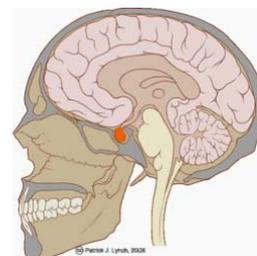


LE TRAITEMENT NEUROCHIRURGICAL DE LA MALADIE DE CUSHING

Dr. Stephan Gaillard – Hôpital Foch, Suresnes

Exposé du 15 novembre 2008

L'hypophyse, qui joue un rôle majeur dans la sécrétion et la régulation hormonale de l'ensemble de l'organisme, est une toute petite glande endocrine qui mesure entre 8 et 10 mm, située dans une petite cavité osseuse (la selle turcique) à la base du cerveau.



Il existe plusieurs types d'adénomes hypophysaires qui peuvent sécréter diverses hormones, provoquant ainsi des maladies endocriniennes différentes, dont la maladie de Cushing. Les adénomes induisant la maladie de Cushing sont des adénomes corticotropes qui sécrètent de l'ACTH.

Une fois l'origine hypophysaire de la maladie confirmée, c'est l'IRM qui est l'examen utilisé pour décider du traitement adéquat, et notamment d'une éventuelle chirurgie hypophysaire.

A l'IRM, le plus fréquemment, on peut voir un **microadénome**, c'est-à-dire un adénome mesurant moins d'1 cm.

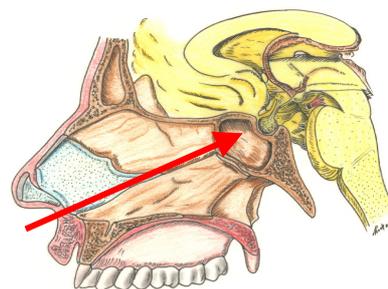
Lorsque l'adénome est plus important, on parle de **macroadénome**. Il peut arriver qu'il soit tellement gros qu'il sera impossible d'en pratiquer l'exérèse complète, notamment lorsqu'il est invasif (*adénome envahissant une ou plusieurs structures adjacentes de l'hypophyse, comme les sinus caverneux de chaque côté de celle-ci ou encore le sinus sphénoïdal en dessous*).

Parfois également, et c'est une particularité des adénomes corticotropes, l'adénome, bien que confirmé sur le plan biologique, est tellement petit qu'on ne peut pas le visualiser à l'IRM.

Dans tous les cas, la décision thérapeutique qui est prise est le reflet de nombreuses discussions préalables entre l'endocrinologue, le radiologue et le chirurgien concernés, dans le but de trouver l'approche thérapeutique offrant les meilleures chances de guérison de la maladie.

Au début du 20^{ème} siècle, les microadénomes étaient opérés par voie intracrânienne (en ouvrant le crâne). Cette technique s'avérant insatisfaisante pour l'exérèse de ce type d'adénomes, de nombreuses voies d'abord ont été imaginées par la suite pour aboutir à **la voie d'abord transsphénoïdale** qui est devenue la voie d'abord standard.

En effet, en passant soit par la gencive soit par le nez, cette technique permet d'accéder facilement au sinus sphénoïdal que le chirurgien traverse avant d'accéder à la dure mère (*la plus externe des membranes qui enveloppent le cerveau, elle entoure et protège l'hypophyse*) qui, une fois incisée, ouvre un accès direct à l'hypophyse. Après une exploration plus ou moins longue, l'adénome apparaît comme du tissu blanchâtre contrastant avec le tissu hypophysaire sain.

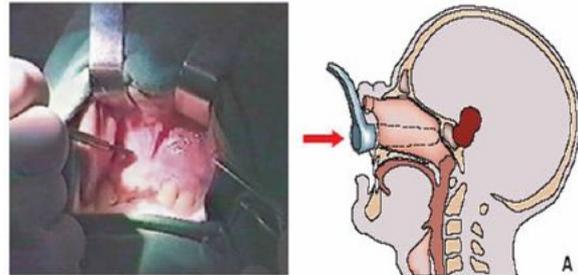


Cette technique était déjà utilisée au début du 20^{ème} siècle mais avait été abandonnée car à l'époque il n'y avait pas d'antibiotiques et les complications infectieuses étaient trop importantes. Elle a été réactualisée par Gérard Guiot (alors chef de service à l'hôpital Foch) dans les années 1960 et elle est restée la voie d'abord standard de référence.

Depuis, les pratiques ont un peu évolué et, en fonction des habitudes et préférences de chaque neurochirurgien, il existe deux voies d'abord transsphénoïdales possibles :

A - Voie sous-labiale

La voie d'abord sous-labiale consiste en une petite incision au niveau de la bouche, sous la lèvre supérieure au dessus des dents.



B - Voie endonasale

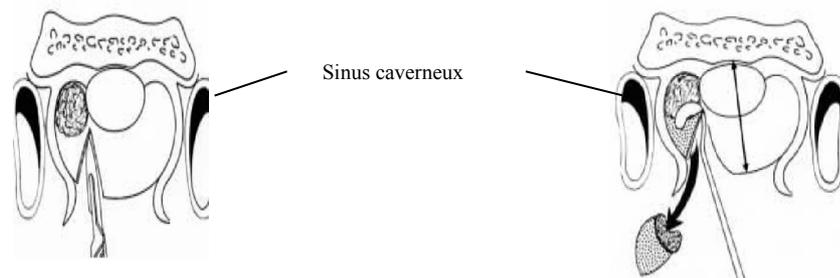
Plus récemment utilisée, la voie d'abord endonasale est une technique endoscopique qui permet d'aborder le sinus sphénoïdal en passant par une narine, évitant l'incision de la gencive et limitant encore ainsi les désagréments de la chirurgie.



Quelle que soit la gestuelle effectuée, les deux éléments essentiels pour le chirurgien sont tout d'abord d'avoir une source de lumière « pour bien voir au fond du trou » et de pouvoir grossir l'image qu'il visualise. Pour ce faire, dans le premier cas (voie sous-labiale) on utilise un microscope, dans le deuxième cas (voie endonasale) un endoscope.

Lorsque l'adénome a été visualisé à l'IRM, il peut être décidé :

- de n'enlever que l'adénome (c'est l'adénomectomie sélective)
- d'enlever non seulement l'adénome mais aussi une petite partie d'hypophyse autour de celui-ci (*ci-dessous à gauche*)
- de procéder à une hypophysectomie partielle, c'est-à-dire enlever toute une partie latérale (gauche ou droite) de l'hypophyse (*ci-dessous à droite, cf flèche au centre*)



Lorsque l'adénome est impossible à localiser à l'IRM, le chirurgien procède à une « exploration hypophysaire », il va chercher l'adénome au sein de l'hypophyse tout en préservant au maximum le tissu hypophysaire sain. Afin de le guider dans cette exploration, il est parfois proposé au patient avant l'intervention de faire un **cathétérisme des sinus pétreux**. Cet examen, pratiqué sous anesthésie générale, consiste à monter des sondes (cathéters) jusque dans les veines qui drainent l'hypophyse (sinus pétreux) et à faire des prélèvements qui, mesurant la concentration d'ACTH, vont ainsi éventuellement affirmer l'origine hypophysaire et, le cas échéant, donner une indication, utile au chirurgien, sur la localisation du siège de l'hypercorticisme.

L'hypophyse étant entourée de veines, le saignement veineux lors de l'intervention peut parfois être tellement important qu'il gêne la visualisation par le chirurgien qui ne pourra pas affirmer que l'exérèse a été complète en raison des mauvaises conditions de vision.

Si le diaphragme (*repli de la dure-mère fermant, de l'intérieur du crâne, la petite loge dans laquelle se trouve l'hypophyse*) a été un peu érodé par l'adénome ou s'il n'est plus complètement étanche, il peut se produire une fuite de liquide céphalorachidien (LCR) (on parle alors de **rhinorrhée**), auquel cas il faut, au cours de l'intervention, procéder à une «réparation» pour lui rendre son étanchéité et prévenir tout risque infectieux. Afin de réaliser cette réparation, il est prélevé un petit morceau de muscle sur une cuisse du patient, zone qui aura été préventivement préparée à cet effet.

Sur le plan opératoire, les patients sont installés en position demi-assise, c'est à dire pas complètement à plat mais un petit peu comme « dans une chaise longue ».

L'intervention, qui se pratique bien entendu sous anesthésie générale, dure entre ½ heure et 1 heure en fonction de la complexité du geste chirurgical. Le temps d'hospitalisation est assez court également, de l'ordre de 3 à 4 jours.

Afin de prévenir la survenue d'une éventuelle complication infectieuse, une antibioprofylaxie antibiotique (administration d'antibiotiques) est systématiquement mise en place au début de l'intervention. Elle couvre la période opératoire et les 24 heures qui suivent.

Lorsque l'intervention est pratiquée par voie sous-labiale sous microscope, des mèches sont introduites dans chaque narine et sont enlevées le 2^{ème} jour. Lorsque l'intervention est pratiquée sous endoscopie les mèches nasaires ne sont a priori pas indispensables mais la fragilité des muqueuses propre à la maladie de Cushing les rendent parfois nécessaires.

Il est procédé à une surveillance post-opératoire systématique (surtout pendant 24 heures) de ce que boit le patient et ce qu'il urine afin de surveiller l'apparition éventuelle d'un **diabète insipide** (*déficit en hormone anti-diurétique*), auquel cas un traitement par Minirin est rapidement mis en place.

Les patients sont mis sous traitement d'hydrocortisone de façon systématique afin de pallier une éventuelle insuffisance surrénale postopératoire, en général signe de guérison de la maladie. Ce traitement sera ensuite revu par les endocrinologues au vu d'un bilan hormonal.

Sur le plan des suites pour le patient, c'est un geste chirurgical délicat mais peu traumatisant et peu douloureux, il peut entraîner de façon transitoire de légères céphalées, l'impression d'être enrhumé et, en cas d'endoscopie, une sécheresse nasaire. Plus rarement et transitoirement également, une perte du goût et de l'odorat peut survenir du fait du passage par le nez.

En général, il est prescrit un arrêt de travail d'une quinzaine de jours en moyenne.

Il est demandé au patient de ne pas prendre l'avion pendant une quinzaine de jours pour des raisons de dépression, de ne pas se moucher pendant 15 jours également pour ne pas favoriser une éventuelle rhinorrhée ou un saignement de nez et surtout de ne pas mettre la tête sous l'eau (i.e. ne pas avoir de l'eau qui entre dans le nez, notamment en cas de baignade) pendant environ 1 mois et demi et de ne pas faire de sport et d'effort physique intense pendant 1 mois.

Les complications les plus fréquentes sont l'apparition d'un diabète insipide (*cf. ci-dessus*) qui est transitoire (de l'ordre de 3 ou 4 jours) dans 10 % des cas et permanent dans moins d'1 % des cas, une rhinorrhée post opératoire (*cf. ci-dessus*) (2 % des cas) et des infections post opératoires (sinusites ou méningites, en général mineures et répondant très bien à un traitement rapide).

Une insuffisance antéhypophysaire post opératoire peut également survenir. Même si le but de l'intervention est de réaliser une exérèse de l'adénome engendrant une insuffisance corticotrope tout en conservant le tissu hypophysaire normal, la limite entre le tissu sain et le tissu pathologique n'est pas toujours très visible et si le geste chirurgical est un peu large ou si l'hypophyse est un peu plus traumatisée, la fonction hypophysaire normale pourra ne pas être intégralement conservée et une insuffisance sur un autre axe endocrinien pourra apparaître. C'est le bilan hormonal post-opératoire qui affirmera cette éventuelle insuffisance.

De façon exceptionnelle, on peut observer une paralysie oculomotrice transitoire, qui est en général l'apanage des exérèses partielles d'adénomes envahissant le sinus caverneux.

Enfin, même si le risque de mortalité est proche de zéro, il existe tout de même, comme pour toute intervention pratiquée sous anesthésie générale. De même peuvent survenir les problèmes post-opératoires liés à toute intervention chirurgicale, les patients atteints d'une maladie de Cushing étant davantage exposés aux pathologies thrombo-emboliques (phlébite, embolie pulmonaire, etc.).

En termes d'espoir d'une telle intervention, si l'adénome est bien visible à l'IRM et qu'il n'est pas invasif, les chances de guérison ou de rémission sont bonnes (entre 8 et 9 chances sur 10). Si l'adénome n'est pas visible à l'IRM, les chances sont un peu moindres (de l'ordre de 5 à 6 chances sur 10). En cas de ré-intervention (dans les mêmes conditions) pour récurrence après une période de rémission, les résultats sont un peu moins bons que lors de la précédente intervention.

La maladie de Cushing est une maladie aux conséquences potentiellement graves et dont le traitement peut parfois être difficile. Plusieurs options thérapeutiques sont possibles :

- l'ablation chirurgicale de l'adénome hypophysaire qui reste le traitement « de choix »,
- le traitement médical, dont l'efficacité peut être variable,
- l'ablation chirurgicale des glandes surrénales, qui traite l'hypercorticisme, mais laisse en place l'adénome hypophysaire à ACTH,
- la radiothérapie.

Chaque fois que possible, l'exérèse chirurgicale de l'adénome hypophysaire est proposée au patient en première intention. Toutefois il est essentiel que cette décision soit prise après une concertation entre les différents médecins (endocrinologue, neurochirurgien, radiologue) d'une équipe habituée à cette pathologie.