



Prolactinomes traités par agoniste dopaminergique: à propos de 5 cas

**Raherison RE, Razanamparany T, Andrianiana MMA, Randrianomanana TV,
Raharinaivalona SA, Rajaona RA, Andrianasolo RL, Rakotomalala ADP**

Introduction

Les prolactinomes sont des tumeurs bénignes développées aux dépens des cellules lactotropes antéhypophysaires et sont les plus fréquents des adénomes hypophysaires (1). Leur diagnostic positif repose sur l'association hyperprolactinémie et une image d'adénome à l'Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) ou à la Tomodensitométrie (TDM) de la région hypophysaire (1). A Madagascar, les études portant sur les prolactinomes sont rares. Le but de notre travail est de rapporter 5 cas de prolactinome vus au service d'Endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana d'Antananarivo entre 1er janvier et 31 décembre 2022 et traités par agoniste dopaminergique (Cabergoline) afin de décrire leurs aspects épidémiocliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs à 6 mois de traitement.

Observations

Cas numéro 1 :

Homme de 20 ans présentant un flou visuel bilatéral progressif aboutissant à une cécité totale en 6 mois avec des céphalées diffuses et une impuissance sexuelle. On notait des signes de gigantisme à type de dysmorphie faciale et macroglossie. L'examen ophtalmologique révélait une atrophie optique bilatérale. L'hypophysiogramme révélait une hyperprolactinémie à 630 ng/ml (N : 3,46 – 19,4), des taux élevés de GH à 47 mUI/l (N : 0,4 – 24,2) et d'IGF-1 à 733,2 ng/ml (N : 137 - 364), et un taux bas de TSH à 0,18µUI/ml (N : 0,35 – 4,94). La TDM hypophysaire montrait une tumeur expansive intra et suprasellaire mesurant 46mm de diamètre comprimant le chiasma optique (Figure 1). Il s'agissait d'un macroadénome somatoprolactinique compressif responsable d'acromégalie, d'hyperprolactinémie et d'insuffisance thyroïdienne. Il a été traité par Cabergoline et Lévothyroxine. A 6 mois de



Figure 1 : Image tomodensitométrique en coupe axiale d'un macroprolactinome mesurant 46 mm de diamètre comprimant le chiasma optique (Cas N° 1)

traitement, les céphalées ont disparu, la cécité restait totale, la prolactinémie se normalisait à 18,98 ng/ml et le taux d'IGF-1 a diminué à 306,2 ng/ml. Le diamètre de la tumeur a diminué à 37 mm.

Cas numéro 2 :

Femme de 32 ans souffrant d'aménorrhée secondaire sans galactorrhée depuis 72 mois. L'examen ophtalmologique était normal. L'hypophysiogramme révélait une hyperprolactinémie à 276,34 ng/ml (N : 5,18 – 26,53) et un taux bas de Luteinizing hormone (LH) à 0,03 mUI/ml (N : 1,8 – 11,78). L'IRM hypophysaire montrait un macroprolactinome enclos mesurant 26 mm de diamètre (Figure 2).



Figure 2 : IRM en coupe axiale d'un macroprolactinome enclos mesurant 26 mm de diamètre (Cas N° 2)

Elle était traitée par Cabergoline. A 6 mois de traitement, les menstruations étaient réapparues. La prolactinémie se normalisait à 4,41 ng/ml. Le diamètre de la tumeur diminuait à 13mm.

Cas numéro 3 :

Homme de 30 ans présentant une amputation du champ visuel bilatérale accompagnée de céphalées diffuses, d'asthénie et de myalgies évoluant depuis 1 mois. L'examen ophtalmologique retrouvait une hémianopsie bitemporale. L'hypophysiogramme révélait une hyperprolactinémie à 661,16 ng/ml (N : 3,46 – 19,4) et un taux de TSH inadaptée à 0,55 pmol/l (N : 0,35 – 4,94). La cortisolémie était basse < 1 µg/dl (N : 3,7 – 19,4) de même que la thyroxinémie libre (T4L) : 6,63 pmol/l (N : 9 – 19). L'IRM hypophysaire retrouvait une tumeur

expansive intra et suprasellaire hétérogène mesurant 37 mm de diamètre comprimant le chiasma optique (Figure 3). Il s'agissait d'un macroprolactinome compliqué d'insuffisances corticotrope et thyroéotrope.

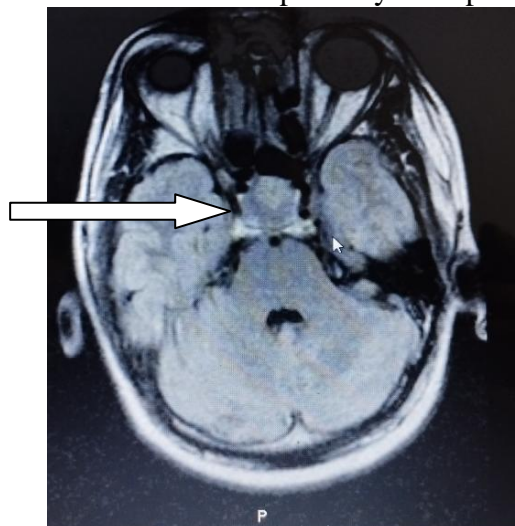


Figure 3 : IRM en coupe axiale d'une macroprolactinome mesurant 37 mm de diamètre comprimant le chiasma optique (Cas N° 3)

Il a été traité par Cabergoline, Hydrocortisone et Lévothyroxine. A 6 mois de traitement, les céphalées et les myalgies ont disparu, le champ visuel s'améliorait. La prolactinémie était diminuée à 49,39 ng/ml. Le diamètre de la tumeur diminuait à 15 mm.

Cas numéro 4 :

Homme de 21 ans présentant un impubérisme et une gynécomastie bilatérale évoluant depuis 72 mois. L'examen ophtalmologique était normal. L'hypophysiogramme révélait une hyperprolactinémie à 230,69 ng/ml (N : 3,46 – 19,4) et des taux bas de FSH à 1,91 mUI/ml (N : 0,35 – 11,95) et de LH à 0,82mUI/ml (N : 0,57 – 12,07). La testostéronémie était basse à 1 ng/ml (N : 8,6 – 29). La TDM hypophysaire retrouvait une tumeur enclose mesurant 27 mm de diamètre (Figure 4). Il s'agissait d'un macroprolactinome compliqué d'insuffisance gonadotrope. Il a été traité par Cabergoline et Enanthate de testostérone. A 6 mois de traitement, la



Figure 4 : Image tomodensitométrique en coupe axiale d'un macroprolactinome enclos mesurant 27 mm de diamètre (Cas N° 4)

gynécomastie régressait. La prolactinémie se normalisait à 16,08 ng/ml. Le diamètre de la tumeur diminuait à 14 mm.

Cas numéro 5 :

Femme de 52 ans souffrant de céphalées diffuses, d'asthénie physique, de frilosité et de prise de poids depuis 3 mois. L'examen ophtalmologique était normal. L'hypophysiogramme révélait une

hyperprolactinémie à 346,16 ng/ml (N : 5,18 – 26,53) et un taux bas de TSH à 0,33 μ UI/ml (N : 0,35 – 4,94). Le taux de T4L était diminué à 6,9 pmol/l (N : 9 – 19). La TDM hypophysaire retrouvait une tumeur expansive mesurant 25mm de diamètre soulevant le diaphragme sella. Il s'agissait d'un macroprolactinome compliqué d'insuffisance thyroïdienne. Elle a été traitée par Cabergoline et Lévothyroxine. A 6 mois de traitement, les céphalées et l'asthénie ont disparu et le poids diminuait. La prolactinémie était diminuée à 38 ng/ml. Le diamètre de la tumeur diminuait à 13 mm.

Les caractéristiques épidémiocliniques des 5 patients ainsi que les profils évolutifs de leurs prolactinémies et de leurs tailles tumorales étaient résumés dans les tableaux I, II et III respectivement.

Commentaires

Nos observations représentent l'une des rares cas de prolactinome rapportés à Madagascar justifiant leur publication. L'âge de découverte de la maladie chez nos patients (20 à 30 ans chez les hommes et 32 à 52 ans chez les femmes) contraste avec les données de la littérature laquelle rapportait un pic d'apparition aux alentours de 30 ans chez les femmes et après 40 ans chez les hommes (2).

Nous avons enregistré une légère prédominance masculine. En effet, dans les macroadénomes, la répartition homme/femmes est équivalente avec même une large majorité d'hommes pour les tumeurs géantes agressives selon la littérature (3).

La disparité du délai du diagnostic pour nos patients (1 à 72 mois) était probablement influencée par les principales manifestations cliniques motivant la consultation. En effet, les patients ayant souffert de syndrome tumoral hypophysaire à type de céphalées et/ou de troubles visuels avaient un délai diagnostique plus court (1 à 6 mois) par

rapport à ceux ayant eu un syndrome hormonal à type d'aménorrhée, d'impubérisme et de gynécomastie (72 mois). Les céphalées et les troubles visuels attireraient plus facilement l'attention. Elles sont dues à la latéralisation de la tumeur ou à son extension suprasellaire (2). En revanche, l'aménorrhée pourrait être prise pour un trouble menstruel banal et traité en première intention par des progestatifs. De même, reconnaître un impubérisme est souvent difficile (1). Ces manifestations sont dues à une inhibition de l'axe gonadotrope par l'abolition de la sécrétion pulsatile des gonadotrophines hypothalamiques (4).

La prédominance du syndrome tumoral hypophysaire discordait avec les données des autres auteurs. Pour les cas rapportés par Koffi et al (5) et Majdoub et al (6), les troubles menstruels et la galactorrhée prédominaient. Mais leurs séries intéressaient aussi bien les macroprolactinomes que les microprolactinomes, lesquels ne donneraient pas de syndrome tumoral.

Certains prolactinomes se développent à partir de cellules pouvant sécréter plusieurs hormones. L'association hormone de croissance et prolactine est la plus fréquente (1) comme le cas d'un de nos patients. Les prolactinomes peuvent également entraîner un déficit d'une ou de plusieurs lignées antéhypophysaires par compression des cellules antéhypophysaires saines adjacentes ou de la tige pituitaire. Tous nos patients avaient souffert, en plus de l'hyperprolactinémie, de déficit en une ou plusieurs hormones antéhypophysaires. D'où la nécessité de l'hypophysiogramme (2).

Tous nos patients avaient présenté un macroprolactinome caractérisé par une taille supérieure à 10 mm et quatre avaient une prolactinémie supérieure à 250 ng/ml. Ceci illustre la corrélation anatomo-biologique selon laquelle les macroprolactinomes se présentent généralement avec des valeurs de prolactinémie supérieure à 250 mg/l (7). La taille tumorale était également plus importante chez les hommes (27 à 46 mm contre 26 à 27 mm chez les femmes). Ce qui est en accord avec la littérature. En effet, ceci est lié à des différences de comportement intrinsèque de la tumeur en fonction du genre, impliquant notamment la voie des récepteurs aux œstrogènes (2, 8).

Sur le plan thérapeutique, à part l'opothérapie substitutive pour les déficits

hormonaux antéhypophysaire associés, tous nos patients étaient traités par Cabergoline, un agoniste dopaminergique demeurant le premier traitement médical recommandé des prolactinomes. Après 6 mois de traitement, leurs manifestations cliniques s'amélioraient nettement. Biologiquement, pour 3 patients (60%), la prolactinémie se normalisait. Ce résultat se rapprochait de celui rapporté par Delgrange et al, lequel était de 62% (7) et de Mayanda et al, lequel était de 70% (9).

La réduction moyenne de la taille tumorale de nos patients (42,86%) était inférieure à celle rapportée par Mayanda et al (73,12%) (9) mais le nombre restreint de nos cas jouait en notre défaveur. Ces résultats confirment l'action antitumorale des agonistes dopaminergiques à l'origine de la recommandation de leur utilisation en première intention même en cas de retentissement oculaire (9). Ce traitement est également efficace dans le traitement des adénomes mixtes somatoprolactiniques (10).

La durée du traitement n'est pas uniformément définie, mais il est généralement conseillé de ne pas interrompre le traitement avant plusieurs années d'administration continue, à condition que la prolactinémie ait été normalisée et que l'imagerie médicale ne montre plus de présence d'adénome.

Conclusion

Les manifestations cliniques des adénomes hypophysaires étaient dominées par les céphalées et les troubles visuels. La Cabergoline a permis une nette amélioration clinique et de la prolactinémie ainsi qu'une réduction notable de la taille tumorale à 6 mois.

Références

1. Delemer B. Adénomes à prolactine : diagnostic et prise en charge. La Presse Médicale 2009 ; 38(1) : 117-24.
2. Maiter D, Chanson P. Prolactinome: épidémiologie et diagnostic (partie 1). Vaisseaux, Cœur, Poumons. 2021; 26(7 I): 25-30.

3. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2102-7.
4. Paepegay AC, Veron L, Wimmer MC, Christin-Maitre S. Pièges diagnostiques des hyperprolactinémies chez la femme. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2016 ; 44(3) : 181-6.
5. Koffi DP, Kouassu FH. Adénomes à prolactine de l'adulte : aspects cliniques, biologiques et morphologiques chez 32 patientes. Ann Endocrinol (Paris) 2016 ; 77(4) : 340.
6. Majdoub M, Rojbi I, Besrou C, Adel M, Lakhoua Y, Mchirgui M, et al. Particularités des adénomes à prolactine : à propos de 25 cas. Ann Endocrinol (Paris) 2021 ; 82(5) : 374-5.
7. Sedda A, Meyer P. Endocrinologie. Traitement des prolactinomes : quoi de neuf en 2010 ? Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 20-4.
8. Wierinckx A, Delgrange E, Bertolino P, François P, Chanson P, Jouanneau E, et al. Sex-related differences in lactotroph tumor aggressiveness are associated with a specific gene-expression signature and genome instability. Front Endocrinol 2018 ; Front Endocrinol 2018;9:706.
9. Mayanda ORL, Ignaleamoko TGSP, Ekouele MHB, Andzouana MNG, Elenga-Bongo CL, Okoumou-Moko A, et al. Prise en charge des adénomes hypophysaires à prolactine au centre hospitalier et universitaire de Brazzaville. Health Sci Dis 2021 ; 22(9) : 68-73.
10. Muratori M, Arosio M, Gambino G, Romano C, Biella O, Faglia G. Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. J Endocrinol Invest 1997 ; 20(9) : 537-46.

Tableau I : Caractéristiques épidémiocliniques des patients (N=5)

Cas numéro	1	2	3	4	5
Age (ans)	20	32	30	21	52
Genre (H ou F)	H	F	H	H	F
Durée d'évolution des signes (mois)	6	72	1	72	3
Syndrome tumoral	x		x	x	x
hypophysaire					
Céphalées	x		x		x
Troubles visuels	x		x		
Impubérisme				x	
Asthénie					x
Arrêt de croissance					
Myalgie					
Frilosité					x
Prise de poids					x
Perte de poids					
Syndrome d'hypersécrétion hormonale	x	x		x	
Gynécomastie				x	
Aménorrhée secondaire		x			
Impuissance sexuelle	x				
Gigantisme	x				

H : Homme ; F : Femme

Tableau II : Caractéristiques évolutives de la prolactinémie des patients (N=5)

Cas numéro	1	2	3	4	5
Prolactinémie initiale (ng/ml)	630	276,34	661,16	230,69	346,16
Prolactinémie à 6 mois de traitement (ng/ml)	18,98	4,41	49,39	16,08	38

Tableau III : Caractéristiques évolutives de la taille du prolactinome des patients (N=5)

Cas numéro	1	2	3	4	5	Moyenne
Diamètre initial (mm)	46	26	37	27	25	32,2
Diamètre à 6 mois de traitement (mm)	37	13	15	14	13	18,4
Taux de réduction à 6 mois de traitement (%)	19,57	50	59,46	48,15	48	42,86