest WITHWALL (Robert E.KRIEGER Publishing Company Ed., 1979).



Variations in the position of the Optic Chiasma relative to the sulcus chiasmatis and hypophysis cerebri, according to the observations of Parsons Schaeffer (1924) on 125 subjects. Cf. Fig. 32, p. 66.

Position 1—the chiasma (Co) resting partly on the sulcus (Sc), mostly on the hypophysis (Hc) (5 per cent. of cases).

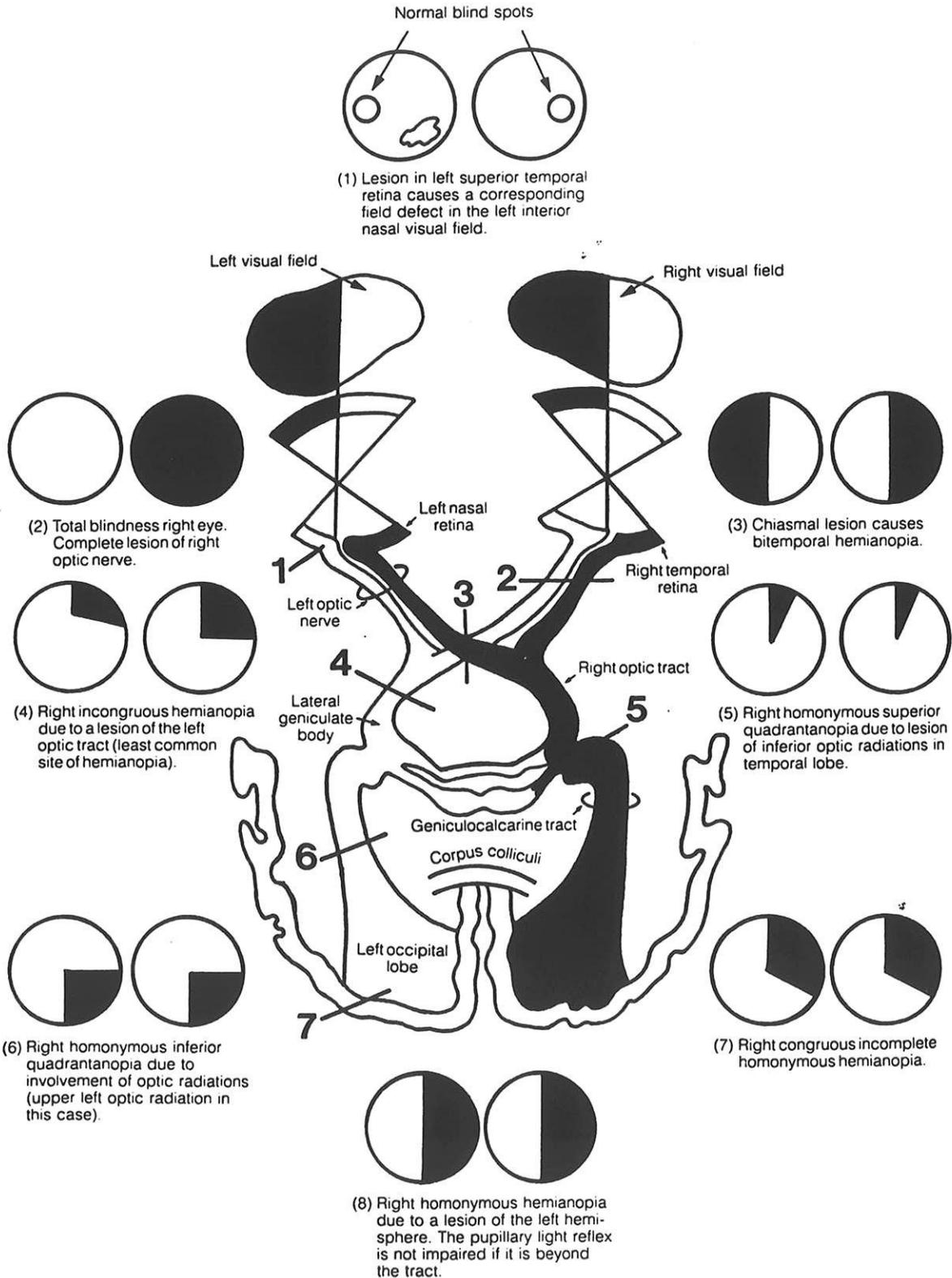
Position 2—resting wholly over the diaphragma (12 per cent.).

Position 3—almost so, but in part projecting backwards onto the dorsum sellae (Ds) (79 per cent.).

Position 4—lying on and behind the dorsum sellae (in only 4 per cent.).

AcI = internal Carotid Artery; Ts = tuberculum sellae; No = III nerve; Ls = limbus sphenoidalis.

Figure 6 : Le système visuel. Diagnostic topographique. Tiré de "General ophthalmology" 12^e Edition, D.VAUGHAN, T.ASBERRY, K.F. TABARRA, (Prentice-Hall International Inc. Ed, 1989).



II-8-3 Insuffisance antéhypophysaire

L'hypopituitarisme partiel ou total est lié à la destruction du tissu hypophysaire sain par compression et à une atteinte de la tige pituitaire responsable d'une dysrégulation hypothalamique. La pathologie adénomateuse n'entraîne en principe pas de diabète insipide.

II-8-4 Céphalées

Les céphalées sont fréquentes en cas de tumeur volumineuse, elles sont liées à l'étirement du diaphragme sellaire. Elles peuvent siéger en plusieurs endroits : vertex, régions rétro-orbitaire, fronto-occipitale, fronto-temporale ou occipito-cervicale. Une hydrocéphalie obstructive, avec signes d'hypertension intracrânienne par envahissement du troisième ventricule et obstruction des trous de Monro, liée à des extensions tumorales volumineuses vers le haut, peut exceptionnellement être observée.

II-8-5 Apoplexie hypophysaire

Il s'agit d'un infarctus hémorragique aigu survenant au sein d'un adénome hypophysaire. La clinique est toujours dramatique avec céphalée brutale et violente, vomissements, hyperthermie, paralysie oculomotrice, diminution de l'acuité visuelle, et altération de la conscience. Cette affection grave au diagnostic difficile entraîne une mortalité élevée de 30%. Elle est fréquemment la première manifestation clinique de l'adénome hypophysaire (103). A noter quelques cas d'hémorragie cérébrale à point de départ adénomateux (106).

II-8-6 Rhinorrhée spontanée par brèche ostéoméningée

Dans les adénomes invasifs, la tumeur a envahi la dure-mère, détruit le plancher, perforé la paroi ostéo-méningée pour faire directement irruption dans le sinus sphénoïdal au contact même des muqueuses. Ces expansions peuvent être révélées par une rhinorrhée spontanée, accompagnée ou non de méningite.

II-8-7 Envahissement Cérébral

Les tumeurs hypophysaires plus volumineuses peuvent envahir l'hypothalamus et entraîner une hyperphagie, des troubles de la régulation thermique, une perte de conscience et une perte de l'influx hormonal d'origine hypothalamique. L'envahissement du lobe temporal entraîne des crises comitiales complexes; l'envahissement de la fosse postérieure peut s'associer à des signes médullaires; l'envahissement des lobes frontaux à des troubles du comportement.

II-9 AUTRES COMPLICATIONS

Les acromégales présentent fréquemment cardiomégalie, avec hypertrophie des fibres myocardiques due à l'excès d'hormone de croissance, hypertrophie ventriculaire gauche et coronaropathie. Ces anomalies cardiovasculaires viennent compliquer certaines maladies fréquentes chez l'acromégale : hypertension artérielle (plus ou moins liée à une hypervolémie constante), anomalies du métabolisme glucidique avec diabète non insulino-dépendant fréquent, anomalies du métabolisme lipidique avec dyslipidémie de type IIb ou IV. Les risques cardiovasculaires et métaboliques de l'acromégalie en font une maladie grave avec diminution de l'espérance de

vie. Dans l'acromégalie, il y a également un risque accru de tumeurs bénignes et malignes : notamment, augmentation d'incidence des carcinomes coliques (7). L'hypercorticisme de la maladie de Cushing entraîne également des troubles du métabolisme glucidique et lipidique, et s'associe souvent à une hypertension artérielle systolo-diastolique, responsable de complications cardiovasculaires. Par ailleurs, une ostéoporose sévère est fréquente responsable de douleurs de la colonne cervico-dorsale ou dorso-lombaire invalidantes.

II-10 MODALITES EVOLUTIVES

L'évolution des adénomes hypophysaires est très variable et souvent longue. La persistance au stade de microadénome est possible et certains macroadénomes semblent rester stationnaires de nombreuses années.

Cette évolution lente et chronique peut présenter des poussées avec brusque transformation tissulaire sous forme de nécrose, d'hémorragie intratumorale ou de simple poussée oedémateuse. La grossesse peut être un facteur favorisant. Ces brusques augmentations de volume peuvent générer une souffrance aigue des voies optiques, une paralysie oculomotrice, une hémorragie méningée, une méningite, une nécrose hypophysaire. Quelquefois, ce processus est à l'origine de guérison spontanée, laissant place à un kyste ou à une selle turcique vide.

III - Principes thérapeutiques

Le traitement idéal des adénomes hypophysaires est celui qui permettrait de corriger définitivement l'hypersécrétion hormonale, sans entraîner d'insuffisance antéhypophysaire, et de réduire ou d'extraire la masse tumorale, sans entraîner de morbidité accrue.

III-1 CHIRURGIE

Le but du traitement chirurgical est double : d'une part, normaliser les sécrétions hypophysaires et d'autre part, obtenir la décompression hypothalamique, chiasmatique, hypophysaire et parfois même cérébrale.

Le geste chirurgical est conditionné par les caractéristiques de l'adénome :

- La texture du tissu pathologique est le plus souvent molle et peu hémorragique, plus rarement ferme et fibreuse. Cependant, le parenchyme tumoral est quelquefois inhomogène avec transformation hémorragique, nécrotique et secondairement kystique.

- L'adénome n'ayant pas de capsule propre, il peut être plus ou moins adhérent aux structures avoisinantes. Le plus souvent, le clivage avec l'antéhypophyse et les autres structures est facile, néanmoins en cas d'adénome envahissant, la pénétration des éléments tumoraux rend le geste plus difficile.

Les microadénomes sont dans 2/3 des cas non visibles lors de l'ouverture et nécessitent une exploration de la glande en profondeur (39).

III-1-1 Indications

Les voies d'abord chirurgicales de l'hypophyse sont classées en voies hautes et voies basses. Le choix d'une voie d'abord dépend de l'anatomie de l'adénome, néanmoins la voie d'abord la plus fréquemment utilisée est la voie

basse dite trassphénoïdale. Celle-ci constitue le traitement de première intention des adénomes hypophysaires quelle que soit leur taille, à l'exception des adénomes à prolactine. En effet, la plupart des auteurs préconisent pour les macroprolactinomes, un traitement de première intention par agonistes dopaminergiques; dans le cas des microprolactinomes, le pourcentage de succès entre traitement chirurgical et traitement médical est identique (64).

Les voies hautes (sous frontale, ptériale) sont réservées aux adénomes à extension suprasellaire non accessible par voie basse (extension préchiasmatique, rétrochiasmatique, sous temporale, voire intra-ventriculaire). Pour certains, cette voie d'abord est préférable en cas de tumeur de texture fibreuse (88).

Dans certains cas, la voie basse est obligatoire (par exemple en cas d'extension dans le sinus sphénoïdal). Dans d'autres cas, une double voie d'abord en deux temps (voie haute, voie basse) est nécessaire pour arriver à une exérèse satisfaisante et décompressive.

III -1- 2 Techniques

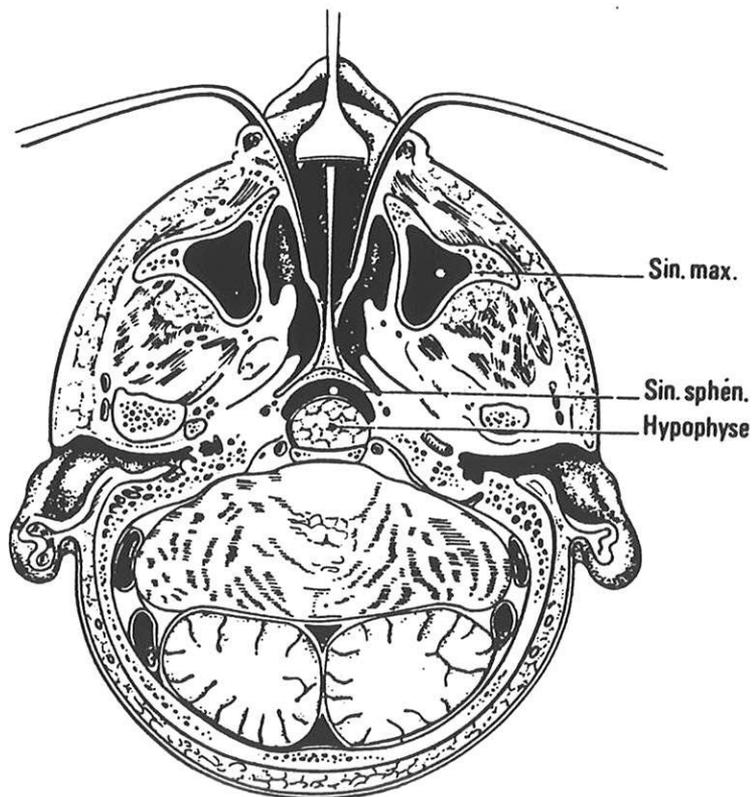
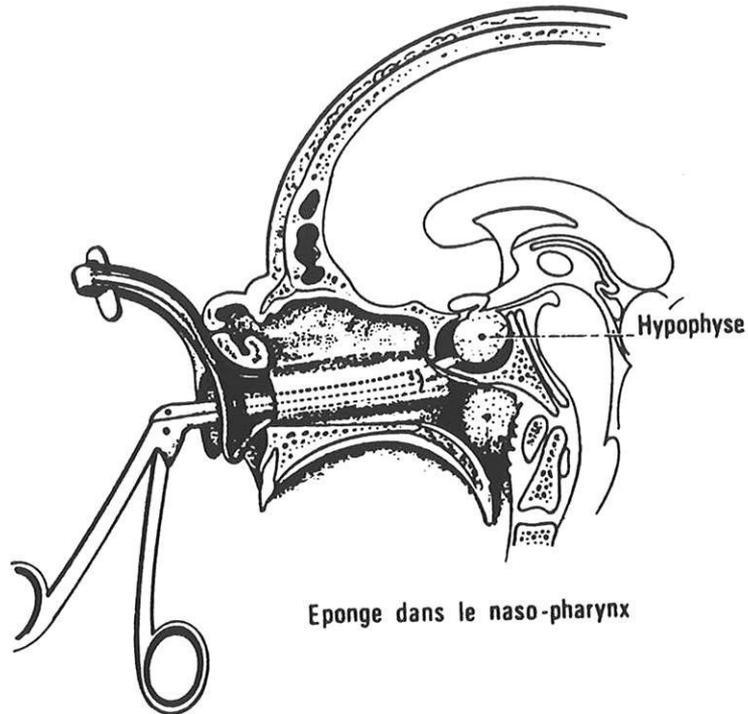
- **Voies hautes** : les voies les plus utilisées sont la voie sous frontale et la voie ptériale. Dans les deux cas, après un volet crânien rasant la base du crâne, on aborde la région opto-chiasmatique sous microscope. L'accès à la loge hypophysaire et à l'extension tumorale se fait à l'étroit dans les espaces interoptico-chiasmatiques ou interoptico-carotidiens. L'ouverture large de la vallée sylvienne permet l'accès aux prolongements rétrochiasmatiques. Le microscope opératoire et le bistouri ultrasonique ont amélioré les performances de cette technique.

- **Voies basses** : par ces voies, on accède via le sinus sphénoïdal au plancher de la selle turcique et après ouverture de celui-ci à la loge hypophysaire. Les voies les plus utilisées sont la voie transrhino-septale et la voie narinaire.

* Voie transrhino-septale (ou transsphénoïdale sous labiale) : par une incision sous labiale centrée sur la ligne médiane, on accède à la cloison nasale osseuse en sous-muqueux. Cette voie nécessite l'ablation de la cloison nasale, permettant après la mise en place du speculum d'accéder au rostrum sphénoïdal. Celui-ci est trépané sur la ligne médiane permettant après ablation de la muqueuse d'accéder sous microscope au plancher sellaire puis à la loge hypophysaire (Figure 7). Cette voie relativement délabrante, est progressivement remplacée par la voie narinaire. Néanmoins elle est utilisée en cas de fosses nasales étroites.

* Voie narinaire : anatomiquement plus directe que la précédente, elle permet après ouverture de la muqueuse nasale droite à la jonction rostrum-cloison nasale et luxation de cette cloison vers la gauche, d'accéder au rostrum sphénoïdal puis via le sinus sphénoïdal à la selle turcique. Après ablation de l'adénome, le plancher sellaire est reconstituer, la cloison nasale est remise en place sur la ligne médiane soutenue par méchage bilatérale pendant 48h. Le microscope chirurgical permet de distinguer le tissu hypophysaire normal du tissu adénomateux et de faire une exérèse sélective de l'adénome. Il permet en outre l'identification de microadénome de 2 mm au cours de l'exploration intra parenchymateuse de l'hypophyse (73).

Figure 7 : Voie oro-rhino-septale (81).



III-1-3 Résultats

Les facteurs de réussite sont la taille de l'adénome et l'absence de caractère invasif. Plus l'adénome est volumineux, plus il y a de risque de laisser en place du tissu résiduel pathologique. De même, dans la plupart des cas d'adénomes invasifs, il n'est pas possible de réaliser une exérèse complète. Le risque de récurrence est de 12% entre 4 et 8 ans sur une série de 108 macroadénomes sécrétants et non-sécrétants. Les facteurs favorisant les récurrences sont la cinétique de la tumeur et l'extension du résidu (15).

La réduction de la production hormonale est le plus souvent proportionnelle à la quantité de tissu réséqué. La chirurgie règle aisément les problèmes visuels liés à la compression des voies opto-chiasmatiques dans les adénomes à développement suprasellaire. L'amélioration des troubles visuels est obtenue dans 90% des cas (15).

Pour les prolactinomes, le contrôle tumoral après la seule chirurgie dépend de la taille de la tumeur et du taux initial de prolactine (86, 75). Pour les microprolactinomes, la normalisation de la prolactine est obtenue dans 76% des cas alors qu'elle n'est que de 43% des cas pour les macroprolactinomes (64).

Dans une étude de Hardy (39), sur 275 femmes présentant un prolactinome en 1981, on a noté une normalisation postopératoire dans 64% des cas, en corrélation avec le taux de prolactine préopératoire (Tableau II).

Tableau II : résultats de l'étude de Hardy.

TAUX NORMALISATION %	PROLACTINÉMIE PRE-OPERATOIRE (NG/ML)
84	<100
78	<250
29	>250

Schlechte et al., en 1986, sur 54 adénomes à prolactine opérés ont observé 39% de récurrences ainsi qu'une corrélation entre un faible taux de récurrence et un test au TRH sur prolactine subnormal en postopératoire (84). De même, pour Feigenbaum en 1996, le meilleur signe prédictif de guérison est une prolactinémie postopératoire < 5 ng/ml (29).

Pour l'acromégalie, le taux de bon contrôle est également lié au volume initial de la tumeur, à la présence d'expansion extrasellaire et au taux initial de GH : en post-opératoire immédiat 54 % des patients ont un taux de GH < 5 ng/ml et 74% des patients ont un taux de GH < 10 ng/ml; parmi les patients avec un taux de GH pré-opératoire > 50 ng/ml, 56,6% sont en rémission, alors que 83% des patients avec un taux de GH pré-opératoire < 50 ng/ml sont en rémission (80). Dans l'étude de Ahmad, la guérison a été obtenue dans 90% des cas de microadénomes et dans 36% des cas de macroadénomes (2).

Pour la maladie de Cushing, la chirurgie est efficace dans 76,7% des cas (91).

III-1- 4 Complications (81)

- Insuffisance antéhypophysaire (17%).
- Diabète insipide précoce et transitoire ou tardif et prolongé (1 à 3%) .
- Fuite de liquide céphalorachidien (0 à 6%) rarement compliquée de méningite (2%). Sa prévention repose sur une reconstitution du plancher sellaire avec colmatage attentif du lit tumoral et des sinus.
 - Aggravation visuelle (3%), lors de tumeurs volumineuses avec altération visuelle préopératoire.
 - Blessure carotidienne (0,5 à 1%) avec faux anévrismes traumatiques ou épistaxis dramatiques.
 - Syndrome de selle vide prévenu par le comblement des grandes selles turciques.
 - Hématome postopératoire exceptionnel également dans le cas d'adénomes géants invasifs.
 - Epilepsie (voie haute)

Ces complications sont communes aux deux voies d'abord, mais sont plus fréquentes par voie transcrânienne. Les complications spécifiquement liées à la voie d'abord transsphénoïdale sont les fuites de liquide céphalorachidien, plus fréquentes, le mucocèle et les sinusites.

III-2 TRAITEMENTS MÉDICAUX

III-2-1 Agonistes dopaminergiques

III-2-1-1 La Bromocriptine

Indications :

- Micro et macroprolactinomes en pré ou postopératoire
- Acromégalie notamment lors de sécrétion mixte GH et prolactine
- Adénomes non fonctionnels quelquefois sensibles.

Résultats :

Bonne efficacité pour les adénomes à prolactine : une normalisation du taux de prolactine est constatée dans 60 à 100% des cas, dans un délai moyen de 3 mois (48, 64) . Cependant, à l'arrêt du traitement, les taux de prolactine sont revenus le plus souvent aux valeurs antérieures (48).

Le mécanisme de réduction de la taille de la tumeur est, d'après Basseti et al. en 1983, une réduction de la taille des cellules adénomateuses (8).

Mais il existe une résistance à la bromocriptine estimée de 5 à 18%, selon les séries.

Le mécanisme de résistance serait une déficience des mécanismes de régulation dopaminergique par diminution du nombre de récepteurs D2 dopaminergiques sur les cellules adénomateuses (67).

Effets secondaires :

- Troubles psychiques doses dépendants, surtout chez les sujets âgés ou ayant des signes de détérioration mentale : somnolence, euphorie, excitation, insomnie, confusion mentale, hallucinations visuelles.

- Troubles digestifs généralement transitoires : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation.

- Plus rarement, hypotension orthostatique initiale généralement transitoire, bouche sèche, syndrome de Raynaud, vertiges, dermatite ocre, exceptionnellement fibrose rétropéritonéale, épanchement pleural, pneumopathie interstitielle.

La plupart de ces effets sont diminués par l'administration de doses initiales faibles.

III-2-1-2 Le Quinagolide

Le quinagolide (Norprolac[®]) est une nouvelle molécule, analogue dopaminergique non dérivé de l'ergot de seigle, commercialisé en 1996.

L'efficacité antitumorale et antisécrétoire est comparable aux résultats de la bromocriptine (50, 102).

Diminution du taux de résistance avec une efficacité chez 50% des patients résistants à la bromocriptine (13, 24).

On trouve les mêmes complications que la bromocriptine sans les précautions d'emploi et les effets secondaires propres aux dérivés de l'ergot de seigle.

III-2-2 Analogues retard de la somatostatine

Mis au point par Bauer en 1982, les analogues retard de la somatostatine présentent une haute affinité pour le récepteur, une résistance à la dégradation enzymatique et un fort pouvoir d'inhibition sur la sécrétion d'hormone de croissance, tandis que leur action sur l'insuline est moindre et transitoire.

Indications :

- Acromégalie :

- * Echec du traitement conventionnel avec persistance de GH élevée
- * Contre-indication opératoire et traitement du sujet âgé en cas d'hypertension artérielle, de diabète, d'insuffisance cardiaque.
- * Traitement de deuxième intention dans les adénomes à TSH.

Résultats :

Dans une étude de Stevenaert et al., en 1993 sur le traitement préchirurgical par octréotide à la dose de 100 à 500 ug/24h : 13/34 patients ont présenté une normalisation de la GH (<2 ng/ml), 21/34 une normalisation de l'IGF1 et 17/34 une diminution du volume tumoral (93).

On a constaté une résistance à la somatostatine chez 20 à 30% des acromégales, due à un déficit du nombre ou d'affinité des récepteurs à la somatostatine (9).

L'effet de normalisation des taux de GH et d'IGF1 est réversible à l'arrêt du traitement (69).

A noter une amélioration des anomalies cardiaques rencontrées chez des acromégales traités au long cours par octréotide (58).

Dans certains cas, l'association de la bromocriptine et de l'octréotide ont pu augmenter l'efficacité sur la réduction du taux de GH.

Une efficacité a été également démontrée sur les adénomes à TSH (34).

Effets secondaires :

- Troubles digestifs (douleur abdominale, diarrhée) en principe transitoires et améliorés par l'administration d'enzymes pancréatiques.
- Lithiase vésiculaire asymptomatique dans 20 à 30% des cas (1).
- Trouble de la tolérance glucidique avec une aggravation de 15% du risque de diabète chez l'acromégale.
- Bradycardie.

III-3 RADIOTHERAPIE

III-3-1 Radiothérapie externe transcutanée classique

III-3-1-1 Préparation du traitement

- Définition du volume cible représenté par le volume tumoral avec une marge de sécurité. Le plus souvent seront inclus la selle turcique, le sinus sphénoïdal, les sinus caverneux et la région suprasellaire. La limite supérieure du volume dépendra de l'importance de l'extension suprasellaire.

- Le repérage du volume cible avec prise des données anatomiques se fait par simulateur selon les données de l'imagerie (scanner ou IRM), ou mieux avec un simulateur-scanner permettant un repérage tridimensionnel, directement relié à la dosimétrie, le but étant d'obtenir une dose homogène dans le volume cible et d'éviter tout surdosage.

- Ce repérage est réalisé avec une contention parfaite. Récemment, des systèmes de contention thermomaléables permettent une immobilisation meilleure du patient.

III-3-1-2 Techniques

L'utilisation d'accélérateurs de particules offre une gamme de photon X de haute énergie (4-25 MEV). Le télécobalt a été progressivement remplacé par les accélérateurs de particules.

Il s'agit d'une technique à champs fixes : les techniques à trois faisceaux (2 champs temporaux latéraux et un champ antérieur transfrontal ou transnasal) ou à 4 faisceaux (orthogonaux ou obliques) doivent définitivement remplacer celles n'utilisant que 2 faisceaux latéraux, car elles ont permis une irradiation moindre du tissu cérébral sain (90).

La dosimétrie à 2 faisceaux est résumée dans les figures 8 à 11, et la dosimétrie à 3 faisceaux est résumée dans les Figures 12 à 14.

III-3-1-3 Dose délivrée

La dose totale délivrée sur le volume cible est de 45 à 50 GY. En effet, plusieurs études ont démontré une meilleure efficacité sur le contrôle tumoral avec diminution significative du taux de récurrence pour des doses totales > 45 GY (109, 36, 57). Par ailleurs, le fractionnement de la dose totale en séances de 1,8 à 2 GY - 5 jours par semaine pendant 5 à 6 semaines - et le respect de la dose totale sont des éléments fondamentaux dans la prévention des complications tardives telles que la radionécrose cérébrale, les troubles ophtalmologiques.

Figure 8 : Technique à 2 faisceaux latéraux opposés : télécobalt dose maximale 110 % aux lobes temporaux.

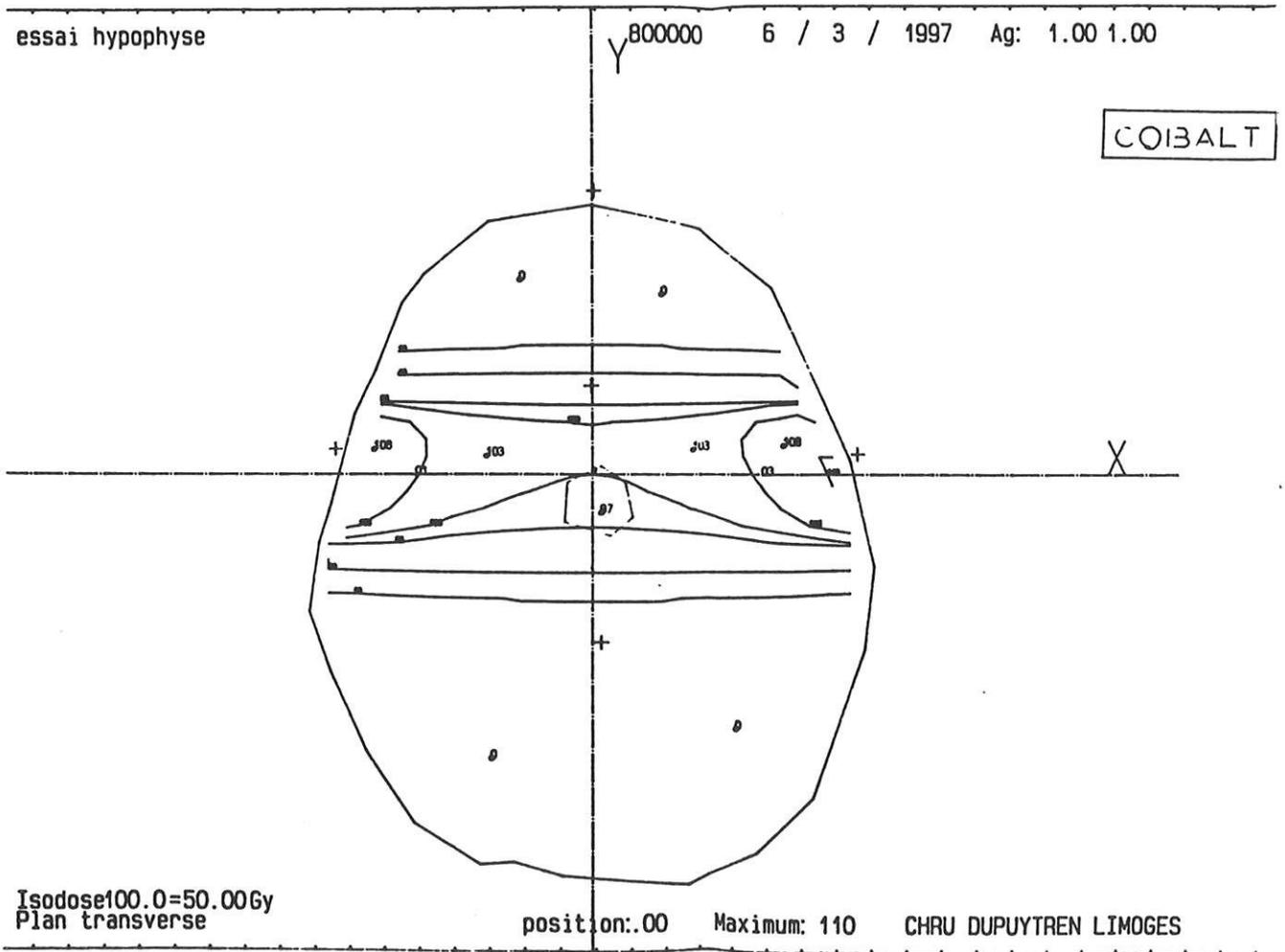


Figure 9 : Technique à 2 faisceaux latéraux opposés : photons de 6 M.V (CLINAC), dose maximale 104 % aux lobes temporaux.

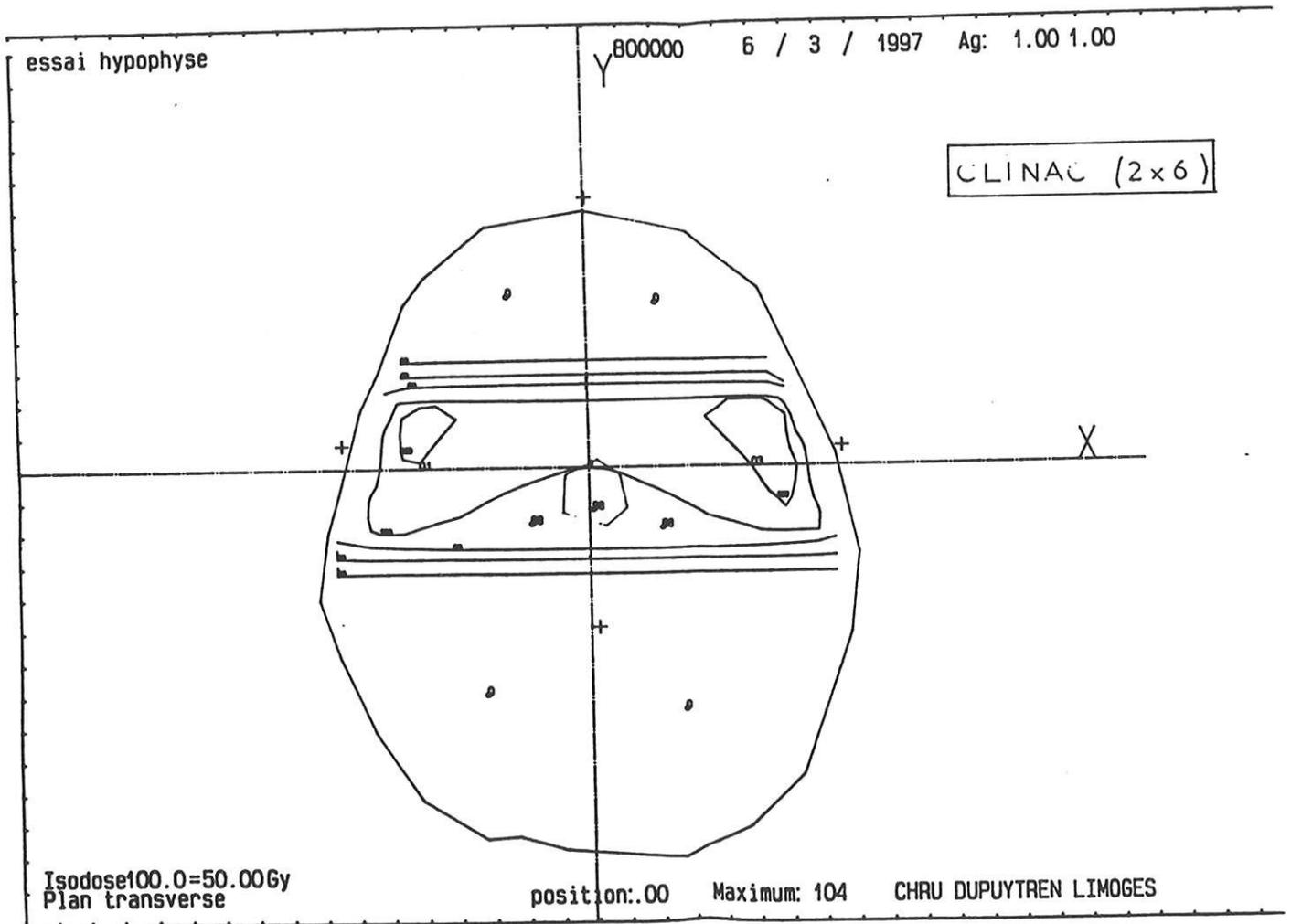


Figure 10 : Technique à 2 faisceaux latéraux opposés : photons de 25 M.V (SAGITTAIRE), dose maximale 101 % aux lobes temporaux.

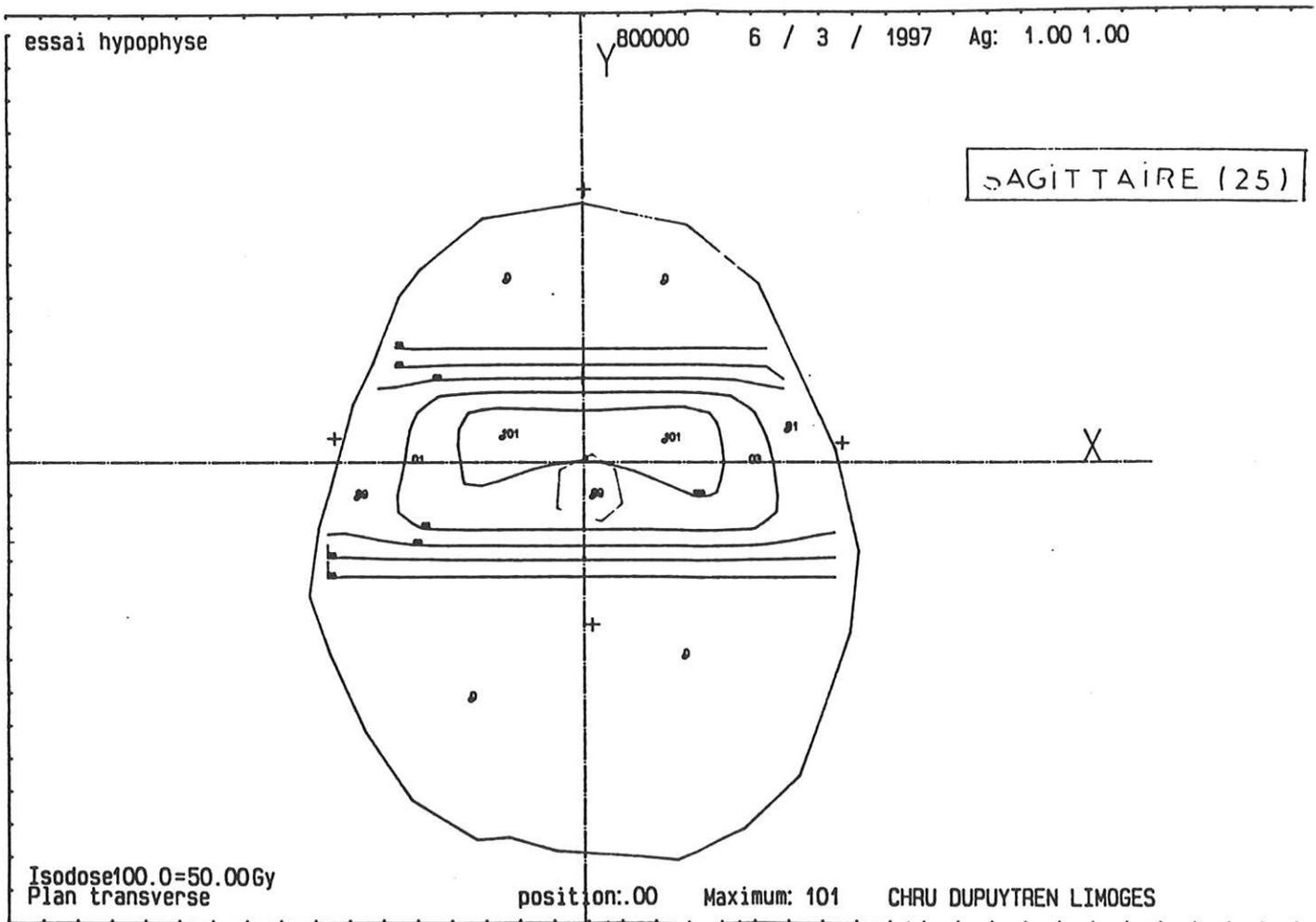


Figure 12 : Technique à 3 faisceaux (1 antérieur et 2 latéraux) : photons de 6 M.V (CLINAC) également pondérés avec filtre et sous dosage temporeux.

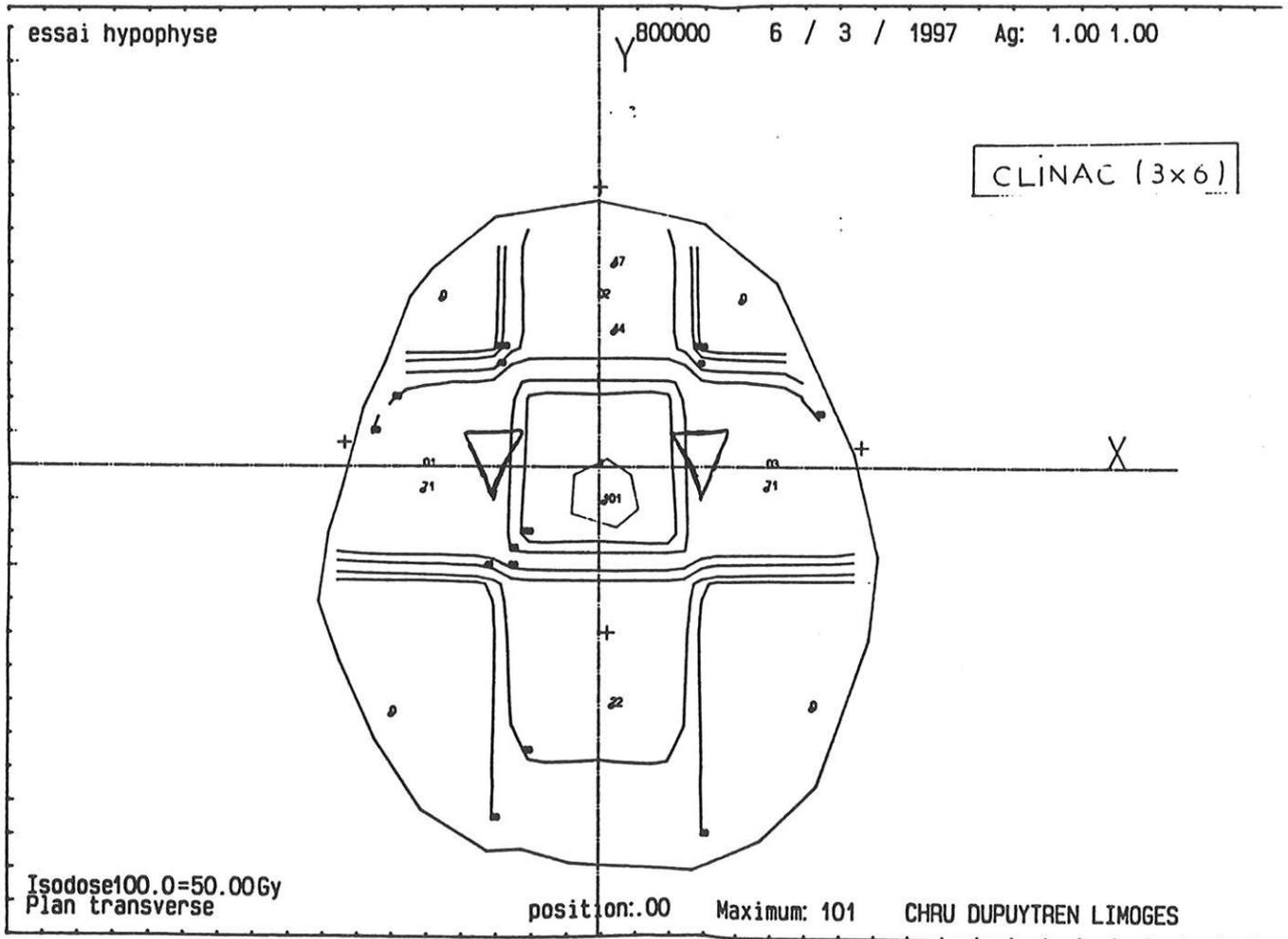


Figure 13 : Technique à 3 faisceaux (1 antérieur et 2 latéraux) : photons de 18 M.V (CLINAC) également pondérés avec filtre et sous dosage relatif des lobes temporaux.

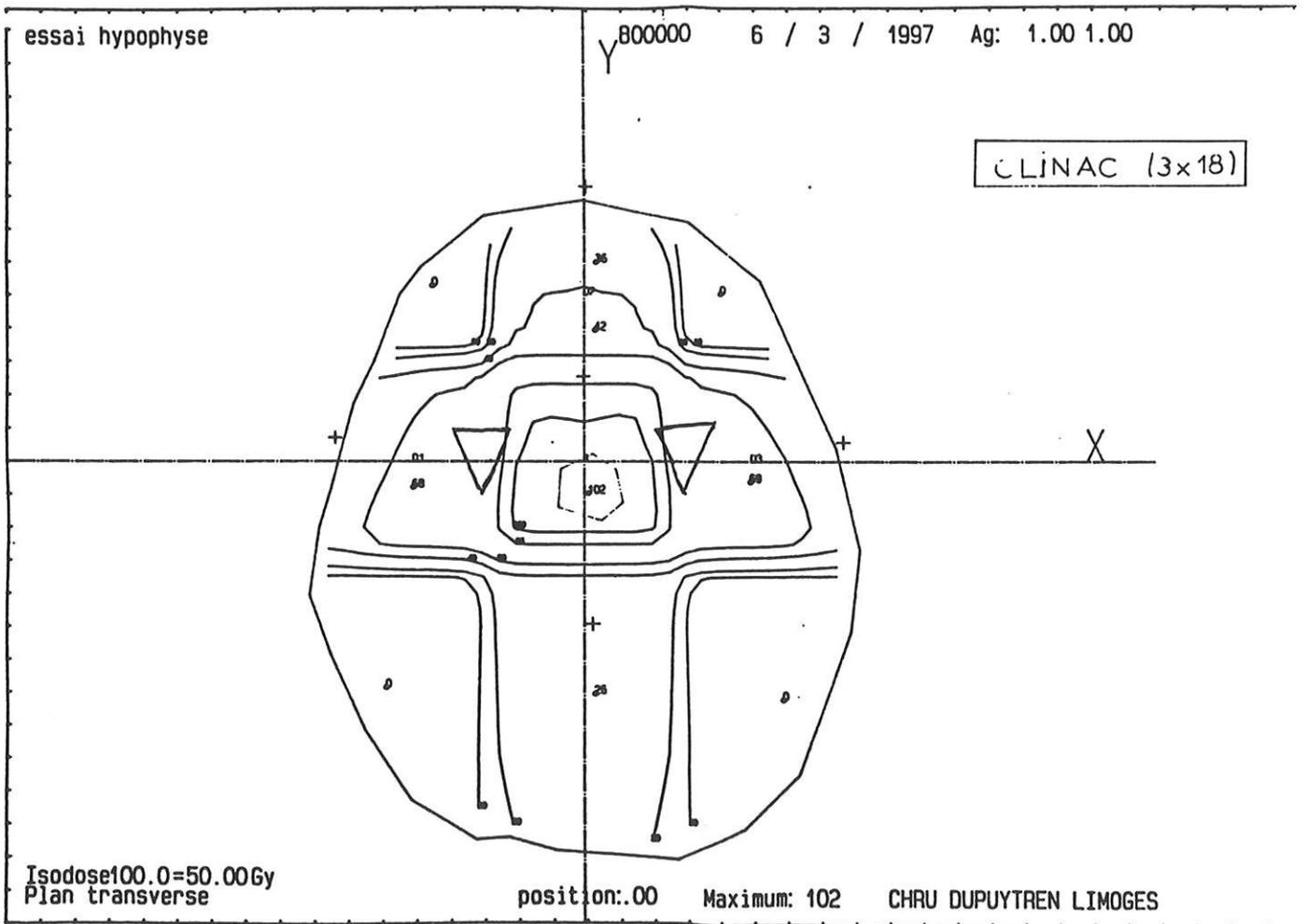
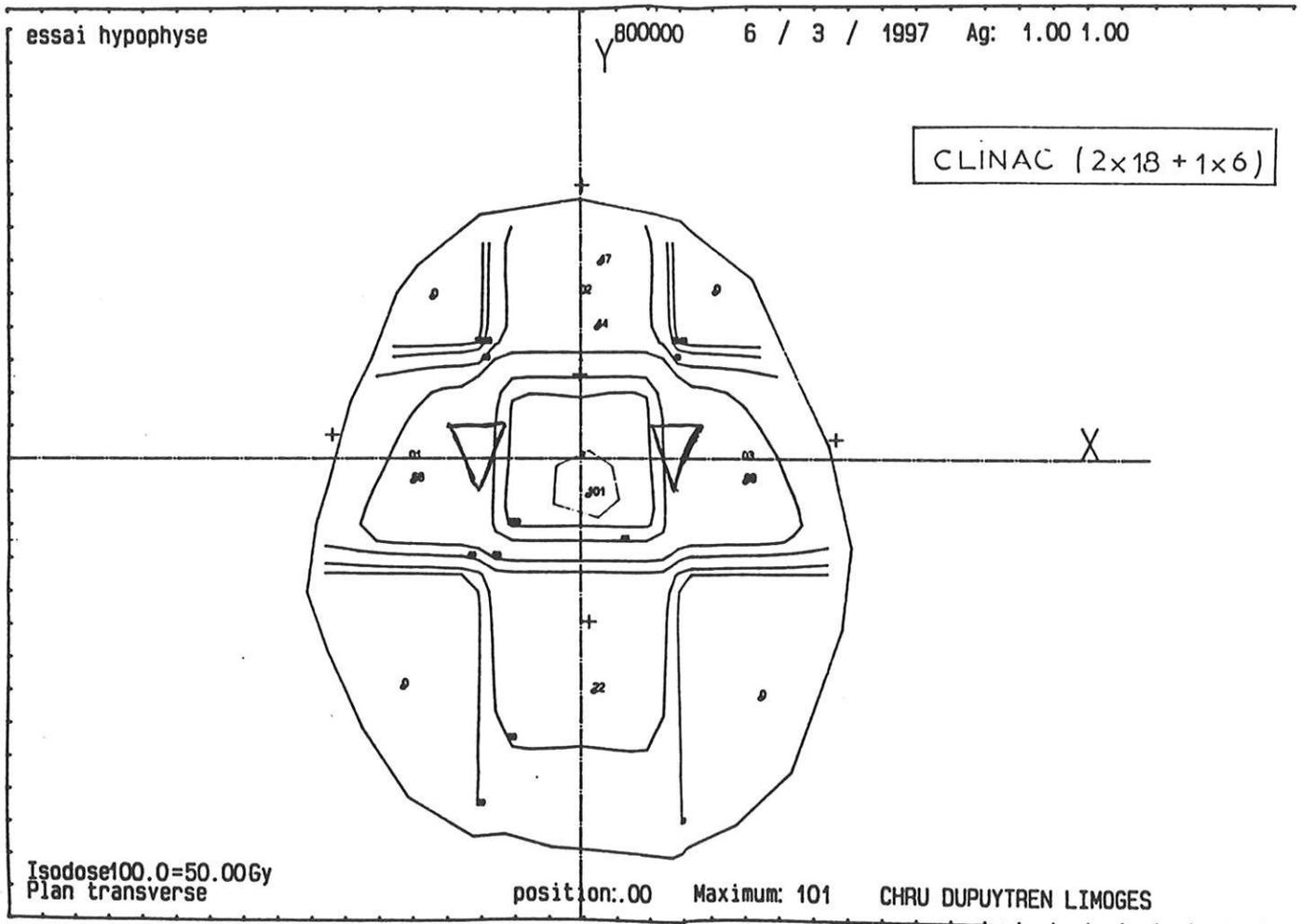


Figure 14 : Technique à 3 faisceaux (1 antérieur de 6 M.V et 2 latéraux de 18 M.V).



III-3-1-4 Efficacité

- La radiothérapie hypophysaire permet d'obtenir un bon contrôle tumoral avec diminution significative du nombre de récives adénomateuse.
- Le contrôle de l'hypersécrétion hormonale est également satisfaisant, mais parfois obtenu avec l'association d'un traitement médical.

L'ensemble des données de la littérature seront détaillées ultérieurement en comparaison avec les résultats de notre étude dans le chapitre " Discussion ".

III-3-1-5 Effets secondaires et complications

a) Effets secondaires précoces

- Nausées, vomissements et céphalées sont peu fréquents.
- Au niveau de la zone de pénétration des rayons, on peut observer une chute réversible des cheveux ou des troubles cutanés.
- Quelques cas d'otites séreuses sont décrites.
- Les lésions de leucoencéphalopathie post-radiques sont exceptionnelles et ont évolué sur un mode aigu ou subaigu (68, 51).

b) Effets secondaires tardifs

- Hypopituitarisme plus ou moins complet, par atteinte hypophysaire et hypothalamique, nécessitant la mise en route d'un traitement substitutif.
- Complications ophtalmologiques
- Radionécrose au niveau notamment des lobes temporaux.
- Accidents vasculaires

- Tumeurs cérébrales radioinduites : gliomes, sarcomes, méningiomes.

Pour chacune de ces complications, une revue de la littérature sera exposée ultérieurement dans le chapitre " Discussion ".

III-3-1-6 *Indications classiques*

- Tumeurs inopérables pour des raisons techniques ou d'ordre général.
- Adénomes non sécrétants quelle que soit l'étendue de l'exérèse pour certains, seulement en présence d'un résidu tumoral avec fort risque de récurrence pour d'autres (52).
- Adénomes sécrétants, s'il existe une sécrétion résiduelle après chirurgie ou si l'exérèse est considérée comme incomplète.
- Adénomes récidivants, même si la deuxième intervention a permis une exérèse complète.

III-3-2 Autres techniques

III-3-2-1 Variantes et développements de la technique conventionnelle

- La cyclothérapie complète à 360° ou arcthérapie bilatérale de 100 à 120° : c'est une façon de varier les faisceaux en tournant.
- La radiothérapie conformationnelle en voie de développement permet d'adapter le volume irradié au volume tumoral en atténuant l'irradiation périphérique. Elle nécessite pour être mise en oeuvre quatre éléments :
 - un accélérateur de particules
 - une acquisition d'images anatomiques en trois dimensions

- un système informatique d'étude de la distribution de dose et des histogrammes dose-volume.

- un collimateur multilames couplé avec des ordinateurs d'acquisition d'image. Chaque lame du collimateur est pilotée par un moteur indépendant asservi à un ordinateur; sa position est déterminée par le radiothérapeute et le physicien en fonction de la forme du volume tumoral.

III-3-2-2 Techniques abandonnées

- Destruction hypophysaire par implants d'isotopes radioactifs : Yttrium 90, or 198, iridium 192. Cette technique impose une voie d'abord transsphénoïdale, la rendant tout aussi invasive qu'un geste de neurochirurgie. Elle était initialement proposée pour réaliser des hypophysectomies comme traitement complémentaire du cancer du sein.

Certaines études ont constaté des résultats satisfaisants pour l'acromégalie et la maladie de Cushing (44, 60).

- La télécobaltothérapie a été progressivement abandonnée avec l'arrivée des accélérateurs linéaires permettant une dose plus importante au niveau du volume cible et moins importante au niveau des tissus sains traversés.

III-3-2-3 Radiothérapie stéréotaxique ou radiochirurgie

Il s'agit d'une irradiation par multiples minifaisceaux convergents, délivrant la dose totale en une dose unique. Ce traitement nécessite la pose d'un casque de stéréotaxie pour donner des références spatiales précises de la lésion intracrânienne.

Différents appareils peuvent être utilisés :

- Gamma-unit ou gamma knife : multi-sources convergentes de cobalt 60. Un seul appareil est disponible en France (Marseille).

- Accélérateurs linéaires : l'indication de référence de cette technique sophistiquée est le traitement des malformations artério-veineuses intracérébrales.

Données radiobiologiques : l'administration de 20 GY en une dose unique est l'équivalent en radiothérapie conventionnelle fractionnée à l'administration de 50 GY sur les tissus prolifératifs et de 100 GY sur les tissus sains. La dose reçue en dehors du volume cible diminue rapidement, mais un volume de tissu sain juxtalésionnel reçoit cependant une irradiation significative.

- Résultats du Centre Hospitalier Lyon-Sud :

* en 1993 : 3/12 adénomes hypophysaires ont présenté une diminution de volume tumoral, 3/12 ont eu une amélioration endocrinienne sans amélioration clinique, 1/12 a présenté une récurrence, 3/12 ont présenté des complications visuelles non réversibles (63).

* en 1995 : 9/36 ont présenté une régression du volume tumoral, 5/6 acromégales ont été stabilisés ou améliorés, 4/4 maladies de Cushing ont été améliorées, 4 malades ont présenté un panhypopituitarisme, 3 un déficit partiel, et il y a eu 12 complications visuelles (74).

A la suite de cette étude, cette équipe a abandonné l'utilisation de la radiochirurgie pour les adénomes hypophysaires.

- Résultats du CHR de Lille sur 35 patients :

25% ont présenté une guérison clinique et biologique, 41% une réduction de la sécrétion hormonale (> 50%), 30% une régression du volume tumoral, 23% ont développé un déficit antéhypophysaire et il y a eu 2 cas de complications ophtalmologiques. Le recul moyen était de 30 mois (19).

Les indications retenues par le CHR de Lille sont :

- les petits volumes lésionnels < 20-25 mm de grand axe.
- une limite par rapport au tissu sain périlésionnel bien définie.
- distance du chiasma et des nerfs optiques > 5-7 mm

III-3-2-4 Particules lourdes chargées (protonthérapie)

L'intérêt thérapeutique est dans la distribution de dose : la densité des ionisations est faible en début de trajectoire et s'élève brutalement en entraînant un pic étroit de dépôt d'énergie en fin de parcours. La production de ces particules requiert des accélérateurs de grande puissance, utilisés essentiellement pour la recherche sur la physique des particules. Il existe une dizaine d'installations de ce type dans le monde et un seul centre en France pratique la protonthérapie (Orsay).

On distingue :

- les particules lourdes chargées à faible transfert d'énergie linéaire (proton, hélium)
- les particules lourdes chargées à haut transfert d'énergie linéaire (ions lourds, mesons pi).

Du fait de leur sélectivité, les protons constituent une arme de choix pour le traitement des tumeurs situées à proximité des structures saines très radiosensibles. L'immobilisation du patient, le repérage de la tumeur et la dosimétrie font appel à des techniques aussi sophistiquées que pour des multifaisceaux.

Actuellement, les indications reconnues sont les tumeurs de l'oeil (notamment les mélanomes de l'oeil), les sarcomes du système nerveux central (chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne et du canal rachidien) pour lesquelles on veut justement éviter d'irradier l'hypophyse ou la moelle épinière.

Dans l'avenir, des programmes de recherche devraient explorer les tumeurs d'évolution lente essentiellement locorégionale et non curables chirurgicalement, notamment les tumeurs O.R.L., les tumeurs intra-craniennes et le domaine pédiatrique (37, 38, 56).

3. METHODOLOGIE

I - Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective sur 38 patients suivis au CHRU de Limoges pour un adénome hypophysaire ayant reçu un traitement par radiothérapie entre Mars 1977 et Août 1996. Le traitement par irradiation est effectué dans le service de Radiothérapie du CHRU de Limoges dans 35 cas.

Dans deux cas, la radiothérapie est effectuée à l'Institut du Radium de la Fondation Curie et les modalités de traitement nous ont été transmises par le Docteur Fenton et le Professeur Luton. Dans un cas, la radiothérapie est effectuée au Centre Hospitalier d'Angoulême. Le docteur Carencio nous a transmis le détail du protocole de Radiothérapie reçu par le patient.

Le recueil des données est réalisé dans les dossiers du service de Radiothérapie, du service de Médecine Interne A et du service de Médecine Interne B-Endocrinologie et noté sur une fiche (annexe 1). Pour 5 patients, le suivi à long terme est effectué dans la commune de Guéret, par le docteur Viera. Le recrutement se fait sur les fichiers informatisés du service de Radiothérapie par le classement "Radiothérapie Hypophysaire". Les deux patients ayant reçu une radiothérapie à l'institut Curie sont ajoutés à la liste.

II - Fiche de recueil des observations

II-1 CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Les patients inclus dans l'étude présentent un adénome hypophysaire, dont le diagnostic est confirmé par dosages hormonaux et résultats anatomopathologiques et dont le traitement comporte une radiothérapie hypophysaire de type conventionnel.

Les patients porteurs d'une autre pathologie hypophysaire sont donc exclus : en effet, durant cette même période, 7 patients ont reçu une radiothérapie hypophysaire pour d'autres pathologies : 1 méningiome intrasellaire, 2 craniopharyngiomes, 1 adénocarcinome hypophysaire, 2 métastases hypophysaires, 1 astrocytome de grade II intra-sellaire. Les patients traités par une irradiation de type stéréotaxique (radiochirurgie) sont exclus.

II-2 FACTEURS DE RISQUES CARDIO-VASCULAIRES

Les différents facteurs de risque vasculaire sont relevés, le but étant, lors de l'analyse, de définir une population à haut risque de complications.

II-3 TAILLE DE L'ADENOME

Les adénomes hypophysaires sont classés pour des raisons de simplification du recueil de données en trois stades, définis d'après la classification de Hardy et de Derome. Les caractéristiques sont recueillies à partir des données de la tomodensitométrie ou de l'IRM et des données du compte rendu opératoire.

- Stade I : adénome enclos (selle turcique normale ou agrandie) sans expansion suprasellaire.

- Stade II : présence d'une expansion suprasellaire sans atteinte visuelle.

- Stade III : adénome invasif avec effraction ou destruction du plancher sellaire et/ou expansion suprasellaire avec altération visuelle.

II-4 TRAITEMENT CHIRURGICAL

La réalisation d'une ou plusieurs interventions chirurgicales avant le traitement par radiothérapie est précisée, ainsi que le type de chirurgie et la voie d'abord utilisée. L'exérèse complète ou incomplète est déterminée par la lecture du compte rendu opératoire.

II-5 RADIOTHERAPIE

L'indication du traitement est précisée en fonction de la raison principale évoquée dans les courriers par l'endocrinologue ou le neurochirurgien. Les modalités de la radiothérapie hypophysaire sont colligées dans les dossiers techniques du service de Radiothérapie.

II-6 CRITERES D'EFFICACITE

Dans notre étude, les critères de guérison sont donc d'une part, le contrôle tumoral, confirmé par imagerie et par bilan ophtalmologique et d'autre part, le contrôle de l'hypersécrétion hormonale affirmée par la normalisation des taux hormonaux, confirmée à distance de l'arrêt des thérapeutiques médicales antisécrétoires. La distinction entre régression et stabilisation du volume tumoral n'est pas réalisable lors de cette étude rétrospective, car certains patients, initialement surveillés par scanner, l'ont été

ensuite par IRM et les contrôles successifs souvent ne se sont pas faits exactement aux mêmes plans de coupe.

II-7 EVENEMENTS INDESIRABLES

Nous avons répertorié les événements indésirables, apparus après la radiothérapie et pouvant potentiellement être en rapport avec le traitement effectué.

- Les lésions survenues dans le champs d'irradiation : nécrose cérébrale, accident ophtalmique, accident auditif, tumeur secondaire, lésions vasculaires. Les lésions survenues en dehors des champs d'irradiation ont été exclues.

- Les troubles cognitifs n'ont put être objectivement évalués en l'absence de test psychométrique; cependant, nous avons répertorié les patients se plaignant de troubles cognitifs apparus après la radiothérapie.

- Le nombre de patients décédés est répertorié, et la cause du décès est précisée.

- La survenue de déficit antéhypophysaire n'existant pas avant la réalisation de l'irradiation est détaillée. Le déficit somatotrope n'est pas précisé, car son dépistage est récent et non systématique.

Pour l'ensemble de ces complications, nous nous sommes appliqués à calculer le délai d'apparition.

III - Méthodes de radiothérapie au CHRU de Limoges

Le traitement radiothérapique des tumeurs hypophysaires fait appel jusqu'en 1996 aux photons de haute énergie :

- télécobalt "TH-780" délivrant un rayonnement de 1,22 MEV disponible de 1975 à 1996.

- photons de 6 MEV de l'accélérateur linéaire NEPTUNE utilisé de 1975 à 1994.

- photons de 25 MEV de l'accélérateur linéaire SAGITTAIRE utilisé de 1982 à 1996.

- photons de 6 et/ou 18 MEV de l'accélérateur CLINAC 2100C VARIAN depuis 1994.

Les photons de 6 MEV ont une très faible pénombre et sous-dosent les premiers millimètres de cuir chevelu.

Le repérage du volume cible bénéficie du traitement direct des bandes magnétiques du scanner depuis 1985. Auparavant le repérage était radiologique et guidé par les constatations opératoires.

La technique isocentrique à champs fixes a toujours été utilisée :

- 2 champs latéraux opposés
- 3 champs dont 2 latéraux et un antérieur
- 4 champs parfois

La dose est prescrite à mi-épaisseur, lorsqu'il y a deux faisceaux ou au point de concours des différents faisceaux, lorsqu'il y a plusieurs faisceaux selon les règles de l'International Commission of Radiations Units (ICRU).

La dose prescrite est rarement inférieure à 50 GY avec des doses par séance de 1,8 à 2 GY, à raison de 5 séances par semaine.

La mise en place fait appel à des appareils de contention classique (serre-tête), le patient étant en décubitus dorsal de façon à verticaliser la base du crâne. La fiabilité de l'immobilisation est accrue par l'utilisation de masques thermoformés personnalisés pour chaque patient.

IV - Méthodes d'évaluation du statut hormonal

IV-1 SCHEMA COMMUN

L'ensemble du suivi hormonal, réalisé pour chaque patient, présente des variations au cours du temps (évolution des méthodes d'évaluation depuis 1977) et des différences liées aux habitudes des différentes équipes médicales.

- Evaluation de l'hypersécrétion hormonale :

- * pour l'acromégalie : cycle de GH, IGF1.
- * pour les adénomes à prolactine : prolactine à jeun le matin et/ou prolactine poolée.
- * pour les adénomes à ACTH : cycle de cortisol, cortisol libre urinaire, dosage de l'ACTH

- Recherche d'atteinte des lignées hypophysaires :

- * Axe corticotrope : cycle de cortisol, test au synacthène, cortisol libre urinaire.
- * Axe thyroïdienne : FT4, TSH.
- * Axe gonadotrope : FSH, LH, estradiol, testostérone.

IV-2 AUTRES EXPLORATIONS

Pour l'acromégalie : GH après charge glucosée et/ou test au TRH.

Pour les adénomes à prolactine : prolactine sous TRH-Primperan

Pour les maladies de Cushing : test au CRH sur ACTH, cortisol.

IV-3 METHODES DE DOSAGE

Les techniques de dosages utilisées pour cette étude sont toutes des méthodes radioimmunologiques mettant en jeu la réaction antigène-anticorps, ainsi qu'un traceur radioactif. La plupart sont des méthodes immunométriques à 2 sites (GH, IGF1, prolactine, ACTH, TSH, LH-FSH) ou méthodes "sandwich", utilisant des anticorps monoclonaux. Quelques-unes sont des méthodes en défaut d'anticorps encore appelées méthodes par compétition (Cortisol, T4 libre).

V - Analyse Statistique

L'ensemble des données recueillies par l'intermédiaire des fiches standardisées est saisi sur le logiciel Excel 5 (Microsoft) et analysé grâce au logiciel Statview 4.5 (Abacus Concept Inc, USA).

Les statistiques descriptives sont effectuées par simple dénombrement des patients inclus dans l'étude. Les comparaisons de fréquence font appel aux tests du chi-2 de Pearson, chi-2 de Yates et test exact de Fisher selon les effectifs théoriques; les comparaisons de moyennes sont réalisées grâce au test T de Student, aux tests U de Mann-Whitney ou H de Kruskal-Wallis, selon les effectifs et le nombre de groupes à comparer; les corrélations sont effectuées

par calcul du coefficient de corrélation ou par le test des rangs de Spearman.
Les intervalles de confiance sont estimés au risque 5%.

4. RESULTATS

I - Données démographiques

L'étude porte sur 38 patients, 24 hommes et 14 femmes (sex ratio = 1,71), d'un âge moyen au moment de la radiothérapie de 44 ans (de 21 à 72 ans).

II - Analyse descriptive

II-1 RECHERCHE DE FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Des facteurs de risques cardio-vasculaires (diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, surpoids, antécédents connus de maladie cardiovasculaires, âge > 50 ans) sont constatés dans 29 cas (76%). On note dans 17 cas, la présence de plusieurs facteurs de risques et dans 12 cas, la présence d'un seul facteur de risque.

II-2 DONNEES SUR L'ADENOME

L'adénome est intrasellaire dans 7 cas (18%), avec une expansion suprasellaire sans altération visuelle dans 2 cas (5%), et invasif dans 29 cas (76%).

On distingue sur le plan hormonal et histologique :

15 adénomes non fonctionnels (39%)

12 adénomes à GH (31%)

5 adénomes à prolactine (13%)

2 adénomes mixtes à GH et prolactine (5%)

2 adénomes à ACTH (5%)

1 adénome à TSH (2%)

1 adénome à sous-unité α (2%)

Parmi les 29 cas d'adénomes invasifs, on trouve 23 cas d'atteinte visuelle lors du bilan initial (60 %) : il s'agit d'hémianopsie ou de quadranopsie bitemporale parfois prédominante d'un côté et quelquefois associé à une baisse d'acuité visuelle par atrophie optique. En ce qui concerne le retentissement sur la fonction antéhypophysaire, on observe dans 1 cas, un déficit initial complet, dans 2 cas, la présence de 2 déficits, dans 5 cas la présence d'un seul déficit et dans 20 cas, l'absence de tout déficit. Pour 10 patients, nous n'avons pas dévaluation antéhypophysaire initiale, car leur prise en charge opératoire a été réalisée dans un autre centre.

II-3 TRAITEMENT CHIRURGICAL

Un traitement chirurgical a précédé la radiothérapie dans 37 cas (97%). Il y a, dans 29 cas, une seule intervention chirurgicale (78%), dans 6 cas, la réalisation de 2 interventions (16%) et dans 2 cas, la réalisation de 3 interventions (5%).

La voie transsphénoïdale est utilisée dans 32 cas (86%) et la voie sous-frontale dans 5 cas (13%). Le chirurgien estime son exérèse comme complète dans 9 cas (25%) et comme incomplète, avec persistance d'un résidu tumoral, dans 28 cas (75%).

L'ensemble des données sur la population, sur l'adénome et sur le traitement chirurgical sont repris dans le tableau III.

Tableau III : Description de la population, de l'adénome et du traitement chirurgical.

No	Adénome		Patients		Facteur de risque Vasculaire	Chirurgie Avant Radiothérapie	
	Type	Taille	Age	Sexe	Nombre	Nombre	Exérèse
1	NF	3	35	M	0	1	Complète
2	NF	3	48	F	0	2	Incomplète
3	NF	3	45	F	2	1	Incomplète
4	NF	3	60	F	1	1	Incomplète
5	NF	3	25	M	1	1	Incomplète
6	NF	3	46	M	1	1	Incomplète
7	NF	3	21	M	1	1	Incomplète
8	NF	3	58	M	2	1	Incomplète
9	NF	3	53	M	2	2	Incomplète
10	NF	3	48	F	1	2	Incomplète
11	NF	3	29	M	0	1	Incomplète
12	NF	3	50	M	5	1	Incomplète
13	NF	3	72	M	3	3	Complète
14	NF	3	60	F	2	1	Incomplète
15	NF	3	40	M	1	2	Complète
16	GH	2	48	M	0	1	Complète
17	GH	1	50	F	2	1	Complète
18	GH	3	55	F	1	2	Incomplète
19	GH	1	25	M	2	1	Complète
20	GH	3	36	M	3	1	Incomplète
21	GH	1	61	M	5	1	Incomplète
22	GH	3	41	M	2	1	Incomplète
23	GH	1	36	M	2	2	Incomplète
24	GH	1	60	M	1	1	Complète
25	GH	3	30	F	0	1	Incomplète
26	GH	3	31	M	0	1	Incomplète
27	GH	3	59	M	2	1	Incomplète
28	Prolactine	3	22	M	1	1	Incomplète
29	Prolactine	3	53	M	5	1	Incomplète
30	Prolactine	3	48	M	1	1	Incomplète
31	Prolactine	3	35	M	1	1	Incomplète
32	Prolactine	3	59	F	2	1	Incomplète
33	Mixte	3	40	F	0	1	Complète
34	Mixte	3	40	F	0	1	Incomplète
35	ACTH	1	39	M	2	1	Incomplète
36	ACTH	1	52	F	3	0
37	TSH	2	43	M	0	1	Complète
38	Ss unité α	3	47	M	1	3	Incomplète

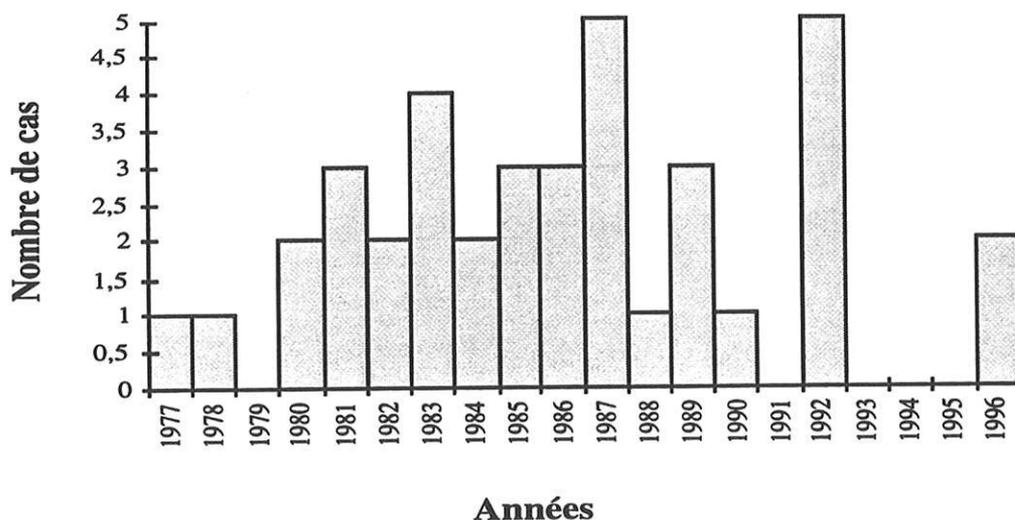
- type d'adénome : non-fonctionnel = NF, acromégalie = GH, prolactinome = prolactine, adénome mixte (GH/prolactine) = mixte, maladie de Cushing = ACTH, adénome à TSH = TSH, adénome à sous-unité α = sous-unité α .

- Taille de l'adénome : 1 = intrasellaire, 2 = expansion suprasellaire sans altération visuelle et 3 = invasifs.

II-4 RADIOTHERAPIE

La radiothérapie est effectuée dans un délai moyen de 6 mois après la dernière intervention chirurgicale (de 1 à 53 mois). Dans un cas, la radiothérapie est indiquée de première intention devant un adénome à ACTH non visible à l'imagerie. Le nombre de patients inclus par année est précisé dans la figure 15. A l'exception de l'année 1992, l'indication d'une radiothérapie hypophysaire semble plus rare depuis 1990, peut-être en raison de l'introduction sur le marché des analogues retard de la somatostatine; mais il existe un biais de recrutement car la population globale d'adénomes par année n'est pas connue.

Figure 15 : Nombre de patients inclus par année

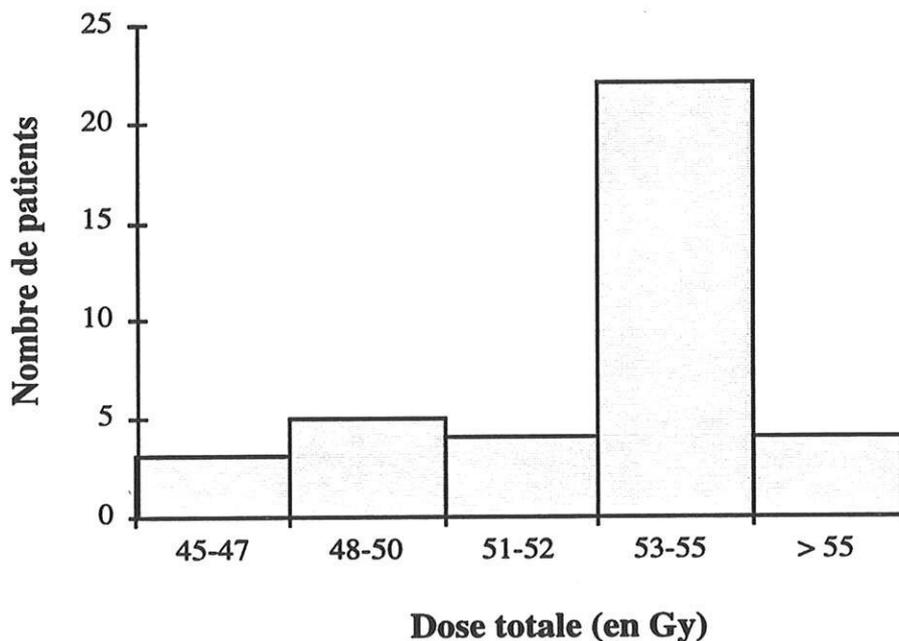


L'indication d'une irradiation hypophysaire est posée en raison de l'existence d'un résidu tumoral dans 23 cas (60%), et/ou pour la persistance d'une hypersécrétion hormonale dans 9 cas (23%), pour une récidive tumorale

dans 3 cas (7%) et 2 fois pour le risque de récurrence devant le type histologique de l'adénome (1 adénome non-fonctionnel et 1 adénome à TSH).

La dose totale administrée est en moyenne de 53 grays (45-57 grays) avec une dose moyenne par séance de 1,9 grays (1,1-2,4 grays). Le fractionnement est de 27 séances en moyenne (20-40) sur 42 jours en moyenne (33-76). La dose totale reçue par les patients est résumée dans la figure 16.

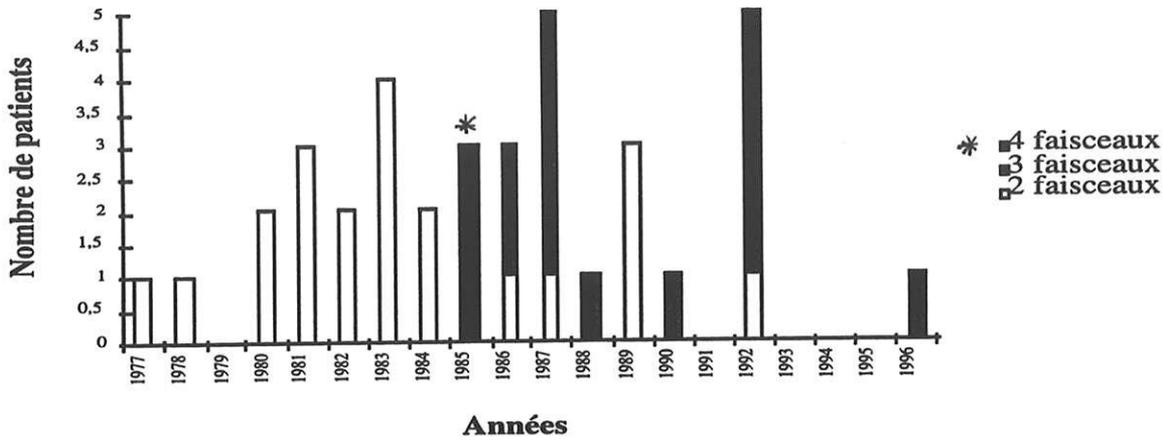
Figure 16 : Distribution du nombre de patients selon la dose totale reçue



Les champs d'irradiation sont de 4 x 4 cm dans 3 cas, de 5 x 5 cm dans 28 cas, de 6 x 6 cm dans 5 cas et de 8 x 8 cm dans 1 cas.

Le nombre de faisceaux utilisés est de 2 latéraux opposés dans 21 cas (56%), de 3 dans 13 cas (35%) et de 4 dans 3 cas (8%). Le nombre de faisceaux utilisé selon les années est résumé dans la figure 17.

Figure 17 : Evolution du nombre de faisceaux au cours des années.



Les appareils utilisés sont le cobalt dans 2 cas (5%) de 1975 à 1983 le NEPTUNE avec photons 6 MEV dans 22 cas (57%) de 1978 à 1992, le SAGITTAIRE avec photons 25 MEV dans 12 cas (31%) de 1982 à 1992, et le CLINAC avec photons 18 MEV dans 2 cas (5%) en 1996.

Les modalités de la radiothérapie sont résumés dans le tableau IV.

II-5 REcul

Le recul moyen (date des dernières nouvelles - date du début de la radiothérapie) est de 100 mois (de 4 à 235 mois) soit de 8 ans. L'étude est arrêtée le 6 juin 1997 (tableau IV). Six patients n'ont pas été revus durant les trois dernières années, mais pour ces cas, il existe un recul satisfaisant de 4 ans en moyenne.

II-6 EFFICACITE ANTITUMORALE DE LA RADIOTHERAPIE

La surveillance par scanner ou IRM retrouve une stabilisation des lésions hypophysaires dans 34 cas (89%) et révèle des signes de récurrence dans 4 cas

(10%). Le contrôle tumoral par type d'adénome est de 83% pour les acromégales, de 100% pour les adénomes à prolactine, de 93% pour les adénomes non fonctionnels; un contrôle est également obtenu pour les deux cas d'adénome mixte, les deux cas d'adénome à ACTH et l'adénome à TSH; par contre, l'adénome à sous-unité α a présenté une récurrence à 6 mois (tableau IV).

Les 4 cas de récurrence après traitement par radiothérapie sont survenus dans un délai moyen de 25 mois (de 6 à 47 mois).

- **Cas n°1** : adénome non fonctionnel, invasif, ayant bénéficié d'une exérèse complète par craniotomie. Irradiation de 50 GY, 53 mois plus tard, pour récurrence tumorale. Altération du champ visuel apparue 47 mois après la radiothérapie, légère augmentation du volume tumoral sur l'IRM. Amélioration des signes visuels sous traitement par bromocriptine. Lors du dernier contrôle radiologique, diminution du volume tumoral. Recul de 74 mois.

- **Cas n°24** : adénome à GH, intrasellaire, ayant reçu une irradiation de 55 GY, 28 mois après une exérèse complète, survenue 43 mois après l'irradiation d'une récurrence adénomateuse diagnostiquée par imagerie et hypersécrétion hormonale. Une deuxième intervention est alors envisagée : stabilisation sécrétoire obtenue avec l'association d'un traitement par bromocriptine. Patient décédé 137 mois plus tard d'un adénocarcinome prostatique métastatique.

- **Cas n°27** : adénome à GH, invasif, ayant reçu une irradiation de 55 GY, à la suite d'une exérèse incomplète par craniotomie. Récurrence tumorale avec expansion suprasellaire et dilatation ventriculaire 7 mois après l'irradiation, traitée par dérivation ventriculopéritonéale. Patiente perdue de vue depuis cette dernière chirurgie.

- Cas n° 38 : volumineux adénome à sous-unité alpha, invasif, opéré à 3 reprises par voie transsphénoïdale avec exérèse incomplète, ayant reçu une irradiation de 48 GY, après la dernière intervention. Augmentation du volume tumoral sur le contrôle IRM 6 mois après l'irradiation. Actuellement, stabilisation du volume tumoral sous traitement par bromocriptine, recul de 54 mois.

La surveillance ophtalmologique :

Sur 38 patients, 29 ont une évolution favorable du champ visuel et 9 ont une évolution défavorable. Un résultat défavorable peut traduire différentes situations : une atteinte des voies optiques radioinduite, une pathologie oculaire intercurrente, une récurrence tumorale ou la concomitance de plusieurs phénomènes. Sur les 9 altérations visuelles, 2 ont révélé la présence d'une récurrence. Les 2 autres cas de récurrence n'ont pas été diagnostiqués par des signes ophtalmologiques.

II-7 EVOLUTION HORMONALE

Sur 23 adénomes sécrétants, seuls 20 ont bénéficié d'une surveillance par dosages hormonaux : 12 acromégales, 5 adénomes à prolactine, 2 adénomes mixtes, un adénome à sous-unité α .

L'hypersécrétion hormonale est normalisée dans 70% (14/20) des cas avec un délai de normalisation moyen de 55 mois (de 10 à 134 mois) et l'hypersécrétion persiste dans 6 cas (30%). Notons que cette normalisation est obtenue dans 71% des cas (10/14) grâce à l'association d'un traitement médical (Tableau V).

Tableau IV : modalité de la radiothérapie et évaluation de l'efficacité.

No	Adénome		Radiothérapie			Recul (mois)	Efficacité		
	Type	Délais après Chirurgie *	Dose Totale (GY)	Dose/séance (GY)	Nbre de faisceaux		Récidive + délai *	Sécrétions	Traitement Médical
1	NF	53	50	2	2	89	47	-	Oui
2	NF	1	51	2	2	165	Non	-	Non
3	NF	5	55	2	2	128	Non	-	Non
4	NF	2	55	2	2	134	Non	-	Non
5	NF	4	55	2	3	126	Non	-	Non
6	NF	2	55	2	2	157	Non	-	Non
7	NF	1	55	2	2	145	Non	-	Non
8	NF	1	55	2	2	44	Non	-	Non
9	NF	1	54	2	3	91	Non	-	Non
10	NF	1	51	2	3	54	Non	-	Non
11	NF	12	57	2	3	27	Non	-	Non
12	NF	4	55	1,8	3	190	Non	-	Non
13	NF	2	56	2	3	38	Non	-	Non
14	NF	1	55	2	2	145	Non	-	Non
15	NF	11	45	1,8	inconnu	4	Non	-	Non
16	GH	21	50	2	2	78	Non	Normalisée	Oui/arrêté
17	GH	16	55	2	2	189	Non	Normalisée	Oui/arrêté
18	GH	3	50	2	2	100	Non	Normalisée	Oui
19	GH	9	55	2	2	129	Non	Normalisée	Oui
20	GH	1	55	1,8	3	91	Non	Normalisée	Oui
21	GH	8	51	2	3	66	Non	Normalisée	Oui
22	GH	3	50	2	3	50	Non	Normalisée	Non
23	GH	5	55	2	4	130	Non	Augmentée	Oui
24	GH	28	55	2	2	137	43	Augmentée	Oui
25	GH	1	56	2	4	61	Non	Normalisée	Oui
26	GH	10	52	1,8	3	9	Non	Augmentée	Oui
27	GH	1	55	2	2	7	7	Augmentée	Oui
28	Prolactine	2	55	2	2	185	Non	Normalisée	Oui
29	Prolactine	6	55	1,8	3	63	Non	-	Inconnu
30	Prolactine	3	55	2	2	147	Non	Normalisée	Oui/arrêté
31	Prolactine	1	55	2	3	38	Non	Normalisée	Oui
32	Prolactine	1	55	2	2	39	Non	Augmentée	Oui
33	Mixte	7	55	2	2	96	Non	Normalisée	Oui
34	Mixte	3	45	1,1	2	236	Non	Normalisée	Non
35	ACTH	4	45	2	2	164	Non	Normalisée	Non
36	ACTH	-	56	2	2	99	Non	Augmentée	Non
37	TSH	3	54	2	4	96	Non	-	Non
38	Sous U alpha	3	48	2,4	3	54	6	-	Oui

* en mois

En incluant les adénomes non-fonctionnels, 18 patients ont bénéficié d'un traitement médical instauré dans 9 cas au moment de la radiothérapie, dans 5 cas en post-chirurgical avant la radiothérapie et dans 4 cas 2 à 6 ans après la radiothérapie devant une hypersecrétion et/ou la suspicion de récurrence. L'arrêt du traitement est observé dans 3 cas dans un délai moyen de 155 mois et dans 15 cas, le traitement est poursuivi (Tableau IV) . Pour ces 15 cas, il n'est pas noté de tentative d'arrêt du traitement.

Tableau V : Efficacité antisécrétoire par type d'adénome.

Type d'Adénome	Nombre de cas Normalisés après Chirurgie + Radiothérapie		
	avec traitement médical	sans traitement médical	au total
GH (12)	5	3	8
Prolactine (5)	2	1	3
Mixte (2)	2	0	2
Sous-Unité α (1)	1	0	1

II-8 ANALYSE DES FACTEURS PREDICTIFS D'EFFICACITE DE LA RADIOTHERAPIE

Aucune corrélation significative n'est retrouvée entre le contrôle tumoral ou l'efficacité anti-sécrétoire et le type ou la taille de l'adénome, l'étendue de l'exérèse, la dose totale ou le nombre de champs d'irradiation.

II-9 COMPLICATIONS

II-9-1 Hypopituitarisme

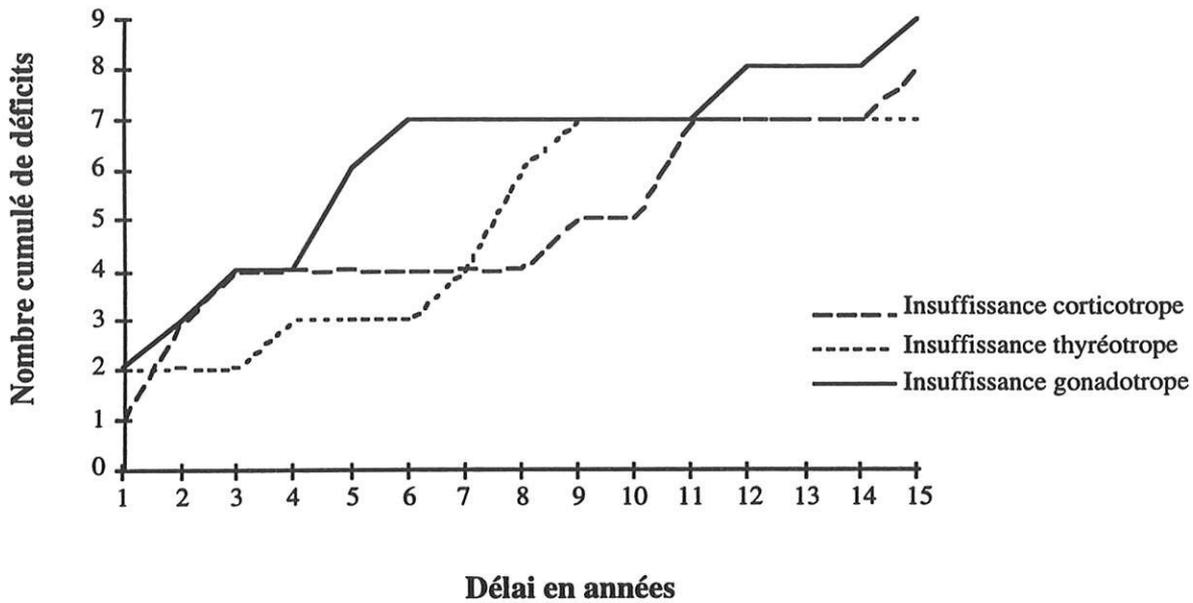
Déficits antéhypophysaires acquis avant la radiothérapie dans 23 cas (60%) : Avant la radiothérapie, 5 patients ont 1 déficit, 7 patients ont 2 déficits, 11 patients ont un panhypopituitarisme et 15 patients ont une fonction hypophysaire normale. Le nombre de déficits antéhypophysaires augmente progressivement après la radiothérapie (figure 18). Au total, 32 patients (84%) ont une fonction hypophysaire altérée : 7 patients ont 1 déficit, 8 ont 2 déficits et 17 ont un panhypopituitarisme. Seuls 6 patients conservent une fonction hypophysaire normale. Quinze patients (39%) ont développé au moins un déficit antéhypophysaire imputable à la seule radiothérapie dans un délai moyen de 51 mois : on note l'apparition de 7 déficits corticotropes (délai moyen de 80 mois), 7 déficits thyroïdiques (délai moyen de 64 mois) et 7 déficits gonadotropes (délai moyen de 66 mois) n'existant pas avant la radiothérapie.

L'ensemble de ces résultats est résumé dans les tableaux VI et VII.

Tableau VI : Evolution de la fonction hypophysaire après radiothérapie.

	Avant Radiothérapie			Après Radiothérapie				
	Nombre	Type de déficit		Nombre	Type de déficit			
Pas d'insuffisance antéhypophysaire	15			6				
Insuffisance antéhypophysaire		IC	IT	IG		IC	IT	IG
Un déficit	5	2	1	2	7	2	3	2
Deux déficit	7	4	5	5	8	6	4	6
Trois déficit	11	11	11	11	17	17	17	17
Total:	23	17	17	18	32	25	24	25

Figure 18 : Nombre cumulé de déficit hormonaux après Radiothérapie.



Il n'y a aucun cas de survenue de diabète insipide après radiothérapie, par contre dans 3 cas, on note une insuffisance en ADH post-chirurgicale définitive.

II-9-2 Autres complications

- Apparition de troubles mnésiques dans 1 cas 24 mois après l'irradiation, n'entraînant pas de retentissement grave sur la vie sociale.

- 7 cas d'accident ophtalmique (18%) :

Accidents précoces :

* cas n°1 : survenue brutale 5 mois après l'irradiation d'une atteinte du champs visuel (celui-ci étant normal avant l'irradiation) associée à des céphalées et vertiges. Le scanner montre une nécrose adénomateuse. Amélioration des symptômes sous corticothérapie à forte dose.

* **cas n°2** : trouble de la convergence apparu 3 mois après la radiothérapie.

* **cas n°19** : baisse d'acuité visuelle et hémianopsie bitemporale apparues 5 mois après l'irradiation en rapport avec une arachnoïdite post-radique enserrant les voies optiques améliorée après geste chirurgical.

* **cas n°24** : hémorragie parapapillaire gauche survenue en fin d'irradiation.

Accidents tardifs :

* **cas n°4** : hémianopsie bitemporale par ptose du chiasma optique compliquant une selle turcique vide 12 ans après l'irradiation.

* **cas n°10** : baisse d'acuité visuelle bilatérale par radionécrose des nerfs optiques, survenue un an après l'irradiation, partiellement améliorée par corticothérapie.

* **cas n°29** : baisse d'acuité visuelle droite par occlusion vasculaire, 22 mois après l'irradiation.

- 2 cas d'accident auditif (8%) :

* **cas n°17** : apparition d'hypoacousie gauche avec syndrome vestibulaire central, 108 mois après l'irradiation.

* **cas n°32** : apparition d'une surdité bilatérale par oedème de la trompe d'Eustache, 2 ans après l'irradiation chez un patient aux antécédents d'otite séreuse : améliorée par drainage transtympanique pendant plusieurs années.

- 2 cas d'accidents vasculaires :

* **cas n°3** : sténose carotidienne gauche intracaverneuse, survenue 12 mois après l'irradiation entraînant sur le plan clinique la perception d'un souffle intracranien continu.

* **cas n°29** : atrophie temporale gauche et décès par hématome cérébral, 5 ans après la radiothérapie.

- Découverte récente d'un cas de Glioblastome : il s'agit d'un patient traité par chirurgie et radiothérapie (dose totale : 55 GY) à l'âge de 25 ans pour un adénome non fonctionnel invasif. Onze ans plus tard , le patient subit une nouvelle intervention chirurgicale pour apparition d'une tumeur frontale. L'analyse histologique révèle un glioblastome de grade 2 ou 3. L'évolution n'est pas connue, car ce diagnostic est récent (**cas n° 5**).

- 1 cas d'arachnoïdocèle intrasellaire (**cas n°31**), 12 mois après l'irradiation, compliquée de rhinorrhée sérosanglante, traitée par dérivation lombopéritonéale.

- 2 cas de décès : le premier est survenu à la suite d'un hématome cérébral chez un patient aux multiples facteurs de risques vasculaires, 5 ans après l'irradiation (**cas n°29**). Le second est survenu à la suite d'un adénocarcinome prostatique métastasé, 11 ans après l'irradiation (**cas n°24**).

L'ensemble de ces complications est résumé dans le Tableau VII.

Tableau VII : hypopituitarisme et complications survenues après radiothérapie.

No	Adénome Type	Hypopituitarisme						Complications				Décès
		Avant Radiothérapie			Après Radiothérapie			Accident Ophtalmo	Tumeur Secondaire	Accident Auditif	Accident Vasculaire	
		I.C	I.T	I.G	I.C	I.T	I.G					
1	NF	X	X	X	X	X	X	Oui	-	-	-	-
2	NF	X	X	X	X	X	X	Oui	-	-	-	-
3	NF	-	-	X	X	X	X	-	-	-	Oui	-
4	NF		-	X	X	-	X	Oui	-	-	-	-
5	NF	X	X	X	X	X	X	-	Oui	-	-	-
6	NF	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-
7	NF	-	-	-	X	-	X	-	-	-	-	-
8	NF	X	X	-	X	X	X	-	-	-	-	-
9	NF	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-
10	NF	X	X	X	X	X	X	Oui	-	-	-	-
11	NF	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-
12	NF	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-
13	NF	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-
14	NF	X	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-
15	NF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	GH	X	-	X	X	-	X	-	-	-	-	-
17	GH	-	-	-	X	X	X	-	-	Oui	-	-
18	GH	X	X	-	X	X	-	-	-	-	-	-
19	GH	X	-	-	X	X	X	Oui	-	-	-	-
20	GH	-	-	X	X	X	X	-	-	-	-	-
21	GH	-	X	X	-	X	X	-	-	-	-	-
22	GH	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-
23	GH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	GH	-	-	-	-	-	-	Oui	-	-	-	X
25	GH	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-
26	GH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	GH	-	X	-	-	X	-	-	-	-	-	-
28	Prolactine	-	-	-	X	X	X	-	-	-	-	-
29	Prolactine	X	X	X	X	X	X	Oui	-	-	Oui	X
30	Prolactine	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-
31	Prolactine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	prolactine	-	X	X	-	X	X	-	-	Oui	-	-
33	Mixte	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-
34	Mixte	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-
35	ACTH	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-
36	ACTH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	TSH	-	-	-	X	-	X	-	-	-	-	-
38	Sous U alpha	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-

Insuffisance corticotrope = IC, insuffisance thyroïdienne = IT, insuffisance gonadotrope = IG.

II-10 ANALYSE DE FACTEURS PREDICTIFS DES COMPLICATIONS DE LA RADIOTHERAPIE

II-10-1 Hypopituitarisme

L'âge moyen au moment de la radiothérapie n'est pas significativement différent chez les patients ayant développé un hypopituitarisme (40 ans +/-10) que chez les patients sans hypopituitarisme (47 ans +/-12). La présence et le nombre de facteurs de risques vasculaires ne sont pas significativement différents chez les patients présentant un hypopituitarisme secondaire à la radiothérapie.

Il n'y a pas de corrélation entre la taille ou le type de sécrétion de l'adénome hypophysaire et la survenue d'un hypopituitarisme post-radique. Nous n'avons pas non plus constaté de corrélation entre le nombre de geste chirurgical, l'étendue de l'exérèse et la survenue d'un hypopituitarisme. Enfin, il n'y a pas de corrélation entre la dose totale, la dose par séance, le nombre de faisceaux utilisés et la survenue d'un hypopituitarisme.

II-10-2 Complications neuro-ophtalmologiques

Il n'est pas retrouvé de facteurs prédictifs dans la survenue de complications neuro-ophtalmologiques ; absence de corrélation avec l'âge, la présence de facteurs de risques vasculaires, la taille de l'adénome, la dose totale, la dose par séance et le nombre de faisceaux utilisés.

II-10-3 Complications vasculaires

Plusieurs facteurs prédictifs dans la survenue de complications vasculaires ont été mis en évidence : il s'agit de l'âge supérieur à 50 ans et de la présence de plus de deux facteurs de risque vasculaires.

Par contre, il n'est pas trouvé de corrélation avec la taille de l'adénome, la dose totale, la dose par séance et le nombre de faisceaux utilisés.

5. DISCUSSION

Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par radiothérapie dans ces adénomes hypophysaires à propos de 38 cas. Les patients ont reçu une radiothérapie conventionnelle à dose moyenne de 53 GY complémentaire d'un geste chirurgical dans tous les cas sauf un. Le recul est satisfaisant, évalué à 100 mois (soit 8 ans) en moyenne.

I - Efficacité de la radiothérapie

I-1 CONTROLE TUMORAL

Le contrôle tumoral est dans notre série de 89% avec stabilisation ou régression des lésions. Les récurrences (10%) sont survenues en moyenne à 25 mois. Ce résultat est comparable aux données de la littérature : le résultat de contrôle tumoral après radiothérapie postopératoire est compris entre 83 et 94%, selon les études présentant un suivi inférieur ou égal à 10 ans (tableau VIII).

Dans l'étude Grigsby et al. en 1988, le risque de récurrence augmente toujours progressivement, même 30 ans après la radiothérapie hypophysaire : le contrôle tumoral passe de 92% à 10 ans, à 71% à 20 ans et à 44% à 30 ans (36).

Vlahovitch et al., en 1988 (105), constate une diminution du risque de récurrence de 50% dans le groupe traité par radiothérapie post-chirurgicale (46 cas) par rapport au groupe traité par chirurgie seule (87 cas).

Le contrôle tumoral après irradiation est aussi satisfaisant dans les cas d'adénomes géants sans différence significative avec les séries de microadénomes (30).

Dans notre série, un seul patient a eu une irradiation de première intention, avec un contrôle tumoral stable 99 mois après la radiothérapie.

Plusieurs études évaluent l'efficacité de la radiothérapie comme seule thérapeutique pour des adénomes hypophysaires : le contrôle tumoral est de 50 à 100% selon les études pour un recul inférieur ou égal à 10 ans, la disparité de ces résultats s'explique en partie par des effectifs plus petits (Tableau VIII). Le contrôle tumoral par type d'adénome, dans notre série, est de 83% pour l'acromégalie (12 cas), de 100% pour les adénomes à prolactine (5 cas) et de 93% pour les adénomes non fonctionnels (15 cas). Un contrôle est obtenu pour les 2 cas d'adénomes mixtes, les 2 cas de maladie de Cushing et l'adénome à TSH, par contre l'adénome à sous-unité alpha a présenté une récurrence à 6 mois. Ces résultats sont sans doute peu reproductibles, du fait du faible effectif pour chaque type d'adénome. Dans la littérature, il n'y a pas de données qui apprécient la seule efficacité antitumorale de la radiothérapie concernant les adénomes sécrétants : l'efficacité thérapeutique étant évaluée sur l'efficacité antisécrétoire.

Tableau VIII : Adénomes hypophysaires contrôlés après chirurgie + radiothérapie ou après radiothérapie seule.

REFERENCES	RECU (années)	CHIRURGIE + RADIOTHÉRAPIE		RADIOTHÉRAPIE SEULE	
		NOMBRE DE PATIENTS	CONTROLE TUMORAL %	NOMBRE DE PATIENTS	CONTROLE TUMORAL %
Emmanuel et al. 1966	4	46	93	16	75
Chun et al. 1988	6	54	93	12	50
Vlahovitch et al. 1988	inconnu	46	92	-	-
Grigsby et al. 1988	10	121	92	70	80
	20		71		73
	30		44		73
Rush al. 1988	8	-	-	29	93
McCollough et al. 1991	10	100	92	29	100
Fischer et al. 1993	8	118	91	-	-
Brada et al. 1993	10	411	94	-	-
	20		88	-	-
Hugnes et al. 1993	12	160	83	108	77
Zierhut et al. 1995	6	138	95	-	-
Zaugg et al. 1995	10	66	90	-	-
Cornet et al. 1996	2	20	80	-	-

Les résultats du contrôle tumoral des adénomes non fonctionnels sont comparables aux données de la littérature, où il est de 82 à 100% selon les études, après réalisation d'une radiothérapie complémentaire d'un traitement chirurgical (tableau IX).

Dans l'étude de Tsang et al. en 1994, sur 160 adénomes non-fonctionnels, l'efficacité anti-tumorale de la radiothérapie, effectuée en postopératoire immédiat ou à distance de l'intervention chirurgicale, est comparable (99).

Jaffrain et al., en 1993, en comparant deux groupes d'adénomes non-fonctionnels traités par chirurgie seule (33 cas) ou par radiothérapie postopératoire (24 cas), a observé une diminution du risque de récurrence de 27 à 8% (45) .

Tableau IX : Adénomes hypophysaires non fonctionnels contrôlés après chirurgie + radiothérapie.

REFERENCES	RECU (années)	CHIRURGIE + RADIOTHÉRAPIE	
		NOMBRE DE PATIENTS	CONTROLE TUMORAL %
Erlichman et al. 1979	5	114	87
	10		82
Flickinger at al. 1989	5	112	97
	10		89
	15		87
Tran et al. 1991	7	36	83
Jaffrain et al. 1993	7	24	92
Tsang et al. 1994	8	160	87
Zierhut et al. 1995	6	70	100
Zaugg et al. 1995	10	35	97

Certaines études proposent des facteurs pronostics de bon ou mauvais contrôle tumoral.

- La présence d'un déficit visuel lors du diagnostic de l'adénome est un facteur de mauvais pronostic, avec une diminution du contrôle tumoral de 81 à 59% et de 96 à 75% respectivement (35, 108).

- Les facteurs de bon pronostic sont :

- l'exérèse complète de la tumeur (43, 99)
- des champs d'irradiation de petite taille (33, 43)
- un âge inférieur à 50 ans (99)
- le type non fonctionnel de l'adénome (12, 108)

Grigsby et al., en 1988 et Zierhut et al., en 1995 ont montré un meilleur contrôle tumoral pour une dose totale > 45 Gray (36, 109). Dans notre étude, aucune corrélation significative ne fut retrouvée entre le contrôle tumoral et le type ou la taille de l'adénome, l'étendue de l'exérèse chirurgicale, la dose totale ou la taille du champ d'irradiation. Cependant, on note un meilleur contrôle pour les adénomes non-fonctionnels (93%) que pour l'acromégalie (83%). Notre série est probablement trop petite pour mettre en évidence des corrélations statistiquement significatives.

I-2 EFFICACITE ANTISECRETOIRE

Dans notre étude, la normalisation du taux hormonal est obtenue dans 70% des cas, dans un délai moyen de 55 mois. Mais dans 71% des cas, cette normalisation est obtenue avec association d'un traitement médical adjuvant.

La distinction par type d'adénome donne :

- pour les 12 acromégales, 8 normalisations dont 5 avec traitement médical associé,
- pour les 5 prolactinomes, 3 normalisations, dont 2 avec traitement médical associé,
- les deux adénomes mixtes et l'adénome à sous-unité alpha sont normalisés avec traitement médical.

Dans l'étude de Tsang et al. en 1996, sur 145 adénomes sécrétants (52 acromégales, 64 prolactinomes, 29 maladies de Cushing), on note 60% de rémission 10 ans après la radiothérapie, mais 20% ont un traitement médicamenteux antisécrétoire (100).

Fisher et al., en 1993 (31), a trouvé 90% de contrôle sécrétoire avec 52% de normalisation et 38% de diminution des taux hormonaux; Zierhut et al., en 1995, a constaté 85% de contrôle sécrétoire avec 55% de diminution et 30% de stabilisation des taux hormonaux (109).

Clarke et al., en 1993, sur 44 patients porteurs d'adénomes sécrétants, a noté un contrôle sécrétoire global de 71% avec 86% pour les prolactinomes (19 cas), 67% pour les acromégales (10 cas), 50% pour la maladie de Cushing (9 cas) (16). Ces trois études ne précisent pas s'il y a eu un traitement médicamenteux associé.

Certaines études se limitent à un seul type d'adénome :

Pour les prolactinomes, on observe une normalisation de la prolactine dans 50% des cas et une diminution dans 28% des cas sans association à un traitement médical (98).

Concernant l'acromégalie, Eastman et al. en 1979 a trouvé un taux de GH, 10 ans après irradiation postopératoire, < 5 ng/ml dans 69 des cas et < 10 ng/ml dans 81 des cas (25).

Dans le traitement de la maladie de Cushing, Estrada et al., en 1997, a constaté 83% de rémission chez 30 patients ayant une maladie de Cushing persistante ou récidivante après intervention chirurgicale (28); Howlet et al., en 1989, a noté 57% de rémission avec arrêt du traitement médical pour 21 patients (41).

A propos du syndrome de Nelson, Howlet et al., en 1989, a montré une diminution du taux d'ACTH chez 14/15 patients après radiothérapie seule, tandis que pour Jenkins et al., en 1995, la réalisation d'une radiothérapie hypophysaire prophylactique après surrénalectomie bilatérale a permis de diminuer l'incidence du syndrome de Nelson de 50% dans le groupe non irradié (36 cas) à 25% dans le groupe irradié (20 cas) (41,46). Dans notre étude, il n'y a aucun cas d'indication de radiothérapie hypophysaire pour traitement ou prévention du syndrome de Nelson.

Zaugg at al., en 1995 fait une corrélation entre le taux hormonal initial et l'efficacité anti-sécrétoire obtenue (108) :

- pour les prolactinomes, 90% de rémission si prolactinémie < 1000 ug/l (23 cas) et 75% de rémission si prolactinémie > 1000 ug/l (10 cas)

- pour l'acromégalie, 100 % de rémission si GH < 100 ug/l (9 cas) et 80 % de rémission si GH > 100 ug/l (10 cas).

II - Tolérance de la radiothérapie

La deuxième partie de notre étude a cherché à évaluer la tolérance de la radiothérapie hypophysaire. Nous allons maintenant exposer ces complications en discutant avec les données de la littérature leur imputabilité à la radiothérapie.

II-1 HYPOPITUITARISME

Dans notre étude, 23 patients (60%) ont un déficit antéhypophysaire acquis avant la radiothérapie (1 déficit dans 5 cas, 2 déficits dans 7 cas, 3 déficits dans 11 cas), les 15 patients restants ont une fonction hypophysaire normale. Après la radiothérapie, 32 patients (84%) ont une fonction hypophysaire altérée (1 déficit dans 7 cas, 2 déficits dans 8 cas, 3 déficits dans 17 cas), les 6 patients restants ont conservé une fonction hypophysaire normale. Au total, 15 patients (39%) développent au moins un déficit antéhypophysaire imputable à la seule radiothérapie.

La majorité des études donnent un pourcentage d'insuffisance hypophysaire global, sans distinguer la part liée au syndrome tumoral initial, la part liée au traitement chirurgical et la part liée à l'irradiation.

Tsang et al. à propos de 2 études, précise la survenue d'hypopituitarisme imputable à la radiothérapie:

- en 1994, 10 ans après l'irradiation de 160 patients porteurs d'adénomes non fonctionnels, la survenue de 23% d'insuffisance thyroïdienne, 13% d'insuffisance corticotrope, 13% d'insuffisance gonadotrope imputable à la radiothérapie (99).

- en 1996, sur 145 adénomes sécrétants, 22% d'insuffisance thyroïdienne, 10% d'insuffisance corticotrope, 10% d'insuffisance gonadotrope imputable à la radiothérapie (100).

Snyder et al., en 1986, en comparant la fréquence de survenue de déficit antéhypophysaire dans des groupes traités par chirurgie seule, radiothérapie seule et chirurgie + radiothérapie, a observé une fréquence accrue dans ce dernier groupe (tableau X) (89).

Pour Constine et al., en 1993, l'atteinte est également hypothalamique avec l'élévation du taux de prolactine dans 50% des cas (17). Dans notre étude, une hyperprolactinémie est notée dans quelques cas et attribuée au syndrome tumoral par déconnexion hypothalamo-hypophysaire.

L'insuffisance somatotrope est le déficit qui se développe en premier après irradiation, mais de façon moins fréquente et moins rapide chez l'adulte que chez l'enfant. Une insuffisance somatotrope est définie chez l'adulte par un pic de GH après hypoglycémie, inférieur à 5 $\mu\text{u/l}$ (95). Chez l'adulte, les conséquences d'une insuffisance somatotrope ont été récemment envisagées. L'intérêt d'une substitution somatotrope serait une amélioration de la qualité de vie, une modification de la composition corporelle avec diminution de la composante grasseuse, une augmentation de la minéralisation osseuse et peut-être une diminution de la mortalité cardio-vasculaire (77, 78, 79, 55).

Tableau X : Incidence de l'insuffisance corticotrope, thyroïdienne, gonadotrope dans l'étude de Snyder.

	Nbre de cas	I. corticotrope %	I. thyroïdienne %	I.gonadotrope %
Chirurgie seule	10	13	13	0
Radiothérapie	13	55	15	50
Chirurgie +Radiothérapie	22	67	55	67

Littley et al., en 1989 (54), a montré que la fréquence de survenue d'hypopituitarisme est dose-dépendante (tableau XI).

Tableau XI : Corrélation dose et insuffisance antéhypophysaire.

dose reçue GY	Nbr de cas	IC %	IT %	IG %	I GH %
20	57	31	9	33	-
35-37	88	62	22	66	100
40	83	60	35	70	100
42-45	23	40	52	-	100

IC : insuffisance corticotrope, IT : insuffisance thyroïdienne, IG : insuffisance gonadotrope, I GH : insuffisance somatotrope.

II-2 AUTRES COMPLICATIONS

Parmi les 7 cas de complications visuelles présentées dans notre étude, une seule sera qualifiée de grave avec gêne fonctionnelle importante, liée à une baisse de l'acuité visuelle bilatérale majeure due à une radionécrose des nerfs optiques. Dans 1 cas, l'étiologie de récurrence a été également évoquée devant des arguments radiologiques : il s'agit du cas n°19 dont le diagnostic était celui de récurrence, mais les conclusions opératoires ont évoqué la présence d'une arachnoïdite post-radique enserrant les voies optiques. Le cas n°4 est également discutable, car il s'agit d'une ptose partielle du chiasma dans une selle turcique vide, liée aussi bien au traitement par chirurgie qu'à la radiothérapie.

Les grandes séries de la littérature (> 100 cas) indiquent une incidence des complications visuelles de 0 à 3% (27, 105, 14, 33, 57, 12, 43, 31, 109, 99, 100). Dans l'étude de Brada et al., en 1993, sur 411 patients l'apparition d'une complication visuelle est survenue dans 1,5% des cas (12). Pour certains auteurs, un accident visuel est imputable à la radiothérapie en l'absence d'une récurrence tumorale et d'une selle turcique vide (3, 40).

En considérant ces critères, les cas n° 4 et n°19 seraient probablement exclus des complications visuelles. Les accidents visuels sont moins fréquents dans la littérature que dans notre étude (18% des cas); les cas de complications visuelles décrits dans la littérature sont le plus souvent des cas de cécité par névrite optique. Par ailleurs, le risque de complication visuelle post-radique augmente en cas de pathologie adénomateuse associée à une souffrance chiasmatique préexistante (65), lorsque la dose par séance est supérieure à 2,5 GY (40) et que l'on a des facteurs de risques vasculaires associés (22).

Aristizabal et al., en 1979, a montré l'influence de la nature de l'hypersécrétion hormonale sur la survenue de lésions cérébrales post-radiques.

En colligeant rétrospectivement 14 patients d'études différentes, ayant présenté après une irradiation des lésions de nécroses cérébrales ou des lésions des voies optiques, 50% de ces patients avaient une maladie de Cushing, alors que la maladie de Cushing ne représentait que 5% de l'ensemble des irradiations réalisées (5).

Dans notre étude, on note la survenue d'un glioblastome en région frontale développé 11 ans après l'irradiation hypophysaire d'un patient pour adénome non-fonctionnel invasif (cas n°5).

Les tumeurs secondaires à la radiothérapie présentent plusieurs critères: elles se développent dans le champ d'irradiation, après un intervalle libre, sa nature histologique est différente de la première tumeur et elles n'existaient pas avant la radiothérapie. L'incidence des tumeurs radioinduites est faible et varie entre 0 et 2,5% (31, 98, 99, 12).

L'étude de Brada et al., en 1993, sur 411 patients a établi un risque de tumeurs secondaires de 1,9% avec un risque relatif calculé à 9,4 (12).

Tsang et al., en 1993, a noté sur 305 patients un risque de tumeurs secondaires de 2,5 % à 15 ans et le risque relatif calculé à 16 (101).

Jones et al., en 1991, a trouvé dans son étude 1 tumeur secondaire imputable à la radiothérapie sur 332 patients et a réalisé une revue complète de la littérature qu'il nous semble intéressant de reprendre. Il a colligé en effet, 12 cas de méningiomes post-radiques survenus en moyenne 19 ans après la radiothérapie, 29 cas de fibrosarcomes hypophysaires, survenus en moyenne 10 ans après la radiothérapie dont 22 avaient eu une dose totale > 60 GY, 14 cas d'astrocytomes, survenus en moyenne 10 ans après la radiothérapie. L'auteur a décrit également 9 cas d'astrocytomes associés à un adénome non irradié. Pour lui, l'imputabilité de ces tumeurs à la radiothérapie est contestable. Il évoque la possibilité d'augmentation du risque d'oncogénèse

propre aux adénomes, le risque de coïncidence et le délai d'apparition retardée par rapport à la radiothérapie pouvant atteindre plus de 30 ans (47).

Quelques études sur larges effectifs ne présentent aucun cas de tumeur secondaire : Erlichman et al. en 1979 sur 154 patients (27), Vlahovitch et al. en 1988 sur 135 patients (105), Chun et al. en 1988 sur 126 patients (14), McCollough et al en 1991 sur 105 patients (57), Zierhut et al. en 1995 sur 138 patients (109).

Dans l'étude réalisée, nous n'avons pas de cas de radionécrose.

L'incidence réelle de la radionécrose est inconnue en l'absence de série autopsique, cependant elle est comprise entre 0 et 1% dans de nombreuses études portant sur un nombre de patients > 100 (105, 35, 31,12).

Dans l'étude de Schoenthaler et al., en 1992 , sur 15 cas de deuxième irradiation pour adénomes non contrôlés, on remarque deux cas de radionécroses temporales, d'où l'importance de minimiser la dose temporaire dans les cas de réirradiation (85).

Al Mefty et al., en 1990, a suivi 58 patients après irradiation hypophysaire avec une surveillance scanner ou IRM : 17 patients ont présenté des modifications parenchymateuses de degrés divers, le plus souvent dans les lobes temporaux, avec 2 cas de radionécroses avérées (3).

Par ailleurs, il est décrit quelques cas de leucoencéphalopathies nécrosantes aiguës ou progressives , précoces ou immédiates, sans relation avec la dose totale (51, 94, 71). On peut citer également quelques rares cas d'apoplexie hypophysaire, survenus à la suite ou pendant une radiothérapie hypophysaire (107).

Concernant les accidents auditifs, de moindre gravité, ils sont peu décrits dans la littérature. Dans l'étude de Fisher et al., en 1993, 2/134 patients âgés de 59 et 70 ans ont présenté une diminution des capacités auditives après irradiation par deux champs latéraux opposés (31). Chun et al., en 1988, décrit un cas d'otite séreuse survenue après radiothérapie (14). Dans notre étude, 2 cas d'altération auditive liée à un syndrome vestibulaire central unilatéral, pour l'un (cas n°17), et à un oedème des trompes d'Eustache compliquant une otite séreuse bilatérale, pour l'autre (cas n°32).

L'évaluation des complications neuropsychiques est très aléatoire dans une étude rétrospective devant l'absence de réalisation de test psychométrique. Dans notre étude, la présence de syndrome dépressif et de ralentissement psychique est souvent ancien et précède la radiothérapie, cependant dans 1 cas, le patient a présenté une plainte de troubles mnésiques sans altération de sa vie sociale ni conséquence grave. Dans la littérature, les complications neuropsychiques après radiothérapie hypophysaire pour pathologie adénomateuse sont rarement précisées par manque de moyen d'évaluation. Cependant, quelques études évaluent la détérioration intellectuelle après irradiation cérébrale. Il faut distinguer les complications chez l'enfant et chez l'adulte. Chez l'enfant, il s'agit souvent d'une irradiation cérébrale complète associée à une chimiothérapie dans le cadre de leucémies : les complications fréquentes en sont des troubles cognitifs avec baisse d'efficacité intellectuelle et de rares leucoencéphalopathies nécrosantes. Le risque est d'autant plus grand que la radiothérapie a été pratiquée chez un enfant jeune (< 7 ans) et lorsqu'une chimiothérapie à base de méthotrexate a été administrée. Chez l'adulte, le cerveau est moins vulnérable et il faut distinguer les authentiques démences tardives des troubles cognitifs de sévérité moindre mais plus fréquents. Les facteurs favorisants sont l'âge (> 50 ans), l'administration d'une chimiothérapie, et l'irradiation de l'ensemble de l'encéphale. (23, 76). Crossen

et al., en 1994, a repris 47 études de patients ayant reçu une irradiation cérébrale : sur 1116 patients, 313 ont présenté des signes d'encéphalopathie post-radique (changement de personnalité, déficit cognitif) (21).

Clarke et al., en 1993, dans une série de 44 adénomes sécrétants irradiés a indiqué 11% de troubles de mémoire (16).

En ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux, l'imputabilité à la radiothérapie est souvent discutable.

Dans notre série, le cas N°3 est une patiente de 45 ans qui a présenté la perception auditive d'un souffle intra-cranien un mois après l'irradiation, le bilan vasculaire a établi une sténose carotidienne gauche intracaverneuse. Le seul facteur de risque retrouvé est une dyslipidémie.

Le cas n°29 est un patient de 53 ans, aux multiples facteurs de risques vasculaires (diabète non insulino-dépendant, surpoids, dyslipidémie), avec artériopathie évolutive des membres inférieurs, ayant présenté plusieurs complications vasculaires après la radiothérapie : baisse de l'acuité visuelle droite par occlusion vasculaire, atrophie temporale gauche et décès par hémorragie cérébrale, 63 mois après la radiothérapie. La radiothérapie a-t-elle eu un rôle potentialisateur dans la survenue de ces complications vasculaires ?

Dans l'étude de Flickinger et al., en 1989, l'incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant reçu une radiothérapie hypophysaire pour adénome est augmentée par rapport à la population témoin avec un risque relatif de 1,98, mais cette augmentation n'est pas statistiquement significative (32). Les circonstances aggravantes sont l'âge, la dose totale, la présence de facteurs de risque vasculaires, le type d'adénome (maladie de Cushing, acromégalie).

Cependant dans certains cas, on ne trouve aucun de ces facteurs. A noter, un cas décrit par Bitzer et al., en 1995, d'ischémie cérébrale progressive

d'évolution semblable au syndrome de Moya-Moya, chez une patiente irradiée dans l'enfance pour un craniopharyngiome (10).

6. CONCLUSION

La radiothérapie hypophysaire complémentaire d'un geste chirurgical dans le cadre de la pathologie adénomateuse est un traitement efficace sur le contrôle tumoral et fait diminuer le risque de récurrence. Son efficacité sur l'hypersécrétion hormonale tumorale est plus discutable car l'association à un traitement médical est souvent nécessaire pour obtenir le contrôle sécrétoire.

L'hypopituitarisme est la complication la plus fréquente. Sa substitution est possible mais pose quelque problème pour l'axe gonadotrope. C'est pourquoi l'indication d'une radiothérapie sera préférée chez les patients présentant déjà un hypopituitarisme. Les autres complications sont rares et l'imputabilité à la radiothérapie est parfois contestable. Cependant, le risque de tumeur radioinduite et de névrite optique est non négligeable.

L'indication d'une irradiation pour adénome hypophysaire doit être prise conjointement par le radiothérapeute, l'endocrinologue et le neurochirurgien. La place de la radiothérapie dans la prise en charge thérapeutique d'un adénome est différente selon le type histologique et sécrétoire de l'adénome, l'âge du patient, la présence de facteurs de risque cardiovasculaire, l'existence d'une insuffisance antéhypophysaire.

La radiothérapie sera indiquée lorsqu'il existe un problème tumoral menaçant non contrôlé et/ou la persistance d'une hypersécrétion hormonale tumorale après échec du traitement chirurgical et médical.

Les perspectives reposent sur les progrès de la radiothérapie permettant d'accroître l'efficacité, tout en améliorant la tolérance.

7. REFERENCES

- 1 - ACROMEGALY THERAPY CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL
Benefits versus risks of medical therapy for acromegaly.
Am. J. Med., 1994, **97**, 468-473.
- 2 - K. AHMAD, J.V. FAYOS
Pituitary fibrosarcoma secondary to radiation therapy.
Cancer, 1978, **42**, 107-110.
- 3 - O. AL-MEFTY, J.E. KERSH, A. ROUTH, R.R. SMITH
The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults.
J. Neurosurg., 1990, **73**, 502-512.
- 4 - B. AMBROSI, G. FABLIA
Epidemiology of pituitary tumors.
in Pituitary adenomas : new trend in basic and clinical research (proceeding of the 5th European Work Shop on pituitary adenomas, Venice, 17-20 March, 1991), Ed by G Faglia et al., Amsterdam : Excerpta Medica, 1991, p. 159-168.
- 5 - S.A. ARISTIZABAL, M.L.M. BOONE, J.F. LAGUNA
Endocrine factors influencing radiation injury to central nervous tissue.
Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1979, **5**, 349-353.
- 6 - I. BACHELOT, J.G. PASSAGIAT, F. LABAT-MOLEUR, P. BESSOU, O. CHABRE, M. MARTINE, J. VIVIER, A. VASDEV
Rôle de l'exploration hormonale dans l'esquive des echecs de la chirurgie antehypophysaire de la maladie de Cushing.
Ann. Endocrinol., 1995, **56**, 620-624.
- 7 - J. BARZILAY, G.J. HEATLEY, G.W. CUSHING
Benign and malignant tumors in patients with acromegaly.
Arch. Intern. Med., 1991, **151**, 1629-1632.
- 8 - M. BASSETTI, A. SPADA, G. PEZZO, G. GIANNATTASIO
Bromocriptine treatment reduces the cell size in human macroprolactinomas : a morphometric study.
J. Clin. Endocrinol., 1984, **58**, 268-309.
- 9 - J. T. BERTHERAT, P. CHANSON, D. DEWAILLY, A. ENJALBERT, P. JAQUET, C. KORDON, F. PEILLON, J. TIMSIT, J. EPELBAUM
Resistance to somatostatine (SRIH) analog therapy in acromegaly.
Horm. Res., 1992, **38**, 94-99.

10 - M. BITZER, H. TOPKA

Progressive cerebral occlusive disease after radiation therapy.
Stroke, 1995, **26**, 131-136.

11 - M. BRAUN, J. ROLAND, C. MORET, L. PICARD

Exploration IRM de l'axe hypothalamo-hypophysaire.
Ann. Endocrinol., 1992, **53**, 162-172.

12 - M. BRADA, B. RAJAN, D. TRAISH, S. ASHLEY, P.J. HOLMES-

SELLORS, S. NUSSEY, D. UTTLEY - The long-term efficacy of
conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas.
Clin. Endocrinol., 1993, **38**, 571-578.

13 - T. BRUE, I. PELLEGRINI, G. GUNZ, I. MORANGE, D. DEWAILLY,
J. BROWNELL, A. ENJALBERT, P. JAQUET

Effect of dopamine agonist CV 205-502 in human prolactinomas resistant to
bromocriptine.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1992, **74**, 577-584.

14 - M. CHUN, G.B. MASKO, S. HETEKIDIS

Radiotherapy in the treatment of pituitary adenomas.
Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1988, **15**, 305-309.

15 - I. CIRIC, M. MIKHAEL, T. STAFFORD, L. LAWSON, R. GARCES

Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long term
follow up results.
J. Neurosurg., 1983, **59**, 395-401.

16 - S.D. CLARKE, S.Y. WOO, E.B. BUTLER, W.S. DENNIS, H. LU, L.S.

CARPENTER, J. KAM CHIU, J.I. THORNBY, D.S. BASKIN
Treatment of secretory pituitary adenoma with radiation therapy.
Radiology, 1993, **188**, 759-763.

17 - L.S. CONSTINE, P.D. WOOLF, D. CANN, G. MICK, K. McCORMICK,
R. F. RAUBERTAS, P. RUBIN

Hypthalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors.
N. Engl. J. Med., 1993, **328**, 87-94.

18 - M.S. CORNETT, K.J. KRISTIE, W.J. SPANOS, R.D. LINDBERG, B.

JOSE Radiation therapy for pituitary adenomas.
Am.J. Clin. Oncol., 1996, **19**, 292-295.

19 - C. CORTET-RUDELLI, B. COCHE-DEQUEANT, B. CASTELAIN, S. BLOND, M. HAMON, S. DEFOORT, M.C. VANTYGHM, P. FOSSATI, D. DEWAILLY

Radiothérapie hypophysaire, données actuelles et perspectives d'avenir.
Ann. Endocrinol., 1997, **58**, 21-29.

20 - B. CROISILE, D. PIPERNO, Y. BASCOULERGUE, P. ROMESTAING, M. TRILLET, G. AIMARD, M. PERRIN-FAYOLLE

Radionécrose chiasmatique après irradiation de la selle turcique à doses conventionnelles.

Rev. Neurol., 1990, **146**,1, 57-60.

21 - J.R. CROSSEN, D. GARWOOD, E. GLATSTEIN, E.A. NEUWELT
Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults : a review of radiationinduced encephalopathy.

J. Clin. Oncol., 1994, **12**, 627-642.

22 - J.Y DELATTRE, M. POISSON, B.F. PERTUISET, M. TOUATI, C. DUYCKAERTS, J.J. HAUW

Nécrose des voies optiques, de l'hypothalamus et du tronc cérébral après irradiation d'un adénome hypophysaire à doses conventionnelles.

Rev. Neurol., 1986, **142**, 232-237.

23 - J.Y DELATTRE, A. AMERI, L. ALBUQUERQUE, M. POISSON
Complications cérébrales tardives de la radiothérapie.

Ann. Med. Interne, 1994, **145**, 125-132.

24 - L. DURANTEAU, P. CHANSON, H. AUBERT, J.M. KUHN, L.M. WOLF, A. WARNET, J. LUBETZKI

Efficacité et tolérance du CV 205-502 comparé à la bromocriptine dans le traitement des hyperprolactinémies.

Ann. Endocrinol., 1994, **55**, 49-50 (abs. p56).

25 - R.C. EASTMAN, P. GORDEN, J. ROTH

Conventional supervoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1979, **48**, 931-940.

26 - I.G. EMMANUEL

Symposium on pituitary tumours, historical aspects of radiotherapy, present treatment technique and results.

Clin. Radiol., 1996, **17**, 154-160.

27 - C. ERLICHMAN, J.W. MEAKIN, J. SIMPSON

Review of 154 patients non-functioning pituitary tumors.

Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1979, **5**, 1981-1986.

- 28 - J. ESTRADA, M. BORONAT, M. MIELGO, R. MAGALON, I. MILLAN, S. DIEZ, T. LUCAS, B. BARCELO
The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease.
N. Engl. J. Med., 1997, **336**, 172-177.
- 29 - S.L. FEIGENBAUM, D.E. DOWNEY, C.B. WILSON, R.B. JAFFE
Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women : long term follow-up.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, **81**, 1711-1719.
- 30 - B. FISHER, L.E. GASPAR, B. NOONE
Giant pituitary adenomas : role of radiotherapy.
Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1993, **25**, 677-681.
- 31 - B. FISHER, L.E. GASPAR, B. NOONE
Radiation therapy of pituitary adenoma : delayed sequelae.
Radiology, 1993, **187**, 843-846.
- 32 - J.C. FLICKINGER, P.B. NELSON, F.H. TAYLOR
Incidence of cerebral infarction after radiotherapy for pituitary adenoma.
Cancer, 1989, **63**, 2404-2408.
- 33 - J.C. FLICKINGER, P.B. NELSON, A.J. MARTINEZ, M. DEUTSCH, F. TAYLOR
Radiotherapy of nonfunctional adenomas of the pituitary gland, results with long-term follow up.
Cancer, 1989, **63**, 2409-2414.
- 34 - A. GANCEL, P. VUILLERMET, A. LEGRAND, F. THOMAS, J.M. KUHN
Effet du lanréotide sur le volume et la sécrétion d'adénomes thyroïdiques. Ann. Endocrinol., 1993, **54**, 53 (abs. H-6).
- 35 - P.W. GRIGSBY, J.R. SIMPSON, B. FINEBERG
Late regrowth of pituitary adenomas after irradiation and/or surgery.
Cancer, 1989, **63**, 1308-1312.
- 36 - P.W. GRIGSBY, S. STOKES, J.E. MARKS, J.R. SIMPSON.
Prognostic factors and results of radiotherapy alone in the management of pituitary adenomas.
Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1988, **15**, 1103-1110.
- 37 - J.L. HABRAND, A. BRIDIER.
Les particules lourdes chargées en radiothérapie.
Cahiers Cancer, 1990, **2**, 87-93.

- 38 - J.L. HABRAND, L. DESJARDINS, H. HAMMAR, A. MAZAL
La protonthérapie, aspects cliniques.
Bull. Cancer. Radiother., 1996, **83**, 247-253.
- 39 - J. HARDY, G. MOHR
Le prolactinome : aspects chirurgicaux.
Neurochirurgie, 1981, **27**, 41-60.
- 40 - J.R. HARRIS, M.B. LEVENE
Visual complications following irradiation for pituitary adenomas and
craniopharyngiomas.
Radiology, 1976, **120**, 167-171.
- 41 - T.A. HOWLET, P.N. PLOWMAN, J.A.H. WASS, L.H. REES, A.E.
JONES, G.M. BESSER
Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and
Nelson's syndrome : long term follow up.
Clin. Endocrinol., 1989, **31**, 309-323.
- 42 - T.J. HUFNAGEL, J.H. KIM, R. LESSER, J.M. MILLER, J.J.
ABRAHAMS, J. PIEPMEIER, E.E. MANUELIDIS
Malignant glioma of the optic chiasm eight years after radiotherapy for
prolactinoma.
Arch. Ophthalmol., 1988, **106**, 1701-1705.
- 43 - M.N. HUGHES, K.J. LLAMAS, M.E. YELLAND, L.B. TRIPCONY
Pituitary adenomas: long-term results for radiotherapy alone and post-
operative radiotherapy.
Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1993, **27**, 1035-1043.
- 44 - A. JADRESIC, L.E. JIMENEZ, G.F. JOPLIN
Long-term effect of Y⁹⁰ pituitary implantation in acromegaly.
Acta Endocrinol., 1987, **115**, 301-306.
- 45 - M.L. JAFFRAIN-REA, P. DEROME, J.P. BATAINI, P.
THOMOPOULOS, X. BERTAGNA, J.P. LUTON
Influence of radiotherapy on long-term relapse in clinically non-secreting
pituitary adenomas.
European Journal of Medecine, 1993, **2**, 398-403.

46 - P.J. JENKINS, P.J. TRAINER, P.N. PLOWMAN, W.S. SHAND, A.B. GROSSMAN, J.A.H. WASS, G.M. BESSER

The long term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiotherapy in adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1994, **79**, 165-171.

47 - A. JONES

Radiation oncogenesis in relation to the treatment of pituitary tumours.

Clin. Endocrinol., 1991, **35**, 379-397.

48 - D.G. JOHNSTON, P. KENDALL-TAYLOR, M. WATSON, K. HALL, D. PATRICK, D.B. COOK

Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas.

Lancet (Br. Ed.), 1984, **28**, 187-192.

49 - D.G. JOHNSTON, R.W.G. PRESCOTT, P. KENDALL-TAYLOR, K. HALL, A.L. CROMBIE, R. HALL, A. MCGREGOR, M.J. WATSON, D.B. COOK

Hyperprolactinemia, long-term effects of bromocriptine.

Am. J. Med., 1983, **75**, 868-874.

50 - Y. KHALFALLAH, B. CLAUSTRAT, M. GROCHOWICKI, F.

FLOCARD, S. HORLAIT, P. SERUSCLAT, G. SASSOLAS

Effects of a new prolactin inhibitor, CV 205-502, in the treatment of human macroprolactinomas.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1990, **71**, 354-359.

51 - B.K. KLEINSCHMIDT-DEMASTERS

Necrotizing brainstem leukoencephalopathy six weeks following radiotherapy.

Clin. Neuropathol., 1995, **14**, 63-68

52 - E. KNOPS, A. PERNECZKY, K. KITZ, A. WILD

The need for adjunctive focused radiation therapy in pituitary adenomas.

Acta Neurochir., 1995, **63**, 81-84.

53 - M. KUJAS

Immunocytochimie de l'hypophyse.

Presse Med., 1990, **19**, 848-850.

54 - M.D. LITTLE, S.M. SHALET, C.G. BEARDWELL, E.L. ROBINSON, M.L. SUTTON

Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent.

Clin. Endocrinol., 1989, **31**, 363-373.

55 - G. MARDH, K. LUNDIN, G. BORG, B. JONSSON

Growth hormone replacement therapy in adult hypopituitary patient with growth hormone deficiency : combined data from 12 european placebo-controlled clinical trials.

Endocrinol. Metab. (Lond. Engl.), 1994, 1, 43-49.

56 - A. MAZAL, S. DELACROIX, J. ARIANER, F. CLAPIER, C.

NAURAYE, M. LOUIS, J.C. ROSENWALD, A. BRIDIER, J.L. HABRAND

La protonthérapie : bases physiques et technologiques.

Bull. Cancer. Radiother., 1996, 83, 230-246.

57 - W.M. McCOLLOUGH, R.B. MARCUS, A.L. RHOTON, W .E.

BALLINGER, R.R. MILLION

Long-term follow-up of radiotherapy for pituitary adenoma: the absence of late recurrence after > 4500 cGY.

Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1991, 21, 607-614.

58 - B. MEROLA, A. CITTADINI, A. COLAO, D. FERONE, S. FAZIO, D.

SABATINI, B. BIONDI, L. SACCA, G. LOMBARDI

Chronic treatment with the somatostatine analog octreotide improves cardiac abnormalities in acromegaly.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1993, 77, 790-793.

59 - C. MEYRIGNAC, J.P. N'GUYEN, C. BLATRIX

Meningiome post radique : complication tardive de l'irradiation de la selle turcique.

Nouv. Presse Med., 1981, 10, 3246-3247.

60 - G.M. MOLINATTI, P. LIMONE, M. PORTA

Treatment of Cushing's disease by interstitial pituitary irradiation : short and long term follow-up.

Panminerva med., 1995, 37, 1-7.

61 - M.E. MOLITCH

Clinical review 65 : evaluation and treatment of the patient with a pituitary incidentaloma.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, 80, 3-6.

62 - I. MORANGE, D. FIGARELLA-BRANDER, G. GUNZ, T. BRUE, P.

JAQUET

Intérêt du dosage de la sous-unité alpha en pathologie hypophysaire.

Ann. Endocrinol., 1992, 53, 138-146.

- 63 - T. MURON, F.P. ROCHER, I. SENTENAC, I. MARQUIS, P. ROMESTAING, D. GATIGNON, M. CROISILE, J.P. GERARD
La radiothérapie stéréotaxique multifaisceaux.
Ann. Med. Interne, 1993, **144**, 9-14.
- 64 - S. NADALON, B. DE BUHAN, F. ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX, M.P. TOURNIER, M.C. HUC, B. LAUBIE
Traitement des adénomes à prolactine.
Rev. Med. interne, 1990, **11**, 172-180.
- 65 - J.T. PARSONS, C.R. FITZGERALD, C.I. HOOD, K.E. ELLINGWOOD, F.J. BOVA, R.R. MILLION
The effects of irradiation on the eye and optic nerve.
Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1983, **9**, 609-622.
- 66 - M.D. PARTINGTON, D.H. DAVIS
Radiation-induced meningioma after treatment for pituitary adenoma : case report and literature review.
Neurosurgery, 1990, **26**, 329-331.
- 67 - I. PELLEGRINI, R. RASOLONJANAHARY, G. GUNZ, P. BERTRAND, S. DELIVET, C.P. JEDYNAK, C. KORDON, F. PEILLON, P. JAQUET, A. ENJALBERT
Resistance to bromocriptine in prolactinomas.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1989, **69**, 500-509.
- 68 - P. PETROSSIANS, P. CHANSON, J.M. GUGLIELMI, D. PONVERT, G. SCHAISON
Lésions radiques subaigues après radiothérapie hypophysaire.
Ann. Endocrinol., 1996, **57**, 344 (abs. p150).
- 69 - U. PLÖCKINGER, R.M. LIEHR, H.J. QUABBE
Octreotide long term treatment of acromegaly : effect of drug withdrawal on serum growth hormone/insulin-like growth factor-1 concentrations and on serum gastrin/24-hour intragastric PH values.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1993, **77**, 157-162.
- 70 - P.N. PLOWMAN
Radiotherapy for pituitary tumours.
Baillères Clin. Endocrinol. Metab., 1995, **9**, 407-420.
- 71 - F. RAUHUT, D. STOLKE
Combined surgery and radiotherapy of invasive pituitary adenomas, problems of radiogenic encephalopathy.
Acta Neurochir. 1996, **65**, 37-40.

72 - J.C. REUBI, S.W. LAMBERTS, E. KRENNING
Developpement et applications cliniques in vivo d'un petit peptide radiomarqué
analogue de la somatostatine.
Medecine Nucléaire, 1995, **19**, 92-94.

73 - A.L. RHOTON, D.G. HARDY, S.M. CHAMBERS
Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus
and sellar region.
Surg. Neurol., 1979, **12**, 63-104.

74 - F.P. ROCHER, I. SENTENAC, C. BERGER, I. MARQUIS, P.
ROMESTAING, J.P. GERARD -
Stereotactic radiosurgery : the Lyon experience.
Acta Neurochir., 1995, **63**, 109-114.

75 - E.F. RODMAN, M.E. MOLITCH, K.D. POST, B.J. BILLER, S.
REICHLIN
Long-term follow-up of transsphenoidal selective adenomectomy for
prolactinoma.
JAMA, 1984, **252**, 921-924.

76 - D.D. ROMAN, P.W. SPERDUTO
Neuropsychological effect of cranial radiation: current knowledge and future
directions.
Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1995, **31**, 983-998.

77 - T. ROSEN, B. BENGTSSON
Epidemiology: Premature mortality due to cardiovascular disease in
hypopituitarism.
Lancet (Br. Ed.), 1990, **336**, 285-288.

78 - T. ROSEN, L. WIREN, L. WILHELMSSEN, I. WIKLUND, B.
BENGTSSON
Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone
deficiency.
Clin. Endocrinol., 1994, **40**, 111-116.

79 - T. ROSEN, G. JOHANNSSON, P. HALLGREN, K. CAIDAHN, I.
BOSAEUS, B. BENGTSSON
Beneficial effects of 12 months replacement therapy with recombinant human
growth hormone to growth hormone deficient adults.
Endocrinol. Metab. (Lond. Engl.), 1994, **1**, 55-66.

80 - D.A. ROSS, C.B. WILSON

Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone secreting pituitary adenoma in a serie of 214 patients.

J. Neurosurg., 1988, **68**, 854-867.

81 - J. ROUGEMONT, Y. BACHELOT, F. LABAT-MOLEUR, J.P. CAMUSET, B. GRATACAP

Aspect neurochirurgicaux des adénomes hypophysaires.

Editions techniques - Encycl. Med. Chir. (Paris-France), Glandes-Nutrition, 10023F10, 4-1990,15p.

82 - S.C. RUSH, J. NEWALL

Pituitary adenoma : the efficacy of radiotherapy as the sole treatment.

Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1989,**17**, 165-169.

83 - G.E. SHELINE, W.M. WARA, V. SMITH

Therapeutic irradiation and brain injury.

Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1980, **6**, 1215-1228.

84 - J.A. SCHLECHTE, B.M. SHERMAN, F.K. CHAPLER, J. VanGILDER
Long term follow-up of women with surgically treated prolactin-secreting pituitary tumors.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1986, **62**, 1296-1301.

85 - R. SCHOENTHALER, N.W. ALBRIGHT, W.M. WARA, T.L.

PHILLIPS, C.B. WILSON, D.A. LARSON

Reirradiation of pituitary adenoma.

Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1992, **24**, 307-314.

86 - O. SERRI, E. RASIO, H. BEAUREGARD, J. HARDY, M. SOMMA

Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma.

N. Engl. J. Med., 1983, **309**, 280-283.

87 - S.M. SHALET

Radiation and pituitary dysfunction.

N. Engl. J. Med., 1993, **328**, 131-133.

88 - B. SNOW, M.H. LAVYNE, B.C.P. LEE, S. MORGELLO, R.H.

PATTERSON

Craniotomy versus transsphenoidal excision of large pituitary tumors : the usefulness of magnetic resonance imaging in guiding the operative approach.

Neurosurgery, 1986, **19**, 59-64.

- 89 - P.J. SNYDER, B.F. FOWBLE, N.J. SCHATZ, P.J. SAVINO, T.A. GENNARELLI
Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas.
Am. J. Med., 1986, **81**, 457-462.
- 90 - J.W. SOHN, J.G. DALZELL, J.H. SUH, M. TEFFT, M.C. SCHELL
Dose-volume histogram analysis of techniques for irradiating pituitary adenomas.
Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1995, **22**, 831-837.
- 91 - N. SONINO, M. ZIELEZNY, G.A. FAVA, F. FALLO, M. BOSCARO
Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, **81**, 2647-2652.
- 92 - K. SRIDHAR, B. RAMAMURTHI
Intracranial meningioma subsequent to radiation for a pituitary tumor : case report.
Neurosurgery, 1989, **25**, 643-645.
- 93 - A. STEVENAERT, A. BECKERS
Presurgical octreotide treatment in acromegaly.
J. Endocrinol. Invest., 1993, **16**, 137.
- 94 - P. THAJEB
Progressive late delayed postirradiation encephalopathy with Klüver-bucy syndrome serial MRI and clinico-pathological studies.
Clin. Neurol. and Neurosurg., 1995, **97**, 264-268.
- 95 - A.A TOOGOOD, W.D.J. RYDER, C.G. BEARDWELL, S.M. SHALET
The evolution of radiation-induced growth hormone deficiency in adults is determined by the baseline growth hormone status.
Clin. Endocrinol., 1995, **43**, 97-103.
- 96 - L.M. TRAN, L. BLOUNT, D. HORTON, A. SADEGHI, R.G. PARKER
Radiation therapy of pituitary tumors. Results in 95 cases.
Am. J. Clin. Oncol., 1991, **14**, 25-29.
- 97 - J. TROUILLAS, C GIROD
Adénomes hypophysaires : histologie et cytologie.
Editions techniques - Encycl. Med. Chir. (Paris-France) Endocrinologie-Nutrition, 10-023-A-10, 1994, 14p.

98 - S. TSAGARAKIS, A. GROSSMAN, P.N. PLOWMAN, A.E. JONES, R. TOUZEL, L.H. REES, A.H. WASS, G.M. BESSER

Megavoltage pituitary irradiation in the management of prolactinomas : long-term follow-up.

Clin. Endocrinol., 1991, **34**, 399-406.

99 - R.W. TSANG, J.D. BRIERLEY, T. PANZARELLA, M.K. GOSPODAROWICZ, S.B. SUTCLIFF, W.J. SIMPSON

Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and pronostic factors.

Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1994, **30**, 557-565.

100 - R.W. TSANG, J.D. BRIERLEY, T. PANZARELLA, M.K. GOSPODAROWICZ, S.B. SUTCLIFF, W.J. SIMPSON

Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. Radiother. Oncol., 1996, **41**, 45-53.

101 - R.W. TSANG, N.J. LAPERRIERE, W.J. SIMPSON, J. BRIERLEY, T. PANZARELLA, H.S. SMYTH

Glioma arising after radiation therapy for pituitary adenoma.

Cancer, 1993, **72**, 2227-2233.

102 - A.J. VAN DER LELY, J. BROWNELL, S.W.J. LAMBERTS

The efficacy and tolerability of CV 205-502 (a nonergot dopaminergic drug) in macroprolactinoma patients and in prolactinoma patients intolerant to bromocriptine.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 1991, **72**, 1136-1141.

103 - E. VIDAL, R. CEVALLOS, J. VIDAL, R. RAVON, J.J. MOREAU, A.M. ROGUES, V. LOUSTAUD, M. CRAUSAC, E. LIOZON

Apoplexie hypophysaire : un piège diagnostique à propos de 12 observations.

Bulletin de la Société Nationale Française de Médecine Interne, 1990, **11**, 265.

104 - L. VILAR, C.W. BURKE

Quinagolide efficacy and tolerability in hyperprolactinaemic patients who are resistant to or intolerant of bromocriptine.

Clin. Endocrinol., 1994, **41**, 821-826.

105 - B. VLAHOVITCH, C. REYNAUD, J. RHIATI, H. MANSOUR, F. HAMMOUD

Treatment and recurrences in 135 pituitary adenomas.

Acta Neurochir., 1988, **42**, 120-123.

106 - S. WAKAI, A. SATO, M. NAGAI

Expanding intracerebral hematoma from pituitary adenoma : case report.

Neurosurgery, 1995, **37**, 807-809.

107 - L.A. WEIENSBERG

Pituitary apoplexy.

Am. J. Med., 1977, **63**, 109-115.

108 - M. ZAUGG, O. ADAMAN, R. PESCIA, A.M. LANDOLT

External irradiation of macroinvasive pituitary adenomas with telecobalt : a retrospective study with long-term follow-up in patient irradiated with doses mostly of between 40-50 Gy.

Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1995, **32**, 671-680.

109 - D. ZIERHUT, M. FLENTJE, J. ADOLPH, J. ERDMANN, F. RAUE, M. WANNEMACHER

External radiotherapy of pituitary adenomas.

Int. j. Radiation Oncology Biol. Phys., 1995, **33**, 307-314.

8. ANNEXE

PROTOCOLE RADIOTHERAPIE HYPOPHYSAIRE

Nom :

Prénom :

Age au moment de la RX : /__:/__/

Sexe : /__/ (Homme = 1 ; Femme = 2)

Facteurs de risques vasculaires /__/

Nombres de FDR /__/

(Oui = 1 ; Non = 0)

Artériopathie /__/

HTA /__/

Diabète /__/

Dyslipidémie /__/

Tabac /__/

Obésité /__/

Age >50 ans /__/

Lésion :

Taille de l'adénome /__/ (Intrasellaire = 1 ; Expansion extra sellaire sans retentissement visuel = 2 ; Invasif = 3)

Secrétion principale /__/ (GH = 1 ; PRL = 2 ; GH + PRL = 3 ; FSH-LH = 4 ; Sous U alpha = 5 ; ACTH = 6 ; TSH = 7 ; NF = 8)

Traitement :

1) Chirurgie avant RX /__/ (Oui = 1 ; Non = 0)
Si oui,

Nombre d'intervention /__/

Exérèse /__/ (Complète 1 ; Incomplète = 2)

Type de chirurgie /__/ (Transphénoïdale = 1 ; Crâniotomie = 2)

2) Radiothérapie (RX)

Délai après la chirurgie (en mois) /__:/__:/__/

Date de début /__:/__:/__/

Indication de RX /__/ (Résidu post-op = 1 ; Secrétion augmentée = 2 ; Rechute = 3 , Autres = 4)

Champs d'irradiation (en Cm²) /__:/__:/__/

Dose totale (GY) /__:/__/

Dose par séance (GY) /__:/__/

Nombre de séances /__:/__/

Nombre de jours /__:/__/

Type de RX /__/ (Cobalt = 1 ; Neptune = 2 ;
Sagittaire = 3 ; Clinac = 4)

Nombre de faisceaux /__/

Surveillance :

Date des dernières nvlls /__:/__:/__/ Recul /__:/__:/__/ (Date des dernières nvlls - date de début RX)

Fréquence des contrôles /__:/__/ (/an)

Date de point /__:/__:/__/

fficacité :

critères radiologiques /___/ (Régression ou stabilisation = 1 ; Récidive = 2)

si récidive, préciser le délai après la RX (en mois) /__:__:__/

critères sécrétoires /___/ (Normalisée = 1 ; Augmentée = 2)

si normalisée, préciser le délai après la RX (en mois) /__:__:__/

critères ophtalmologiques /___/ (Régression ou stabilisation = 1 ; Aggravation = 2)

traitement médical /___/ (Oui = 1 ; Non = 0)

arrêt du traitement médical à distance /___/ (Oui = 1 ; Non = 0)

si oui, préciser le délai après la RX (en mois) /__:__:__/

tolérance : Complications /___/ **Si oui, préciser le délai après la RX (en mois)** /__:__:__/
(Oui = 1 ; Non = 0)

troubles mnésiques /___/ **Radionécrose** /___/ **Accident ophtalmique** /___/

accident auditif /___/ **Accident vasculaire** /___/ **Tumeur II aire** /___/

écès /___/ **Si oui, préciser le délai après la RX (en mois)** /__:__:__/

hypopituitarisme post-RX /___/ **Si oui, délai d'apparition du premier déficit (en mois)** /__:__:__/

	Avant RX	Après RX	Délai d'apparition (en mois)
ns C	/___/	/___/	/__:__:__/
ns T	/___/	/___/	/__:__:__/
ns G	/___/	/___/	/__:__:__/

anhypopituitarisme avant RX /___/

anhypopituitarisme après RX /___/

si oui, délai d'apparition du dernier déficit (en mois) /__:__:__/

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	p. 14
2. ETAT DE LA QUESTION	p. 16
<u>I - Rappels anatomiques</u>	p. 16
I-1 HYPOPHYSE	p. 16
I-2 SELLE TURCIQUE	p. 18
I-3 RAPPORTS ANATOMIQUES	p. 18
I-3-1 <u>Face supérieure</u>	
I-3-2 <u>Face postérieure</u>	
I-3-3 <u>Face antérieure</u>	
I-3-4 <u>Faces latérales</u>	
I-4 VASCULARISATION	p. 21
I-4-1 <u>Les artères hypophysaires</u>	
I-4-2 <u>Le système porte</u>	
I-4-3 <u>La vascularisation veineuse</u>	
<u>II - Adénomes hypophysaires</u>	p. 23
II-1 PRÉVALENCE	p. 23
II-2 ANATOMIE PATHOLOGIE	p. 23
II-3 PHYSIOPATHOLOGIE	p. 25
II-4 DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	p. 25
II-5 IMAGERIE	p. 27
II-5-1 <u>Radiologie conventionnelle</u>	

II-5-2	<u>Tomodensitométrie</u>	
II-5-2-1-1	<i>Les microadénomes</i>	
II-5-2-1-2	<i>Les macroadénomes</i>	
II-5-3	<u>L'imagerie par résonance magnétique (IRM)</u>	
II-5-3-1	<i>Les microadénomes</i>	
II-5-3-2	<i>Les macroadénomes</i>	
II-5-4	<u>Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs</u>	
II-5-5	<u>OctréoScann</u>	
II-6	CLASSIFICATION ANATOMO-RADIOLOGIQUE	p. 30
II-7	CLASSIFICATION SÉCRÉTOIRE	p. 31
II-7-1	<u>Adénomes sécrétants</u>	
II-7-2	<u>Adénomes non sécrétants</u>	
II-8	SYNDROME TUMORAL	p. 33
II-8-1	<u>Anomalies du champ visuel</u>	
II-8-2	<u>Paralysies oculomotrices</u>	
II-8-3	<u>Insuffisance antéhypophysaire</u>	
II-8-4	<u>Céphalées</u>	
II-8-5	<u>Apoplexie hypophysaire</u>	
II-8-6	<u>Rhinorrhée spontanée par brèche ostéoméningée</u>	
II-8-7	<u>Envahissement cérébral</u>	
II-9	AUTRES COMPLICATIONS	p. 38
II-10	MODALITÉS ÉVOLUTIVES	p. 39
III -	<u>Principes thérapeutiques</u>	p. 40
III-1	CHIRURGIE	p. 40
III-1-1	<u>Indications</u>	

III-1-2 Techniques

III-1-2-1 *La voie haute*

III-1-2-2 *La voie basse*

III-1-3 Résultats

III-1-4 Complications

III-2 TRAITEMENT MÉDICAUX

p. 47

III-2-1 Agonistes dopaminergiques

III-2-1-1 *La Bromocriptine*

III-2-1-2 *Le Quinagolide*

III-2-2 Analogues retard de la somatostatine

III-3 RADIOTHÉRAPIE

p. 50

III-3-1 Radiothérapie externe transcutanée classique

III-3-1-1 *Préparation du traitement*

III-3-1-2 *Techniques*

III-3-1-3 *Dose délivrée*

III-3-1-4 *Efficacité et complications*

III-3-1-5 *Effets secondaires*

III-3-1-6 *Indications classiques*

III-3-2 Autres techniques

III-3-2-1 *Variantes et développements de la technique conventionnelle*

III-3-2-2 *Techniques abandonnées*

III-3-2-3 *Radiothérapie stéréotaxique ou radiochirurgie*

III-3-2-4 *Particules lourdes chargées (protonthérapie)*

3. METHODOLOGIE	p. 65
I - <u>Présentation de l'étude</u>	p. 65
II - <u>Fiche de recueil des observations</u>	p. 66
II-1 CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	p. 66
II-2 FACTEURS DE RISQUES CARDIO-VASCULAIRES	p. 66
II-3 TAILLE DE L'ADÉNOME	p. 66
II-4 TRAITEMENT CHIRURGICAL	p. 67
II-5 RADIOTHERAPIE	p. 67
II-6 CRITÈRES D'EFFICACITÉ	p. 67
II-7 EVENEMENTS INDÉSIRABLES	p. 68
III - <u>Méthodes de radiothérapie au CHRU de Limoges</u>	p. 69
IV - <u>Méthodes d'évaluation du statut hormonal</u>	p. 70
IV-1 SCHÉMA COMMUN	p. 70
IV-2 AUTRES EXPLORATIONS	p. 71
IV-3 MÉTHODES DE DOSAGE	p. 71
V - <u>Analyse statistique</u>	p. 71
4. RESULTATS	p. 73
I - <u>Données démographiques</u>	p.73
II - <u>Analyse descriptive</u>	p. 73
II-1 RECHERCHE DE FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE	p. 73
II-2 DONNÉES SUR L'ADÉNOME	p. 73
II-3 TRAITEMENT CHIRURGICAL	p. 74
II-4 RADIOTHÉRAPIE	p. 76

II-5 REcul	p. 78
II-6 EFFICACITÉ ANTITUMORALE DE LA RADIOTHÉRAPIE	p. 78
II-7 EVOLUTION HORMONALE	p. 80
II-8 ANALYSE DES FACTEURS PRÉDICTIFS D'EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE	p. 82
II-9 COMPLICATIONS	p. 83
II-9-1 <u>Hypopituitarisme</u>	
II-9-2 <u>Autres complications</u>	
II-10 ANALYSE DE FACTEURS PRÉDICTIFS DES COMPLICATIONS DE LA RADIOTHÉRAPIE	p. 88
II-10-1 <u>Hypopituitarisme</u>	
II-10-2 <u>Complications neuro-ophtalmologiques</u>	
II-10-3 <u>Complications vasculaires</u>	
5. DISCUSSION	p. 90
<u>I - Efficacité de la radiothérapie</u>	p. 90
I-1 CONTRÔLE TUMORAL	p. 90
I-2 EFFICACITÉ ANTI-SÉCRÉTOIRE	p. 94
<u>II - Tolérance de la radiothérapie</u>	p. 97
II-1 HYPOPITUITARISME	p. 97
II-2 AUTRES COMPLICATIONS	p. 100
6. CONCLUSION	p. 106
7. REFERENCES	p. 108
8. ANNEXE	p. 121

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 33

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

L'objet de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie hypophysaire à propos de 38 patients (24 hommes et 14 femmes), présentant un adénome hypophysaire .

Ces patients, âgés en moyenne de 44 ans, ont reçu une radiothérapie hypophysaire entre 1977 et 1996 à la dose moyenne de 53 GY (dose moyenne par séance de 1,9 GY), ayant fait suite à une ou plusieurs interventions chirurgicales dans un délai moyen de 6 mois, dans tous les cas sauf un. Les patients ont un suivi clinique, hormonal, ophtalmologique, iconographique en moyenne une fois par an. Le recul moyen est de 8 ans.

Une bonne efficacité antitumorale est obtenue avec régression ou stabilisation du volume dans 34 cas et récurrence dans 4 cas. Sur le plan hormonal, il y a une normalisation sécrétoire dans 70 % des cas avec l'aide d'un traitement médical dans 71 % des cas.

Certains événements indésirables décrits ont une imputabilité à la radiothérapie discutable. Cependant sont survenus des troubles mnésiques (1 cas), un glioblastome (1 cas), des accidents ophtalmiques (7 cas), des accidents auditifs (2 cas), des accidents vasculaires (2 cas), un arachnoïdocèle intrasellaire (1 cas). Sur le plan endocrinien, 39 % des patients ont développé un déficit hypophysaire imputable à la seule radiothérapie.

L'indication de la radiothérapie hypophysaire doit prendre en compte le terrain vasculaire et l'âge supérieur à 50 ans, et sera préférée en cas d'hypopituitarisme pré-existant.

Mots clés : Adénome, Hypophyse, Radiothérapie, Thérapeutiques, Complications.