



UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



FES

Mémoire de fin de spécialité

LES PROLACTINOMES (A PROPOS DE 75 CAS)

Présenté par

Dr Gbètoho Fortuné GANKPE, MD, MSc

Pour l'obtention du

Diplôme de Spécialité Médicale (DSM)

Option : Neurochirurgie

Sous la direction de

Prof Mohammed BENZAGMOUT, MD, PhD

Dr. BENZAGMOUT Mohammed
Neurochirurgien
Professeur de l'enseignement Supérieur
CHU Hassan II - FES

Session de : Juillet 2020



UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



FES

Mémoire de fin de spécialité

LES PROLACTINOMES (A PROPOS DE 75 CAS)

Présenté par

Dr Gbètoho Fortuné GANKPE, MD, MSc

Pour l'obtention du

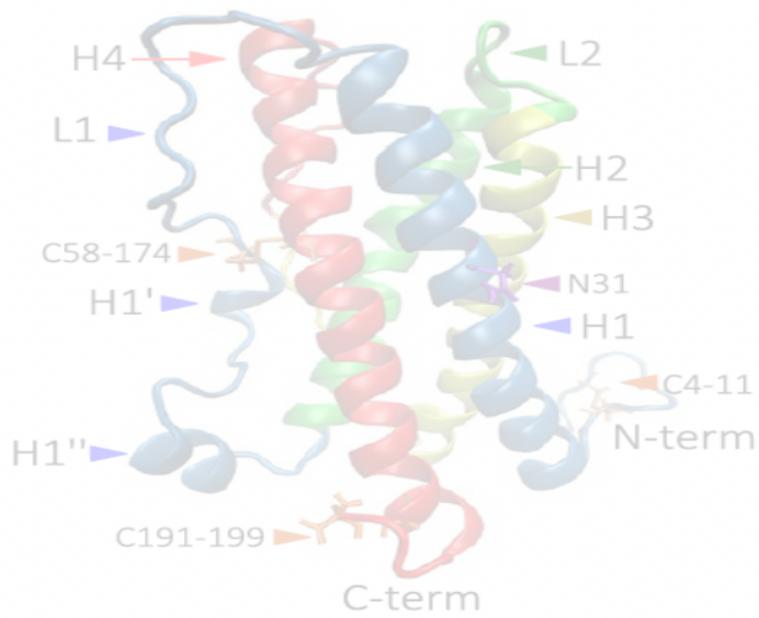
Diplôme de Spécialité Médicale (DSM)

Option : **Neurochirurgie**

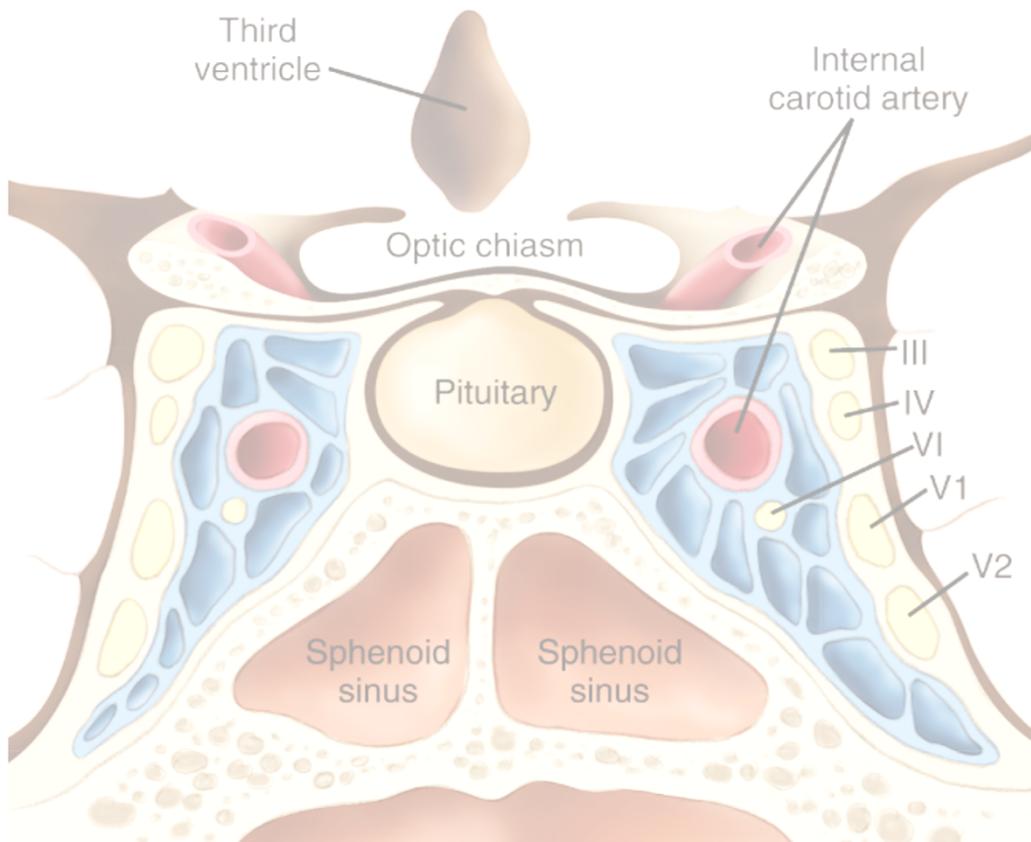
Sous la direction de

Prof Mohammed BENZAGMOUT, MD, PhD

Session de : Juillet 2020



LES PROLACTINOMES : A PROPOS DE 75 CAS



REMERCIEMENTS

Je tiens à témoigner ma reconnaissance à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de cette œuvre, en particulier

Mon maître le Professeur CHAOUI : en m'acceptant dans votre programme de résidanat en neurochirurgie, vous m'avez donné l'occasion de réaliser mon rêve, celui de devenir neurochirurgien, et le soutien que j'ai pu trouver auprès de vous en cas de besoin, renforce mon admiration envers vous. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon admiration totale.

Mon maître Professeur CHAKOUR, votre qualité d'éducateur averti et de bon pédagogue, m'ont servi tout au long de ma formation.

Mon maître, le Professeur BENZAGMOUT : vous avez été l'initiateur de ce mémoire, et surtout vous m'avez guidé avec patience tout au long de ma formation, un vrai modèle de mentorat. J'espère que ce travail apparaîtra comme un modeste reflet de votre grandeur d'esprit.

Mes maîtres Professeur AGGOURI et Docteur LAKHDAR, mes sincères remerciements

Mes parents, mes sœurs et mon épouse qui ont toujours cru en moi,
Tous mes collègues en particulier ma promotion, Félix, Alena, Hassane et Mètre,
j'espère que l'aventure ne s'arrêtera pas ici.

Sommaire

Introduction

Objectifs

Rappels

Patients et méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

Références

Liste des abréviations et sigles

PRL : prolactine

CHU : centre hospitalier universitaire

mm : millimètre

ng/ml : nanogramme par millilitre

Liste des tableaux :

Tableau 1. Différentes fonctions de la prolactine [adapté de Foitzik et al ¹⁴]	23
Tableau 2. Étiologie de l'hyperprolactinémie [adapté de Mancini et al & Ciccarelli et al ^{22,24}].....	27
Tableau 3. Données démographiques de 75 cas de prolactinomes au CHU Hassan II de Fès de 2007 à 2019	32
Tableau 4. Données cliniques de 75 cas de prolactinomes au CHU Hassan II de Fès de 2007 à 2019	33
Tableau 5. Répartition des patients en fonction du sexe et selon la taille du prolactinome et de l'hyperprolactinémie	36

Liste des figures :

Figure 1. Embryogénèse de la glande pituitaire ⁸	13
Figure 2. Développement embryonnaire de la glande hypophysaire. les étapes critiques, les molécules de signalisation et les facteurs de transcription sont présentés pour décrire l'organogénèse de l'hypophyse chez la souris ⁶	14
Figure 3. Anatomie de la région sellaïre sur une coupe coronale schématique ¹¹	16
Figure 4. Organisation du réseau vasculaire de type portal de l'hypophyse ¹²	18
Figure 5. Répartition des acini de la glande pituitaire avec leurs sécrétions ¹²	19
Figure 6. Structure moléculaire de la prolactine. a- structure linéaire avec les acides aminés composant les hélices (H) et les liaisons (L); b- structure tridimensionnelle de face et de dos.[adapté de Robles et al ¹⁵]	21
Figure 7. Oncogénèse des adénomes hypophysaires [d'après Stalla et al ¹⁹]	25
Figure 8. IRM hypophysaire d'un patient de 20 ans révélant un macroprolactinome solidokystique en isosignal T1 sur la coupe sagittale T1 (a), rehaussé de façon intense après injection de gadolinium (b), hétérogène en T2 Flair (c) et T2 coronale (d). Il envahit la selle turcique dont le plancher est effondré, soulève le diaphragme sellaïre avec extension suprasellaïre sous forme de bouchon de champagne avec effet de masse sur l'hypothalamus et le 3 ^{ème} ventricule sans dilatation ventriculaire. Le chiasma optique et la tige pituitaire sont refoulés en avant et vers le haut. Il n'y a pas d'envahissement des sinus caverneux.....	35

Figure 9.IRM hypophysaire d'une patiente de 41 ans montrant un microadénome hypophysaire de 8 mm (flèche) en isosignal T1 coupe coronale (a). On note une prise de contraste du parenchyme hypophysaire sain (b).....	36
Figure 10. Valeur de la prolactinémie selon le groupe des micro-, macro-, et géant prolactinomes. (Anova test : F= 41,27 ; p< 0,00000000001)	37
Figure 11. Évolution de la prolactinémie en fonction de la taille des prolactinomes (Pearson = 0,80 ; p<0,001)	38
Figure 12. Positionnement du patient pour un abord endoscopique endonasal transphénoïdal. Le patient est installé en décubitus dorsal, tête fixe dans une tétière de Mayfield en flexion neutre tournée vers le chirurgien. L'abdomen est préparé en vue d'un prélèvement de la graisse pour la fermeture.....	39
Figure 13. Vue per-opératoire de la voie endoscopique transnasale transphénoïdale chez un patiente de 35 ans. Le temps nasal permet d'identifier les cornets supérieur, moyen et inférieur (a) qui sont réclinés latéralement pour permettre de voir l'ostium sphénoïdal qui sert de repère. La sphénoïdectomie antérieure commence par la coagulation de la muqueuse médiale à l'ostium puis on réalise une luxation du septum nasal permettant le passage controlatéral et une ablation du rostre sphénoïdal et des parois du sinus sphénoïdal (b & c). L'ouverture de la dure – mère est faite en croix (d) et l'exérèse tumorale se fait à l'aide de curette annulaire (e). à la fin, on procède à une reconstruction du plancher sellaïre à l'aide de la graisse et du surgicel et la colle biologique.	40
Figure 14. Décroissance du taux de prolactinémie pendant cinq années de suivi des patients sous traitement médical	41
Figure 15. Évolution de la taille du prolactinome chez les patients sous traitement médical pendant 5 ans	42

Résumé

Introduction

Le diagnostic des prolactinomes est fait plus précocement chez les femmes tandis que les hommes sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie. L'objectif de la présente étude est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et les modalités thérapeutiques des patients porteurs de prolactinome au CHU Hassan II de Fès au Maroc ainsi que de comparer les résultats de la prise en charge aux données de la littérature.

Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 75 patients pris en charge pour un prolactinome entre 2007 et 2019.

Résultats

Les prolactinomes représentent 48,1% des adénomes hypophysaires dont 69,3% de femmes. L'âge moyen des patients était de 33 ans chez les femmes et 38 ans chez les hommes. Il y avait 28 cas de microprolactinome dont 27 femmes, 30 cas de macroprolactinome et 17 cas de prolactinome géant. L'hyperprolactinémie était proportionnelle à la taille du prolactinome et le seuil de sécrétion des prolactinomes invasifs était de 1000 ng/mL. Dans notre série, 17,3% des patients avaient été opérés par voie endoscopique, endonasale transphénoïdale. Le traitement médical à base d'agoniste dopaminergique avait permis de normaliser la prolactinémie, réduire le volume tumoral et restaurer les manifestations cliniques chez la majorité des patients.

Conclusion

Cette étude a permis de décrire le profil épidémiologique des patients porteurs de prolactinome au CHU Hassan II de Fès. Cette étude devra s'étendre à tous les centres du Maroc pour établir les caractéristiques épidémiologiques du patient marocain porteur de prolactinome.

Mots clés : prolactinome, hyperprolactinémie, épidémiologie, Fès, traitement

Abstract

Introduction

The diagnosis of prolactinoma is made earlier in women than men who are diagnosed in an advanced stage of the pathology. The aim of this study was to describe the clinical and therapeutic characteristics of prolactinomas in a single medical center in Morocco.

Methods

We collected the retrospective data of 75 patients from 2007 to 2019 in the Hassan II University Hospital of Fez in Morocco.

Results

In our study, prolactinoma represented 48,1% of overall patient with pituitary adenoma including 69,3% women. The mean age was 33 years in female and 38 in male. There were 28 cases of microprolactinoma including 27 women, 30 cases of macroprolactinoma and 17 cases of invasive prolactinoma. Hyperprolactinemia was correlated to the size of prolactinoma and giant prolactinomas seemed to produce a serum prolactin > 1000 ng/mL. Medical treatment was the management of choice in our sample and only 17,3% patients underwent a surgery procedure through endoscopic, endonasal, transsphenoidal approach. So, agonist dopamine allowed to normalize the prolactinemia, reduce the tumoral volume and restore the symptoms in the majority of our patients.

Conclusion

This study identified the epidemiological profile of patients with prolactinoma in Hassan II University Hospital of Fez in Morocco. Our study is a contribution for the setting of a nationwide study to identify the Moroccan profile of prolactinoma.

Key words: prolactinoma, hyperprolactinemia, epidemiology, Fez, treatment

Introduction

L'hypophyse est une petite glande de forme ovoïde d'environ 0,60 g, logée dans la fosse hypophysaire de la selle turcique, véritable chef d'orchestre du système endocrinien du corps humain. Les proliférations adénomateuses de cette glande ont la capacité de sécréter les différentes hormones physiologiques dans des proportions exagérées entraînant des manifestations pathologiques.

Les tumeurs hypophysaires représentent environ 10-15% des tumeurs intracrâniennes ¹² pouvant aller jusqu'à 35% dans les séries autopsiques ³. Avec le développement de l'imagerie à résonance magnétique (IRM), la fréquence des incidentalomes (tumeurs hypophysaires découvertes à l'occasion d'une imagerie cérébrale pour une autre pathologie) a augmenté ces dernières années.

Plusieurs approches sont décrites pour classer les adénomes hypophysaires soit en fonction de la taille (microadénome ou macroadénome hypophysaire), soit en fonction des manifestations cliniques (acromégalie, syndrome de Cushing, etc.) soit en fonction du caractère sécrétant ou non. Selon le caractère sécrétant ou non de l'adénome hypophysaire, on distingue les adénomes hypophysaires non sécrétant représentant environ 30% des adénomes hypophysaires⁴, et les adénomes hypophysaires fonctionnels. Parmi ceux-ci, on identifie selon l'hormone sécrétée, les adénomes somatotropes sécrétant la GH, les adénomes thyrotropes sécrétant la TSH, les adénomes corticotropes sécrétant l'ACTH, les adénomes gonadotropes sécrétant la FSH ou la LH et les adénomes mammotropes sécrétant la prolactine ou prolactinomes.

Les prolactinomes sont les tumeurs les plus fréquentes de l'hypophyse variant entre 40 et 50% selon les séries ^{1,4,5}. Le diagnostic est souvent facile avec l'apport de l'imagerie et le dosage de la prolactine. Cependant, des cas d'adénomes hypophysaires non sécrétant s'accompagnant d'une hausse de la prolactinémie peuvent rendre le diagnostic difficile, notamment en ce qui concerne les microprolactinomes. L'épidémiologie de ces tumeurs est très variable d'un centre à un autre, et leur prise en charge reste mal codifiée. Les agonistes dopaminergiques

ont prouvé leur capacité à réduire les effets de l'hyperprolactinémie et demeurent le traitement de choix des adénomes hypophysaires à prolactine.

Le risque d'un traitement médical à vie a contribué au développement de nouvelles options thérapeutiques très élaborées allant de la chirurgie par voie endoscopique à la radiothérapie. Ces techniques sont réservées aux patients présentant des prolactinomes résistant au traitement médical, aux géants prolactinomes responsables d'un effet de masse sur des structures vitales notamment les voies optiques, ou dans certains cas particuliers de complications telle que l'apoplexie pituitaire.

La présente étude se propose d'offrir un éclairage sur la prise en charge des prolactinomes au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Hassan II de Fès.

Objectif

L'objectif général était d'étudier le profil épidémiologique, les caractéristiques cliniques et les modalités de prise en charge thérapeutique des patients souffrant de prolactinomes au CHU Hassan II de Fès. Plus spécifiquement, il s'agissait de :

- Déterminer la prévalence des prolactinomes
- Identifier les caractéristiques épidémiologiques des prolactinomes
- Décrire les manifestations cliniques
- Corréler le dosage de la prolactinémie avec la taille des adénomes hypophysaires à prolactine
- Évaluer les options thérapeutiques des prolactinomes
- Comparer les résultats de la prise en charge aux données de la littérature

Rappels :

Rappel Embryologique :

La glande pituitaire comprend trois lobes : le lobe antérieur, l'antéhypophyse ou adénohypophyse représentant 75% du volume glandulaire, le lobe postérieur, la posthypophyse ou la neurohypophyse (pars nervosa) ; le lobe intermédiaire qui sépare les deux précédents lobes et régresse habituellement chez l'adulte. Les deux lobes hypophysaires (antérieur et postérieur) dérivent d'un point de vue embryologique de deux structures distinctes.

L'adénohypophyse dérive de l'évagination de la cavité oropharyngée de l'ectoderme, la poche de Rathke dans sa portion la plus antérieure au niveau de la surface de l'ectoderme embryonnaire. Au fur et à mesure que la crête neurale antérieure à l'origine du développement du cerveau s'oriente ventralement, cela entraîne un déplacement rostral de la poche de Rathke en arrière de la cavité oropharyngée de l'ectoderme, qui reste au contact du neuro-épithélium à l'origine de la formation des différentes structures du diencephale dans sa portion médiane^{6,7}. Ensuite, la poche de Rathke s'individualise complètement en se désolidarisant de l'ectoderme oral vers les 6 - 8^{ème} semaine in utero. Elle connaît par la suite une différenciation cellulaire pour devenir l'antéhypophyse. Cependant, il peut persister des restes embryonnaires communiquant la cavité orale et la poche de Rathke, à l'origine du développement du craniopharyngiome⁸.

L'organogénèse débute vers la 4^{ème} semaine de vie intra-utérine et la glande pituitaire embryonnaire en développement est formée d'une couche épithéliale de cellules denses organisées autour d'une lumière (Figure 1)⁸. Très rapidement, il y a une prolifération de nouvelles cellules au sein de la poche de Rathke avec différenciation mésenchymateuse initiée par le Prop1 (Prophet-of-Pit), un facteur de transcription homéobox^{6,7}. D'autres facteurs de signalisation sont importants dans l'organogénèse de la glande pituitaire : le SOX2 et SOX3 dont la mutation peut être à l'origine de pathologies congénitales de l'hypophyse (Figure 2)⁶.

La neurohypophyse est une extension de la partie ventrale du diencephale à l'origine

du lobe postérieur de l'hypophyse qui dérive du neuro-ectoderme. Pendant la troisième semaine de gestation, il apparaît un diverticule ventral dans le plancher du troisième ventricule. Il s'étend de l'éminence médiane et se termine par une expansion appelée processus infundibulaire. Ce processus infundibulaire donne naissance au lobe postérieur de l'hypophyse, également connu sous le nom de pars nervosa ou neurohypophyse et comprend donc des cellules neurogliales et des prolongements des fibres nerveuses des noyaux hypothalamiques⁸.

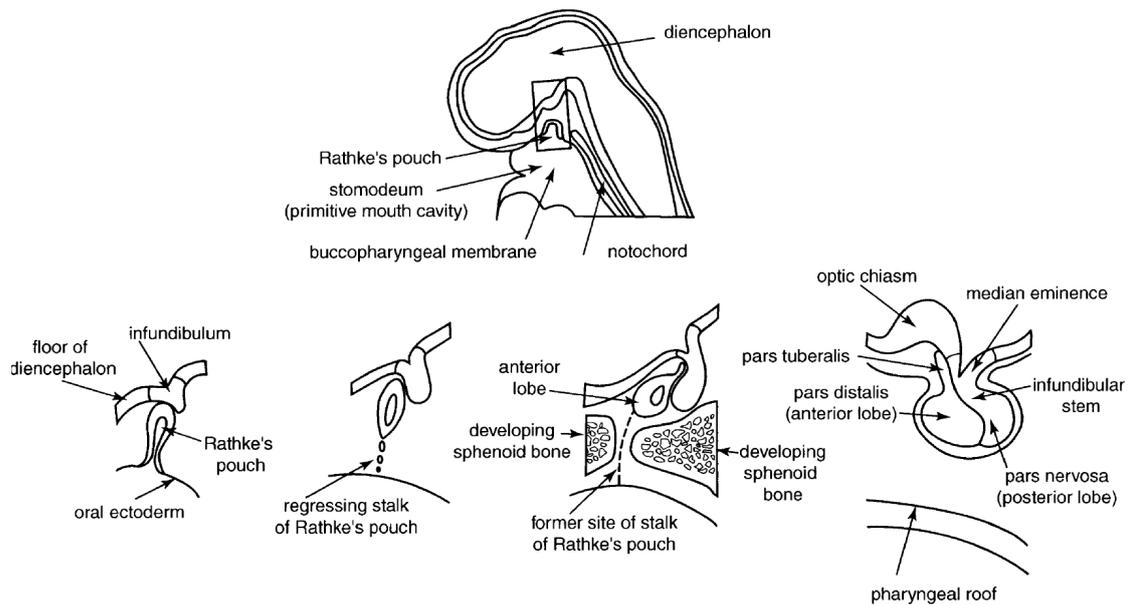


Figure 1. Embryogénèse de la glande pituitaire⁸.

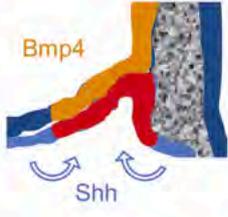
		Transcription factor expression	Mouse mutant developmental arrest
	e9.5	Hesx1 Pitx1/2 Lhx3/4 Isl1	
	e10.5	Pitx1/2 Lhx3/4 Hesx1 Isl1	<i>Pitx1</i> ^{-/-} ; <i>Pitx2</i> ^{-/-} <i>Lhx3</i> ^{-/-} ; <i>Lhx4</i> ^{-/-}
	e12.5	Pitx1/2 Lhx3/4 Prop1 Gata2 Foxl2 Tpit	<i>Pitx2</i> ^{-/-} <i>Lhx3</i> ^{-/-}
	e13.5	Pitx1/2 Lhx3/4 Pit1 Gata2 Sf1 Tpit NeuroD4	<i>Prop1</i> ^{-/-}
	e17.5	Pax7 (e15.5)	

Figure 2. Développement embryonnaire de la glande hypophysaire. les étapes critiques, les molécules de signalisation et les facteurs de transcription sont présentés pour décrire l'organogénèse de l'hypophyse chez la souris⁶.

Rappel Anatomique :

L'hypophyse est le seul élément anatomique de la selle turcique qui est une cavité osseuse creusée dans l'os sphénoïde dont il convient de préciser les rapports anatomiques complexes.

Anatomie de la région sellaie : (Figure 3)

La selle turcique de l'os sphénoïde est une petite cavité creusée dans le corps de l'os sphénoïde située au centre de l'étage moyen de la base du crâne⁹. Elle est recouverte d'une gaine fibreuse d'origine dure-mérienne dans ses parois antérieure, postérieure, et inférieure, et elle est fermée par le diaphragme sellaie de nature dure-mérienne, percé en son sein d'un trou qui laisse passage à la tige pituitaire. La selle turcique est limitée en arrière par le dorsum sellae et en avant par le tubercule sellaie qui s'étend en avant et médialement pour former le planum sphénoïdal qui est une surface plane présentant une dépression centrale, l'incisure chiasmaticque, et qui va s'articuler avec l'ethmoïde. Les petites ailes du sphénoïde sont des expansions latérales du planum dont le bord postérieur se termine par un renflement à son extrémité médiale pour donner les processus clinoidiens antérieurs. Les processus clinoidiens postérieurs sont situés à l'extrémité supérolatérale du dorsum sellae. Ce dernier s'articule avec la partie basale de l'os occipital pour former le clivus. Le plancher de la selle turcique sépare la selle du sinus sphénoïdal dont la pneumatisation est variable d'un individu à un autre (sinus concha, présellaie et sellaie typique) et les trabécules septaux intrasinusaux variables aussi⁷⁻⁹.

La loge hypophysaire est limitée latéralement par la paroi médiale des sinus caverneux. Ce sont des dédoublements de la dure-mère qui s'insèrent sur les processus clinoidiens antérieurs et postérieurs et s'étendent de la fissure orbitaire supérieure en avant à l'apex pétreux en arrière⁹ et contiennent un ensemble d'éléments anatomiques vasculo-nerveux : l'artère carotide interne intracaverneuse, les nerfs crâniens, III, IV, V1, V2 situés davantage à la paroi latérale du sinus caverneux et le nerf VI situé plus en dedans. Il existe une connexion entre les deux sinus caverneux, les sinus intercaverneux ou coronaires antérieur et postérieur qui parcourent respectivement les parois antérieure et postérieures de la loge hypophysaire. Le diaphragme sellaie ferme cette loge et la sépare des structures suprasellaires. Il est percé d'un trou en son centre qui laisse passage au pédoncule

infundibulaire ou tige pituitaire qui s'ouvre vers le haut pour rejoindre l'hypothalamus au niveau du plancher du 3^{ème} ventricule. Ce dernier fait récessus dans l'hypothalamus à ce niveau : c'est le récessus infundibulaire. En avant de la tige pituitaire, dans la citerne suprasellaire, on observe le chiasma optique qui apparaît comme une bande transversale. La citerne suprasellaire est limitée en avant par les lobes frontaux, latéralement par les uncus, en arrière par les pédoncules cérébraux. Elle se prolonge en haut par la fissure longitudinale du cerveau et latéralement par les fosses latérales du cerveau ¹⁰.

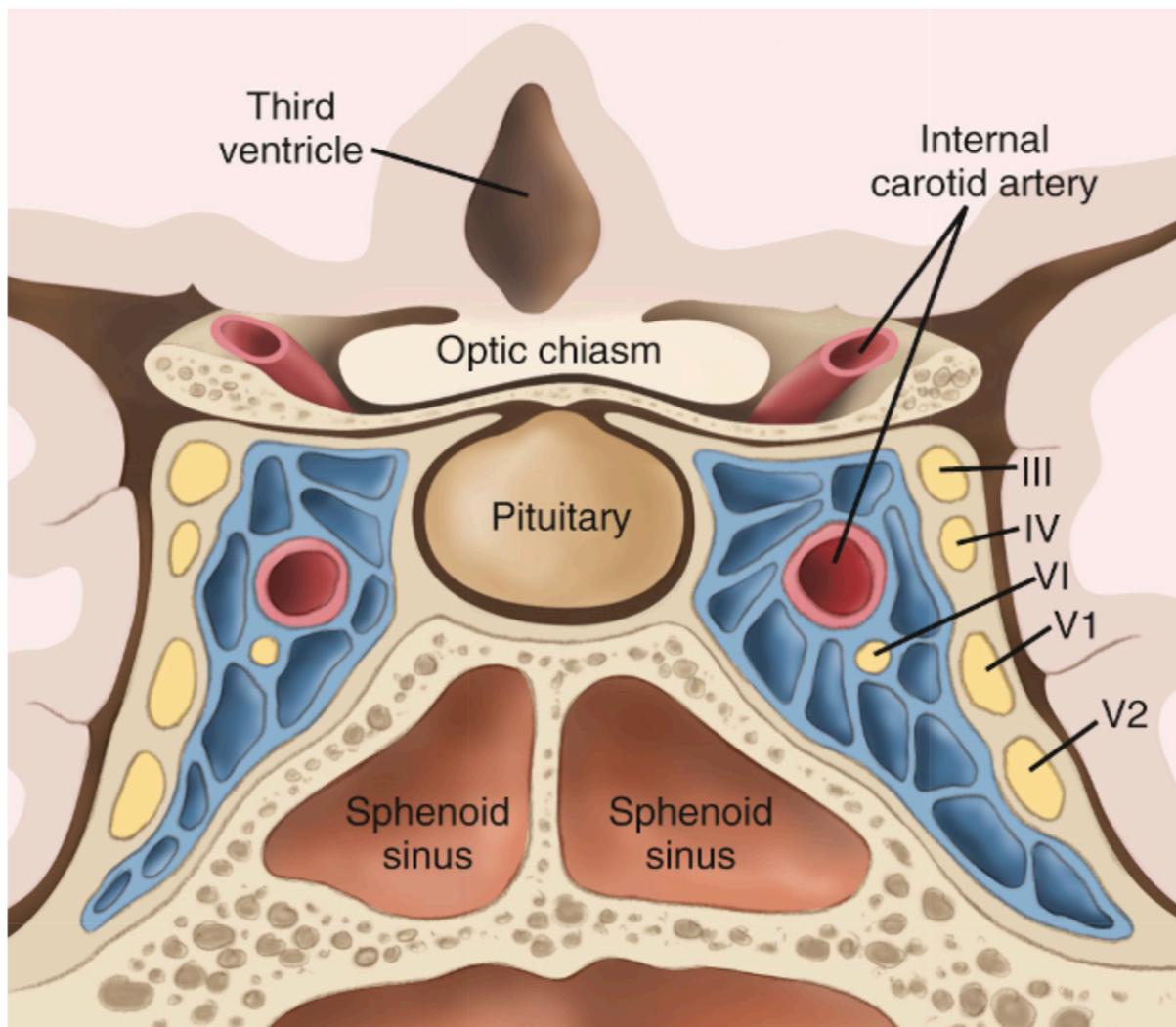


Figure 3. Anatomie de la région sellaire sur une coupe coronale schématisée ''

Anatomie de l'hypophyse :

L'hypophyse est une glande neuroendocrine de forme ovoïde, logée dans la fosse hypophysaire de la selle turcique de l'os sphénoïde. Elle atteint une masse de l'ordre

de 0,35 à 0,60 g chez l'adulte et est subdivisée en deux lobes antérieur (l'antéhypophyse) et postérieur, la posthypophyse ou neurohypophyse. La glande hypophysaire mesure 6 - 8 mm de diamètre antéropostérieur et 12 - 13 mm de diamètre transverse et 5 mm de hauteur ⁶⁻⁸. Il semble que l'hypophyse est plus volumineuse chez la femme et s'accroît encore pendant la grossesse ^{6,7}.

L'antéhypophyse représente 75% du volume glandulaire, se compose d'une partie basale la plus volumineuse appelée pars distalis (ou pars anterior), d'une petite partie intermédiaire (pars intermedia), et de la partie tubérale (pars tuberalis), petite extension supérieure du lobe antérieur et qui s'enroule autour de la tige pituitaire.

La posthypophyse comprend le pars nervosa et la tige infundibulaire ou tige pituitaire qui fait communiquer l'hypophyse avec l'hypothalamus. Il est constitué de cellules neurogliales et des prolongements des fibres provenant des noyaux de l'hypothalamus. La tige pituitaire permet le transport des sécrétions de l'hypothalamus directement vers la neurohypophyse. L'invagination du plancher du 3^{ème} ventricule dans l'infundibulum est appelée récessus infundibulaire.

L'hypophyse est vascularisée par un riche réseau artériel et veineux anastomotique de type portal (Figure 4). L'artère hypophysaire supérieure naît de la portion supraclinôidienne de la carotide interne et dans une moindre mesure de l'artère communicante postérieure et vascularise l'antéhypophyse. L'artère hypophysaire inférieure naît de la branche méningohypophysaire de la carotide interne intracaverneuse et se dirige vers le lobe postérieur de l'hypophyse. Ces artères vont donner plusieurs branches collatérales s'anastomosant avec les branches controlatérales pour former un dense réseau artériel autour de la glande hypophysaire.

Le drainage veineux de l'hypophyse est de type portal avec de nombreuses afférentes provenant des veines de l'hypothalamus et de la tige pituitaire, drainant par la même occasion les sécrétions de l'hypothalamus vers l'hypophyse. Les capillaires sanguins hypophysaires après avoir transmis les sécrétions hypothalamiques et reçu les hormones produites par l'hypophyse vont s'aboucher dans le réseau veineux qui se

draine dans les sinus caverneux.

Tout ceci forme un peloton vasculaire dans lequel est enserrée l'hypophyse dont le rôle de chef d'orchestre est de coordonner le fonctionnement du système endocrinien de l'organisme.

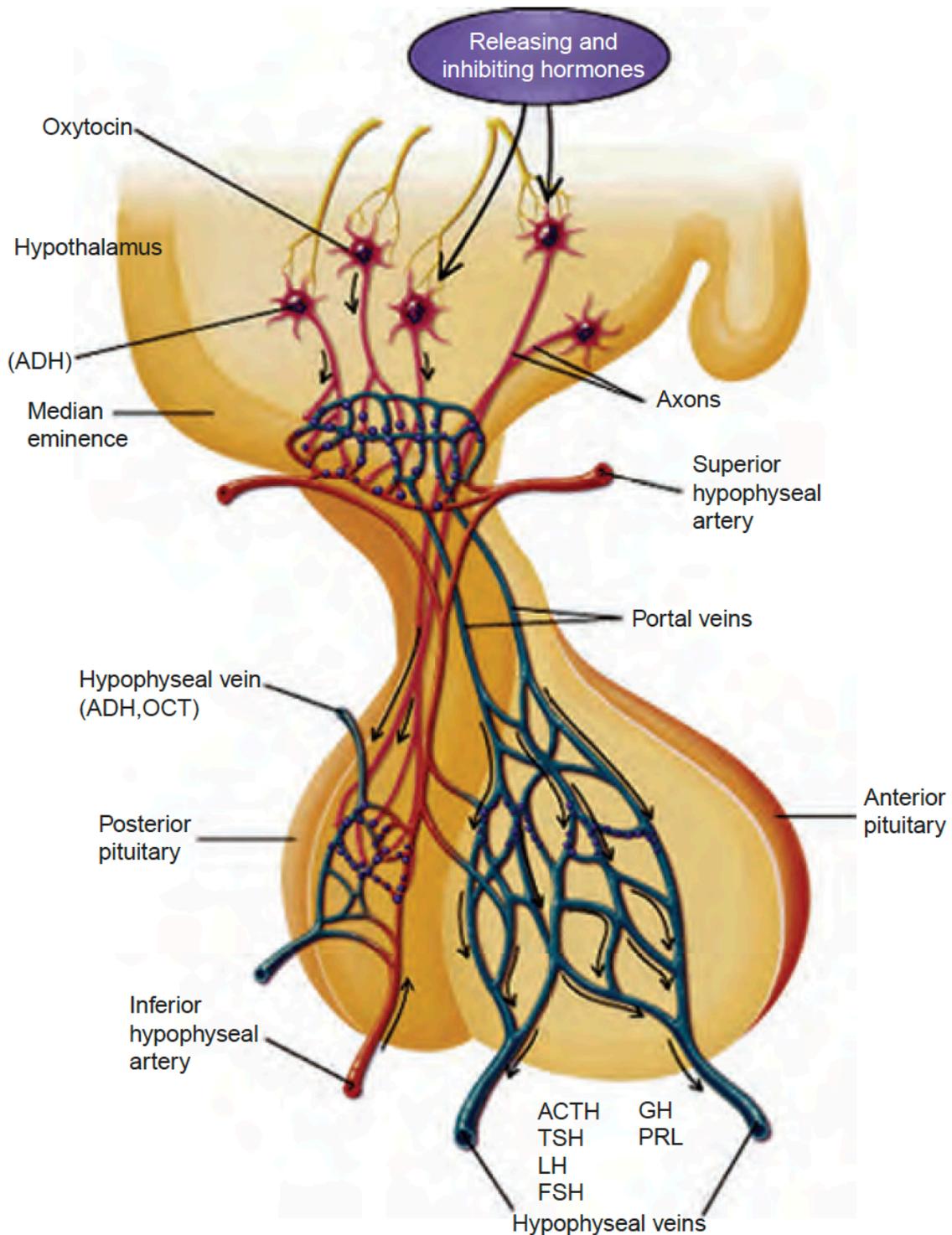


Figure 4. Organisation du réseau vasculaire de type portal de l'hypophyse ¹²

Pour jouer ce rôle, l'hypophyse est organisée en acinus sécrétant des hormones qui contrôlent le fonctionnement de la plupart des organes notamment, la thyroïde par la TSH (Thyroid Stimulating Hormon), les surrénales (Adreno-CorticoTropic Hormon ou ACTH), les gonades (Folliculin Stimulating Hormon ou FSH, Luteinising Hormon ou LH), les glandes mammaires (prolactine, ocytocine), les muscles, les os et les cartilages (Growth Hormon ou GH), les reins (Antidiuretic Hormon ou ADH), l'utérus (ocytocine).

Au niveau de l'antéhypophyse, les acini disposés selon une architecture topographique bien précise, sont constitués de cellules appelées endocrinocytes de deux types : les endocrinocytes de soutien et les endocrinocytes sécrétoires (5 lignées). Ces derniers sont soit acidophiles, occupant une position plus latérale et impliqués dans la sécrétion lactotrope (prolactine) ou somatotrope (GH) ; soit basophiles, occupant une position plus médiane (Figure 5) et impliqués dans la sécrétion corticotrope (ACTH), gonadotrope (FSH, LH) et thyroïdrotrope (TSH) ^{7,8}.

Sur une coupe microscopique, la neurohypophyse est formée des terminaisons axonales des neurones magnocellulaires des noyaux hypothalamiques paraventriculaires et supraoptiques et de cellules neurogliales appelées pituicytes dont la structure est différente d'un astrocyte typique. Les prolongements des pituicytes et leurs axones restent au contact des vaisseaux sanguins pour drainer les sécrétions hormonales hypophysaires. ⁷

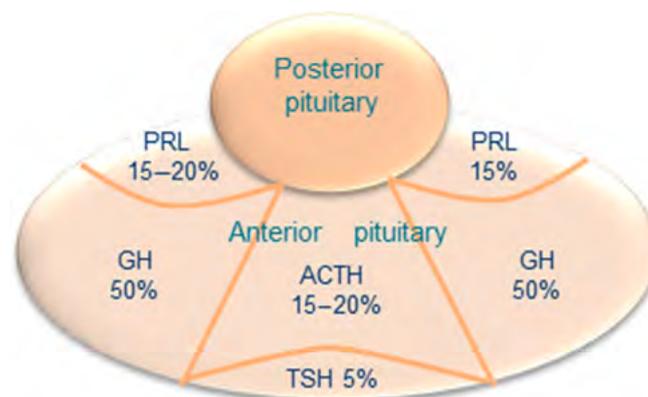


Figure 5. Répartition des acini de la glande pituitaire avec leurs sécrétions ¹²

Structure Moléculaire de la Prolactine

La prolactine est une substance chimique polypeptidique composé de 198 – 199 acides aminés de poids moléculaire de 23kDA sécrétée par les cellules lactotrophes de l'antéhypophyse sous l'influence inhibitrice de la dopamine provenant de l'hypothalamus ^{8,13,14}. Sa structure est un faisceau à quatre hélices de type α (H1, H2, H3 et H4) maintenue par des interactions intermoléculaires non covalentes (L1, L2, et L3) et par 3 liaisons disulfures dont une centrale (C58-174) qui relie de manière covalente L1 avec H4 (Fig. 6a, b) ¹⁵.

La prolactine est une hormone qui peut être aussi sécrétée par d'autres organes tels que les ovaires, la glande mammaire, la prostate, l'endothélium, la peau, le placenta, le tissu adipeux, etc., ce qui lui vaut d'être classée comme une hormone circulante, autocrine et paracrine ^{13,16}. Son taux de sécrétion est variable selon le rythme circadien, le sexe (5 – 10 ng/ml chez l'homme et 10 – 25 ng/ml chez la femme), les conditions émotionnelles (stress) ou physiologiques (150 – 200 ng/ml pendant la grossesse) ^{14,16}. La régulation de l'expression et la sécrétion de la prolactine d'origine hypophysaire sont complexes et font intervenir plusieurs molécules chimiques telles que les hormones, les facteurs de croissance, des peptides, des acides aminés ¹⁴. Il s'agit d'un mécanisme qui fait intervenir l'action inhibitrice de la dopamine libérée par les neurones des noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. D'autres molécules agissent en stimulant la sécrétion de la prolactine : l'ocytocine, l'œstrogène, la TRH ¹⁷.

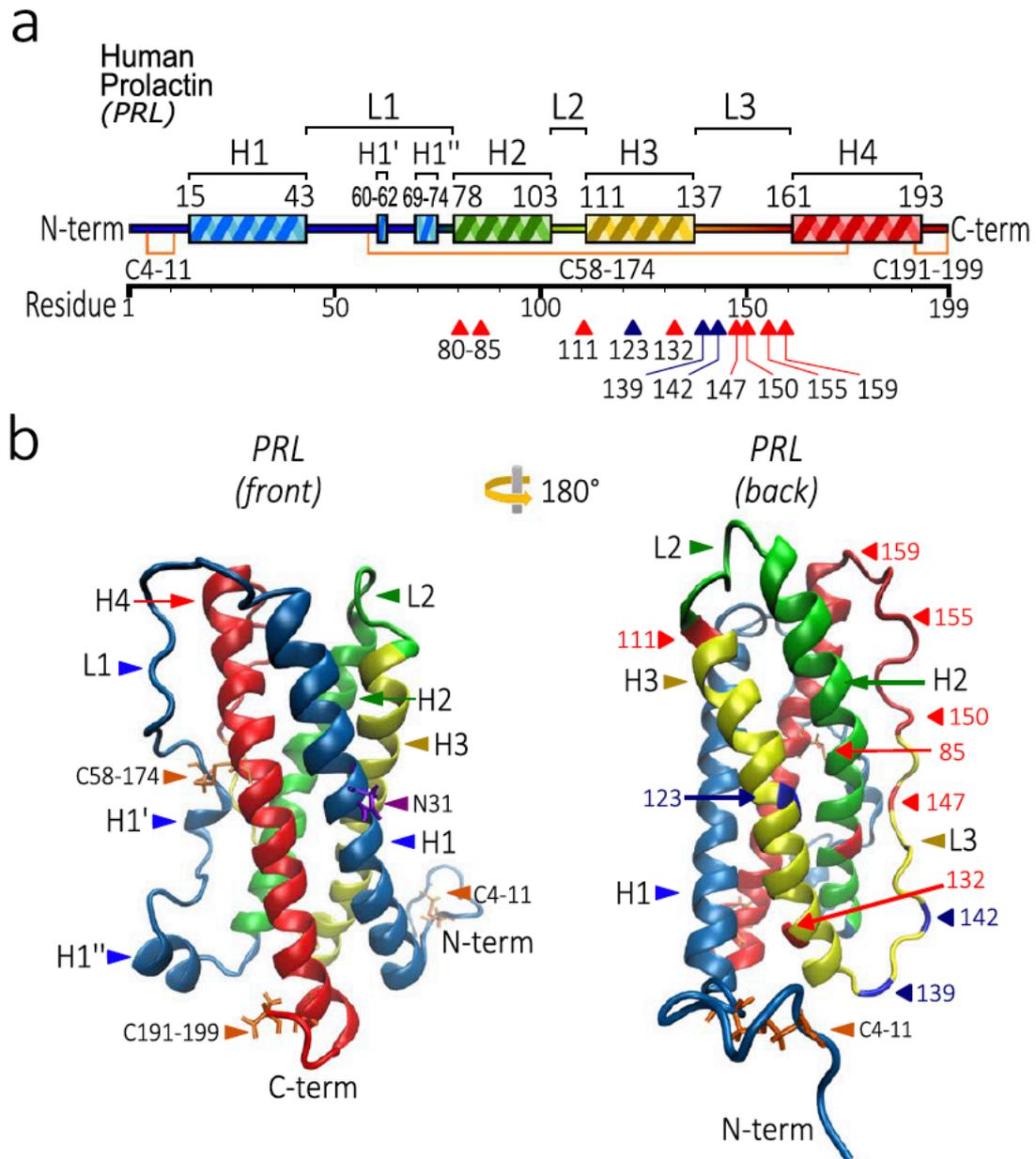


Figure 6. Structure moléculaire de la prolactine. a- structure linéaire avec les acides aminés composant les hélices (H) et les liaisons (L); b- structure tridimensionnelle de face et de dos.[adapté de Robles *et al*¹⁵]

Traditionnellement, on associe la prolactine à l'hormone de la lactation et la reproduction. Cependant, c'est une hormone pleiotropique qui intervient dans la régulation de plusieurs autres organes (tableau 1) et ces actions peuvent être regroupées en quatre catégories : reproductive, métabolique, immunochimique et homéostatique¹³.

La prolactine intervient dans la production du lait maternel selon un processus très complexe où interviennent plusieurs autres facteurs. La prolactine joue un rôle prépondérant dans la croissance cellulaire, la différenciation, la sécrétion et l'involution de la glande mammaire ¹³. Elle jouerait également un rôle dans le comportement sexuel de la femme et dans la production de la progestérone qui est une hormone nécessaire à la nidation et le maintien de la grossesse ¹⁷.

L'action métabolique de la prolactine dans l'organisme a été longtemps ignorée. De nouvelles études ont montré que la prolactine agissait en régulant l'homéostasie du métabolisme du glucose et des lipides dans plusieurs organes tels que le pancréas, le tissu adipeux, la glande mammaire, la prostate et le foie. En effet une hyperprolactinémie prolongée chez l'homme est responsable d'une augmentation de l'appétit avec comme conséquence une obésité. La production de l'insuline dans le pancréas, du citrate dans la prostate font aussi intervenir la prolactine et des récepteurs à la prolactine sont retrouvés dans ces différents organes ^{13,14}.

La prolactine interviendrait aussi dans la régulation du système immunitaire par son rôle dans l'activation des cellules immunitaires, les cellules épithéliales du thymus, et l'activation de la production des cytokines ^{13,14,16,17}. Certaines études ont révélé que la prolactine avait la capacité de se transformer en vaso-inhibin une puissante substance antiangiogénèse ^{15,17}. D'autres auteurs ont mis en évidence le rôle potentiel de la prolactine dans le renouvellement des cellules épithéliales de la peau et son action immunitaire au niveau de la peau en invoquant le concept de « brain-skin axis » qui s'apparente à un circuit entre la peau et le système nerveux central médié par la prolactine ^{13,14}.

En somme, la prolactine est une hormone ubiquitaire dont l'action est plurielle dans l'organisme, ce qui fait dire à certains auteurs, que la prolactine aurait plus de 300 effets biologiques distincts ^{13,14,17}.

Tableau 1. Différentes fonctions de la prolactine [adapté de Foitzzik et al¹⁴]

Category	Selected skin-relevant activities	Reference
Reproduction	Stimulation of mammary gland development (lobuloalveolar growth) and lactation, synthesis of milk proteins, lactose, and lipids	Ben-Jonathan et al. (2006); Manhes et al. (2006); Bachelot and Binart (2007)
	PRL overexpression: altered gland morphology, lipid enrichment of the milk PRL knockout: infertile due to multiple reproductive abnormalities, including ovulation of premeiotic oocytes, reduced fertilization of oocytes, reduced preimplantation oocyte development, lack of embryo implantation, +/-: lactation failure	Bole-Feysot et al. (1998)
	Mitogenic, improves survival of mammary epithelial cells	Ben-Jonathan et al. (2006) Manhes et al. (2006)
	PRL acts through an autocrine mechanism to negatively regulate the extent of differentiation (decidualization) of human uterine cells	Eyal et al. (2007)
	Synthesis of pheromones partially by skin glands. Modulation of sexual behavior	Kikuyama et al. (2002); Kruger et al. (2005)
Endocrinology and metabolism	Regulation of fat metabolism, adipocyte differentiation, and development PRL-/-: impaired development of internal and subcutaneous adipose tissue, reduced adipocytes Suppression of lipid storage and adipokine release Growth of pancreatic islets, stimulation of insulin secretion	Fleener et al. (2006) Flint et al. (2003, 2006) Ben-Jonathan et al. (2006) Ben-Jonathan et al. (2006)
	Control of water and electrolyte balance	Reduction of sodium chloride in human sweat Reduction of mucus cell size number in fish Kidney: decreased sodium, potassium secretion in mammals and increase in extracellular volume in amphibians Thermoregulation
Brain and behavior	Sleep-wake cycle, feeding and nesting behavior, melatonin-regulated timer cells and adjacent prolactin-secreting cells, function together as an intrapituitary "pacemaker-slave" timer system Adaptive stress response	Bole-Feysot et al. (1998) Lincoln et al. (2006) Dorshkind and Horseman (2000); Fomicheva et al. (2004)
	Growth and development	PRL increases open-channel density of epithelial sodium channel in adult frog skin
In cultured larval bullfrog skin prolactin antagonizes the corticoid-promoted development of adult-type epidermis		Takada et al. (1996)
Antimetamorphic and/or juvenilizing hormone		Tata (2006)
Induction of molting in birds		Dawson (2006)
PRL at least partially regulates the release of angiogenic factors like VEGF by monocytes and macrophages Modulation of the pigmentary system		Sarkar et al. (2005) Duncan and Goldman (1984); Nguyen et al. (2006)
Immunoregulation	Activation, differentiation, and release of specific cytokines of thymic epithelial cells, thymocytes, lymphocytes, NKCs, and macrophages	Felig and Frohmann (2001); Larsen et al. (2003) Ben-Jonathan et al. (1996); Sun et al. (2004); Carreno et al. (2005, 2004)
	Differentiation of CD4- CD8- thymocytes into CD4+ CD8+ cells	Biswas et al. (2006)
	Prevents thymocyte apoptosis	Biswas et al. (2006)
	During the acute-phase response PRLR expression is downregulated in various tissues and upregulated in the thymus	Corbacho et al. (2004)
	Autoantibody production by B lymphocytes Improves graft survival and increases cytokine release in lymphocytes like IL-2 and IFN- γ	De Bellis et al. (2005) De Bellis et al. (2005)

IFN α , interferon α ; IL-2, interleukin 2; NKC, natural killer cell; PRL, prolactin; PRLR, PRL receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor. PRL has an exceptionally wide range of effects in human biology, well beyond the "mammary horizon," including direct effects in the skin. These can be broadly categorized into six key areas: reproduction, endocrinology and metabolism, control of water and electrolyte balance, brain and behavior, growth and development, and immunoregulation. This table highlights the diverse repertoire of PRL functions in human biology in general and in the skin in particular.

Physiopathologie

La description la physiopathologie des prolactinomes est envisageable selon trois axes : génétique et/ou histopathogénèse, le caractère sécrétant la prolactine, et le volume du prolactinome.

D'un point de vue génétique, on distingue les cas sporadiques d'adénomes hypophysaires (95% des cas) et les cas héréditaires entrant dans le cadre des altérations moléculaires génétiques : maladies neuroendocrine multiples de type 1

(MEN-1), syndrome du complexe de Carney, les formes familiales isolées d'adénome hypophysaire (FIPA), etc. Il s'agit de mutations génétiques qui conduisent à la prolifération d'un type de cellules endocrines de l'antéhypophyse. Dans le cas de MEN-1 qui s'accompagne d'un hyperparathyroïdisme et d'une atteinte du pancréas, par exemple, c'est une mutation du gène codant pour la ménine qui entraîne une prolifération de plusieurs cellules endocrines dont les cellules lactotrophes de l'antéhypophyse. La ménine est une protéine ubiquitaire intervenant dans la transcription cellulaire et la régulation de la synthèse protéique. Ceci explique la prépondérance des prolactinomes dans ce syndrome ^{18,19}. Les cas sporadiques proviennent d'une prolifération anarchique des cellules de l'antéhypophyse induite par une expansion monoclonale, ce qui explique la rareté des adénomes mixtes. Plusieurs facteurs sont impliqués dans l'oncogenèse dont les plus importants sont le GSP codant pour la protéine de régulation du GHRH (growth hormone releasing hormone) impliqué dans les adénomes à GH, le RAS, Cyclin D1, PTTG, et c-myc ^{4,19}. Lorsque les aberrations génétiques surviennent, il y a une expansion monoclonale d'un type cellulaire dont la prolifération aboutit à un microadénome. L'évolution dépend des facteurs de croissance et autres molécules intervenant dans la régularisation de la multiplication cellulaire. Dans le meilleur des cas, les cellules néoplasiques subissent une apoptose médiée par PTTG, IL-6, p15, p21. Dans d'autres cas, la prolifération cellulaire échappe au contrôle des facteurs de régulation, une néo-angiogenèse s'installe et l'adénome prend du volume et devient invasif. Pire, il peut acquérir des propriétés métastatiques et aboutir à un adénocarcinome hypophysaire (Figure 7) ^{2,19}.

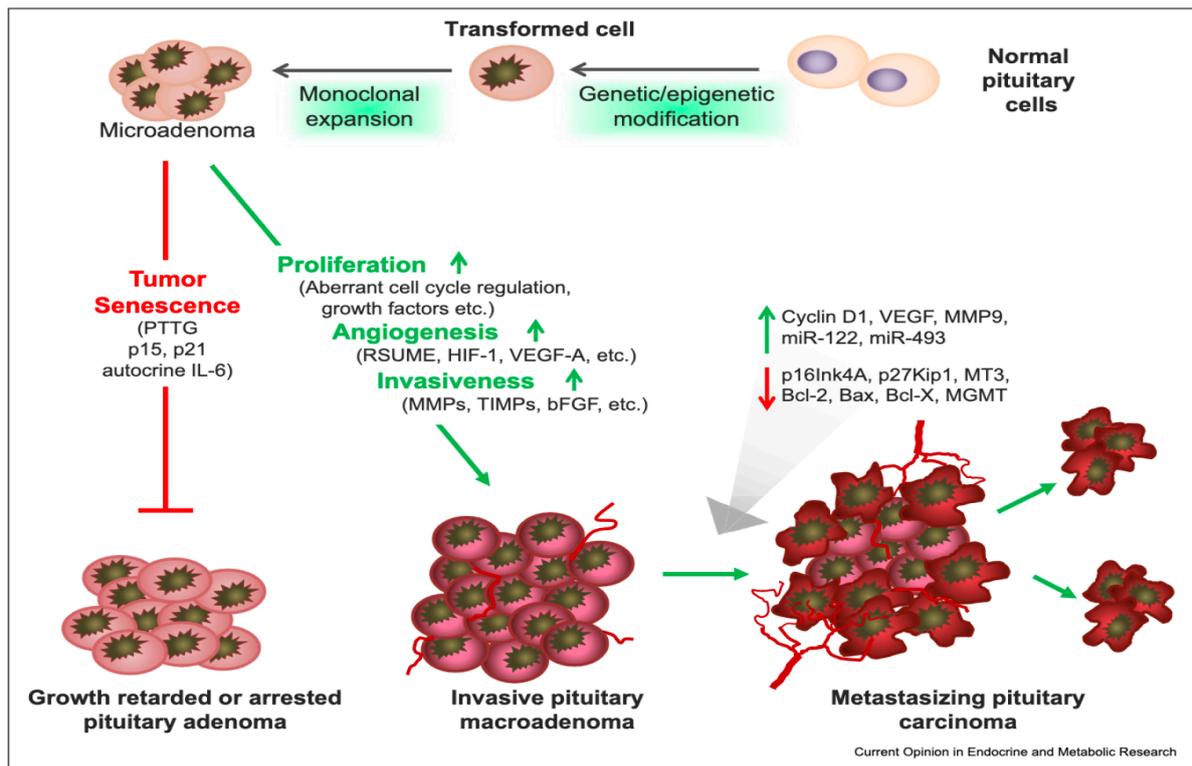


Figure 7. Oncogénèse des adénomes hypophysaires [d'après Stalla et al¹⁹]

Selon la caractéristique sécrétant ou non des adénomes hypophysaires, on distingue les adénomes non fonctionnels représentant environ 30 – 50% des cas et les adénomes fonctionnels produisant les différentes hormones de l'antéhypophyse dans 60 – 70 % des cas^{4,20,21}. Compte tenu de l'expansion monoclonale des cellules de l'antéhypophyse, un seul type de sécrétion est généralement observé : GH, prolactine, TSH, ACTH, LH/FSH. Les adénomes sécrétant la FSH ou la LH sont souvent silencieux et constituent la majorité des adénomes non fonctionnels. Les prolactinomes représentent environ la moitié des cas d'adénomes hypophysaires^{1,5,20}. Ce sont les tumeurs hypophysaires les plus fréquentes entraînant une hyperprolactinémie qui va induire les différents symptômes observés chez les malades. Ces symptômes sont liés à l'effet de la prolactine sur les différents organes dont le métabolisme est perturbé : galactorrhée, aménorrhée, dysfonctionnement sexuel, infertilité, prise de poids voire obésité, ostéoporose, etc.

Le lien de causalité entre l'adénome et l'hyperprolactinémie est parfois difficile à mettre en évidence car plusieurs autres causes peuvent entraîner une

hyperprolactinémie (Tableau 2) : les médicaments (antipsychotiques, antidépresseurs), les sécrétions ectopiques de la prolactine, les macroadénomes non fonctionnels (hyperprolactinémie de déconnexion) ^{22, 23}.

Selon le volume des prolactinomes, on distingue les macroprolactinomes dont le diamètre est supérieur à 10 mm et les microprolactinomes de diamètre inférieur à 10 mm. L'extension extrasellaire des macroprolactinomes est souvent responsable de l'effet de masse sur les éléments anatomiques suprasellaires notamment les voies optiques entraînant une hémianopsie bitemporale voire une cécité, une obstruction des voies d'écoulement du liquide cébrospinal (LCS) responsable d'une hydrocéphalie et son corollaire.

Tableau 2. Étiologie de l'hyperprolactinémie [adapté de Mancini *et al* & Ciccarelli *et al*^{22,24}]

Causes d'hyperprolactinémie	
Lésions de l'hypothalamus	<p>Tumeurs : craniopharyngiome, germinome, tumeur du 3^{ème} ventricule, kystes, métastases, gliome, hamartome</p> <p>Pathologies inflammatoires : sarcoïdose, tuberculose, histiocytose à cellule de Langerhans, granulome éosinophile</p> <p>Irradiation crânienne</p> <p>Anomalies vasculaires</p> <p>Pseudotumor cerebri</p> <p>Syndromes génétiques : MEN, Carney complex, McCune-Albright syndrome</p>
Lésions de l'hypophyse	<p>Micro ou Macroprolactinome</p> <p>Adénomes fonctionnels : acromégalie, maladie de Cushing</p> <p>Arachnoïdocèle intra-sellaire</p> <p>Hyperprolactinémie de déconnexion : macroadénome non fonctionnel, méningiome suprasellaire, germinome intra-sellaire, métastase</p> <p>Pathologies inflammatoires : granulome à cellules géantes, sarcoïdose</p>
Médicaments et drogues	<p>Neuroleptiques : phénothiazine, halopéridol, chlorpromazine</p> <p>Inhibiteurs anti H2 : métoclopramide, sulpiride, dompéridone, cimétidine</p> <p>Antidépresseurs : amoxapine, imipramine, amitriptyline</p> <p>Antihypertenseurs : α-métyldopa, réserpine, verapamil</p> <p>Œstrogènes</p> <p>Opiacés</p>
Neurogène	<p>Traumatisme du thorax, Traumatisme médullaire</p> <p>Stimulation mammaire, Stress physique ou psychologique</p>
Substances chimiques	<p>Métaux lourds : Mercure, Cadmium, Uranium, Arsenic, Barium</p> <p>Styrène et perchloroéthylène</p> <p>Gaz anesthésiques</p> <p>Plantes médicinales : <i>Echinacea purpurea</i>, <i>Hypericum perforatum</i>, <i>Purariae isoflavone</i>, <i>Cimicifuga racemosa</i>, <i>Acacia nilotica ssp adansonii</i></p>

Autres causes	Hypothyroïdisme primaire
	Insuffisance rénale chronique
	Cirrhose du foie
	Syndrome des ovaires polykystiques
	Idiopathique

Épidémiologie

L'épidémiologie des adénomes hypophysaires est variable d'un centre à un autre, d'une population à une autre et selon la période d'étude. Cependant il y a des tendances globales qui demeurent à peine variables. On considère globalement que les adénomes hypophysaires représentent la 3^e cause de tumeurs primitives intracrâniennes après les gliomes et les méningiomes ^{2,11}. L'incidence annuelle varie entre 2 et 4 cas pour 100000 habitants ^{25,26}. La fréquence est estimée à 10 à 25% selon les séries hospitalières, autopsiques ou radiologiques ^{2,24,27}.

Parmi les adénomes hypophysaires, les prolactinomes sont les plus fréquents entre 30 et 50% des cas selon les auteurs ^{1-3,20,23,24,26-30}. L'incidence des prolactinomes tend à augmenter au fil des années à cause des moyens diagnostiques qui révèlent de nombreux cas d'incidentalomes, variant entre 6 – 27 cas par million d'habitants selon les études; pour une prévalence rapportée à la population de l'ordre de 100 à 775 cas par million d'habitants ^{22,24,28,31}.

La prévalence des prolactinomes varient en fonction de l'âge, du sexe avec une nette prédominance féminine. Elle peut atteindre un sex-ratio de 3 à 10 femmes pour un homme selon les études, particulièrement dans la tranche d'âge de 20 à 50 ans ^{22,29,32}. Cette prédominance féminine est remarquable autour de 30 ans compte tenu des manifestations cliniques précoces chez la femme notamment l'aménorrhée secondaire tandis que chez les hommes, le prolactinome reste longtemps silencieux et les signes observés sont ignorés (baisse de la libido, troubles sexuels). Par conséquent, au-delà de la ménopause, les courbes de fréquence entre les hommes et les femmes sont confondues ³³. Alors, il n'est pas rare d'observer que les cas de

macroprolactinomes sont plus fréquents chez les hommes et les enfants que les femmes^{22,26,28,31-35}.

L'épidémiologie des prolactinomes reste variable d'une population à une autre avec des différences selon le centre, les modes de recrutement et de diagnostic ; elle guide sans doute les démarches thérapeutiques, les définitions de macroadénomes ou adénomes invasifs, le seuil de l'hyperprolactinémie pour lesquels il n'y a pas encore de consensus. Tout ceci doit conduire à maîtriser l'épidémiologie de la pathologie dans chaque centre.

Patients et méthodes

Patients

Il s'agissait d'une étude rétrospective menée au Centre Hospitalo-Universitaire Hassan II de Fès (CHU H2), la plus grande institution de soins de niveau 3 de la ville de Fès au Maroc. Soixante-quinze (75) patients porteurs d'un prolactinome sur un total de 156 cas d'adénomes hypophysaires diagnostiqués sur la base des données cliniques, radiologiques et biologiques étaient inclus dans cette étude. Les données étaient collectées de Janvier 2007 à Juin 2019 pour avoir un recul de suivi d'au moins 1 an sur le dernier cas.

Étaient exclus de l'étude, les patients dont les données cliniques de suivi et la prolactinémie étaient manquantes ou n'ayant jamais bénéficié d'une IRM (04 cas). Toutes les autres causes d'hyperprolactinémie définie dans notre étude par une prolactinémie > 50 ng/mL³¹, étaient exclus de l'étude, y compris les macroadénomes non fonctionnels (02 cas) provoquant une hyperprolactinémie de déconnexion (PRL < 100 ng/mL) conformément aux recommandations de la société de l'hypophyse^{22,23,36}. Il y avait aussi un patient dont le diagnostic de macroprolactinome nécessitant une exérèse chirurgicale, a été exclu de notre étude après les résultats de l'examen anatomopathologique révélant un adénome gonadotrope malgré l'hyperprolactinémie (PRL = 105,63 ng/mL).

Tous les cas ont été classés en fonction de la taille du prolactinome : microadénome (diamètre < 10 mm), macroadénome (diamètre ≥ 10 mm) et prolactinome géant (diamètre > 40 mm)³⁷.

Tous les cas identifiés pour cette étude étaient issus du dossier médical des patients et à partir de la base de données informatiques « Hosix[®] » du CHU Hassan II de Fès.

Variables

Les différentes informations recueillies concernaient les données démographiques, les signes cliniques, l'examen ophtalmologique, l'IRM cérébrale, le dosage de la prolactinémie, FSH, LH, GH, TSH, ACTH, le traitement médical à base d'agonistes

dopaminergiques (Cabergoline ou Bromocriptine), leur dosage, posologie et durée de traitement, l'évolution radioclinique des patients, les indications chirurgicales, la voie d'abord chirurgicale, les complications post-opératoires, les thérapeutiques adjuvantes (radiothérapie, radiochirurgie).

Analyse statistique

Toutes les données quantitatives ont été groupées sous forme de moyenne, et analysées par le logiciel Stata. Le test de Student « t » ou ANOVA selon le cas, a été utilisé pour comparer les différents groupes. Les données qualitatives ont été présentées sous forme de fréquence absolue et relative et le test de Khi-deux ou le test de Fisher (lorsque la fréquence est inférieure à 5) a servi pour les comparaisons entre les différents groupes. Le seuil de significativité des différents tests était fixé à 5%.

Résultats

Caractéristiques démographiques (Tableau 3)

L'étude a permis d'enregistrer 75 cas de prolactinomes parmi 156 cas d'adénomes hypophysaires au total, soit une fréquence de 48,1%.

Tableau 3. Données démographiques de 75 cas de prolactinomes au CHU Hassan II de Fès de 2007 à 2019

	Total (%)	p
n	75 (100)	
Age	35 ± 12 [16 – 66]	
	♂ 38 ± 13 [16 – 64], ♀ 33 ± 11 [16 – 66]	<0,000001*
Hommes	23 (30,7)	
Femmes	52 (69,3)	
Nationalité marocaine	75 (100)	
Situation matrimoniale		
Célibataire	23 (30,7)	
Marié	45 (60)	
Veuf (ve)	1 (1,3)	
Divorcé	2 (2,7)	
Autre	4 (5,3)	
Sans profession	32 (42,7)	
Provenance		
Fès	35 (46,4)	
Autre	40 (53,3)	

* âge moyen (test de Student)

Données cliniques

L'évaluation clinique des patients est présentée dans le tableau 4. La méningite à pneumocoque était révélatrice du macroadénome à prolactine chez 02 patients.

Tableau 4. Données cliniques de 75 cas de prolactinomes au CHU Hassan II de Fès de 2007 à 2019

	Total (%)
Céphalées	50 (66,7)
Galactorrhée	34 (45,3)
Aménorrhée	41 (54,7)
Gynécomastie	1 (1,33)
Anomalies du cycle menstruel	24 (30,7)
Dysfonctionnement sexuel	9 (12)
Infertilité	10 (13,3)
Troubles visuels	
Baisse de l'acuité visuel	41 5 (54,7)
Acuité visuelle droite	7,8/10 ± 0.3 [0 – 10]
Acuité visuelle gauche	8,6/10 ± 0.3 [0 – 10]
Anomalies du champ visuel	28 (37,3)
Anomalies du fond d'œil	21 (28)
Troubles métaboliques	
Diabète	4 (5,3)
IMC	28.1 ± 6,3 [17.3 - 53.3]
Surpoids / Obésité	31 (41,3)
Ostéoporose	1 (1,3)
Nausées / vomissements	5 (6,7)
Dysmorphisme acrofacial	3 (4)
HTA	5 (6,7)
Troubles neurologiques	
Déficit neurologique	4 (5,3)
Coma	2 (2,7)
Épilepsie	1 (1,3)

Imagerie des prolactinomes

Dans notre série, il y avait 28 cas de microprolactinome, 30 cas de macroprolactinome et 17 cas de prolactinome géant.

Classiquement, il s'agit d'une lésion de la selle turcique en hyposignal T1, hyper T2, se rehaussant discrètement après l'injection de gadolinium, élargissant la selle turcique avec parfois effondrement du plancher sellaire, et dans les cas de macroadénome, on note une extension suprasellaire avec effet de masse sur le chiasma optique refoulé généralement en avant et en haut et envahissement des sinus caverneux, le tout prenant la forme de bouchon de champagne (Figure 8).

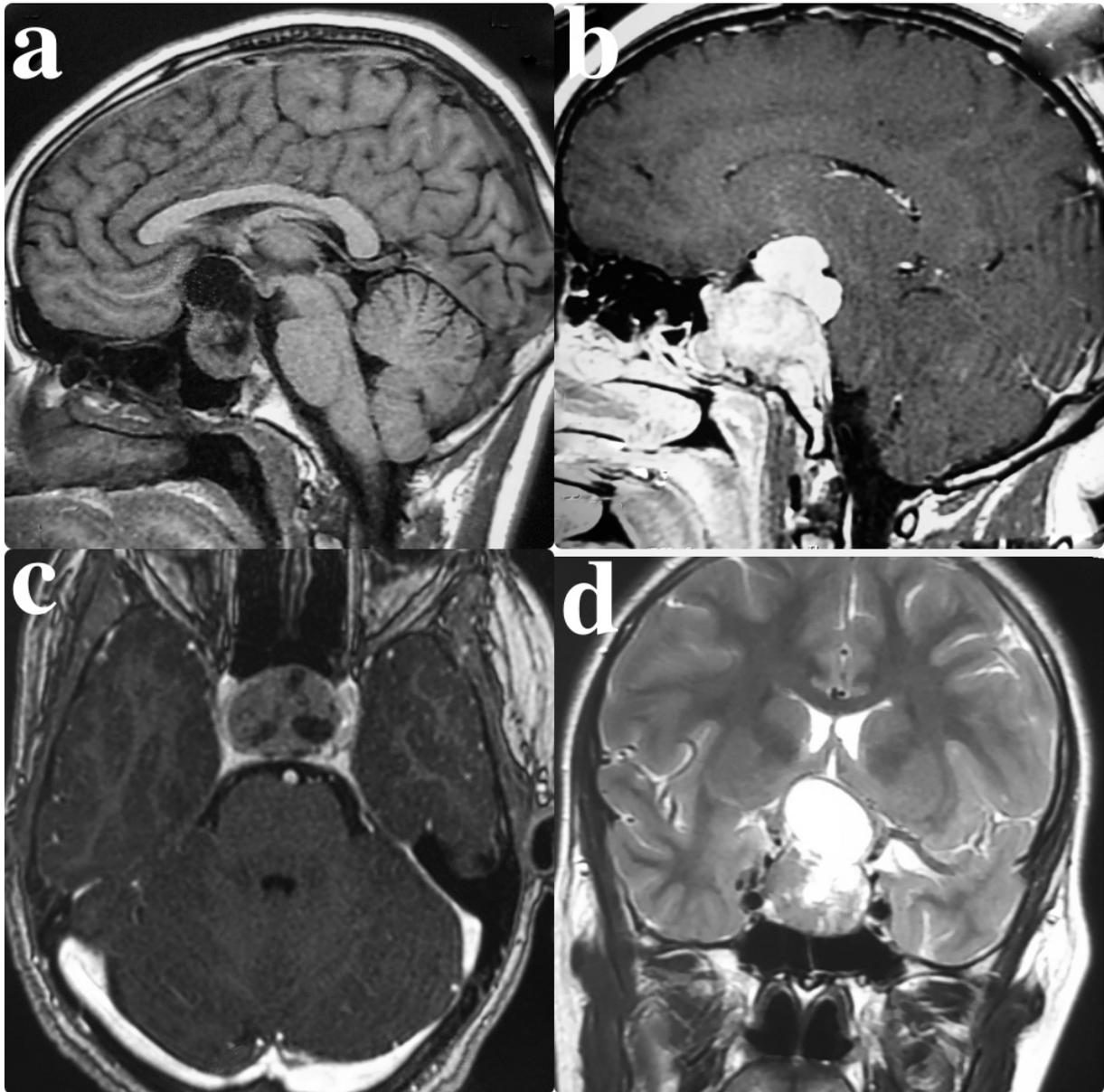


Figure 8. IRM hypophysaire d'un patient de 20 ans révélant un macroadénome solido-kystique en isosignal T1 sur la coupe sagittale T1 (a), rehaussé de façon intense après injection de gadolinium (b), hétérogène en T2 Flair (c) et T2 coronale (d). Il envahit la selle turcique dont le plancher est effondré, soulève le diaphragme sellaire avec extension suprasellaire sous forme de bouchon de champagne avec effet de masse sur l'hypothalamus et le 3^{ème} ventricule sans dilatation ventriculaire. Le chiasma optique et la tige pituitaire sont refoulés en avant et vers le haut. Il n'y a pas d'envahissement des sinus caverneux.

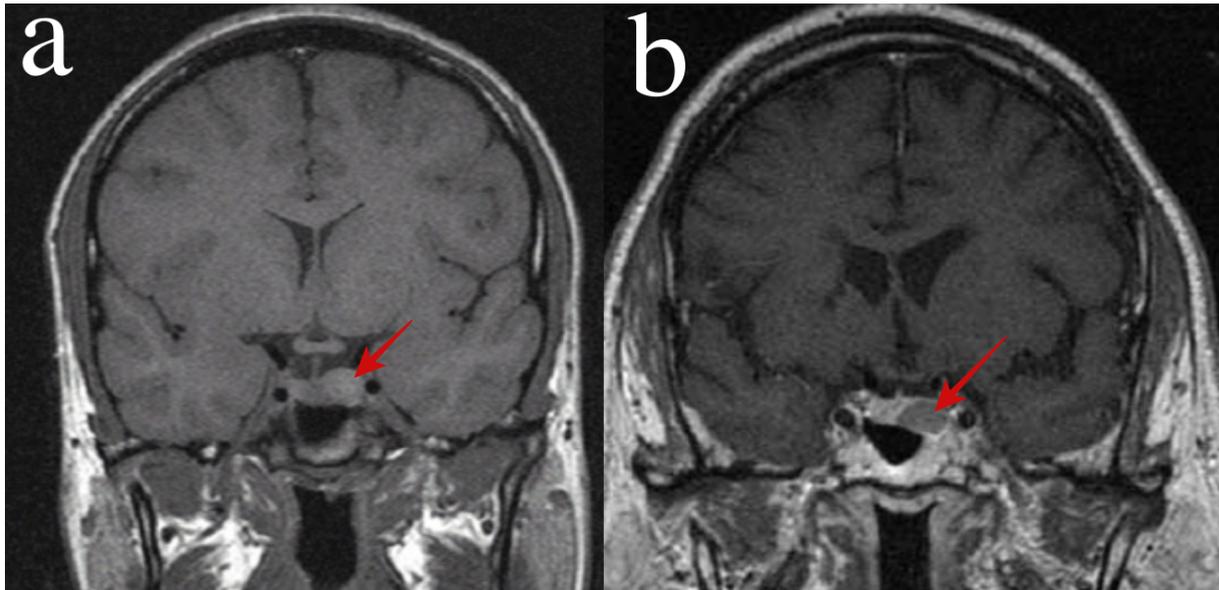


Figure 9.IRM hypophysaire d'une patiente de 41 ans montrant un microadénome hypophysaire de 8 mm (flèche) en isosignal T1 coupe coronale (a). On note une prise de contraste du parenchyme hypophysaire sain (b)

Hyperprolactinémie et prolactinome (Tableau 5)

Tableau 5. Répartition des patients en fonction du sexe et selon la taille du prolactinome et de l'hyperprolactinémie

	Femme (%)	Homme (%)	<i>p</i> *
<i>Taille de l'adénome</i>			0,41
Microprolactinome	27 (51,9)	1 (4,4)	
Macroprolactinome	21 (40,4)	9 (39,1)	
Prolactinome géant	4 (7,7)	13 (56,5)	
<i>Prolactine (PRL)</i>			0,98
PRL < 100	6 (11,5)	0 (0)	
PRL 100 – 200	17 (32,7)	1 (4,4)	
PRL 200 – 1000	22 (42,3)	4 (17,4)	
PRL > 1000	7 (13,5)	18 (78,3)	

* test de Fisher

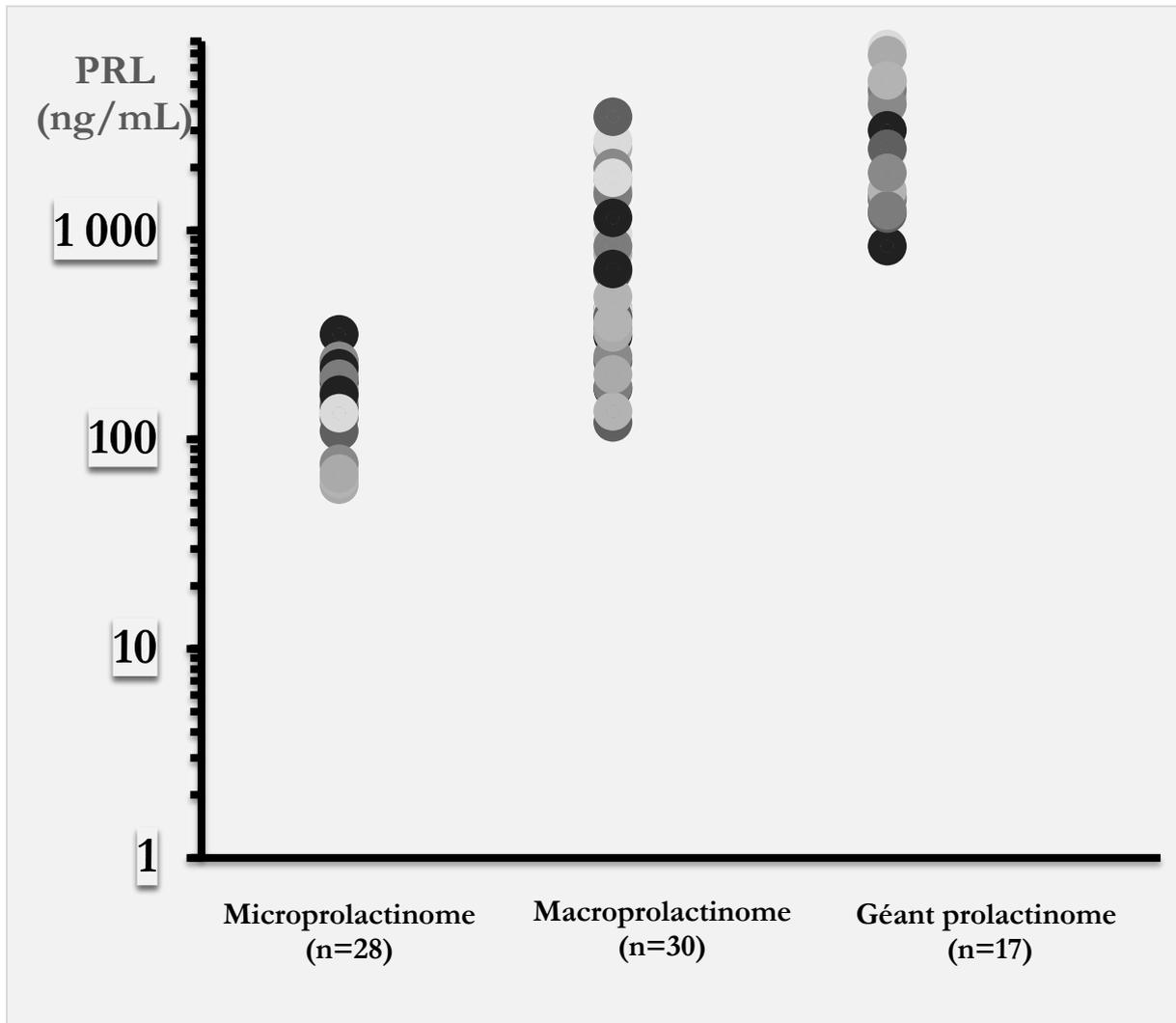


Figure 10. Valeur de la prolactinémie selon le groupe des micro-, macro-, et géant prolactinomes.
 (Anova test : $F= 41,27$; $p < 0,00000000001$)

Il existait une corrélation entre le taux de prolactine et la taille de l'adénome hypophysaire. L'hyperprolactinémie était plus élevée dans les prolactinomes de grande taille ($p < 0,001$). La figure 11 décrit l'évolution de la prolactinémie en fonction du diamètre de l'adénome hypophysaire et correspond à la fonction $y = 69,519x - 460,51$ avec y la prolactinémie et x le diamètre ; $R^2 = 0,6421$.

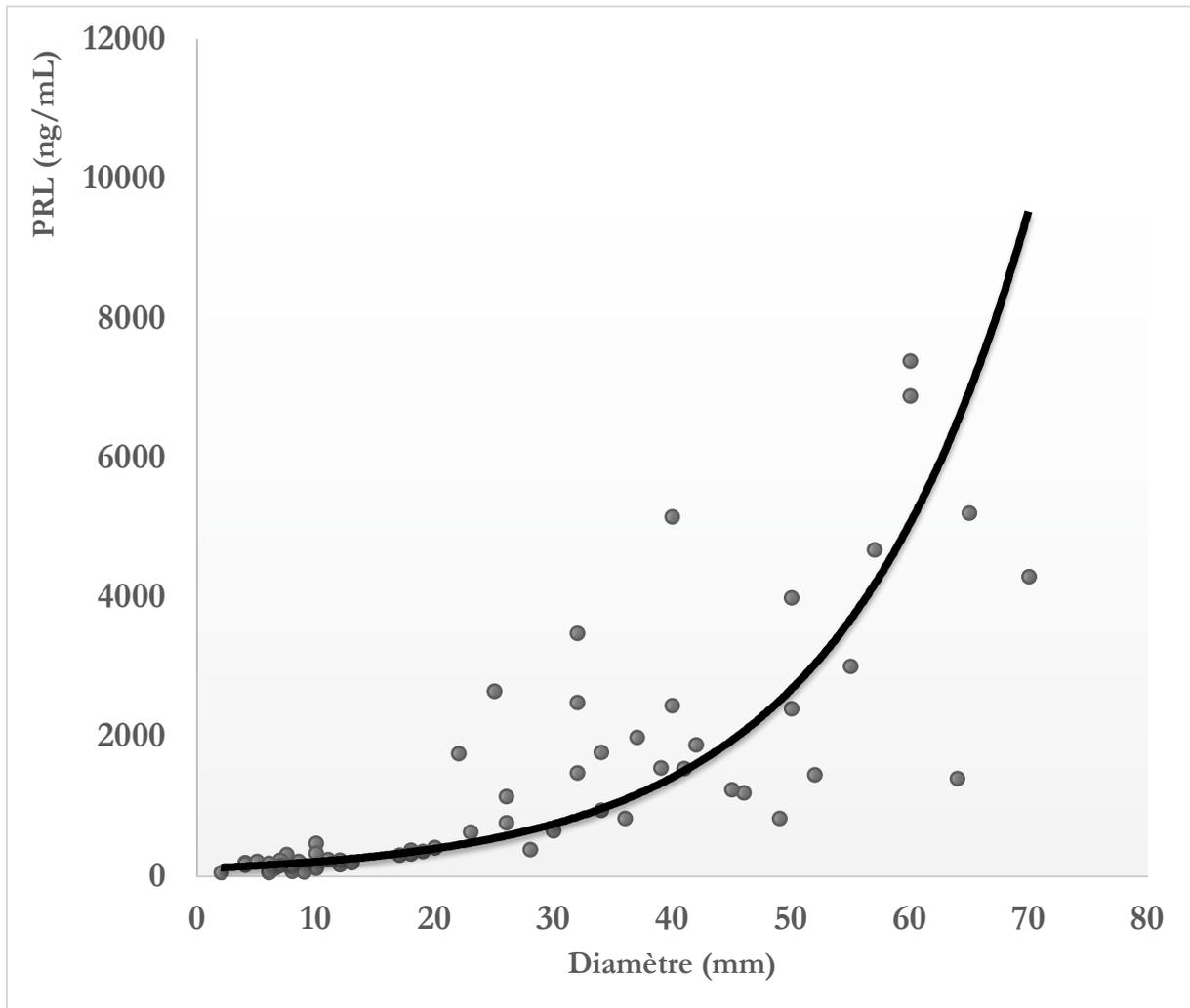


Figure 11. Évolution de la prolactinémie en fonction de la taille des prolactinomes ($Pearson = 0,80 ; p < 0,001$)

Prise en charge des patients

Dans notre série, 13 patients seulement (17,3%) ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale par voie endoscopique endonasale transphénoïdale. Six patients ont été opérés d'emblée dont 4 pour une menace visuelle importante avec une lésion à prédominance kystique et 2 cas d'apoplexie pituitaire à l'admission.

Les 7 autres patients ont été opérés suite à l'installation d'apoplexie pituitaire sous traitement médical (1 cas) ou une aggravation visuelle (3 cas) ou une résistance au traitement médical (3 cas).



Figure 12. Positionnement du patient pour un abord endoscopique endonasal transphénoïdal. Le patient est installé en décubitus dorsal, tête fixe dans une tétière de Mayfield en flexion neutre tournée vers le chirurgien. L'abdomen est préparé en vue d'un prélèvement de la graisse pour la fermeture.

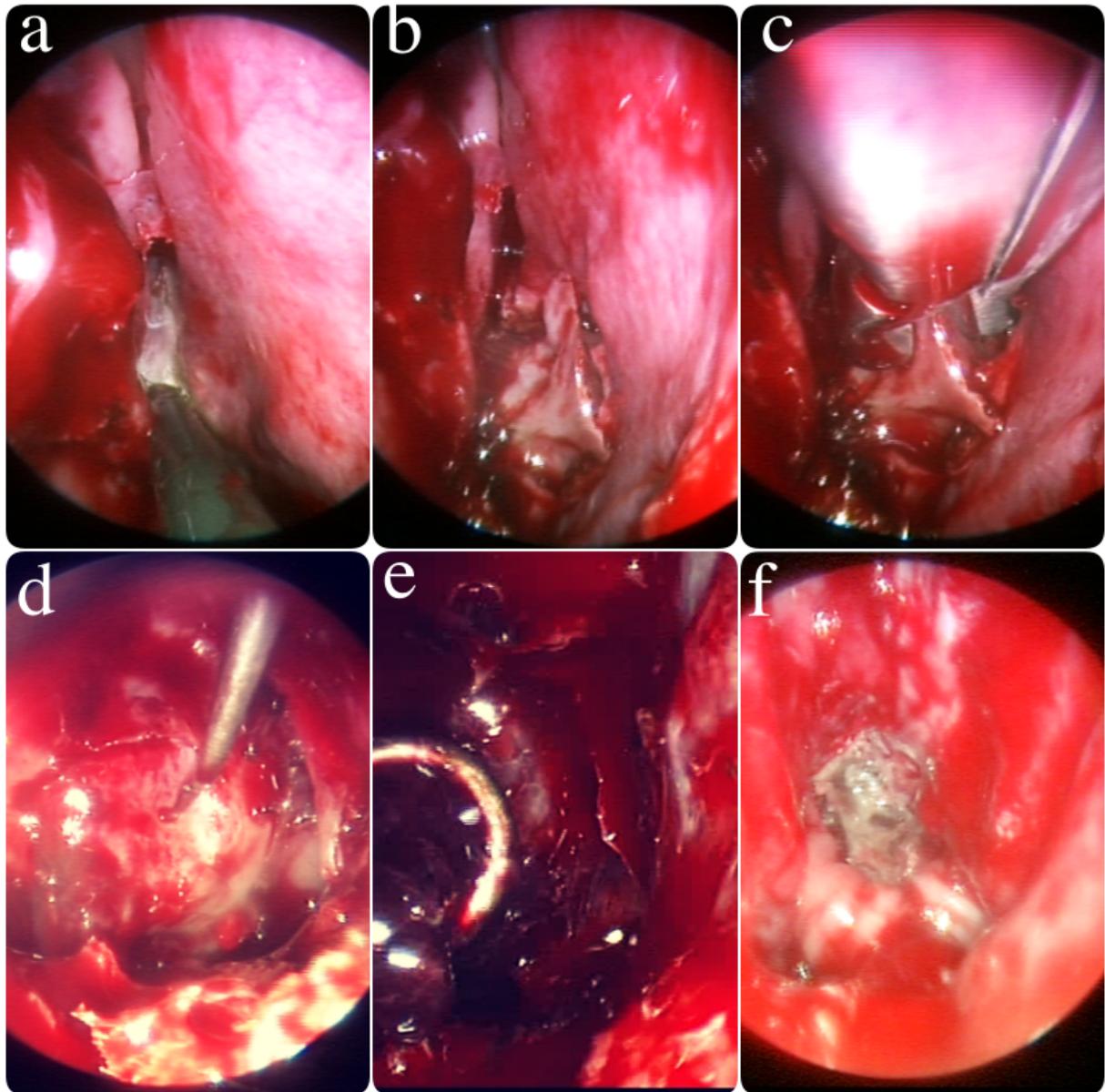


Figure 13. Vue per-opératoire de la voie endoscopique transnasale transphénoïdale chez un patiente de 35 ans. Le temps nasal permet d'identifier les cornets supérieur, moyen et inférieur (a) qui sont réclinés latéralement pour permettre de voir l'ostium sphénoïdal qui sert de repère. La sphénoïdectomie antérieure commence par la coagulation de la muqueuse médiale à l'ostium puis on réalise une luxation du septum nasal permettant le passage controlatéral et une ablation du rostre sphénoïdal et des parois du sinus sphénoïdal (b & c). L'ouverture de la dure – mère est faite en croix (d) et l'exérèse tumorale se fait à l'aide de curette annulaire (e). à la fin, on procède à une reconstruction du plancher sellaïre à l'aide de la graisse et du surgicel et la colle biologique.

Treize patients dans notre série (17,3%) ont été initiés à la bromocriptine. Ce traitement à base de bromocriptine était maintenu chez un seul patient, tandis que tout le reste est passé à la cabergoline.

L'évolution de la décroissance du taux de prolactinémie sous traitement avec un recul de 5 ans est présenté dans le graphique 15.

L'effet du traitement médical sur le volume du prolactinome est présenté dans le graphique 16.

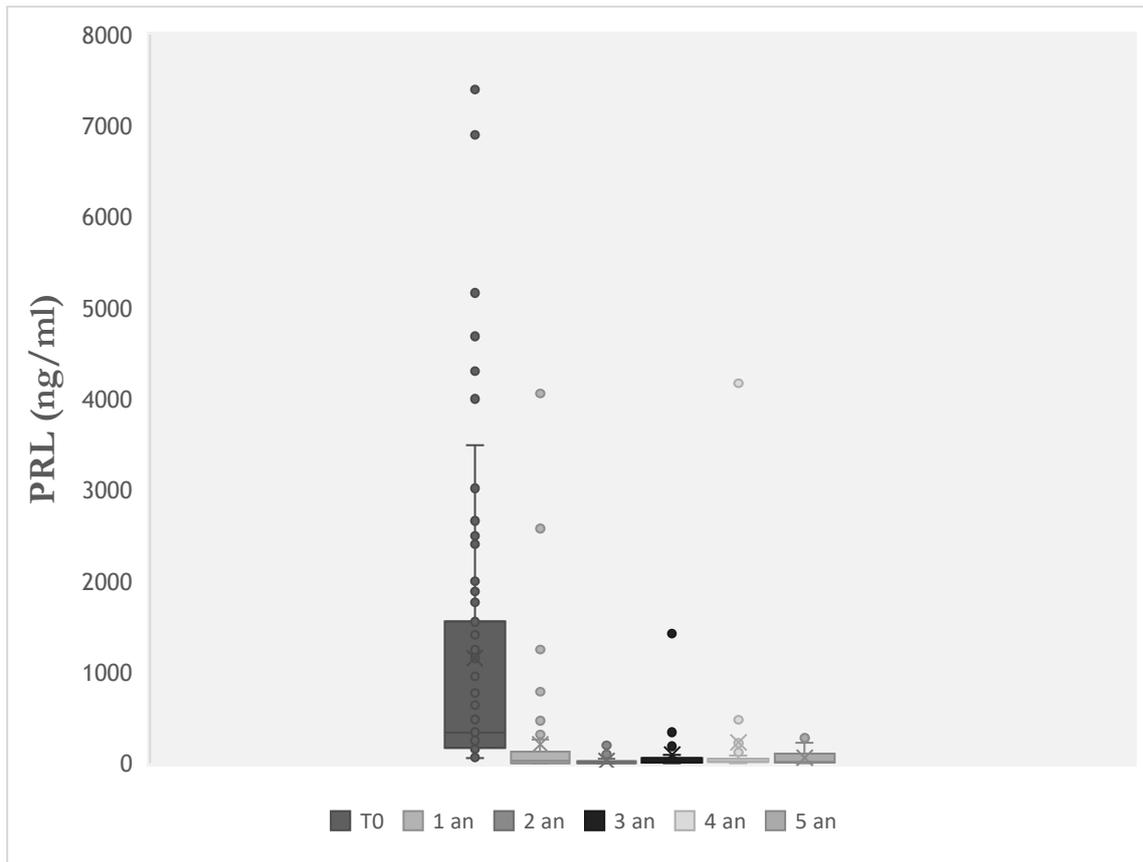


Figure 14. Décroissance du taux de prolactinémie pendant cinq années de suivi des patients sous traitement médical

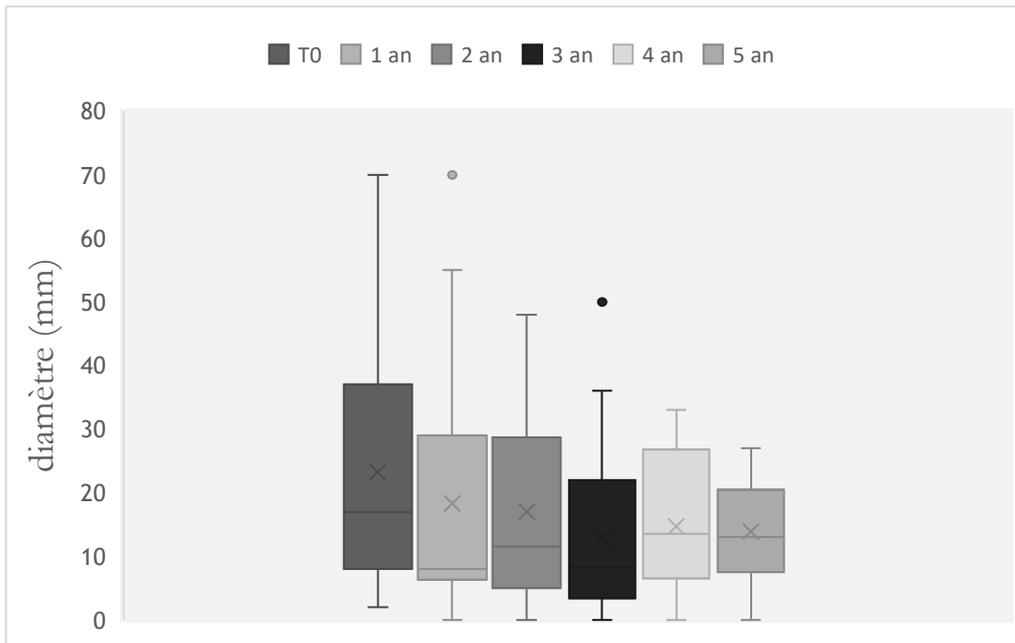


Figure 15. Évolution de la taille du prolactinome chez les patients sous traitement médical pendant 5 ans

Dans notre série de 75 cas de prolactinomes, 2 patients ont bénéficié d'une radiothérapie complémentaire après la chirurgie dans un délai d'un et 2 mois respectivement. Aucun patient n'avait eu de la radiochirurgie.

Un cas de fuite de liquide cébrospinal avait été enregistré après la chirurgie et 4 cas d'hématome du foyer opératoire dont un cas volumineux compressif imposant une reprise chirurgicale pour l'évacuation de l'hématome.

Quatorze patients (18,7%) ont présenté une apoplexie pituitaire dont 4 à l'admission et les 10 autres étaient apparus sous traitement médical. Parmi eux, 7 patients (70%) ont bien évolué sans intervention chirurgicale.

Parmi les 10 patientes qui manifestaient un désir de grossesse dont l'exploration avait permis de découvrir le prolactinome, 8 soit 80% ont obtenu une grossesse sans procréation médicalement assistée, ayant abouti à la naissance d'enfant bien portant dont un cas de jumeaux. Dès la découverte de la grossesse, les patientes passaient à la bromocriptine ou l'arrêt du traitement médical selon le cas.

Aucun décès n'a été enregistré dans notre échantillon de patients.

Discussion

Dans notre série de 75 patients, les prolactinomes représentaient 48% des patients porteurs d'adénomes hypophysaires. Ce résultat est conforme aux données de littérature selon lesquelles, la prévalence des prolactinomes est estimée entre 30 et 50% des cas ^{20,23,24,26}. Askitis et son équipe en Allemagne dans une étude dans un seul centre médical en 2018, avaient enregistré 26, 5% de prolactinome ³ ; tandis que Hussein et collaborateurs dans la même année, avaient identifié, aussi dans un seul centre médical, 45% de prolactinome ⁵. Ceci montre la grande variabilité de la prévalence des prolactinomes selon les auteurs.

Le prolactinome est une pathologie de l'adulte jeune, particulièrement les femmes de 20 à 50 ans. Elles représentaient 69% de notre échantillon et l'âge moyen du diagnostic chez les femmes était de 33 ans. Chez la population masculine dans notre série, le diagnostic est fait 5 ans plus tard comparativement aux femmes avec une différence statistiquement significative ($p < 0,00001$). Dans une récente série chirurgicale de 52 cas, les femmes représentaient 73,1% et l'âge moyen était de 37,69 ³².

Dans notre échantillon, on notait que plus de la moitié des patients provenait de la région de Fès et au-delà et seulement 46% des patients provenait de la ville de Fès. Ceci s'explique par le fait que le CHU de Fès est la plus grande institution de santé de la région et couvre une grande population. Ceci suggère aussi que le prolactinome n'est une pathologie de la vie citadine. Par ailleurs, une proportion non négligeable de patients étaient sans profession et 60% vivaient en couple dans un mariage.

Le tableau clinique des patients dans notre série était dominé par les céphalées (66,7%), la galactorrhée (45,3%), l'aménorrhée (54,7%) et la baisse l'acuité visuelle (54,7%). Des études récentes indiquent en effet la prépondérance de l'aménorrhée et / ou l'infertilité comme manifestation clinique entre 48,1% et 49,6% des cas ^{23,32} ; ces chiffres restent cependant dans de moindres proportions que les études anciennes qui indiquent des taux d'aménorrhée et galactorrhée de 80 à 90% ^{30,36} . Les femmes sont les plus touchées compte tenu des manifestations précoces en l'occurrence les

troubles menstruels qui donnent l'alerte chez toute femme en âge de procréer. Selon une méta-analyse rapportée par Chanson et al ²⁸, dans la majorité des femmes, le diagnostic est fait devant une aménorrhée, galactorrhée, ou infertilité. L'équipe de Lee et al, fait observer que chez 13, 8% des jeunes femmes présentant une aménorrhée secondaire, on découvre une hyperprolactinémie dont la cause est un prolactinome dans 47,5% des cas ³⁸. D'où l'intérêt de demander une prolactinémie dans l'évaluation de tout trouble menstruel et éventuellement une IRM hypophysaire selon le cas.

Cependant, la plupart des femmes passent en premier chez le gynécologue et le diagnostic peut se faire un peu tardivement. L'adénome a eu le temps de grossir et entraîner un envahissement des structures suprasellaires notamment le chiasma optique, responsable des troubles visuels que l'on observe chez plus de la moitié des patients dans notre série dont 54,7% de baisse d'acuité visuelle et 37,3% d'anomalies du champ visuel. Les céphalées représentent le maître symptôme dans notre série. Les avis sont divergents sur cette question. Certains auteurs ont rapportés une fréquence faible des céphalées autour de 20 -30% ^{23,34,35}. Mais ces études sont antérieures à 2012. D'autres auteurs par contre ont rapporté de forts taux de céphalées dans leurs séries plus récentes ^{3,5,32}. Notre résultat se rapproche plus de ces auteurs. Les céphalées sont des manifestations de l'effet de masse sur les structures voisines de l'hypophyse notamment une tension du diaphragme sellaire ou alors l'extension suprasellaire qui augmente la pression intracrânienne. Chez les hommes, les manifestations d'hypogonadisme lié à l'hyperprolactinémie chronique sont dominées par les troubles sexuels, la baisse de la libido, l'infertilité et ces manifestations restent longtemps ignorées ^{22,30,31,33}.

La prolactine est une hormone ubiquitaire et son action s'étend à plusieurs organes. De récentes études ont montré que la prolactine intervenait dans la régulation du métabolisme du glucose et des lipides dans plusieurs organes tels que le pancréas, le tissu adipeux, la glande mammaire, la prostate et le foie ¹³. En conséquence, une hyperprolactinémie prolongée chez l'homme peut induire une dysrégulation du

métabolismee glucolipidique responsable d'une obésité^{13,14}. Dans notre série, 41,3% des patients étaient en surcharge pondérale ou obésité avec un indice de masse corporelle moyen à 28,1 kg/cm².

La taille des prolactinomes était répartie en 3 catégories : 28 cas de microprolactinome (diamètre <10mm), 30 cas de macroprolactinome (diamètre > 10mm) et 17 cas de prolactinome géant (diamètre > 40mm). Dans le groupe des femmes, les microadénomes (27/52) étaient majoritaire tandis que chez les hommes, il n'y avait qu'un seul cas de microadénome et 13/23 cas d'adénome géant. Ces résultats sont similaires à ceux de la littérature. Les femmes sont souvent diagnostiquées tôt par rapport aux hommes chez qui l'adénome est souvent retrouvé à un stage avancé de la maladie^{5,26,34-36}. Et en général, les macroprolactinomes sont plus fréquents chez les personnes âgées notamment les hommes et les femmes après la ménopause^{35,36}.

Il n'y a pas de prolactinome sans hyperprolactinémie significative. Dans notre série, la prolactinémie variait de 61 à 319 ng/mL, 221 à 3496 ng/mL, et 841 à 7400ng/mL pour les microprolactinomes, macroprolactinomes et prolactinomes géants respectivement, et il y a une différence significative entre les trois groupes (figure 10, $p < 0,0000000001$). La majorité des patients présentant un macroprolactinome avait une hyperprolactinémie entre 200 et 1000 ng/mL La quasi-totalité des patients porteur d'un prolactinome géant avait une hyperprolactinémie supérieure à 1000 ng/mL. Ce chiffre apparaît donc comme une valeur limite en-dessous de laquelle, l'adénome dépasse rarement 40 mm de diamètre. Le caractère invasif d'un prolactinome est souvent défini par sa taille supérieure à 40mm, son extension suprasellaire et dans les sinus caverneux et sur le plan clinique la sévérité des manifestations (céphalées, troubles visuels, et les signes d'hypogonadisme)^{20,37}. Le taux de prolactinémie (>1000ng/mL) peut être considéré comme un marqueur du caractère invasif d'un prolactinome. Ce résultat est mieux démontré par la courbe de tendance exponentielle révélant une nette corrélation entre le taux de prolactinémie et la taille de l'adénome (figure 11), où l'élévation de la courbe coïncide avec des

valeurs de prolactinémie supérieure à 1000ng/mL et de diamètre supérieur à 40mm. Ces résultats sont similaires à ceux de la littérature où le lien entre la taille du prolactinome et le taux d'hyperprolactinémie était déjà démontré ^{1,20,28,29,31,34,35,37}.

Le traitement de choix du prolactinome dans notre série était l'agoniste dopaminergique, la bromocriptine ou le cabergoline, la chirurgie étant réservée aux cas graves avec menace visuelle ou apoplexie pituitaire et la résistance au traitement médical. Le cabergoline était la molécule la plus utilisée de sorte que la plupart des patients dans notre série qui était sous bromocriptine ont par la suite été mis sous cabergoline. En effet l'efficacité du cabergoline semble supérieure à celle de la bromocriptine dans la plupart des études depuis l'étude de Molitch en 2005 qui avait démontré que le cabergoline permettait de normaliser la prolactinémie chez 89% des patients comparativement à 76% chez les patients traités par la bromocriptine ^{29,31,35,39}. La bromocriptine, vieille molécule utilisée depuis plus de 50 ans a été donc supplantée par d'autres agonistes dopaminergiques notamment le cabergoline, le pergolide, le quinagolide.

L'effet du traitement chez les patients dans notre série était satisfaisant avec une décroissance nette de la prolactinémie dans la première année. En revanche la réduction de la taille de l'adénome était plus marquée à partir de la 3^{ème} année de suivi. Dans notre série, l'amélioration des troubles menstruels était notée, ce qui a permis à 5 femmes sur 10 qui avaient un désir de grossesse d'avoir une grossesse qui a abouti à la naissance d'enfant bien portant.

Les prolactinomes restent la tumeur de l'hypophyse la plus fréquente dans notre centre. C'est une pathologie de l'adulte jeune avec une nette prédominance féminine. Le diagnostic est fait assez tôt chez les femmes à un stade de microprolactinome tandis que les hommes présentent volontiers un macroadénome qui peut dans certains cas avoir des caractères invasifs de prolactinomes géants. Il existe une corrélation forte entre l'hyperprolactinémie et la taille de l'adénome. Le traitement de choix demeure un agoniste dopaminergique avec une bonne efficacité et une bonne tolérance.

Conclusion

Le prolactinome est une pathologie bien étudiée dans la littérature. Les récentes avancées dans la compréhension de l'épidémiologie, les moyens de diagnostic et le traitement ont permis de mieux prendre en charge les patients.

Notre étude a permis de décrire le profil épidémiologique des patients dans un seul centre marocain et les modalités thérapeutiques disponibles. Il s'agit en général d'une femme jeune adulte de 33 ans en moyenne, mariée, habitant en dehors de la ville de Fès dans 50% des cas. Elle présente des troubles de la menstruation, galactorrhée et des céphalées pour lesquels, l'exploration biochimique révèle une hyperprolactinémie entre 200 et 1000 ng/mL et le diagnostic est fait devant une IRM montrant un microadénome hypophysaire. Chez les hommes, le diagnostic est fait tardivement au stade de macroadénome ou d'adénome invasif avec décompensation visuelle.

Devant une hyperprolactinémie supérieure à 1000ng/mL, il faut craindre un adénome géant. Cependant, le traitement médical bien conduit aboutit dans la majorité des cas à une normalisation de la prolactinémie et une réduction du volume. Il est important d'étendre cette étude aux autres centres hospitaliers pour mieux définir le profil épidémiologique du patient marocain présentant un prolactinome.

Références

1. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017;317(5):516. doi:10.1001/jama.2016.19699
2. Dworakowska D, Grossman AB. The pathophysiology of pituitary adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(5):525-541. doi:10.1016/j.beem.2009.05.004
3. Askitis D, Tsitlakidis D, Müller N, et al. Complete evaluation of pituitary tumours in a single tertiary care institution. *Endocrine*. 2018;60(2):255-262. doi:10.1007/s12020-018-1570-z
4. Ricky R. Kalra, Philipp Tausky, Toba Niazi, and William Couldwell. Pituitary Tumors: Genetics and Heritable Predisposition. In: *Tumors of the Central Nervous System: Pineal, Pituitary, and Spinal Tumors*. Vol 10. Springer; 2013:385.
5. Hussein SH, Wahedi TS, Johani NA, Hakami YA, Alzahrani K, AlMalki MH. Clinical and epidemiological characteristics of pituitary tumours in a single centre in Saudi Arabia. *Hormones*. 2018;17(2):261-267. doi:10.1007/s42000-018-0030-8
6. Drouin J. Chapter 1 - Pituitary Development. In: Melmed S, ed. *The Pituitary (Fourth Edition)*. Academic Press; 2017:3-22. doi:10.1016/B978-0-12-804169-7.00001-5
7. Ganapathy MK, Tadi P. Anatomy, Head and Neck, Pituitary Gland. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed February 27, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551529/>
8. Amar AP, Weiss MH. Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2003;14(1):11-23. doi:10.1016/S1042-3680(02)00017-7
9. Rhoton AL. The sellar region. *Neurosurgery*. 2002;51(4 Suppl):S335-374.
10. Domengie F, Francois P, Benoudiba F, Souillard R, Doyon D. Imagerie des régions sellaire et parasellaires. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*. 2009;6(3):1-29. doi:10.1016/S1155-1941(09)50108-4
11. Pituitary Tumors: Functioning & Nonfunctioning | Youmans and Winn.... Accessed March 10, 2020. <https://www.inkling.com/read/winn-youmans-winn-neurological-surgery-7e/chapter-150/pituitary-tumors-functioning>
12. Ben-Shlomo A, Melmed S. Chapter 2 - Hypothalamic Regulation of Anterior Pituitary Function. In: Melmed S, ed. *The Pituitary (Fourth Edition)*. Academic Press; 2017:23-45. doi:10.1016/B978-0-12-804169-7.00002-7
13. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2006;17(3):110-116. doi:10.1016/j.tem.2006.02.005
14. Foitzik K, Langan EA, Paus R. Prolactin and the Skin: A Dermatological Perspective on an Ancient Pleiotropic Peptide Hormone. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(5):1071-1087. doi:10.1038/jid.2008.348
15. Robles JP, Zamora M, Velasco-Bolom JL, et al. Vasoinhibin comprises a three-helix bundle and its antiangiogenic domain is located within the first 79 residues. *Sci Rep*. 2018;8. doi:10.1038/s41598-018-35383-7

16. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity: The hormone as an inflammatory cytokine. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. Published online September 2019:101324. doi:10.1016/j.beem.2019.101324
17. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. 2000;80:109.
18. Caimari F, Korbonits M. Novel Genetic Causes of Pituitary Adenomas. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5030-5042. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0452
19. Stalla GK, Renner U, Elguero MB, Arzt E. Molecular and cellular pathogenesis of pituitary tumors. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2018;1:1-8. doi:10.1016/j.coemr.2018.01.004
20. Trouillas J, Roy P, Sturm N, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case–control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol*. 2013;126(1):123-135. doi:10.1007/s00401-013-1084-y
21. Albani A, Ferrau F, Angileri FF, et al. Multidisciplinary Management of Pituitary Apoplexy. *International Journal of Endocrinology*. 2016;2016:1-11. doi:10.1155/2016/7951536
22. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and Prolactinomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2008;37(1):67-99. doi:10.1016/j.ecl.2007.10.013
23. Hong JW, Lee MK, Kim SH, Lee EJ. Discrimination of prolactinoma from hyperprolactinemic non-functioning adenoma. *Endocr*. 2010;37(1):140-147. doi:10.1007/s12020-009-9279-7
24. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8(1):3-6. doi:10.1007/s11102-005-5079-0
25. Gittleman H, Ostrom QT, Farah PD, et al. Descriptive epidemiology of pituitary tumors in the United States, 2004–2009. *JNS*. 2014;121(3):527-535. doi:10.3171/2014.5.JNS131819
26. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(4):519-526. doi:10.1530/EJE-14-0144
27. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer*. 2004;101(3):613-619. doi:10.1002/cncr.20412
28. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;33(2):101290. doi:10.1016/j.beem.2019.101290
29. Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):20-27. doi:10.1159/000497746
30. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci*. 2015;22(10):1562-1567. doi:10.1016/j.jocn.2015.03.058
31. Glezer A, Jallad RS, Machado MC, Frago MC, Bronstein MD. Management of pituitary tumors during pregnancy and lactation. *Current Opinion in*

- Endocrine and Metabolic Research*. 2018;1:42-50. doi:10.1016/j.coemr.2018.02.002
32. Han Y-L, Chen D-M, Zhang C, Pan M, Yang X-P, Wu Y-G. Retrospective analysis of 52 patients with prolactinomas following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: *Medicine*. 2018;97(45):e13198. doi:10.1097/MD.00000000000013198
33. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the Treatment of Prolactinomas. *Endocrine Reviews*. 2006;27(5):485-534. doi:10.1210/er.2005-9998
34. Colao A. The prolactinoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(5):575-596. doi:10.1016/j.beem.2009.05.003
35. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166(5):779-786. doi:10.1530/EJE-11-1000
36. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology*. 2006;65(2):265-273. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x
37. Moraes AB, Marques dos Santos Silva C, Vieira Neto L, Gadelha MR. Giant prolactinomas: the therapeutic approach. *Clin Endocrinol*. 2013;79(4):447-456. doi:10.1111/cen.12242
38. Lee D-Y, Oh Y-K, Yoon B-K, Choi D. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;206(3):213.e1-213.e5. doi:10.1016/j.ajog.2011.12.010
39. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary*. 2005;8(1):43-52. doi:10.1007/s11102-005-5085-2