



HAL
open science

Macro-adénomes hypophysaires non-fonctionnels : analyse rétrospective chez 130 patients consécutifs opérés au CHU de Rouen

Pierre Hannequin

► **To cite this version:**

Pierre Hannequin. Macro-adénomes hypophysaires non-fonctionnels : analyse rétrospective chez 130 patients consécutifs opérés au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01212199

HAL Id: dumas-01212199

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01212199>

Submitted on 6 Oct 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNÉE 2015

N°

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Pierre HANNEQUIN

Né le 26/08/1985 à ROUEN

Présentée et soutenue publiquement le 17/09/2015

**MACRO-ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES NON-FONCTIONNELS :
ANALYSE RÉTROSPECTIVE CHEZ 130 PATIENTS CONSÉCUTIFS
OPÉRÉS AU CHU DE ROUEN**

PRÉSIDENT DU JURY :

Pr Pierre FRÉGER

DIRECTEUR DE THÈSE :

Dr Stéphane DERREY

MEMBRES DU JURY :

Pr Emmanuel GÉRARDIN

Pr Hervé LEFEBVRE

Pr Jean-Paul MARIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie Chirurgie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	plastique Chirurgie
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie Mme
Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation *SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

**A mon Maître et Président de Thèse,
Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie,
Monsieur le Professeur Pierre Fréger**

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Très tôt vous m'avez ouvert les portes de votre service, et je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée. Vous avez su susciter mon intérêt pour la chirurgie de la base du crâne et la chirurgie hypophysaire. J'espère poursuivre, avec votre aide, dans cette voie fascinante de la neurochirurgie.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**A mon Maître et Directeur de Thèse,
Monsieur le Docteur Stéphane Derrey**

Pour avoir accepté de diriger cette thèse,
Pour ta disponibilité et ton aide tout au long de ma formation,
Pour avoir déjà dirigé mon année de Master 2,

Mais surtout pour ton amitié,

Travailler à tes côtés est une chance et un plaisir.

Reçois ici mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur le Professeur Jean-Paul Marie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Vous avez été présent tout au long de ma formation, et je vous remercie pour tous vos conseils. Avec votre aide, j'espère poursuivre longtemps notre précieuse collaboration pour la chirurgie de la base du crâne.

Veillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Hervé Lefebvre

Vous avez accepté avec enthousiasme de participer à ce jury de thèse.

J'espère, avec votre aide, continuer à développer le partenariat entre l'endocrinologie et la
neurochirurgie.

En espérant que ce travail répondra à vos attentes,

Veillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Gérardin

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Pour ta disponibilité,

Et puis que feraient les neurochirurgiens sans les radiologues ?

Reçois ici mes remerciements les plus sincères.

A Julia,

Pour ton soutien pendant toutes ces belles années,

Pour ton amour inconditionnel,

Pour notre vie future,

Je t'aime

A mes Parents, Didier et Catherine

Grâce à vous je suis là aujourd'hui...

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre éducation, votre amour, votre soutien sans faille et pour avoir su me transmettre si naturellement votre passion partagée de la médecine !

A mon Grand Frère Henri

Cet aventurier ! Je suis tellement fier de tout ce que tu as pu accomplir.

J'aimerais un jour pouvoir, moi aussi...

Et à **Camille** bien entendu !

A mes Grands-Parents, Arlette, Serge, Marie-Madeleine

Merci d'avoir été autant présents pour moi quand j'étais enfant...

C'est aussi grâce à vous que je suis là aujourd'hui...

A mon Grand-Père, Le Professeur Bernard Tardif

Tes histoires de chirurgie m'ont fait rêver toute mon enfance...

Tu m'as emmené dès mes six ans visiter ton laboratoire d'anatomie à l'hôtel Dieu...

Tu serais probablement fier de me voir devenir aujourd'hui chirurgien, comme toi...

Et évidemment à son épouse **Monique Tardif**

A l'ensemble de ma famille,

A toute ma belle-famille, à Christine et Jean-François,

Merci pour votre accueil !

C'est toujours un plaisir d'être parmi vous.

(Et merci encore pour les corrections de ce travail !)

A l'ensemble du service de Neurochirurgie de Rouen

Dr Olivier Langlois : Tu es un homme et un chirurgien exceptionnel. A tout point de vue tu es et resteras un modèle pour moi. Je suis heureux de pouvoir compter sur toi pour continuer à me former durant les années à venir. Je ne me lasserai jamais de t'aider pour opérer en Belge, réciter Dikkenek et toujours déjeuner à l'heure !

Pr François Proust : Sans vous je ne serais probablement pas neurochirurgien aujourd'hui. Je vous remercie pour votre accueil dans le service et pour tous vos enseignements ! Je vous souhaite de la réussite dans votre nouvelle aventure alsacienne !

Dr Anne claire Tobenas-Dujardin : Ta bonne humeur permanente, ta sympathie nous ferons toujours passer de bons moments au bloc, au labo ou au P'tit dej' !

Dr Charles Rabehenoïna : Charles, Parfait, Innocent, Fidel ! Ces prénoms vous vont si bien... Je vous souhaite de profiter enfin de votre retraite à la juste mesure de votre dévouement pour le service !

Dr Sophie Curey-Levesque : J'admire ton courage ! Aussi ta capacité à nous supporter au quotidien malgré nos « lourdeurs » ! Je suis très heureux de travailler encore de longues années à tes côtés.

Dr Francis Bellow : «Dieu», merci encore pour votre gentillesse et votre patience lors de mes débuts !

Mais aussi **Dr Damien Petit**, **Dr Luc Verdure** « bah t'es pas encore chef de clinique toi ? En tout cas toujours pas rasé...», **Dr Olivier Vandhuick**

A tous mes collègues et amis d'internat :

Dr Anthony Melot : « Papa ! » Tu as largement contribué à mon apprentissage et à me donner l'envie de faire ce métier ! Te revoir chez toi au soleil est toujours un grand moment de plaisir !

Alexis Perez : « Rami » Tu m'auras accompagné durant presque la totalité de l'internat ! Sans toi tout aurait été différent ! Nous avons tellement partagé et profité ensemble que nous sommes devenu une famille désormais ! Heureusement nous resterons ensemble pour les années futures !

Fahad Hamad : « Cigarette chef ? », « Monsieur Proust, je crois j'ai fait le brèche ». A force de travail et de bonne humeur tu avais parfaitement réussi à t'intégrer parmi nous !

Vianney Gilard : Depuis ton arrivée tu es resté le Gendre idéal numéro 1 du service ! Roi de la répartition et des bons mots, tu contribues largement au plaisir de travailler dans cette équipe ! Toujours des bons moments, j'espère pour longtemps !

François-Xavier Ferracci : « Le Petiot ». Je suis tellement heureux de t'avoir rencontré. Au travail ou en vacances sur ton île, passer du temps avec toi n'est que du bonheur ! Encore un bon bout de chemin ensemble j'espère !

Laura Terrier : Nouvelle venue dans notre équipe de mecs, grâce à ton caractère bien trempé tu as su très vite trouver ta place ! Tu as déjà appris à râler presque aussi fort que nous !

Et aussi mes amis neurochirurgiens brésiliens :

Tiago Calvacante « Gordinho », **Felipe Bilcao** « Go Galo !! » et **Eric Grossi Morato** « Et alors ! ça va ma belle ? ».

« Obrigado » pour votre superbe accueil au Brésil !

Et aussi **Mihail Gurshi et Narantuya Katanbaatar**

Aux Anesthésistes-Réanimateurs de Neurochirurgie :

Dr Françoise Alibert (pour avoir essayé de m'apprendre à intuber, en douce), Dr Marie Gilles-Baray, Dr Olivier Lavabre, Dr David Bernstein (Mouarf..), Dr Hélène Braud, Dr Najiba Rezig, Dr Alice Cerdan, Dr Eric Lai Doo Woo

Nous avons de la chance de travailler avec une telle équipe de choc !

Et aussi tous les autres ! Nancy Mendy, Alexandre Bergis, Vincent Perreard, Alexandre Grognu, Gioia Gastaldi, Lauranne Teule, Thomas Clavier, Ridha Hajjej, JB Hardy, Sinad Hobeika, Sebastien Lagouche, Antoine Lefevre-Selles, Sebastien Cartier, Antoine Gouin, Fabien Turrel, Pauline Garrel, Paul Balland...

A toutes les équipes de neurochirurgie, réanimation neurochirurgicale, bloc de neurochirurgie, bloc d'urgence qui font vivre ce service :

Pour leur dévouement et leur bonne humeur,

Les infirmiers, infirmières, kinés, aides-soignants, ASH, secrétaires, cadres !

Betty, Marina, Mathilde, Mathilde, Magalie, Sarah, Marine, Sarah, Marjolaine, Fiona, Corine, Zaza, Gérard, Véronique, Catherine, Thomas, Nadège, Nadia, Elodie, Clairette, Romain, Guillaume, Christophe, Blandine, Annick, Itri, Fiona, Wilfried, Aline, Malika, Jean-Luc, Francis, Jules, Nelly, Estella, Carlos, Hélène, Christelle, Isabelle, Julie, Julie, Sylvie, Sylvie, Marie, Gwendoline, Sebastien, Gaëlle, Lucie, Manon, Mélissandre, Manon, Rose, Peggy, Valérie, Ludivine, Françoise, Sophie, Laurence, Emilie, Jean-Benoit, Michel, Rachel, André, Maxime, Florence, Annabelle, Mathieu, Estelle, Valérie.....(j'en oublie malheureusement !)

A tous les neurologues passés dans le service :

Nicolas Mirlink (pour m'avoir refile ma première garde), Damien Fetter (PIC de l'extrême), Omar Bennani, Alaina Borden, Audrey Rouillé et Floriane Travers (merci encore pour le Diner des patrons et pour avoir assuré avec le bip quand j'étais au labo) Aline Zarea, Lou Granjon, Kevin Decaestecker.

Et évidemment **Jean-Paul Bouwyn** (mon ami depuis plus de dix ans), qui aura réussi à lire l'intégrale de Philippe K Dick en un semestre et demandé où était le bloc des urgences après 4 mois de gardes...

A tous les ophtalmos, ORL et autres collègues chirurgiens :

Olivier Chevreau, Anne Mayeur, Anais Meyer, Elise Meret, Elodie Maringe-Potage (et Damien évidemment !), Hela Yaya-Cherif, Emilie Beulque, Majeed Zackzouk, Alexandra Luce, Etienne Letesson, William Side, Pauline Cantogrel, Edouard Malandin, Daniel Benaim, Alexandre Paviot (merci pour l'odorat !)

Et aussi les « rachiseux » Sebastien Lepape, Laure Avajon, Camille Damade !

Et Antoine Monod et Fred Crampon pour leur aide au labo d'anat ...

Aux Dr Mourad Ould-Slimane et Emmanuel Foulongne :

Je suis heureux de travailler avec vous et j'espère pouvoir continuer à profiter de votre aide et de vos conseils précieux !

Les collègues neurochirurgiens rencontrés au fil du temps :

Pierre Coloma, Anne Sophie Pruvost-Ocean, Thomas Dudoit, Benjamin Nicot, Cyril Capelle, Camille Di Palma-Gaberel, Thomas Gaberel, Eurico Freitas, Catherine Horodyckid, Robert Clement, Razvan Copaciu, Selma Derdour, Yvan Zunon-Kippre, Hader Haidara

Aux membres du Laboratoire d'Anatomie de la faculté de médecine de Rouen :

Pr Fabrice Duparc (merci pour votre disponibilité et votre aide si précieuse en anatomie), **Dr Jean-Michel Muller**, **Pr Olivier Trost** et **Bruno Belloncle** bien évidemment !

A l'ensemble de l'unité INSERM U 1073 pour leur accueil durant mon année de Master 2 :

Pr Guillaume Gourcerol et **Pr Pierre Déchelotte**, et tout le laboratoire bien entendu !

Aux Dr Bertand Debono et Pascal Sabatier : Merci encore pour votre accueil, vos conseils, votre aide pour les travaux scientifiques, et le DIU. Mais aussi pour les bonnes soirées et les restos ! C'est toujours un plaisir de vous revoir !

A l'ensemble du service de Neurochirurgie d'Amiens :

Pr Daniel Legars : Merci pour votre accueil et votre gentillesse.

Pr Johann Peltier : Pour les grands crus, les bonnes bouffes, les kyphoplasties et tous les bons moments passés à tes côtés !

Pr Patrick Toussaint : Pour votre disponibilité et votre gentillesse.

Dr Anthony Fichten : Pour tes leçons de chirurgie du rachis percutané ! Et tes répliques cinglantes.

Dr Michel Lefranc : Un vrai scientifique, passionné du fonctionnel ! Merci de m'avoir hébergé chez toi pendant 6 mois !

Dr Christine Desenclos

A l'ensemble du service de Neurochirurgie de l'Hôpital FOCH :

Dr Stephan Gaillard : Merci pour ce semestre génial dans votre service ! Votre rigueur, vos coups de gueules m'ont fait énormément progresser. On ne peut pas rêver mieux en qualité de neurochirurgie. Et bien entendu merci pour votre formation inégalable en endoscopie hypophysaire !

Dr Sorin Aldea : Pour ton calme à toute épreuve et tes qualités exceptionnelles de chirurgien ! Pour m'avoir autant aidé au bloc : les rachis, les tumeurs, les anévrismes, les hypophyses...

Dr Bertrand Bossard : Pour tes grandes qualités de chirurgien et puis les fous rires aussi !

Dr Etienne Mireau : Pour ton efficacité à gérer tous les problèmes et à opérer aussi vite !

Dr Saad Bennis : Merci de m'avoir réappris le planning chirurgical, « comme ça t'auras la classe en revenant à Rouen » et de m'avoir autant aidé au bloc !

Pr Bechir Jarraya : Pour avoir essayé de me convaincre de faire du fonctionnel ! Merci pour ta gentillesse.

Dr Michel Dupuis et Dr Abdelmajeed Kouadri : Les tôleurs du service ! Merci de votre aide.

A tous mes amis, que j'aimerais voir plus :

Ceux connus à la fac, **Alexandre Leroux** (je n'arriverai pas à compter tous nos bons moments, ni toutes les rencontres que j'ai faites grâce à toi !), **Vincent Costiou et Coralie Marguerite** (ça avance ta thèse ?), **Maxime Arnaud et Audrey Lecoq** (Toujours présents depuis des années pour des bons moments) **Jean-Paul Bouwyn** (et oui encore le fameux « Baldwin Swag » !) **et Jennifer Gallego, Julien Kracht** (« Her Kracht », mon témoin, toujours au top) **et Lou Danjou** (mais pourquoi êtes vous partis si loin ? heureusement il y aura toujours des vacances de rêve avec vous), **Olivier « Scars » Coquais** (Toujours au top, même au sommet !) **et Nancy Mendy**, la **famille Perez** au complet, **Marie Boubon** et la **petite Sarah, Vanness et Chacha** et **Thomas « Courbet » Madelaine** et sa petite famille.

Et les autres, comme une bouffée d'air frais après le travail : **les Cléments, Paul** (amis depuis l'âge où l'on portait des couches, je suis triste de vous voir si peu), **Thomas Lascaux, Christophe, Johann. Benoît Rouly, Mathilde** et leurs enfants (« Jamy docteur c'est pour bientôt ? »), **Antoine et Marie Rouly** (et Charlotte aussi), **Alexandre et Fanny Mignot, Marin Beckman, Romain Sorin et Laetitia** (On retourne en Inde ou bien ?), **Hugo de Heinzelin** (Rdv à 19h au N..) et **Samuel, Lucille et leurs magnifiques filles !**

A tous ceux que j'ai malencontreusement oubliés...

SOMMAIRE

RÉSUMÉ	3
INTRODUCTION	5
ÉPIDÉMIOLOGIE	5
ANATOMIE DE LA LOGE SELLAIRE ET DE L'HYPOPHYSE	7
PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES	9
TUMORIGÉNÈSE ET PROBLÉMATIQUE DES ADÉNOMES NON FONCTIONNELS	11
TUMORIGÉNÈSE	11
PROBLÉMATIQUE	12
OBJECTIFS	14
PATIENTS ET MÉTHODES	15
POPULATION	15
DONNÉES RECUEILLIES	17
ÉVALUATION PRÉOPÉRATOIRE	17
TECHNIQUE CHIRURGICALE ET PROTOCOLE PÉRI-OPÉRATOIRE	21
ÉVALUATION DES COMPLICATIONS	21
ÉVALUATION POSTOPÉRATOIRE	22
ÉVALUATION DE LA RÉCIDIVE	23
ANALYSE STATISTIQUE	23
RÉSULTATS	24
QUALITÉ D'EXÉRÈSE TUMORALE	24
FACTEURS PREDICTIFS D'UNE EXERESE INCOMPLETE	24
PRISE EN CHARGE DU RELIQUAT TUMORAL	28
FONCTION VISUELLE POSTOPÉRATOIRE	29
BILAN ENDOCRINIEN POSTOPÉRATOIRE	30
COMPLICATIONS PÉRI-OPÉRATOIRES	32
RÉCIDIVE TUMORALE	35
DISCUSSION	37

MISE EN PERSPECTIVE DES RÉSULTATS DE NOTRE SÉRIE	37
EXÉRÈSE TumorALE	39
RÉSULTATS ENDOCRINIENS ET OPHTALMOLOGIQUES	40
COMPLICATIONS	40
RÉCIDIVE	41
IMPORTANCE DE L'HISTOLOGIE ET DE L'IMMUNO-HISTOCHEMIE	42
QUELLE PLACE POUR LA RADIOTHÉRAPIE ET LA RADIOCHIRURGIE ?	43
QUELS OUTILS POUR AMÉLIORER L'EXÉRÈSE CHIRURGICALE ?	45
APPROCHE ENDOSCOPIQUE ENDONASALE	45
QUID DE L'IMAGERIE PEROPÉRATOIRE ?	47
STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE	47
CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE	50
ANNEXES	56
CLASSIFICATION DE WILSON-HARDY	56
CLASSIFICATION DE KNOSP	56
CLASSIFICATION CLINICO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS HYPOPHYSAIRES	57

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : Les adénomes hypophysaires représentent environ 15% de l'ensemble des tumeurs intracrâniennes. Les macro-adénomes non-fonctionnels sont le plus souvent diagnostiqués sur le syndrome tumoral et la compression des voies optiques. La chirurgie, essentiellement trans-sphénoïdale a pour but d'améliorer les symptômes neurologiques sans aggraver la fonction endocrinienne, tout en optimisant la qualité de l'exérèse tumorale afin de limiter le risque de récurrence.

OBJECTIFS : L'objectif principal de ce travail rétrospectif, conduit au CHU de Rouen, était d'évaluer la qualité d'exérèse tumorale et d'identifier les facteurs pronostiques influençant cette exérèse. Nous évaluons également les complications péri-opératoires, les résultats visuels et endocriniens ainsi que la récurrence tumorale.

PATIENTS ET MÉTHODES : 130 patients consécutifs (âge moyen = $58,8 \pm 14,9$ ans) ont été opérés par voie trans-sphénoïdale de macro-adénomes hypophysaires non-sécrétant entre le 01/01/2009 et le 31/12/2013.

RÉSULTATS : Nous observons 37,7 % d'exérèse complète et 56,4 % d'exérèse incomplète. La taille tumorale, l'envahissement des sinus caverneux de grade 3 et 4 de Knosp et une expansion de type IV selon la classification de Wilson-Hardy étaient prédictifs d'une exérèse incomplète ($p < 0,0001$). Parmi les 123 évaluations ophtalmologiques disponibles, 72 patients (55,4 %) présentaient une fonction visuelle (campimétrie et acuité visuelle) normale *versus* 36 (27,7 %) en préopératoire ($p < 0,0001$). Pour la majorité des patients, en postopératoire, la fonction visuelle était soit améliorée ($n = 74$; 56,9 %) soit stabilisée ($n = 48$; 36,9 %). Nous observons en postopératoire précoce un diabète insipide chez 22 patients (16,9 %), mais permanent chez seulement 3 (2,3 %). Seuls 20 % des patients

présentaient un pan-hypopituitarisme et 41 patients (31,5 %) prenaient un ou plusieurs traitements hormonaux substitutifs. Deux décès sont survenus après intervention (un vasospasme concomitant d'une apoplexie sévère et une perforation d'ulcère), 5 rhinorrhées, 3 hématomes compressifs. Six patients (4,6 %) ont nécessité une ré-intervention précoce. La récurrence tumorale était observée chez 15 patients sur 125, qui présentaient tous un reliquat postopératoire, à un délai moyen de 28,3 mois. Dans le groupe avec reliquat et dans celui sans reliquat, la survie sans récurrence était respectivement, à 12 mois de 95,5 % *versus* 100%, à 24 mois de 85,6 % *versus* 100 % et à 36 mois de 74,5 % *versus* 100 % ($p = 0,0067$).

CONCLUSION : Nous retrouvons un taux d'exérèse comparable à ceux des grandes séries microchirurgicales. L'exérèse incomplète était significativement associée au risque de récurrence tumorale. Les résultats ophtalmologiques étaient très satisfaisants car plus de la moitié des patients étaient améliorés en postopératoire et la morbidité endocrinienne était faible.

INTRODUCTION

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les adénomes hypophysaires sont, pour la grande majorité, des tumeurs bénignes monoclonales qui naissent de l'antéhypophyse. Ils représentent environ 15% de l'ensemble des tumeurs intracrâniennes, soit le troisième type de tumeur cérébrale le plus fréquent après les gliomes et les méningiomes⁴⁹. Une proportion non négligeable de ces adénomes sont découverts fortuitement et, de ce fait, leur véritable incidence dans la population générale est difficile à estimer¹. Selon les séries, la prévalence globale varie entre 1/1064¹³ et 1/1470⁴⁶ et leur incidence serait évaluée à 4/100000/an⁴⁶. Tous types confondus, les adénomes sont nettement plus fréquents dans la population féminine avec un sex-ratio de 1/3¹³ à 1/5⁴⁶. Alors que certains adénomes sont d'évolution lente et insidieuse, d'autres peuvent être responsables, au contraire, d'une symptomatologie très bruyante qui n'est pas nécessairement en rapport avec la taille de la lésion. Les adénomes hypophysaires peuvent également être classés selon leur taille : par définition, ils répondent au terme de micro-adénomes lorsque leur diamètre n'excède pas 10 mm et de macro-adénomes dans le cas contraire²⁷. Ces derniers représentent environ 40 % de l'ensemble des adénomes hypophysaires et posent une problématique spécifique avec la compression et l'envahissement des régions autour de la loge sellaie et en premier lieu le tractus optique.

Les adénomes peuvent induire un syndrome d'hypersécrétion hormonale (adénomes sécrétant ou fonctionnels) ou à l'inverse un syndrome d'hyposécrétion se manifestant sous la forme d'un déficit antéhypophysaire avec l'atteinte d'une ou plusieurs lignées hormonales (le déficit post-hypophysaire est exceptionnel). Une situation particulière est représentée par le syndrome de déconnexion hypophysaire responsable d'une hyperprolactinémie

modérée. Par ordre de fréquence, les adénomes les plus fréquents sont les prolactinomes (46% - 66%)^{13,24}, les adénomes non sécrétant ou non fonctionnels (15% - 37%)^{13,46}, les adénomes somatotropes (8% - 16%)^{24,46} et les adénomes corticotropes (2% - 6%)^{13,24}.

ANATOMIE DE LA LOGE SELLAIRE ET DE L'HYPOPHYSE

Un rappel anatomique est nécessaire pour bien comprendre les enjeux et les difficultés de la prise en charge chirurgicale des adénomes hypophysaires. L'hypophyse, située dans la selle turcique, est à la partie inférieure de l'encéphale, au centre de la base du crâne à la jonction de l'étage antérieur et de l'étage moyen ⁴⁷.

Le plancher de la loge sellaire est constitué par la partie supérieure de l'os sphénoïde, en rapport avec le sinus sphénoïdal. La limite osseuse antérieure est le planum sphénoïdal et la limite postérieure le dorsum sellae du clivus. La limite supérieure de la loge hypophysaire situe l'hypophyse dans une position particulière car elle est extra-arachnoïdienne. Elle est logée dans un dédoublement de dure-mère et recouverte à sa face supérieure par le diaphragme sellaire.

En avant, les rapports de la loge sellaire sont le chiasma optique ainsi que les nerfs optiques et la partie antérieure du polygone de Willis. En dehors de la selle turcique, les faces latérales du sphénoïde sont au contact des sinus caverneux contenant eux même : artère carotide interne, nerf moteur oculaire commun (III), nerf trochléaire (IV), nerf abducens (VI) et contingent ophtalmique (V1) et maxillaire (V2) du nerf trijumeau. En arrière, ses rapports sont le tronc cérébral et l'artère basilaire. En haut, l'hypophyse est en rapport via la tige pituitaire avec l'hypothalamus et le plancher du troisième ventricule (Figure 1).

La glande hypophysaire comporte deux lobes : le lobe postérieur d'origine neuro-ectodermique qui est la « neurohypophyse » et le lobe antérieur formé de trois parties (*pars anterior*, *pars intermedia* et *pars tuberalis*) qui est l'hypophyse glandulaire siège des adénomes hypophysaires.

Figure 1 : Anatomie de la loge sellaie

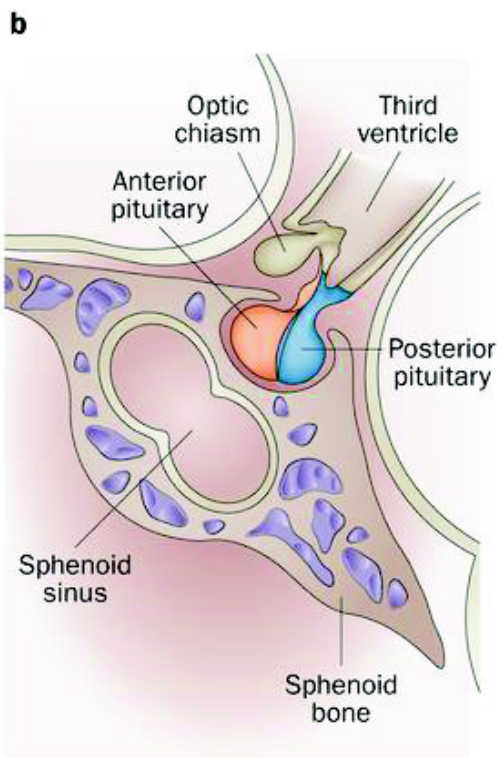
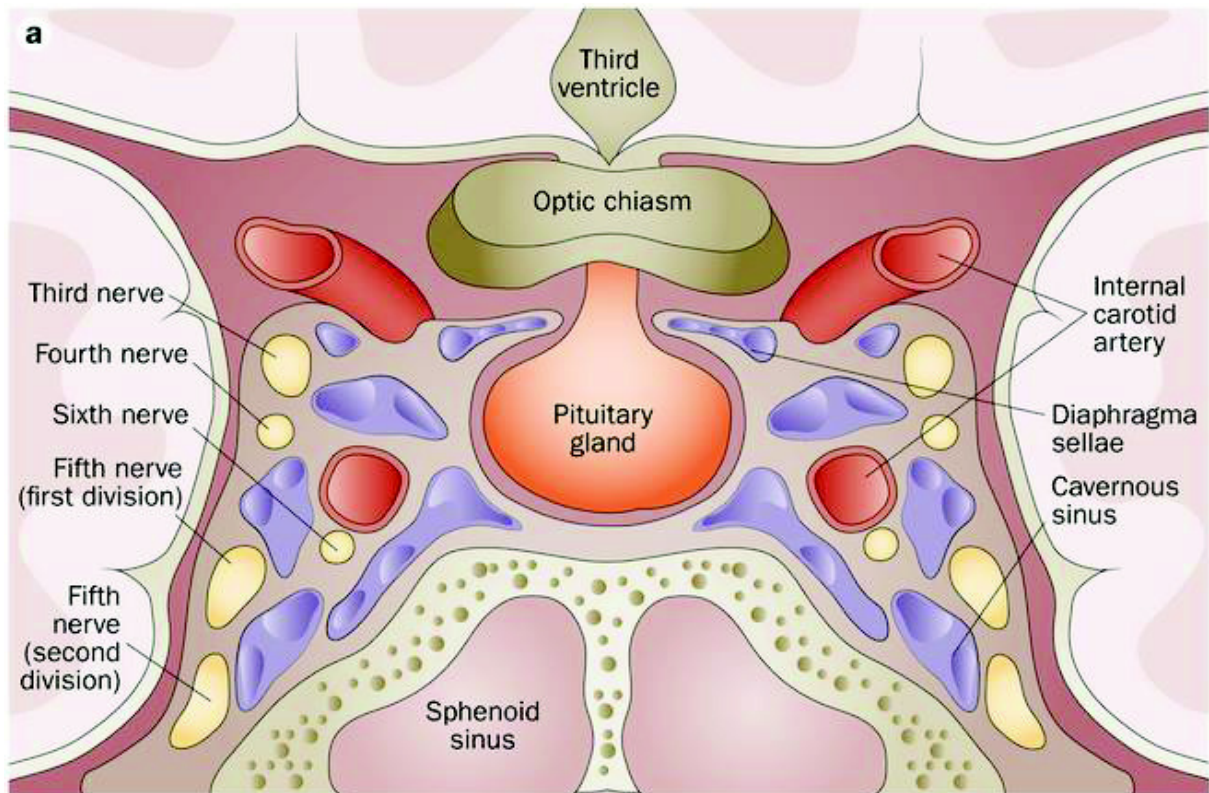


Figure 1a : Coupe coronale passant par l'hypophyse montrant les rapports avec les sinus caverneux, les artères carotides internes, les nerfs oculomoteurs (III, IV et VI) le V1, le V2 et le chiasma optique.

Figure 1b : Coupe sagittale passant par l'hypophyse montrant l'anté et post hypophyse, la tige pituitaire et les rapports de la loge sellaie.

D'après D'après Di Ieva, A. et coll. (2014)

PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES

La première intervention par voie trans-nasale pour une tumeur pituitaire fut décrite en 1907 par Hermann Schloffer, neurochirurgien autrichien ³⁴. Deux ans plus tard, en 1909 Harvey Cushing réalisa sa première chirurgie par voie trans-sphénoïdale, sous-labiale. En 1910 Oscar Hirsch développa la voie trans-sphénoïdale, trans-septale ¹². Jusqu'en 1929 Harvey Cushing réalisa 272 procédures par voie trans-sphénoïdale pour finalement délaisser cet abord, du fait de la difficulté à accéder au contingent tumoral supra-sellaire, au profit des voies trans-crâniennes. L'influence de Cushing était si forte à cette époque que l'ensemble de la communauté neurochirurgicale abandonna la voie dite basse pendant près de 35 ans.

C'est seulement à partir des années 50' que la voie trans-sphénoïdale a pu renaître grâce à l'impulsion de trois chirurgiens ⁴⁴. Le premier, Norman Dott, qui fut assistant de Harvey Cushing à Boston, introduisit la voie trans-sphénoïdale à Edimbourg ¹⁶ et permit au second, Gérard Guiot, de l'importer en France dès 1957. Rapidement, à l'hôpital Foch, Guiot ajouta à la technique décrite l'utilisation de la fluoroscopie peropératoire pour mieux i) délimiter les contours tumoraux et ii) visualiser les instruments sur la base du crâne. Avec plus de 1000 patients traités, il démontra la nette supériorité de l'abord trans-sphénoïdal sur la voie trans-crânienne pour l'exérèse des adénomes hypophysaires ²⁵. En 1961, il ajouta pour la première fois à l'arsenal technologique l'utilisation d'un endoscope rigide ²⁶. Le troisième neurochirurgien, Jules Hardy, qui apprit la technique auprès de Guiot, l'importa à son tour à Montréal, y intégrant l'encéphalographie préopératoire, la fluoroscopie peropératoire et surtout le microscope opératoire (1967) qui apportait à la magnification optique, une vision stéréoscopique.

Depuis 1973, l'abord chirurgical trans-sphénoïdal, avec ses variantes trans-nasales ou sous-labiales est considéré comme l'approche chirurgicale de première intention pour la

grande majorité des adénomes hypophysaires, qu'ils soient intra-sellaires ou avec un contingent supra-sellaire ⁵⁸. Depuis 40 ans, l'abord trans-sphénoïdal est resté le traitement de référence de ces lésions. Puis, de nombreuses avancées techniques comme l'endoscopie, la navigation ou l'imagerie par résonance magnétique peropératoires, sont venues compléter la gamme des outils chirurgicaux avec pour objectif de mieux contrôler l'exérèse tumorale tout en réduisant la morbidité peropératoire.

TUMORIGÉNÈSE ET PROBLÉMATIQUE DES ADÉNOMES NON FONCTIONNELS

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes focalisés sur les macro-adénomes non sécrétant encore dénommés adénomes non fonctionnels ou silencieux.

TUMORIGÉNÈSE

Les adénomes hypophysaires non fonctionnels ou silencieux peuvent provenir de tous les différents types cellulaires de l'antéhypophyse. Soit ils ne secrètent pas suffisamment d'hormones pour entraîner une élévation des concentrations sériques, ce sont les adénomes « totalement silencieux », soit la production hormonale n'entraîne pas de signe clinique, ce sont des adénomes « cliniquement silencieux »³⁷. Les adénomes provenant des cellules antéhypophysaires sécrétant des hormones de type glycopeptide (cellules gonadotropes et thyrotropes) sont généralement cliniquement silencieux ou totalement silencieux. Les adénomes provenant de cellules sécrétant des hormones de type peptide (cellules somatotropes et corticotropes) provoquent plus fréquemment des symptômes cliniques.

Les adénomes non fonctionnels les plus fréquents sont les adénomes gonadotropes, puis les adénomes « à cellules nulles »^a. L'incidence des adénomes gonadotropes (parmi les adénomes non fonctionnels) est évaluée entre 43 % et 64 % et celle des adénomes « à cellules nulles » à 33,7 %^{48,59}.

En comparaison avec d'autres tumeurs solides, les adénomes hypophysaires deviennent exceptionnellement malins, avec une fréquence de carcinomes pituitaires d'environ 0,1% de l'ensemble des tumeurs hypophysaires⁶¹. On retrouve dans les adénomes

^a Les adénomes à « cellules nulles » sont des tumeurs dont les cellules n'expriment pas une hormone hypophysaire spécifique en immunohistochimie et qui n'entraînent pas d'hypersécrétion hormonale in vivo.

hypophysaires de fréquentes altérations des fonctions génétiques via des modifications épigénétiques et une variabilité d'expression génique^{b 45}. Les mécanismes clefs impliqués dans la tumorigénèse des lésions pituitaires semblent être l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs¹. Les principaux gènes suppresseurs de tumeurs identifiés dont la diminution de l'expression favorise le développement des adénomes non-fonctionnels sont les gènes DKC1, MEG3, PLAGL1 (ZAC1). Les oncogènes dont l'augmentation de l'expression participe à la tumorigénèse de ces mêmes adénomes sont les gènes PITX2 et PRKCA²⁰.

PROBLÉMATIQUE

Les adénomes non fonctionnels ne provoquent pas de symptômes liés à une hypersécrétion hormonale. De ce fait ils sont le plus souvent diagnostiqués lorsque le volume tumoral entraîne des symptômes neurologiques liés à l'effet de masse local, ou alors ils sont de découverte fortuite. Les symptômes « compressifs » les plus fréquents sont les troubles visuels liés à la compression des voies optiques. Classiquement représentés par l'hémianopsie bitemporale, ces symptômes visuels surviennent chez 30,8 % à 67,8 % des patients selon les séries^{18,41}. La fréquence des céphalées comme symptôme lors du diagnostic est extrêmement variable, entre 9,7 % et 60,8 % dans la littérature^{9,18}. Elles peuvent être la conséquence d'une mise en tension du diaphragme sellaire ou de manière rare liées à une hydrocéphalie dans le cas d'adénomes « géants ».

A l'inverse les signes cliniques d'une insuffisance antéhypophysaire sont rarement ceux révélateurs de l'adénome hypophysaire. Bien que 2/3 des patients ayant un macroadénome aient des désordres endocriniens biologiques antéhypophysaires, il s'agit très

^b La modification épigénétique est un terme général qui englobe une variété de processus moléculaires qui affectent l'expression génique sans modifier la séquence ADN de base.

rarement du mode de révélation de la lésion. Le diabète insipide, témoin d'une insuffisance post-hypophysaire, est exceptionnel avant intervention chirurgicale ¹⁸. L'apoplexie pituitaire peut être le mode de découverte, le plus souvent brutal, de la lésion hypophysaire dans 3,7 % à 9,6 % des cas ^{9,41}.

La prise en charge de ces lésions non fonctionnelles peut être la simple surveillance y compris pour les macro-adénomes s'ils ne sont pas responsables de symptômes neurologiques. En revanche pour ceux qui sont symptomatiques, la chirurgie (essentiellement trans-sphénoïdale), est le seul traitement pour améliorer les symptômes « compressifs » rapidement. La récupération d'un déficit endocrinien préalable à l'intervention chirurgicale reste quant à elle exceptionnelle. La récurrence tumorale est liée en grande partie à la qualité de l'exérèse tumorale. Une méta-analyse a montré un taux de récurrence de 12 % lorsqu'il n'existait pas de reliquat adénomateux à l'imagerie de contrôle post-opératoire contre 46 % quand il en existait un ¹⁰. La chirurgie a donc pour but d'améliorer les symptômes neurologiques, sans aggraver la fonction endocrinienne, tout en optimisant la qualité de l'exérèse tumorale afin de limiter le risque de récurrence.

OBJECTIFS

L'objectif principal de ce travail rétrospectif, conduit chez 130 patients consécutifs opérés d'un macro adénome hypophysaire non fonctionnel par voie trans-sphénoïdale au CHU de Rouen, était d'évaluer la qualité d'exérèse tumorale et d'identifier les facteurs pronostiques influençant cette exérèse.

Les objectifs secondaires de ce travail étaient d'évaluer dans les suites de l'intervention chirurgicale :

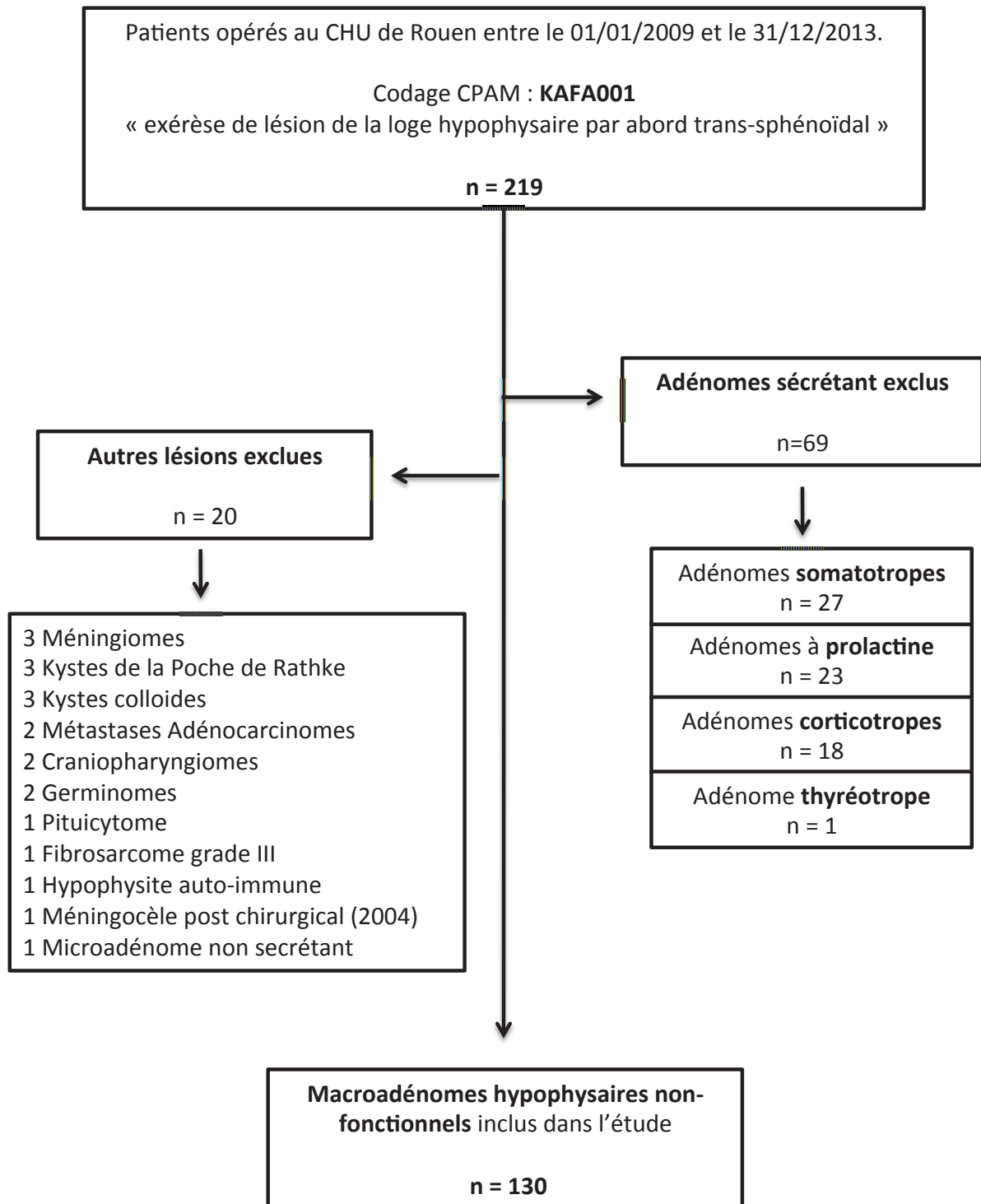
- Les complications péri-opératoires
- La fonction visuelle
- La fonction endocrinienne
- La récurrence tumorale précoce ainsi que les traitements complémentaires mis en oeuvre.

PATIENTS ET MÉTHODES

POPULATION

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, mono-centrique, menée dans le service de neurochirurgie du CHU de Rouen. L'analyse de la base de PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) du CHU de Rouen a permis l'extraction des données des patients opérés entre le 01/01/2009 et le 31/12/2013 avec le codage CCAM KAFA001 « exérèse de lésion de la loge hypophysaire, par abord trans-sphénoïdal » excluant la population pédiatrique (< 16 ans), les adénomes sécrétant, les micro adénomes (< 10 mm de grand axe), les autres types histologiques de lésions de la région sellaie ainsi que les patients opérés par voie haute (voies trans-crâniennes). Parmi les 219 patients extraits du PMSI, 130 (55 femmes, 75 hommes, âge moyen au moment de la chirurgie = $58,8 \pm 14,9$ ans) ont été inclus dans ce travail. Parmi eux, 14 avaient été opérés dans notre centre ou dans un autre préalablement à la date d'inclusion et ont été inclus au stade de la reprise chirurgicale. Deux d'entre eux avaient déjà eu une radiothérapie conformationnelle post-opératoire et un autre avait été opéré deux fois avant une radiothérapie (**Figure 2**).

Figure 2 : Diagramme d'inclusion



DONNÉES RECUEILLIES

Les caractéristiques épidémiologiques (âge, sex-ratio) et clinique (premier symptôme amenant à la découverte de la tumeur, délai découverte de l'adénome - chirurgie, KPS ²⁹, comorbidités) de la population étudiée sont présentées dans le **Tableau 1**.

EVALUATION PRÉ-OPÉRATOIRE

Tous les patients bénéficiaient en préopératoire :

- D'une évaluation morphologique par IRM : Séquences T1, T2 coronal, T1 avec gadolinium en coupes sagittales et coronales, permettant la mesure du diamètre maximal de la tumeur, la classification de l'extension tumorale selon Wilson et Hardy ⁵⁷, la mesure du grade d'invasion des sinus caverneux selon la classification de Knosp ³¹ (**Tableau 2**).
- D'un examen ophtalmologique : acuité visuelle, examen campimétrique de Goldman et oculomoteur. Ces éléments sont rapportés dans le **Tableau 3**.
- D'un bilan endocrinien évaluant les différents axes hypothalamo-hypophysaires : Prolactinémie (taux de base et après dilution), bilan thyroïdien (T4 libre, T3 libre et TSH), FSH, LH, Estradiol, Progestérone, Testostérone, Hormone de croissance, Somatomédine C (IGF1), Cortisol (taux de base et test au synacthène) et ACTH. Etaient également précisé la prise et le type éventuel de traitement endocrinien substitutif (**Tableau 4**).

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques générales préopératoires

Age (années)		58,8 ± 14,9
Sexe	Homme	75 (57,7 %)
	Femme	55 (42,3 %)
Symptômes révélateurs	Déficit visuel	93 (71,5 %)
	Diplopie	21 (16,2 %)
	Céphalées	60 (46,2 %)
	Perte libido	14 (10,8 %)
	Fortuit	14 (10,8 %)
	Autres symptômes	9 (6,9 %)
Délai Symptômes-découverte (mois)		5,8 ± 9,1
Atteinte axe Hypothalamo-hypophysaire	OUI	67 (51,5 %)
	NON	63 (48,5 %)
Examen visuel normal	OUI	36 (27,7 %)
	NON	94 (72,3 %)
Apoplexie pituitaire		22 (16,9 %)
Diamètre maximal moyen tumeur (mm)		29,2 ± 11,2
Première chirurgie antérieure à 2009		14 (10,8 %)

Tableau 2 : Caractéristiques IRM préopératoires

Patients avec données non connues (NC)		3 (2,3 %)
Diamètre maximal (mm)	Moyenne \pm SD	29,1 \pm 11,2
	Médiane	27
	Min - Max	13 - 60
Grade Knosp maximal	1	16 (12,3 %)
	2	53 (40,8 %)
	3	50 (38,5 %)
	4	8 (6,1 %)
Grade Wilson-Hardy	II	62 (47,7 %)
	Type	
	II A	2 (1,5 %)
	II B	35 (26,9 %)
	II C	19 (14,7 %)
	II D	4 (3,1 %)
	II E	2 (1,5 %)
	III	9 (6,9 %)
	Type	
	III B	2 (1,5 %)
	III C	5 (3,8 %)
	III D	1 (0,8 %)
	III E	1 (0,8 %)
IV	56 (43,1 %)	
Type		
IV B	14 (10,8 %)	
IV C	34 (26,2 %)	
IV D	8 (6,1 %)	

Tableau 3 : Examens ophtalmologiques préopératoires

Examen normal		36 (27,7 %)
Examen anormal		94 (72,3 %)
	Atteinte monoculaire	27 (20,8 %)
	Atteinte binoculaire	68 (52,3 %)
	Atteinte du champ visuel temporal	Hémianopsie 65 (50 %) Quadransopsie 8 (6,2 %)
	Atteinte oculomotrice	19 (14,6 %)
	Baisse d'acuité visuelle	69 (53,1 %)

Tableau 4 : Evaluations endocriniennes préopératoires

Atteinte axe Hypothalamo-hypophysaire	NON	64 (49,2 %)
	OUI	66 (50,8 %)
Hyperprolactinémie de déconnexion		38 (29,2 %)
Déficits endocriniens		
	Déficit corticotrope	24 (18,5 %)
	Déficit gonadotrope	32 (24,6 %)
	Déficit thyroïdote	25 (19,2 %)
	Pan-hypopituitarisme	21 (16,1 %)
Traitement hormonal substitutif préopératoire		9 (6,9 %)

TECHNIQUE CHIRURGICALE ET PROTOCOLE PÉRI-OPÉATOIRE

Tous les patients étaient opérés sous anesthésie générale par voie endonasale, trans-septale trans-sphénoïdale (dite voie de Hirsch) sous magnification optique à l'aide du microscope opératoire et sous contrôle radioscopique de profil. Toutes les interventions ont été effectuées par deux neurochirurgiens séniors. Il n'était pas mis en place de drainage lombaire préopératoire. Il n'y a pas eu de technique endoscopique ni d'utilisation de la neuronavigation. A partir des comptes rendus opératoires nous avons recueilli les données concernant la qualité d'exérèse constatée par le chirurgien durant l'intervention (exérèse totale, subtotale ou partielle, descente du diaphragme sellaire), la présence d'une brèche de liquide cérébro-spinal, la nécessité ou non de mise en place d'un drainage lombaire.

Pendant les premières 24h les patients étaient surveillés en unité de soins intensifs de neurochirurgie et bénéficiaient d'un traitement substitutif par Hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 120 mg/24h. Une surveillance horaire puis toutes les 3h des apports liquidiens, de la diurèse, de la densité urinaire et éventuellement de la natrémie était réalisée pour dépister le diabète insipide. Un traitement par Minirin était mis en place si les critères étaient réunis (diurèse totale > 2000 ml, diurèse des 3h > 500ml, densité urinaire < 1005 et natrémie > 145 mmol/L).

ÉVALUATION DES COMPLICATIONS

Les complications liées à l'intervention chirurgicale ont été recherchées : la mortalité péri-opératoire (30 jours), les rhinorrhées post-opératoires de liquide cérébro-spinal (LCS), les infections du site opératoire (ISO) à type de méningites, les lésions nerveuses ou vasculaires per-procédurales, les hématomes intra-sellaires compressifs et les ré-interventions chirurgicales précoces (< 1 mois). Étaient également recensées les complications générales et endocriniennes comme le diabète insipide temporaire et

permanent, le pan-hypopituitarisme, le syndrome confusionnel post-opératoire et l'augmentation de la durée d'hospitalisation.

ÉVALUATION POST-OPÉRATOIRE

Tous les patients bénéficiaient en post-opératoire :

- D'une évaluation morphologique par IRM : Séquences T1, T2 coronal, T1 avec gadolinium en coupes sagittales et coronales, permettant d'analyser la présence ou non d'un résidu tumoral et d'en mesurer la taille. Nous recueillions le délai de réalisation après l'intervention chirurgicale ainsi que la décision thérapeutique après cette première imagerie de contrôle (surveillance, reprise chirurgicale « basse » ou « haute », traitement complémentaire de type radiothérapie ou radiochirurgie « gamma-knife »).
- D'un examen ophtalmologique : acuité visuelle, examen campimétrique de Goldman et oculomoteur. Nous analysions le délai de réalisation et les patients étaient classés selon l'amélioration, l'aggravation ou la stabilisation de leur fonction visuelle.
- D'un bilan endocrinien évaluant les différents axes hypothalamo-hypophysaires : Prolactinémie (taux de base et après dilution), bilan thyroïdien (T4 libre, T3 libre et TSH), FSH, LH, Estradiol, Progestérone, Testostérone, Hormone de croissance, Somatomédine C (IGF1), Cortisol (taux de base et test au synacthène) et ACTH. Étaient également précisés la prise et le type éventuel de traitement endocrinien substitutif.

ÉVALUATION DE LA RÉCIDIVE

Nous considérons comme lésion récidivante toute croissance d'un éventuel résidu tumoral ou l'apparition secondaire d'une nouvelle lésion dans le foyer opératoire pour les exérèses complètes. Le délai (en mois) après l'intervention chirurgicale et la décision thérapeutique (surveillance, reprise chirurgicale « basse » ou « haute », traitement complémentaire de type radiothérapie ou radiochirurgie « gamma-knife ») étaient spécifiés. Par ailleurs nous recueillions la date des dernières nouvelles de patients ainsi que la durée totale de suivi (en mois).

ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats sont présentés sous la forme de moyenne +/- écart type pour les variables continues. Les variables discrètes sont exprimées sous forme d'effectifs (pourcentage). Les variables continues ont été comparées par test de Mann Whitney ou t-test de Student lorsqu'applicable. Le test du Chi-2 était utilisé pour les variables catégorielles. Les courbes de survie ont été créées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Le test du Log-Rank a été utilisé pour comparer les courbes de survies. Les résultats étaient considérés comme significatifs pour un p bilatéral inférieur à 0,05. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Prism 6.

RÉSULTATS

QUALITÉ D'EXÉRÈSE TUMORALE

Le délai moyen de réalisation de l'imagerie de contrôle post-opératoire par IRM était de $4,1 \pm 1,6$ mois. Seuls 121 examens (93,1 %) ont pu être analysés. Une exérèse tumorale complète à l'imagerie était observée chez 49 patients (37,7 %). Un résidu tumoral était visible chez 72 patients (55,4 %) de taille moyenne égale à $14,3 \pm 10$ mm [2 – 43 mm]. **(Tableau 5).**

FACTEURS PREDICTIFS D'UNE EXERESE INCOMPLETE

Concernant les caractéristiques démographiques, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes de patients pour l'âge et le sexe. Pour les caractéristiques morphologiques de l'adénome, un diamètre lésionnel plus élevé (**Figure 3**), un envahissement des sinus caverneux de grade 3 et 4 selon le grade de Knosp³¹, et une expansion de type IV selon la classification de Wilson-Hardy⁵⁷ étaient prédictifs d'une exérèse incomplète ($p < 0,0001$). Aucune différence n'a été mise en évidence avec le type III possiblement en raison de la taille de l'échantillon trop faible ($n=7$). L'apoplexie hypophysaire ($n=19$) n'a pas été retrouvée comme facteur de risque d'une exérèse incomplète ($p = 0,3099$). En revanche chez les 14 patients déjà traités pour un adénome hypophysaire et inclus dans l'analyse au stade de résidu ou de récurrence, le taux de résidu post-opératoire était significativement plus élevé ($p = 0,0076$) (**Figure 3**). Les résultats détaillés figurent dans le **Tableau 6**.

Exemple avec un cas clinique en **Figure 4**.

Tableau 5 : Exérèse tumorale

Délai « découverte tumeur - chirurgie » (mois)	Moyenne ± SD	2,25 ± 3,5
	médiane	1
	Min - Max	0 - 26
Résultats morphologiques	Délai IRM contrôle (mois) (moyenne ± DS)	4,1 ± 1,6
	Résidu tumoral	72 (55,4 %)
	Exérèse complète	49 (37,7 %)
	Taille moyenne résidu (mm)	14,3 ± 10
	NC	9 (6,9 %)

Tableau 6 : Caractéristiques des patients avec et sans résidu tumoral postopératoire

	Résidu tumoral (n = 72)	Pas de résidu tumoral (n = 49)	RR	IC	p
Age médian (années)	60,5	55			p = 0,1602
Sexe Ratio (H/F)	43/29	28/21			p = 0,8515
Diamètre maximal tumoral (mm) (médiane)	32,5	23,5			p < 0,0001
Envahissement sinus caverneux (grades 1-2 / 3-4 de Knosp)	22/48	40/8	2,4	1,7 - 3,4	p < 0,0001
Type de Wilson – Hardy (II/IV)	23/39	35/8	2,1	1,5 - 2,9	p < 0,0001
Antécédent de chirurgie hypophysaire	13/59	1/48	1,7	1,3 - 2,1	p = 0,0076
Apoplexie pituitaire	9/63	10/39			p = 0,3099

Figure 3a : Diamètre tumoral maximal et résidu postopératoire

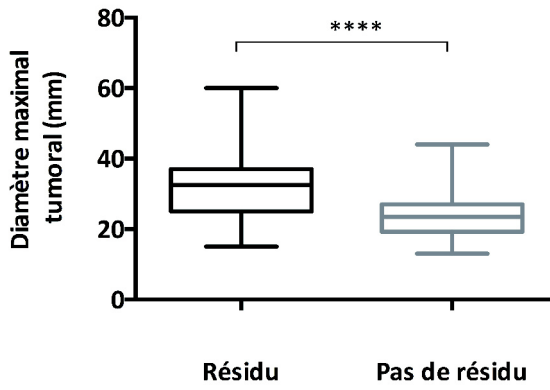


Figure 3b : Invasion des sinus caverneux et résidu tumoral postopératoire

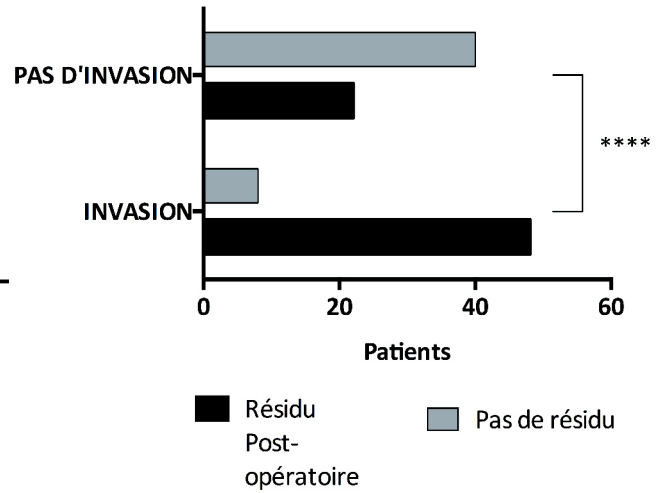


Figure 3c : Classification de Wilson Hardy et résidu postopératoire

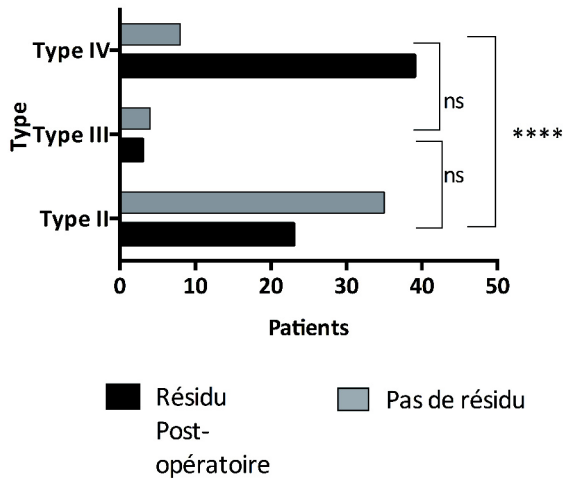


Figure 3d : Chirurgie préalable et résidu tumoral postopératoire

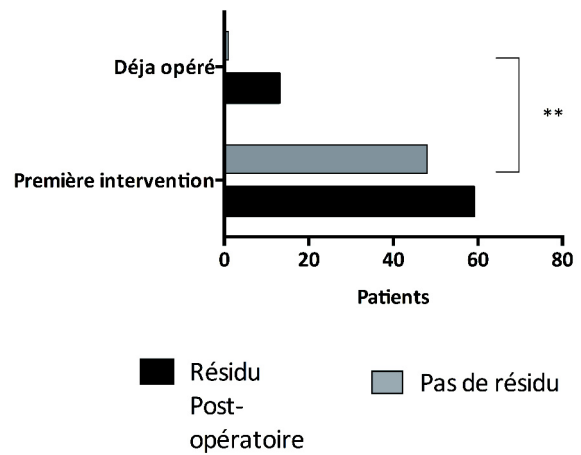


Figure 4a : Exemple clinique d'un patient de 58 ans. Découverte d'un macro-adénome hypophysaire non-fonctionnel devant une baisse d'acuité visuelle et une hémianopsie bi-temporale. Imagerie IRM préopératoire en séquences T1 gado coronal, T1 sagittal et T2 axial. Il s'agissait d'un grade IVC de Wilson Hardy avec un envahissement bilatéral des sinus caverneux (Score de Knosp droit et gauche à 3).

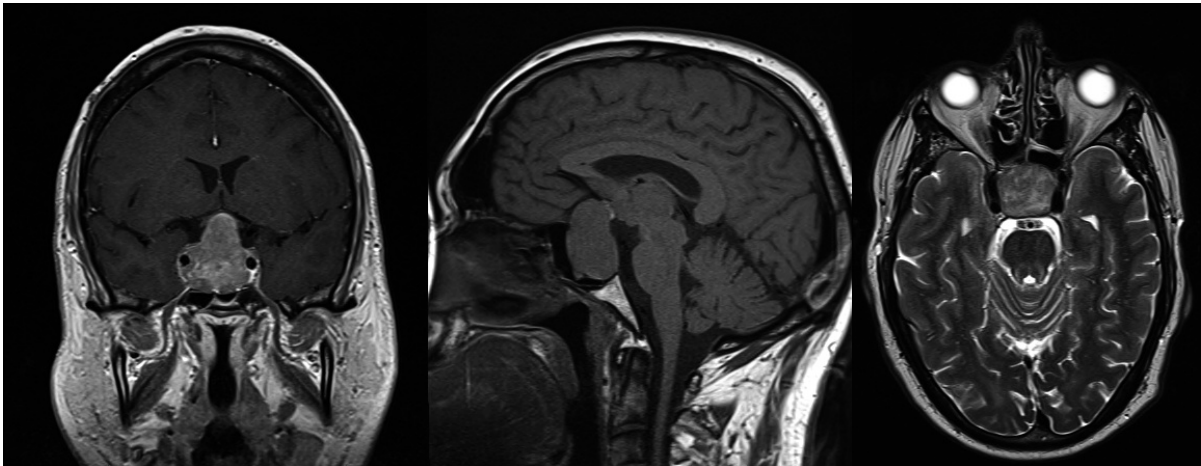


Figure 4b : Imagerie IRM à 3 mois postopératoire. Séquence T1 gado coronal, retrouvant une décompression complète des voies visuelles mais un résidu tumoral principalement dans le sinus caverneux droit.

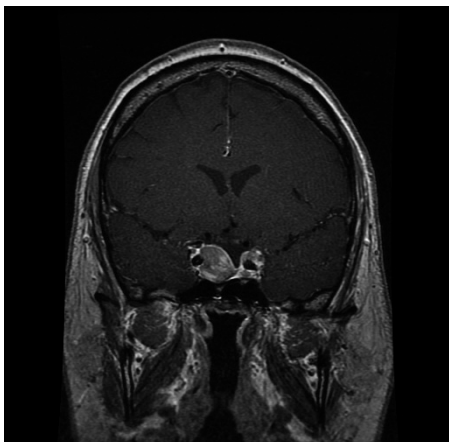
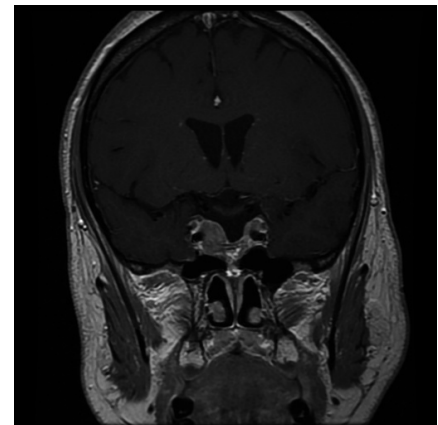


Figure 4C : Imagerie IRM à 2 ans postopératoire. Séquence T1 gado coronal, retrouvant une croissance du résidu tumoral principalement à droite.

PRISE EN CHARGE DU RELIQUAT TUMORAL

Chez 72 patients (55,4 %) il existait un reliquat tumoral à l'imagerie de contrôle postopératoire. Pour 60 d'entre eux il a été décidé en première intention d'une surveillance radio-clinique. Une patiente de 47 ans a eu une reprise chirurgicale par voie haute : elle présentait initialement une tumeur de 37 mm de grand axe, de grade IVC et le reliquat post-opératoire mesuré à 17 mm était situé en supra et latéro-sellaire avec persistance d'une compression chiasmatique. Quatre patients qui présentaient des tumeurs volumineuses (35 – 42 mm de diamètre maximal) avec absence de « descente » satisfaisante du contingent supra sellaire en per procédure ont été réopérés par voie basse une fois le résidu tumoral « redescendu » dans la selle. Six patients ont eu une radiothérapie post-opératoire conformationnelle pour des tumeurs avec invasion des sinus caverneux dont le résidu tumoral était intra-caverneux uniquement. Une patiente a été prise en charge par radiochirurgie Gamma Knife pour un résidu tumoral intra caverneux de 16 mm.

FONCTION VISUELLE POST-OPÉRATOIRE

Les données de l'examen ophtalmologique postopératoire sont résumées dans le **Tableau 7**. Pour 7 patients (5,4 %) ces informations n'ont pu être récupérées. Le délai moyen de réalisation de la consultation de contrôle d'ophtalmologie était de $3,2 \pm 1,1$ mois. Parmi les 123 évaluations disponibles, 72 patients (58,5 %) présentaient une fonction visuelle (campimétrie et acuité visuelle) normale *versus* 36 (29,3 %) en préopératoire ($p < 0,0001$). Pour la majorité des patients, en postopératoire, la fonction visuelle était soit améliorée ($n=74$; 60,2 %) soit stabilisée ($n=48$; 39,1 %). Un seul patient présentait une aggravation postopératoire à l'examen à 3 mois. Il s'agissait d'un patient avec un volumineux adénome mesuré à 35 mm de plus grand diamètre, de type IVC de Wilson-Hardy, invasif sur les deux sinus caverneux. Ce patient a été pris en charge devant des troubles visuels d'aggravation très rapide en 15 jours, à type de baisse d'acuité visuelle bilatérale, hémianopsie bitemporale et diplopie avec atteinte du III. Il a présenté à J1 de l'intervention chirurgicale une baisse brutale de l'acuité visuelle avec uniquement une perception lumineuse bilatérale, révélant un hématome compressif du foyer opératoire repris en urgence au bloc opératoire mais laissant des séquelles visuelles importantes.

BILAN ENDOCRINIEN POST-OPÉRATOIRE

Pour 12 patients (9,1 %) les bilans endocriniens n'étaient pas disponibles. On observait en post-opératoire précoce un diabète insipide chez 22 patients (16,9 %). Ce diabète insipide était pour la grande majorité temporaire car seulement 3 patients nécessitaient un traitement par Minirin au long cours. Le taux d'hypocorticisme post-opératoire était de 26,1 % (34 patients) et celui d'hypothyroïdie était de 23,1 % (30 patients). L'hypogonadisme hypo gonadotrope n'était pas systématiquement recherché chez tous les patients, notamment les sujets les plus âgés, en revanche 3 patients (2,3 %) bénéficiaient d'un traitement substitutif pour cela. Parmi tous ces patients, 26 (20 %) présentaient un tableau biologique de pan-hypopituitarisme. Au total dans notre cohorte, 41 patients (31,5 %) prenaient un ou plusieurs traitement hormonaux substitutifs (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Résultats ophtalmologiques et endocriniens postopératoires

Résultats ophtalmologiques	Délai consultation (mois) (moyenne \pm DS)	3,2 \pm 1,1
	Examen Normal	72 (55,4 %)
	Amélioration	74 (56,9 %)
	Stabilisation	48 (36,9 %)
	Aggravation	1 (1,5 %)
	NC	7 (5,4 %)
Résultats endocriniens	DI temporaire	22 (16,9 %)
	DI permanent	3 (2,3 %)
	Hypocorticisme	34 (26,1 %)
	Hypothyroïdie	30 (23,1 %)
	Hypogonadisme (substitué)	3 (2,3 %)
	Pan-Hypopituitarisme	26 (20 %)
	Patients avec traitement(s) substitutif(s)	41 (31,5 %)
	NC	12 (9,2 %)

COMPLICATIONS PÉRI-OPÉRATOIRES

Les complications peropératoires sont détaillées dans le **Tableau 8**.

La survenue d'une brèche arachnoïdienne avec fuite de LCS est relativement fréquente dans la chirurgie hypophysaire par voie trans-sphénoïdale. Dans notre série elle était survenue chez 20 patients (15,4 %) et nécessitait systématiquement la réalisation en fin de procédure d'une plastie d'étanchéité réalisée avec un prélèvement de graisse abdominale et de la colle biologique. La mise en place d'un drainage lombaire a été nécessaire à la fin de l'intervention chirurgicale chez 4 patients (3,1 % de la série). Le taux d'exérèse complète était de 60 % chez les 20 patients ayant eu une brèche et de 37,4 % chez les 99 patients n'en ayant pas ($p = 0,08$).

Dix patients (7,7 %) ont présenté un saignement peropératoire abondant (> 500 ml) nécessitant une transfusion sanguine et surveillance plus prolongée en réanimation neurochirurgicale chez 2 d'entre eux. Parmi ces patients aucun n'a eu d'hématome intrasellaire compressif postopératoire. Par ailleurs, nous n'observons pas de différence en terme de qualité d'exérèse (5 exérèses complètes parmi eux). Il n'y a eu aucune lésion vasculaire artérielle ni lésion nerveuse directe durant les interventions neurochirurgicales dans cette série.

Durant la période post-opératoire (30 jours suivants l'intervention), 2 patients sont décédés (1,5 %). Il s'agissait de deux patientes prises en charge en urgence pour des apoplexies hypophysaires. La première était une femme de 83 ans avec de lourds antécédents cardiovasculaires et un ulcère gastrique. Elle a été opérée d'un adénome apoplectique de 21 mm avec acuité visuelle à 1/10 bilatérale. Les suites opératoires ont été marquées par une péritonite sur la perforation de son ulcère responsable de son décès. La deuxième patiente, âgée de 44 ans, a elle présenté de manière concomitante à une

apoplexie hypophysaire un vasospasme majeur des deux territoires carotidiens. Opérée au stade des troubles de la vigilance, avec coma, la patiente est décédée des complications ischémiques cérébrales.

Parmi les complications postopératoires, cinq patients ont présenté des rhinorrhées de LCS. Pour 3 d'entre eux le diagnostic de rhinorrhée n'avait pas été fait en peropératoire. Trois ont nécessité une reprise chirurgicale et pour deux d'entre eux un drainage lombaire seul a suffi. Parmi ces 5 patients, 2 ont eu une méningite bactérienne associée.

Trois patients (2,3 %) ont présentés des hématomes intra-sellaires postopératoires compressifs responsables d'une baisse sévère de l'acuité visuelle nécessitant une reprise chirurgicale en urgence. L'un d'entre eux a conservé des séquelles visuelles.

Au total 6 patients (4,6 %) ont nécessité une ré intervention chirurgicale précoce du fait de complications postopératoires.

Tableau 8 : Complications

Complications chirurgicales peropératoires	Brèche LCS avec plastie d'étanchéité	20 (15,4 %)
	Drainage lombaire en fin de procédure	4 (3,1 %)
	Saignement > 500 ml	10 (7,7 %)
	Lésion vasculaire	0
	Lésion nerveuse directe	0
Complications chirurgicales postopératoires	Mortalité péri-opératoire (30 jours)	2 (1,5 %)
	Rhinorrhée post-opératoire	5 (3,8 %)
	Méningite	2 (1,5 %)
	Hématome intra-sellaire	3 (2,3 %)
	Nécessité de ré-intervention précoce	6 (4,6 %)
Complications générales et endocriniennes	Syndrome confusionnel	9 (6,9 %)
	Diabète insipide temporaire	22 (16,9 %)
	Diabète insipide permanent	3 (2,3 %)
	Pan-Hypopituitarisme	26 (20 %)

RÉCIDIVE TUMORALE

Dans cette cohorte le suivi morphologique et clinique à distance de l'intervention chirurgicale a été effectué chez 125 patients (96,2 %) avec une durée moyenne de suivi de $30,5 \pm 25,4$ mois. Le diagnostic de récurrence se faisait sur la croissance d'un éventuel reliquat tumoral déjà présent sur l'IRM postopératoire précoce ou sur la réapparition d'une image tumorale alors que l'exérèse était considérée comme complète sur le premier examen IRM post-opératoire. La récurrence tumorale était observée chez 15 patients sur 125. Le délai moyen de récurrence était de 28,3 mois. Parmi ces 15 patients, qui présentaient tous un reliquat tumoral post-opératoire, 13 avaient eu une surveillance de ce résidu, un avait été opéré en 2 temps par voie basse et un avait eu une irradiation conformationnelle d'emblée. Aucun patient avec exérèse tumorale complète n'a présenté de récurrence tumorale au cours du suivi. L'analyse de la survie sans récurrence par la méthode de Kaplan-Meier dans la population globale retrouvait des taux de survie sans récurrence à 12 mois de 97,2 %, à 24 mois de 91,1 %, et à 36 mois de 82,7 % (**Figure 5a**). L'estimation de Kaplan-Meier de la survie sans récurrence tumorale selon la présence ou l'absence de reliquat post-opératoire retrouvait une différence significative au test du Log-Rank entre les 2 groupes avec résidu et sans résidu (**Figure 5b**). Dans le groupe avec reliquat et dans celui sans reliquat, la survie sans récurrence était respectivement à 12 mois de 95,5 % *versus* 100 %, à 24 mois de 85,6 % *versus* 100 % et à 36 mois de 74,5 % *versus* 100 % ($p = 0,0067$). Parmi ces 15 patients, 11 ont été réopérés, par voie basse trans-sphénoïdale ($n = 7$) ou par voie haute ($n = 4$). Deux patients ont eu une radiothérapie conformationnelle et un, une radio chirurgie de type gamma-knife.

Figure 5a : Récidive postopératoire dans la population globale selon la méthode de Kaplan-Meier

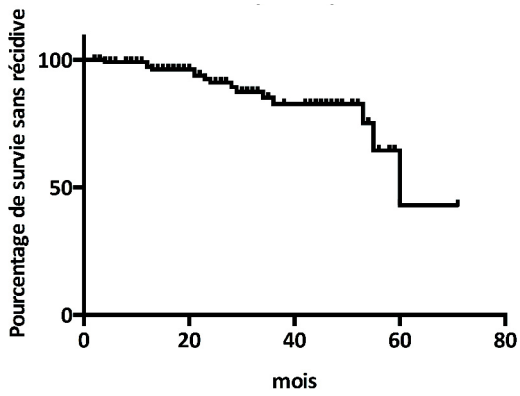
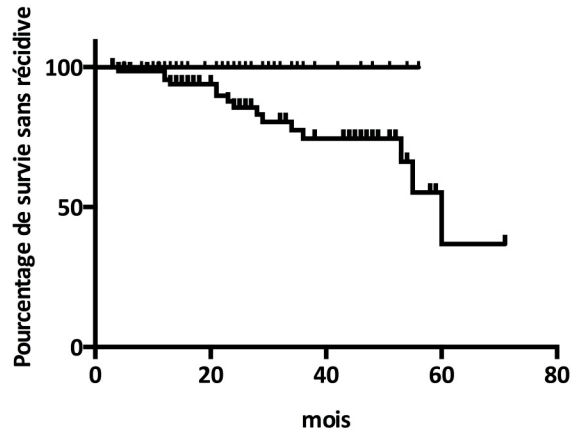


Figure 5b : Récidive postopératoire en fonction de l'exérèse tumorale selon la méthode de Kaplan-Meier



- Exérèse complète
- Exérèse incomplète

DISCUSSION

MISE EN PERSPECTIVE DES RÉSULTATS DE NOTRE SÉRIE

Dans cette série de 130 patients opérés de macro-adénomes non-fonctionnels, les caractéristiques cliniques des patients étaient relativement similaires à celles des autres séries de la littérature. Nous retrouvons une petite majorité d'hommes (57,7 %) et un âge moyen lors de la découverte de 58,8 ans. Une série française comparable, de Brochier et coll.⁶ retrouvait 59 % d'hommes et un âge moyen de 53 ans. Nous observons ces mêmes caractéristiques dans les autres séries de la littérature^{8,18,23,41}.

Les symptômes les plus fréquents amenant à la découverte de la lésion étaient le déficit visuel chez 71,5 % des patients et les céphalées pour 46,2 % d'entre eux. Dans notre travail nous retrouvons plus de patients avec des troubles visuels symptomatiques préopératoires que dans la majorité des travaux. Brochier et coll.⁶ trouvaient 44 % de patients chez qui les signes visuels étaient inauguraux. Le taux le plus important retrouvé était de 67,8 % dans la série de Nomikos et coll.⁴¹. En revanche le taux de céphalées était extrêmement différent selon les séries, variant de 9,7 %¹⁸ à 60,8 %⁹. Les macro-adénomes de découverte fortuite représentaient 10,8 % des patients opérés dans notre série, nombre comparable à celui de la grande série de 721 patients de Nomikos et coll.⁴¹ qui en dénombrait 7,9 %. Ces différences pourraient être expliquées par le biais qu'apporte l'analyse rétrospective des données.

Le taux d'apoplexie hypophysaire de 16,9 % dans notre cohorte était relativement élevé en comparaison avec ceux retrouvés dans les grandes séries de la littérature, entre 3,7 %⁴¹ et 9,6 %⁹.

Plus de la moitié des patients (56,2 %) avaient en préopératoire un déficit campimétrique et 53,1 % avaient une baisse d'acuité visuelle. Brochier et coll. ⁶ retrouvaient des taux équivalents avec 54 % d'altérations campimétriques.

Concernant les déficits hormonaux préopératoires nous retrouvions dans notre travail seulement 50,8 % d'atteintes de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Selon Mayson et coll. ³⁷, jusqu'à 2/3 des patients avec des macro-adénomes silencieux pouvaient présenter un déficit hormonal sur une ou plusieurs lignées. L'atteinte somatotrope affectait entre 35,8 % ¹⁸ et 61 % ⁹ des patients. Dans notre étude, le déficit somatotrope peu symptomatique chez les patients adultes, n'était pas toujours recherché, d'où le taux inférieur de déficit hormonal préopératoire.

L'analyse de l'IRM préopératoire retrouvait dans notre cohorte de patients opérés un diamètre maximal tumoral moyen de $29,1 \pm 11,2$ mm. Ce diamètre est comparable à celui de $26,3 \pm 9,5$ mm retrouvé dans la série de Brochier et coll. ⁶.

Hofsetter et coll. ²⁸ retrouvaient également un diamètre maximal tumoral moyen de 25 ± 12 mm dans une série de 71 patients et proposaient une analyse volumétrique des tumeurs qui permettait de corrélérer de manière significative le volume tumoral à la qualité de l'exérèse. Du fait de l'analyse rétrospective des imageries et de la multiplicité des supports d'imagerie, cette analyse n'était pas réalisable dans notre travail.

Nous retrouvions un taux élevé d'envahissement d'un ou des deux sinus caverneux à l'analyse de l'imagerie. Nous utilisons la classification de Knosp ³¹ et tous les grades supérieurs à 2 étaient considérés comme envahissant les sinus caverneux. Le taux de grades 3 et 4 de Knosp dans notre série était de 44,6 %. Dans les grandes séries les taux variaient entre 33 % et 52 % ^{2,14,15,23}. Brochier et coll. ⁶ retrouvaient eux un taux légèrement supérieur de 54 %. Les définitions d'envahissement des sinus caverneux n'étaient pas nécessairement

les mêmes selon les études et pour les travaux les plus anciens l'analyse via une imagerie scanner pouvait sous estimer les degrés d'invasion.

EXÉRÈSE TUMORALE

Nous retrouvions dans notre série un taux d'exérèse complète de 37,7 %. Il existait un reliquat postopératoire moyen de 14,3 mm chez 55,4 % des patients. Chez 6,9 % des patients l'imagerie postopératoire n'était pas disponible ce qui a empêché l'analyse exhaustive du résidu tumoral. Les taux d'exérèse complète variaient selon les séries entre 51 %¹⁸ et 72 %⁵². Une méta-analyse de 19 séries publiée par Chen et coll.¹⁰ retrouvait pour 971 patients opérés un taux d'exérèse complète de 38 %. Dans notre cohorte la qualité d'exérèse des macro-adénomes était donc comparable aux taux retrouvés dans la littérature.

Nous ne retrouvions pas de lien entre l'âge et le sexe des patients et la qualité d'exérèse. En revanche nous observions une différence statistiquement significative concernant la taille de la lésion tumorale. Dans le groupe des patients ayant eu une exérèse incomplète, le diamètre maximal tumoral moyen était significativement plus important que chez les patients avec une exérèse complète. L'influence de la taille ou du volume tumoral sur la qualité d'exérèse est largement retrouvée dans la littérature. En effet, Mortini et coll.³⁹ retrouvaient un taux d'exérèse complète de seulement 15,3 % pour les macro-adénomes « géants » de plus de 4 cm de grand axe opérés par voie trans-sphénoïdale. Dans la série de Garibi et coll.²² le taux d'exérèse complète était lui de 27,9 % pour des macro-adénomes de plus de 3 cm de grand axe.

L'envahissement des sinus caverneux (grades de Knosp supérieurs à 2) était fortement associé à l'exérèse incomplète des tumeurs avec un Risque Relatif de 2,4. De même pour les macro-adénomes de grade IV de classification de Wilson-Hardy avec Risque

Relatif associé de 2,1. Ces éléments étaient retrouvés très largement dans la littérature ¹⁰ et étaient parfaitement compréhensibles du fait de l'inaccessibilité de cette région anatomique.

RÉSULTATS ENDOCRINIENS ET OPHTALMOLOGIQUES

A en moyenne 3,2 mois de l'intervention le bilan ophtalmologique retrouvait une amélioration chez 56,9 % des patients, une stabilisation chez 36,9 % et une aggravation pour seulement 1,5 % d'entre eux. Ces chiffres étaient donc tout à fait satisfaisants et comparables avec ceux publiés par Losa et coll. ³⁶ qui observaient une amélioration chez 50,6 % des 279 patients opérés de macro-adénomes hypophysaires avec déficit visuel préopératoire.

Dans une méta-analyse de 58 études, Murad et coll. ⁴⁰ montraient que moins d'un tiers des patients opérés de macro-adénomes avaient une amélioration de leurs déficits hormonaux. Dans notre travail nous n'avons pas clairement pu évaluer la récupération endocrinienne des déficits préalables à l'intervention mais nous observions que seuls 31,5 % des patients nécessitaient un ou plusieurs traitements hormonaux substitutifs après l'intervention chirurgicale. Le taux de diabète insipide en postopératoire était de 16,9 % mais le plus souvent transitoire et seuls 2,3 % des patients avaient un diabète insipide définitif à distance. La série prospective de 385 patient de Chen et coll. ⁹ montrait un taux de diabète insipide temporaire de 18,7 % et définitif de 0,8 %.

COMPLICATIONS

La mortalité liée à l'intervention chirurgicale restait faible dans notre série, à 1,5 %. Dans la littérature elle était décrite comme classiquement inférieure à 1 % ^{37,40}. Dans notre série un décès survenu dans la période postopératoire était indirectement lié à la chirurgie

hypophysaire et causé par une perforation d'ulcère chez une patiente âgée de 83 ans opérée en urgence d'une apoplexie hypophysaire. Le deuxième cas était lié à un vasospasme majeur dans le territoire bicarotidien, également dans un contexte d'apoplexie.

Les brèches de LCS procédurales ne pouvaient pas être réellement définies comme des complications chirurgicales car de survenue fréquente et logique lors de l'exérèse de macro-adénomes. En revanche les rhinorrhées post-opératoires peu fréquentes sont importantes à considérer car elles font souvent le lit d'une méningite bactérienne. Au nombre de 5 (soit 3,8 %) dans notre série, ces fuites liquidiennes se sont compliquées à deux reprises (1,5 %). Murad et coll.⁴⁰ retrouvaient un taux similaire de 3 % de rhinorrhées dans son travail, associées à 1 % de méningite. Nous observons en revanche 2,3 % d'hématomes intra sellaires postopératoires contre 1 % dans la série de Losa et coll.³⁶. Au total 6 patients (4,6 %) ont eu une reprise chirurgicale précoce dans le cadre de ces complications.

RÉCIDIVE

L'analyse de la récurrence tumorale dans notre travail était clairement limitée par un délai moyen de suivi postopératoire (30,5 mois) des patients insuffisant dans une pathologie où la croissance tumorale est lente. Cette limite est néanmoins contrebalancée par le fait que le CHU de Rouen est le seul centre de chirurgie hypophysaire en Haute-Normandie et que la grande majorité des adénomes récidivants, au moins dans leur forme symptomatique, nous sont ré-adressés. Ainsi nous avons pu observer 15 récurrences précoces dans un délai moyen de 28,3 mois. Toutes survenaient chez des patients qui présentaient un reliquat tumoral postopératoire, qui était un facteur de risque significatif de la récurrence tumorale.

Dans la méta-analyse de Chen et coll.¹⁰ le taux de récurrence chez les patients sans résidu post-opératoire était de 12 % avec un taux de survie sans récurrence à 10 ans de 82 %. Le taux de récurrence chez les patients avec résidu postopératoire était de 46 % avec un

taux de survie sans récurrence à 10 ans de 40 %. Dans le travail de Brochier et coll.⁶ le taux de récurrence post-opératoire était également significativement plus élevé lorsqu'il existait une invasion des sinus caverneux. L'absence de résidu postopératoire et l'absence d'invasion des sinus caverneux étaient systématiquement associées dans les différents travaux à une réduction du risque de récurrence tumorale^{18,42}.

IMPORTANCE DE L'HISTOLOGIE ET DE L'IMMUNO-HISTOCHEMIE

Dans notre travail nous n'avons pas effectué d'analyse des résultats histologiques et immuno-histochimiques des tumeurs opérées. Néanmoins dans la littérature récente l'influence des caractéristiques immuno-histochimiques sur le risque de récurrence tumorale était décrite. Déjà en 2000, Scheithauer et coll.⁵⁰ ainsi que Webb et coll.⁵⁶ en 2003 mettaient évidence que l'agressivité et le taux de récurrence tumorale étaient significativement plus élevés pour les macro-adénomes corticotropes silencieux que chez les macro-adénomes silencieux à Prolactine ou à GH. Dans une série de la Mayo Clinic, Erickson et coll.¹⁷ montraient que les macro-adénomes hypophysaires silencieux pluri-hormonaux à l'immuno-histochimie, (sous-type 3 de classification OMS de 2004³) étaient plus agressifs avec un taux de récurrence post-opératoire plus élevé. Ces mêmes considérations étaient retrouvées dans le travail de Brochier et coll.⁶.

En 2013 Trouillas et coll.⁵⁵ proposaient une nouvelle classification clinico-pathologique des adénomes hypophysaires reprenant les critères cliniques d'invasion et pathologiques de prolifération (**Annexe 3**). Le grade tumoral était déterminé en fonction de l'invasion histologique et/ou radiologique des sinus caverneux et du sinus sphénoïdal, et de la prolifération tumorale, considérant trois critères : le Ki-67 > 1 % (fixation Bouin-Hollande)

ou > 3 % (fixation formalin), le nombre de mitoses > 2/10 HPF et la positivité de l'immunomarquage P53. En fonction de ces critères 5 grades étaient définis : 1a) tumeur non-invasive, 1b) tumeur non invasive et proliférative, 2a) tumeur invasive, 2b) tumeur invasive et proliférative et 3) tumeur métastatique (LCS ou systémique). Le grade tumoral était associé de manière statistiquement significative au risque de récurrence tumorale à 8 ans.

Des travaux plus récents soulignaient l'importance de différents marqueurs immunohistochimiques associés à une invasivité plus importante et à un taux de récurrence plus élevé. Zhenye et coll.⁶² montraient la corrélation entre l'expression du Transforming Growth Factor β (TGF- β) et la croissance et l'invasion des macro-adénomes non fonctionnels. Steno et coll.⁵³ associaient eux le marquage antigénique conjoint Ki-67 et High-mobility Group A1 (HMGA-1) au pronostic de récurrence des résidus tumoraux.

QUELLE PLACE POUR LA RADIOTHÉRAPIE ET LA RADIOCHIRURGIE ?

L'objectif des traitements par radiothérapie ou radiochirurgie était en règle générale le traitement d'un reliquat tumoral postopératoire ou d'une récurrence. Dans le cas des macro-adénomes hypophysaires, du fait du volume tumoral et de la symptomatologie compressive, le traitement chirurgical restait de première intention.

Néanmoins Lee et coll.³³ décrivaient en 2014 une série de 41 patients traités en première intention par radiochirurgie gamma-knife de macro-adénomes hypophysaire non fonctionnels. Il s'agissait, en revanche, de sujets âgés, présentant des comorbidités importantes avec des adénomes de faible volume et peu de symptômes visuels. Le contrôle de la croissance tumorale à 10 ans était obtenu chez 85 % des patients. Pour 6,4 % des

patients de la grande série de Sheehan et coll.⁵¹ la radiochirurgie gamma-knife était le traitement de première intention.

Les différentes formes d'irradiation (rayons X avec accélérateur linéaire, irradiation gamma par des sources de Cobalt ou même protons avec accélérateur à particules) montraient un contrôle du résidu tumoral postopératoire supérieur à 90 %³⁵. Les séries de la littérature montraient que l'irradiation postopératoire permettait de diminuer significativement le taux de récurrence tumorale des macro-adénomes hypophysaires non-fonctionnels^{6,36,40}. Losa et coll.³⁶ soulignaient chez 157 patients avec résidu tumoral postopératoire, que les 81 patients qui avaient eu une radiothérapie conformationnelle (rayons X avec accélérateur linéaire) postopératoire avaient un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 100 % contre 39,2 % pour les 76 patients qui n'en avaient pas eu. Sheehan et coll.⁵¹ retrouvaient une survie sans récurrence de 95 % à 5 ans chez 512 patients traités par radiochirurgie gamma knife (après chirurgie pour 93,4 % des patients de la série).

En revanche les complications liées à l'irradiation restaient fréquentes. Dans la série de Sheehan et coll.⁵¹ il existait une aggravation de la fonction endocrinienne chez 21,1 % des patients et une aggravation de l'atteinte des nerfs crâniens (principalement le nerf optique) de 9,3 %. Dans les différentes séries, tout mode d'irradiation confondu, le risque le plus fréquent était l'apparition de nouveaux déficits hormonaux. Les incidences variaient mais pouvaient aller jusqu'à 70 % à 10 ans de l'irradiation³⁵.

Malgré une efficacité prouvée de la radiothérapie sur les résidus tumoraux, du fait des complications associées, l'attitude n'était pas nécessairement en faveur d'une irradiation systématique des résidus postopératoires. Les résidus tumoraux pouvaient tout à fait être irradiés après avoir fait la preuve de leur évolutivité et de la récurrence si une ré-intervention n'était pas envisagée⁵². A ce jour il n'existait pas de preuve de supériorité

d'une technique d'irradiation par rapport à une autre. La radiochirurgie gamma-knife reste limitée par le volume tumoral et la proximité des voies visuelles alors que la radiothérapie conformationnelle peut être proposée à des macro-adénomes plus volumineux et invasifs.

QUELS OUTILS POUR AMÉLIORER L'EXÉRÈSE CHIRURGICALE ?

APPROCHE ENDOSCOPIQUE ENDONASALE

Nous observons ici que la qualité d'exérèse tumorale était un facteur déterminant dans la survenue de la récurrence tumorale¹⁰. Il était donc nécessaire d'adapter les techniques chirurgicales pour optimiser l'exérèse des adénomes hypophysaires tout en préservant l'anté et la post hypophyse saine. Bien que la première exérèse d'adénome hypophysaire à l'aide d'un endoscope fut effectuée en 1962 par Gérard Guiot²⁶ ce n'est beaucoup plus tard que la technique fut pratiquée de manière courante.

L'équipe de Naples de Cappabianca fut parmi les précurseurs de l'abord endoscopique pur par voie endonasale trans-sphénoïdale pour la prise en charge des lésions hypophysaires. Leur première série de 10 malades en 1999 retrouvait des suites postopératoires comparables à celles observées lors des approches classiques microchirurgicales avec une durée d'hospitalisation raccourcie⁷. Par la suite, de nombreuses séries sur l'apport de l'endoscopie dans la chirurgie hypophysaire furent publiées^{4,5,19,21,32,38,43,60}.

Dans l'étude de Frank et coll.¹⁹ qui comparait l'endoscopie au traitement microchirurgical isolé, les résultats quant à la qualité de l'exérèse tumorale étaient comparables pour les lésions endo-sellaires mais supérieurs pour les lésions avec une extension extra-sellaires lorsque l'endoscopie était utilisée.

Yoneoka et coll.⁶⁰ montraient que l'endoscopie hypophysaire permettait une visualisation directe et une identification de la neurohypophyse, de la tige pituitaire et de l'antéhypophyse, permettant ainsi une meilleure préservation de la fonction endocrinienne.

En 2013, McLaughlin et coll.³⁸ et Koutourousiou et coll.³² démontraient que l'abord endoscopique trans-nasal permettait d'améliorer la qualité d'exérèse, en particulier pour les volumineux macro-adénomes, avec près de 91 % d'exérèse totale ou subtotale dans la série de McLaughlin. Bokhari et coll.⁵ pointaient du doigt le problème de la courbe d'apprentissage nécessaire pour optimiser la technique endoscopique en montrant que les résultats étaient améliorés avec l'expérience du chirurgien.

Paluzzi et coll.⁴³ publiaient une série de 555 patients opérés par voie endoscopique pure et retrouvaient un taux d'exérèse complète de 65,3 % chez les 359 patients opérés de macro-adénomes non-fonctionnels. Ils mettaient en revanche en évidence un taux supérieur de rhinorrhées post-opératoire de 5 %, mais qui diminuait à 2,9 % depuis l'utilisation systématique d'un lambeau naso-septal pour la fermeture.

Gaillard²¹ ajoutait des avantages supplémentaires avec une diminution des complications locales nasales, l'amélioration du confort postopératoire du patient du fait de l'absence de méchage nasal.

Néanmoins dans une revue systématique de la littérature et une méta-analyse, Ammirati et coll.⁴ montraient que l'abord endoscopique ne semblait pas supérieur à l'abord microchirurgical à court terme et observaient en revanche que le taux de complications vasculaires était significativement supérieur dans les séries endoscopiques.

QUID DE L'IMAGERIE PEROPÉRATOIRE ?

Toujours dans le but de maximiser la résection tumorale, plusieurs équipes ont étudié l'apport de l'imagerie IRM peropératoire lors de la chirurgie des adénomes hypophysaires. Kim et coll.³⁰ évaluaient en 2013 l'apport d'une IRM peropératoire de bas champ magnétique chez 198 patients et montraient qu'elle permettait de majorer la résection pour 20,3 % des patients. En 2014 Coburger et coll.¹¹ qui comparaient deux groupes de patients (opérés sans IRM peropératoire *versus* avec IRM peropératoire de bas champ) ont montré qu'avec l'IRM, l'exérèse était complète dans 91 % des cas et que ce taux chutait à 73 % en son absence. En revanche ils ne mettaient pas en évidence de différence significative sur la survie sans récurrence à 30 mois. Le temps opératoire était significativement plus élevé mais sans majoration du nombre de complications.

Sylvester et coll.⁵⁴ analysaient que l'utilisation combinée de l'endoscopie et de l'IRM peropératoire augmentait la qualité de résection tumorale et également la survie sans récurrence. L'imagerie peropératoire montrait un résidu tumoral chez 35,9 % des patients, mais un complément d'exérèse tumorale n'était possible que pour seulement 9,6 % des patients. En outre le temps opératoire moyen d'une procédure avec IRM peropératoire (378 minutes) était significativement supérieur au temps opératoire sans contrôle d'imagerie.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La chirurgie reste le premier élément thérapeutique pour les macro-adénomes hypophysaires. L'abord endoscopique est désormais devenu le gold standard de la chirurgie hypophysaire mais la transition doit être faite prudemment²¹. Pour les macro-adénomes hypophysaires « géants » avec extension supra et latéro sellaire un abord trans-crânien

premier suivi d'une voie basse trans-sphénoïdale semble rester la solution thérapeutique la moins morbide pour le patient. Pour les reliquats tumoraux importants ou les récives tumorales, il reste nécessaire de privilégier la chirurgie par voie basse quand elle est réalisable. La radiothérapie ou la radiochirurgie peuvent être envisagées en post-opératoire immédiat pour les résidus de lésions de grades élevés d'autant plus qu'il existe déjà un pan hypopituitarisme. Dans les autres cas la récive ou ré-évolution d'un résidu tumoral doivent être observés avant de réaliser le traitement complémentaire.

Pour l'apprentissage de la technique endoscopique il sera nécessaire de procéder par étapes en fonction de la difficulté et du pronostic de la maladie, en commençant par les macro-adénomes hypophysaires simples et les apoplexies. Puis les adénomes sécrétant autres que les maladies de Cushing et *in fine* les adénomes corticotropes et les chirurgies étendues.

CONCLUSION

Dans cette série de 130 patients consécutifs opérés de macro-adénomes hypophysaires non-fonctionnels, nous avons pu montrer que la qualité d'exérèse tumorale était significativement liée à la taille tumorale ainsi qu'au degré d'invasion des sinus caverneux. Nous observons un taux d'exérèse complète de 37,7 % comparable à ceux des grandes séries microchirurgicales. L'exérèse incomplète était significativement associée au risque de récurrence tumorale bien que notre suivi moyen postopératoire soit modeste. Les résultats ophtalmologiques étaient très satisfaisants car plus de la moitié des patients étaient améliorés en postopératoire. La morbidité endocrinienne était également faible car seul un tiers des patients opérés nécessitait un traitement hormonal substitutif à distance de l'intervention.

Nous soulignons donc l'importance de la qualité de l'exérèse tumorale, pour diminuer le risque de récurrence, améliorer les symptômes visuels et prévenir les complications endocriniennes en préservant l'hypophyse saine. Les marqueurs immuno-histochimiques semblent être une piste majeure dans l'analyse du risque de récurrence. L'endoscopie hypophysaire est une technique à développer car elle permet une meilleure visualisation des structures anatomiques et une maximisation de la résection tumorale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aflorei ED, Korbonits M: Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. **J Neurooncol** **117**:379–394, 2014
2. Alameda C, Lucas T, Pineda E, Brito M, Uría JG, Magallón R, et al.: Experience in management of 51 non-functioning pituitary adenomas: indications for post-operative radiotherapy. **J Endocrinol Invest** **28**:18–22, 2005
3. Al-Shraim M, Asa SL: The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? **Acta Neuropathol (Berl)** **111**:1–7, 2006
4. Ammirati M, Wei L, Ciric I: Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **84**:843–849, 2012
5. Bokhari AR, Davies MA, Diamond T: Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: a single surgeon experience and the learning curve. **Br J Neurosurg** **27**:44–49, 2013
6. Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C, et al.: Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. **Eur J Endocrinol** **163**:193–200, 2010
7. Cappabianca P, Alfieri A, Colao A, Ferone D, Lombardi G, de Divitiis E: Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: an additional reason in support of surgery in the management of pituitary lesions. **Skull Base Surg** **9**:109, 1999
8. Chanson P, Brochier S: Non-functioning pituitary adenomas. **J Endocrinol Invest** **28**:93–99, 2005
9. Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B: A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. **J Neurooncol** **102**:129–138, 2011
10. Chen Y, Wang CD, Su ZP, Chen YX, Cai L, Zhuge QC, et al.: Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. **Neuroendocrinology** **96**:333–342, 2012
11. Coburger J, König R, Seitz K, Bätzner U, Wirtz CR, Hlavac M: Determining the utility of intraoperative magnetic resonance imaging for transsphenoidal surgery: a retrospective study. **J Neurosurg** **120**:346–356, 2014

12. Cohen-Gadol AA, Liu JK, Laws ER: Cushing's first case of transsphenoidal surgery: the launch of the pituitary surgery era. **J Neurosurg** **103**:570–574, 2005
13. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A: High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. **J Clin Endocrinol Metab** **91**:4769–4775, 2006
14. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JHC, Neelis KJ, Schroijen MA, et al.: Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. **J Clin Endocrinol Metab** **91**:1796–1801, 2006
15. Dekkers OM, van der Klaauw AA, Pereira AM, Biermasz NR, Honkoop PJ, Roelfsema F, et al.: Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma. **J Clin Endocrinol Metab** **91**:3364–3369, 2006
16. Dott NM: Dr. Harvey Cushing, M.D. Memoir for the centenary year of his birth. **Scott Med J** **14**:381–386, 1969
17. Erickson D, Scheithauer B, Atkinson J, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, et al.: Silent subtype 3 pituitary adenoma: a clinicopathologic analysis of the Mayo Clinic experience. **Clin Endocrinol (Oxf)** **71**:92–99, 2009
18. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, et al.: Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. **Eur J Endocrinol** **155**:823–829, 2006
19. Frank G, Pasquini E, Farneti G, Mazzatenta D, Sciarretta V, Grasso V, et al.: The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. **Neuroendocrinology** **83**:240–248, 2006
20. Gadelha MR, Trivellin G, Hernández Ramírez LC, Korbonits M: Genetics of pituitary adenomas. **Front Horm Res** **41**:111–140, 2013
21. Gaillard S: The Transition from Microscopic to Endoscopic Transsphenoidal Surgery in High-Caseload Neurosurgical Centers: The Experience of Foch Hospital. **World Neurosurg** **82**:S116–S120, 2014
22. Garibi J, Pomposo I, Villar G, Gaztambide S: Giant pituitary adenomas: clinical characteristics and surgical results. **Br J Neurosurg** **16**:133–139, 2002

23. Greenman Y, Stern N: Non-functioning pituitary adenomas. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** **23**:625–638, 2009
24. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J: Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. **Pituitary** **16**:545–553, 2013
25. Guiot G, Thibaut B, Bourreau M: [Extirpation of hypophyseal adenomas by trans-septal and trans-sphenoidal approaches]. **Ann Oto-Laryngol** **76**:1017–1031, 1959
26. Guiot J, Rougerie J, Fourestier M, Fournier A, Comoy C, Vulmiere J, et al.: [Intracranial endoscopic explorations]. **Presse Médicale** **71**:1225–1228, 1963
27. Hardy J: Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. **Clin Neurosurg** **16**:185–217, 1969
28. Hofstetter CP, Nanaszko MJ, Mubita LL, Tsiouris J, Anand VK, Schwartz TH: Volumetric classification of pituitary macroadenomas predicts outcome and morbidity following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. **Pituitary** **15**:450–463, 2012
29. Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer, in **Evaluation of chemotherapeutic agents**, MacLeod CM. New York: Columbia University Press; 1949:191-205.
30. Kim EH, Oh MC, Kim SH: Application of low-field intraoperative magnetic resonance imaging in transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: technical points to improve the visibility of the tumor resection margin. **Acta Neurochir (Wien)** **155**:485–493, 2013
31. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C: Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. **Neurosurgery** **33**:610–617; discussion 617–618, 1993
32. Koutourousiou M, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Paluzzi A, Wang EW, Snyderman CH: Endoscopic endonasal surgery for giant pituitary adenomas: advantages and limitations: Clinical article. **J Neurosurg** **118**:621–631, 2013
33. Lee C-C, Kano H, Yang H-C, Xu Z, Yen C-P, Chung W-Y, et al.: Initial Gamma Knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas: Clinical article. **J Neurosurg** **120**:647–654, 2014
34. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER Jr, Couldwell WT: The history and evolution of transsphenoidal surgery. **J Neurosurg** **95**:1083–1096, 2001

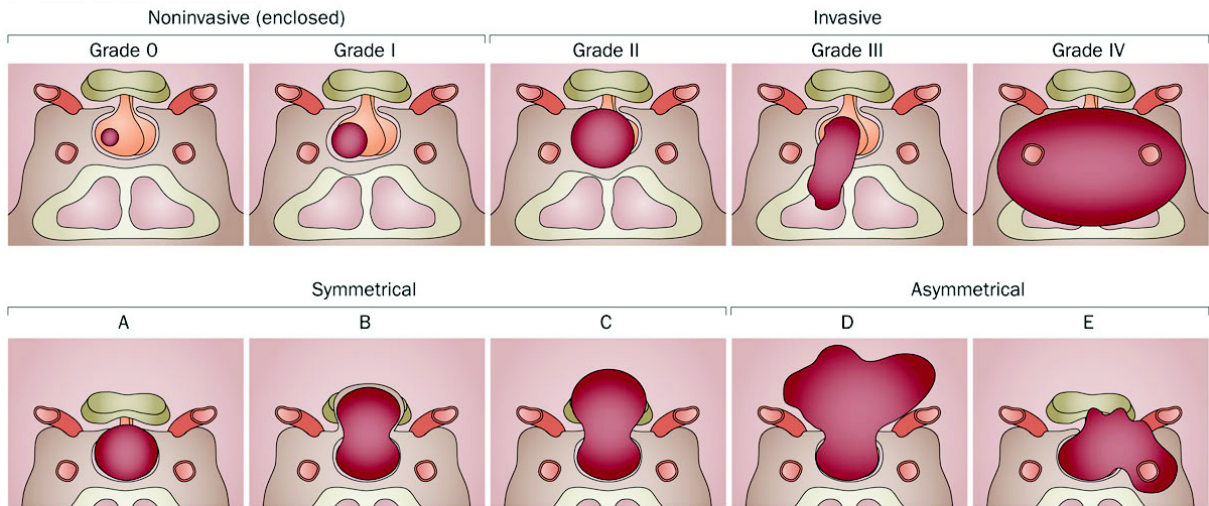
35. Loeffler JS, Shih HA: Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. **J Clin Endocrinol Metab** **96**:1992–2003, 2011
36. Losa M, Donofrio CA, Barzaghi R, Mortini P: Presentation and surgical results of incidentally discovered nonfunctioning pituitary adenomas: evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics. **Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc** **169**:735–742, 2013
37. Mayson SE, Snyder PJ: Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. **J Neurooncol** **117**:429–436, 2014
38. McLaughlin N, Eisenberg AA, Cohan P, Chaloner CB, Kelly DF: Value of endoscopy for maximizing tumor removal in endonasal transsphenoidal pituitary adenoma surgery: Clinical article. **J Neurosurg** **118**:613–620, 2013
39. Mortini P, Barzaghi R, Losa M, Boari N, Giovanelli M: Surgical treatment of giant pituitary adenomas: strategies and results in a series of 95 consecutive patients. **Neurosurgery** **60**:993–1002; discussion 1003–1004, 2007
40. Murad MH, Fernández-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al.: Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. **Clin Endocrinol (Oxf)** **73**:777–791, 2010
41. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M: Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas -- a study on 721 patients. **Acta Neurochir (Wien)** **146**:27–35, 2004
42. O'Sullivan EP, Woods C, Glynn N, Behan LA, Crowley R, O'Kelly P, et al.: The natural history of surgically treated but radiotherapy-naïve nonfunctioning pituitary adenomas. **Clin Endocrinol (Oxf)** **71**:709–714, 2009
43. Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefko S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA: Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: a series of 555 patients. **Pituitary** **17**:307–319, 2014
44. Patel SK, Husain Q, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK: Norman Dott, Gerard Guiot, and Jules Hardy: key players in the resurrection and preservation of transsphenoidal surgery. **Neurosurg Focus** **33**:E6, 2012

45. Pease M, Ling C, Mack WJ, Wang K, Zada G: The Role of Epigenetic Modification in Tumorigenesis and Progression of Pituitary Adenomas: A Systematic Review of the Literature. **PLoS ONE** **8**:e82619, 2013
46. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T: Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. **J Clin Endocrinol Metab** **95**:4268–4275, 2010
47. Renn WH, Rhoton AL: Microsurgical anatomy of the sellar region. **J Neurosurg** **43**:288–298, 1975
48. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe H-J, Petersenn S: Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. **Eur J Endocrinol** **156**:203–216, 2007
49. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, et al.: Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. **Neurosurgery** **59**:341–353; discussion 341–353, 2006
50. Scheithauer BW, Jaap AJ, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Meyer FB, et al.: Clinically silent corticotroph tumors of the pituitary gland. **Neurosurgery** **47**:723–729; discussion 729–730, 2000
51. Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, Young B, Sneed PK, Chiang VL, et al.: Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study: Clinical article. **J Neurosurg** **119**:446–456, 2013
52. Soto-Ares G, Cortet-Rudelli C, Assaker R, Boulinguez A, Dubest C, Dewailly D, et al.: MRI protocol technique in the optimal therapeutic strategy of non-functioning pituitary adenomas. **Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc** **146**:179–186, 2002
53. Šteňo A, Bocko J, Rychlý B, Chorváth M, Celec P, Fabian M, et al.: Nonfunctioning pituitary adenomas: association of Ki-67 and HMGA-1 labeling indices with residual tumor growth. **Acta Neurochir (Wien)** **156**:451–461, 2014
54. Sylvester PT, Evans JA, Zipfel GJ, Chole RA, Uppaluri R, Haughey BH, et al.: Combined high-field intraoperative magnetic resonance imaging and endoscopy increase extent of resection and progression-free survival for pituitary adenomas. **Pituitary**:2014 Available: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-014-0560-2>. Accessed 15 October 2014

55. The members of HYPOPRONOS, Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, et al.: A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case–control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. **Acta Neuropathol (Berl)** **126**:123–135, 2013
56. Webb KM, Laurent JJ, Okonkwo DO, Lopes MB, Vance ML, Laws ER: Clinical characteristics of silent corticotrophic adenomas and creation of an internet-accessible database to facilitate their multi-institutional study. **Neurosurgery** **53**:1076–1084; discussion 1084–1085, 2003
57. Wilson CB: A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona lecture. **J Neurosurg** **61**:814–833, 1984
58. Winder MJ, Mayberg MR: Recent advances in pituitary tumor management: **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes** **18**:278–288, 2011
59. Yamada S, Ohyama K, Taguchi M, Takeshita A, Morita K, Takano K, et al.: A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. **Neurosurgery** **61**:580–584; discussion 584–585, 2007
60. Yoneoka Y, Watanabe N, Okada M, Fujii Y: Observation of the neurohypophysis, pituitary stalk, and adenohypophysis during endoscopic pituitary surgery: Demonstrative findings as clues to pituitary-conserving surgery. **Acta Neurochir (Wien)** **155**:1049–1055, 2013
61. Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, Amadio J, Nose V, Laws ER: Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. **J Neurosurg** **114**:336–344, 2011
62. Zhenye L, Chuzhong L, Youtu W, Xiaolei L, Lei C, Lichuan H, et al.: The expression of TGF- β 1, Smad3, phospho-Smad3 and Smad7 is correlated with the development and invasion of nonfunctioning pituitary adenomas. **J Transl Med** **12**:71, 2014

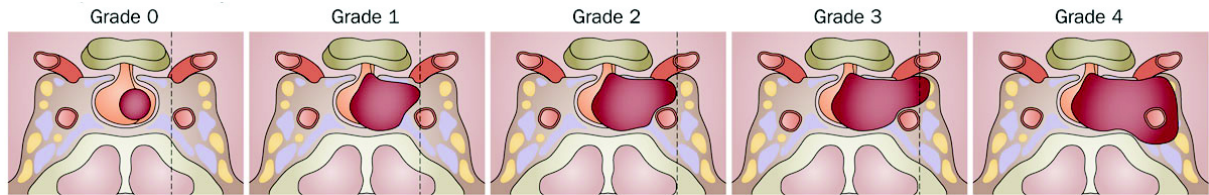
ANNEXES

CLASSIFICATION DE WILSON-HARDY



D'après Di Ieva, A. et coll. (2014)

CLASSIFICATION DE KNOSP



D'après Di Ieva, A. et coll. (2014)

CLASSIFICATION CLINICO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS HYPOPHYSAIRES

The classification is based on the three following characteristics:

1: tumour diameter into micro (<10 mm), macro (≥ 10 mm) and giant (>40 mm) by MRI

2: tumour type into GH, PRL, ACTH, FSH/LH and TSH by immunocytochemistry

3: tumour grade based on the following criteria:

Invasion defined as histological and/or radiological (MRI) signs of cavernous or sphenoid sinus invasion

Proliferation considered on the presence of at least two of the three criteria:

Ki-67: >1 % (Bouin-Hollande fixative) or ≥ 3 % (formalin fixative)

Mitoses: $n > 2/10$ HPF

P53: positive (>10 strongly positive nuclei/10 HPF)

The five grades are the following:

Grade 1a: non-invasive tumour

Grade 1b: non-invasive and proliferative tumour

Grade 2a: invasive tumour

Grade 2b: invasive and proliferative tumour

Grade 3: metastatic tumour (cerebrospinal or systemic metastases)

HPF high power field (0.30 mm², 400 \times magnification), *MRI* magnetic resonance imaging

D'après Trouillas, J. et coll. (2013)

