

PLAN

Introduction	12
Rappels.....	15
I. Rappel épidémiologique	16
II. Rappel embryologique.....	18
III. Axe hypothalamo–hypophysaire : Rappels Anatomo–Histo–physiologiques	21
1. Rappels anatomiques	21
2. Rappels histologiques	24
3. Rappels physiologiques	26
IV. Physiologie de la prolactine	29
V. Pathogénie des prolactinomes	39
MATERIELS ET METHODES.....	41
I. Matériels d'étude.....	42
1. Type et durée d'étude	42
2. Population d'étude.....	42
II. Méthodes	43
III. Etude statistique.....	45
RESULTATS	46
I. Données épidémiologiques	47
1. Age	47
2. Sexe.....	48
3. Origine géographique.....	48
II. Diagnostic positif	49
1. Clinique	51
2. Biologie.....	56
3. Radiologie	57
III. Bilan de retentissement	60

1. Retentissement endocrinien.....	60
2. Retentissement endocrânien.....	63
IV. Prise en charge thérapeutique	67
1. Abstention thérapeutique	67
2. Traitement médical	68
3. Traitement chirurgical	69
4. Radiothérapie.....	69
V. Données évolutives	70
1. Evolution tumorale sous traitement médical.....	70
2. Evolution des autres axes antéhypophysaires sous traitement.....	76
VI. Cas particuliers	77
1. Prolactinomes et grossesse.....	77
2. Prolactinomes et contraception.....	78
3. Prolactinome résistant.....	79
DISCUSSION	80
I. Épidémiologie	81
1. Age de découverte des prolactinomes.....	81
2. Répartition des prolactinomes en fonction du sexe	81
II. Diagnostic positif	82
1. Clinique	82
2. Biologie.....	86
3. Radiologie.....	90
III. Bilan de retentissement	96
1. Retentissement endocrinien.....	96
2. Retentissement endocrânien.....	98
IV. Diagnostic différentiel	100

V. Prise en charge thérapeutique	102
1. Objectifs thérapeutiques	102
2. Moyens thérapeutiques	102
3. Indications thérapeutiques	108
VI. Evolution sous traitement médical	112
1. Evolution clinique.....	112
2. Evolution biologique.....	112
3. Evolution à l'imagerie	114
VII. Cas particuliers	115
1. Agonistes dopaminergiques et valvulopathie cardiaque.....	115
2. Prolactinome et grossesse	116
3. Prolactinome et contraception	118
4. Prolactinome et ménopause.....	120
5. Prolactinome agressif	120
6. Carcinome à prolactine.....	122
7. Prolactinome résistant.....	123
Conclusion.....	124
Résumé.....	127
Annexe	133
Bibliographie.....	141

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Acide aminé

ACTH : Adreno CorticoTropic Hormone

AD: Agoniste dopaminergique

Ang II : Angiotensine II

AMP_c : Adénosine monophosphate cyclique

COP: Contraception oestroprogestative

EPO : Erythropoïétine

ETT : Echographie transthoracique

FGF-R :fibroblast growth factor receptor 4

FO: Fond d'oeil

FSH : hormone folliculo-stimulante

GAP : Gonadotropin releasing hormone associated peptide

GH: Growth Hormone

GK : Leksell Gamma Knife

HMGA2 : High Mobility Group AT-Hook 2

HPRL : Hyperprolactinémie

IMC: Index de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalorachidien

LH : hormone lutéinisante

PIF : Prolactin inhibiting factor

PRL : Prolactine

PRLR: Récepteur de la prolactine

PTTG: pituitary tumor transforming gene

RC : Radiochirurgie stéréotaxique

RTSIF : Radiothérapie stéréotaxique intracrânienne fractionnée

SEC : Chromatographie d'exclusion stérique

TRH : Thyrotropin-releasing hormone

TSH : thyroid-stimulating hormone

VIP : Vasointestinal peptide

βHCG : Human Chorionic Gonadotropin

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Conditions physiologiques associées à une sécrétion augmentée de prolactine.....	31
Tableau 2: Mécanisme d'activation de la fonction sécrétoire des adénomes hypophysaires	39
Tableau 3: Les unités de mesure des différents paramètres biologiques dans notre série.....	43
Tableau 4: Répartition des patients selon l'âge.	47
Tableau 5: Répartition des patients selon leur origine géographique.....	48
Tableau 6: Répartition des patientes selon leurs antécédents gynécologiques.	49
Tableau 7: Répartition des patients selon la prise médicamenteuse hyperprolactinémiant.	50
Tableau 8: Répartition des patients selon leurs antécédents pathologiques.....	51
Tableau 9: Répartition des patients selon les signes fonctionnels rapportés.....	52
Tableau 10: Les résultats de l'examen du champ visuel au doigt dans notre série....	54
Tableau 11: Signes physiques présents chez nos patients.	55
Tableau 12: Taux moyen de la prolactinémie chez nos patients.	56
Tableau 13: Résultats du dosage de base de la prolactine.....	56
Tableau 14: Résultats du bilan de confirmation de la prolactine.....	56
Tableau 15: Représentation des cas selon la taille de l'adénome (classification de HARDY).....	57
Tableau 16: Taille moyenne des adénomes chez nos patients.....	57
Tableau 17: Les signes d'envahissement à l'IRM dans notre série.....	58
Tableau 18: Résultats de l'exploration de l'axe gonadotrope chez nos patients.....	60
Tableau 19: Interprétation des résultats du cortisol de 8h chez nos patients.	61

Tableau 20: interprétation du test au synacthène dans notre série.....	61
Tableau 21: Interprétation des résultats de la TSH chez nos patients.	62
Tableau 22: Interprétation des résultats de la T4 libre chez nos patients.....	62
Tableau 23: Résultats de l'exploration de l'axe somatotrope chez nos patients.....	63
Tableau 24: Résultats de la mesure de l'acuité visuelle dans notre série.....	63
Tableau 25: Les résultats de l'examen du champ visuel dans notre série.....	64
Tableau 26: Regroupement des résultats du fond d'œil chez nos patients.	66
Tableau 27: Répartition des patients selon le choix de l'agoniste dopaminergique. .	68
Tableau 28: Répartition des patients selon la dose moyenne de l'agoniste dopaminergique.	69
Tableau 29: Durée moyenne de suivi des patients ayant un microprolactinome.	70
Tableau 30: Normalisation de la prolactine chez les patients suivis pour microadénome.	70
Tableau 31: Délai moyen de normalisation de la prolactine chez les patients suivis pour microprolactinome.	71
Tableau 32: Prolactinémie moyenne de contrôle chez nos patients.	71
Tableau 33: Répartition des patients selon l'évolution de la taille du microadénome sur L'IRM.	71
Tableau 34: Durée moyenne de suivi des patients ayant un macroprolactinome.	73
Tableau 35: Délai moyen de normalisation de la prolactine chez les patients suivis pour macroprolactinome.	73
Tableau 36: Evolution de la taille des macroprolactinomes sous traitement médical.	74
Tableau 37: Exploration de l'axe gonadotrope après normalisation de la PRL.....	76
Tableau 38: Age moyen de découverte des prolactinomes en fonction des séries.....	81
Tableau 39: Sexe ratio des prolactinomes en fonction des séries.....	82

Tableau 40: Comparaison des signes cliniques révélateurs du prolactinome entre les séries.....	84
Tableau 41: Association du prolactinome à des signes d'insuffisance hypophysaire selon les séries.	86
Tableau 42: Comparaison du taux moyen de prolactinémie au moment du diagnostic entre les séries.....	88
Tableau 43: Comparaison de la fréquence des prolactinomes en fonction de la taille entre les séries.....	93
Tableau 44: La taille moyenne des adénomes selon les séries.....	94
Tableau 45: Comparaison du nombre des macroprolactinomes invasifs selon les séries.....	95
Tableau 46: Comparaison du profil hormonal des patients présentant un prolactinome selon les séries.	97
Tableau 47: Résultats du champ visuel selon les séries.	99
Tableau 48: Liste des principaux médicaments pouvant entraîner une hyperprolactinémie.....	101
Tableau 49: Tableau comparatif des traitements médicamenteux des hyperprolactinémies.....	103
Tableau 50: Choix de l'agoniste dopaminergique selon les séries.....	104
Tableau 51: Dose initiale moyenne de l'agoniste dopaminergique selon les séries.	104
Tableau 52: Choix thérapeutique selon les séries.	110
Tableau 53: L'évolution clinique des prolactinomes en fonction des séries.	112
Tableau 54: Normalisation de la prolactinémie en fonction de la taille tumorale selon les séries.	113
Tableau 55: Evolution du processus tumoral selon les séries.....	114

LISTES DES FIGURES

Figure 1: Etapes de l'organogénèse hypophysaire.	18
Figure 2: Différenciation des lignées cellulaires de l'antéhypophyse.	20
Figure 3 : La situation de l'hypothalamus.	21
Figure 4: Vue sagittale des noyaux hypothalamiques.	22
Figure 5: Anatomie hypophysaire (Netter).	23
Figure 6: L'hypophyse sous le contrôle de l'hypothalamus.	27
Figure 7: Structure de la prolactine.	29
Figure 8: Gène de la PRL humaine.	30
Figure 9: Le rythme de sécrétion de la prolactine.	31
Figure 10: Régulation de la synthèse de la prolactine.	32
Figure 11: Structure du récepteur de la prolactine.	35
Figure 12: Prolactine et angiogenèse.	38
Figure 13: Répartition des patients selon leur IMC.	53
Figure 14: Les anomalies retrouvées à l'examen des seins dans notre série.	53
Figure 15: Répartition des patients selon les stades de TANNER.	54
Figure 16: Images IRM: sagittale T1 (A), coronale T2 (B), coronale T1 C + (C) et sagittale T1 C + (D) montrant un micro-adénome anté-hypophysaire de 7mm en hyposignal T1, hypersignal T2, faiblement réhaussé par rapport au reste du parenchyme hypophysaire (Service de Radiologie CHU Hassan II Fès).	58
Figure 17: Images IRM injectées: coronale T1 (A) et axiale T2 (B) : montrant un macro-adénome hypophysaire envahissant le sinus caverneux et engainant l'artère carotide interne droite. Il envahit également le plancher sellaire et la grande aile du sphénoïde droit. (Service de Radiologie CHU Hassan II Fès).	59
Figure 18: Champ visuel réalisé chez un de nos patients	65

Figure 19: Répartition des patients selon le choix thérapeutique.....	67
Figure 20: Images IRM: sagittale T1 (A), coronale T1 C + (B) montrant l'absence d'adénome hypophysaire. Initialement la patiente présentait un microadénome de 7 mm. (Service de Radiologie CHU Hassan II Fès)	72
Figure 21: Images IRM injectées coronales T1 C + avant (A) et après traitement T2 (B) : diminution en taille de l'adénome mesurant 5 versus 10 mm.....	74
Figure 22: Images IRM injectées: sagittale T1 (A), axiale T2* (B), coronale T2 (C), axiale T2 (D) : montrant un macroadénome hypophysaire avec une composante en hypersignal T1, hypersignal T2, témoignant d'une hémorragie aiguë, compatible avec une apoplexie hypophysaire. (Service de Radiologie CHU Hassan II Fès)	75
Figure 23: Images IRM injectées: sagittale T1 (A), coronale T1 C + (B), coronale T2 (C) : montrant un macroadénome hypophysaire kystique avec une composante liquidienne en franc hyposignal T1, franc hypersignal T2, sans réhaussement. (Service de Radiologie CHU Hassan II Fès).....	79
Figure 24: Microadénome hypophysaire vu par IRM en coupe coronale (pondération T1).	91
Figure 25: Macroadénome vu par IRM en coupe coronale et en coupe sagittale avec refoulement chiasmatique et développement infrasellaire.	94
Figure 26: Co-sécrétion hormonale des adénomes hypophysaires selon les séries.	97
Figure 27: Modifications possibles du champ visuel au cas d'adénome hypophysaire.	99
Figure 28: Algorithme thérapeutique devant un prolactinome.....	111
Figure 29: Normalisation de la prolactinémie en fonction des séries.	113
Figure 30: L'évolution tumorale favorable selon les séries.....	114

INTRODUCTION

Les adénomes à prolactine ou prolactinomes sont des tumeurs cérébrales généralement bénignes qui se développent à partir de l'expansion monoclonale d'une lignée cellulaire de l'adénohypophyse : les cellules lactotropes. Ils constituent après les méningiomes, les tumeurs cérébrales bénignes les plus fréquentes et représentent 10 à 20 % des tumeurs intracrâniennes. Il s'agit de l'adénome hypophysaire le plus souvent rencontré, et constitue environ 50% de l'ensemble des adénomes hypophysaires. L'âge moyen de découverte varie dans la majeure partie des cas entre 20 et 50 ans. Ces tumeurs sont le plus souvent sporadiques et dans environ 5% des cas s'intègrent dans des syndromes génétiques. [1]

Le diagnostic d'adénome à prolactine doit être évoqué devant des signes cliniques qui représentent la conséquence directe des effets physiologiques de l'excès de prolactine. Ces symptômes peuvent également être liés à une compression des structures adjacentes. Le diagnostic de prolactinome repose sur le dosage quantitatif du taux de prolactine dans le sang ainsi que la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique ayant pour but l'évaluation morphologique de la tumeur.

Les objectifs thérapeutiques pour ce type de tumeur sont : la réduction ou stabilisation de la taille tumorale, normalisation de la prolactinémie, et enfin la normalisation de l'axe gonadotrope. Il existe 3 moyens thérapeutiques : la neurochirurgie, la radiothérapie et le traitement médical. Trois molécules sont utilisées : la bromocriptine, la cabergoline, et la quinagolide. Le traitement médical permet d'atteindre les objectifs thérapeutiques dans 90% des cas permettant ainsi le retour d'une fertilité normale.[1] ; L'option chirurgicale reste intéressante dans certains cas sélectionnés de microadénomes non invasifs accessibles à l'ablation complète. En dehors d'une résistance au traitement médical ou des urgences tel que l'apoplexie qui met en jeu le pronostic visuel, la place de la neurochirurgie se réduit à un traitement de seconde intention.[1]

À travers une série de 95 cas d'adénomes hypophysaires à prolactine suivis au service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition du CHU Hassan II colligés sur une période de 5ans allant du mois de janvier 2015 au mois de novembre 2020. Nous voudrions :

- ✓ Etudier leurs profils épidémiologiques, cliniques, paracliniques
- ✓ Discuter la stratégie thérapeutique
- ✓ Et enfin étudier leurs profils évolutifs

RAPPELS

I. Rappel épidémiologique

Les adénomes hypophysaires représentent entre 10 à 20 % des tumeurs intracrâniennes de l'adulte. Ces tumeurs ont une prévalence de 78 à 94/100000 habitants et une incidence de 4/100000 habitants. On distingue les adénomes en fonction de leur caractère : sécrétant ou non également appelé fonctionnel ou non fonctionnel, et de leur taille. [2]

Les adénomes sécrétants ou fonctionnels sont répartis comme suit :[3]

- **L'adénome à prolactine** : est le plus fréquent et représente 40 à 75 % des adénomes sécrétants, et 30 à 35 % des adénomes hypophysaires, mais ne représente que 15% des causes d'hyperprolactinémie. Son incidence est de 6 à 10 cas par million et sa prévalence clinique a été récemment réévaluée à 60 à 100 cas par million soit un chiffre qui situe cette pathologie en dehors des maladies rares. [4]
- **L'adénome somatotrope** : (GH) représente environ 13 % des adénomes avec une prévalence estimée à 40 à 130 /million, avec une variante fréquente : l'adénome somatoprolactinique (PRL et GH) qui représente 50% des adénomes somatotropes.
- **L'adénome corticotrope** : (ACTH) représente 6% de l'ensemble des adénomes. Ces adénomes sont majoritairement de petite taille (inférieure à 10 mm) également appelés microadénomes.
- **L'adénome thyrotrope** : (TSH) est rare et représente moins d'1% de l'ensemble des adénomes.
- **L'adénome mixte** : est extrêmement rare.

Les adénomes non sécrétants ou non fonctionnels représentent 30% des adénomes hypophysaires et sont :

- En majorité, des adénomes gonadotropes (FSH, LH) issus de cellules gonadotropes.
- Moins fréquemment, des adénomes silencieux qui se révèlent par un syndrome tumoral sans tableau clinique spécifique. Et ceci s'explique par la sécrétion d'une prohormone inactive ou encore l'absence de sécrétion hormonale.
- Très rarement, des adénomes immunonégatifs qui ne réagissent avec aucun anticorps.

Selon la classification radiologique de HARDY, on distingue les prolactinomes à partir de 3 paramètres :

- Le volume de l'adénome :
 - < 3 mm : **pico adénome**
 - < 10 mm : **microadénome**
 - \geq 10 mm : **macroadénome**
 - > 40mm : **adénome géant**
- Expansion sellaie
- Envahissement de la dure mère qui tapisse le plancher sellaie

II. Rappel embryologique

Le développement antéhypophysaire comporte schématiquement une étape d'organogénèse, aboutissant à la formation de la poche de Rathke, et une étape de spécification des différentes lignées cellulaires.

1. Organogénèse

L'antéhypophyse et la posthypophyse possèdent des origines embryologiques distinctes. L'antéhypophyse est issue de la poche de Rathke, invagination ectodermique du toit de la cavité buccale primitive qui entre au contact du neurectoderme, au niveau du diencephale. Tandis que la post-hypophyse se développe à partir du plancher du diencephale.[5]

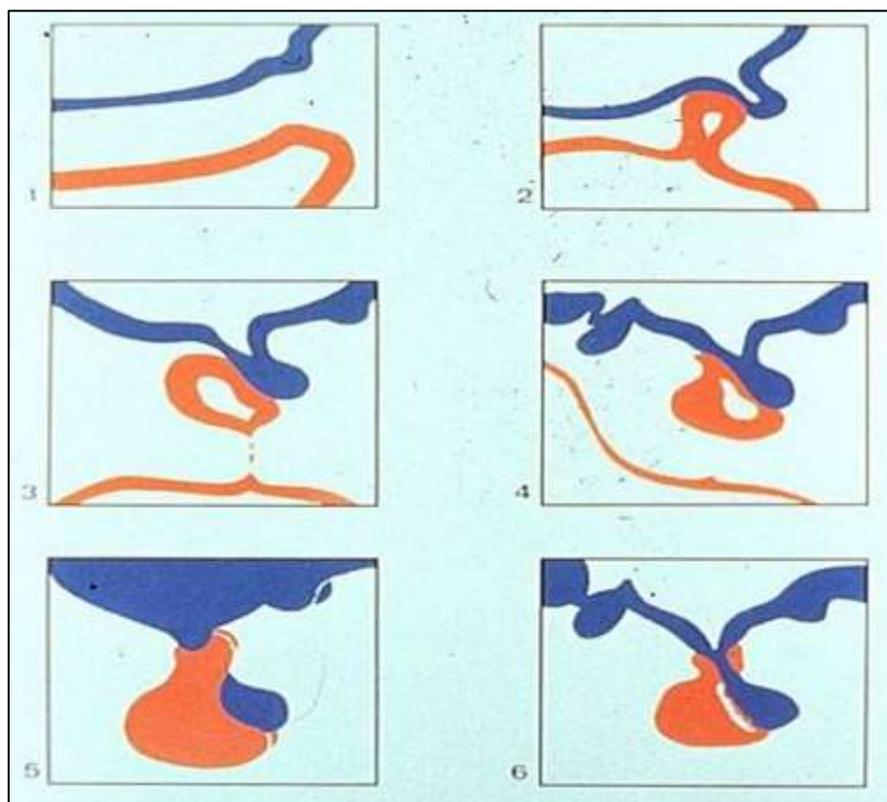


Figure 1: Etapes de l'organogénèse hypophysaire. [6]

L'hypothalamus et la neurohypophyse dérivent du **neurectoblaste**, (coloré en bleu) et l'adénohypophyse provient de **l'entoblaste** (coloré en orange).

Le diencéphale émet une évagination qui migre caudalement dans le mésenchyme sous-jacent. En même temps, l'entoblaste stomodéal forme une vésicule, la poche de Rathke, qui migre crânialement et s'accole à l'ébauche nerveuse (2).

Après s'être détachée de son épithélium d'origine (3), l'ébauche entoblastique forme l'adénohypophyse. Elle entoure partiellement l'ébauche neurectoblastique, devenue la post hypophyse (4). La paroi antérieure de la poche de Rathke forme le lobe antérieur. Le feuillet postérieur reste quiescent. Il est à l'origine du lobe intermédiaire et sa cavité persiste sous forme d'une mince fente ou de kystes selon les espèces. [6]

2. Différenciation des lignées cellulaires de l'antéhypophyse

Le développement embryonnaire de l'hypophyse s'effectue sous l'induction et le contrôle de facteurs diffusibles provenant du plancher du diencephale (BMP4, FGF8, WNT5a....) et de facteurs de transcription hypophysaires (Rpx, Ptx1, Ptx2, Lhx3, Lhx4, Isl-1, Prop-1, Pit-1...) aboutissant à une hypophyse différenciée.

Le feuillet antérieur prolifère et il est le siège de la différenciation des cinq types de cellules endocrines antéhypophysaires. Cette différenciation cellulaire a lieu selon une chronologie précise et dans des territoires différents pour chaque type cellulaire. On décrit trois lignages cellulaires (corticotrope, somatotrope–lactotrope–thyroïdrotrope et gonadotrope) qui vont donner les cinq types cellulaires définitifs de l'antéhypophyse. [7]

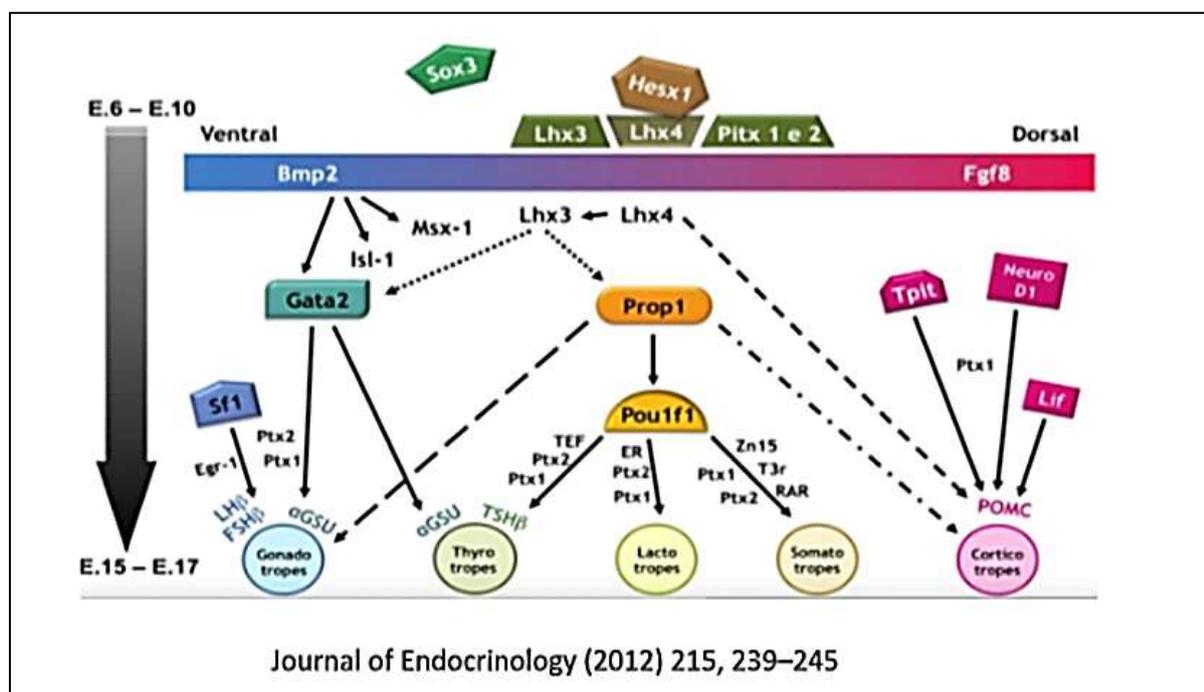


Figure 2: Différenciation des lignées cellulaires de l'antéhypophyse.[7]

III. Axe hypothalamo–hypophysaire : Rappels Anatomo–Histo–physiologiques

1. Rappels anatomiques

1.1. L'hypothalamus

1.1.1. Situation de l'hypothalamus

L'hypothalamus est une structure du système nerveux central qui représente <1% du volume total du cerveau. C'est une petite structure de 4 grammes ayant à peu près la taille d'une amande, contenue dans le diencéphale avec le thalamus et l'épithalamus, formant ainsi les parois inféro– latérales et le plancher du 3^{ème} ventricule. [8]

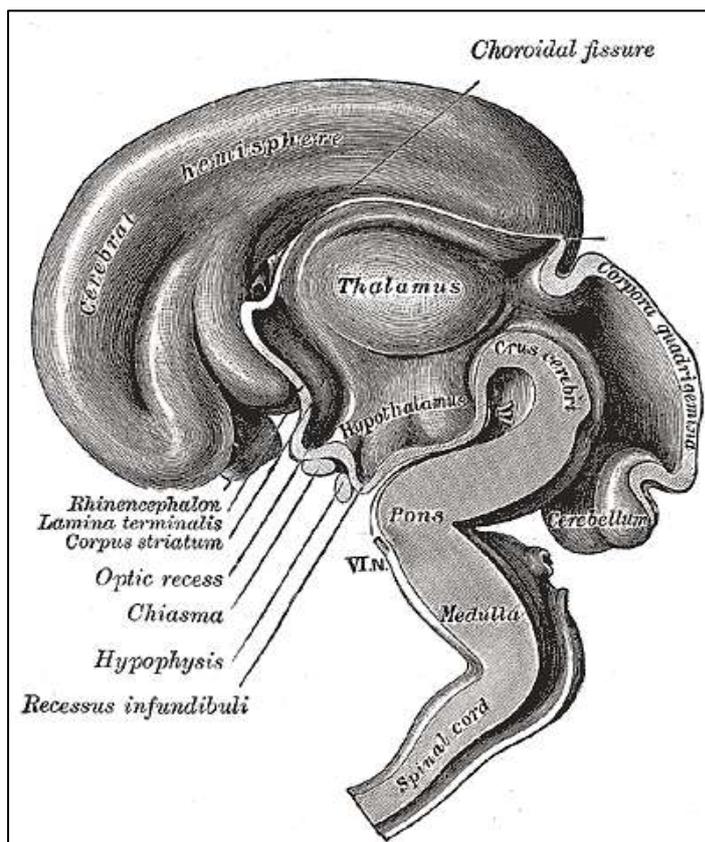


Figure 3 : La situation de l'hypothalamus.[9]

1.1.2. Noyaux hypothalamiques

Sur le plan parasagittal, l'hypothalamus se divise en trois régions adjacentes (périverriculaire, médiane et latérale) qui se subdivisent elles-mêmes en des régions **préoptique, antérieure, tubérale et mamillaire**. À partir de ces régions on distingue les noyaux suivants : noyaux préoptiques, noyau suprachiasmatique , noyaux paraventriculaires, noyau antérieur, noyau infundibulaire ou noyau arqué, noyau ventro-médial et dorso-médial, noyau hypothalamique postérieur, noyaux prémamillaires dorsal et ventral, noyaux mamillaires latéral et médial, noyaux tubéromamillaires médial et latéral, noyau hypothalamique latéral.

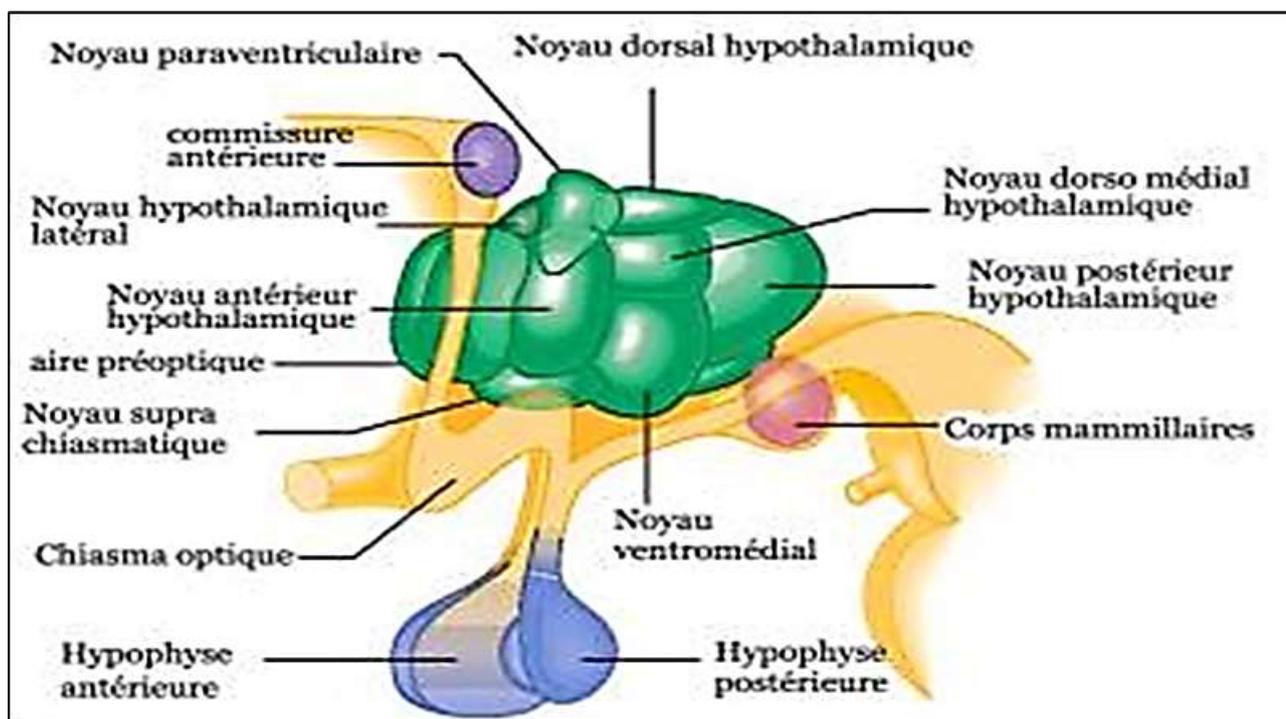


Figure 4: Vue sagittale des noyaux hypothalamiques. [8]

1.1.3. Vascularisation de l'hypothalamus

L'hypothalamus est vascularisé par les artères centrales du polygone de Willis. Les 3 groupes suivants sont les plus importants : les branches perforantes de l'artère communicante postérieure, les artères centrales antéromédiales issues de l'artère cérébrale antérieure, et les artères centrales postéro médiales issues de l'artère cérébrale postérieure.

L'ensemble de ces artères forment le réseau hypothalamique et ses capillaires sont drainés par des veines qui se jettent dans le sinus caverneux. [8]

1.2. L'hypophyse

1.2.1. Situation de l'hypophyse

C'est une glande double, appendue sous l'hypothalamus auquel elle est reliée par la tige pituitaire, contenue dans le creux de la selle turcique, en arrière du chiasma optique. Elle se compose essentiellement de 2 lobes : l'adénohypophyse et la neurohypophyse, qui sont des structures différentes sur le plan embryologique, anatomique, fonctionnel ainsi que dans leur organisation microscopique. [10]

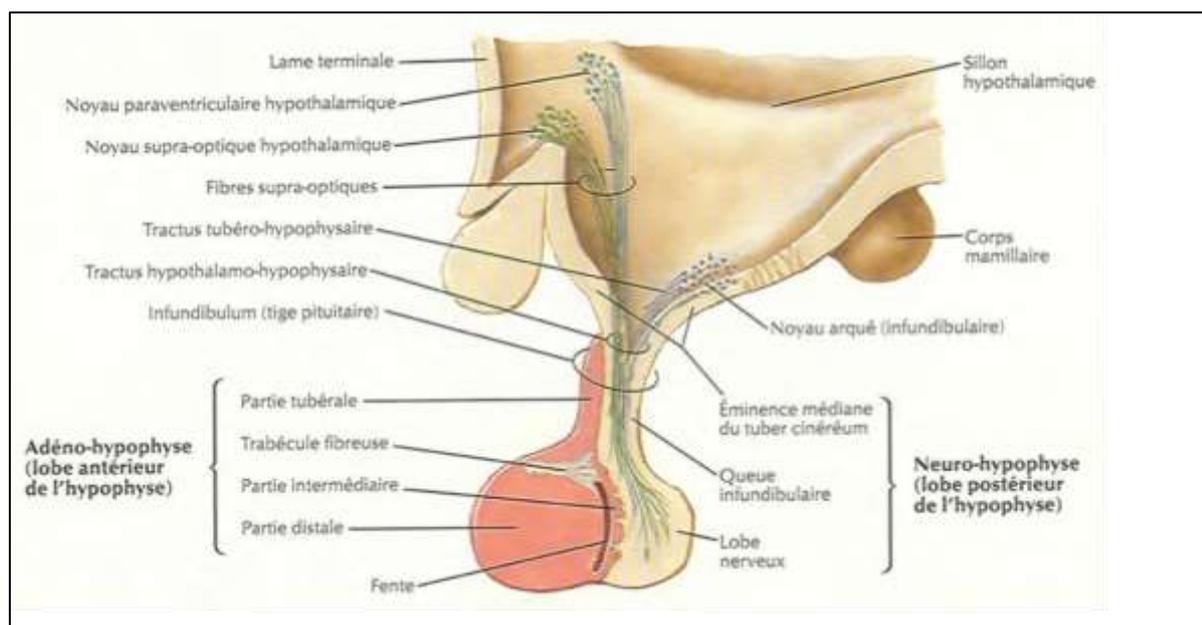


Figure 5: Anatomie hypophysaire. [11]

1.2.2. Vascularisation de l'hypophyse

Les artères hypophysaires sont issues de l'artère carotide interne, ses branches vascularisent le chiasma optique, le tuber cinereum, ainsi que l'hypophyse.

- ✓ **Les artères hypophysaires supérieures** : au nombre de 2, elles vascularisent la tige de l'hypophyse et l'adénohypophyse.
- ✓ **Les artères hypophysaires inférieures** : qui vascularisent la neurohypophyse.
- ✓ **Le système porte hypothalamo-hypophysaire** : qui assure le couplage entre l'hypothalamus et l'adénohypophyse.[10]

Enfin, le drainage se fait par **les veines hypophysaires** qui se jettent dans le **sinus caverneux**.

2. Rappels histologiques

L'hypophyse est subdivisée en deux parties : l'adénohypophyse, glandulaire, synthétisant les hormones antéhypophysaires et la neurohypophyse, nerveuse, réservoir d'hormones hypothalamiques. [12]

2.1. L'adénohypophyse

- **Lobe antérieur** : Classé dans le groupe des glandes trabéculaires non orientées, il comprend : un parenchyme glandulaire fait de cellules de divers types, des capillaires sanguins, des capillaires lymphatiques, et des kystes microscopiques.

Les cordons du parenchyme antéhypophysaire sont constitués par divers types de cellules glandulaires :

- **Cellules somatotropes** : Ce sont les plus nombreuses du lobe antérieur (de l'ordre de 50 % de l'ensemble des cellules glandulaires) et également les plus volumineuses (12–16 µm).

- Cellules à prolactine : Ce sont des cellules plus ou moins nombreuses (de 15 à 30 %) moins nombreuses chez l'homme que chez la femme, de forme et de taille hétérogènes atteignant 12 à 14 μm de diamètre. On les trouve dispersées dans l'antéhypophyse.
- Cellules corticotropes : sont des cellules arrondies, de 15 μm de diamètre. Elles représentent en moyenne 10 % des cellules chez les sujets des deux sexes et de tout âge.
- Cellules gonadotropes : Ce sont des cellules assez peu nombreuses (de 10 à 20 %) peu abondantes avant la puberté, d'aspect globuleux, de taille variable (9 à 15 μm de diamètre).
- Cellules thyrotropes : Ce sont les moins nombreuses (de 2 à 5 %), de forme anguleuse, elles apparaissent isolées ou regroupées en petits îlots.[12]

➤ Lobe intermédiaire :

Individualisable les premières années de vie sous forme de plusieurs assises cellulaires bien agencées, mais il s'estompe progressivement au cours de l'enfance.

➤ Lobe tubéral :

Ce lobe forme un manchon plus ou moins complet autour de la tige infundibulaire. Son épaisseur est de l'ordre de 500 à 700 μm . Il est parcouru par les vaisseaux portes.

2.2. La Post hypophyse

- Eminence médiane : C'est la portion supérieure de la neurohypophyse. On lui décrit 3 zones : une zone infundibulaire externe et interne et une zone épendymaire.[12]
- Tige infundibulaire : C'est le cordon qui relie l'éminence médiane au lobe postérieur de l'hypophyse. Ses constituants sont des cellules névrogliales, des fibres nerveuses ou neurosécrétrices et des pelotons vasculaires.

- **Lobe postérieur** : Il est constitué par l'association complexe de fibres nerveuses amyéliniques, de cellules névrogliales et d'un riche réseau de capillaires sanguins.

3. Rappels physiologiques

L'hypophyse est une glande endocrine sécrétant plusieurs hormones qui agissent chacune sur un organe cible produisant à son tour une ou plusieurs hormones. [13]

3.1. La neurohypophyse

Les hormones post hypophysaires sont synthétisées au sein des neurones hypothalamiques puis sont acheminées dans les axones le long de l'infundibulum pour se terminer dans la posthypophyse où elles sont stockées. La libération de ces hormones se fait par exocytose. Les 2 hormones sécrétées par la posthypophyse sont : l'ocytocine et la vasopressine.

3.2. L'antéhypophyse

Les neuromédiateurs sécrétés par l'hypothalamus sont acheminés le long des axones qui se dirigent vers l'hypophyse, puis sont déversés dans le réseau vasculaire hypophysaire pour gagner les cellules antéhypophysaires. L'antéhypophyse secrète 5 hormones dans la circulation (ACTH, TSH, GH, PRL, LH/FSH) et selon les hormones sécrétées, l'hypophyse prend pour cible 5 organes : les surrénales, les gonades, la thyroïde, les seins et l'os.

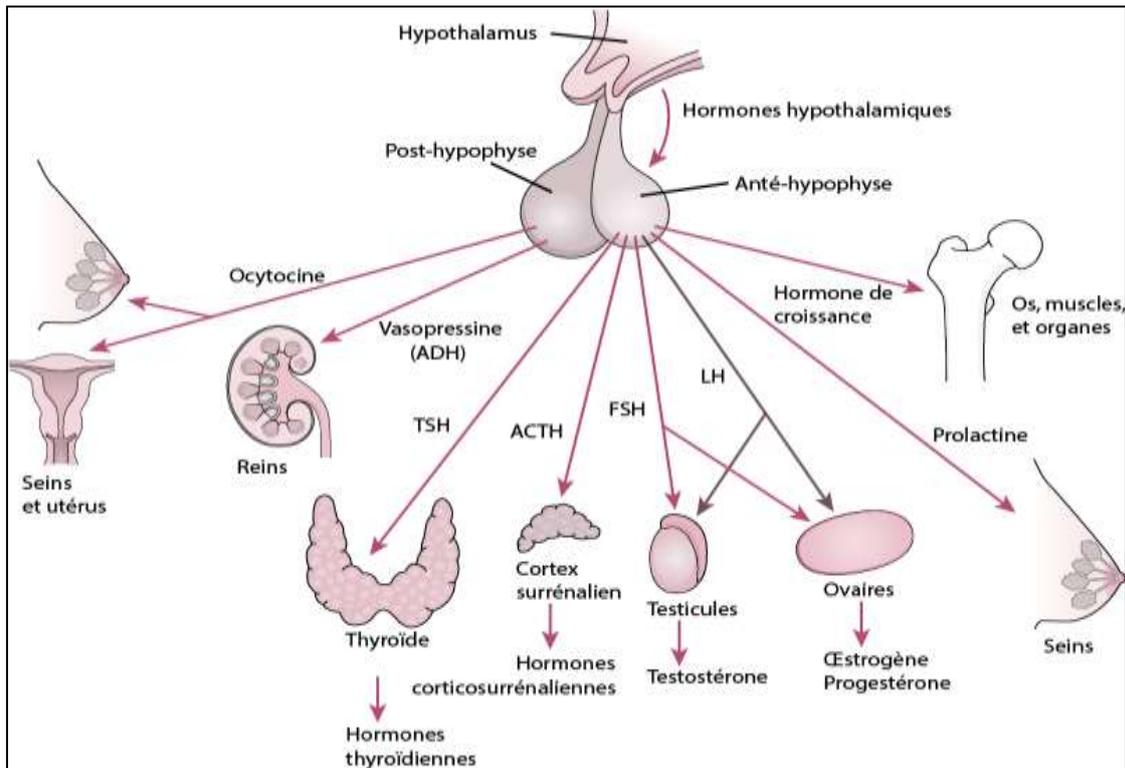


Figure 6: L'hypophyse sous le contrôle de l'hypothalamus.[14]

3.2.1. Axe corticotrope

Le cortisol est sécrété par la glande surrénale en réponse à une stimulation par l'ACTH hypophysaire. Il s'agit d'une hormone indispensable à la vie qui agit sur le métabolisme des protéines (favorise l'ostéoporose et la fonte musculaire), le métabolisme lipidique (en augmentant le cholestérol), et le métabolisme des sucres (en augmentant la glycémie). [13]

3.2.2. Axe thyroïdienne

La glande thyroïde sécrète de façon permanente et continue les hormones thyroïdiennes T3, T4. L'intensité de cette sécrétion est contrôlée par l'hypophyse grâce à la production de la TSH.

3.2.3. Axe gonadotrope

Chez l'homme, la LH stimule la synthèse de testostérone et la FSH stimule la spermatogenèse.

Chez la femme, la LH va impacter sur l'ovulation et la FSH sur le développement des follicules ovariens.

3.2.4. Axe somatotrope

Dans les cellules somatotropes, la liaison du facteur de libération de l'hormone de croissance (GHRH) à son récepteur (GHRH-R) stimule la synthèse et la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) ainsi que la prolifération cellulaire. Cette hormone de croissance (GH) va stimuler la synthèse d'IgF1 par le foie.

3.2.5. Axe lactotrope

Pendant la grossesse le sein grossit sous l'influence de plusieurs hormones (principalement la prolactine) qui stimulent la croissance des acini. La glande se différencie, à la fois sur le plan anatomique : par la stimulation de la **mammogénèse** , et sur le plan fonctionnel : par la stimulation de la **lactogénèse**.

IV. Physiologie de la prolactine

La prolactine est une hormone polypeptidique sécrétée essentiellement par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. [15]

1. Origine cellulaire de la prolactine

La source principale de la PRL est l'hypophyse, où elle est synthétisée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Il y a plus de 20 ans, on a découvert que l'hypophyse n'était pas l'unique source de PRL et que celle-ci était également sécrétée au niveau périphérique par : la glande mammaire, la prostate, le cerveau et le décida que l'on a identifié comme sources extra hypophysaires de cette hormone.

2. Aspects biochimiques et moléculaires

2.1. Structure de la prolactine

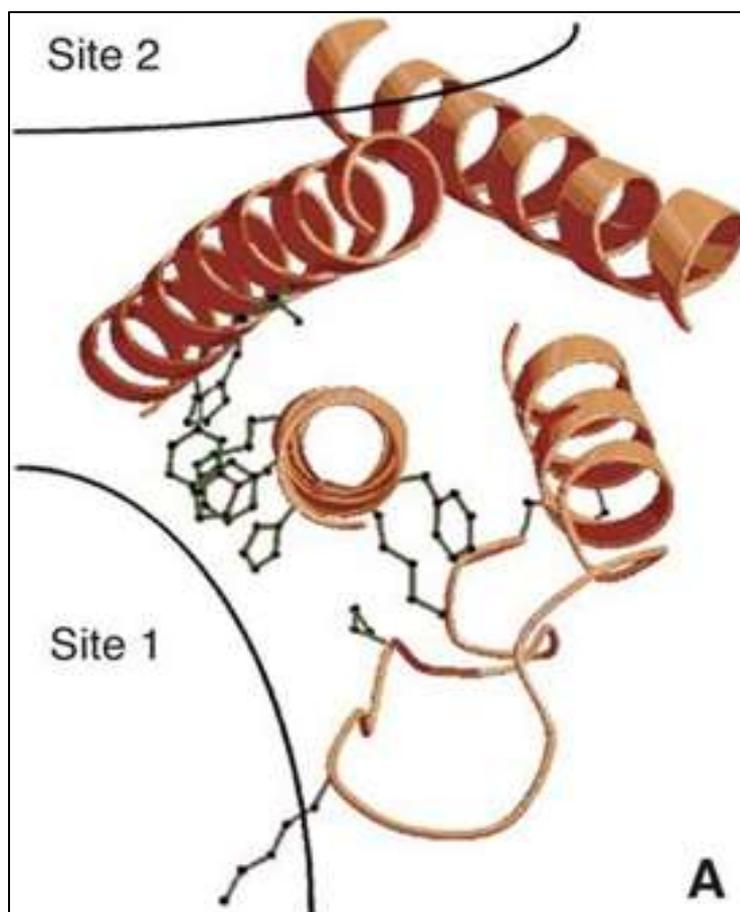


Figure 7: Structure de la prolactine.[15]

La prolactine est membre de la superfamille des cytokines hématopoïétiques avec l'hormone de croissance (GH) et l'érythropoïétine (EPO). Elle est composée, dans sa forme mature, de 199 acides aminés avec une masse moléculaire de 23 KDa et une structure tridimensionnelle formée de 4 hélices α antiparallèles.

2.2. Gène de la prolactine humaine

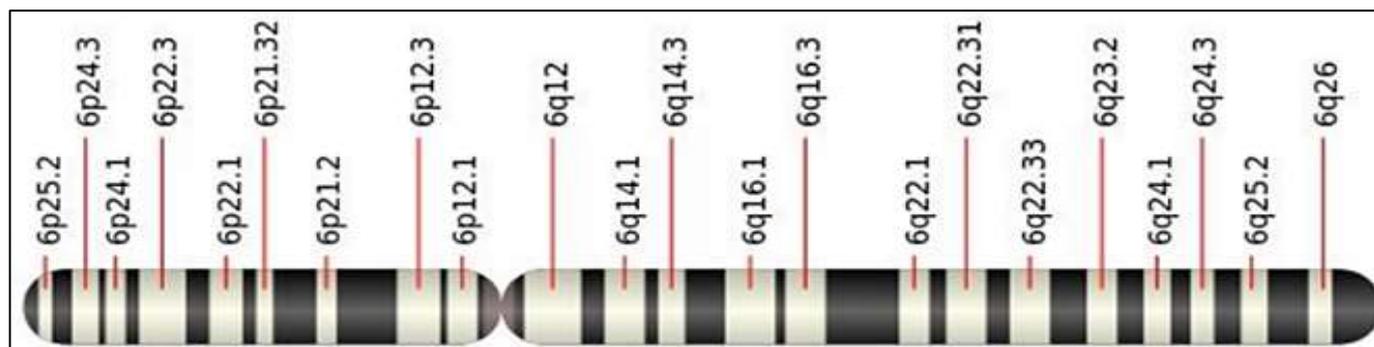


Figure 8: Gène de la PRL humaine.[16]

Le gène codant pour la prolactine code également pour l'hormone de croissance et le lactogène placentaire, il s'agit donc d'un gène ancestral commun à cette famille hormonale. Ce gène est situé sur le chromosome 6 et comprend 5 exons. Il comporte une région codante : cinq exons codants, et quatre introns et 2 promoteurs : Proximal et distal. [15]

2.3. Synthèse de la prolactine

La prolactine est d'abord synthétisée sous forme de pré prolactine, une molécule précurseur qui est ensuite acheminée dans la lumière du réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi puis concentrée dans les granules de sécrétion et libérée par exocytose rapide.

2.4. Sécrétion de la prolactine

La sécrétion de la PRL est pulsatile d'environ 14 pics de sécrétion par 24 heures, chaque pic dure 67 à 76 minutes. Elle suit un rythme circadien dont l'amplitude au cours de la journée est comprise entre 4 et 17ng/ml. Entre 23h et 3h, la concentration de la PRL atteint le nadir, elle s'élève au cours du sommeil (30min à 1 h après l'endormissement) pour atteindre l'acrophase entre 4h et 10h. [16]

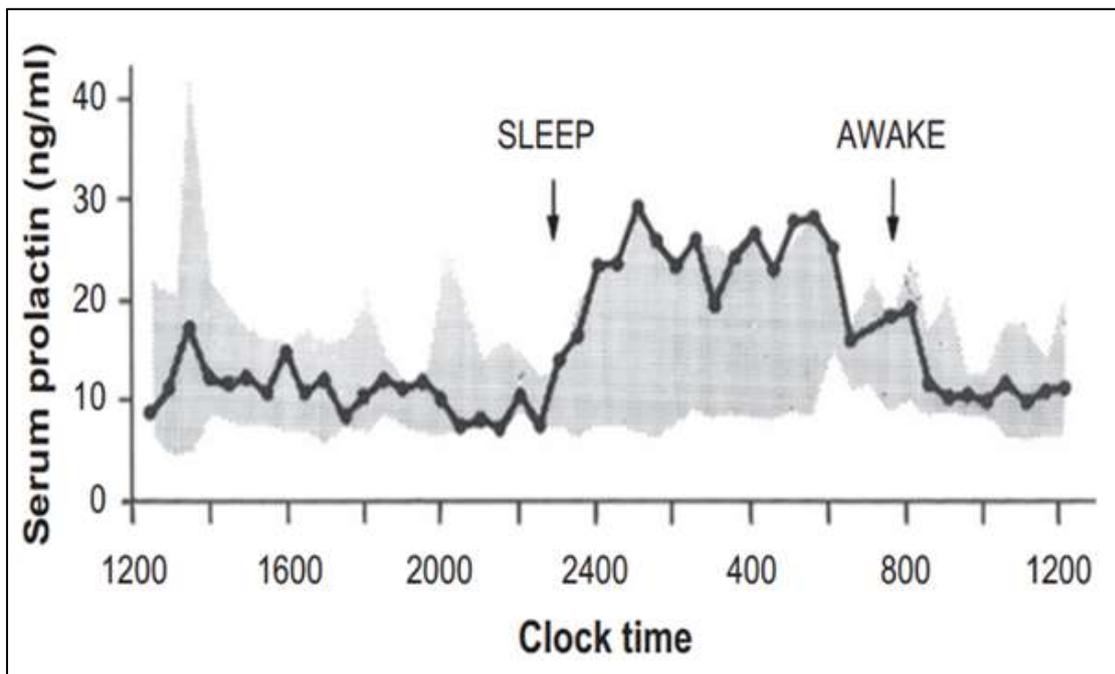


Figure 9: Le rythme de sécrétion de la prolactine. [16]

Il existe également plusieurs conditions physiologiques associées à une sécrétion augmentée de la prolactine. [15]

Tableau 1: Conditions physiologiques associées à une sécrétion augmentée de prolactine. [15]

Conditions	Caractéristiques
Sommeil	—
Alimentation	— Repas riche en protéides
Exercice physique	—
Rapports sexuels	—
Cycle menstruel	— Phase ovulatoire et lutéale
Grossesse	— Taux multiplié par 10
Liquide amniotique	— Pic au 2 ^{ème} trimestre
Lactation	—
Nouveau-né	— 1 ^{er} mois de vie

2.5. Formes circulantes de la prolactine

Il existe de manière physiologique plusieurs formes de prolactine :

- *Big PRL* : forme polymérique de haut poids moléculaire 50 à 70 KDa qui résulte de la dimérisation non covalente de la PRL.
- *Big-big PRL* : ou macro-prolactine de 150 à 170 KDa qui est un complexe de prolactine avec une immunoglobuline IgG.
- *Prolactine glycosylée* : 25 à 27 KDa.
- *mPRL* : hormone monomérique et oxydée possédant 3 ponts disulfures, de 23 KDa, c'est l'hormone la plus active biologiquement.

Ces différents isoformes sont pris en compte lors des dosages radio-immunologiques.

2.6. Catabolisme et demi-vie de la prolactine

La demi-vie de la mPRL est de 30 minutes, celle de la bigbigPRL est plus longue et l'élimination de la prolactine est rénale.

3. Régulation de la prolactine

La régulation de la synthèse de la prolactine peut être centrale par l'hypothalamus ou périphérique par les gonades et la thyroïde.

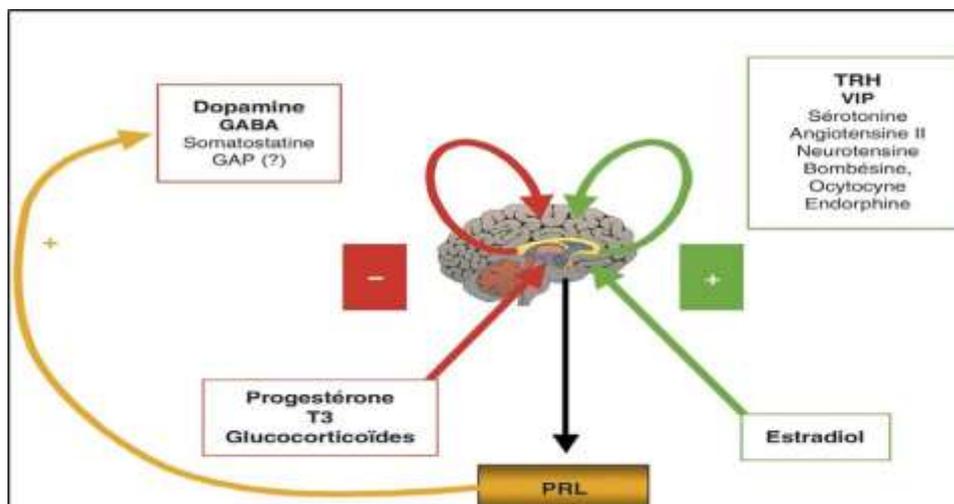


Figure 10: Régulation de la synthèse de la prolactine. [15]

3.1. Régulation hypothalamique

3.1.1. Facteurs inhibiteurs

i. Dopamine

La dopamine ou PIF se lie aux récepteurs dopaminergiques de type D2 présents au niveau des cellules lactotropes permettant alors l'inhibition de la sécrétion de la PRL.

ii. Acide gamma-aminobutyrique (GABA)

Le GABA ou ses agonistes inhibent la sécrétion de la PRL par les cellules lactotropes grâce à la présence de récepteurs spécifiques pour le GABA au niveau de ces cellules.

iii. Somatostatine

La somatostatine est un peptide hypothalamique freinateur de la libération de la TSH et de la prolactine. Il s'oppose également à l'action stimulante de la TRH et du VIP.

iv. Gonadotropin releasing hormone associated peptide (GAP)

Le GAP est un peptide de 56AA qui stimule de façon importante la sécrétion de LH et inhibe celle de la prolactine chez le rat, mais de façon moins importante que la dopamine.

3.1.2. Facteurs stimulateurs

i. Thyrotropin releasing hormone (TRH)

La TRH est un peptide hypothalamique responsable de la libération de la TSH, et c'est aussi un stimulateur puissant de la sécrétion in vitro et in vivo de la prolactine.

ii. Vasointestinal peptide (VIP)

Le VIP exerce son action stimulante sur la synthèse de la PRL en agissant au niveau cellulaire sur l'activité adénylate cyclasique.

iii. Sérotonine

Une activité sérotoninergique augmentée est directement corrélée à une augmentation de la libération de la PRL.

iv. Angiotensine II

L'effet stimulateur de l'angiotensine II est comparable à celui de la TRH, les antagonistes de l'All peuvent notamment bloquer cette stimulation.

3.2. Autorégulation

Par une boucle de type paracrine, la PRL exerce un rétrocontrôle sur sa propre sécrétion en se fixant au niveau de l'éminence médiane sur des sites de liaison de la PRL.

3.3. Régulation périphérique

i. Œstradiol

Au niveau périphérique, l'œstradiol joue un rôle simulateur principal dans la régulation de la synthèse de la PRL.

ii. Progestérone

Selon une étude cas témoin réalisée par Sitruk Ware et al. [17], 13 femmes traitées par progestatifs ont vu leur taux de PRL diminuer après une période de 3 mois ce qui suggère un effet inhibiteur de la progestérone sur la sécrétion de la PRL

4. Récepteur de la prolactine

La prolactine agit en se liant aux récepteurs PRL situés sur la surface extracellulaire du tissu cible. Le PRLR est constitué d'un domaine extracellulaire de 210 AA qui se lie à l'hormone, un domaine transmembranaire de 24 AA, et un domaine cytoplasmique long de 364 AA impliqué dans la transmission du signal hormonal.

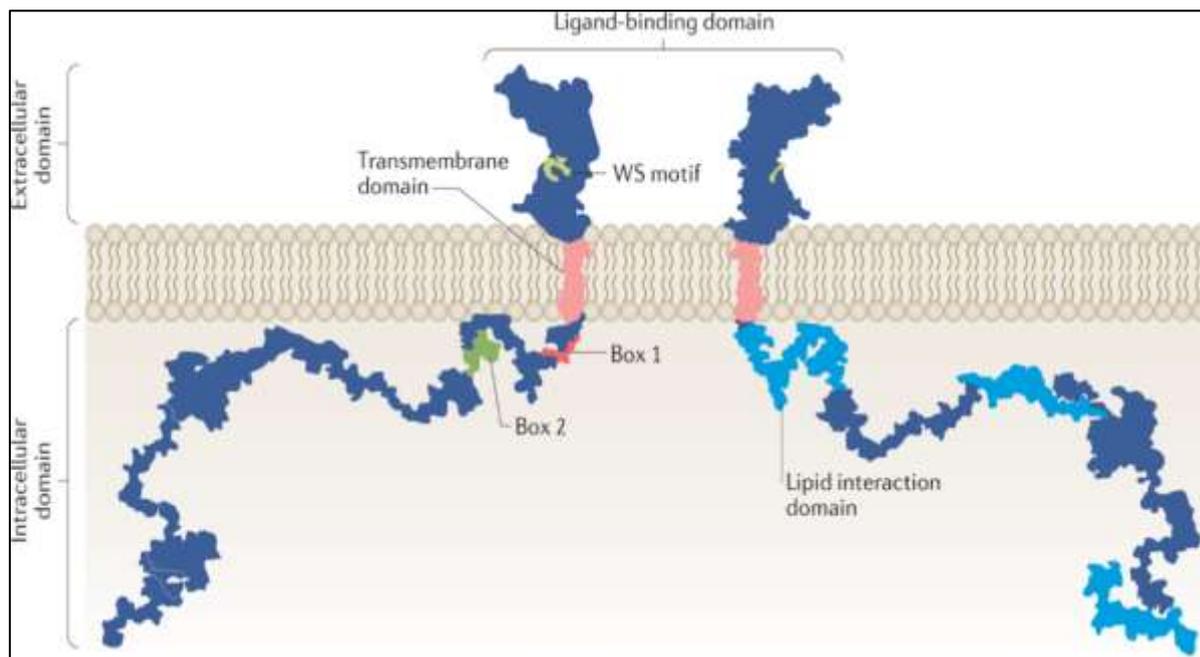


Figure 11: Structure du récepteur de la prolactine. [16]

5. Actions physiologiques de la prolactine

5.1. Prolactine et reproduction

5.1.1. Chez la femme

La prolactine intervient dans les trois phases de la lactation :

- Mammogénèse : Pendant la grossesse, la PRL exerce un effet mammotrope. Son taux s'élève sous l'effet des œstrogènes et stimule le développement de la glande mammaire pour l'allaitement.
- Lactogénèse : Après la délivrance, les taux d'œstradiol et de progestérone chutent permettant alors une levée de l'inhibition de la sécrétion lactée.
- Galactopoïèse : les taux de base de la PRL sont proches de la normale dès la 2e ou 3e semaine, mais la tétée entraîne des pics sécrétoires de PRL qui vont persister pendant toute la durée de l'allaitement maternel afin de maintenir la lactation. [15]

5.1.2. Chez l'homme

Chez l'homme, la prolactine exerce un rôle dans :

- La stéroïdogénèse : à travers la modulation de l'activité des enzymes intervenant dans la synthèse des androgènes.
- La spermatogénèse : la prolactine exerce un rôle adjuvant sur la spermatogénèse et donc sur le pouvoir fécondant du sperme.
- Au niveau prostatique : rôle trophique sur la prostate et les vésicules séminales, probablement en synergie avec les androgènes. [16]

5.2. Prolactine et homéostasie

5.2.1. Prolactine et métabolisme

- Métabolisme hydrosodé : Effet de rétention hydrosodée discuté, ainsi que la régulation du volume amniotique pour la PRL déciduale.
- Métabolisme lipidique : rôle dans l'adipogenèse et différenciation des adipocytes.
- Métabolisme glucidique : rôle dans le développement des îlots pancréatiques et la stimulation de la sécrétion d'insuline.
- Métabolisme des stéroïdes : La surrénale est le tissu contenant le plus de récepteurs de la prolactine deux fois plus que la glande mammaire.
- Métabolisme du tissu osseux : La prolactine favorise l'allongement osseux.

5.2.2. Prolactine et système immunitaire

La prolactine joue un rôle immunomodulateur, et ce à travers la régulation de la réponse immunitaire cellulaire et humorale.

5.2.3. Prolactine et fonction autocrine-paracrine

La PRL pourrait agir sur la prolifération tissulaire par un mécanisme de type autocrine-paracrine. Cette prolifération intéresse la glande mammaire, la prostate, les gonades et le squelette.

5.2.4. Prolactine et angiogenèse

Le clivage protéolytique de la PRL produit des fragments qui interviennent dans la formation des vasoinhibines, ce qui confère à la PRL un effet anti angiogénique.

[18]

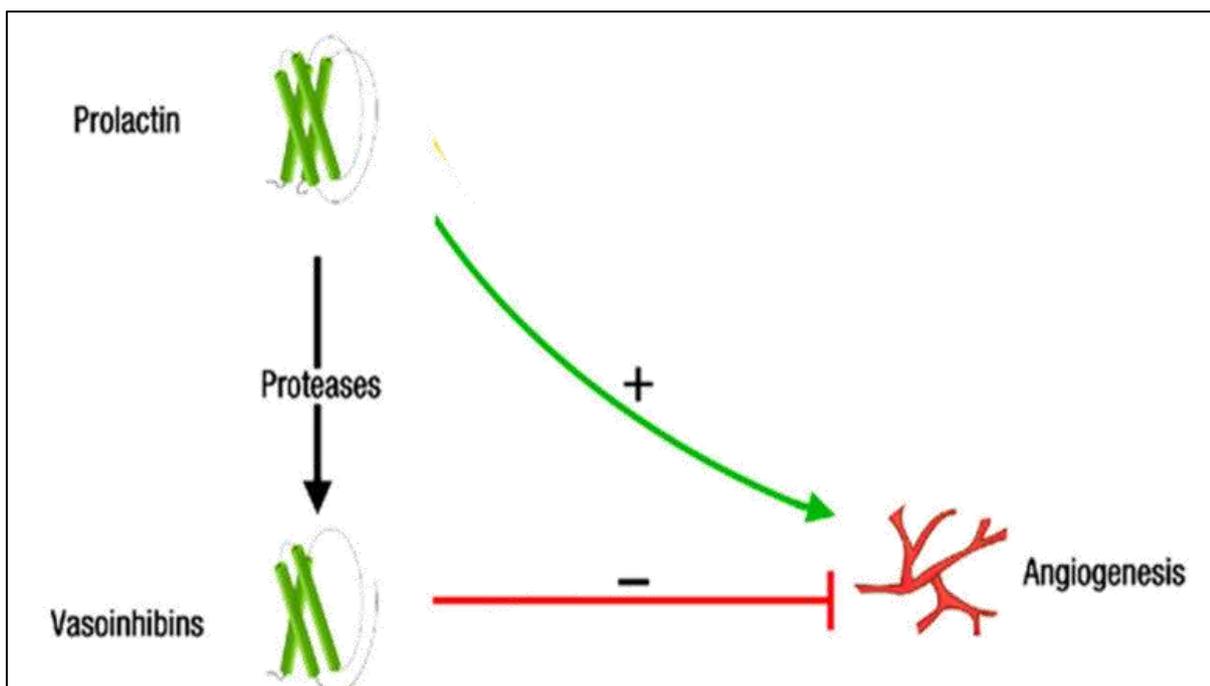


Figure 12: Prolactine et angiogénèse. [18]

5.2.5. Prolactine et cerveau

La PRL périphérique atteint le cerveau soit par le biais de récepteurs situés dans le plexus choroïde ou par le système vasculaire. Elle joue un rôle dans la myélinisation, la neurogenèse, la neuroprotection, et la modulation de la neurotransmission.

5.2.6. Prolactine et peau

La prolactine est synthétisée localement et sécrétée par les kératinocytes dans le follicule pileux humain. Elle induit l'apoptose et inhibe la prolifération de ces cellules.

V. Pathogénie des prolactinomes

L'étude de la pathogénèse des prolactinomes humains soulève plusieurs questions ; À ce jour, le seul changement mutationnel identifié sans équivoque dans les adénomes hypophysaires est l'oncogène *gsp*, qui a été identifié dans environ 30-40% des adénomes sécrétant la GH, dans 5 à 10% des adénomes hypophysaires non fonctionnels et dans les adénomes sécrétant l'ACTH, sans qu'il soit identifié dans aucun cas de prolactinome. La surexpression des protooncogènes, y compris des molécules intervenant dans la progression du cycle cellulaire, des facteurs de croissance et des récepteurs, tels que PTTG, HMGA2, FGF-R de type 4, a été observé dans les prolactinomes, bien qu'on ne sache pas pour l'instant si ces changements jouent un rôle causal ou représentent seulement un événement secondaire. De même, la faible expression des suppresseurs de tumeurs a été impliquée dans la prolifération des cellules lactotropes, bien qu'aucune mutation génétique des gènes candidats n'ait été identifié jusqu'à présent.[19]

Tableau 2: Mécanisme d'activation de la fonction sécrétoire des adénomes hypophysaires.[19]

Gène	Altération génétique	Type d'adénome hypophysaire humain
Cycline E Cycline D1 PTTG	Surexpression Surexpression Surexpression	-Adénome sécrétant l'ACTH -Adénome agressif -Tous les types d'adénome hypophysaire (y compris les prolactinomes)
FGFR4	Alternance transcription initiation	-Tous les types d'adénome hypophysaire (y compris les prolactinomes)
Gsa Gi2a	Mutation somatique Mutation somatique	-Adénome sécrétant la GH -Adénomes non fonctionnels, adénome sécrétant la GH
Ras	Mutation somatique	-Carcinome hypophysaire métastatique: Agressif Prolactinome

Les mécanismes pathogéniques impliqués dans la genèse et la progression des prolactinomes sont encore mal connus puisque les modèles animaux de prolactinomes ne récapitulent que partiellement les processus qui se produisent chez l'homme. En fait, les œstrogènes, qui sont les stimulus les plus puissants de la prolifération des cellules lactotropes chez le rat, n'ont qu'une faible pertinence, voire aucune, pour la tumorigenèse de l'hypophyse humaine. En outre, la surexpression ou l'élimination de protooncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs spécifiques chez la souris provoque des tumeurs qui sont précédées d'une phase d'hyperplasie cellulaire de longue durée, un phénomène typiquement absent dans les prolactinomes humains. Enfin, bien que les prolactinomes soient les tumeurs hypophysaires les plus fréquentes, ils nécessitent très rarement une ablation chirurgicale et, par conséquent, peu d'études de biologie moléculaire sont disponibles et, surtout que celles-ci concernent principalement les prolactinomes agressifs et atypiques.[19]

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Matériels d'étude

1. Type et durée d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive ayant pour objectif d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives des adénomes hypophysaires à prolactine.

Notre étude s'est étalée sur une période de 5ans allant du mois de janvier 2015 au mois de novembre 2020.

2. Population d'étude

L'étude a concerné des patients suivis pour un prolactinome dans le service d'Endocrinologie Diabétologie et Nutrition du centre hospitalier Hassan II de Fès.

2.1. Taille de l'échantillon

Nous avons recensé 95 patients ayant un prolactinome.

2.2. Critères d'inclusion

- Ont été inclus dans l'étude tous les patients porteurs d'un prolactinome qui ont été hospitalisés au service d'Endocrinologie dont le dossier médical était exploitable sur les différents aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs.

2.3. Critères d'exclusion

- Les patients dont les dossiers étaient incomplets.
- Les patients perdus de vue au cours du suivi.
- Les patients chez qui l'hyperprolactinémie n'est pas attribuable à un adénome hypophysaire sécrétant (hyperprolactinémie de déconnexion, kyste de la poche de RATHKE ...).

II. Méthodes

- Les variables étudiées ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients en utilisant une fiche d'exploitation établie à l'avance. (Annexe1)
- Ces fiches ont été remplies en faisant recours aux :
 - Dossiers médicaux des malades du service d'Endocrinologie sur le système Hosix.
 - Les registres d'hospitalisation des malades du service.
- Les éléments recueillis :
 - Données épidémiologiques : âge, sexe, l'origine géographique.
 - Données cliniques (tous nos patients ont bénéficié d'un examen clinique détaillé).
 - Données paracliniques : biologiques (notamment le bilan hormonal), radiologiques (résultats de l'imagerie par résonance magnétique).

Tableau 3: Les unités de mesure des différents paramètres biologiques dans notre série.

Paramètre biologique	Unité de mesure
Prolactine	ng/ml
Cortisol	µg/dl
TSH	mUI/ml
T4	ng/ml
FSH	UI/l
LH	UI/l
Oestradiol	pg/ml
Testostérone	ng/ml
IGF-1	ng/ml

- Données thérapeutiques : traitement médicamenteux (choix de la molécule, posologie, effets secondaires) traitement chirurgical (indication, évolution en post opératoire) et radiothérapie.
- L'évolution des adénomes sous traitement :
 - Clinique : régularité des cycles menstruels, régression de la galactorrhée, disparition du syndrome tumoral.
 - Biologique : normalisation de la prolactine, reprise d'une fonction gonadique normale.
 - Imagerie : disparition, régression, stabilisation ou augmentation de la taille tumorale.

III. Etude statistique

Le codage et le traitement des données collectées ont été réalisés par le logiciel Excel et le logiciel PowerPoint et l'étude statistique a été réalisée grâce au logiciel SPSS version 25 pour programme Windows, faisant appel à une analyse descriptive : sommes, pourcentages, moyennes et extrêmes.

RÉSULTATS

I. Données épidémiologiques

1. Age

- Dans notre série, l'âge moyen de découverte des prolactinomes est de 33,8ans [14-63].
- Concernant la répartition de nos patients selon la tranche d'âge, on note une fréquence plus élevée (32,6%) pour la tranche d'âge : entre 31 et 40 ans.

Tableau 4: Répartition des patients selon l'âge.

	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
AGE	14	63	33,8	11,3

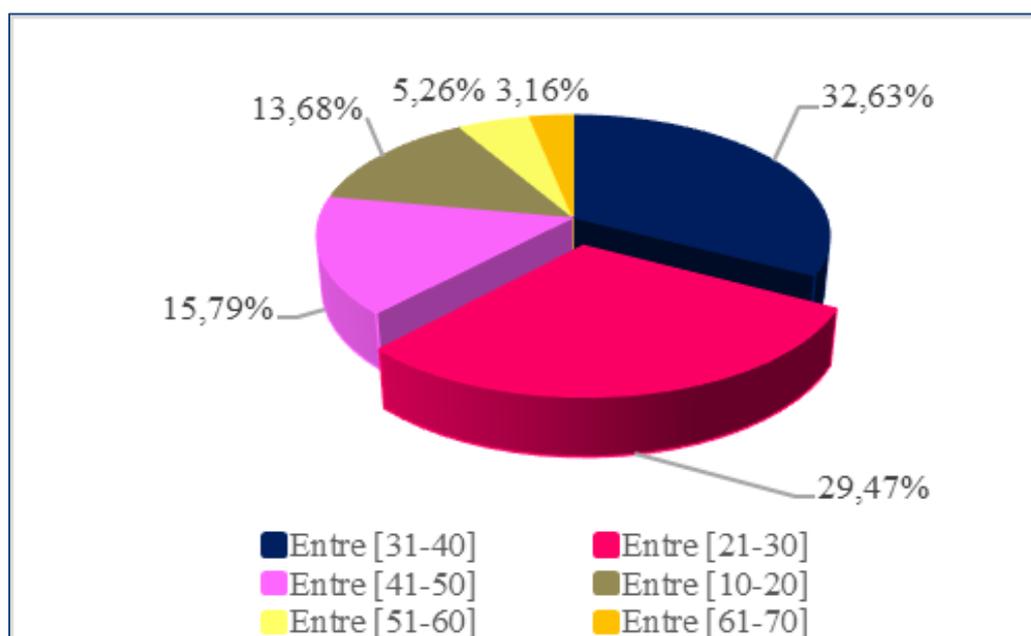


Figure 15 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

2. Sexe

- Notre série se compose de 84 femmes et 11 hommes soit respectivement des pourcentages de 88,4% et 11,6%.
- On note donc une prédominance féminine avec un sex-ratio hommes/femmes de 0,13.

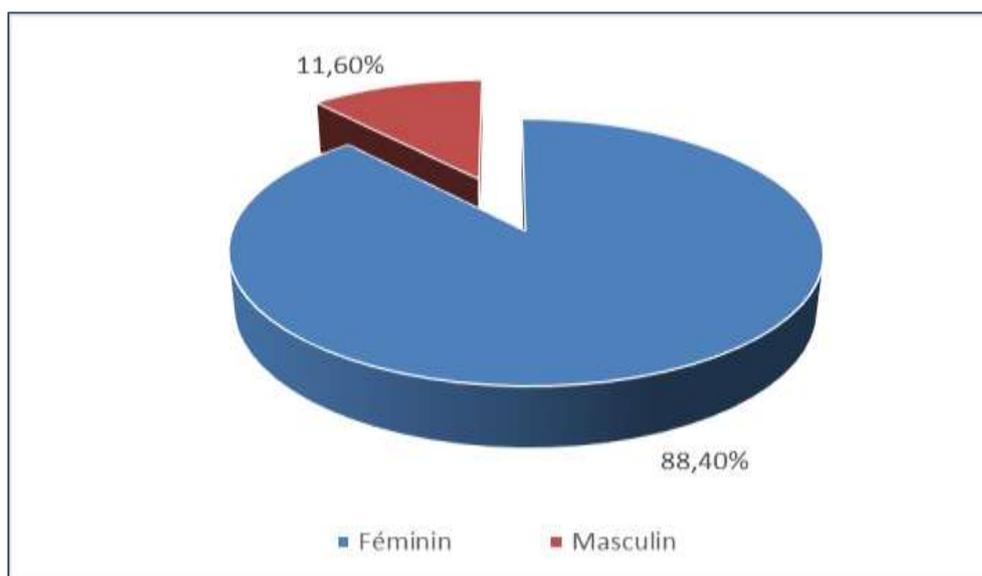


Figure 16 : Répartition des patients selon le sexe.

3. Origine géographique

- 61 patients sont originaires de Fès soit un pourcentage de 64,2 %.
- 13 patients sont originaires d'une région à moins de 100Km de Fès soit un pourcentage de 13,7%.
- 21 patients sont originaires d'une région à plus de 100Km de Fès soit un pourcentage de 22,1 %.

Tableau 5: Répartition des patients selon leur origine géographique.

Origine géographique	Nombre de cas	Pourcentage %
Fès	61	64,2%
<100 Km de Fès	13	13,7%
>100 Km de Fès	21	22,1%
TOTAL	95	100%

II. Diagnostic positif

1. Les antécédents pathologiques personnels et familiaux

1.1. Antécédents personnels

✚ MEDICAUX :

Dans notre série, on a trouvé comme antécédents médicaux :

- Une HTA chez 9 patients (soit 9,5%).
- Un diabète sucré chez 13 patients (soit 13,7 %).

✚ CHIRURGICAUX :

Dans notre série, 7 patients ont un antécédent chirurgical (soit 7,4%) dont :

- 4 patientes ont bénéficié d'une hystérectomie (soit 4,2%), deux d'entre elles pour un fibrome utérin et les deux autres pour une néoplasie de l'endomètre.
- 3 patients rapportent la notion de traumatisme crânien (soit 3,2%) pris en charge chirurgicalement chez un seul patient.

✚ GYNECOLOGIQUES :

Dans notre série de 84 femmes, les antécédents gynécologiques rapportés sont :

- Un cycle menstruel irrégulier chez 48 patientes (soit 50,5%).
- Une infertilité chez 10 patientes (soit 10,5%).
- Une ménopause chez 9 patientes (soit 9,5%).

Tableau 6: Répartition des patientes selon leurs antécédents gynécologiques.

ATCD gynécologiques	Nombre de cas	Pourcentage%
Spanioménorrhée	20	21,1%
Aménorrhée	28	29,5%
Ménopause	9	9,5%
Infertilité	10	10,5%
Cycles menstruels réguliers	36	37,9%

✚ IATROGENES :

Dans notre série, 5 patients rapportent la notion de prise médicamenteuse (soit 5,3%). Cependant, aucun patient n'a bénéficié d'une radiothérapie crânienne.

Tableau 7: Répartition des patients selon la prise médicamenteuse hyperprolactinémiante.

Classe médicamenteuse	Nombre de cas	Pourcentage %
Antidépresseurs tricycliques	2	2,1%
Neuroleptiques	3	3,2%

1.2. Antécédents familiaux

- Dans notre série, un seul patient rapporte la notion de cas similaire dans la famille sans précision du lien de parenté (soit 1,1%).
- Une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 a été retrouvée chez 1 patient associant une hyperplasie surrénalienne à une hyperparathyroïdie primaire et un prolactinome.
- Ci-dessous un tableau regroupant l'ensemble des antécédents pathologiques chez nos patients.

Tableau 8: Répartition des patients selon leurs antécédents pathologiques.

Antécédents pathologiques		Nombre de cas	Pourcentage%
Personnels			
Médicaux	Diabète	13	13,7%
	HTA	9	9,5%
Chirurgicaux	Traumatisme crânien	3	3,2%
	Hystérectomie	4	4,2%
	Chirurgie crânienne	1	1,1%
Iatrogènes	Prise médicamenteuse	5	5,3%
	Radiothérapie crânienne	0	0%
Gynécologiques	Cycles menstruels irréguliers	48	50,5%
	Ménopause	9	9,5%
	Infertilité	10	10,5%
Familiaux	Cas similaire	1	1,1%
	NEM1	1	1,1%

2. Clinique

2.1. Signes fonctionnels

Les principaux signes fonctionnels rapportés par nos patients selon l'âge et le sexe sont :

Tableau 9: Répartition des patients selon les signes fonctionnels rapportés.

Signes fonctionnels		Nombre de cas	Pourcentage %
Chez la femme	Galactorrhée spontanée	35	36,8%
	Spanioménorrhée	20	21,1%
	Aménorrhée	28	29,5%
	Signes d'hypoestrogénie:	2	3,2%
	- Sécheresse vaginale	1	1,1%
- Dyspareunie	1	1,1%	
Chez l'enfant	Puberté précoce	1	1,1%
Chez les 2 sexes	Baisse de la libido	6	6,3%
	Syndrome tumoral hypophysaire:	42	44,2%
	-Céphalées	42	44,2%
	-Baisse de l'acuité visuelle	35	36,8%

2.2. Examen clinique

2.2.1. L'index de masse corporelle

L'index de masse corporelle a été pris chez tous les patients :

- 34 patients ont une corpulence normale (entre 18,5 et 25 Kg/m²) soit 35,8%.
- 25 patients ont un surpoids (entre 25 et 30 Kg/m²) soit 26,3%.
- 22 patients présentent une obésité modérée (entre 30 et 35 Kg/m²) soit 23,2%.
- 7 patients sont maigres (moins de 18,5 Kg/m²) soit 7,4%.
- 4 patients présentent une obésité sévère (entre 35 et 40 Kg/ m²) soit 4,2%.
- 3 patients présentent une obésité morbide (plus de 40 Kg/m²) soit 3,2%.

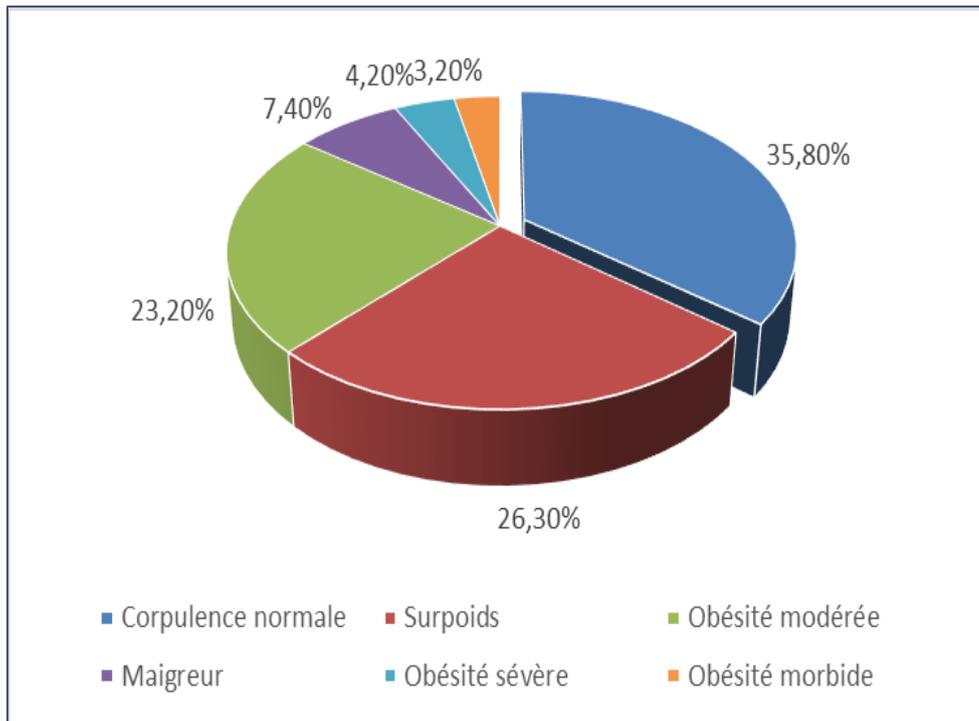


Figure 13: Répartition des patients selon leur IMC.

2.2.2. Examen des seins et des organes génitaux externes

- Chez les femmes, l'examen des seins a révélé une galactorrhée provoquée chez 65 patientes (soit 68,4%), cette dernière est en plus spontanée chez 35 d'entre elles (soit 36,8%).
- Chez les hommes, une gynécomastie est retrouvée chez 4 patients (soit 4,2%).

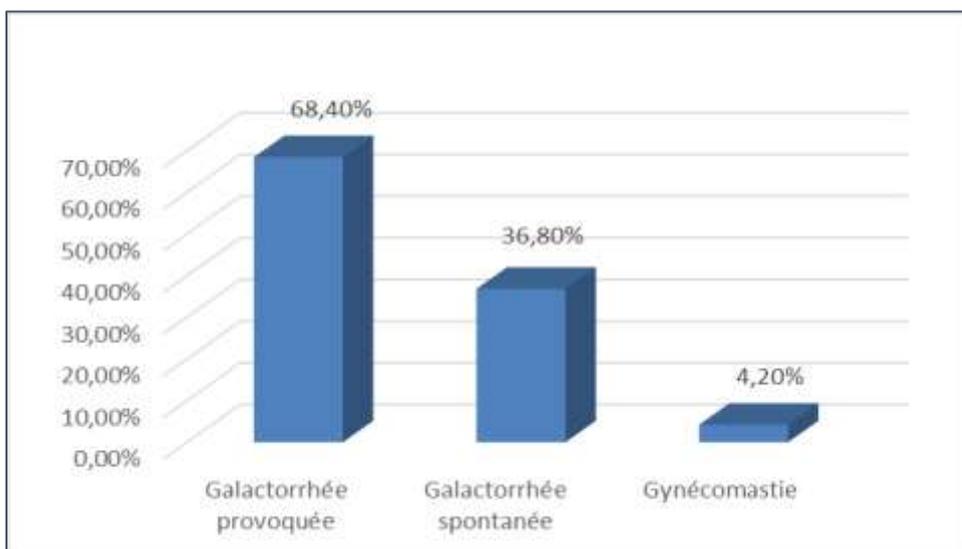


Figure 14: Les anomalies retrouvées à l'examen des seins dans notre série.

- Selon le stade de TANNER ; Nos patients ont été répartis comme suit :

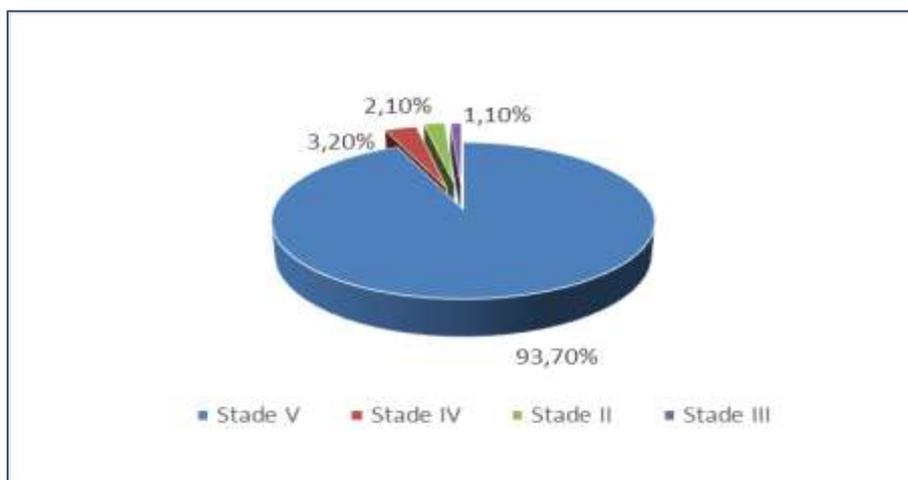


Figure 15: Répartition des patients selon les stades de TANNER.

- La notion de régression des caractères sexuels secondaires a été retrouvée chez 2 patients.

2.2.3. Examen du champ visuel au doigt

Un examen du champ visuel au doigt a été réalisé chez l'ensemble des patients.

Les différentes anomalies retrouvées sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10: Les résultats de l'examen du champ visuel au doigt dans notre série.

Anomalies du champ visuel au doigt	Nombre de cas	Pourcentage%
Amputation de l'hémichamp temporal des 2 côtés	6	6,3%
Amputation de l'hémichamp temporal d'un côté et de l'hémichamp nasal de l'autre côté	3	3,2%
Amputation de l'hémichamp temporal gauche	2	2,1%
Amputation de l'hémichamp temporal droit	2	2,1%
Champ visuel au doigt normal	82	86,3%

2.2.4. Autres signes physiques

Les signes physiques retrouvés chez nos patients sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 11: Signes physiques présents chez nos patients.

	Signes physiques		Nombre de cas	Pourcentage %
Chez l'enfant	Retard staturopondéral		6	6,3%
Chez les 2 sexes	Signes d'insuffisance antéhypophysaire	Signes d'hypothyroïdie	5	5,3%
		Signes d'insuffisance corticotrope	9	9,5%
	Signes d'hypersécrétion hypophysaire	Signes d'hypercorticisme	1	1,1%
		Signes d'hyperthyroïdie	1	1,1%
		Signes d'hypersécrétion de GH:		
		-Syndrome acrofacial	5	5,3%
	-Splénomégalie	1	1,1%	
	-Hépatomégalie	1	1,1%	
Syndrome polyuropolydispique		0	0%	

3. Biologie

3.1. Dosage de base de la prolactine

- Un dosage de la prolactinémie est réalisé chez l'ensemble des patients, les résultats de ce dernier sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12: Taux moyen de la prolactinémie chez nos patients.

Bilan initial	Minimum	Maximum	Moyenne
Prolactine (ng/ml)	103	7663	423,2

- Il existe une corrélation significative entre la taille de l'adénome et la sécrétion de la prolactine. De façon générale, la prolactinémie est élevée et dépasse les 200 ng/ml chez les patients qui présentent des macroadénomes de taille importante.

Tableau 13: Résultats du dosage de base de la prolactine.

Prolactine ng/ml	Nombre de cas	Pourcentage %
100-150 ng/ml	25	26,3%
150-200 ng/ml	40	42,1%
>200 ng/ml	30	31,6%

3.2. Dosage de confirmation

Un 2^{ème} bilan de confirmation est réalisé chez la majorité des patients dont les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 14: Résultats du bilan de confirmation de la prolactine.

Bilan de confirmation	Minimum	Maximum	Moyenne
Prolactine en ng/ml	112	5594	332,8

4. Radiologie

- Une IRM hypothalamo- hypophysaire réalisée chez tous les patients a permis d'objectiver l'adénome hypophysaire, de préciser ses rapports ainsi que la présence ou non d'un envahissement des structures adjacentes.
- Il s'agit d'un microprolactinome chez 38,9% des patients et d'un macroprolactinome chez 61,1% des cas.

Tableau 15: Représentation des cas selon la taille de l'adénome (classification de HARDY).

Taille de l'adénome	Nombre de cas	Pourcentage%
Microadénome	37	38,9%
Macroadénome	58	61,1%

- La taille initiale des adénomes varie entre 4 et 70 mm avec une moyenne de 15,7 mm.

Tableau 16: Taille moyenne des adénomes chez nos patients.

	Minimum	Maximum	Moyenne
Taille de l'adénome en mm	4 mm	70 mm	15,7 mm

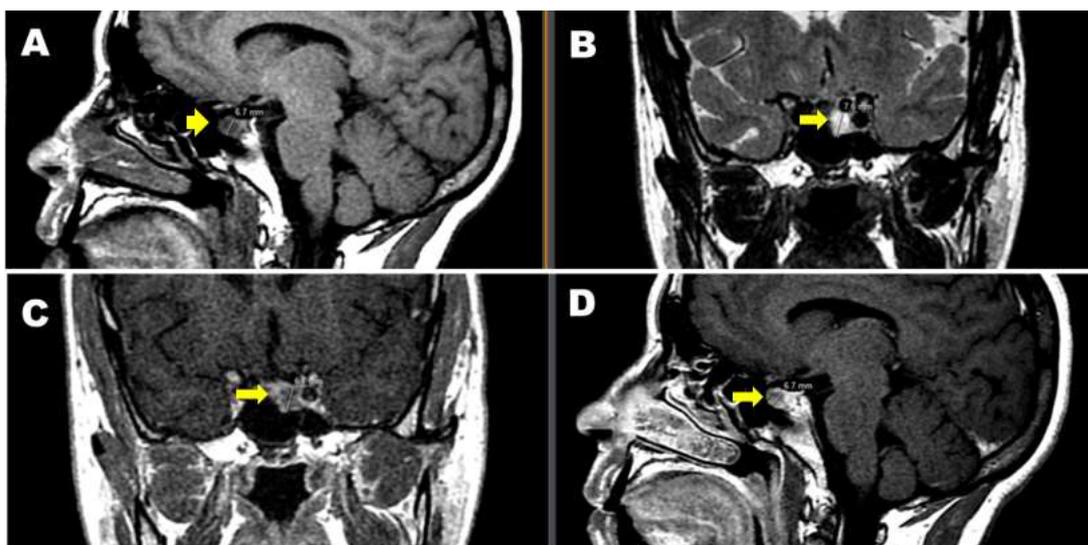


Figure 16: Images IRM: sagittale T1 (A), coronale T2 (B), coronale T1 C + (C) et sagittale T1 C + (D) montrant un micro-adénome antéhypophysaire de 7mm en hyposignal T1, hypersignal T2, faiblement réhaussé par rapport au reste du parenchyme hypophysaire (Service de Radiologie CHU Hassan II Fès).

- Chez 58 patients suivis pour un macroadénome, un envahissement des structures adjacentes intéresse 34 cas soit un pourcentage de 35,8%.

Tableau 17: Les signes d'envahissement à l'IRM dans notre série.

Signes d'envahissement à l'IRM	Nombre de cas	Pourcentage%
Extension suprasellaire	23	24,2%
Compression du chiasma optique	27	28,4%
Envahissement du sinus caverneux	5	5,3%
Engainement de l'artère carotide interne	2	2,1%

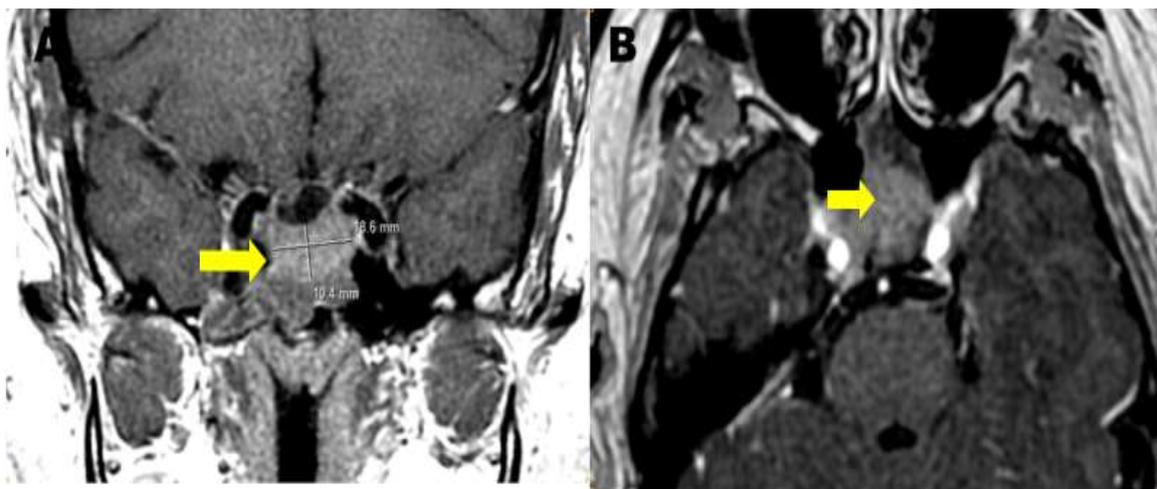


Figure 17: Images IRM injectées: coronale T1 (A) et axiale T2 (B) : montrant un macroadénome hypophysaire envahissant le sinus caverneux et engainant l'artère carotide interne droite. Il envahit également le plancher sellaïre et la grande aile du sphénoïde droit. (Service de Radiologie CHU Hassan II Fès)

III. Bilan de retentissement

1. Retentissement endocrinien

Tous les patients ont bénéficié d'un hypophysiogramme complet à la recherche d'un retentissement endocrinien ou d'une éventuelle sécrétion mixte d'autres hormones hypophysaires.

1.1. Axe gonadotrope

- Le dosage de la FSH et la LH associées à l'œstradiol ont été réalisés chez toutes les femmes. Tandis que les hommes ont bénéficié d'un dosage de la testostérone associée à la FSH et la LH.
- Un hypogonadisme hypogonadotrope a été retrouvé chez 58,9% de la population.
- Ci-dessous un tableau résumant les résultats obtenus lors de l'exploration de ces différents paramètres (FSH, LH, Œstradiol, Testostérone).

Tableau 18: Résultats de l'exploration de l'axe gonadotrope chez nos patients.

Axe gonadotrope	Résultat	Nombre de cas	Pourcentage%
FSH N=95	Normale	30	31,6%
	Basse	56	58,9%
	Elevée	9	9,5%
LH N=95	Normale	34	35,8%
	Basse	52	54,7%
	Elevée	9	9,5%
Œstradiol N=84	Normal	34	35,8%
	Bas	50	52,6%
Testostérone N=11	Normale	5	5,3%
	Basse	6	6,3%

1.2. Axe corticotrope

1.2.1. Cortisol de 8h

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un dosage du cortisol de 8h de base. Les différentes anomalies retrouvées à l'exploration de cet axe sont : une insuffisance corticotrope chez 15 patients soit 15,8 %, et un hypercorticisme chez un seul patient pouvant témoigner de la sécrétion mixte d'ACTH et de PRL par l'adénome.

Tableau 19: Interprétation des résultats du cortisol de 8h chez nos patients.

Cortisol de 8h de base (µg/dl)		Nombre de cas	Pourcentage%
Normal (10-18 µg/dl)		79	83,1%
Bas (<10 µg/dl)	5-10 µg/dl	9	9,5%
	<5 µg/dl	6	6,3%
Elevé		1	1,1%

1.2.2. Test au synacthène

Un test de stimulation a été réalisé chez 9 patients chez qui les résultats de la cortisolémie de 8h sont douteux (5–10 µg/dl). Les résultats de ce test sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 20: interprétation du test au synacthène dans notre série.

Cortisol de 8h	Cortisol après stimulation	Interprétation
9,9	25,22	Confortable
8,2	24	Confortable
9,8	19	Confortable
7	17,3	Non confortable
6,9	13,9	Non confortable
8,8	23	Confortable
6	23	Confortable
8,8	25,3	Confortable
9,2	34,6	Confortable

1.3. Axe thyroïdienne

1.3.1. Dosage de la TSH

Un dosage de la TSH a été réalisé chez tous les patients. Les résultats de ce dosage sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 21: Interprétation des résultats de la TSH chez nos patients.

TSH (mUI/ml)	Nombre de cas	Pourcentage%
Normale	89	93,6%
Basse	5	5,3%
Elevée	1	1,1%

1.3.2. Dosage de la T4 libre

Tous nos patients ont bénéficié d'un dosage de la T4. L'exploration de l'axe thyroïdienne a révélé :

- Une hypothyroïdie centrale chez 21 patients (soit 22,1%),
- Un adénome mixte PRL/TSH chez un seul patient (soit 1,1%).

Tableau 22: Interprétation des résultats de la T4 libre chez nos patients.

T4 (ng/ml)	Nombre de cas	Pourcentage%
Normale	73	76,8%
Basse	21	22,1%
Elevée	1	1,1%

1.4. Axe somatotrope

Dans le cadre de l'exploration de l'axe somatotrope, un dosage de l'IGF1 a été réalisé chez 7 patients chez qui on a suspecté un adénome mixte sécrétant la GH et la PRL, notamment des patients ayant un syndrome dysmorphique acrofacial évoquant une acromégalie. Ce dosage a révélé :

- Des taux normaux chez 2 patients (soit 2,2%).
- Un taux élevé chez 5 patients (soit 5,3%) chez qui on a noté une absence de freinage de la GH lors de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) confirmant le diagnostic d'adénome mixte PRL/GH.

Tableau 23: Résultats de l'exploration de l'axe somatotrope chez nos patients.

IGF1 (ng/ml)	Nombre de cas	Pourcentage%
Normal	2	2,2%
Elevé	5	5,3%

1.5. Atteinte de la post hypophyse

Aucun cas de diabète insipide n'a été observé dans notre série.

2. Retentissement endocrânien

2.1. Acuité visuelle

Une mesure de l'acuité visuelle a été réalisée chez tous nos patients, des deux yeux séparément en utilisant l'échelle de Monoyer. Cet examen permet de chiffrer l'acuité visuelle de loin à 5m et de près à 33cm.

Tableau 24: Résultats de la mesure de l'acuité visuelle dans notre série.

Acuité visuelle	Nombre de cas	Pourcentage%
Acuité visuelle conservée	65	68,4%
Acuité visuelle diminuée	30	31,6%

2.2. Champ visuel

- Un examen de champ visuel a été réalisé chez l'ensemble des patients, il n'a montré d'anomalies que chez 28 cas soit 29,5% de la population d'étude.
- Les différentes anomalies du champ visuel retrouvés chez nos patients sont regroupées dans le tableau suivant.

Tableau 25: Les résultats de l'examen du champ visuel dans notre série.

Résultats de l'examen du champ visuel	Nombre de cas	Pourcentage %
Hémianopsie bitemporale	9	9,5%
Baisse de la sensibilité	3	3,2%
Hémianopsie latérale homonyme	5	5,3%
Hémianopsie temporale gauche	2	3,2%
Hémianopsie temporale droite	2	3,2%
Atteinte relative de tout le champ visuel	3	3,2%
Tâche aveugle	1	1,1%
Scotomes ponctuels	1	1,1%
Un CV aboli à droite peu perturbé à gauche	1	1,1%
Atteinte supéro-nasale droite et supéro-temporale gauche	1	1,1%
Un examen de champ visuel normal	67	70,5%

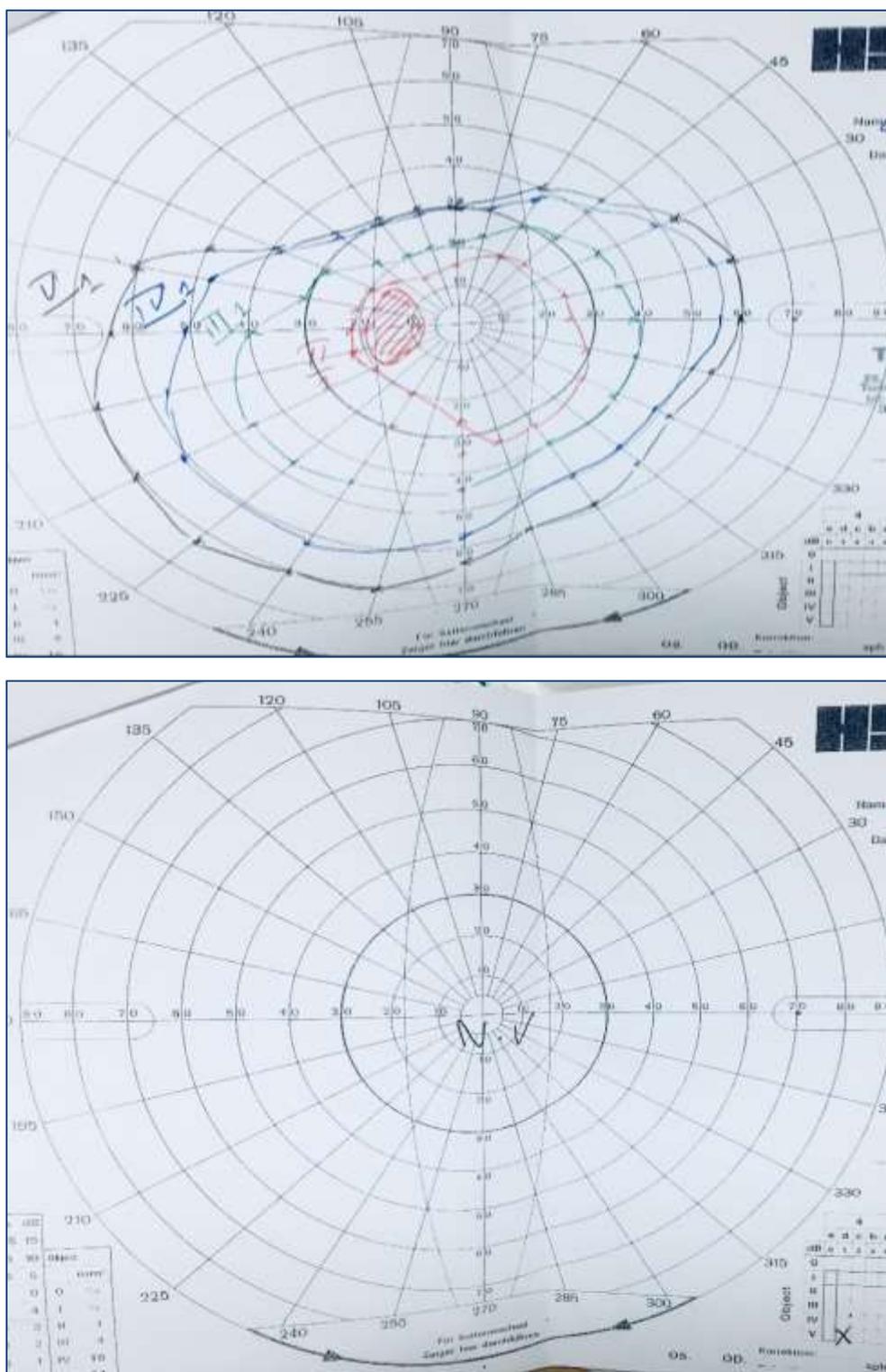


Figure 18: Champ visuel réalisé chez un de nos patients objectivant à l'œil droit une absence de perception du champ visuel droit et à l'œil gauche une altération associant un rétrécissement de tous les isoptères et une amputation altitudinale en supérieur temporal.

2.3. Fond d'œil

Un examen de fond d'œil a été réalisé chez 58 patients (soit 61,1%) porteurs d'un macroprolactinome, il est revenu :

- Normal chez 35 patients (soit 36,8%).
- Anormal chez 23 patients (soit 24,2%).

Ci-dessous un tableau regroupant les différentes anomalies du FO rencontrées chez nos patients.

Tableau 26: Regroupement des résultats du fond d'œil chez nos patients.

Résultats de l'examen de fond d'œil	Nombre de cas	Pourcentage%
Anomalie non précisée	7	7,4%
Neuropathie optique rétrobulbaire	2	2,2%
Pâleur papillaire	9	9,5%
Œdème papillaire	5	5,3%
Fond d'œil normal	35	36,8%

IV. Prise en charge thérapeutique

Dans notre série, 93 patients ont été mis sous traitement médical à base d'agonistes dopaminergiques soit 97,9% de la population. Tandis que l'indication chirurgicale n'a été posé que chez 6 patients.

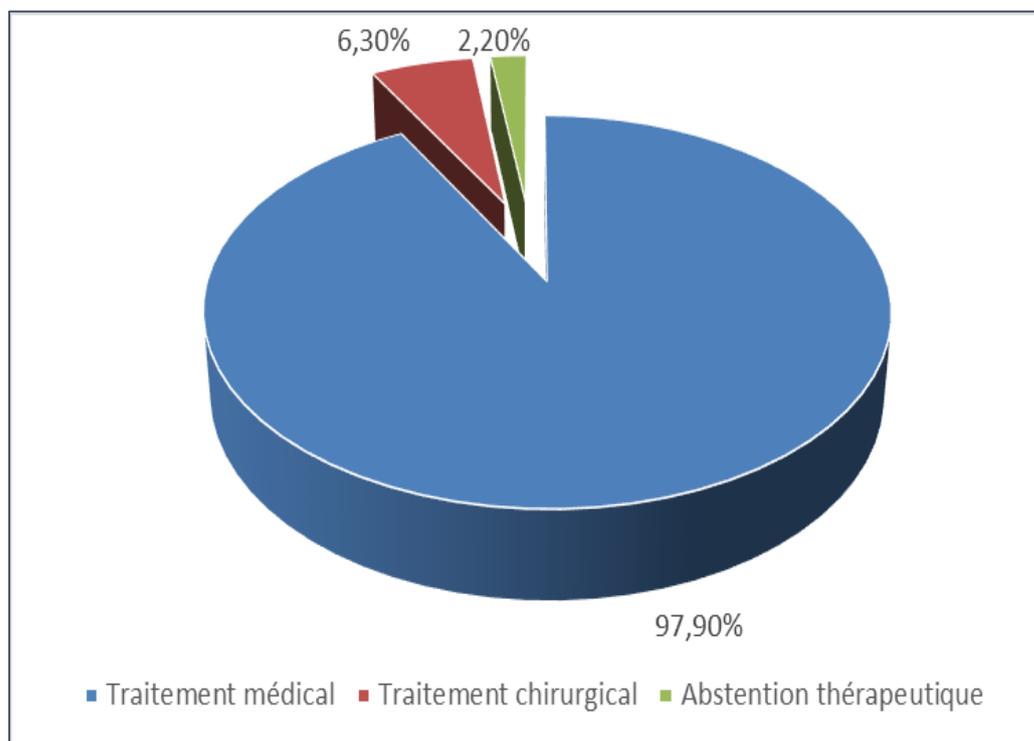


Figure 19: Répartition des patients selon le choix thérapeutique.

1. Abstention thérapeutique

Quoique le traitement de choix des prolactinomes est médical, une abstention thérapeutique avec surveillance médicale rigoureuse ont été décidées pour 2 patientes (soit 2,2%) vu la petite taille du microadénome (4mm et 5mm) et en absence de retentissement clinique gênant, notamment pas de galactorrhée ni de troubles des cycles menstruels ni de signes en rapport avec un syndrome tumoral hypophysaire.

2. Traitement médical

2.1. Bilan pré-thérapeutique

Dans notre série, l'échographie transthoracique a révélé une valvulopathie minime chez 7 patients (soit 7,4%). Tous ces patients ont été mis sous cabergoline puis adressés au service de cardiologie pour une éventuelle surveillance de leur valvulopathie.

2.2. Choix de l'agoniste dopaminergique

- Un traitement médical à base d'agonistes dopaminergiques a été instauré chez 97,9% des cas avec recours à 2 molécules : la cabergoline et la bromocriptine.
- Pour 6 patients porteurs d'adénomes mixtes, le traitement par agonistes dopaminergiques a été initié afin d'obtenir une normalisation de la prolactine en attendant l'acte chirurgical.

Tableau 27: Répartition des patients selon le choix de l'agoniste dopaminergique.

Molécule	Nombre de cas	Pourcentage%
Cabergoline	81	85,3%
Bromocriptine	12	12,6%

2.3. Dose moyenne de l'agoniste dopaminergique

La cabergoline a été initiée à une dose de 0,25 mg/sem (soit ½ cp/sem) avec augmentation progressive de la dose jusqu'à obtention de la dose minimale efficace. Tandis que la bromocriptine a été initiée à la dose de 1,25 mg/j (soit ½ cp/j) avec augmentation par palier de 1,25–2,5 toutes les 48 h afin d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

Tableau 28: Répartition des patients selon la dose moyenne de l'agoniste dopaminergique.

Molécule	Minimum	Maximum	Moyenne
Cabergoline (mg/sem)	0,25 mg/sem	4,5 mg/sem	2 mg/sem
Bromocriptine(mg/j)	1,25 mg/j	10 mg/j	7,5 mg/j

2.4. Effets secondaires des agonistes dopaminergiques

Au cours du suivi, on a noté que 5 patients se plaignent des effets secondaires après l'instauration du traitement à type de nausées associées à des vomissements chez 3 patients et d'hypotension orthostatique chez 2 patients. La conduite à tenir était de diminuer les doses d'agonistes dopaminergiques tout en augmentant progressivement des doses à un rythme plus lent.

3. Traitement chirurgical

L'indication chirurgicale a été posée initialement chez 6 patients (soit 6,3%) pour des adénomes mixtes l'un à PRL/TSH et les autres à PRL/GH. Au cours du suivi, l'indication chirurgicale a été posée chez trois autres patients devant la résistance au traitement médical par agonistes dopaminergiques.

4. Radiothérapie

Aucun patient de notre série n'a bénéficié d'une radiothérapie.

V. Données évolutives

1. Evolution tumorale sous traitement médical

1.1. Microprolactinome

37 patients ayant un microprolactinome ont été suivis pour une durée moyenne de 3 ans et demi, avec un suivi minimal de 3 mois et maximal de 5 ans. Le rythme de suivi initial est une consultation tous les 3 mois puis en fonction des résultats biologiques et de l'imagerie.

Tableau 29: Durée moyenne de suivi des patients ayant un microprolactinome.

Durée de suivi	Minimum	Maximum	Moyenne
En mois	3	60	37,6
En années	0,25	5	3,6

✓ Cliniquement :

On a noté un retour à des cycles menstruels réguliers chez 14 patientes (soit 14,7%) avec une disparition de la galactorrhée provoquée chez 20 patientes (soit 21%).

✓ Biologiquement :

Un dosage de la prolactinémie est préconisé à 1 mois du début du traitement puis en fonction de la réponse pour l'adaptation de la dose de l'agoniste dopaminergique. Une normalisation de la prolactinémie a été remarquée chez 30 patients (soit 81% des patients suivis pour microprolactinome) dans un délai moyen de 5 mois. Chez ces patients, le contrôle de la prolactinémie a été réalisé au rythme suivant : 3, 6 et 12 mois puis annuellement et il n'a pas objectivé une réascension de la prolactinémie.

Tableau 30: Normalisation de la prolactine chez les patients suivis pour microadénome.

	Nombre de cas	Pourcentage%
Normalisation de la PRL	30	81%

Tableau 31: Délai moyen de normalisation de la prolactine chez les patients suivis pour microprolactinome.

Délai de normalisation	Minimum	Maximum	Moyenne
En mois	2 mois	10 mois	4,8 mois

Tableau 32: Prolactinémie moyenne de contrôle chez nos patients.

Délai de contrôle de la prolactinémie (mois)	Taux moyen de prolactinémie (ng/ml)
1 mois	76 ng/ml
6 mois	19,7 ng/ml
12 mois	16,4 ng/ml

✓ **A l'imagerie :**

Dans notre série, une IRM hypothalamo–hypophysaire de contrôle a été réalisée chez 30 patients suivis pour microprolactinome (soit 81%) après 1 an de traitement puis adaptée à l'évolution clinico–biologique. Cette dernière a révélé :

- Une régression de la taille du processus chez 16 patients soit 43,2% des microprolactinomes.
- Une stabilisation de la taille du processus chez 9 patients (soit 24,3%).
- Une aggravation du processus chez 2 patients (soit 5,4%).
- Une disparition du microprolactinome chez 3 patients (soit 8,1%).

L'évolution tumorale est donc favorable chez 28 patients suivis pour microprolactinome soit un pourcentage de 75,7%.

Tableau 33: Répartition des patients selon l'évolution de la taille du microadénome sur L'IRM.

Evolution du processus tumoral	Nombre de cas	Pourcentage%
Régression	16	43,2%
Stabilisation	9	24,3%
Aggravation	2	5,4%
Disparition	3	8,1%

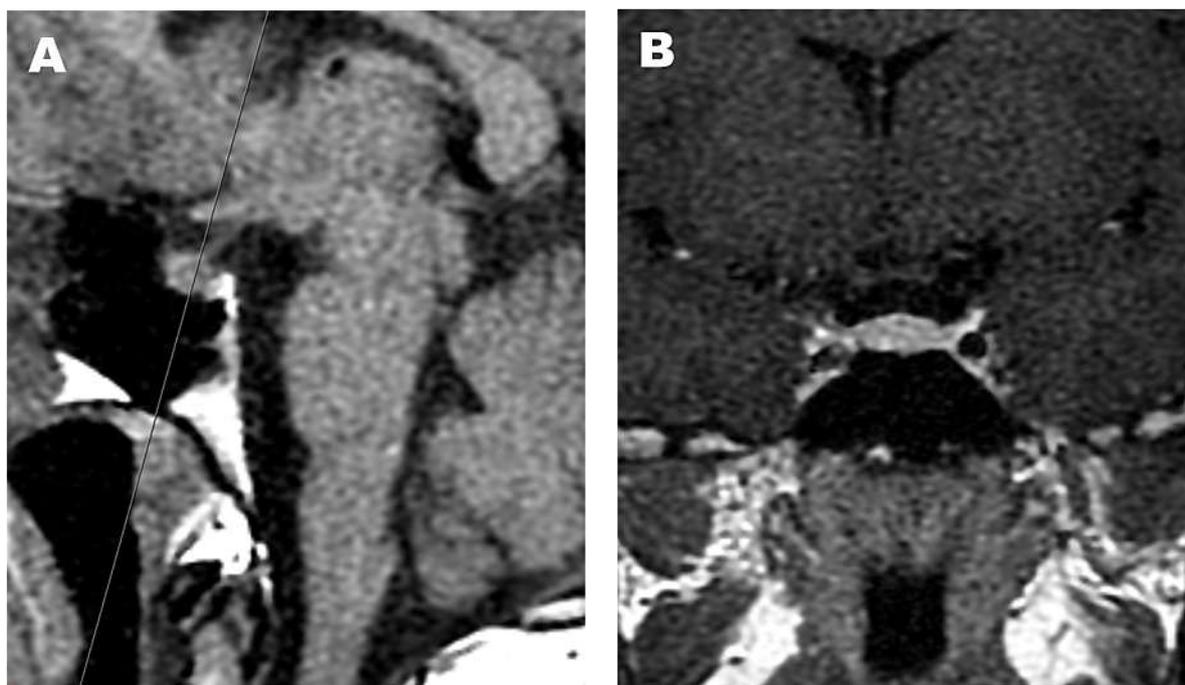


Figure 20: Images IRM: sagittale T1 (A), coronale T1 C + (B) montrant l'absence d'adénome hypophysaire. Initialement la patiente présentait un microadénome de 7 mm . (Service de Radiologie CHU Hassan II Fès)

✓ La décision d'arrêt du traitement

Un arrêt du traitement médical a été indiqué chez 15 patients après 5 ans de traitement pour une ménopause chez 4 patientes et devant la normalisation clinique, biologique et la disparition ou la réduction d'au moins 50% de la taille tumorale à l'imagerie chez 11 cas sous réserve d'une surveillance clinique et d'une prolactinémie de contrôle à 3 mois.

1.2. Macroprolactinome

58 patients ayant un macroprolactinome ont été suivis pour une durée moyenne de 2 ans et demi.

Tableau 34: Durée moyenne de suivi des patients ayant un macroprolactinome.

Durée de suivi	Minimum	Maximum	Moyenne
En mois	3	60	28,41
En années	0,25	5	2,4

✓ Cliniquement :

On a noté un retour à des cycles menstruels réguliers chez 28 patientes (soit 29,5%), une disparition de la galactorrhée chez 35 patientes (soit 36,8%), et une disparition du syndrome tumoral chez 30 patients (soit 31,6%).

✓ Biologiquement :

Le rythme de surveillance biologique est identique aux microprolactinomes et s'adapte dans certains cas à l'agressivité du prolactinome. Dans notre série, une normalisation de la prolactinémie a été remarquée chez 43 patients (soit 74,1% des patients suivis pour macroprolactinome) dans un délai moyen d'un an.

Tableau 35: Délai moyen de normalisation de la prolactine chez les patients suivis pour macroprolactinome.

Délai de normalisation	Minimum	Maximum	Moyenne
En mois	1 mois	48 mois	13,35

✓ A l'imagerie :

Dans notre série, 50 patients suivis pour macroprolactinomes ont bénéficié d'une surveillance radiologique par IRM réalisée à 3mois du traitement puis annuellement pendant 5 ans. Elle a révélé une réponse tumorale favorable chez 82,7% des patients.

Tableau 36: Evolution de la taille des macroprolactinomes sous traitement médical.

Evolution du processus tumoral	Nombre de cas	Pourcentage%
Régression	36	62%
Stabilisation	12	20,7%
Aggravation	2	3,4%
RDV d'IRM en cours	4	6,9%

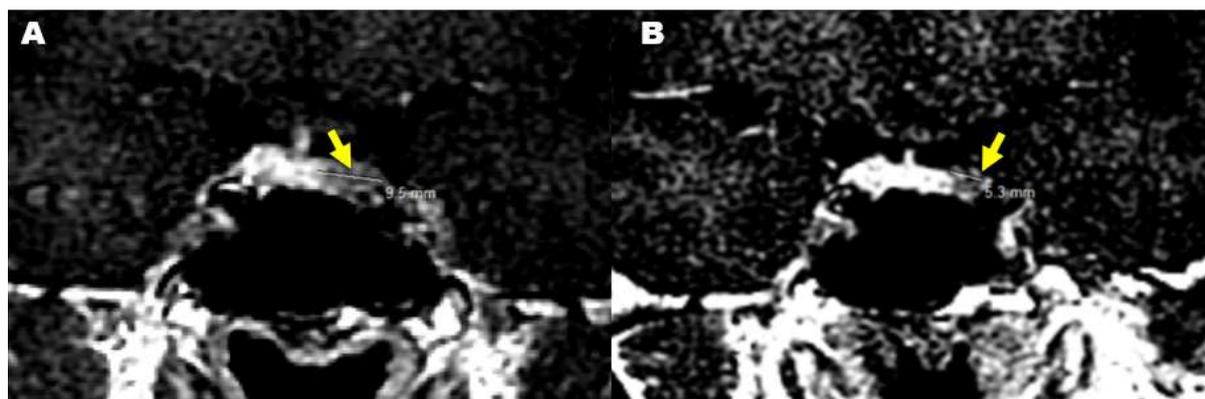


Figure 21: Images IRM injectées coronales T1 C + avant (A) et après traitement T2 (B): diminution en taille de l'adénome mesurant 5 versus 10 mm.

Une apoplexie hypophysaire a révélé un macroprolactinome chez une patiente et a compliqué deux adénomes invasifs devant la mal observance thérapeutique. Le tableau clinique était fait de céphalées violentes associées à des troubles visuels. La conduite à tenir chez ces patients a été comme suit :

- ✓ Hospitalisation
- ✓ Mise en condition
- ✓ Prélèvement sanguin pour un bilan standard associé à un bilan hormonal
- ✓ Réalisation d'une IRM en urgence pour confirmer l'apoplexie
- ✓ Démarrage d'un traitement substitutif à base d'hémisuccinate d'hydrocortisone en IV.

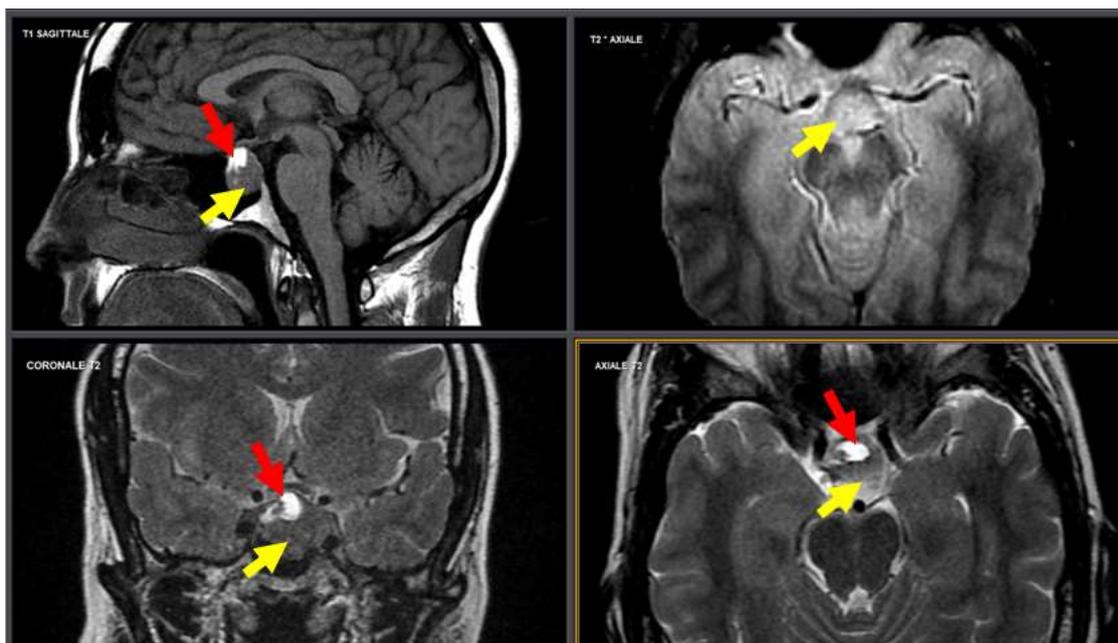


Figure 22: Images IRM injectées: sagittale T1 (A), axiale T2* (B), coronale T2 (C), axiale T2 (D) : montrant un macroadénome hypophysaire avec une composante en hypersignal T1, hypersignal T2, témoignant d'une hémorragie aiguë, compatible avec une apoplexie hypophysaire. (Service de Radiologie CHU Hassan II Fès)

✓ La décision d'arrêt du traitement

Un arrêt du traitement médical a été indiqué chez 3 patients pour :

- Normalisation clinique, biologique et radiologique.
- Ménopause avec régression de la symptomatologie clinique et normalisation de la prolactinémie.
- Passage d'un macroadénome de 10mm à un microadénome de 5mm chez une patiente.

2. Evolution des autres axes antéhypophysaires sous traitement

2.1. Axe gonadotrope

Après normalisation de la PRL, une exploration de l'axe gonadotrope a été faite au cours du suivi. La normalisation de l'axe gonadotrope concerne 64 patients soit 67,4 % de la population.

Tableau 37: Exploration de l'axe gonadotrope après normalisation de la PRL.

Axe gonadotrope	Résultat	Nombre de cas	Pourcentage%
FSH N=95	Normale	64	67,4%
	Basse	22	23,1%
	Elevée	9	9,5%
LH N=95	Normale	61	64,2%
	Basse	25	26,3%
	Elevée	9	9,5%
Œstradiol N=84	Normal	56	59%
	Bas	28	29,5%
Testostérone N=11	Normale	8	8,4%
	Basse	3	3,1%

2.2. Axe corticotrope

Au cours du suivi 4 patients ont installé une insuffisance corticotrope, trois à l'occasion d'une apoplexie hypophysaire et le dernier après augmentation du volume tumoral. Une substitution hormonale à vie a été instaurée chez ces patients par Hydrocortisone en intraveineux à la phase aigüe puis par voie orale à la dose de 15mg/j à prendre deux fois par jour 1 cp le matin et 1/2 cp à 16h avec une éducation thérapeutique qui repose sur : l'utilisation du double ou triple des doses en cas de stress, une munition en préparations injectables d'hydrocortisone à injecter en intramusculaire en cas d'impossibilité de la voie orale, le port d'une carte d'insuffisance surrénale, l'éducation sur les signes annonciateurs d'une décompensation aigüe et la conduite à tenir devant cette dernière, la contre-indication du régime sans sel et de l'automédication par les laxatifs et les diurétiques.

2.3. Axe thyroïdote

Trois patients ont installé une hypothyroïdie au cours du suivi à l'occasion d'une apoplexie hypophysaire. Après une évaluation hormonale, ils ont été mis sous un traitement substitutif à base de L-thyroxine à prendre le matin avec une progression des doses par paliers de 12,5–25 µg par semaine jusqu'à l'obtention de la dose finale d'équilibre qui est jugée sur des taux de TSH normaux.

VI. Cas particuliers

1. Prolactinomes et grossesse

Dans notre série, 6 patientes sont tombées enceintes sous agonistes dopaminergiques dont 2 sont suivies pour microprolactinome de 4 et 6mm et 4 suivies pour macroprolactinome dont la taille est comprise entre 11 et 20mm.

1.1. Microprolactinome

Chez les patientes suivies pour microprolactinome et dès la confirmation de la grossesse, il a été décidé d'arrêter la cabergoline sans la substituer vu le risque minime d'évolution tumorale dans ce cas et de les adresser en gynécologie pour un suivi rapproché en plus d'une surveillance clinique trimestrielle au service d'endocrinologie à la recherche d'un syndrome tumoral hypophysaire. L'accouchement s'est bien déroulé et l'allaitement a été autorisé avec reprise de la cabergoline après l'arrêt de l'allaitement.

1.2. Macroprolactinome

Chez trois patientes suivies pour macroprolactinome, la décision a été d'arrêter la cabergoline et la substituer par la bromocriptine vu le risque élevé d'augmentation de la taille tumorale. Tandis que chez la dernière, la décision a été d'arrêter la cabergoline sans la substituer vu la présence d'un adénome enclos de 11mm situé à distance du chiasma optique ne menaçant donc pas les voies optiques. Ces patientes

ont bénéficié d'une surveillance clinique mensuelle à la recherche d'un syndrome tumoral hypophysaire (Céphalées, troubles du champ visuel) associée à une surveillance trimestrielle de champs visuel. Toutes ces patientes ont été adressées au service de gynécologie pour un suivi spécialisé et elles ont été informées des signes d'appel (céphalées, troubles visuels) pouvant évoquer une apoplexie hypophysaire qui nécessite une consultation urgente.

Au cours du suivi, une patiente (sous bromocriptine) a aggravé son champ visuel et la décision pour elle a été de réaliser une IRM hypothalamo-hypophysaire non injectée. Devant l'aspect stationnaire de l'adénome à l'IRM il a été décidé d'augmenter la dose de la bromocriptine en attendant de l'ajuster en fonction des résultats de la prolactinémie.

Toutes les grossesses ont été menées à terme sans complications obstétricales.

L'allaitement n'a pas été autorisé chez les 3 patientes mises sous bromocriptine et la décision pour elles a été de continuer le traitement après l'accouchement. Tandis que chez la dernière, l'allaitement a été autorisé sous réserve d'une surveillance de la prolactinémie.

2. Prolactinomes et contraception

Après normalisation de l'axe gonadotrope et le retour de cycles menstruels réguliers, les femmes ne désirant pas de grossesse ont été mises sous contraception. Deux femmes ont été mises sous contraception oestroprogestative (soit 3,3%), tandis que 5 autres femmes ont été mises sous progestatifs microdosés (soit 8,2%) et un dispositif intra-utérin a été mis en place chez 2 femmes. Une seule grossesse est survenue sous contraception orale.

3. Prolactinome résistant

Au cours du suivi, on a noté trois cas de résistance au traitement. Le premier cas est un patient de 38 ans, sans antécédents pathologiques notables, suivi pour macroprolactinome de 70mm avec des signes d'envahissement à l'IRM initialement mis sous cabergoline à dose maximale. Au cours du suivi, l'IRM de contrôle a objectivé une kystisation de l'adénome qui a augmenté de taille. Le patient a été ensuite mis sous bromocriptine et devant la résistance à cette dernière, il a été adressé au service de neurochirurgie pour complément de prise en charge. Ci-dessous, les images IRM de ce patient.

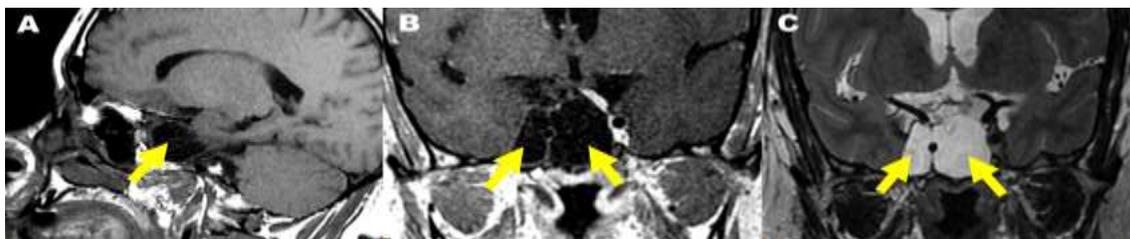


Figure 23: Images IRM injectées: sagittale T1 (A), coronale T1 C + (B), coronale T2 (C) : montrant un macroadénome hypophysaire kystique avec une composante liquidienne en franc hyposignal T1, franc hypersignal T2, sans rehaussement.

(Service de Radiologie CHU Hassan II Fès)

Les deux autres patients étaient suivis pour des macroadénomes envahissant d'une taille dépassant 4 cm sous cabergoline à dose maximale de 4,5 mg/sem sans obtention d'une normalisation de la PRL ni régression de la taille tumorale à l'IRM . La prise en charge de ces patients a consisté en une substitution de la cabergoline par la bromocriptine et l'indication d'un traitement chirurgical. Devant le jeune âge et le projet de conception de la première patiente, elle a subi une exérèse chirurgicale presque complète de son adénome . Les suites postopératoires ont été marquées par la normalisation de la PRL, la disparition de l'adénome et le retour des cycles menstruels. Le 2^{ème} patient est toujours en attente de la chirurgie.

DISCUSSION

I. Épidémiologie

1. Age de découverte des prolactinomes

En France, selon l'étude de Leguillou et al. l'âge moyen de découverte des prolactinomes est de 29 ans avec des extrêmes de 16 ans et 51 ans [20]. Dans une série tunisienne [21] qui porte sur 18 cas, l'âge moyen de découverte est de 35ans. Dans une autre série marocaine réalisée en 2018 à Marrakech [22], l'âge moyen de découverte est de 38 ans.

Nos résultats concordent avec ceux de la série tunisienne et la série marocaine (Marrakech) puisque l'âge moyen de découverte est de 34 ans [14–63 ans].

Tableau 38: Age moyen de découverte des prolactinomes en fonction des séries.

Séries	Extrêmes d'âge	Age moyen
A.C.LEGUILLOU et al. France,2009 N=56	16-51 ans	29 ans
FZ.ELBOUAZZAOUI et al. Marrakech,2018 N=72	15-65 ans	38 ans
HA.CHATTI et al. Tunisie N=18	21-51 ans	35 ans
Notre série N=95	14-63 ans	34 ans

2. Répartition des prolactinomes en fonction du sexe

En France [20], il y a une prédominance féminine de 93 % et un sexe ratio (H/F) de 0,07. Dans la série de HA.CHATTI [21], on note également une prédominance féminine de 88,9 % contre 10,1 % des hommes avec un sexe ratio d'environ 0,12.

Cette prédominance est vérifiée chez nous puisque 88,4% des patients sont des femmes et 11,6% sont des hommes avec un sexe ratio de 0,13. De même pour la série de Ravirot et al. [23] où la prédominance est féminine avec un sexe ratio de 0,5.

Tableau 39: Sexe ratio des prolactinomes en fonction des séries.

Séries	Femme		Homme		Sexe-ratio H/F
	N	%	N	%	
A.C.LEGUILLOU et al. France,2009 N=56	52	93%	4	7%	0,07
HA.CHATTI et al. Tunisie N=18	16	88,9%	2	10,1%	0,12
RAVEROT et al. Lyon, 2010 N=94	62	66%	32	34%	0,5
Notre série N=95	84	88,4%	11	11,6%	0,13

II. Diagnostic positif

1. Clinique

1.1. Signes d'hyperprolactinémie

Le prolactinome se manifeste typiquement par le syndrome aménorrhée-galactorrhée. L'hyperprolactinémie est responsable de la suppression de la sécrétion gonadotrope et donc d'un hypogonadisme. [1]

Chez la femme, on retrouve : [10] [24] [25]

- Une perturbation du cycle menstruel avec dysovulation, anovulation puis oligoménorrhée (moins de 4 cycles par an) et plus souvent, aménorrhée avec infertilité. Les troubles des règles sont d'autant plus importants que la concentration de la prolactine est élevée.
- Une galactorrhée lactescente bilatérale, multi-pore, spontanée ou le plus souvent provoquée (80% des cas) et à distance du post partum. La galactorrhée provoquée est révélée par une compression concentrique de l'aréole entre le pouce et l'index suivie d'une compression du mamelon.
- Des signes d'hypoestrogénie : baisse de libido, sécheresse vaginale,

dyspareunie.

Chez l'homme, on observe une baisse de la libido, une impuissance, une infertilité voire une diminution du volume testiculaire. Exceptionnellement, on peut retrouver une gynécomastie ou une galactorrhée.[26]

À long terme, une ostéoporose et une déminéralisation osseuse peuvent être observées du fait des conséquences de l'hyperprolactinémie sur la sécrétion des stéroïdes sexuels.

Les enfants et les adolescents atteints de prolactinome présentent généralement un retard pubertaire dans 50 % des cas, un retard de croissance chez 20 à 25%, ou une aménorrhée primaire, en plus des présentations plus classiques : la galactorrhée, l'oligo-aménorrhée secondaire et le syndrome tumoral par effet de masse.[27]

1.2. Syndrome tumoral hypophysaire

Généralement c'est le macroadénome qui se révèle par un syndrome tumoral. La symptomatologie est d'autant plus riche que la taille de l'adénome est importante. On peut retrouver : [28] [29]

- Des céphalées : peu spécifiques, typiquement rétro orbitaires, non pulsatiles et calmées par les antalgiques habituels.
- Des troubles visuels : liés à la compression des voies optiques, allant d'une simple gêne visuelle à des troubles du champ visuel (quadrantopsie temporale supérieure ou hémianopsie bitemporale).
- Une diplopie : par atteinte d'un nerf oculomoteur.
- Une apoplexie hypophysaire : il s'agit d'une urgence endocrinienne et neurochirurgicale rare et potentiellement mortelle.[30] Elle correspond à une hémorragie survenant dans un adénome hypophysaire, de début brutal réalisant le tableau d'une hémorragie méningée ; fait de céphalées violentes,

un syndrome méningé, une paralysie oculomotrice, un syndrome confusionnel voire un coma.[31]

Dans une série ivoirienne [32] réalisée en 2015 à Abidjan chez une population de 32 patients, les circonstances de diagnostic sont représentées par un syndrome tumoral dans 59,68 % des cas, des troubles du cycle menstruel chez 80,2 % de la population et une galactorrhée chez 55 % des patients. Selon les séries de Touraine P et al.[25] et Post K.D et al.[33] le mode de révélation des prolactinomes est en premier plan les troubles du cycle menstruel respectivement chez 92 % et 90 %.

Tandis qu'une série réalisée à l'hôpital de Xinjiang Uygur en 2017 [34] a révélé que le diagnostic est suspecté fréquemment devant un syndrome tumoral suivi par des troubles du cycle menstruel et de la galactorrhée avec des pourcentages respectifs de 76,92 %, 48,1 % et 34,6 %.

Dans notre série, le prolactinome se révèle principalement par une galactorrhée chez 68,4 % des cas, suivie par des troubles du cycle menstruel et du syndrome tumoral avec des pourcentages respectifs de 50,5 % et 44,2 %.

Tableau 40: Comparaison des signes cliniques révélateurs du prolactinome entre les séries.

Séries Signes Cliniques	Touraine P et al. Paris, France N=246	Post K.D et al. Boston N=30	D.P.Koffi et al. Abidjan (Côte d'Ivoire) 2015 N=32	W.Yong et al. Xinjiang Uygur 2017 N=52	Notre série N=95
Troubles du cycle menstruel	92%	90%	80,2%	48,1%	50,5%
Galactorrhée	69%	85%	55%	34,6%	68,4%
Syndrome tumoral	10%	80%	59,68%	76,92%	44,2%
Troubles sexuels	—	—	—	3,8%	6,3%

1.3. Tableau d'insuffisance antéhypophysaire

➤ **Panhypopituitarisme** : [28] il s'agit d'une insuffisance de l'ensemble des glandes périphériques sous le contrôle de l'hypophyse. Le tableau clinique rassemble un faciès pâle, une dépigmentation des aréoles mammaires et des organes génitaux externes, une peau mince et des rides fines avec une dépilation des aisselles et du pubis intéressant les sujets de moins de 60 ans.

➤ **Signes liés aux déficits des fonctions hypophysaires** [28]

- **Insuffisance gonadotrope** : elle est constante et regroupe l'ensemble des signes cliniques précédemment cités dans le paragraphe II.1.1.
- **Insuffisance corticotrope** : réalisant le tableau d'une insuffisance surrénalienne faite d'une asthénie une anorexie et un amaigrissement avec une tendance à l'hypotension et à l'hypoglycémie (par déficit de la néoglucogénèse hépatique).
- **Insuffisance thyrotrope** : ce déficit est responsable d'un tableau d'hypothyroïdie d'intensité variable corrélée à la profondeur de la carence en hormones thyroïdiennes.
- **Insuffisance somatotrope** : chez l'enfant ce déficit est responsable d'un retard staturopondéral. En revanche, chez l'adulte ce dernier n'a pas de conséquences cliniques évidentes à l'exception d'une fatigue et une tendance à l'adiposité abdominale avec une diminution de la masse et de la force musculaire.

En effet, dans une série ivoirienne [32], l'hyperprolactinémie est associée à des signes d'insuffisance corticotrope chez 13,05% des cas, et dans 10,20% des cas à des signes d'insuffisance thyroïdienne.

Ceci est vérifié dans notre série, puisque les signes d'hypocorticisme sont présents chez 9,5% des patients, tandis que seulement 5,3% des patients rapportent des signes d'insuffisance thyroïdienne.

Tableau 41: Association du prolactinome à des signes d'insuffisance hypophysaire selon les séries.

Signes cliniques	Séries	D.P.Koffi Abidjan (Côte d'ivoire) 2015 N=32	Notre série N=95
Signes d'hypocorticisme		13,05%	9,5%
Signes d'hypothyroïdie		10,20%	5,3%

2. Biologie

2.1. Dosage statique de la prolactine

Le dosage de la prolactine doit être réalisé devant des signes d'hyperprolactinémie, un syndrome tumoral, ou devant un tableau évoquant une pathologie hypophysaire.

Trois conditions à respecter avant tout dosage de la PRL :[1]

1. En absence de retentissement clinique, il est inutile de doser la PRL. Dans ce cas il s'agit d'une HPRL sans activité biologique faite de complexes PRL-Ig anti-prolactine de haut poids moléculaire (macroprolactinémie) créant ainsi une fausse hyperprolactinémie qui ne s'accompagne pas du classique syndrome aménorrhée galactorrhée.
2. Il faut s'assurer de l'absence de prise médicamenteuse hyperprolactinémisante principalement les neuroleptiques et les antiémétiques.
3. Reconnaître les hyperprolactinémies physiologiques : grossesse, allaitement, stress.

Le dosage de la prolactinémie est actuellement automatisé et utilise une technique immunométrique non compétitive grâce à un « dosage sandwich » qui utilise deux anticorps : un anticorps signal spécifique d'un épitope particulier de la

molécule de PRL et qui porte un marqueur, et un anticorps de capture fixé à la paroi du tube. La PRL est prise en sandwich entre ces deux anticorps.[35]

La PRL est exprimée en ng/ml (équivalent au µg/l), ou en mUI/l. Un taux de PRL supérieur à 20ng /ml chez l'homme et à 25ng/ml chez la femme est pathologique [36].

Les principaux artefacts lors du dosage de la prolactine sont :[35]

- La macroprolactinémie : liée à la présence de macroprolactine avec des concentrations normales de prolactine monomère. C'est une situation assez fréquente à évoquer devant la pauvreté du tableau clinique, l'absence de réponse au traitement par agoniste dopaminergique ou une imagerie normale. La conduite à tenir dans ce cas serait de renouveler le prélèvement en utilisant la chromatographie d'exclusion stérique (SEC) qui permet de différencier les différentes formes de prolactine.
- L'effet crochet « the hook effect » [37] : souvent pour des taux > 3000 ng/ml, la prolactinémie est sous-estimée à cause de la saturation de la méthode de dosage sandwich. Ceci impose la réalisation d'une technique de dilution qui permet de quantifier le vrai taux de prolactine active.

Il existe une corrélation significative entre la taille de l'adénome et la prolactinémie [35] [38]. Dans la série de A.C. Leguillou et al. [20], le taux de PRL au diagnostic varie entre 23,53 et 204,23 ng/ml avec un taux moyen de 114,23 ng/ml. Dans la série de Berinder et al.[24] la prolactinémie moyenne est de 72 ng/ml. Cependant, cette valeur est plus élevée dans la série de F.Z. Elbouazzaoui et al. [22] et D.P. Koffi et al. [32] avec des taux moyens respectifs de 1070 ng/ml et 324,4 ng/ml.

Dans notre série, le taux moyen de prolactine plasmatique est de 423,2 ng/ml. Cette différence pourrait s'expliquer par la différence de taille des adénomes dans chaque série et par la différence de la méthode de dosage utilisée dans ces séries.

Tableau 42: Comparaison du taux moyen de prolactinémie au moment du diagnostic entre les séries.

Séries	Taux moyen de la prolactinémie (ng/ml)	Taux extrêmes de la prolactinémie (ng/ml)
FZ.ELBOUAZZAOUI et al. Marrakech,2018 N=72	1070 ng/ml	11,4-10000 ng/ml
A.C.LEGUILLOU et al. France,2009 N=56	114,23 ng/ml	23,53-204,23 ng/ml
BERINDER et al. Stockholm,2002 N=271	72 ng/ml	25-3500 ng/ml
TOURAINÉ P et al. Paris, France N=246	135 ng/ml	20-3970 ng/ml
D.P.Koffi et al. Abidjan (Côte d'ivoire) 2015 N=32	324,40 ng/ml	—
Notre série N=95	423,2 ng/ml	103-7663 ng/ml

2.2. Dosage dynamique de la prolactine

Quand le dosage de la prolactine et/ou l'imagerie sont douteux, on peut réaliser des tests dynamiques (test de stimulation à la TRH, test au métopropramide) mais ces derniers sont de moins en moins utilisés.[15] [39]

2.2.1. Test de stimulation à la TRH

Ce test est réalisé chez un sujet à jeun et au repos pendant au moins 30 min. Il est nécessaire de réaliser d'abord un prélèvement sanguin pour doser la prolactine puis injecter par voie intraveineuse 200 µg de TRH. Ensuite le dosage de la PRL se fait à 15, 30, 60, et 120 minutes de l'injection. L'interprétation des résultats se fait comme suit :

- Réponse normale ou positive : la prolactinémie doit être multipliée par un facteur de 3 à 6. Dans ce cas il s'agit d'une hyperprolactinémie iatrogène ou de déconnexion.
- Réponse anormale ou négative :
 - Une réponse absente ou insuffisante avec une prolactinémie de base élevée est caractéristique d'un adénome à prolactine, la sécrétion de la PRL dans ce cas est autonome et ne peut être stimulée par la TRH.
 - Une réponse exagérée avec une hyperprolactinémie de base peut correspondre à une hypothyroïdie, une insuffisance rénale ou hépatique.

[15]

2.2.2. Test au Métoclopramide

Ce test est moins utilisé que le test à la TRH mais son principe est le même. Le métoclopramide est un antagoniste dopaminergique qui stimule la synthèse de la PRL en bloquant l'effet inhibiteur de la dopamine. En principe, on n'a pas d'élévation de la PRL dans les adénomes à prolactine et on parle de test négatif. Lorsque le test est positif, il s'agit plutôt d'une hyperprolactinémie fonctionnelle d'autant plus qu'une réponse explosive éliminerait le diagnostic d'adénome à prolactine. [15]

Toutefois, le recours à des tests dynamiques n'est pas nécessaire en première intention. Ces tests ne doivent pas guider la décision d'indication d'une IRM. Ils peuvent toutefois être utiles dans certains cas, notamment lorsque l'IRM est douteuse.[40]

3. Radiologie

Lorsque l'hyperprolactinémie a été validée et que les autres causes d'HPRL ont été éliminées, une imagerie s'impose à la recherche de la lésion hypothalamo-hypophysaire responsable.

Dans ce cas c'est l'imagerie par résonance magnétique qui permet de découvrir des lésions tumorales de taille très variable. Quand celle-ci n'est pas disponible ou contre indiquée, on peut se contenter d'un scanner hypophysaire. [1]

Des coupes coronales, sagittales en T1 et T2 avant et après injection de gadolinium sont généralement suffisantes pour mettre en évidence une image hypophysaire compatible avec le diagnostic d'adénome.[28] [41]

L'IRM peut révéler un microadénome intrasellaire (diamètre < 10mm) souvent intra hypophysaire, la prolactinémie y est généralement modérément augmentée, entre 30 et 100 ng/ml, ou à l'opposé une volumineuse tumeur de la région hypophysaire comprimant parfois le chiasma optique (à évaluer par un examen neuro ophtalmologique) l'hyperprolactinémie, dans ce cas, dépasse généralement 150

ng/ml.[35]

3.1. Aspects selon la taille de l'adénome

- **Microadénomes**: Ils apparaissent sous forme d'une image arrondie, homogène, discrètement hypo-intense en T1 par rapport à l'hypophyse saine. En T2, ils peuvent être hypo, iso ou plus souvent hyperintenses. Après injection, le microadénome apparaît hypo-intense au reste de l'hypophyse qui prend le contraste de façon homogène en T1. Des signes indirects peuvent aider : une augmentation du volume global de l'hypophyse, un bombement du bord supérieur de l'hypophyse qui apparaît alors convexe, une déviation latérale de la tige pituitaire dans le sens opposé de la lésion ou un amincissement localisé du plancher osseux de la selle en regard de l'adénome. Les clichés dynamiques permettent d'analyser la différence de prise de contraste de l'adénome (retardée) par rapport à l'hypophyse saine.

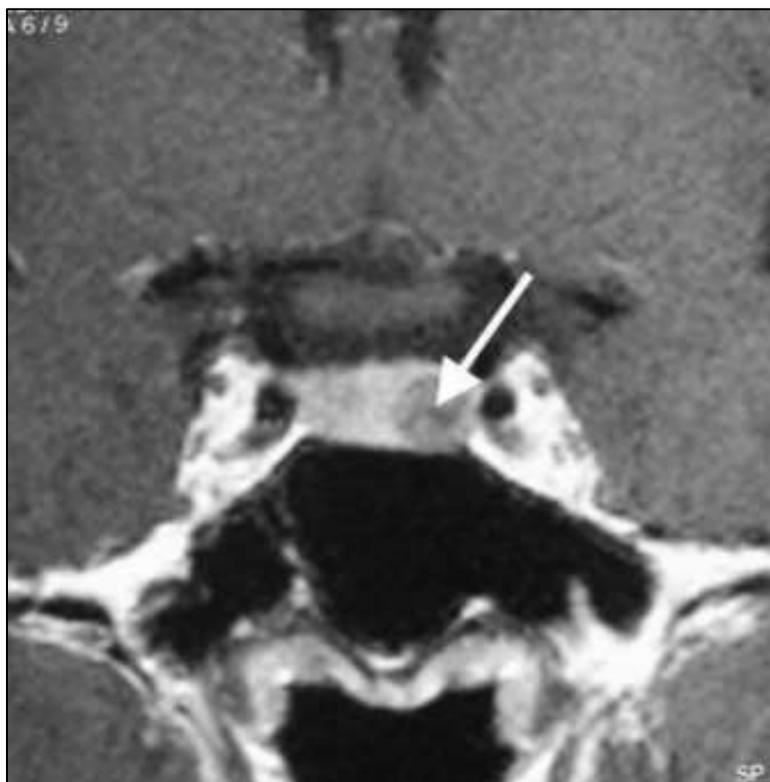


Figure 24: Microadénome hypophysaire vu par IRM en coupe coronale (pondération T1).[42]

- **Macroadénomes** : Ils sont définis par leur taille, supérieure ou égale à 10 mm de diamètre. Ils apparaissent généralement iso-intenses au reste du parenchyme cérébral en T1 avant injection, et hyperintenses par rapport au reste du parenchyme cérébral après injection. [2]

Dans la série de Leguillou et al. [20], l'IRM a révélé un microadénome chez 38 cas et un macroadénome chez 10 cas, soit des pourcentages respectifs de 68 % et 18 %. Dans la série de HA. CHATTI et al. (Tunisie) [21], les macroprolactinomes sont plus fréquents avec un pourcentage de 67 % par rapport à 39 % pour les microprolactinomes. Dans la série de ELBOUAZZAOUI et al. (Marrakech) [22], 22 cas sont pris en charge pour microprolactinome et 50 cas pour macroprolactinome, soit 30 % et 70 % respectivement. Tandis que les microprolactinomes sont plus fréquents dans les séries de Cannavo et al.[43], Di Sarno et al.[44] et Barber et al. [45] avec des pourcentages respectifs de 70,3 %, 58,9 % et 73,6 %.

Nos résultats sont très proches de ceux des 2 séries de HA. CHATTI et al. et FZ. ELBOUAZZAOUI et al. puisque notre série se répartit en 37 cas de microprolactinome (soit 38,9 %) et 58 cas de macroprolactinome (soit 61,1 %).

Tableau 43: Comparaison de la fréquence des prolactinomes en fonction de la taille entre les séries.

Séries	Microprolactinome		Macroprolactinome	
	N	%	N	%
A.C.LEGUILLOU et al. France,2009 N=56	38	68%	10	18%
HA.CHATTI et al. Tunisie N=18	7	39%	11	61%
FZ.ELBOUZZAOUI et al. Marrakech,2018 N=72	22	30%	50	70%
CANNAVO et al. Messina, Italie 2014 N=37	26	70,3%	11	29,7%
Di Sarno et al. Naples, Italie N=39	23	58,9%	16	41,1%
Barber et al. Oxford, 2011 N=53	39	73,6%	14	26,4%
Notre série N=95	37	38,9%	58	61,1%

Tableau 44: La taille moyenne des adénomes selon les séries.

Séries	Taille moyenne de l'adénome (mm)	Extrêmes de taille (mm)
FZ.ELBOUAZZAOUI et al. Marrakech,2018 N=72	24,7mm	3-70mm
A.C.LEGUILLOU et al. France,2009 N=56	7,2mm	4,2-10,6mm
CANNAVO et al. Messina,2014 N=37	22,5mm	4-28mm
Notre série N=95	15,7mm	4-70mm

3.2. Signes d'envahissement

L'IRM étudie également l'expansion suprasellaire en haut vers la citerne optochiasmatique (contact éventuel avec le chiasma optique qui peut être comprimé, refoulé, voire laminé, ou avec les bandelettes optiques, voire les nerfs optiques), et l'expansion vers le 3e ventricule. On analyse également l'extension inférieure vers le sinus sphénoïdal et l'expansion latérale vers le sinus caverneux.[2]

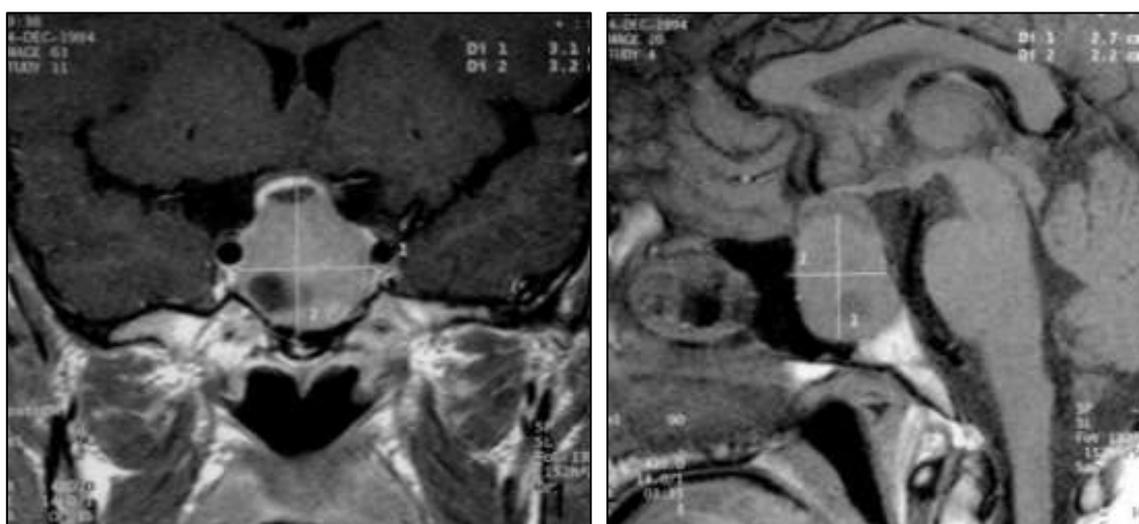


Figure 25: Macroadénome vu par IRM en coupe coronale et en coupe sagittale avec refoulement chiasmatique et développement infrasellaire. [42]

Dans la série de Francey et al. [46], seulement 21 patients présentent des signes d'envahissement à l'IRM, il s'agit principalement d'une invasion du sinus sphénoïde et/ou du sinus caverneux. Tandis que dans l'étude tunisienne [21], les signes d'envahissement de l'adénome concernent 8 patients (n=18) avec un pourcentage de 44,4 % dont la moitié présente un refoulement de la tige pituitaire et l'autre moitié, une compression du chiasma optique.

Nos résultats sont assez proches des 2 séries puisque 34 cas (35,8 %) de notre série présentent des signes invasifs à l'IRM.

Dans toutes les séries, les signes d'invasion concernent les macroprolactinomes. Aucun cas de microprolactinome invasif n'est rapporté.

Tableau 45: Comparaison du nombre des macroprolactinomes invasifs selon les séries.

Séries		I.Francey et al. Lausanne, Suisse 2015 N=80	H.A.CHATTI et al. Tunisie N=18	Notre série N=95
Signes d'envahissement	N	21	8	34
	P	26,25%	44,4%	35,8%

III. Bilan de retentissement

1. Retentissement endocrinien

Il est nécessaire de réaliser un hypophysiogramme complet dès la découverte d'un adénome hypophysaire à la recherche d'une insuffisance de l'un des axes antéhypophysaires ou d'une éventuelle sécrétion mixte par l'adénome d'autres hormones hypophysaires.

L'étude de la fonction gonadotrope à la recherche d'un hypogonadisme hypogonadotrope (très fréquent en cas de prolactinome) permet d'en évaluer l'importance pour une éventuelle prise en charge spécifique du retentissement clinique. De même pour la fonction thyroïdienne, corticotrope, et somatotrope.

1.1. Recherche d'une insuffisance hypophysaire

Le prolactinome peut compromettre la sécrétion normale des hormones hypophysaires, et ce en comprimant les zones de l'hypophyse gérant ces différents axes hormonaux.

En comparant nos résultats à ceux de Francey et al [46], on conclut que l'insuffisance gonadique est la plus fréquente chez les patients ayant un prolactinome avec des pourcentages respectifs de 58,9 % et 69,8 %. Dans cette série, les autres axes compromis par le prolactinome sont par ordre de fréquence : l'axe thyroïdienne (26,2 %) suivi par l'axe corticotrope (5 %). L'ordre de fréquence est le même chez nos patients puisqu'il s'agit en premier lieu d'une insuffisance thyroïdienne (22,1 %) suivie par l'insuffisance corticotrope (15,8 %).

Tableau 46: Comparaison du profil hormonal des patients présentant un prolactinome selon les séries.

Profil hormonal	I.Francey et al. Lausanne, Suisse 2015 N=80	Notre série N=95
Insuffisance gonadique	61,81%	58,9%
Insuffisance thyroïdienne	26,2%	22,1%
Insuffisance corticotrope	5%	15,8%

1.2. Recherche d'une co-sécrétion hormonale par l'adénome hypophysaire

Dans la série de I.Francey et al. [46], un adénome mixte PRL/GH est retrouvé chez 5 patients, tandis qu'un seul patient présente un adénome mixte à PRL/TSH.

Dans notre série, la co-sécrétion hormonale concerne les mêmes hormones et par le même ordre de fréquence puisque 6 patients présentent des adénomes mixtes : l'un à PRL/TSH et les autres à PRL/GH.

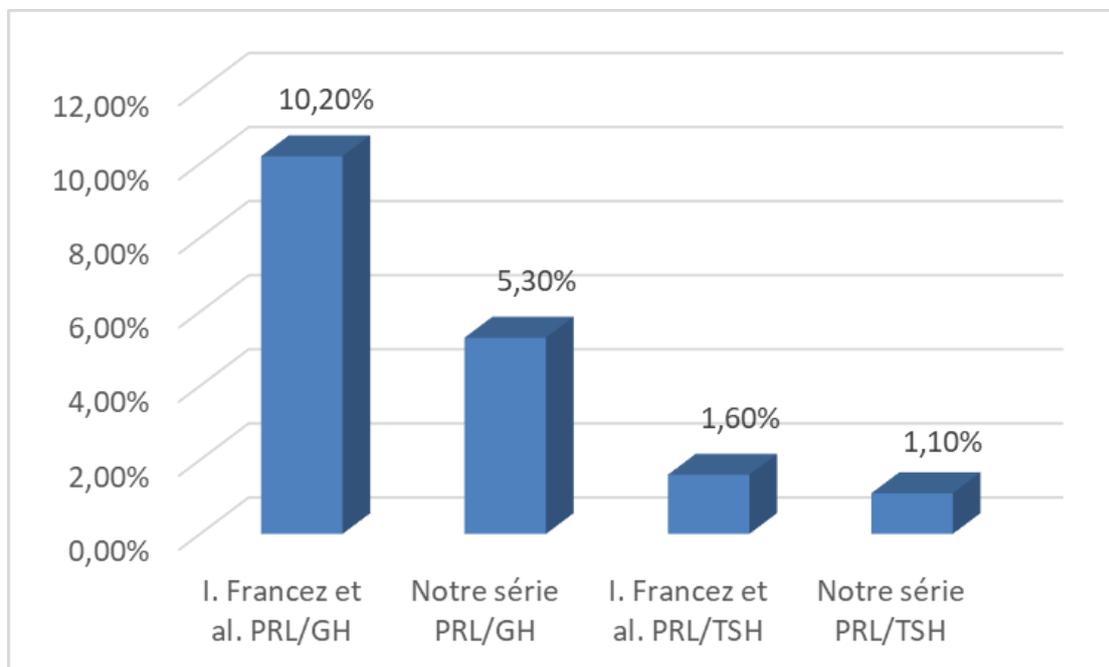


Figure 26: Co-sécrétion hormonale des adénomes hypophysaires selon les séries.

2. Retentissement endocrânien

L'exploration visuelle (acuité visuelle, fond d'œil et champ visuel) est indispensable en cas de macroadénome. En revanche, celle-ci est inutile en cas de microprolactinome largement à distance du chiasma optique.[47]

2.1. Acuité visuelle

Il s'agit d'anomalies visuelles liées à la compression des voies optiques. Les patients se plaignent souvent d'une gêne visuelle, d'une impression de voile devant les yeux, d'une difficulté à fixer un point ou d'une sensation qu'il manque un mot à la lecture.

L'acuité visuelle est le plus souvent normale du fait de l'absence d'atteinte du champ visuel central, parfois elle est diminuée en cas de lésions très volumineuses, négligées. A l'examen du fond d'œil, on peut retrouver un œdème papillaire qui évolue vers une pâleur papillaire.[48]

Dans notre série, l'acuité visuelle n'est diminuée que chez 31,6 % des patients pour lesquels d'autres explorations ophtalmologiques ont été envisagées.

2.2. Champ visuel

C'est l'atteinte du champ visuel, bien individualisée par l'étude du champ visuel à l'appareil de Goldman ou à la périmétrie automatisée, qui évoque le diagnostic d'adénome hypophysaire devant une quadranopsie temporale supérieure ou, à un stade plus tardif, devant une hémianopsie bitemporale.[48] [49]

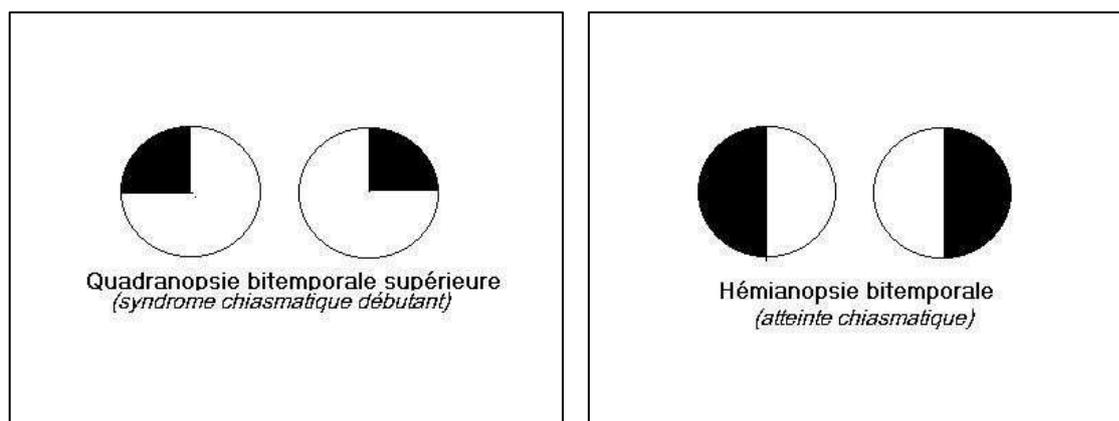


Figure 27: Modifications possibles du champ visuel an cas d'adénome hypophysaire.[49]

Cependant, les anomalies du champ visuel peuvent être moins typiques : scotome, hémianopsie temporale supérieure périphérique et paracentrale, simple agrandissement de la tache de Mariotte.

Dans la série de Francey et al. [46], Un examen de champ visuel a été effectué chez 57 patients (soit 71,25 %). Il n'a objectivé d'anomalies que chez 24 patients (soit 42 %). Les principales anomalies retrouvées chez cette population sont : Hémianopsie bitemporale chez 6 patients et une hémianopsie temporale gauche chez 3 patients.

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un examen de champ visuel qui est revenu anormal chez uniquement 29,5 % d'entre eux. L'anomalie principale retrouvée est une hémianopsie bitemporale chez 9 patients.

Tableau 47: Résultats du champ visuel selon les séries.

Champ visuel		I.Francey et al. Lausanne, Suisse 2015 N=80	Notre série N=95
Normal	N	33	67
	P	58%	70,5%
Anormal	N	24	28
	P	42%	29,5%

IV. Diagnostic différentiel

Une hyperprolactinémie n'est pas synonyme d'un prolactinome. Ce dernier n'est responsable que de 15% des HPRL. Il existe de nombreux diagnostics différentiels tels que :

- **Grossesse** : il s'agit de la principale cause physiologique d'hyperprolactinémie. A éliminer en premier par un dosage des β HCG devant toute aménorrhée avant de se lancer dans des examens inutiles et coûteux.
- **Hyperprolactinémie de déconnexion** : il s'agit d'un adénome autre qu'un prolactinome qui interagit avec la circulation de la dopamine dans les vaisseaux portes, cette dernière étant le principal facteur inhibiteur de la sécrétion de la prolactine.[50]
- **Macroprolactinémie** : c'est un artefact qui provient du dosage de la bigbigPRL (forme circulante lourde). À rechercher surtout si la fonction gonadique est normale ou s'il n'existe pas de troubles du cycle.
- **Hypothyroïdie** : consécutive à l'augmentation de la TRH qui stimule la sécrétion de la prolactine.[51]
- **Insuffisance hépatique ou insuffisance rénale chronique** : elles entraînent une HPRL par défaut d'élimination de l'hormone.[52] [53]
- **Syndrome des ovaires polykystiques** : il associe une oligo- ou spanioménorrhée à une HPRL modérée.[54]
- **Hyperprolactinémie fonctionnelle ou idiopathique** : c'est un diagnostic d'élimination.[55] [56]
- **Autres tumeurs et lésions hypothalamiques (post-traumatiques)** : gliomes, craniopharyngiomes, dysgerminomes, anévrismes carotidiens...

- **Lésions de la paroi thoracique** : Cicatrices chirurgicales, traumatisme, tumeurs, Zona (herpes zoster).[57]
- **Cause iatrogène** : De nombreux médicaments peuvent être à l'origine d'une HPRL comme les neuroleptiques et les antiémétiques[58]. Dans ce cas, l'arrêt du traitement en cause devrait être envisagé après discussion avec le médecin traitant. [59]

Tableau 48: Liste des principaux médicaments pouvant entraîner une hyperprolactinémie. [60]

Type de médicaments	Fréquence/ intensité de l'effet
Médicaments agissant sur le système nerveux central	
<i>Antipsychotiques/neuroleptiques</i>	
Typiques : phénothiazines, butyrophénones et thioxanthènes	+++
Benzamides : sulpiride et amisulpride	+++
Atypiques : rispéridone, palipéridone > arsénapine > olanzapine, quétiapine	+++/++/+
<i>Antidépresseurs</i>	
Tricycliques (climipramine, amitriptyline, désipramine)	+/ \pm
SSRI (fluoxétine, paroxétine > sertraline > citalopram)	+/ \pm
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	+
<i>Autres</i>	
Morphine, opiacés, cocaïne, méthadone	+ (transitoire)
Médicaments du système gastro-intestinal	
<i>Anti-émétiques</i>	
Métoclopramide, dompéridone, alizapride	+++
<i>Anti-histaminiques H2</i>	
Cimétidine (intraveineuse)	+
Ranitidine	+
Médicaments du système cardio-vasculaire	
Vérapamil	++
Alpha-méthyl-dopa	++
Résérpine	+
Labétalol	\pm
Autres	
Œstrogènes	\pm

V. Prise en charge thérapeutique

1. Objectifs thérapeutiques

Les objectifs thérapeutiques sont les suivants :[1]

- Réduction de la taille tumorale ou au minimum sa stabilisation
- Normalisation de la prolactinémie
- Normalisation de la fonction gonadotrope

2. Moyens thérapeutiques

2.1. Traitement médicamenteux

Il repose principalement sur des molécules appartenant à la classe des agonistes dopaminergiques. Il permet le contrôle de la prolactinémie au bout de 4 à 6 semaines après le début de son instauration. Ensuite, d'autres dosages de prolactine sont préconisés au 3^{ème}, 6^{ème}, 12^{ème} mois puis annuellement.

2.1.1. Agonistes dopaminergiques

En dehors d'une résolution spontanée de l'HPRL, le traitement de première intention des prolactinomes repose sur l'utilisation des agonistes dopaminergiques qui permettent d'atteindre les objectifs thérapeutiques dans plus de 90% des cas.[1] [61] Ces agonistes sont : la bromocriptine (Parlodel®), la quinagolide (Norprolac®) et la cabergoline (Dostinex®). En raison de leur tolérance et leur efficacité, la cabergoline et la quinagolide sont utilisées en première intention.[1] [62]

En plus de leur effet antitumoral, les agonistes dopaminergiques réduisent les taux de prolactine en agissant sur la production d'AMP_c intracellulaire dans les cellules lactotropes par l'intermédiaire de la stimulation des récepteurs D₂ dopaminergiques.

- **La bromocriptine** : c'est un agoniste des récepteurs D₂ et antagoniste des récepteurs D₁. Il s'agit du seul agoniste dopaminergique à avoir l'AMM pour une grossesse en cours, avec une demi-vie courte de 4 à 8 heures d'où la

nécessité d'être pris 2 à 3 fois par jour. Elle permet de normaliser le taux de prolactine, restaurer les fonctions gonadiques et réduire la masse tumorale avec contrôle du syndrome tumoral en cas de macroadénome.[36] [63]

- **La cabergoline** : c'est un agoniste sélectif des récepteurs D2 dérivé de l'ergoline. Son affinité pour les récepteurs dopaminergiques est plus grande comparée à celle de la bromocriptine. Une prise hebdomadaire du *Dostinex*[®] est suffisante en raison de son temps de demi-vie long de 65h améliorant ainsi l'observance thérapeutique. En revanche, la cabergoline peut exercer un effet dopaminergique central à des doses supérieures à celles recommandées.[36] [64]
- **La quinagolide** : est une bonne alternative aux dérivés de l'ergot de seigle en cas de mauvaise tolérance. Son temps de demi-vie est estimé à 11,5h et la prise est quotidienne d'une dose de 75 à 100 µg introduite progressivement. Bien que sa tolérance soit relativement bonne, son utilisation reste limitée.[65]

Tableau 49: Tableau comparatif des traitements médicamenteux des hyperprolactinémies. [66]

Traitement médical des hyperprolactinémies			
Caractéristiques	Bromocriptine	Quinagolide	Cabergoline
Dose	2,5 et 10 mg	75 et 150 µg	0,5 mg
Posologie	2 à 3 cp./j	1 cp./j	1 à 2 cps/semaine
Efficacité	+++	+++	+++
Tolérance	Moyenne	Moyenne	Bonne
Prix (2005)	19,52 €/mois (2 cps./j)	30,93 €/mois (1 cp. 75 µg/j)	42,81 €/mois (2 cps./sem)
Avantages	Recul Prix	1 prise/j	Tolérance Acceptabilité
Inconvénients	Mauvaise tolérance Contrainte	Prix	Prix

Selon la série de Verhelst et al. [67], la série de Francey et al. [46], la série de Cannavo et al. [43] ainsi que notre série, la cabergoline constitue l'agoniste dopaminergique de choix dans le traitement des prolactinomes. La 2^{ème} molécule utilisée est la bromocriptine dans la série de Verhelst et al. ainsi que notre série. Ceci peut être expliqué par le changement des recommandations thérapeutiques au fil des années.

Tableau 50: Choix de l'agoniste dopaminergique selon les séries.

Molécule	Verhest et al. Belgique, 1999 N=455	CANNAVO et al. Messina, 2014 N=37	Touraine P et al. Paris, France N=246	Francey et al. Lausanne, Suisse 2015 N=80	Notre étude N=95
Cabergoline	79,34%	100%	—	48,75%	85,3%
Bromocriptine	20,65%	—	77,6%	10%	12,6%
Quinagolide	—	—	—	26,25%	—

2.1.2. Dose moyenne initiale de l'agoniste dopaminergique

Selon Colao et al. [36] la dose moyenne initiale de cabergoline varie entre 0,5–1 mg/Sem, tandis que celle de la bromocriptine varie entre 2,5–15mg/j. La posologie utilisée chez nos patients est proche de la littérature avec une dose moyenne initiale de cabergoline entre 0,25–0,5mg/sem (soit 1/2–1 cp/Sem), et entre 1,25–10mg/j de bromocriptine (soit 0,5–4 cp/j).

Tableau 51: Dose initiale moyenne de l'agoniste dopaminergique selon les séries.

Séries	Cabergoline	Bromocriptine
Colao et al. 2003 N=200	0,5-1 mg/sem	2,5-15 mg/j
Cannavo et al. 2014 N=37	0,5-1 mg/sem	—
Notre série N=95	0,5-1 mg/sem	1,25-10 mg/j

2.1.3. Effets secondaires

Bien que les molécules soient différentes, les effets indésirables rencontrés sont souvent les mêmes avec une meilleure tolérance pour la cabergoline que pour la bromocriptine. Par ordre de fréquence, les effets secondaires sont :[68]

- Nausées et vomissements [69]
- Hypotension orthostatique
- Sensation de somnolence
- Troubles de comportement [70][71]: dépendance aux jeux, achats compulsifs, hypersexualité.

Selon Verhelst et al. [67], moins de 5 % des patients sous cabergoline ont interrompu leur traitement devant l'apparition des effets secondaires (13 % des patients), le plus souvent gastrointestinaux ou neurologiques (vertiges, céphalées).

Cinq patients de notre série ont présenté des effets secondaires à type d'hypotension orthostatique et de nausées, sans qu'aucun d'entre eux n'ait interrompu son traitement.

2.1.4. Modalités d'arrêt du traitement

Pour prévenir les récurrences, l'arrêt du traitement après normalisation de la prolactinémie peut se faire de 2 manières : [72]

- Sans fenêtre thérapeutique avec une surveillance strict biologique ou radiologique.
- Avec fenêtre thérapeutique : et ce en diminuant progressivement les doses administrées ou la fréquence d'administration tout en maintenant la dose minimale qui répond aux objectifs thérapeutiques.

2.1.5. Critères d'arrêt du traitement

Selon une étude réalisée en 2003 par Colao et coll. [73] qui évalue le risque de récurrence de l'hyperprolactinémie chez des patients traités par cabergoline, le taux de récurrences n'est que de 30 % pour les microprolactinomes et 36 % pour les macroprolactinomes au cours d'un suivi de 12-18 mois. Ces résultats encourageants ont emmené à déterminer des critères d'arrêt du traitement qui se résument en : une prolactine normale sous une faible dose de cabergoline (0,5 mg/ semaine) et une disparition ou une diminution de 50 % de la taille de la tumeur à l'IRM.

Dans notre série, le traitement médical a été arrêté chez 18 patients répondant à ces critères sans notion de récurrence tumorale au cours du suivi.

2.2. Traitement chirurgical

Le recours à la chirurgie n'est pas justifié en première intention. Il est préférable d'avoir une réunion pluridisciplinaire avant de poser l'indication chirurgicale.

2.2.1. Technique chirurgicale

La technique chirurgicale est une exérèse élargie de l'adénome par voie transsphénoïdale rhinoseptale à travers un abord transnarinaire ou sous labiale. En effet, l'abord sous labiale a été abandonné et remplacé par l'abord transnarinaire qui est plus rapide et simple à réaliser, moins hémorragique, et enfin moins traumatisant. [74]

Il n'y a pas de différence démontrée en termes de résultat entre la chirurgie utilisant un microscope opératoire et celle réalisée sous endoscopie.[75]

2.2.2. Suites post opératoires

Dans les suites post opératoires simples, on peut espérer dans le meilleur des cas 75 à 90 % de normalisation de la prolactinémie en postopératoire immédiate et une fécondité rétablie dans plus de 80 % des cas.[74] Toutefois, le taux de récurrence à 5 ans est estimé à 20 %.

Les complications postopératoires sont rares. Ces risques sont : [76] [77] [78]

- Fuite du LCR : 2 %
- Aggravation visuelle : 0,3 % qui intéresse surtout les sujets ayant d'énormes tumeurs avec une vision préopératoire déjà très réduite,
- Hématome postopératoire : exceptionnel,
- Diabète insipide : généralement transitoire.

2.3. La radiothérapie

L'irradiation intracrânienne comprend : la radiochirurgie stéréotaxique (RC), et la radiothérapie stéréotaxique intracrânienne fractionnée (RTSIF). [68]

- **La radiochirurgie** : est une procédure neurochirurgicale fondée sur la sélectivité anatomique qui consiste à délivrer une dose élevée en une session unique qui atteint sélectivement la tumeur en épargnant théoriquement les structures adjacentes. [79]

Le système dédié à la RC est le *Leksell Gamma Knife GK* [80] qui utilise des photons gamma émis par de multiples sources de rayonnement et dont les faisceaux convergent vers un foyer unique. [81]

- **La radiothérapie conventionnelle** : fondée sur la sélectivité biologique, elle consiste à délivrer une dose totale fractionnée sur plusieurs séances d'irradiation en doses réduites, permettant ainsi la régénération des tissus périphériques.

Le taux de rémission des prolactinomes traités par cette technique est de l'ordre de 25 à 90 %. [81]

Les effets secondaires décrits pour ce type de traitement sont : [82]

- Panhypopituitarisme
- Neuropathie optique
- Accident vasculaire cérébral

- Tumeurs secondaires.

Elle n'est quasiment plus utilisée à l'heure actuelle du fait de l'efficacité des traitements médical et chirurgical dans l'immense majorité des cas, et surtout à cause de ses effets indésirables et du délai très long de normalisation de la PRL autant pour la RC que pour la RTSIF.[47] [83]

3. Indications thérapeutiques

Tous les adénomes hypophysaires ne sont pas nécessairement traités. La décision de traiter dépend de la taille tumorale et du retentissement sur la fonction gonadotrope. Ainsi, les indications au traitement sont : [81]

- Macroadénome
- Microadénome expansif
- Infertilité
- Galactorrhée gênante
- Gynécomastie
- Déficience en testostérone
- Oligoménorrhée ou aménorrhée
- Acné et hirsutisme.

3.1. Microprolactinome

Traitement médical

Le traitement médical à base d'agonistes dopaminergiques permet dans plus de 80 % des cas, d'obtenir une prolactinémie normale et des cycles ovulatoires et la surveillance à l'IRM montre souvent une diminution de la taille du microadénome. Cependant, sa tolérance est parfois médiocre (malaises, nausées, hypotension orthostatique...) et, théoriquement, le traitement doit être prolongé sur une période indéfinie (son interruption provoque une remontée de la concentration de prolactine).

[35]

✚ Abstention thérapeutique et surveillance

En cas de microadénome, quand l'hyperprolactinémie est modeste sans retentissement gonadique ou sexuel on peut discuter une abstention thérapeutique avec une simple surveillance surtout si l'agoniste dopaminergique est mal toléré. Et ce d'autant plus que les microadénomes n'augmentent de taille que de manière exceptionnelle.[47]

✚ Traitement chirurgical

Le choix thérapeutique en cas de microadénome se fait entre le traitement chirurgical et le traitement médical. Le traitement chirurgical permet d'obtenir, à long terme, une guérison clinique (cycles ovulatoires normaux) dans 70 % à 80 % des cas. Pour les microadénomes, l'indication chirurgicale est posée devant la résistance, l'intolérance ou le refus du traitement au long cours, ou si la sécrétion de l'adénome est mixte (PRL /GH).[84]

3.2. Macroprolactinome

✚ Traitement médical

Lorsque la sécrétion prolactinique de la lésion tumorale est prouvée, en général parce que la prolactinémie est très supérieure à 150–200 ng/ml, le traitement est médical. En effet, dans ces macroprolactinomes, les résultats du traitement chirurgical sont souvent décevants (persistance en postopératoire d'une hyperprolactinémie car l'exérèse de la tumeur est rarement complète). D'autant plus que le traitement par les agonistes dopaminergiques permet non seulement la normalisation des concentrations de prolactine mais aussi, dans 70 % des cas environ, une régression souvent spectaculaire du volume tumoral (permettant de régler rapidement, s'ils existent, les problèmes visuels liés à la compression du chiasma optique par la tumeur).[35]

✚ Traitement chirurgical

La chirurgie pour les macroadénomes est justifiée devant :[84]

- Résistance ou non réponse au traitement
- Rhinorrhée : par fuite du LCR à travers une brèche méningée
- Doute diagnostique
- Apoplexie sous traitement : exceptionnelle.

En comparant nos résultats à ceux des différentes séries, on conclut que le traitement médical est prescrit en 1^{ère} intention chez 66 % à 97,9 % des patients, suivi du traitement chirurgical chez 5,5 % à 33 % des patients. L'indication d'une abstention thérapeutique a été posée devant de rares cas de microprolactinomes sans symptomatologie gênante.

Tableau 52: Choix thérapeutique selon les séries.

Séries	Touraine P et al. Paris, France N=246	BERINDER et al. Stockholm, 2002 N=271	HA.CHATTI Tunisie N=18	FZ.ELBOUA ZZAOUI Marrakech, 2018 N=72	L.Francy Lausanne, Suisse 2015 N=80	Notre série N=95
Traitement médical	77,6%	88,6%	94,4%	66%	83,75%	97,9%
Traitement chirurgical	13%	6,3%	5,5%	33%	17,5%	6,3%
Abstention thérapeutique	9,3%	2,6%	—	1%	2,5%	2,2%

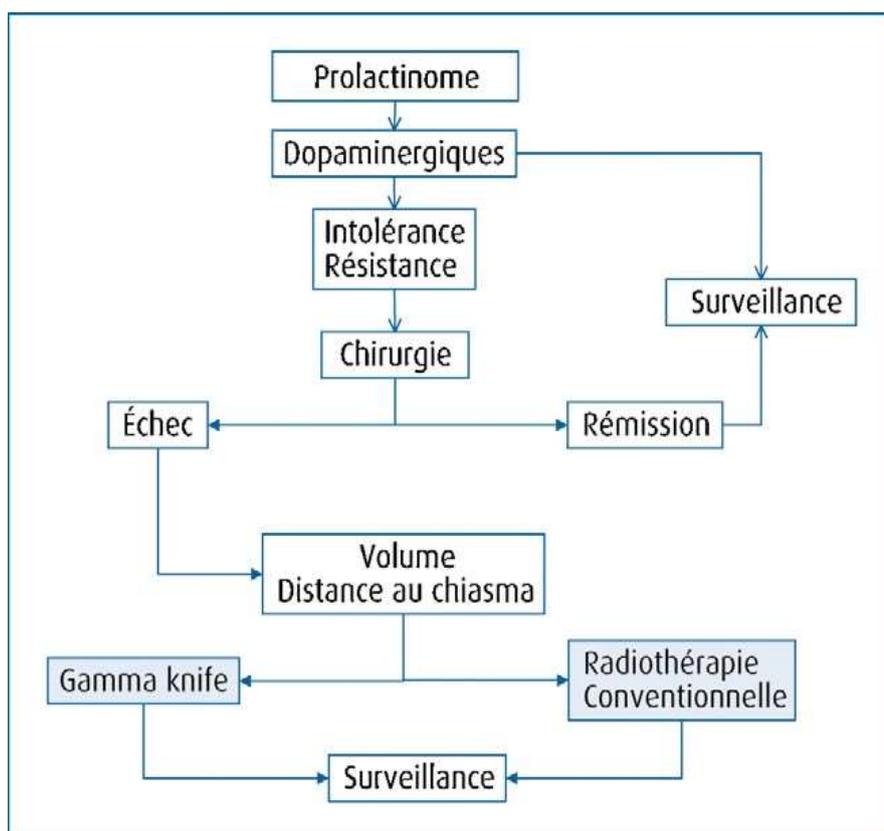


Figure 28:Algorithme thérapeutique devant un prolactinome. [1]

VI. Evolution sous traitement médical

1. Evolution clinique

Dans notre série, la reprise des cycles menstruels réguliers concerne 44,2 % des patientes (14,7 % des microadénomes et 29,5 % des macroadénomes) par rapport à 50,5 % qui présentaient initialement des troubles du cycle menstruels, avec disparition de la galactorrhée chez 57,8 % (21 % des microadénomes et 36,8 % des macroadénomes) par rapport à 68,4 %, et ce dans un délai moyen de 33 mois . Nos résultats sont assez proches de la série de Touraine P et al.[25] dans laquelle la disparition des troubles du cycle menstruel et de la galactorrhée concerne respectivement 49 % et 62 % dans un délai moyen de 99 mois.

Tableau 53: L'évolution clinique des prolactinomes en fonction des séries.

Séries	Webster et al. Argentine N=459	Berinder et al. Stockholm N=271	Touraine P et al. Paris, France N=246	Notre série N=95
Reprise des cycles menstruels	73,6%	94%	49%	44,2%
Disparition de la galactorrhée	–	94%	62%	57,8%
Délai moyen de suivi (mois)	6 mois	111mois	99 mois	33 mois

2. Evolution biologique

Dans la série de Verhelst et al. [67] la normalisation de la PRL a concerné 84 % des patients, 92 % des microprolactinomes et 77 % des macroprolactinomes [72]. Tandis que dans la série de Colao et al.[73] la normalisation de la prolactinémie concerne 61% des microprolactinomes et 47% des macroprolactinomes. Dans notre série, l'évolution biologique est favorable dans 81% des microprolactinomes et 74,1% des macroprolactinomes.

En ne tenant pas compte de la taille des adénomes, la normalisation de la PRL a concerné 73 patients soit 76,8% de la population.

Tableau 54: Normalisation de la prolactinémie en fonction de la taille tumorale selon les séries.

Séries		Normalisation de la prolactine	Délai de normalisation (mois)
Colao et al. N=200	Microprolactinome	61%	43 mois
	Macroprolactinome	47%	42 mois
Verlhest et al. Belgique N=455	Microprolactinome	92%	49 mois
	Macroprolactinome	77%	90 mois
Notre série N=95	Microprolactinome	81%	5 mois
	Macroprolactinome	74,1%	13,3 mois

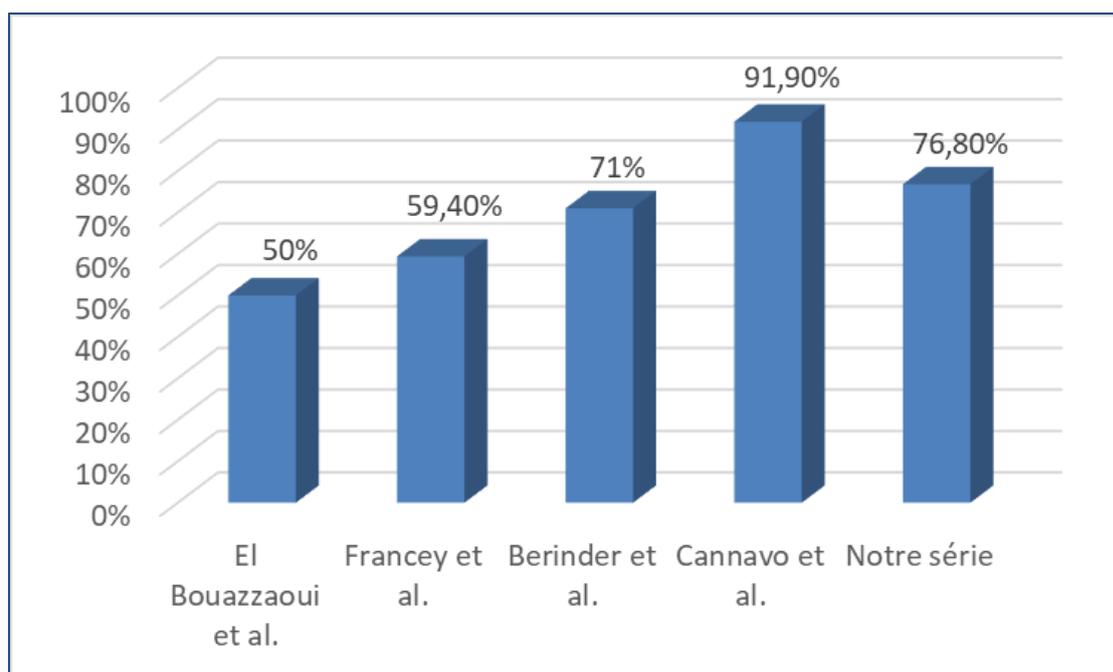


Figure 29: Normalisation de la prolactinémie en fonction des séries.

3. Evolution à l'imagerie

Selon Verhelst et al. [67], une évolution tumorale favorable est notée chez 67% des patients comparé à 80% (76 patients répartis en : 28 microadénomes et 48 macroadénomes) dans notre série ainsi que la série de Berinder et al. [24] .

Tableau 55: Evolution du processus tumoral selon les séries.

Evolution du processus tumoral	Cannavo et al. 2014 N=37	Berinder et al. Stockholm, 2002 N=271	Notre étude N=95
Disparition	40,5%	29%	3,1%
Réduction	43,2%	51%	54,7%
Stabilisation	–	17%	22,1%
Aggravation	2,7%	3,6%	4,2%

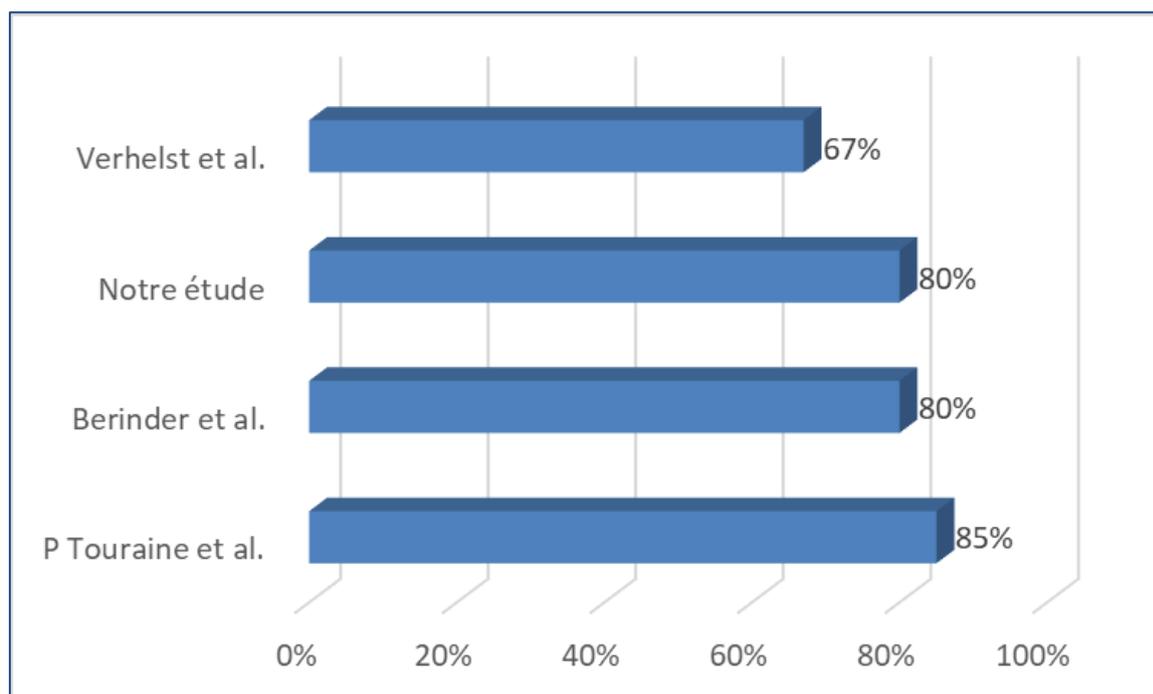


Figure 30: L'évolution tumorale favorable selon les séries.

VII. Cas particuliers

1. Agonistes dopaminergiques et valvulopathie cardiaque

Un risque augmenté d'insuffisance valvulaire cardiaque a été rapporté chez les patients traités par certains agonistes dopaminergiques pour une maladie de Parkinson.[85] Le mécanisme physiopathologique évoqué implique un sous-type de récepteur de la sérotonine, le 5HT2B dont la stimulation entraînerait une prolifération des fibroblastes qui pourrait conduire à une sclérose valvulaire. Les agonistes dopaminergiques ont une affinité pour ce récepteur, en particulier la cabergoline, ce qui pourrait expliquer un potentiel sclérosant supérieur à celui de la bromocriptine qui ne semble pas être associée à un risque de valvulopathie augmenté.[72]

Plusieurs études récentes se sont intéressées à la prévalence des valvulopathies cardiaques chez des patients traités par agonistes dopaminergiques (cabergoline essentiellement) pour une hyperprolactinémie. Pour la plupart, il n'y a pas de risque augmenté de valvulopathie sous cabergoline par rapport aux contrôles [72] [86]. Toutefois, l'étude de Kars et coll. met en lumière une augmentation statistiquement significative de la prévalence d'insuffisance tricuspидienne discrète (asymptomatique) chez les patients sous cabergoline par rapport au groupe contrôle, sans différence significative dans la prévalence de l'insuffisance tricuspидienne modérée ou sévère.[87]

Concernant le traitement des prolactinomes, les données sur le risque de valvulopathie sont actuellement insuffisantes pour ne plus recommander l'usage de la cabergoline. Celle-ci reste le traitement de choix compte tenu de son efficacité et de sa tolérance.[88]

Avant l'instauration de la cabergoline, il est nécessaire de réaliser une échographie transthoracique du cœur puis régulièrement tout au long du traitement

surtout pour des doses supérieures à 3 mg par semaine et/ou au long terme.[72]

Dans notre série, l'ETT a révélé une valvulopathie minime chez 7 patients qui ont été adressés au service de cardiologie pour un suivi régulier après avoir initié un traitement par la cabergoline.

2. Prolactinome et grossesse

La grossesse est une situation physiologique d'hyperoestrogénie, et donc une situation de risque pour la croissance des prolactinomes par le biais de l'effet mitogène des œstrogènes sur les cellules lactotropes. [89]

➤ **En cas de microprolactinome :**

Une étude récente de Molitch [90] à propos de 363 grossesses a conclu à des résultats très rassurants puisque seulement 1,4 % des femmes vont connaître une augmentation significative de la taille de leur prolactinome au cours de la grossesse sans qu'aucune d'entre elles n'ait recours à la chirurgie.

Il est donc proposé actuellement d'arrêter le traitement dopaminergique dès le diagnostic de grossesse. Il est important d'informer la patiente et son médecin traitant des signes d'appel d'un éventuel développement du prolactinome (céphalées, troubles visuels).

Par ailleurs, il est inutile de faire des dosages de prolactine pendant la grossesse, car l'augmentation physiologique rend l'interprétation des taux particulièrement difficile.

Après l'accouchement, on peut assister à un retour de couches spontané ainsi que le retour des cycles normaux. Une baisse de 50 % du taux de prolactine a pu être observée dans 50 % des cas d'hyperprolactinémie dans une petite série de 58 patientes [91]. Dans les autres cas, le traitement dopaminergique sera reconduit pour rétablir les cycles. Après l'arrêt de l'allaitement, une IRM de contrôle sera envisagée afin d'étudier l'évolution tumorale.

Dans notre série 2 patientes suivies pour microadénome de 4 et 6 mm sont tombées enceintes. Notre conduite à tenir était d'arrêter la cabergoline et de les adresser au service de gynécologie pour un suivi spécialisé tout en maintenant un suivi clinique trimestrielle dans notre service. Après l'accouchement, l'allaitement a été autorisé et la reprise de la cabergoline a été faite après l'arrêt de l'allaitement.

➤ **En cas de macroprolactinome :**

En ce qui concerne les macroprolactinomes, la situation est tout à fait différente. En effet toutes les études menées chez des patientes enceintes souffrant de cette pathologie ont retrouvé un risque évolutif clinique et radiologique plus important en fonction du statut thérapeutique préexistant à la grossesse.

L'évolution tumorale serait conditionnée par le traitement en préconceptionnel (chirurgie, radiothérapie, traitement médical). En effet, plusieurs études ont été menées dans ce sens, dont l'étude de MOLITCH [90] qui a conclu que le risque évolutif du macroadénome à prolactine au cours de la grossesse est estimé à 5 % si un traitement préalable a été instauré et de 30 % dans le cas échéant.

Dans les cas de macroadénome non menaçant pour les voies optiques, un arrêt de traitement dopaminergique est préconisé dès le diagnostic de grossesse. Le suivi clinique sera plus strict avec un champ visuel systématique tous les 2 à 3 mois, ainsi qu'une IRM sans injection après le premier trimestre de grossesse.

C'est le cas d'une patiente de notre série suivie pour un macroadénome enclos de 11 mm situé à distance des voies optiques. La conduite à tenir pour elle a été de réaliser un suivi clinique mensuel associé à un champ visuel trimestrielle. La grossesse a été menée à terme et l'accouchement a été réalisé par voie basse sans notion de complications obstétricales. La reprise de la cabergoline a été indiquée dès l'arrêt de l'allaitement.

Concernant les macroadénomes menaçant les voies optiques, une chirurgie pour réduction tumorale pourrait être proposée suivie d'un traitement par agoniste dopaminergique [90]. Le risque évolutif important justifie la poursuite du traitement médicamenteux par la bromocriptine tout au long de la grossesse. Le suivi clinique, biologique et radiologique est le même que les macroadénomes ne menaçant pas les voies optiques.

Dans notre série, 3 patientes suivies pour macroadénome de 12, 15 et 20mm (avec signes compressifs à l'IRM) sont tombées enceintes. Selon les recommandations de Molitch concernant la prise en charge des macroadénomes pendant la grossesse, la décision pour nos patientes a été d'arrêter la cabergoline et la remplacer par la bromocriptine, de réaliser une IRM hypothalamo-hypophysaire non injectée pendant et après la grossesse, de les éduquer à propos des signes d'apoplexie imposant une consultation urgente, et finalement les adresser pour un suivi régulier et rapproché au service de gynécologie. L'allaitement n'a pas été autorisé pour ces patientes la décision pour elles a été de continuer le traitement après l'accouchement.

3. Prolactinome et contraception

La mise en place d'un traitement par les agonistes dopaminergiques permet rapidement la reprise de cycles ovulatoires réguliers et normaux et le retour de la fertilité. Il est alors impératif de prescrire une contraception chez les femmes qui ne désirent pas tomber enceintes.[92]

➤ **Contraceptifs oestrogéniques :**

L'effet mitogène prouvé de l'œstrogène sur les cellules lactotropes remet en question l'utilisation de ces derniers chez les femmes suivies pour prolactinome. Une étude rétrospective sur une petite cohorte de femmes hyperprolactinémiques a montré que l'emploi d'une contraception oestroprogestative était fréquent chez ces dernières et a permis donc d'établir un lien entre l'utilisation d'une contraception

oestroprogestative et la survenue d'un adénome hypophysaire à prolactine. Cependant, l'indication de la mise en place de la contraception était la même dans les deux populations. L'indication retenue était la présence de troubles des règles qui sont quasi constants dans les HPRL. Il s'agit donc d'hyperprolactinémie préalable non diagnostiquée. [93]

Il n'y a donc pas d'arguments formels dans la littérature pour contre-indiquer la contraception oestrogénique, mais des précautions sont nécessaires. Sachant que les grossesses, qui induisent des taux plasmatiques d'estradiol très élevés sont autorisées chez ces patientes, la prescription de pilule oestroprogestative semble peu risquée. Leur emploi semble nécessiter la poursuite d'un agoniste dopaminergique du moins pendant quelques années. [89]

➤ **Contraception progestative :**

Les micro et macroprogestatifs sont bien tolérés sur le plan métabolique et vasculaire et présentent une alternative aux pilules avec œstrogènes. Cependant elles présentent elles-mêmes des inconvénients : échecs de contraception car une parfaite compliance est requise, risque de grossesse extra-utérine, de troubles des règles et de mauvaise tolérance. Cette contraception peut être proposée mais l'existence d'un prolactinome n'est pas une indication en soi.

Les macroprogestatifs offrent une plus grande sécurité contraceptive que les microprogestatifs, en plus d'un effet antitumoral pour les norstéroïdes. Leurs inconvénients sont l'absence d'AMM dans cette indication, l'induction de troubles des règles assez générale et d'un état d'hypoestrogénie à long terme.[89]

Dans notre série, au cours du suivi 2 femmes ont été mises sous contraception oestroprogestative , tandis que 5 autres ont été mises sous progestatifs microdosés et deux patientes a opté pour la mise en place d'un dispositif intra-utérin. Une seule grossesse est survenue sous contraception.

4. Prolactinome et ménopause

La ménopause est une condition physiologique d'hypoestrogénie dans laquelle les niveaux de PRL sont contradictoires [94]. La plupart des études [95] ont montré une diminution significative des niveaux de PRL.

Les niveaux de PRL chez les femmes en âge de procréer sont plus élevés que chez les femmes ménopausées en raison d'un taux d'oestrogène plus élevé. La ménopause semble avoir un effet bénéfique sur l'histoire naturelle de l'hyperprolactinémie en raison de la baisse des niveaux d'oestrogènes qui accompagne l'arrêt des règles.[96]

Une étude rétrospective de Mallea Gill et al. [94] a été menée sur 29 patientes atteintes de prolactinomes, 22 microadénomes et 7 macroadénomes, diagnostiquées pendant leur âge fertile et étudiées à la ménopause après arrêt du traitement. Cette étude a conclu que les agonistes dopaminergiques pourraient être arrêtés après la ménopause chez les patientes souffrant de prolactinomes vu les résultats rassurants concernant les niveaux de PRL et la taille tumorale.

5. Prolactinome agressif

Les prolactinomes agressifs représentent un groupe de tumeurs hypophysaires associées à une invasion des structures voisines et à distance et causant des difficultés thérapeutiques majeurs. Les tumeurs invasives sont généralement associées à une guérison plus faible et à une récurrence plus élevée par rapport aux adénomes non invasifs.

Les taux de prolactine au moment du diagnostic sont plus élevés dans ces tumeurs et sont en corrélation avec leur taille, et on rencontre souvent une résistance primaire ou secondaire aux agonistes dopaminergiques. Les prolactinomes invasifs peuvent être associés à une augmentation de l'indice Ki-67/MIB-1 indiquant l'augmentation de la prolifération cellulaire, bien qu'il ne s'agisse pas d'une constatation universelle. L'expression accrue des protéines d'adhésion des cellules neuronales et l'expression réduite des complexes E-cadhérine/caténine peuvent contribuer à des changements dans l'adhésion intercellulaire et dans la migration cellulaire. L'expression réduite de l'E-cadhérine / caténine semble être relativement spécifique des prolactinomes invasifs. L'expression des ECM et MMPs avec leurs inhibiteurs joue un rôle important dans l'angiogenèse qui est un facteur clé dans la transformation invasive. L'induction de l'activité locale du FGF et du VEGF par l'intermédiaire de l'œstrogène induit la surexpression de nouveaux gènes (PTTG, hst et Edpm5) et favorise la croissance et la prolifération des cellules lactotropes ainsi que l'angiogenèse tumorale.

La surexpression du gène hst est relativement spécifique aux prolactinomes invasifs. La perte des gènes suppresseurs de tumeurs à divers loci, dont 11q13 a été également retrouvée dans les prolactinomes invasifs. Étant donné que seuls quelques marqueurs spécifiques ont été identifiés jusqu'à présent, d'autres études sur les mécanismes du comportement invasif dans les prolactinomes sont nécessaires pour prédire les cas de mauvaise réponse clinique. De nouvelles modalités thérapeutiques visant spécifiquement ces mécanismes peuvent promettre un remède à ces tumeurs difficiles.[97]

6. Carcinome à prolactine

La prévalence des carcinomes hypophysaires est de l'ordre de 0,2% des adénomes hypophysaires symptomatiques. Ils sont fonctionnels dans 80% des cas et produisent principalement de la corticotrophine (ACTH) (42% des cas) ou de la PRL (33% des cas). En l'absence de critère histologique fiable, il est difficile de distinguer un adénome d'un carcinome. Le diagnostic de carcinome est suspecté devant des récurrences multiples ou une résistance progressive au traitement. Le diagnostic devient certain en présence de métastases dont l'origine hypophysaire devrait être confirmée par histologie ou par imagerie ciblée.[98]

Ce type de tumeur nécessite donc une prise en charge longue, souvent grevée d'échecs malgré une approche thérapeutique variée, combinant chirurgie, agonistes dopaminergiques, chimiothérapie et radiothérapie.[99]

Actuellement, la chimiothérapie repose sur le témozolomide, un agent alkylant, classiquement utilisé pour les glioblastomes, qui permet une réponse hormonale et biologique dans 60% des cas.[23]

7. Prolactinome résistant

La définition la plus communément acceptée pour la résistance aux agonistes dopaminergiques est l'incapacité de contrôler les taux de PRL et de réduire la masse tumorale d'au moins 50 %, à la dose maximale tolérée. [100] [101]

L'étude de Vroonen et al. sur un groupe de 92 prolactinomes considérés comme résistants [102] a permis de retenir comme définition à la résistance une incapacité de contrôler les taux de PRL à une dose maximale de 2 mg par semaine pendant une durée minimale de six mois [72]. La résistance semble intéresser principalement les macroadénomes (> 80 % des cas) invasifs. Le sexe masculin est plus atteint et les taux de PRL sont plus élevés au diagnostic.

Dans notre série, on a noté trois cas de résistance à la cabergoline. Il s'agit dans les trois cas de macroprolactinome envahissant dépassant 4 cm. Devant la non-amélioration de la prolactinémie et l'augmentation de la taille tumorale sous la dose maximale de cabergoline, il a été décidé de la substituer par la bromocriptine et les adresser au service de neurochirurgie pour complément de prise en charge.

CONCLUSION

L'adénome hypophysaire à prolactine est la tumeur hypophysaire la plus fréquente, elle représente environ 60% des adénomes hypophysaires. Le prolactinome est suspecté cliniquement devant trois grands types de signes : les signes d'hyperprolactinémie (galactorrhée, troubles menstruels ou infertilité), le syndrome tumoral hypophysaire (céphalées, troubles visuels) et le syndrome d'insuffisance antéhypophysaire.

Leur diagnostic est bien codifié et repose sur le dosage de la prolactinémie et la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique de la région hypothalamo-hypophysaire. L'hyperprolactinémie d'origine tumorale devrait être différenciée des autres causes diverses entraînant ce désordre (physiologiques, médicamenteuses, ou pathologiques) et un bilan de confirmation est nécessaire pour vérifier la réalité de cette hyperprolactinémie.

L'imagerie par résonance magnétique pose le diagnostic des adénomes hypophysaires et permet de distinguer les microadénomes des macroadénomes ainsi que de rechercher les signes d'envahissement des structures adjacentes très importants pour la prise en charge ultérieure.

Le traitement des prolactinomes est essentiellement médical et repose sur la prescription des agonistes dopaminergiques. La bromocriptine, la cabergoline, et la quinagolide sont les trois molécules les plus utilisées avec une préférence pour la cabergoline qui semble plus efficace, mieux tolérée avec une meilleure observance grâce à sa demi-vie longue.

La résection chirurgicale des prolactinomes est réservée à certains cas de résistance aux agonistes dopaminergiques ou à la survenue de complications liées au volume tumoral ou à l'apoplexie hypophysaire. Devant son efficacité faible et ses effets secondaires graves, le recours à la radiothérapie demeure très rare devant quelques cas sélectionnés de tumeurs localement agressives, récidivantes ou carcinomateuses.

Une surveillance à long terme doit être prévue afin d'ajuster les doses thérapeutiques en fonction de la prolactinémie de contrôle, dépister les complications liées à l'augmentation de la taille tumorale ou à l'apoplexie hypophysaire, et enfin pour mieux cerner les problèmes induits par les œstrogènes en cas d'adénome à prolactine tels que la grossesse et la contraception.

Cependant, plusieurs controverses subsistent, intéressant principalement les rares cas de résistance aux agonistes dopaminergiques ou de carcinome. De même, la décision d'interruption thérapeutique en cas de contrôle de la maladie ne fait l'objet d'aucun consensus précis.[72]

RÉSUMÉ

RÉSUMÉ

Les adénomes hypophysaires à prolactine sont généralement des tumeurs bénignes. C'est l'adénome hypophysaire le plus souvent retrouvé. Il représente le type le plus fréquent d'adénome hypophysaire sécrétant. Leur diagnostic est bien codifié et leur gravité dépend de la taille tumorale à l'imagerie par résonance magnétique.

Ce travail de thèse se propose afin d'étudier le profil épidémiologique, clinique paraclinique et thérapeutique des prolactinomes. Ceci grâce à une étude rétrospective et descriptive de 95 cas de prolactinomes colligés au service d'Endocrinologie Diabétologie et Nutrition du CHU Hassan II de Fès entre Janvier 2015 et Novembre 2020.

L'âge moyen des patients de notre série est de 34 ans [14–63] avec une nette prédominance féminine de 88,4% et un sexe ratio H/F de 0,13. Selon la taille de l'adénome, nous avons 37 cas de microprolactinome et 58 cas de macroprolactinome, soit 38,9% et 61,1% respectivement.

Le mode de révélation est la galactorrhée et les troubles du cycle menstruel chez les femmes avec des pourcentages respectifs de 68,4% et 50,5%, et un syndrome tumoral chez 44,2% des patients fait essentiellement de céphalées.

La taille moyenne de l'adénome est de 15,7 mm (4–70 mm). Le taux moyen de la prolactinémie à la découverte de l'adénome est de 423,2 ng/ml (103–7663 ng/ml).

Dans 97,9 % des cas, le traitement est uniquement médical et 6,3 % des patients ont eu recours à la chirurgie. La cabergoline est la molécule la plus utilisée (85,3%).

L'évolution hormonale est favorable dans 76,8% des cas. Tandis que la régression de la masse tumorale intéresse 54,7% des cas dont 69,2% sont des macroprolactinomes et la stabilisation de la taille tumorale concerne 22,1% des patients. Trois adénomes ont disparu au cours du suivi.

Nous avons procédé à la comparaison de nos résultats à ceux de la littérature. Cette étude a permis de tirer une conclusion qui étaye celle des séries de la littérature et qui confirme la nécessité d'adopter une stratégie diagnostique adaptée afin de déterminer les caractéristiques des prolactinomes pour en optimiser la prise en charge.

ABSTRACT

Prolactinomas are usually benign tumors. It is the most common pituitary adenoma. Prolactinomas are the most common type of secretory adenomas. Their diagnosis is well coded, and their severity depends on the tumor size on magnetic resonance imaging.

This thesis work aims to study the epidemiological, clinical paraclinical and therapeutic profile of prolactinomas. This will be achieved through a retrospective and descriptive study of 95 cases of prolactinomas collected at the Endocrinology, Diabetology and Nutrition Department of the Hassan II University Hospital of Fez between January 2015 and November 2020.

The mean age of patients in our series is 34 years [14–63] with a clear female predominance of 88.4% and a sex ratio of 0.13. Based on adenoma size, we have 37 cases of microprolactinoma and 58 cases of macroprolactinoma, 38.9% and 61.1% respectively.

Menstrual disturbances were present in 50,5% of the women and 68,4% had galactorrhea, while 44,2% of patients complained about local mass effects specially headaches.

The average size of adenomas is 15.7 mm (4–70 mm). The mean initial plasma PRL level is 423.2 ng/ml (103–7663 ng/ml).

97.9% of our patients received medical therapy with dopamine agonists, particularly with cabergoline that represents the mainstay of therapy (85.3%), while 6.3% of patients underwent surgery.

Normalization of PRL level was achieved in 76.8% of cases and 54,7% showed a total or partial degree of tumor shrinkage, 69.2% of which are macroprolactinomas, while 22.1% showed stabilization of tumor size. Three adenomas disappeared during follow-up.

We compared our results with those of the literature. This study led to a conclusion that supports those of literature series and confirms the need for an adapted diagnostic strategy to determine the characteristics of prolactinomas in order to optimize their management.

ملخص

تعتبر أورام الغدة النخامية البرولاكتينية أوراما حميدة بشكل عام. و يعتبر الورم البرولاكتيني في أغلب الأحيان، الأكثر تشخيصا من بين أورام الغدة النخامية المتنوعة ، إضافة إلى كونه الأكثر تشخيصا من بين أورام الغدة النخامية المفردة. يعتبر تشخيص أورام الغدة النخامية جد مقنن و تعتمد خطورته على حجم الورم خلال التصوير بالرنين المغناطيسي.

تم اقتراح عمل هذه الأطروحة لدراسة النمط الإحصائي ، العرضي، الفحوصي ،العلاجي للورم البرولاكتيني.

يندرج عملنا ضمن مجال دراسة رجعية و وصفية ل 95 حالة مصابة بالورم تم جمعهم بقسم الغدد الصماء و السكري و التغذية بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بمدينة فاس و ذلك من شهر يناير 2015 إلى غاية شهر نونبر 2020 .

متوسط عمر اكتشاف هذا الورم هو 34 سنة مع وجود بعض الحالات التي لا يقل سنها عن 14 و لا يتجاوز 63 مع العلم أن أغلبية المصابين بهذا الورم من الإناث بنسبة 88.4%.

بالإعتماد على حجم الورم، حصلنا على 37 حالة من الورم الميكرولاكتيني أي بنسبة 38.9% و 58 من الماكروبرولاكتيني أي بنسبة 61.1% .

يتم اكتشاف الورم البرولاكتيني عن طريق بعض الأعراض كإفراز الحليب من الثدي بنسبة 68.4% و اضطرابات الدورة الشهرية عند النساء بنسبة 50.5% و المتلازمة السرطاوية بحيث أن أهم أعراضه الإحساس بآلام الرأس بنسبة 44.2% عند المرضى.

متوسط حجم الورم البرولاكتيني هو 15.7 ميليمتر (4-70 مم). متوسط معدل هرمون البرولاكتين بالدم عند اكتشاف الورم البرولاكتيني هو 423.2 نانوغرام/ملييلتر (103 - 7663 نغ/مل).

في 97.9% من الحالات ، يركز العلاج على الأدوية و فقط 6.3% من المرضى يخضعون للعمليات الجراحية.

تعتبر الكابركولين الجزيئة الأكثر استعمالا 85.3%.

بعد التطور الهرموني للورم ملائما في 76.8% من الحالات ، في حين تراجع حجم الورم في 54.7% من الحالات بحيث أن 69.2% منها تنتمي إلى الأورام الماكروبرولاكتينية، و نلاحظ استقرار الورم في حجمه الأولي في 22.1% من الحالات، غير ذلك أختفى ثلاثة أورام برولاكتينية حميدة أثناء المتابعة.

لقد قمنا بمقارنة نتائجنا مع النتائج التي تم نشرها فيما يتعلق هذا النوع من الأورام .مكنتنا هذه الدراسة من الخروج بخلاصة تدعم الخلاصات للمنشورات المتحدث عنها مسبقا، و التي تؤكد ضرورة تبني و صياغة استراتيجية لتشخيص هذه الأورام و ذلك لتحديد خصائص الأورام البرولاكتينية لغاية التحسين من كيفية العلاج.

ANNEXE

ADENOME HYPOPHYSAIRE A PROLACTINE :**A PROPOS DE 95 CAS.**

Nom/ prénom :

1. Données épidémiologiques

1.1	Age (en années)	/__/__/			
1.2	Age (en tranches)	· (10-20ans)	· (21-30ans)	· (31-40ans)	· (41-50 ans)
		<input type="checkbox"/> >60 ans			
1.3	Sexe	· Femme		· Homme	
1.4	Origine géographique	· Fès	· <100 km des Fès	· >100km des Fès	

2. Données cliniques**2.1 Antécédents pathologiques personnels et familiaux****2.1.1 Personnels**

✚ Médicaux

HTA

 Oui

· Non

Diabète

 Oui

· Non

✚ Chirurgicaux

 Oui

· Non

Si oui, préciser

.....

✚ Iatrogènes

Radiothérapie
crânienne Oui

· Non

	Prise médicamenteuse	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Si oui, préciser	
	 Gynécologiques		
	Troubles du cycle menstruel	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Infertilité	<input type="checkbox"/> Oui	· Non

2.1.2	Familiaux		
	Cas similaire dans la famille	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
2.2	Signes fonctionnels		
2.2.1	Chez la femme		
	Galactorrhée	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Troubles du cycle	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Si oui, préciser	<input type="checkbox"/> Aménorrhée	· Spanioménorrhée
	Infertilité	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Sécheresse vaginale	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Dyspareunie	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
2.2.2	Chez l'homme		
	Galactorrhée	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Dysfonction érectile	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
2.2.3	Chez l'enfant		
	Puberté précoce	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Retard pubertaire	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Aménorrhée primaire chez la fille	<input type="checkbox"/> Oui	· Non

2.2.4	Chez les deux sexes	
	Baisse de la libido	<input type="checkbox"/> Oui · Non
	Syndrome tumoral hypophysaire	<input type="checkbox"/> Oui · Non
	Signes d'hypogonadisme	<input type="checkbox"/> Oui · Non
2.3	Examen clinique	
2.3.1	Index de masse corporelle	<input type="checkbox"/> Maigre · Normal · Surpoids <input type="checkbox"/> Obésité
2.3.2	Classification de TANNER	· Grade II · Grade III · Grade IV · Grade V
2.3.3	Signes physiques	
	 Chez l'homme	
	Gynécomastie	<input type="checkbox"/> Oui · Non
	Atrophie testiculaire	<input type="checkbox"/> Oui · Non
	 Chez l'enfant	
	Retard staturopondéral	<input type="checkbox"/> Oui · Non
	Gynécomastie chez le garçon	<input type="checkbox"/> Oui · Non
	Obésité	<input type="checkbox"/> Oui · Non
	 Chez les deux sexes	
	Signes d'hypothyroïdie	<input type="checkbox"/> Oui · Non
	Signes d'hyperthyroïdie	<input type="checkbox"/> Oui · Non
	Signes d'insuffisance corticotrope	<input type="checkbox"/> Oui · Non
	Signes d'hypercorticisme	<input type="checkbox"/> Oui · Non
	Syndrome acrofacial	<input type="checkbox"/> Oui · Non

3. Explorations biologiques

3.1 Dosage de base de la PRL

Bilan de base : PRL	<input type="checkbox"/> Normal · méconnu <input type="checkbox"/> Augmenté
Si PRL augmentée, préciser le taux	<input type="checkbox"/> 25-100 ng/ml · 100-200ng/ml <input type="checkbox"/> >200ng/ml
Bilan de confirmation	<input type="checkbox"/> 25-100 ng/ml · 100-200ng/ml <input type="checkbox"/> >250ng/ml

3.2 Bilan des autres axes hypophysaires

3.2.1 Axe gonadotrope

 Chez la femme

FSH	<input type="checkbox"/> Normale · Basse · Elevée
LH	<input type="checkbox"/> Normale · Basse · Elevée
Œstradiol	<input type="checkbox"/> Normal · Bas · Elevé

 Chez l'homme

Testostérone	<input type="checkbox"/> Normale · Basse · Elevée
--------------	---------------------------------------------------------------------------------------------

3.2.2 Axe thyroïdienne

T4	<input type="checkbox"/> Normal · Bas · Elevé
----	-----------------------------------------------------------------------------------------

3.2.3 Axe corticotrope

ACTH	<input type="checkbox"/> Normale · Basse · Elevée
Cortisol de 8H	<input type="checkbox"/> Normal · Bas · Elevé

Exploration de l'axe corticotrope après stimulation	<input type="checkbox"/> Confortable · Non confortable
-----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------

3.2.4 Axe somatotrope

<input type="checkbox"/> Normal · Bas · Elevé

4. Explorations radiologiques		
4.1	Bilan à visée diagnostique	
	 IRM cérébrale	
	Résultats	<input type="checkbox"/> Normale · Cause tumorale <input type="checkbox"/> Cause infectieuse · Cause infiltrative
	Si cause tumorale, préciser	<input type="checkbox"/> Prolactinome <input type="checkbox"/> Craniopharyngiome <input type="checkbox"/> Germinome <input type="checkbox"/> Méningiome <input type="checkbox"/> Métastase
	Si prolactinome, préciser	<input type="checkbox"/> Microprolactinome · Macroprolactinome
	Présence de signes d'envahissement	<input type="checkbox"/> Oui · Non
4.2	Bilan de retentissement	
	 Fond d'œil	<input type="checkbox"/> Normal · Anormal
	 Champs visuel	<input type="checkbox"/> Normal · Anormal
	 Ostéodensitométrie	<input type="checkbox"/> Normale · Anormale
4.3	Bilan pré-thérapeutique	
	 Echographie transthoracique	<input type="checkbox"/> Normale · Anormale
5. Prise en charge thérapeutique		
5.1	Abstention thérapeutique	<input type="checkbox"/> Oui · Non
5.2	Traitement médical	<input type="checkbox"/> Oui · Non
	Choix de la molécule	<input type="checkbox"/> Cabergoline · Bromocriptine <input type="checkbox"/> Quinagolide
	Effets secondaires	<input type="checkbox"/> Oui · Non

	Résistance au traitement	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
5.3	Traitement chirurgical	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Si oui, préciser l'indication	
5.4	Radiothérapie	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
6. Données évolutives			
6.1	Evolution sous traitement médical		
	 Microprolactinome		
	Amélioration clinique	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Normalisation de la PRL	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Si oui, préciser le délaimois	
	 Macroprolactinome		
	Normalisation de la PRL	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Si oui, préciser le délaimois	
	Evolution de la taille de l'adénome à l'IRM de contrôle	<input type="checkbox"/> Stabilisation	· Aggravation · Régression
6.2	Complications		
	Apoplexie	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
6.3	Contraception au cours du suivi	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Si oui, préciser le moyen contraceptif	<input type="checkbox"/> DIU	· Progestatifs
		<input type="checkbox"/> Oestroprogestatifs	
6.4	Désir de grossesse	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
6.5	Normalisation des autres axes après normalisation de la PRL		
	Axe thyroïdienne	<input type="checkbox"/> Oui	· Non

	Axe somatotrope	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Axe gonadotrope	<input type="checkbox"/> Oui	· Non
	Axe corticotrope	<input type="checkbox"/> Oui	· Non

BIBLIOGRAPHIE

- [1] B. Delemer, « Adénomes à prolactine : diagnostic et prise en charge », *Presse Médicale*, vol. 38, n° 1, p. 117-124, janv. 2009, doi: 10.1016/j.lpm.2008.10.009.
- [2] Emmanuel Jouanneau et al. L'encyclopédie neurochirurgicale, « Adénomes hypophysaires », p. 32., 19 février 2015. Epidémiologie et classification des adénomes hypophysaires.
- [3] S. Gaillard et K. Aniba, « Aspects neurochirurgicaux des adénomes hypophysaires », *EMC – Endocrinol. – Nutr.*, vol. 7, n° 3, p. 1-19, janv. 2010, doi: 10.1016/S1155-1941(10)51188-0.
- [4] A. F. Daly, M. Rixhon, C. Adam, A. Dempegioti, M. A. Tichomirowa, et A. Beckers, « High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, n° 12, p. 4769-4775, déc. 2006, doi: 10.1210/jc.2006-1668.
- [5] R. E. Bancalari, L. C. Gregory, M. J. McCabe, et M. T. Dattani, « Pituitary gland development: an update », *Endocr. Dev.*, vol. 23, p. 1-15, 2012, doi: 10.1159/000341733.
- [6] E. Masson, « Embryologie de l'hypophyse humaine », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/39819/embryologie-de-l-hypophyse-humaine> (consulté le févr. 09, 2021).
- [7] D. Kelberman, K. Rizzoti, R. Lovell-Badge, I. C. A. F. Robinson, et M. T. Dattani, « Genetic Regulation of Pituitary Gland Development in Human and Mouse », *Endocr. Rev.*, vol. 30, n° 7, p. 790-829, déc. 2009, doi: 10.1210/er.2009-0008.
- [8] J. Flament-Durand, « The hypothalamus: anatomy and functions », *Acta Psychiatr. Belg.*, vol. 80, n° 4, p. 364-375, août 1980.
- [9] H. V. Carter, H. Gray, et S. this Book, *Median sagittal section of brain of human embryo of three months*. 1858.

- [10] J. Léger et P. Czernichow, « Hypophyse », *EMC – Pédiatrie*, vol. 1, n° 2, p. 232-257, mai 2004, doi: 10.1016/j.emcped.2004.02.007.
- [11] « Atlas d'anatomie humaine – Présentation – EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/livre/471297/presentation/atlas-d-anatomie-humaine> (consulté le mars 18, 2021).
- [12] J. Trouillas, M. Catala, et C. Girod, « Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine », *EMC – Endocrinol. – Nutr.*, vol. 4, n° 2, p. 1-16, janv. 2007, doi: 10.1016/S1155-1941(07)39075-6.
- [13] A. P. Amar et M. H. Weiss, « Pituitary anatomy and physiology », *Neurosurg. Clin. N. Am.*, vol. 14, n° 1, p. 11-23, v, janv. 2003, doi: 10.1016/s1042-3680(02)00017-7.
- [14] Suzan A et al. « Overview of the Pituitary Gland – Hormonal and Metabolic Disorders », June 1, 2020.
- [15] P. Touraine et V. Goffin, « Physiologie de la prolactine », *EMC – Gynécologie*, vol. 3, n° 3, p. 1-15, janv. 2008, doi: 10.1016/S0246-1064(08)44359-1.
- [16] M. P. Gillam et M. E. Molitch, « Prolactin », *The Pituitary*, p. 119-166, déc. 2011, doi: 10.1016/B978-0-12-380926-1.10005-7.
- [17] R. Sitruk-Ware, C. Varin, F. Clair, E. Maugis, J. Fermanian, et P. Mauvais-Jarvis, « In vivo effects of progestins on prolactin secretion », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 60, n° 3, p. 575-578, mars 1985, doi: 10.1210/jcem-60-3-575.
- [18] C. Clapp *et al.*, « Vasoinhibins: A Family of N-Terminal Prolactin Fragments that Inhibit Angiogenesis and Vascular Function », *Pituit. Today Mol. Physiol. Clin. Asp.*, vol. 35, p. 64-73, 2006, doi: 10.1159/000094309.
- [19] A. Spada, G. Mantovani, et A. Lania, « Pathogenesis of Prolactinomas », *Pituitary*, vol. 8, n° 1, p. 7-15, janv. 2005, doi: 10.1007/s11102-005-5080-7.

- [20] « Hyperprolactinémie secondaire à un microadénome, à un macroadénome enclos ou idiopathique traitée par agonistes dopaminergiques : devenir des patients après la première fenêtre thérapeutique ». <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-707> (consulté le mars 12, 2021).
- [21] H. A. Chatti, M. Jemel, H. Kandara, R. Gharbi, M. Khemiri, et I. Kammoun, « Prolactinomes : aspects clinicobiologiques et évolutifs », *Ann. Endocrinol.*, vol. 81, n° 4, p. 313, sept. 2020, doi: 10.1016/j.ando.2020.07.474.
- [22] F. Z. El Bouazzaoui, G. Elmghari, et N. El Ansari, « Les prolactinomes : expérience du service à propos de 72 cas », *Ann. Endocrinol.*, vol. 79, n° 4, p. 329, sept. 2018, doi: 10.1016/j.ando.2018.06.405.
- [23] G. Raverot *et al.*, « Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 76, n° 6, p. 769-775, juin 2012, doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04381.x.
- [24] K. Berinder, I. Stackenäs, O. Akre, A. L. Hirschberg, et A.-L. Hulting, « Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 63, n° 4, p. 450-455, oct. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02364.x.
- [25] P. Touraine, G. Plu-Bureau, C. Beji, P. Mauvais-Jarvis, et F. Kuttann, « Long-term follow-up of 246 hyperprolactinemic patients », *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 80, n° 2, p. 162-168, févr. 2001, doi: 10.1034/j.1600-0412.2001.080002162.x.
- [26] Y Ramot et al. « A study of the clinical differences between women and men with hyperprolactinemia: Gynecological Endocrinology: Vol 10, No 6 ».
- [27] P. Chanson et D. Maiter, « Chapter 16 – Prolactinoma », in *The Pituitary (Fourth Edition)*, S. Melmed, Éd. Academic Press, 2017, p. 467-514.

[28] « Cours ».

<http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item220/site/html/1.html> (consulté le nov. 26, 2020).

[29] I. Ciric, M. Mikhael, T. Stafford, L. Lawson, et R. Garces, « Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results », *J. Neurosurg.*, vol. 59, n° 3, p. 395-401, sept. 1983, doi: 10.3171/jns.1983.59.3.0395.

[30] S. Ranabir et M. P. Baruah, « Pituitary apoplexy », *Indian J. Endocrinol. Metab.*, vol. 15, n° Suppl3, p. S188-S196, sept. 2011, doi: 10.4103/2230-8210.84862.

[31] M Rchachi et al. « Apoplexie hypophysaire à propos de 3 cas - Centre Hospitalier Universitaire Hassan II » 10/09/15.

[32] D. P. Koffi et F. H. Kouassi, « Adénomes à prolactine de l'adulte : aspects cliniques, biologiques et morphologiques chez 32 patientes », *Ann. Endocrinol.*, vol. 77, n° 4, p. 340, sept. 2016, doi: 10.1016/j.ando.2016.07.277.

[33] K. D. Post, « Selective Transsphenoidal Adenectomy in Women With Galactorrhea-Amenorrhea », *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 242, n° 2, p. 158, juill. 1979, doi: 10.1001/jama.1979.03300020028020.

[34] Y.-L. Han, D.-M. Chen, C. Zhang, M. Pan, X.-P. Yang, et Y.-G. Wu, « Retrospective analysis of 52 patients with prolactinomas following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery », *Medicine (Baltimore)*, vol. 97, n° 45, p. e13198, nov. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000013198.

[35] P. Chanson, « Hyperprolactinémie », *EMC - Traité Médecine AKOS*, vol. 4, n° 4, p. 1-5, janv. 2009, doi: 10.1016/S1634-6939(09)50386-9.

[36] A. Colao, « The prolactinoma », *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 23, n° 5, p. 575-596, oct. 2009, doi: 10.1016/j.beem.2009.05.003.

- [37] T. W. Frieze, D. P. Mong, et M. K. Koops, « “Hook effect” in prolactinomas: case report and review of literature », *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.*, vol. 8, n° 4, p. 296-303, août 2002, doi: 10.4158/EP.8.4.296.
- [38] M. S *et al.*, « Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline », *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, févr. 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296991/> (consulté le mars 01, 2021).
- [39] F. F. Casanueva *et al.*, « Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 65, n° 2, p. 265-273, août 2006, doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x.
- [40] L. Vázquez-Matute, E. S. Canales, M. Alger, et A. Zárata, « Clinical use of metoclopramide test in the diagnosis of women with hyperprolactinemia », *Horm. Res.*, vol. 10, n° 4, p. 207-212, 1979, doi: 10.1159/000179002.
- [41] E. V. Varlamov, J. M. Hinojosa-Amaya, et M. Fleseriu, « Magnetic resonance imaging in the management of prolactinomas; a review of the evidence », *Pituitary*, vol. 23, n° 1, p. 16-26, févr. 2020, doi: 10.1007/s11102-019-01001-6.
- [42] A. Boulin et S. Condette-Auliac, « Hyperprolactinémie et imagerie de la région sellaie », *J. Radiol.*, vol. 90, n° 10, p. 1213, oct. 2009, doi: 10.1016/S0221-0363(09)74871-1.
- [43] S. Cannavò, L. Curtò, S. Squadrito, B. Almoto, A. Vieni, et F. Trimarchi, « Cabergoline: A first-choice treatment in patients with previously untreated prolactin-secreting pituitary adenoma », *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 22, n° 5, p. 354-359, mai 1999, doi: 10.1007/BF03343573.

- [44] A. Di Sarno *et al.*, « The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas: Medical treatment of prolactinomas », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 53, n° 1, p. 53-60, juill. 2000, doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.01016.x.
- [45] T. M. Barber, J. Kenkre, C. Garnett, R. V. Scott, J. V. Byrne, et J. A. H. Wass, « Recurrence of hyperprolactinaemia following discontinuation of dopamine agonist therapy in patients with prolactinoma occurs commonly especially in macroprolactinoma », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 75, n° 6, p. 819-824, déc. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04136.x.
- [46] I. Francey, « Hyperprolactinémie et troubles de la reproduction », Université de Lausanne, Faculté de biologie et médecine, 2015.
- [47] E. Masson, « Hyperprolactinémie », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/950143/hyperprolactinemie> (consulté le déc. 16, 2020).
- [48] Société française d'endocrinologie Item 220: Adénomes hypophysaires « SFEndocrino ». <http://www.sfendocrino.org/article/391/item-220-ndash-adenome-hypophysaire> .
- [49] M. O, « Neuro-ophthalmologic features of pituitary tumors. », *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 16, n° 3, p. 585-608, sept. 1987.
- [50] N. Karavitaki *et al.*, « Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 65, n° 4, p. 524-529, oct. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02627.x.
- [51] A. Bahar, O. Akha, Z. Kashi, et Z. Vesgari, « Hyperprolactinemia in association with subclinical hypothyroidism », *Casp. J. Intern. Med.*, vol. 2, n° 2, p. 229-233, 2011.

- [52] S. H. Hou, S. Grossman, et M. E. Molitch, « Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 6, n° 4, p. 245-249, oct. 1985, doi: 10.1016/s0272-6386(85)80181-5.
- [53] G. D. SIEVERTSEN, V. S. LIM, C. NAKAWATASE, et L. A. FROHMAN, « Metabolic Clearance and Secretion Rates of Human Prolactin in Normal Subjects and in Patients with Chronic Renal Failure* », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 50, n° 5, p. 846-852, mai 1980, doi: 10.1210/jcem-50-5-846.
- [54] N. Lassoued, A. B. Abdelkrim, A. Maaroufi, M. Kacem, M. Chaieb, et K. E. Ach, « Hyperprolactinémie au cours du syndrome des ovaires polykystiques », *Ann. Endocrinol.*, vol. 78, n° 4, p. 380, sept. 2017, doi: 10.1016/j.ando.2017.07.532.
- [55] T. L. MARTIN, M. KIM, et W. B. MALARKEY, « The Natural History of Idiopathic Hyperprolactinemia* », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 60, n° 5, p. 855-858, mai 1985, doi: 10.1210/jcem-60-5-855.
- [56] A. V. Sluijmer et R. E. Lappöhn, « Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia », *Fertil. Steril.*, vol. 58, n° 1, p. 72-77, juill. 1992, doi: 10.1016/s0015-0282(16)55139-5.
- [57] « Galactorrhée – Troubles endocriniens et métaboliques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. L'étiologie, la physiopathologie, les symptômes, les signes, les diagnostics et les pronostics à partir des Manuels MSD, version pour professionnels de la santé.
- [58] A. Petit, D. Piednoir, M.-L. Germain, et T. Trenque, « Hyperprolactinémies d'origine médicamenteuse : étude cas/non-cas dans la banque nationale de pharmacovigilance », *Therapies*, vol. 58, n° 2, p. 159-163, mars 2003, doi: 10.2515/therapie:2003023.

- [59] M. E. Molitch, « Drugs and prolactin », *Pituitary*, vol. 11, n° 2, p. 209-218, 2008, doi: 10.1007/s11102-008-0106-6.
- [60] D. L. Torre et A. Falorni, « Pharmacological causes of hyperprolactinemia », *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 3, n° 5, p. 929-951, oct. 2007.
- [61] A. Colao *et al.*, « Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 148, n° 3, p. 325-331, mars 2003, doi: 10.1530/eje.0.1480325.
- [62] J. A. Verhelst, « Toward the establishment of a clinical prediction rule for response of prolactinomas to cabergoline », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, n° 12, p. 4747, déc. 1999, doi: 10.1210/jcem.84.12.4747.
- [63] M. E. Molitch *et al.*, « Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 60, n° 4, p. 698-705, avr. 1985, doi: 10.1210/jcem-60-4-698.
- [64] A. C. Andreotti, E. Pianezzola, S. Persiani, M. A. Pacciarini, M. Strolin Benedetti, et A. E. Pontiroli, « Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of cabergoline, a prolactin-lowering drug, after administration of increasing oral doses (0.5, 1.0, and 1.5 milligrams) in healthy male volunteers », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 80, n° 3, p. 841-845, mars 1995, doi: 10.1210/jcem.80.3.7883840.
- [65] A. Barlier et P. Jaquet, « Quinagolide - a valuable treatment option for hyperprolactinaemia », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 154, n° 2, p. 187-195, févr. 2006, doi: 10.1530/eje.1.02075.
- [66] A. Bachelot, C. Courtilot, et P. Touraine, « Quand et comment traiter une hyperprolactinémie? », *Presse Médicale*, vol. 34, n° 10, p. 731-737, juin 2005, doi: 10.1016/S0755-4982(05)84028-X.

- [67] J. Verhelst *et al.*, « Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, n° 7, p. 2518-2522, juill. 1999, doi: 10.1210/jcem.84.7.5810.
- [68] A. M. Landolt et N. Lomax, « Gamma knife radiosurgery for prolactinomas », *J. Neurosurg.*, vol. 93, n° supplement_3, p. 14-18, déc. 2000, doi: 10.3171/jns.2000.93.supplement_3.0014.
- [69] D. G. Kissner et J. C. Jarrett, « Side effects of bromocriptine », *N. Engl. J. Med.*, vol. 302, n° 13, p. 749-750, mars 1980, doi: 10.1056/NEJM198003273021313.
- [70] A. Boyd, « Bromocriptine and psychosis: A literature review », *Psychiatr. Q.*, vol. 66, n° 1, p. 87-95, mars 1995, doi: 10.1007/BF02238717.
- [71] T. J. Moore, J. Glenmullen, et D. R. Mattison, « Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs », *JAMA Intern. Med.*, vol. 174, n° 12, p. 1930-1933, déc. 2014, doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5262.
- [72] Netgen, « Endocrinologie. Traitement des prolactinomes : quoi de neuf en 2010? », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-277/Endocrinologie.-Traitement-des-prolactinomes-quoi-de-neuf-en-2010>.
- [73] A. Colao, A. Di Sarno, P. Cappabianca, C. Di Somma, R. Pivonello, et G. Lombardi, « Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 349, n° 21, p. 2023-2033, nov. 2003, doi: 10.1056/NEJMoa022657.
- [74] F. X. Roux, F. Nataf, P. Page, B. Devaux, et F. Brami, « Le point sur la place de la chirurgie dans le traitement des prolactinomes », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 30, n° 5, p. 367-373, mai 2002, doi: 10.1016/S1297-9589(02)00335-1.

- [75] D.-Y. Cho et W.-R. Liau, « Comparison of endonasal endoscopic surgery and sublabial microsurgery for prolactinomas », *Surg. Neurol.*, vol. 58, n° 6, p. 371-375, déc. 2002, doi: 10.1016/S0090-3019(02)00892-3.
- [76] D Theodros et al.« Surgical Treatment of Pituitary Adenoma – Campus de Neurochirurgie ». <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article515>.
- [77] H. Lasheen et O. Youssef, « Chronic nasal complication following endoscopic and microscopic direct transnasal transsphenoidal pituitary adenoma surgery », *Egypt. J. Otolaryngol.*, vol. 33, n° 1, Art. n° 1, janv. 2017, doi: 10.4103/1012-5574.199412.
- [78] I. Koren, T. Hadar, Z. H. Rappaport, et E. Yaniv, « Endoscopic transnasal transsphenoidal microsurgery versus the sublabial approach for the treatment of pituitary tumors: endonasal complications », *The Laryngoscope*, vol. 109, n° 11, p. 1838-1840, nov. 1999, doi: 10.1097/00005537-199911000-00022.
- [79] L. J. Sheplan Olsen *et al.*, « Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors », *Pituitary*, vol. 15, n° 2, p. 135-145, juin 2012, doi: 10.1007/s11102-011-0348-6.
- [80] J. Ježková *et al.*, « Role of gamma knife radiosurgery in the treatment of prolactinomas », *Pituitary*, vol. 22, n° 4, p. 411-421, août 2019, doi: 10.1007/s11102-019-00971-x.
- [81] E. R. Laws, J. P. Sheehan, J. M. Sheehan, J. Jagnathan, J. A. Jane, et R. Oskouian, « Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature », *J. Neurooncol.*, vol. 69, n° 1-3, p. 257-272, sept. 2004, doi: 10.1023/b:neon.0000041887.51906.b7.
- [82] « texte_court_tome_ii_radiotherapie_adenomes_hypophysaires.pdf ». Consulté le: nov. 26, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.has->

sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-

12/texte_court_tome_ii_radiotherapie_adenomes_hypophysaires.pdf.

- [83] D.-S. Kong *et al.*, « The efficacy of fractionated radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: long-term results of 125 consecutive patients treated in a single institution », *Cancer*, vol. 110, n° 4, p. 854-860, août 2007, doi: 10.1002/cncr.22860.
- [84] T. Brue et B. Delemer, « Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus – French Society of Endocrinology », *Ann. Endocrinol.*, vol. 68, n° 1, p. 58-64, févr. 2007, doi: 10.1016/j.ando.2006.11.001.
- [85] G. Simonis, J. T. Fuhrmann, et R. H. Strasser, « Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists », *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 22, n° 13, p. 1936-1942, oct. 2007, doi: 10.1002/mds.21639.
- [86] T. Tan *et al.*, « Assessment of cardiac valve dysfunction in patients receiving cabergoline treatment for hyperprolactinaemia », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 73, n° 3, p. 369-374, sept. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03827.x.
- [87] M. Kars *et al.*, « Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, n° 9, p. 3348-3356, sept. 2008, doi: 10.1210/jc.2007-2658.
- [88] J. A. Schlechte, « Long-Term Management of Prolactinomas », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, n° 8, p. 2861-2865, août 2007, doi: 10.1210/jc.2007-0836.
- [89] S. Christin-Maître, B. Delemer, P. Touraine, et J. Young, « Adénomes à prolactine et estrogènes: grossesse, contraception, traitement hormonal estroprogestatif », *Ann. Endocrinol.*, vol. 68, n° 2-3, p. e23-e29, juin 2007, doi: 10.1016/j.ando.2007.03.009.

- [90] M. E. Molitch, « Pituitary tumors and pregnancy », *Growth Horm. IGF Res. Off. J. Growth Horm. Res. Soc. Int. IGF Res. Soc.*, vol. 13 Suppl A, p. S38–44, août 2003, doi: 10.1016/s1096–6374(03)00054–6.
- [91] M Azeemuddin et al. a descriptive study to find possible correlation between MRI findings of pituitary gland and serum PRL level« JPMA – Journal Of Pakistan Medical Association »..
- [92] S. Christin–Maître, B. Delemer, P. Touraine, et J. Young, « Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy », *Ann. Endocrinol.*, vol. 68, n° 2-3, p. 106-112, juin 2007, doi: 10.1016/j.ando.2007.03.008.
- [93] K. K. Shy, A. M. McTiernan, J. R. Daling, et N. S. Weiss, « Oral contraceptive use and the occurrence of pituitary prolactinoma », *JAMA*, vol. 249, n° 16, p. 2204-2207, avr. 1983.
- [94] M. S. Mallea–Gil *et al.*, « Prolactinomas: evolution after menopause », *Arch. Endocrinol. Metab.*, vol. 60, n° 1, p. 42-46, févr. 2016, doi: 10.1590/2359–3997000000138.
- [95] Y. Greenman, « Prolactinomas and menopause: any changes in management? », *Pituitary*, vol. 23, n° 1, p. 58-64, févr. 2020, doi: 10.1007/s11102–019–00998–0.
- [96] S. Pekić, M. Medic Stojanoska, et V. Popovic, « Hyperprolactinemia/Prolactinomas in the Postmenopausal Period: Challenges in Diagnosis and Management », *Neuroendocrinology*, vol. 109, n° 1, p. 28-33, 2019, doi: 10.1159/000494725.
- [97] Gürlek A et al. « What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287403/>.

- [98] P. Petrossians, W. de Herder, D. Kwekkeboom, G. Lamberigts, A. Stevenaert, et A. Beckers, « Malignant prolactinoma discovered by D2 receptor imaging », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, n° 1, p. 398-401, janv. 2000, doi: 10.1210/jcem.85.1.6253.
- [99] M. Kars, F. Roelfsema, J. A. Romijn, et A. M. Pereira, « Malignant prolactinoma: case report and review of the literature », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 155, n° 4, p. 523-534, oct. 2006, doi: 10.1530/eje.1.02268.
- [100] T. Brue, I. Pellegrini, A. Priou, I. Morange, et P. Jaquet, « Prolactinomas and resistance to dopamine agonists », *Horm. Res.*, vol. 38, n° 1-2, p. 84-89, 1992, doi: 10.1159/000182496.
- [101] I. Pellegrini *et al.*, « Resistance to bromocriptine in prolactinomas », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 69, n° 3, p. 500-509, sept. 1989, doi: 10.1210/jcem-69-3-500.
- [102] L. Vroonen *et al.*, « Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 167, n° 5, p. 651-662, nov. 2012, doi: 10.1530/EJE-12-0236.

أطروحة رقم 21/146

سنة 2021

أورام الغدة النخامية البرولاكتينية (بصدد 95 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/03/24

من طرف

الآنسة ارموك نورالهدى
المزدادة في 02 نونبر 1995 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

أورام الغدة النخامية البرولاكتينية - التصوير بالرنين المغناطيسي - كابركولين

اللجنة

الرئيس السيدة الصافي سمية أستاذ مبرزة في علم الغدد الصم و الأمراض الناشئة عن التحولات الغذائية
المشرف السيدة حنان الوهابي أستاذ مبرزة في علم الغدد الصم و الأمراض الناشئة عن التحولات الغذائية
أعضاء السيد المعروف مصطفي أستاذ في علم الأشعة
 السيدة صالحى هودى أستاذ مبرزة في علم الغدد الصم و الأمراض الناشئة عن التحولات الغذائية