

Prise en charge peropératoire du patient subissant une chirurgie de l'hypophyse

PAR JEANNETTE GOGUEN, M.D.

La prise en charge d'un patient nécessitant une chirurgie de l'hypophyse implique une approche multidisciplinaire qui inclut l'intervention du neurochirurgien, du chirurgien ORL, de l'anesthésiologiste, de l'ophtalmologiste et de l'endocrinologue. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons la prise en charge peropératoire de ces patients d'un point de vue de l'endocrinologie, en mettant l'accent tout particulièrement sur les indications chirurgicales, l'évaluation du besoin d'un traitement de substitution en glucocorticoïdes pendant la période peropératoire et l'évaluation postopératoire des troubles de la balance hydrique.

Les patients atteints d'une maladie hypophysaire peuvent présenter des signes dans trois grandes catégories :

- Hypersécrétion de l'hypophyse
- Hypopituitarisme
- Effet de masse de la tumeur.

On doit prendre en compte chaque catégorie pour évaluer si la chirurgie est nécessaire, pour déterminer comment préparer le patient de façon optimale à la chirurgie et comment assurer son suivi en postopératoire.

Considérations préopératoires

En plus de l'anamnèse et de l'examen physique, le bilan initial du patient chez qui l'on soupçonne une maladie hypophysaire inclut un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la selle turcique, idéalement avec injection d'un produit de contraste, le gadolinium. On reconnaît depuis récemment que les patients atteints d'une maladie rénale au stade avancé (taux de filtration glomérulaire [TFG] < 30 mL/min/1,73 m²) peuvent développer une fibrose systémique néphrogénique après l'injection de gadolinium. Par conséquent, ce produit ne doit pas être utilisé chez ces patients¹. Les patients doivent également faire l'objet d'une évaluation de leur champ visuel (Humphrey 24-2 et Goldman)^{2,3}. Les paramètres sanguins hypophysaires de base suivants doivent être mesurés à la recherche d'un hyperfonctionnement ou d'un hypofonctionnement : prolactine, thyroestimuline sensible (sTSH), thyroxine libre (T₄), cortisol à 8 h du matin, hormone adrénocorticotrope (ACTH), cortisol libre urinaire de 24 heures ou le soir, épreuve de freinage à la dexaméthasone 1 mg s'il est possible que le patient soit atteint de la maladie de Cushing, hormone lutéinisante (LH), hormone de stimulation folliculaire (FSH), oestradiol ou testostérone biodisponible, hormone de croissance (GH), facteur de croissance semblable à l'insuline (IGF-1). L'échantillon de plasma pour mesurer les taux de prolactine doit être dilué en série, afin d'exclure une valeur faussement réduite en raison d'une interférence dans le dosage. On observe une telle situation chez certains patients qui présentent un macroprolactinome qui sécrète un taux très élevé de prolactine (l'effet crochet ou hook effect). Enfin, une sous-unité alpha peut être analysée, car si la valeur est élevée, on peut l'utiliser ultérieurement pour la surveillance postopératoire de la tumeur.

Indications chirurgicales

Les principales indications de la chirurgie de l'hypophyse sont les suivantes :

Effet de masse

Les manifestations cliniques d'un effet de masse incluent : les céphalées, une acuité visuelle réduite, des anomalies du champ visuel, la diplopie ou un engourdissement facial selon une distribution V1 ou V2. Les masses hypophysaires n'entraînent pas des céphalées caractéristiques, mais dans une étude, des céphalées d'apparition nouvelle ou une modification du type de céphalée étaient généralement associées à la prédiction d'une masse sellaire au stade avancé ($P = 0,063$)⁴. Il est important d'exclure d'autres causes de céphalées, telles que la migraine. Un autre type de céphalée non lié directement à la tumeur est la douleur sinusale qui peut accompagner l'acromégalie. Les patients dont la tumeur entraîne un effet de masse doivent subir une chirurgie, excepté dans des circonstances spéciales. Avec les prolactinomes, la thérapie initiale optimale est le traitement médical avec un agoniste de la dopamine même lorsqu'il existe un effet de masse important, étant donné que



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
CATHERINE YU, MD

Hôpital St. Michael
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Tableau 1 : Traitement primaire des masses sellaires

Affection	Indication chirurgicale	Indication du traitement médical	Traitement médical	Indication de la radiothérapie
Symptômes d'un effet de masse Croissance de la tumeur à l'imagerie en série	Traitement primaire sauf en présence d'un prolactinome	Traitement médical du prolactinome	Agoniste de la dopamine (AD)	Croissance du tumeur et patient non candidat à la chirurgie (une amélioration symptomatique aiguë ne sera pas suffisamment rapide)
Prolactinome	Symptomatique avec échec du traitement médical	Traitement primaire	AD	
Acromégalie	– Effet du masse ou – Pour la guérison	– Mauvais candidat à la chirurgie – Absence de guérison chirurgie	Octréotide AD Pegvisomant	Réduit la production de l'hormone de croissance si le traitement médical et traitement chirurgical ont été un échec
Maladie de Cushing	– Le traitement primaire est la chirurgie transsphénoïdale – Surrénalectomie bilatérale en cas d'échec de la chirurgie transsphénoïdale	Mauvais candidat à la	Kétoconazole	Syndrome de Nelson après une surrénalectomie bilatérale en raison de la maladie de Cushing
Hypofonctionnement	Traitement primaire si l'on prévoit le rétablissement		Remplacer les hormones déficientes	
Apoplexie hypophysaire	Altération visuelle	Si l'état clinique s'améliore et que la vision n'est pas affectée	Remplacer les hormones déficientes	
Autres masses	Pour l'effet de masse Craniopharyngiomes et lésions kystiques	Hyperplasie due à un hypothyroïdisme primaire Hypophysite	L-T4 Glucocorticoïdes	

ces tumeurs répondent généralement rapidement au traitement médical. Dans une étude, les anomalies du champ visuel présentes avant le traitement se sont normalisées chez 70 % des patients après le traitement avec un agoniste de la dopamine et l'on a observé une régression de la tumeur dans 67 % des cas⁵. Dans une étude menée auprès de patients présentant un adénome géant (> 4 cm de diamètre), la tumeur a régressé de façon significative chez 90 % d'entre eux⁶. Une autre étude d'adénomes géants a démontré une réduction de 50 % du diamètre de la tumeur et une amélioration de la vision chez 90 % des patients (normalisation chez 33 %) avec un traitement médical⁷.

L'apoplexie hypophysaire doit être soupçonnée chez le patient présentant une céphalée sévère soudaine, souvent accompagnée d'une déficience hormonale aiguë et d'autres signes d'effet de masse. Une chirurgie en urgence est recommandée dans les cas d'apoplexie chez les patients ayant une vision réduite et notamment, des déficits du champ visuel. Cependant, la diplopie – dans le contexte de l'apoplexie – est souvent spontanément résolutive sans chirurgie, tout comme les céphalées, et on peut donc s'attendre à ce que les patients ne présentant pas d'altération visuelle puissent être traités aussi longtemps que l'on note une amélioration de leurs symptômes⁸.

Hyperfonctionnement

Prolactinomes : Comme nous l'avons indiqué ci-dessus, le principal traitement du prolactinome est médical avec un agoniste de la dopamine. Les patients dont la tumeur est > 1 cm de diamètre auront généralement un taux plasmatique de prolactine > 200 µg/L, alors que pour les tumeurs > 2 cm de diamètre, le taux de prolactine est généralement > 1000 µg/L. Si le taux de prolactine n'est que légèrement élevé – en rapport avec la taille de la tumeur – l'élévation est probablement due à un effet sur la tige hypophysaire et la taille de la tumeur ne répondra pas à un agoniste de la dopamine. Dans ce cas, la chirurgie devrait être proposée s'il y a un effet de masse important⁹.

Acromégalie : La chirurgie est recommandée pour les microadénomes et pour les macroadénomes non invasifs, l'objectif

étant la guérison, qui est possible dans 60 à 80 % des cas. De plus, la chirurgie est utilisée dans le traitement des macroadénomes invasifs lorsqu'il y a des signes d'un effet de masse¹⁰. **Maladie de Cushing :** Étant donné qu'il n'existe pas de traitement médical à long terme satisfaisant, la chirurgie est le traitement de première ligne de la maladie de Cushing. Une réintervention chirurgicale de l'hypophyse ou une surrénalectomie bilatérale sera nécessaire si le patient n'est pas guéri après l'intervention¹¹.

Hypofonctionnement

La fonction hypophysaire s'améliore et retourne à la normale après une chirurgie transsphénoïdale chez un pourcentage élevé de patients. Dans l'ensemble, 46 à 65 % des patients ont récupéré de 1 à 3 axes hormonaux après la chirurgie¹²⁻¹⁴. On a émis l'hypothèse que cette amélioration est due à une réduction de la compression de la tige hypophysaire et au rétablissement des signaux hormonaux normaux à partir de l'hypothalamus¹⁵. Inversement, si la tumeur a détruit la glande normale, on n'observera pas cette amélioration après la chirurgie. Un faible taux de prolactine avant la chirurgie suggère que la glande est détruite et permet de prédire une absence de réponse à la chirurgie. Une réponse sous-normale de la thyroestimuline (TSH) à l'administration de thyrolibérine (TRH) suggère également un résultat chirurgical médiocre^{12,13}. Dans le contexte de l'apoplexie, la déficience hormonale ne se résout pas, que le patient subisse ou non une chirurgie⁸, bien qu'une étude de petite envergure ait montré une amélioration après la chirurgie¹⁶.

Préparation à la chirurgie

Une fois que la décision est prise de procéder à la chirurgie, les questions suivantes doivent être résolues :

Remplacer les carences importantes, en commençant avant la chirurgie, sur la base de l'examen clinique et des tests hypophysaires initiaux (T₄ libre, cortisol à 8 h du matin). S'il y a des indications précises d'une carence en cortisol (voir la section sur la période peropératoire ci-dessous pour obtenir des

Tableau 2 : Tests postopératoires pour déterminer les déficiences hormonales				
Hormone	Quand effectuer le test	Tests à utiliser	Test du triple bolus	Comment administrer
Cortisol	Toutes les 12 heures après la chirurgie si glucocorticoïd replacement	Cortisol plasmatique	Semaine 4-6, si le cortisol post-opératoire à 8 heures du matin s'élève à 100-300 nmol/L (si <100 traiter le patient pour déficience hypophysaire; si > 300, traiter le patient en tant que non déficient hypophysaire)	Hydrocortisone 20 mg/jour ou acétate de cortisone 25 mg/jour en doses fractionnées
T₄	Jour 7	T ₄ libre	TSH dans le cadre du triple bolus	L-thyroxine 1,6 µg/kg (com. avec 25 µg/jour si le patient est âgé ou est atteint de cardiopathie)
Hormones sexuelles	1 à 2 mois après la chirurgie	Femmes : Antécédents mens. ± LH, FSH, oestradiol, la progestérone le jour 21	LH, FSH possiblement dans le cadre du triple bolus	Œstrogènes/progestérone
		Hommes : Antécédents (fonction sexuelle) LH, FSH, testostérone biodisponible		Androgène (i.m., transdermique, po)
GH			Réponse de la GH à l'hypoglycémie	Envisager la substitution en GH s.c. si le patient est symptomatique après que d'autres déficiences hormo. ont corrigées
ADH	Surveiller la balance hydrique, les lytes plasmatiques et urinaires et l'osmolalité, balance hydrique pendant la période postopératoire	<ul style="list-style-type: none"> - Débit urinaire > 400 cc/h pendant plus de 2 h - Urine diluée (densité < 1,005, osmolalité urinaire < osmolalité plasmatique) - Balance hydrique négative - Hypernatrémie 		DDAVP 1 µg s.c. prn, passer à la préparation intranasale 10 µg qh à la sortie de l'hôpital. Nécessité d'une réévaluation 2 semaines plus tard.

renseignements détaillés), un traitement d'entretien par des glucocorticoïdes devrait être amorcé immédiatement, en particulier si le patient est symptomatique. La nécessité d'un traitement de substitution continu doit être réévaluée après la chirurgie, étant donné que le rétablissement de la fonction hypophysaire est possible.

Traiter les affections comorbides : Chez les patients atteints d'acromégalie ou de la maladie de Cushing, il est important de stabiliser l'hypertension et l'hyperglycémie, et la possibilité d'une cardiopathie doit être exclue. Envisager d'utiliser la somatostatine pendant la période préopératoire chez les patients atteints d'acromégalie afin d'optimiser les paramètres cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques¹⁷ bien que cela ne soit pas une mesure prise universellement.

Dans la maladie de Cushing, envisager de réduire la production de cortisol avec le kétoconazole si la chirurgie est retardée ou si le patient est très malade et souffre de décompensation métabolique due à une hypercortisolémie. Le mieux est d'éviter le kétoconazole, si possible, étant donné qu'il peut masquer la baisse de cortisol observée pendant la période postopératoire dans les cas de résection réussie.

Soins peropératoires

Substitution en stéroïdes : Certains centres administrent des glucocorticoïdes à une dose aidant l'organisme à faire face à une situation de stress à tous les patients subissant une chirurgie transsphénoïdale^{18,19}. Dans le passé, on a émis des craintes théoriques que même la résection transsphénoïdale sélective d'un adénome pouvait neutraliser l'augmentation normale du cortisol en réponse au stress. Cependant, il a été démontré que cela n'est pas vrai. Durant la période peropératoire, chez les patients ne recevant pas de stéroïdes exogènes, le cortisol augmente en moyenne à 1110 nmol/L à 6 heures, et baisse à environ 450 à partir des jours 4 à 7²⁰. Lorsque Hout a fait le suivi de ces patients pendant la période postopératoire, seuls 2 sur 83 avaient développé une hypocortisolémie secondaire aiguë. Par conséquent, nombreux sont ceux qui pensent que la substitution en stéroïdes ne devrait être offerte qu'aux sujets présentant des signes de freinage de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS)²⁰.

La plupart des groupes évaluent l'axe HHS avant la chirurgie par le dosage du cortisol basal et l'épreuve de stimulation par l'ACTH²¹. Cependant, il est reconnu que le taux de cette dernière peut être faussement normal dans les cas d'hypoadrénalisme secondaire d'apparition nouvelle si les glandes surrénales n'ont pas eu le temps de s'atrophier. Si l'on utilise le taux de cortisol basal à 8 heures du matin pour exclure l'hypoadrénalisme, une valeur limite au-dessus de 500 nmol/L est certainement sûre. Cela a été démontré par Jones²² dans une revue des tests de tolérance à l'insuline (TTI) effectués dans son institut pendant un an. Il a constaté que chez tous les patients dont la valeur était au-dessus de cette limite, le TTI était normal. De plus, Inder a noté que chez < 4 % des patients ayant un taux plasmatique matinal de cortisol > 350 nmol/L, le TTI était anormal et que ces résultats sont généralement associés à un pic de cortisol de près de 500 nmol/L ou au-dessus de cette valeur, sur la base de revues rétrospectives de séries de TTI^{22,23}. Inder avance que la valeur limite de 350 nmol/L peut être utilisée pendant la période postopératoire pour éviter la nécessité d'effectuer une épreuve TTI²¹. On peut également avancer que l'on peut utiliser ce test pour déterminer avant l'intervention s'il est nécessaire d'administrer des stéroïdes à une dose aidant l'organisme à faire face au stress pendant la chirurgie. Dans l'étude de Hout, les 5 patients chez qui l'on a identifié un hypoadrénalisme secondaire sur la base du TTI préopératoire ou du test à la métyrapone avaient tous un taux de cortisol matinal de base < 250 nmol/L (éventail de 14 à 215 nmol/L)²⁰.

Dans le cas du patient atteint de la maladie de Cushing, le traitement peropératoire par des glucocorticoïdes est administré dans certains centres, mais non dans d'autres²⁴. La raison de ne pas y avoir recours pendant la période peropératoire est double : tout d'abord, le taux de cortisol est déjà élevé durant la chirurgie en raison de la production endogène²⁴ et deuxièmement, la baisse du taux plasmatique de cortisol en période postopératoire peut être considérée comme un facteur pronostique indiquant une rémission ou la guérison²⁵.

Lorsqu'un traitement par des stéroïdes est nécessaire, il est raisonnable d'utiliser le schéma proposé par Inder : solucortef 50 mg i.v. q 8 heures, le jour de la chirurgie (jour 0), 25 mg q

8 heures le jour 1, 25 mg à 8 heures le jour 2 et ainsi de suite, jusqu'à une réévaluation²¹.

Soins postopératoires

Traitement des déficiences hormonales (tableau 2) : De nombreuses déficiences s'améliorent ou se résolvent entièrement et il est donc important de réévaluer les axes hormonaux hypophysaires après la chirurgie.

Cortisol : Un risque élevé de déficiences en glucocorticoïdes est plus probable si la chirurgie est importante, si le taux de prolactine est faible ou s'il existe des déficiences multiples en d'autres hormones. Les patients ne recevant pas un traitement de substitution en glucocorticoïdes doivent faire l'objet d'une évaluation clinique quotidienne et d'une évaluation du taux plasmatique de cortisol à 8 heures du matin de 1 à 3 jours après la chirurgie à la recherche d'une déficience en glucocorticoïdes. Chez ceux nécessitant un traitement de substitution en stéroïdes pour la chirurgie, on peut déterminer le taux de cortisol à 8 heures du matin les jours 3 à 5, au moins 24 heures après la dernière dose d'hydrocortisone. Une décision finale sur l'axe HHS ne doit jamais être fondée sur une seule valeur de cortisol²⁶. Si le taux de cortisol à 8 heures du matin est < 100 nmol/L, un traitement permanent par des glucocorticoïdes doit être amorcé, accompagné d'un counseling sur la gestion des jours où le patient sera malade dans le futur. Si le taux est > 500 nmol/L, on peut présumer que le patient a un axe HHS normal et cela est probablement vrai, même si le taux de cortisol est > 350 nmol/L. Inder²¹ suggère que l'on peut utiliser une valeur limite même aussi basse que 250 nmol/L pour déterminer la nécessité d'un test définitif²⁶⁻²⁸. Si le taux plasmatique de cortisol à 8 heures du matin se situe entre 100 et 250 nmol/L, on devrait administrer un traitement de substitution en stéroïdes quotidien jusqu'à ce qu'un test définitif soit effectué. L'épreuve de stimulation par l'ACTH (1 µg ou 250 µg) n'est pas appropriée après la chirurgie pour détecter un hypoadrénalisme secondaire aigu²⁷. Le TTI est le test de référence – il est effectué généralement 4 à 6 semaines après la chirurgie. Il existe des données contradictoires sur la meilleure période pour effectuer ce test. Une étude suggère que la réalisation du TTI 5 à 8 jours après la chirurgie est fiable²⁸, alors qu'une autre suggère que le TTI peut démontrer la normalisation d'un dysfonctionnement précoce 1 à 3 mois après la chirurgie²⁹.

Quel glucocorticoïde doit-on utiliser pour remplacer le cortisol ? Il existe de nombreuses formes d'hormones glucocorticoïdes sur le marché, allant de l'acétate de cortisone (converti en hydrocortisone [cortisol] dans l'organisme par la 11-β-OH déshydrogénase), l'hydrocortisone, la prednisone, la méthylprednisolone et la dexaméthasone. L'avantage de ces trois derniers médicaments est qu'ils peuvent être administrés une fois par jour. Cependant, la plupart des études utilisent l'hydrocortisone ou l'acétate de cortisone. Ces médicaments sont généralement administrés au moins deux fois par jour, mais leur avantage est que l'on peut surveiller le taux plasmatique de cortisol tout au long de la journée afin de reproduire le rythme circadien normal et l'on peut suivre également le cortisol libre urinaire de 24 heures^{30,31}.

Une étude non randomisée a comparé les paramètres métaboliques chez des patients sous différents glucocorticoïdes avec les paramètres de patients dont l'axe HHS est intact. Chez les patients sous traitement glucocorticoïde, les paramètres métaboliques (lipides et indice de masse corporelle [IMC]) étaient moins bons que chez ceux dont

l'axe HHS était intact. Cette détérioration est liée à la dose, c'est-à-dire que l'utilisation d'hydrocortisone à faible dose (< 20 mg/jour) était associée aux mêmes paramètres métaboliques que ceux observés chez les patients dont l'axe HHS était intact. Les patients sous acétate de cortisone avaient les mêmes profils métaboliques (lipides, tour de taille)³².

Des études examinant des taux de production de glucocorticoïdes normaux indiquent que dans le passé, les doses de corticostéroïdes de substitution étaient peut-être trop élevées. La dose initiale recommandée est de 10 à 12 mg/m² po d'hydrocortisone, puis on devrait surveiller les symptômes d'un excès d'hormones surrénaliennes ou d'une déficience en ces hormones³². On craint que les doses habituelles (20 à 30 mg/jour) soient associées à un renouvellement accru des cellules osseuses et à une perte osseuse³³. Une étude a examiné des taux plasmatiques de cortisol en série pendant toute la journée et le cortisol urinaire libre afin de déterminer quelle dose de glucocorticoïdes et quelle fréquence d'administration étaient optimales. L'acétate de cortisone à faible dose administré 3 fois par jour (12,5 mg au petit déjeuner, 6,25 mg au repas du midi et 6,25 mg au repas du soir) permet le mieux d'atteindre les taux plasmatiques et urinaires cibles de cortisol libre. Cette dose est équivalente à la dose quotidienne totale de 20 mg d'hydrocortisone³⁴.

Hormone antidiurétique (ADH) : Le diabète insipide (DI) survient fréquemment après une chirurgie transphénoïdale¹⁹, la fréquence étant de 0,5 % à 25 % des cas. Dans une étude, on a noté un DI précoce chez 31 % des 1571 patients postopératoires ; 17 % en souffraient encore le jour 3, alors que seulement 6 % en souffraient le jour 7³⁵. Il est important d'exclure d'autres causes de polyurie, étant donné que l'excrétion de liquides administrés pendant la période peropératoire et la diurèse osmotique due à l'hyperglycémie ou au traitement par le mannitol entraîneront une osmolalité urinaire plus élevée que celle observée dans le DI. Le DI néphrogène et la polydipsie psychogène peuvent imiter le DI central, mais cela peut être généralement élucidé par l'anamnèse, un taux plasmatique de sodium [Na⁺] relativement moins élevé dans le cas de la polydipsie psychogène et l'absence de réponse à l'acétate de desmopressine (DDAVP) dans le cas de DI néphrogène. Il est essentiel d'accorder une attention particulière au bilan hydrique en surveillant deux fois par jour les électrolytes sériques et urinaires et l'osmolalité et la densité urinaire pendant la période postopératoire initiale. Étant donné que la concentration sérique de Na et l'osmolalité peuvent demeurer relativement normales chez le patient atteint de DI central et dont le mécanisme de la soif est normal, un test de privation d'eau peut être nécessaire pour clarifier le diagnostic sous-jacent.

Le DI central peut se manifester sous plusieurs formes : il peut être transitoire (survenant en post-opératoire les jours 1-2), permanent ou triphasique (faible ADH dû à un choc nerveux survenant les jours 1-3), suivi d'un ADH élevé en raison de la libération d'ADH préformé (durant 1-14 jours), puis d'un faible ADH lorsque les réserves sont épuisées³⁶.

Pour traiter le DI central, il faut administrer le DDAVP sporadiquement pendant les quelques premiers jours, étant donné que les symptômes de déficience en ADH peuvent se résoudre spontanément. La teneur en eau et en Na⁺ des liquides administrés *per os* ou par voie intraveineuse devrait être évaluée afin de s'assurer que

l'hypernatrémie (si elle est présente) est corrigée à un rythme approprié selon les symptômes et qu'une hyponatrémie ne se développe pas. Deux semaines après la chirurgie, le patient devrait essayer de sauter une dose de DDAVP afin que l'on évalue si le DI s'est résolu. Le Na⁺ plasmatique doit être vérifié afin que l'on détermine si l'état du patient a changé pendant qu'il est sous DDAVP.

Indépendamment de l'utilisation de DDAVP, il existe également un risque d'hyponatrémie tardive due au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), qui classiquement apparaît 5 à 10 jours après la chirurgie. On observe un Na sérique < 135 meq/L chez jusqu'à 25 à 40 % des patients postopératoires, alors que 7 à 9 % de tous les patients souffrent d'hyponatrémie symptomatique³⁷⁻³⁹. L'hypoadrénalisme et l'hypothyroïdisme secondaires et le syndrome de perte de sel d'origine centrale doivent être exclus. On doit informer les patients de consulter un médecin en cas d'aggravation des céphalées, de nausées ou d'altération de la conscience et de ne pas consommer une quantité excessive d'eau (i.e. boire uniquement lorsqu'ils ont soif, sous réserve que leur centre de la soif soit intact).

T₄ libre : Le taux de T₄ libre une semaine après la chirurgie peut donner une indication sur la fonction thyroïdienne. Étant donné que la demi-vie de la T₄ est de 5 à 7 jours, si le taux de T₄ libre a baissé de 50 %, cela suggère l'absence de fonction thyroïdienne restante. Il est recommandé de traiter le patient avec la L-thyroxine si la T₄ libre est inférieure à la normale et d'envisager un traitement si elle se situe dans le tiers inférieur de la gamme normale en présence de symptômes d'hypothyroïdisme. L'état euthyroïdien chez le patient malade peut également être accompagné d'un faible taux de T₄ libre et d'un taux de TSH normal ou faible. Généralement, la stimulation de la TRH n'est pas considérée comme essentielle et ne permet pas de différencier l'hypothyroïdisme secondaire et tertiaire⁴⁰. Si l'on effectue le test du triple bolus, la réponse normale de la TSH est une augmentation d'un facteur d'au moins 2,5 ou une augmentation de 5-6 mU/L (femmes) ou de 2-3 mU/L (hommes)⁴¹. Il est recommandé de maintenir le taux de T₄ libre dans la moitié supérieure de la gamme normale tant que le patient ne développe pas des symptômes de thyrotoxicose. Les patients atteints d'hypothyroïdisme secondaire reçoivent donc une dose de lévothyroxine légèrement plus élevée que les patients atteints d'hypothyroïdisme primaire⁴².

Hormones sexuelles : L'anamnèse et l'examen physique sont utiles pour détecter l'hypogonadisme chez les hommes, conjointement à des tests biologiques de base (LH, FSH et testostérone biodisponible) 1 à 2 mois après la chirurgie. Le taux de testostérone varie pendant la journée, le taux le plus élevé étant observé tôt le matin. Pour les femmes, des menstruations normales chez la femme préménopausée et des taux élevés de FSH et de LH chez la femme postménopausée indiquent une fonction hypophysaire normale⁴³. Si les menstruations ne sont pas régulières, il est nécessaire de mesurer les taux de prolactine, de LH, de FSH, d'oestradiol et de progestérone en phase mid-lutéale.

Prolactine : Le taux de prolactine peut être mesuré à 1 et 4 semaines. Un taux élevé peut indiquer des lésions de la tige hypophysaire ; ou bien, si le taux de prolactine est très faible, le patient souffrira probablement de multiples déficiences hormonales.

Hormone de croissance (GH) : Une déficience en GH peut être diagnostiquée en présence d'un faible taux d'IGF-1 et de multiples déficiences hormonales ou durant le TTI. On peut envisager un traitement si les patients déficients en GH sont symptomatiques (voir le Consensus canadien¹⁰).

Guérison de la tumeur hypersécrétoire

Prolactinome : Dans une étude, un taux de prolactine <10 µg/L le jour 1 suivant la chirurgie a permis de prédire la guérison de 100 % des microadénomes et de 93 % des macroadénomes. Par opposition, aucun patient atteint d'un macroadénome et présentant un taux de prolactine > 10 µg/L le jour 1 après la chirurgie n'a été guéri.

Acromégalie : Le test de freinage par ingestion de glucose est valide une semaine après la chirurgie. Si le taux de GH est réduit à <0,5 µg/L, il est hautement prédictif d'une guérison. Chez certains patients, le taux d'IGF-1 ne se stabilise pas avant 3 mois après la chirurgie⁴⁵.

Maladie de Cushing : Si les patients ne reçoivent pas de glucocorticoïdes en période peropératoire, ils devront être suivis étroitement après la chirurgie par un examen clinique et par la surveillance du taux plasmatique de cortisol q 6 heures. Un taux plasmatique de cortisol qui baisse rapidement indique la rémission de la maladie ou la guérison²⁵. Les patients doivent recevoir des glucocorticoïdes en cas de déficience. La dose peut être réduite progressivement sur une période de 6 mois à mesure que la fonction hypophysaire corticotrope supprimée se rétablit lentement.

Un traitement prophylactique de la thrombose veineuse profonde (TVP) doit être administré, en particulier en présence d'un état hypercoagulable associé à la maladie de Cushing⁴⁶.

Suivi à long terme

La description en détail du suivi à long terme du patient postopératoire dépasse la portée de la présente revue. Voici des principes généraux à suivre :

- Tout d'abord, la tumeur doit être évaluée afin que l'on détermine la présence ou non d'une récurrence au moyen d'une IRM 3, 6 et 12 mois après la chirurgie, puis tous les ans pendant 5 ans, et moins fréquemment ensuite⁴⁷. Un suivi plus étroit est nécessaire chez les patients dont la pathologie montre un indice de prolifération élevé (MIB-1).
- Si la tumeur est située près du chiasma optique, des évaluations ophtalmologiques et du champ visuel doivent être effectuées régulièrement.
- Si du tissu résiduel se forme, on devrait envisager de répéter la chirurgie transsphénoïdale ou l'irradiation hypophysaire.
- On doit effectuer des tests de la fonction hypophysaire de base et le dosage des marqueurs tumoraux (s'il s'agit d'une tumeur sécrétoire) tous les 6 à 12 mois.
- La présence de déficiences hormonales nécessite un traitement de substitution continu avec le cortisol, la L-thyroxine, les hormones sexuelles, et l'on doit envisager un traitement de substitution en GH chez le patient symptomatique.
- Enfin, en raison du risque accru de maladie cardiovasculaire chez les patients souffrant d'hypopituitarisme, tous les facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels doivent être pris en charge.

Conclusion

En résumé, l'endocrinologue doit savoir que la chirurgie de l'hypophyse a plusieurs caractéristiques uniques. La décision de procéder à la chirurgie est généralement fondée sur la présence de symptômes d'effet de masse, ou d'un hyperfonctionnement ou d'un hypofonctionnement hormonal. Les prolactinomes doivent être traités avec des AD comme traitement primaire. Avant la chirurgie, les déficiences hormonales doivent être corrigées et les comorbidités du patient doivent être traitées, telles que l'hypertension, l'hyperglycémie et la coronaropathie. On doit déterminer la nécessité d'un traitement par des glucocorticoïdes pendant la période périopératoire. Après la chirurgie, le patient doit être réévalué afin que l'on établisse s'il souffre encore de déficiences hormonales ou s'il présente un rétablissement hormonal et une guérison de l'hypersécrétion. Les problèmes de déséquilibre de la balance hydrique, en particulier, doivent être recherchés avec vigilance et corrigés.

Références

- Grobnér T, Prischl FC. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int* 2007;72(3):260-264.
- Poon A, McNeill P, Harper A, O'Day J. Patterns of visual loss associated with pituitary macroadenomas. *Aust N Z J Ophthalmol* 1995;23(2):107-15.
- Huang WC, Lee LS. Visual field defects in patients with pituitary adenomas. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1997;60(5):245-51.
- Rambaldini GM, Butalia S, Ezzat S, Kucharczyk W, Sawka AM. Clinical predictors of advanced sellar masses. *Endocr Pract* 2007;13(6):609-14.
- Verhelst J, Abs R, Maitter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518-2522.
- Corsello SM, Ubertino G, Altomare M, et al. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(5):662-670.
- Shimon I, Benbassat C, Hadani M. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. *Eur J Endocrinol* 2007;156(2):2252-31.
- Goguen JM. Pituitary apoplexy: Don't miss the diagnosis! SMH Endocrinology Rounds, October, 2006 www.endocrinologyrounds.ca.
- Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *Can Med Assoc J* 2003;169:575-581.
- Ur E, Serri O, Legg K, Murphy LJ, Ezzat S. Canadian guidelines for the management of adult growth hormone deficiency. *Clin Invest Med* 2006;29(2):83-90.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5593-602.
- Marazuola M, Astigarraga B, Vicente A et al. Recovery of visual and endocrine function following transphenoidal surgery of large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 1994;17(9):703-707.
- Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62(6):1173-1179.
- Webb SM, Rigla M, Wagner A, Oliver B, Bartumeus F. Recovery of hypo-pituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3696-3700.
- Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavín ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1789-1793.
- Arafah BM, Harrington JF, Madhoun ZT, Selman WR. Improvement of pituitary function after surgical decompression for pituitary tumor apoplexy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(2):323-328.
- Ben-Shlomo A, Melmed S. Clinical review 154: The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):963-968.
- Jane JA Jr, Thapar K, Kaptain GJ, Maartens N, Laws ER Jr. Pituitary surgery: transphenoidal approach. *Neurosurgery* 2002;51:435-442.
- Dumont AS, Nemergut EC 2nd, Jane JA Jr, Laws ER Jr. Postoperative care following pituitary surgery. *J Intensive Care Med*. 2005;20(3): 127-40.
- Hout WM, Arafah BM, Salazar R, Selman W. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary adenectomy: is perioperative steroid therapy necessary? *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66(6):1208-12.
- Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: Guidelines for perioperative assessment and management. *J Clin Endocrinol Metab* 87(6): 2745-2750.
- Jones SL, Trainer PJ, Perry L, Wass JA, Besser GM, Grossman A. An audit of the insulin tolerance test in adult subjects in an acute investigation unit over one year. *Clin Endocrinol (Oxf)*.1994;41(1):123-8.
- Pavord SR, Girach A, Price DE, Absalom SR, Falconer-Smith J, Howlett TA. A retrospective audit of the combined pituitary function test, using the insulin stress test, TRH and GnRH in a district laboratory. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(2):135-9.
- Simmons NE, Alden TD, Thorne MO, Laws ER Jr. Serum cortisol response to transphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 2001;95:41-46.
- Esposito F, Dusick JR, Cohan P, et al. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):7-13.
- Auchus RJ, Shewbridge RK, Shepherd MD. Which patients benefit from provocative adrenal testing after transphenoidal pituitary surgery? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:21-27.
- Courtney CH, McAllister AS, McCance DR, et al. Comparison of one week 0900 h serum cortisol, low and standard dose synacthen tests with a 4 to 6 week insulin hypoglycaemia test after pituitary surgery in assessing HPA axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53(4):431-6.
- Watts NB, Tindall GT. Rapid assessment of corticotropin reserve after pituitary surgery. *JAMA* 1988;259(5):708-11.
- Dökmeta HS, Colak R, Keletimur F, Selçuklu A, Unlühizarci K, Bayram F. A comparison between the 1-microg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 microg) test, and the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3713-9.
- Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46(3):255-261.
- Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(1):39-45.
- Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Hägström M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3954-3961.
- Lukert BP Editorial: Glucocorticoid replacement – How much is enough? *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):793-794.
- Barbetta L, Dall'Asta C, Re T, Libè R, Costa E, Ambrosi B. Comparison of different regimens of glucocorticoid replacement therapy in patients with hypoadrenalism. *J Endocrinol Invest* 2005;28(7):632-637.
- Seckl J, Dunger D. Postoperative diabetes insipidus. *BMJ* 1989;298:2-3.
- Fisher C, Ingram WR. The effect of interruption of the supraoptic-hypophyseal tracts on the antidiuretic, pressor and oxytocic activity of the posterior lobe of the hypophysis. *Endocrinology* 1936;20:762-768.
- Olson BR, Rubino D, Gumowski J, Oldfield EH. Isolated hyponatremia after transphenoidal pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(1):85-91.
- Sane T, Rantakari K, Poranen A, Tähtelä R, Välimäki M, Pelkonen R. Hyponatremia after transphenoidal surgery for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(5):1395-8.
- Zada G, Liu CY, Fishback D, Singer PA, Weiss MH. Recognition and management of delayed hyponatremia following transphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg* 2007;106(1):66-71.
- Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Brain CE, Preece MA, Dattani MT. Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5696-5703.
- Booth GB, Zahedi A, Ezzat S. *The Pituitary*, 2nd ed. Los Angeles: Blackwell Publishing; 2002:709-726.
- Gordon MD, Face MB. Variations in adequate levothyroxine replacement therapy in patients with different causes of hypothyroidism. *Endocr Pract* 1999;5(5):233-238.
- Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary* 2006;9(4):335-342.
- Amar AP, Couldwell WT, Chen JC, Weiss MH. Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 2002;97(2):307-314.
- Feeders RA, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, et al. Postoperative evaluation of patients with acromegaly: clinical significance and timing of oral glucose tolerance testing and measurement of (free) insulin-like growth factor I, acid-labile subunit, and growth hormone-binding protein levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 6480-6480.
- Boscaro M, Sonino N, Scarda A, et al. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3662-3666.
- Greenman Y, Ouaknine G, Veshchev I, Reider-Groswasser II, Segev Y, Stern N. Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(6):763-9.

Réunion scientifique à venir

1 au 3 février 2008

55^e Cours annuel postdoctoral avancé

American Diabetes Association

San Francisco, Californie

Renseignements : http://professional.diabetes.org/Congress_Display.aspx?TYP=9&CID=57416

Le D^r Goguen déclare qu'elle n'a aucun conflit d'intérêt à divulguer en association avec le contenu de cet article.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement à *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le D^r George Honos, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

sanofi-aventis