
Hypophysite : un spectre étiologique de plus en plus large !

Pr V.Rohmer, Dr I.Allix
Département Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition
CHU ANGERS

Epidémiologie

Lésions hypophysaires

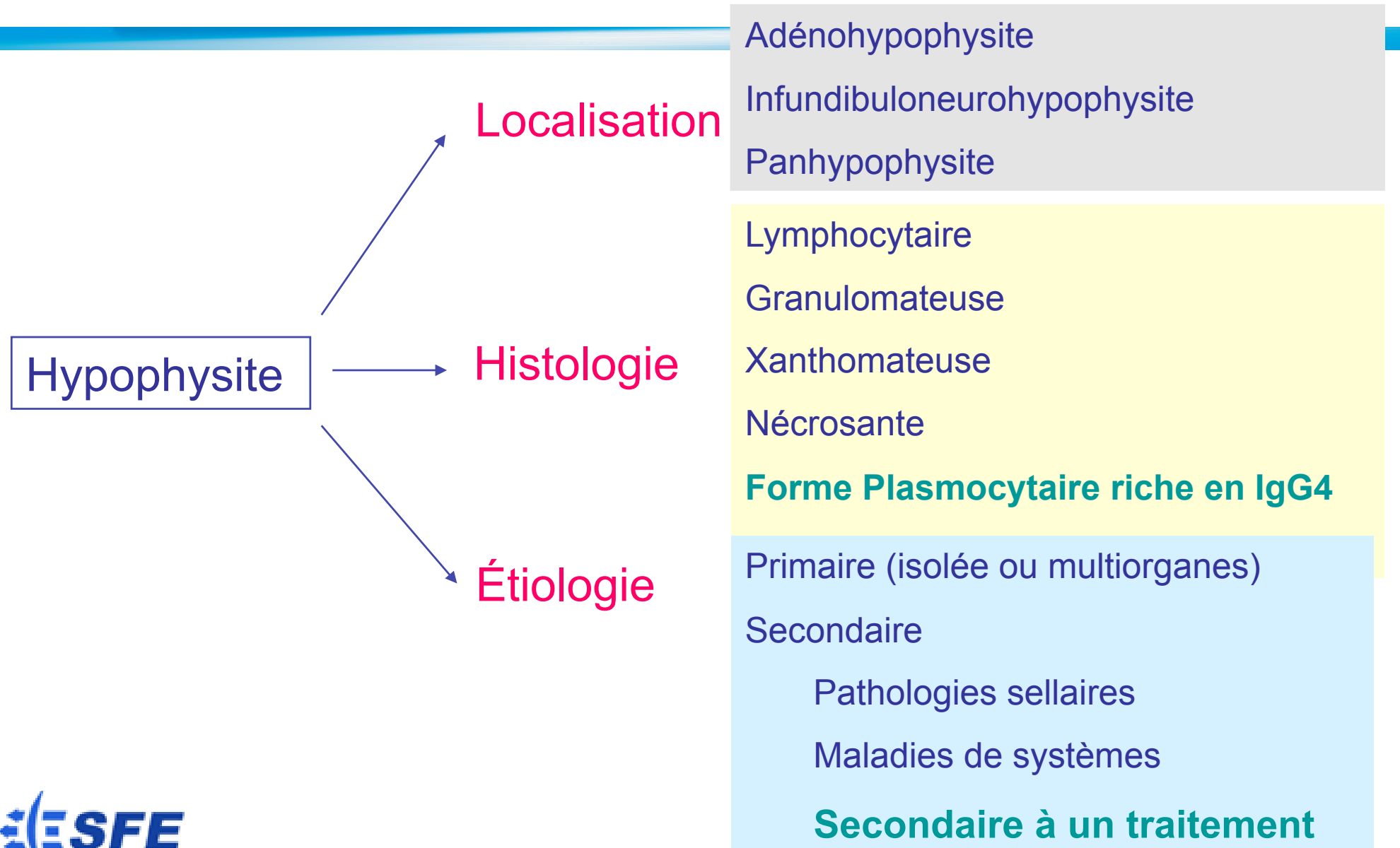
90 % Tumeurs	10 % lésions non tumorales
Adénomes Craniopharyngiome Méningiome Chordome Métastases Autres	Hyperplasie Congénitale Selle vide

Hypophysite

0,24 % à 0,88 %

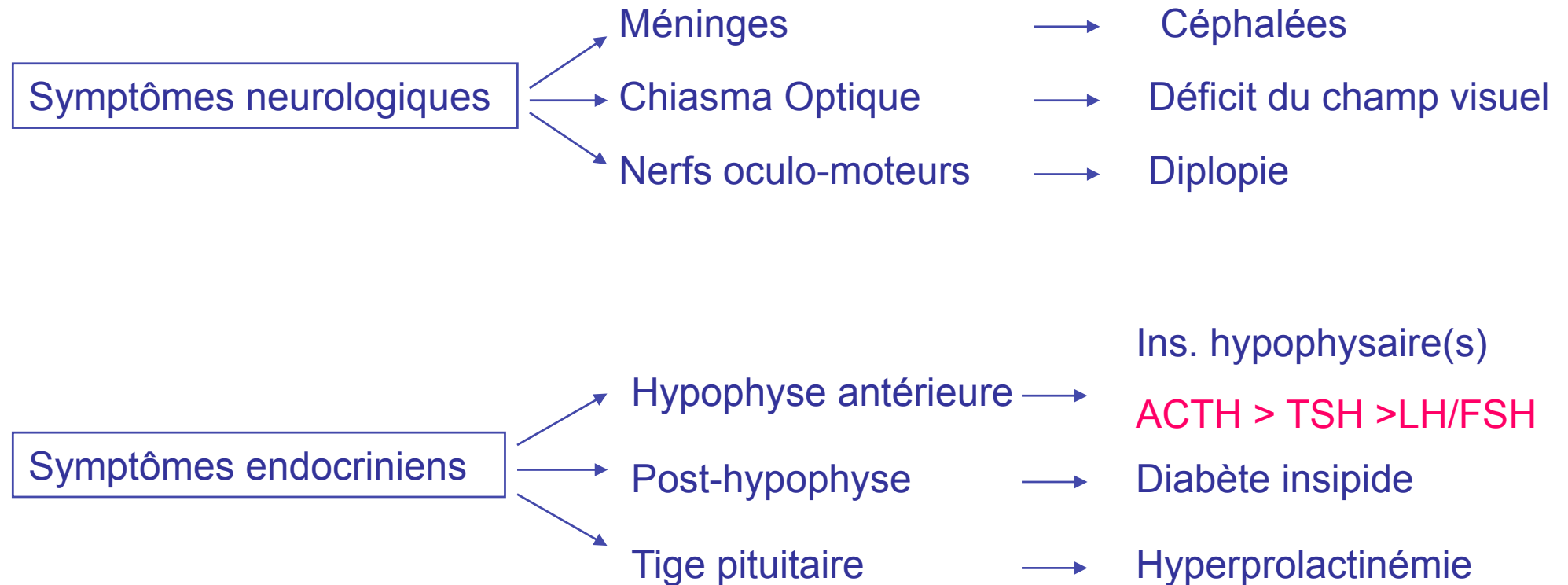
Incidence = 1cas / 9 M

Classification



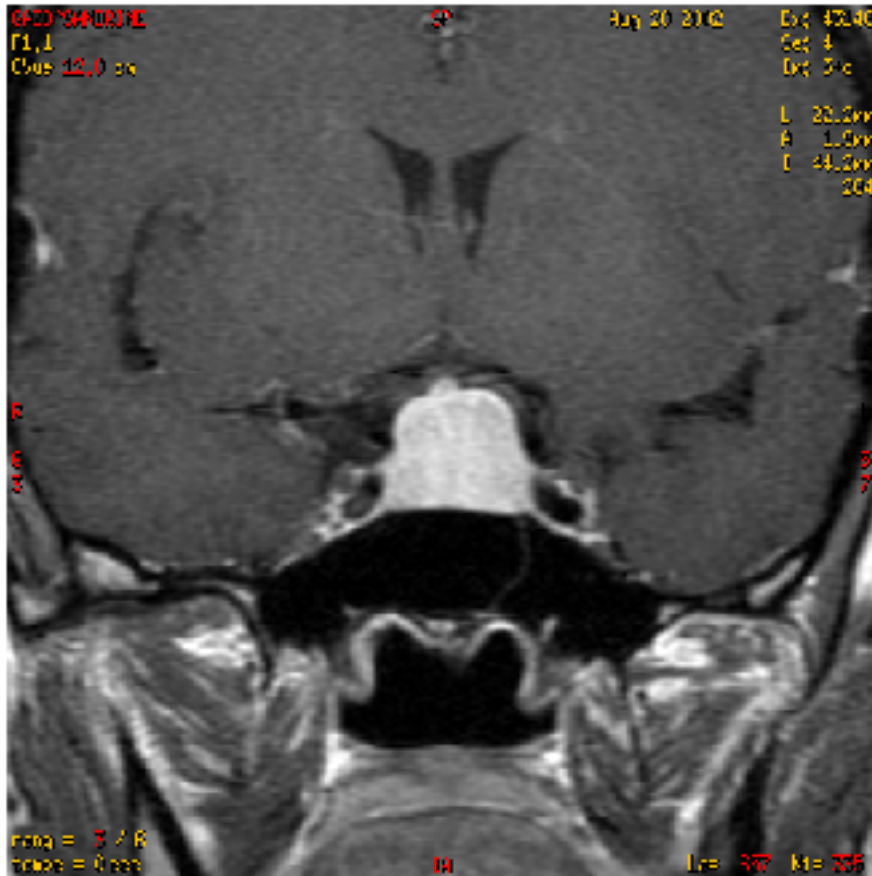
Clinique

- Non spécifique +++



Imagerie

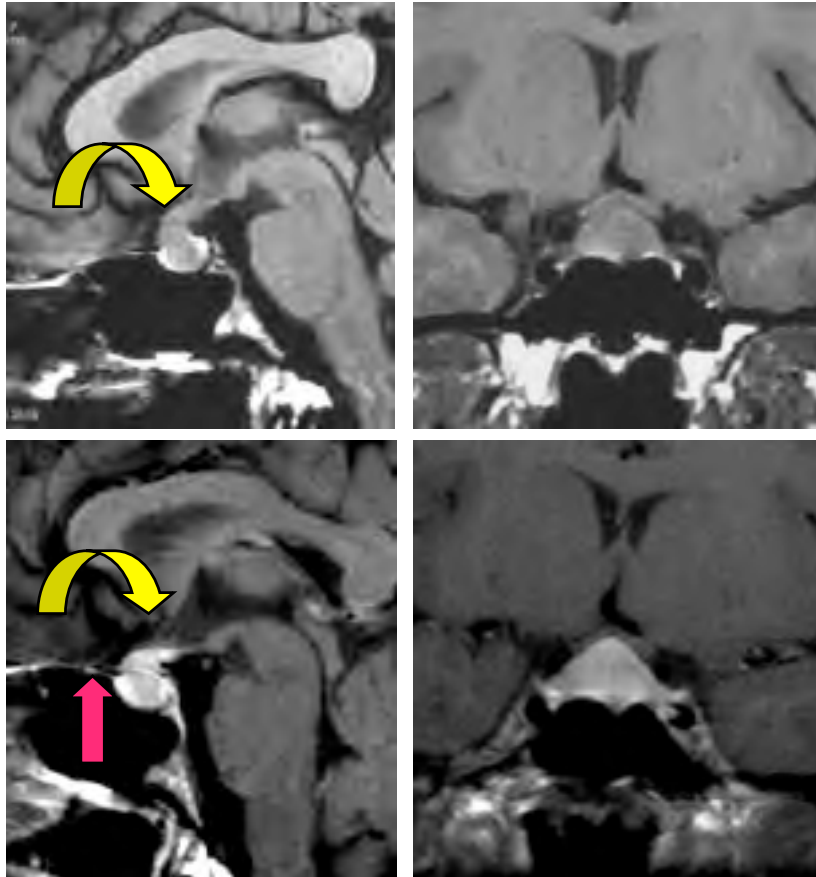
- IRM : technique de référence. Signes non spécifiques.



- Syndrome tumoral de l'hypophyse, symétrique, homogène en T1 et T2
- Prise de contraste spontanée
- Rehaussement important après injection de gadolinium

Pr. Bonneville

Imagerie (suite)

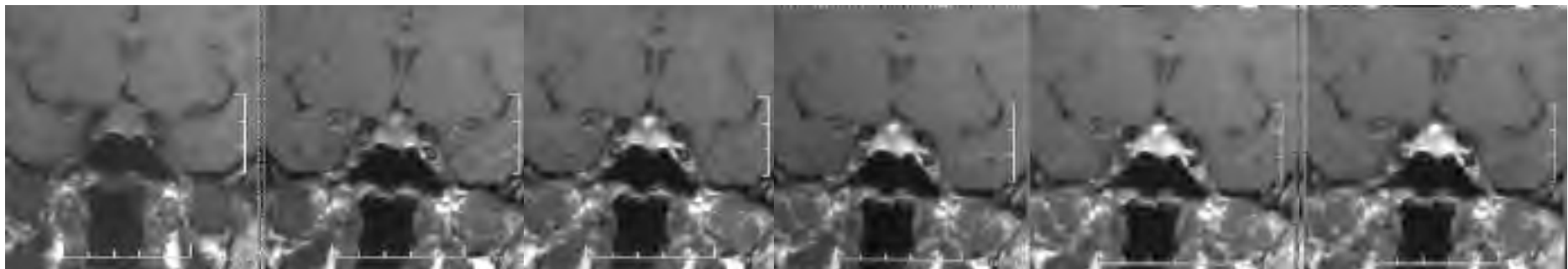


Pr. Bonneville

- Perte du « bright-spot » de la post-hypophyse
- Épaississement et prise de contraste le long de la tige
- Prise de contraste de la dure mère

Imagerie (suite)

- Coupes dynamiques : ralentissement de la prise de contraste

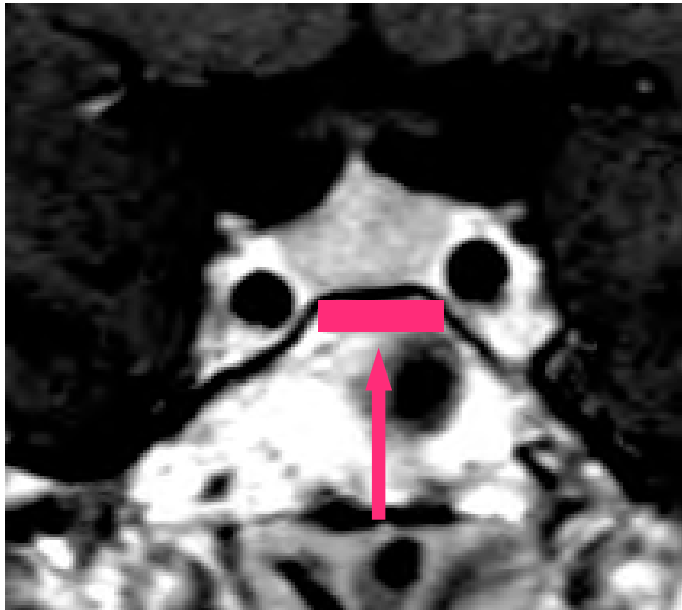


Pr. Bonneville

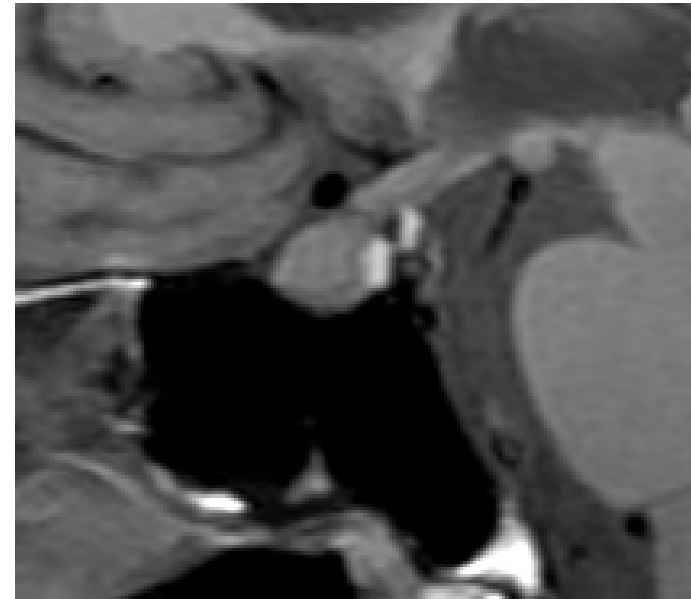
Imagerie (suite)

- Diagnostics différentiels :
 - « Grosse hypophyse dans une petite selle »

Imagerie (suite)



Largeur du plancher < 10 mm



Hyperpneumatisation du sinus

Pr. Bonneville

Imagerie (suite)

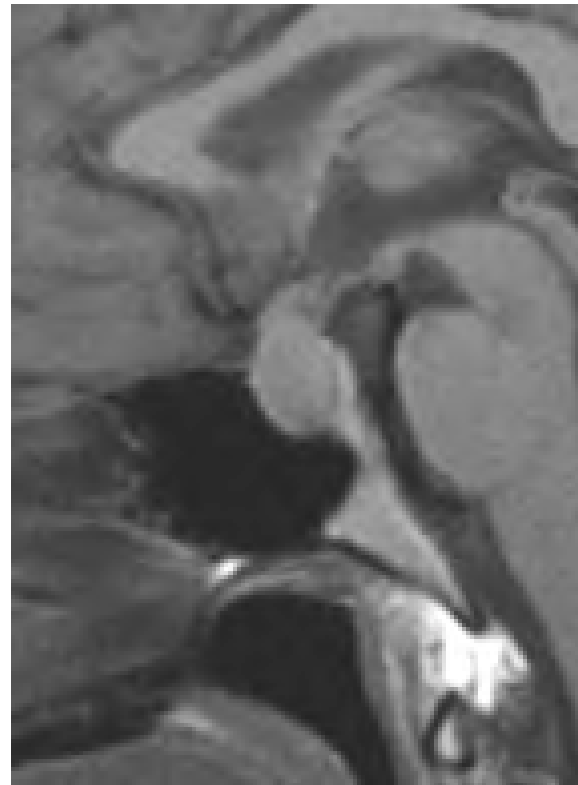
- **Diagnostics différentiels :**
 - « Grosse hypophyse dans une petite selle »
 - Syndrome de Sheehan
 - Grossesse

Imagerie (suite)

Avant



Grossesse normale 7 M



Pr. Bonneville

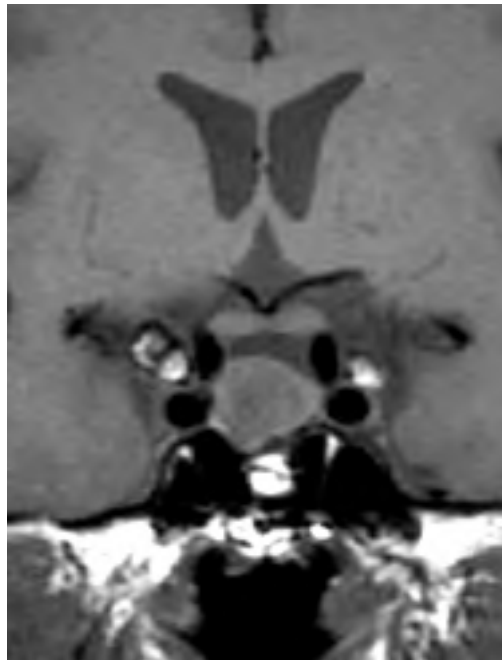
Imagerie (suite)

- **Diagnostics différentiels :**
 - « Grosse hypophyse dans une petite selle »
 - Syndrome de Sheehan
 - Grossesse
 - Hypotension intracrânienne
 - Adénome holosellaire

Imagerie (suite)

A Radiologic Score to Distinguish Autoimmune Hypophysitis from Nonsecreting Pituitary Adenoma Preoperatively

Gutemberg et al, AJNR, dec 2010



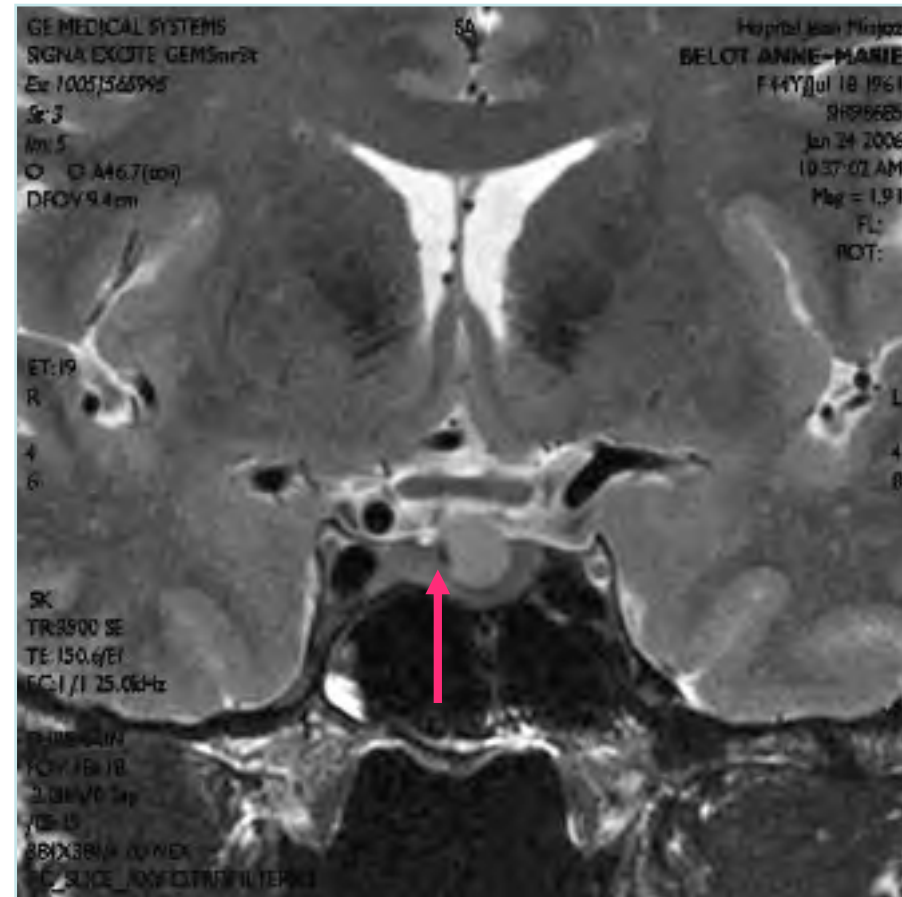
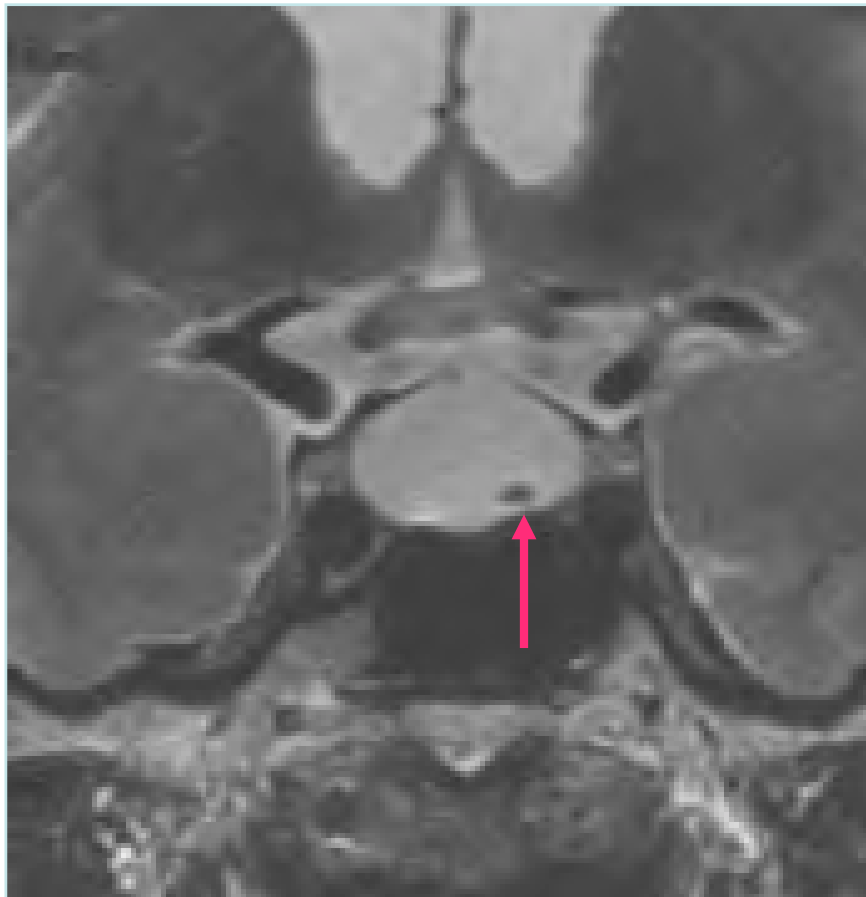
Pr. Bonneville

	H	A
Age < 30 ans	+	-
Lien avec la grossesse	+	-
Volume de l'hypophyse > 6 cm ³	-	+
Intensité et homogénéité du rehaussement	+	-
Symétrie de la lésion	+	-
Perte du bright spot de la neurohypophyse	+	-
Tige pituitaire épaissie	+	-

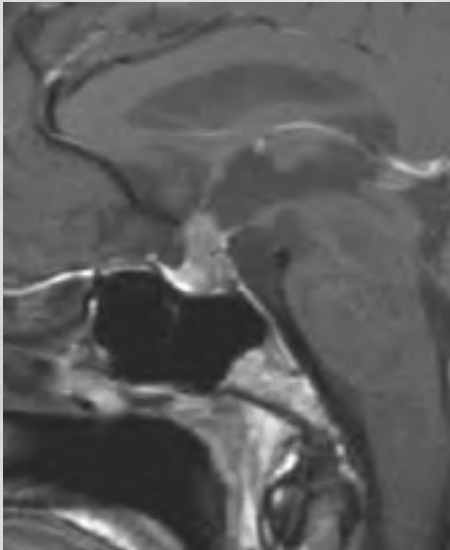
Imagerie (suite)

- **Diagnostics différentiels :**
 - « Grosse hypophyse dans une petite selle »
 - Syndrome de Sheehan
 - Grossesse
 - Hypotension intracrânienne
 - Adénome holosellaire
 - Kyste de la poche de Rathke
 - Métastases

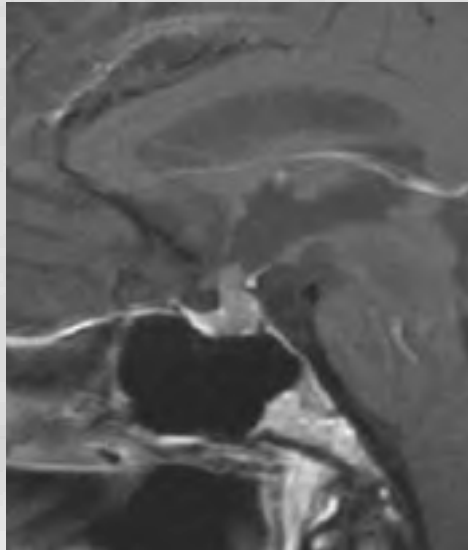
Imagerie (suite)



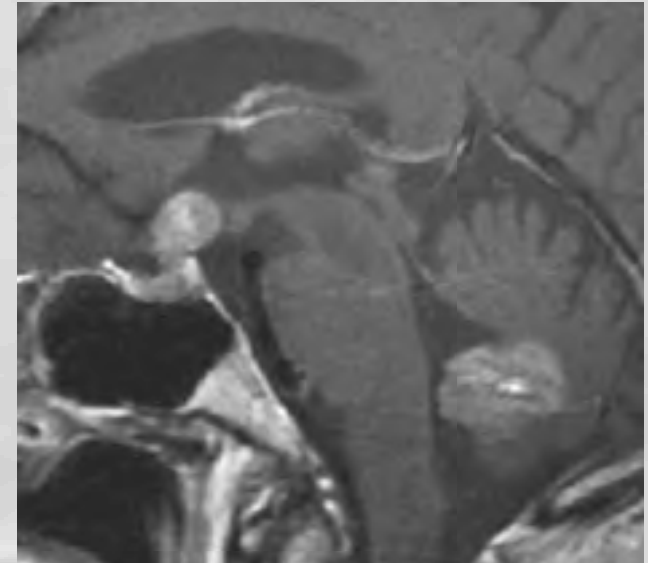
Pr. Bonneville



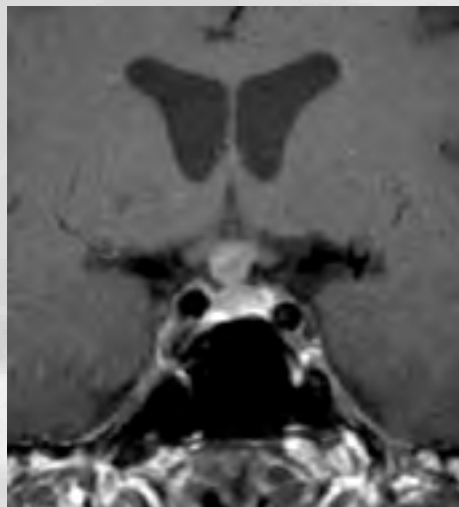
Oct 2009



Fev 2010



Janv 2012



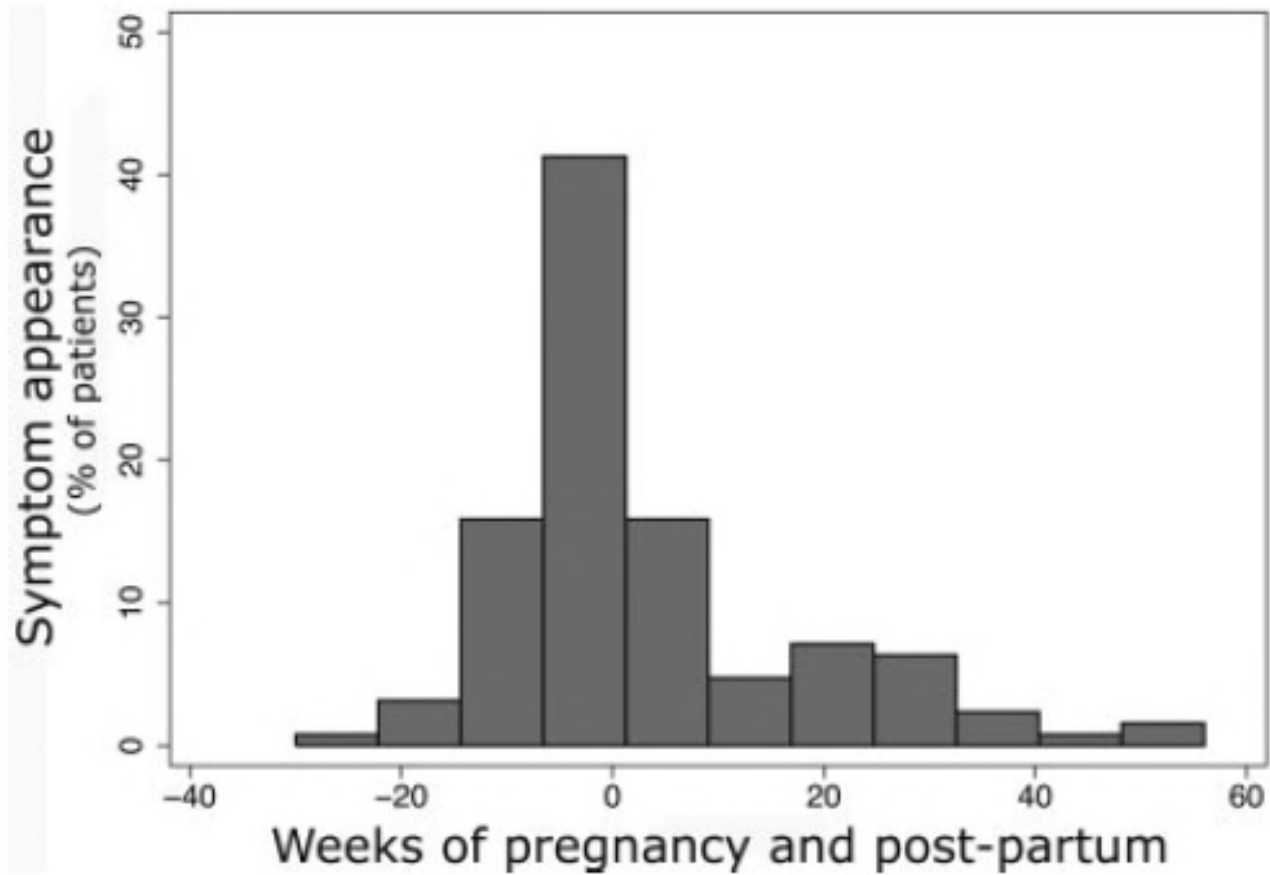
Métastases d'un cancer
du sein considéré guéri
depuis 20 ans

Types étiologiques

Hypophysites **primaires**:classées selon l'histologie



	Lymphocytaire	Granulomateuse	Xanthomateuse	IgG4
F/H	7 / 1	1 / 1	1 / 1	3 / 10
Grossesse	oui	non	non	non
Age	34,5 F / 44,5 H	44	37	65
IRM	Solide homogène	Syndrome tumoral de l'hypophyse Extension supra sellaïre	kystique	Syndrome tumoral de l'hypophyse Érosion du plancher sellaïre ?
Histologie	Lymphocytes Plasmocytes	Cellules géantes Histiocytes	Lymphocytes Histiocytes	IgG4 Fibrose. Thrombose in situ
Dysf. Endoc.	Déficit ACTH DI rare	Panhypopituitarisme DI +	Variable	Variable



Caturegli, Endoc Rev, 2005

Types histologiques



	Lymphocytaire	Granulomateuse	Xanthomateuse	IgG4
F/H	7 / 1	1 / 1	1 / 1	3 / 10
Grossesse	oui	non	non	non
Age	34,5 F / 44,5 H	44	37	65
IRM	Solide homogène	Syndrome tumoral de l'hypophyse Extension supra sellaie	kystique	Syndrome tumoral de l'hypophyse
Histologie	Lymphocytes Plasmocytes	Cellules géantes Histiocytes	Lymphocytes Histiocytes	IgG4 Fibrose. Thrombose in situ
Dysf. Endoc.	Déficit ACTH DI ?	Panhypopituitarisme DI	Variable	Variable

Hypophysite avec infiltrat lymphoplasmocytaire riche en IgG4

Maladie systémique : « Maladie fibrosclérosante à IgG4 »

Van der Vliet, 2004, Ann Intern Med
Cheuk, 2010, Adv Anat Pathol

Atteintes d'organes au cours du syndrome d'hyperIgG4

Infiltration d

Syndrôme de Mikulicz

Dacryoadénite
Sialadénite

Adénopathies profondes

PTI hépatique

Cholangite sclérosante

Néphrite interstitielle

Prostatite

Infiltration hypophysaire

PTI de l'orbite

Thyroidite de Riedel

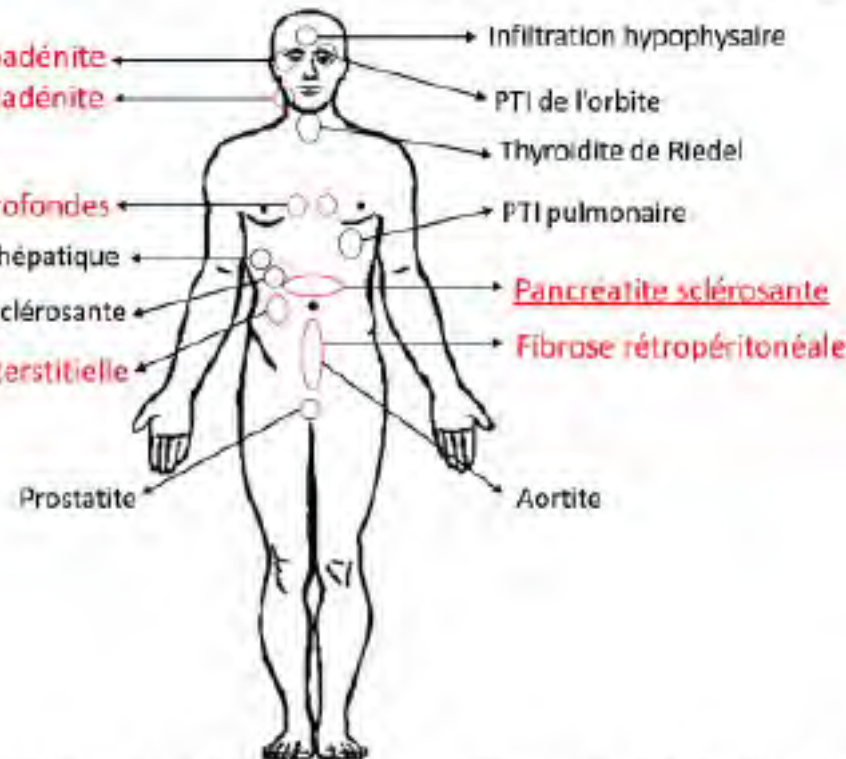
PTI pulmonaire

Pancréatite sclérosante

Fibrose rétropéritonéale

Aortite

plasmocytaires



PTI=pseudo-tumeur inflammatoire; les atteintes les plus fréquemment rapportées sont signalées en rouge

Hypophysite avec infiltrat lymphoplasmocytaire riche en IgG4

5 Critères pour établir le diagnostic d'hypophysite à IgG4 :

-1. **Histologie** :

Infiltration plasmocytaire > 10 cellules IgG4 +/-champ

-2. **IRM Hypophysaire** : Masse sellaie et/ou épaissement de la tige

-3. Atteinte d'un **autre organe** prouvée par biopsie

-4. **Sérologie** : Taux plasmatique d'IgG4 > 140 mg/dl

-5. Bonne réponse aux **glucocorticoïdes**

Critères diagnostiques : 1 / 2+3 / 2+4+5

Leporati et al, JCEM, 2011

Classification selon l'étiologie

HYPOPHYSITES SECONDAIRES

- Lésions locales
- Maladies systémiques
 - « Inflammatoire »
 - Infectieuse
 - Infiltrative

1,3 % des 637 patients suivis

Diagnostic

I.Hypophysaire 37%

IRM 63 %

Artérite de Takayasu

Vascularite à ANCA

Singh E, Poster Mon 706, Endocrine 2012

- Secondaires à un traitement

Hypophysite induite par un traitement

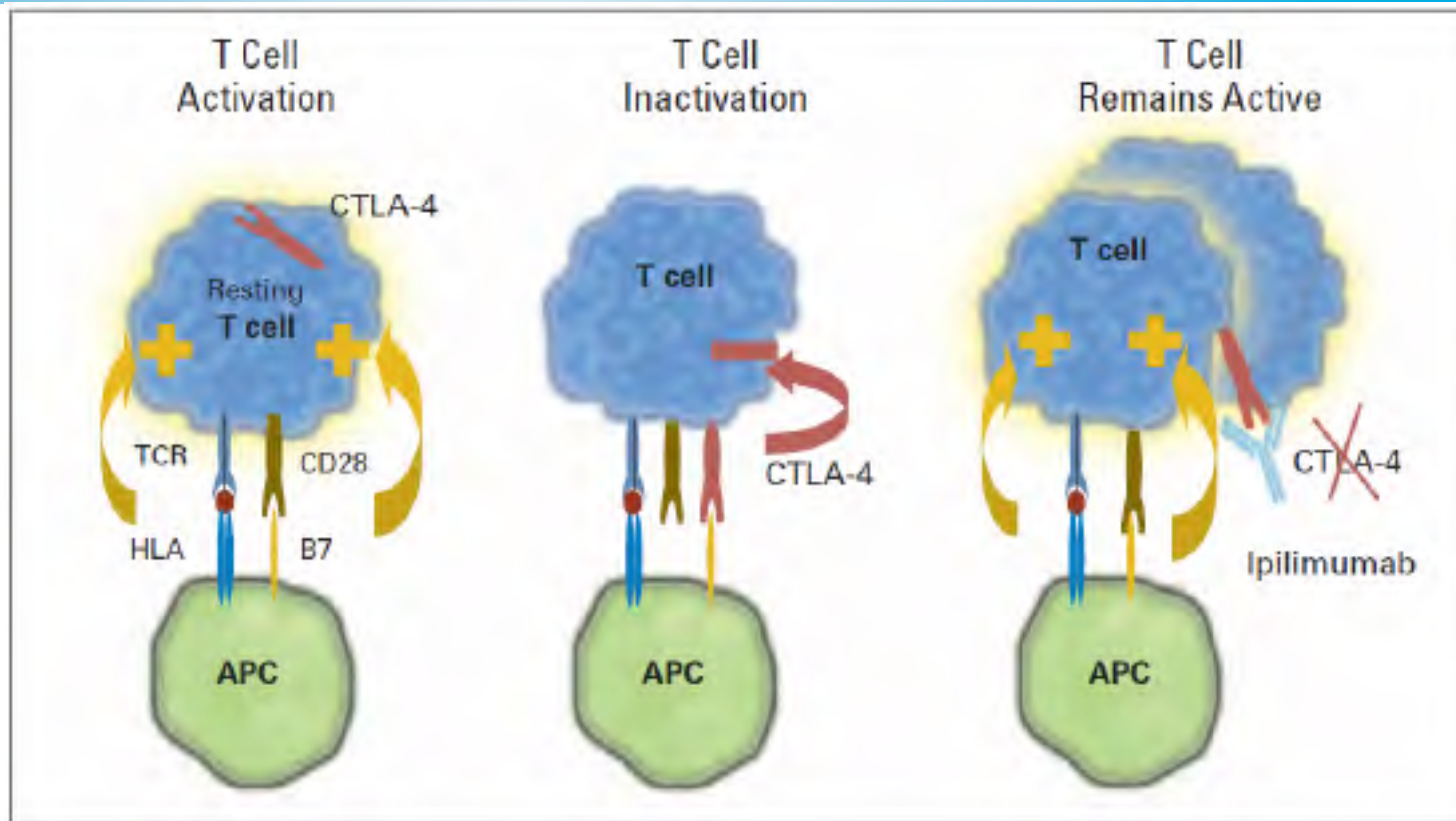
Traitement immuno-modulateur :

- Anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 (cytotoxic T cell associated antigen-4) : Ipilimumab

*Robert C, 2011, NEJM
Hodi FS, 2010, NEJM*

- Interferon- Ribavirine

Hypophysite induite par Anti-CTLA-4



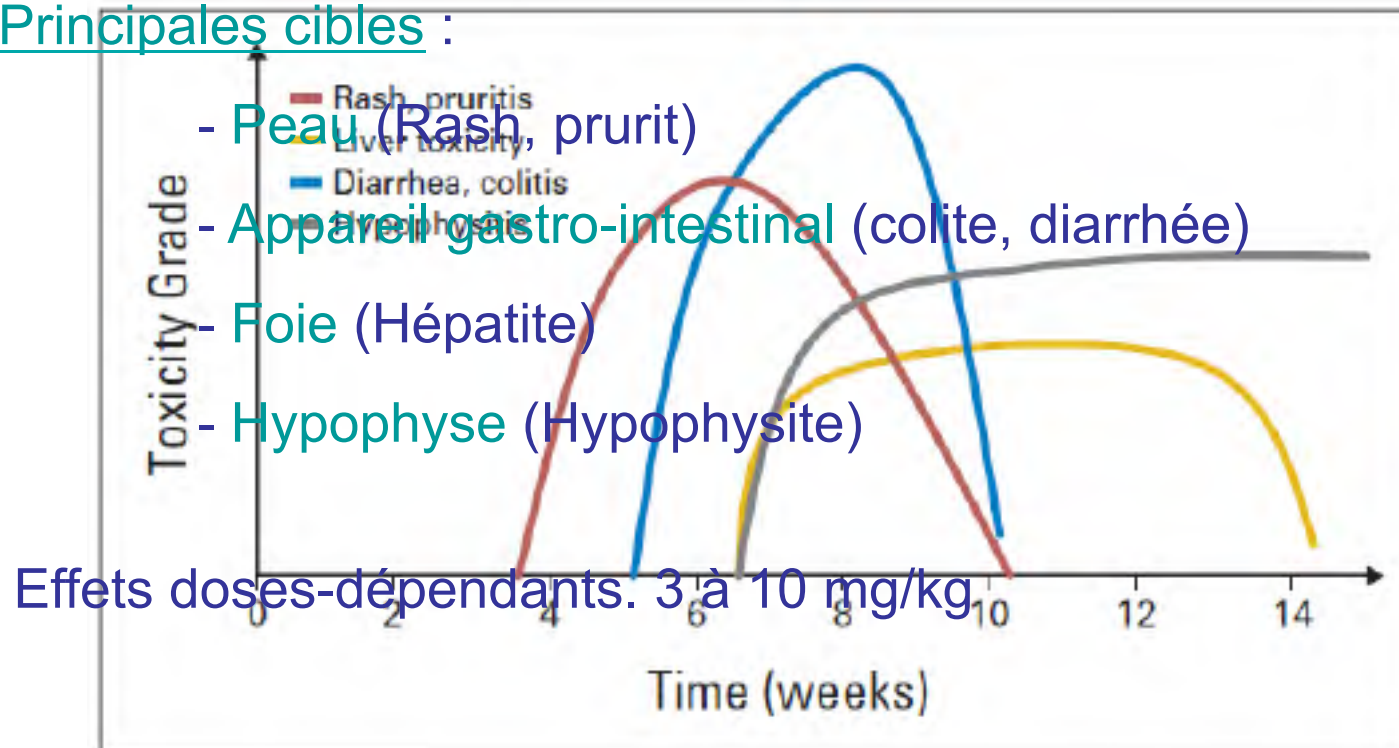
La réponse anti-tumorale médiée par le système immunitaire est augmentée.

Hypophysite induite par Anti-CTLA-4

- « Immune related adverse events » (irAE)

Principales cibles :

- Peau (Rash, prurit)
- Appareil gastro-intestinal (colite, diarrhée)
- Foie (Hépatite)
- Hypophyse (Hypophysite)

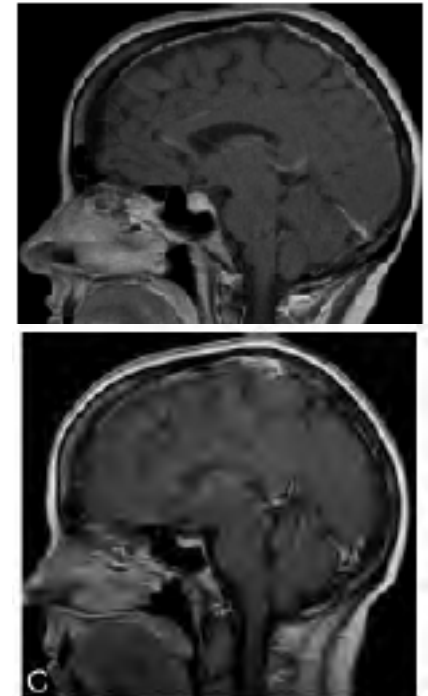


Weber et al, JCO, mai 2012

Hypophysite induite par Anti-CTLA-4

- 5 à 17 % des patients sous Ipilimumab
- Diagnostic différentiel : apparition de métastases cérébrales
- Tableau clinique :
 - Déficit corticotrope et thyroïdienne dans 100 % des cas
 - Déficit gonadotrope dans 87 %
 - Un seul cas de diabète insipide
 - Un cas d'hyponatrémie secondaire à un SIADH

- Traitement
 - Fortes doses de glucocorticoïdes
 - Substitution des axes déficitaires



Poursuite de l'Ipilimumab ?

Evolution des hypophysites

Fibrose

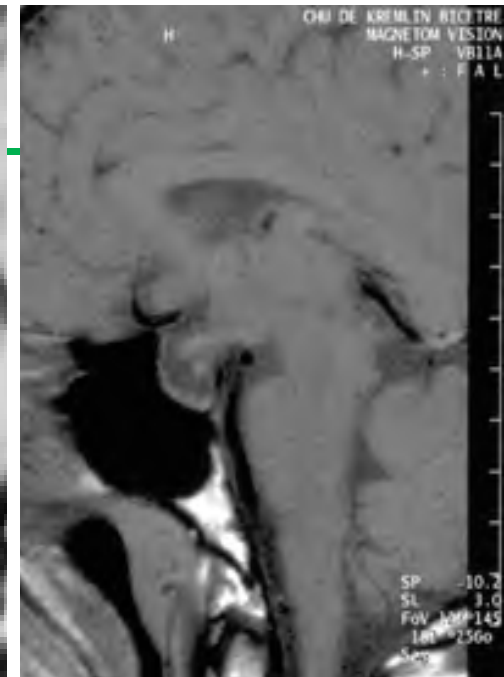
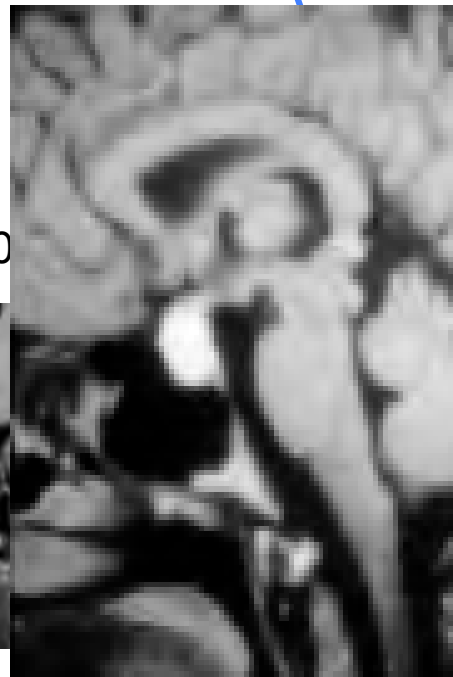
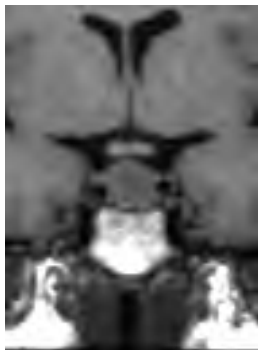
Selle vide

Restitution ad integrum

1/10/1999

28/10/1999

10/01/2000



Prise en charge

- Le diagnostic peut-il être fait sans biopsie ?

Oui et non

- Traitement de référence
 - Corticoïdes
 - Correction du déficit endocrinien
 - Chirurgie rarement nécessaire
- Plus rarement : Azathioprine (100 à 150 mg/j)
Radiothérapie stéréotaxique

Howlett, Clin Endocrinol, 2010

Carmichael, Curr Opin Endocrinol...2012

Physiopathologie des hypophysites auto-immune ????

Auto antigènes. État des lieux

	Année	Articles
GH	2001	2
Alpha-enolase	2002	3
PGSF1,2	2002	1
secretogranin	2007	1
Pit-1	2011	1
T-pit	2012	1

Auto antigènes. État des lieux

Clinical Endocrinology (2008) 69, 269–278

doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03180.x

ORIGINAL ARTICLE

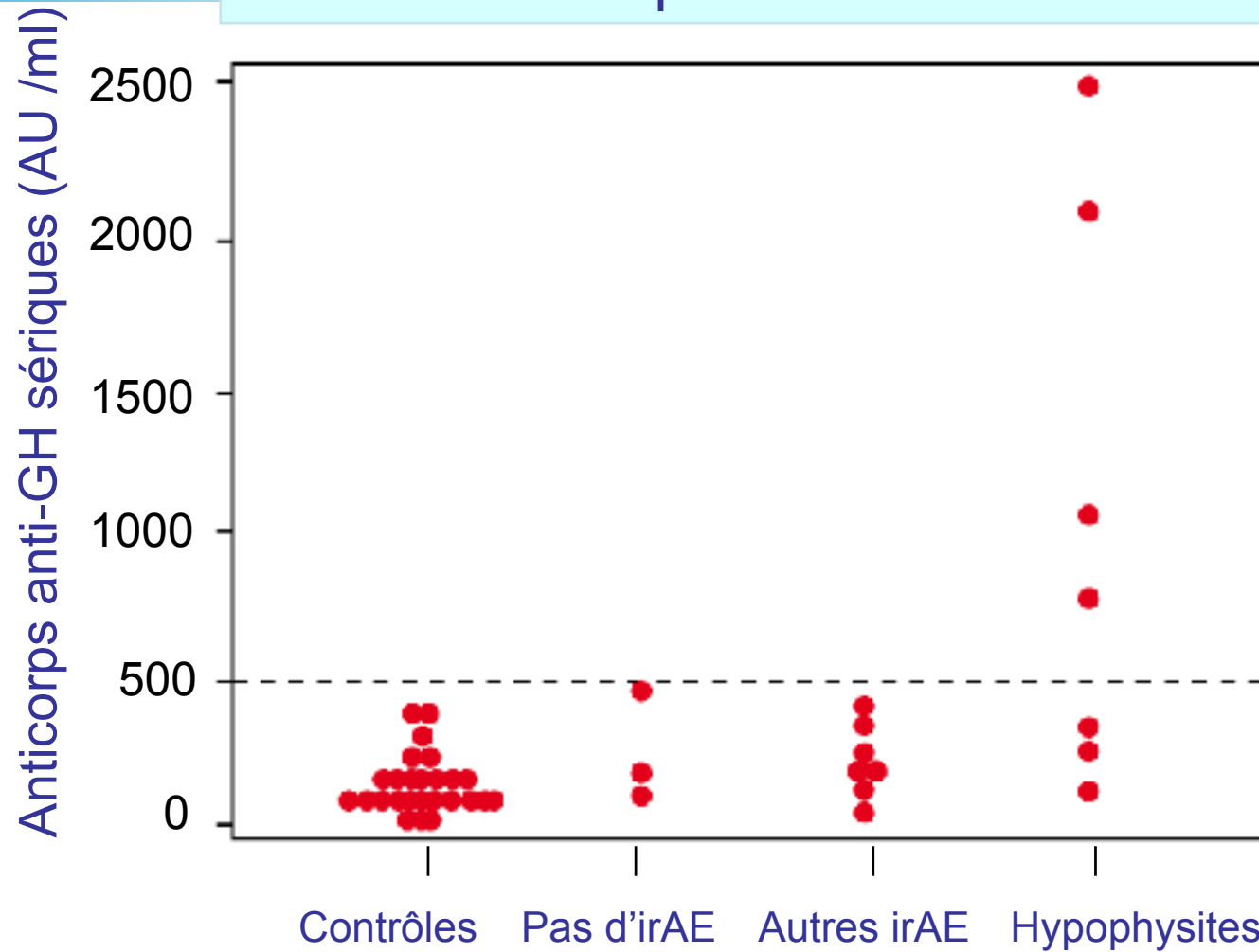
Novel autoantigens in autoimmune hypophysitis

Isabella Lupi*, Karl W. Bromant, Shey-Cherng Tzou*, Angelika Gutenberg*†, Enio Martino§ and Patrizio Caturegli*¶

C14orf166

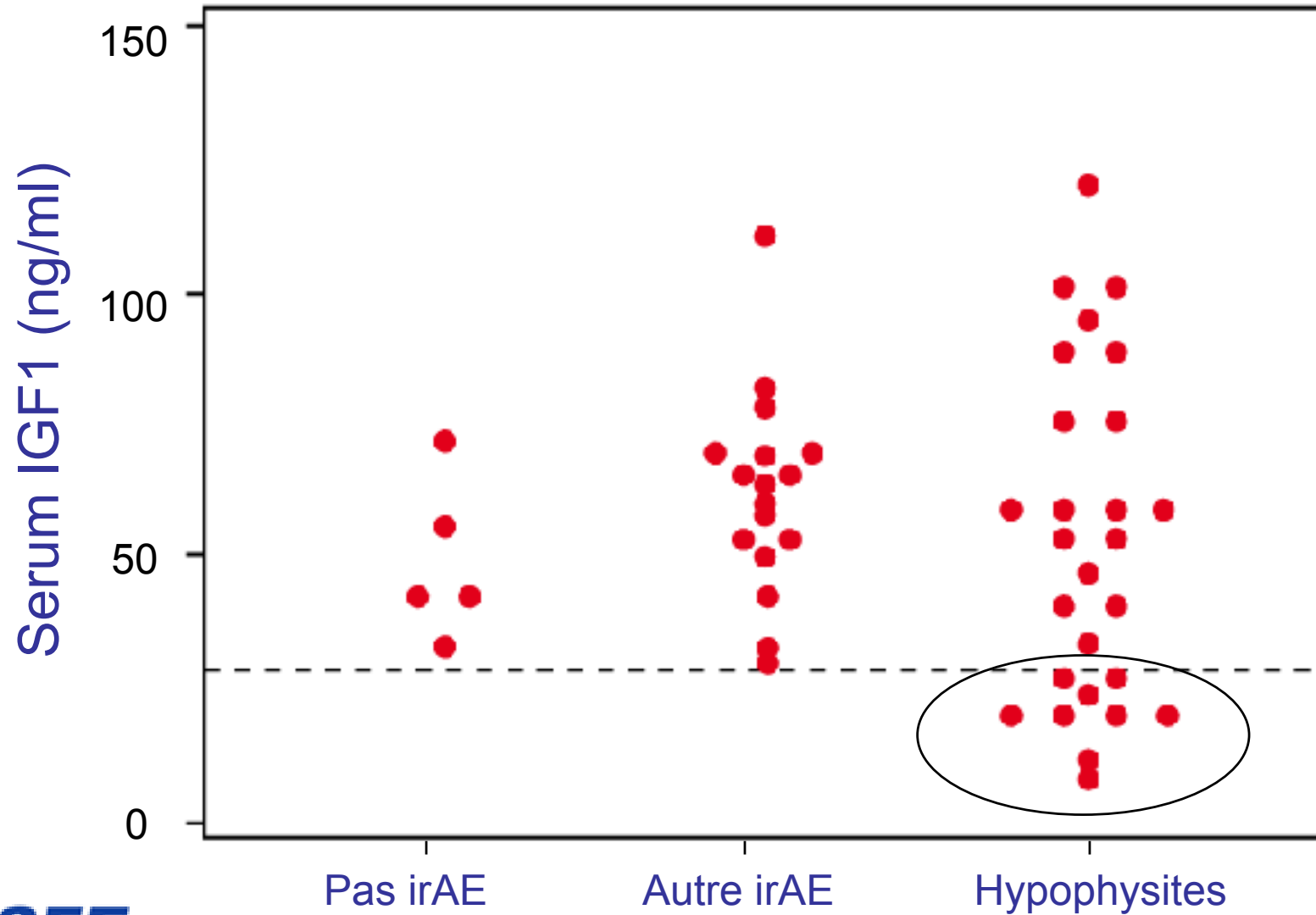
Hormone somatomammotrophine
chorionique (CSH)

Patients sous Ipilimumab. Mélanome



D'après Caturegli, données non publiées. Journées Klotz

Patients sous Ipilimumab. Mélanome



Conclusion

- Hypophysite = atteintes variées de l'hypophyse
- Atteinte primaire ou secondaire
- Nouvelle forme histologique : **infiltration d'IgG4**
- Hypophysite induite par **les traitements anti CTLA-4**
- Beaucoup d'incertitude sur la pathogénèse de la maladie