

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



106 005304 4

ANNEE 1990

N° 12312

L'ADENOME A PROLACTINE
TRAITEMENT ET EVOLUTION
A PROPOS DE 46 OBSERVATIONS

THESE
POUR LE
DIPLOME D'ETAT
DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13 Mars 1990
par

Isabelle GIRAULT, épouse RAYNAUD
Née le 14 Avril 1962 à Blois

JURY

M. le Professeur	LAUBIE	PRESIDENT
Madame le Professeur	ARCHAMBEAUD	JUGE
M. le Professeur	LATAPIE - Université de Bordeaux II -	JUGE
M. le Professeur	LIOZON	JUGE
M. le Professeur	MARECHAUD - Université de Poitiers	JUGE
M. le Professeur	RAVON	JUGE
Madame le Docteur	VIDAL	Membre Invité

THESE MED. LIMOGES 1990 n° 123

Ex. 2

Sept 215'623

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1990

N° 23

L'ADENOME A PROLACTINE
TRAITEMENT ET EVOLUTION
A PROPOS DE 46 OBSERVATIONS

THESE
POUR LE
DIPLOME D'ETAT
DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13 Mars 1990
par

Isabelle GIRAULT, épouse RAYNAUD
Née le 14 Avril 1962 à Blois

JURY

M. le Professeur	LAUBIE	PRESIDENT
Madame le Professeur	ARCHAMBEAUD	JUGE
M. le Professeur	LATAPIE - Université de Bordeaux II -	JUGE
M. le Professeur	LIOZON	JUGE
M. le Professeur	MARECHAUD - Université de Poitiers	JUGE
M. le Professeur	RAVON	JUGE
Madame le Docteur	VIDAL	Membre Invité

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

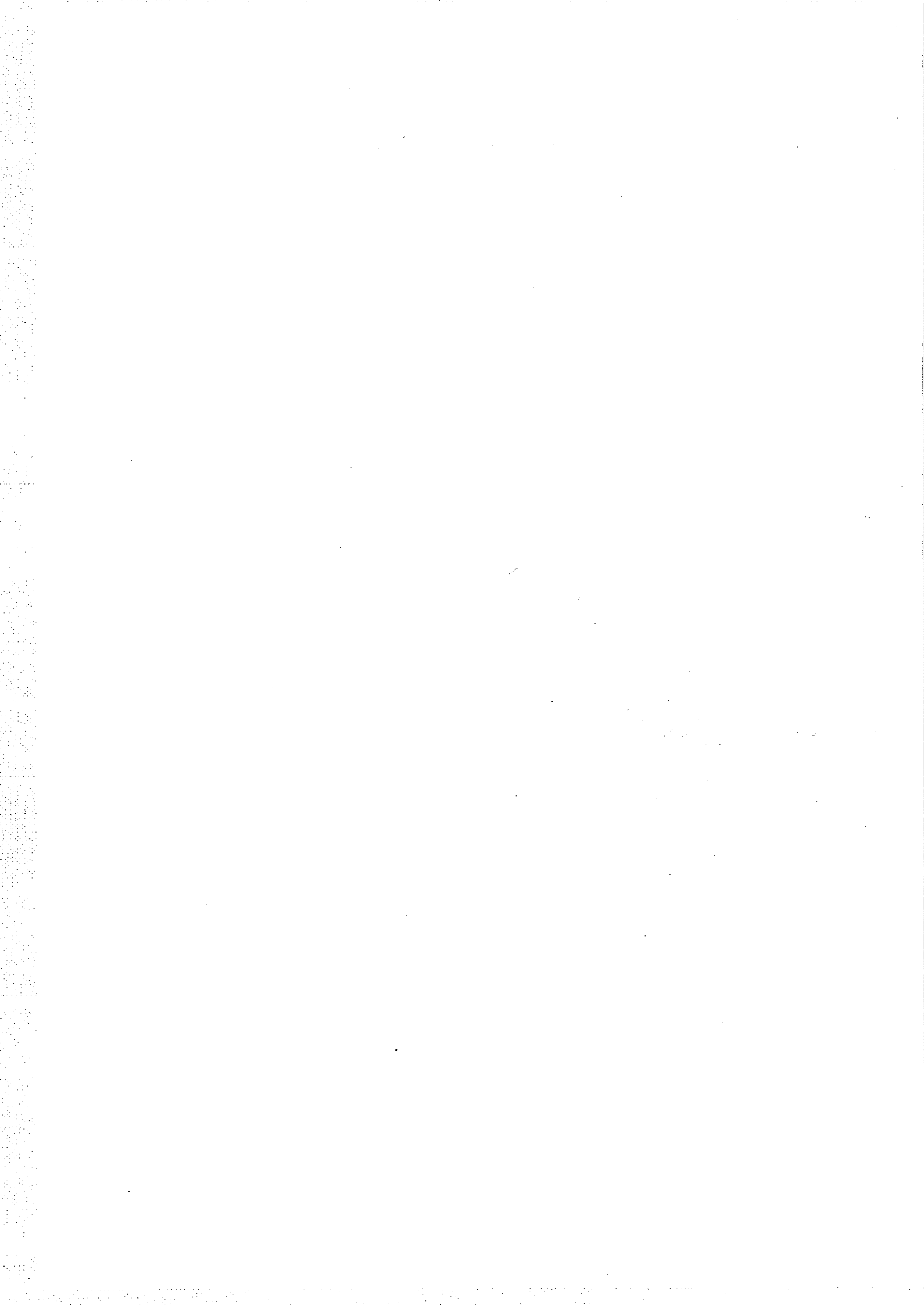
. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

A DENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de Chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie ortho- pédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires

LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie- Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René



A MES PARENTS

qui m'ont soutenue tout au long de mes études

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur LAUBIE

qui nous fait l'honneur de présider notre jury de thèse

*Vous nous avez permis de développer nos connaissances
au sein d'une chaleureuse équipe.*

*Recevez ici l'assurance de notre grande gratitude
et de notre profond respect.*

A Madame le Professeur ARCHAMBEAUD

qui nous a guidée dans la réalisation de ce travail.

*Nous avons apprécié votre aide,
toujours empreinte de simplicité et de gentillesse.
Soyez en ici remerciée.*

A Monsieur le Professeur RAVON

Vous nous avez aidée dans notre travail.

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de notre thèse.

Soyez-en ici remercié.

A Monsieur le Professeur LATAPIE

*Vous nous faites l'honneur de participer au jury de notre thèse.
Recevez ici l'assurance de notre gratitude.*

A Monsieur le Professeur LIOZON

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de notre thèse.

Nous avons apprécié de travailler au sein de votre équipe.

Recevez ici l'assurance de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur MARECHAUD

*Nous vous sommes reconnaissante de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger ce travail.
Recevez ici l'assurance de notre gratitude.*

A Madame le Docteur VIDAL

qui nous a aidée dans notre travail.

*Nous avons toujours apprécié votre disponibilité
et votre chaleureux accueil.*

Soyez en ici remerciée.

NOS SINCERES REMERCIEMENTS
A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDEE
DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL.

PLAN

PREMIERE PARTIE

Introduction

Historique

CHAPITRE I : GENERALITES

- A - Anatomie de l'hypophyse
- B - Physiologie de la prolactine
- C - Physiopathologie

CHAPITRE II : SYMPTOMATOLOGIE

- A - Le syndrome clinique
- B - Le syndrome biologique
- C - La mise en évidence morphologique

CHAPITRE III : LE TRAITEMENT

- A - Le traitement chirurgical
- B - Le traitement médical
- C - La radiothérapie
- D - L'abstention thérapeutique
- E - La décision thérapeutique

CHAPITRE IV : ADENOME A PROLACTINE ET GROSSESSE

- A - La fertilité
- B - Les complications
- C - Evolution de l'adénome
- D - Surveillance de la grossesse
- E - L'allaitement
- F - Discussion des options thérapeutiques

DEUXIEME PARTIE NOTRE ETUDE

Introduction

Modalités de réalisation de l'étude

Les observations

CHAPITRE I : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

- A - Age et sexe
- B - Stade tumoral
- C - Durée de l'évolution clinique
- D - Le syndrome endocrinien
- E - Le syndrome métabolique
- F - Le syndrome tumoral
- G - Mode de découverte
- H - Le syndrome biologique

CHAPITRE II : LES TRAITEMENTS - RESULTATS

- A - Les choix thérapeutiques
- B - Le traitement chirurgical
- C - Le traitement médical
- D - La radiothérapie
- E - La surveillance

CHAPITRE III : ANALYSE PAR THEMES

- A - La fonction gonadique chez l'homme
- B - Fonction gonadique et grossesse chez la femme
- C - Adénomes avec prise de poids
- D - Les apoplexies
- E - Découverte de substance amyloïde au sein d'un adénome
- F - Le suivi à long terme

ABREVIATIONS

AV: acuité visuelle
Brom.: Bromocriptine
CV: champ visuel
EES: expansion extra sellaie
ESS: expansion supra sellaie
FO: fond d'oeil
HyperPRL: hyperprolactinémie
HC: Hydrocortisone
OG: oeil gauche
OD: oeil droit
OP: oestro-progestatifs
OPH: ophtalmologique
PRL: prolactine
SA: semaines d'aménorrhées
ST: selle turcique
Testo: testostérone
TDM: tomodensitométrie
TNS: trans-naso-sphénoïdale

PREMIERE

PARTIE

INTRODUCTION

L'adénome à prolactine est le plus fréquent des adénomes hypophysaires sécrétants.

Au cours de la décade 1970-1980 le monde médical a appris à cerner sa symptomatologie et a jeté les bases de sa thérapeutique: exérèse chirurgicale sélective et traitement médical.

Nous nous proposons, à l'occasion de l'analyse de 46 observations du C.H.U. de Limoges, de faire le point sur les connaissances acquises au cours des années 1980 à 1990, essentiellement au niveau des choix thérapeutiques et de leurs conséquences à long terme.

HISTORIQUE (16) (93)

Hippocrate enseignait "lorsqu'une femme qui n'est ni enceinte ni nouvellement accouchée a du lait, ses règles sont supprimées".

En 1852 Chiari décrit un syndrome associant aménorrhée et galactorrhée persistant au-delà de la période d'allaitement.

De nos jours le tableau clinique s'est enrichi de troubles sexuels et de stérilité dans les deux sexes.

L'adénome à prolactine s'est affirmé, depuis son individualisation, comme le plus fréquent des adénomes hypophysaires sécrétants. On en a une approche histologique depuis 1965, date à laquelle Herlant met en évidence dans des cellules d'aspect "chromophobe" de fines granulations érythrocinophiles. Puis en 1970 Friesen et son équipe de Montréal parviennent à isoler l'hormone prolactinique au sein d'adénomes hypophysaires avant de mettre au point la même année la méthode de dosage radio-immunologique de la prolactine.

En 1974 Vézina fut le premier neuroradiologiste à décrire les modifications discrètes de la selle turcique normale en relation avec la présence d'un microadénome à prolactine.

Parallèlement l'équipe de Hardy (Canada) réalise en 1970 les premières exérèses chirurgicales d'adénomes à prolactine biologiquement confirmés.

Au début de la décade 1970-1980 ces adénomes sont traités uniquement par chirurgie ou radiothérapie. La mise au point, puis la commercialisation en 1975, de la Bromo-ergocryptine a soulevé l'enthousiasme et a mis une pause dans les indications chirurgicales. Puis les échecs et les inconvénients de cette médication ont établi une alternative thérapeutique chirurgie / traitement médical.

CHAPITRE I

GENERALITES

A – ANATOMIE DE L'HYPOPHYSE (157)

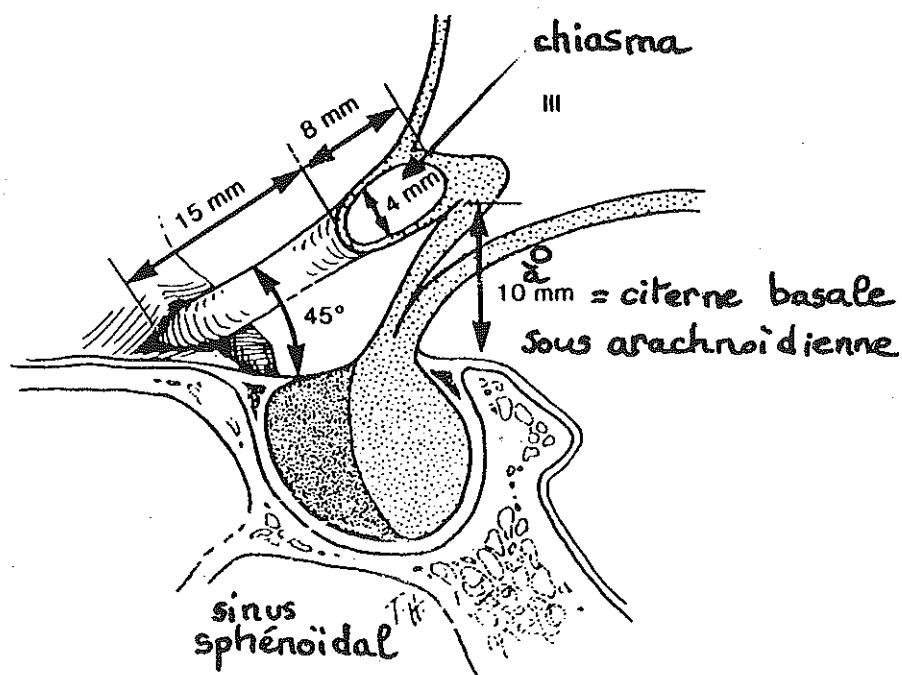
L'hypophyse est un organe, classiquement en forme de noisette, dont les dimensions moyennes sont 12 à 15 mm de diamètre transversal, 7 à 8 mm de diamètre sagittal et 5 à 6 mm de diamètre vertical. Elle se compose d'une portion antérieure rougeâtre et d'une portion postérieure plus petite, blanc jaunâtre, et se prolonge, vers le haut, par la tige pituitaire. Elle est contenue dans la loge sellaire, au sein du sphénoïde. Rappelons ses rapports (140):

1) LA LOGE SELLAIRE

Elle se compose en arrière: du dorsum sellae et des apophyses clinoides postérieures, en bas: du plancher sellaire l'isolant du sinus sphénoïdal, en avant: de la lame quadrilatère et des apophyses clinoides antérieures.

2) STRUCTURES SUPRA SELLAIRES

La loge sellaire est fermée en haut par le diaphragme sellaire, petit repli circulaire de la dure-mère laissant passer la tige pituitaire et séparant l'hypophyse du chiasma optique. Le chiasma est dans 80% des cas situé juste au dessus de l'hypophyse (parfois plus en avant ou plus en arrière). Il est séparé du diaphragme sellaire et du dorsum sellae par une citerne basale de l'espace sous arachnoïdien mesurant 0 à 10 mm de hauteur. Les artères cérébrales antérieures et l'artère communicante antérieure passent au dessus du chiasma et des nerfs optiques, reposant parfois sur ces structures. En haut et en arrière de la loge sellaire se situent la tige pituitaire et l'hypothalamus. Au dessus de la tige pituitaire et du chiasma se trouve le troisième ventricule.



3) STRUCTURES LATERO SELLAIRES

Le mur latéral de la loge sellaire est formé par les sinus caverneux contenant la portion intracaverneuse des artères carotides internes, les III^o, IV^o et VI^o nerfs crâniens ainsi que les première et deuxième branches du nerf trijumeau.

B – PHYSIOLOGIE DE LA PROLACTINE⁽¹⁵⁷⁾

1) LES CELLULES LACTOTROPES

Les cellules lactotropes représentent, en dehors de la grossesse, 20 à 40% du contingent cellulaire de l'antéhypophyse. Elles sont localisées dans les zones latérales du lobe antérieur. Le contenu hypophysaire en prolactine est d'environ 100 à 200 microgrammes chez l'adulte. La prolactine est une hormone dont le stockage est limité et la sécrétion est rapide.

2) BIOCHIMIE

Hormone peptidique, elle comporte 198 acides aminés. La molécule de prolactine est un monomère dont les boucles sont unies par trois ponts disulfures. Elle a la capacité de se dimériser et de s'agréger spontanément en milieu soluble.

L'hypophyse semble sécréter la prolactine essentiellement dans sa forme monomérique tandis que la prolactine circulante est hétérogène, comprenant trois formes moléculaires:

- "little" prolactine, monomère de base (environ 80%).

- "big" prolactine, dimère ou trimère de la "little" prolactine (environ 8 à 24%). Elle est plus abondante chez la femme enceinte et chez les patients porteurs d'adénomes à prolactine (peut être largement prépondérante dans quelques cas particuliers).

- "big big" prolactine, agrégat de monomères de PRL ou artéfact de dosage?

La prolactine est sécrétée de façon pulsatile sur un rythme nyctéméral de fond. Les taux les plus élevés sont directement liés au sommeil, survenant entre 5 et 7 heures du matin. Les taux les plus bas sont observés en fin de matinée (158).

Sa demi vie est d'environ 20 minutes. Son taux plasmatique est de 5 à 20 ng/ml chez la femme adulte et de 5 à 10 ng/ml chez l'homme adulte.

3) RECEPTEURS ET ACTIONS CELLULAIRES

Les récepteurs de la prolactine sont de nature protéique. Leur existence a été notée chez la femme essentiellement au niveau des seins et des ovaires. Par leur intermédiaire la PRL exerce ses actions

au niveau cellulaire, la principale action étant le contrôle de l'expression des gènes des protéines du lait.

4) REGULATION DE LA SECRETION ET DE LA LIBERATION

a) Les facteurs directs inhibiteurs

-Il est maintenant bien établi que l'essentiel de l'action inhibitrice exercée par l'hypothalamus est imputable à la dopamine. Les terminaisons des neurones dopaminergiques tubéro-infundibulaires (neurones TIDA) sont en contact étroit avec les capillaires du système porte hypothalamo-hypophysaire. La dopamine exerce ses effets sur la cellule lactotrope en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques de haute affinité et rapidement saturables. Elle inhibe la libération de la prolactine mais n'agit pas sur sa synthèse. La libération de dopamine par les neurones TIDA est soumise à une régulation négative par la prolactine elle-même, selon une boucle "feed-back" courte.

-D'autres facteurs inhibiteurs (GABA et DKP) semblent intervenir à un moindre degré.

b) Les facteurs directs stimulateurs

-Le TRH: il agit sur la cellule lactotrope en se fixant sur des récepteurs membranaires identiques à ceux de la cellule thyroïdienne. Le rôle physiologique du TRH en tant que stimulateur de la prolactine n'est pas clairement établi.

-Le VIP: des sites récepteurs du VIP ont été individualisés tant sur la cellule lactotrope normale que dans les adénomes à prolactine.

-Les oestrogènes: ils agissent directement sur la cellule lactotrope pour augmenter la synthèse et la libération de la prolactine. Ils peuvent également accélérer la multiplication des cellules lactotropes.

c) Les facteurs modulateurs

-De la dopamine: les peptides opiacés, les oestrogènes, l'histamine.

-Du TRH et du VIP: la somatostatine, les oestrogènes.

-Autres modulateurs: la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline, les hormones thyroïdiennes, les glucocorticoïdes, les androgènes, la progestérone et la vitamine D.

5) ACTIVITES BIOLOGIQUES

Nous n'exposeront ici que les rôles clairement établis de la prolactine humaine. Nous ne parlerons en général pas des différentes hypothèses tirées de l'expérimentation animale, de même que des rôles de la prolactine amniotique ou foetale.

Dans l'espèce humaine la prolactine est essentiellement impliquée dans la physiologie de la reproduction.

a) Prolactine et fonction de reproduction

Dans les deux sexes la PRL ne semble pas exercer d'action, à l'état physiologique, sur l'hypothalamus ou l'hypophyse gonadotropes (157) (159) (contrairement à ce qui se passe dans les états d'hyperprolactinémie). Son action est comme nous allons le voir essentiellement périphérique.

Chez la femme: (157)

Il existe de nombreux arguments en faveur d'une action directe de la PRL sur l'ovaire. Des récepteurs de la PRL sont présents en son sein, essentiellement sur les cellules de la granulosa. Le rôle lutéotrope de la PRL, connu depuis longtemps chez l'animal, paraît maintenant bien établi dans l'espèce humaine. Cette action semble s'exercer par un effet positif de la PRL sur les récepteurs de la LH du corps jaune.

La PRL intervient dans les trois phases de la physiologie mammaire du cours et du décours de la grossesse que sont la mammogénèse, la lactogénèse et la galactopoïèse.

L'hyperprolactinémie physiologique du post-partum chez la femme qui allaite est responsable d'une anovulation, à la condition que les tétées soient suffisamment fréquentes et réparties sur le nyctémère. Les mécanismes de cette anovulation sont identiques à ceux de l'hyperprolactinémie pathologique (cf infra).

Chez l'homme: (157) (159)

Les effets de la PRL sur la fonction de reproduction sont, chez l'homme, très peu documentés. La présence de récepteurs dans le testicule et les glandes accessoires ainsi que les stérilités consécutives aux hyperprolactinémies plaident en faveur d'un rôle régulateur important de la PRL sur les fonctions de reproduction chez l'homme.

Au niveau testiculaire la PRL stimule la fourniture à la cellule de Leydig des esters de cholestérol nécessaires à la biosynthèse des androgènes. Le rôle majeur de la PRL semble s'exercer sur la régulation de la sensibilité de la gonade à la LH par l'intermédiaire d'une variation des récepteurs à cette hormone. Par ailleurs la PRL a un effet stimulant sur la croissance des vésicules séminales et de la prostate, d'une part par elle-même, d'autre part en synergie avec les androgènes.

b) Prolactine et sexualité

Il est encore difficile d'établir si la PRL a un rôle physiologique dans la sexualité de l'homme ou de la femme.

c) Effets métaboliques

En raison des effets que nous décrirons plus loin en cas d'hyperprolactinémie, mentionnons que chez certains animaux la PRL ovine est diabétogène et qu'in vitro la PRL augmente la synthèse et la libération d'insuline par les îlots de pancréas de rat en culture.

6) LA PROLACTINE AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT

Le volume hypophysaire augmente au cours de la grossesse: une hypophyse normale pèse en moyenne 660 mg, passant à 762 mg dès le premier trimestre de gestation (3). Le contingent de cellules lactotropes passe de 16% des cellules hypophysaires chez une nullipare à 50% dans le post-partum (156).

Dans le même temps la PRL s'élève progressivement pour atteindre des taux de l'ordre de 150 à 200 ng/ml à terme. Cette élévation est parallèle à celle de l'oestradiol mais se dissocie en fin de grossesse. Le rythme nycthéméral persiste. En cas d'allaitement la PRL basale revient dans la zone normale deux à trois semaines après l'accouchement, avec des pics sécrétoires apparaissant environ quinze minutes après le début de la tétée. Ces pics diminuent progressivement d'amplitude lorsque l'allaitement se prolonge.

C-PHYSIOPATHOLOGIE

1) CONSTITUTION DE L'ADENOME

La discussion reste ouverte quant au mécanisme de survenue des adénomes à PRL, les deux principales hypothèses étant une anomalie primitivement hypophysaire ou bien une anomalie de la régulation hypothalamique.

-Alimentant la discussion sur l'origine hypophysaire on trouve:

pour: plusieurs études dont celle de DE LEO (130) montrant la normalisation des tests dynamiques sur la PRL après exérèse chirurgicale... mais CAMANI (43) note, lui, une absence de normalisation.

contre: plusieurs études montrant un nombre normal, voire élevé, de récepteurs dopaminergiques sur les cellules lactotropes (30) et une sensibilité normale de ces cellules à la dopamine (78).

-En faveur de l'existence d'un déficit dopaminergique endogène au niveau des cellules lactotropes, lié à une anomalie hypothalamique on trouve plusieurs travaux (cités par BUVAT (30))

-A noter que d'autres auteurs soutiennent que la formation des prolactinomes peut dépendre des particularités de la vascularisation hypophysaire dont la distribution peut conduire à ce qu'une zone soit moins irriguée et reçoive moins de dopamine. Les cellules lactotropes défreinées deviendraient alors tumorales. Les particularités de la vascularisation hypophysaire normale expliqueraient par ce mécanisme le lieu de prédilection de constitution des prolactinomes dans la partie antéro-inférieure de la selle turcique qui est moins bien irriguée. Quelques auteurs ont émis l'hypothèse de l'existence de deux types de prolactinomes d'évolution différente: les uns, petits, n'évolueraient pas ou peu sur une longue période tandis que les autres, plus volumineux, auraient un fort potentiel évolutif, devenant à plus ou moins long terme des macroadénomes invasifs. Aucune certitude n'existe à l'heure actuelle sur ce sujet.

2) L'INSUFFISANCE GONADIQUE

a) Chez la femme

Les conséquences de l'hyperprolactinémie se situent à deux niveaux: gonadique et hypothalamo-hypophysaire.

-au niveau gonadique:

Il a été montré expérimentalement (124) (158) que la PRL en faible quantité favorise la stéroïdogénèse ovarienne alors qu'à forte dose elle l'inhibe. Des récepteurs spécifiques de la PRL ont été mis en évidence à la surface des cellules de la granulosa de certains animaux. On a montré, in vitro, sur des cellules de granulosa humaine en culture que la sécrétion de progestérone, induite après adjonction de gonadotrophines dans le milieu, était diminuée à mesure que s'élevait la concentration de PRL ajoutée.

-au niveau hypothalamo- hypophysaire (158):

Dès 1976 il a été rapporté que la sécrétion pulsatile du LHRH était supprimée au cours des hyperprolactinémies. Plus récemment des études portant sur la pulsatilité de la LH ont apporté des résultats discordants: mode de sécrétion de LH très variable d'une femme à l'autre sans profil type (74) ou bien diminution du nombre de pics de LH avec augmentation de leur amplitude (121 bis) (158). Le fait qu'expérimentalement, le seul traitement par administration pulsatile de LHRH exogène, puisse rétablir une mécanique ovulatoire normale laisse penser que le tableau est plus celui d'une anomalie hypothalamique qu'hypophysaire ou ovarienne (168). La question reste posée de savoir si l'altération de la pulsatilité du LHRH passe par une action directe hypothalamique de la PRL ou est médiée par une dysrégulation de la dopamine.

b) Chez l'homme (159)

L'hyperprolactinémie a des conséquences au niveau hypothalamo-hypophysaire, testiculaire et sur les glandes sexuelles accessoires. Précisons que les dérèglements dus à l'hyperprolactinémie chez l'homme ont été peu étudiés. C'est pourquoi nous ne pourrions en exposer ici que les grandes lignes.

-au niveau hypothalamo-hypophysaire: on a constaté une altération de la pulsativité du LHRH et de la LH.

-au niveau testiculaire: l'effet stimulant des récepteurs de la LH se transforme en cas d'hyperprolactinémie en effet inhibiteur.

-au niveau des glandes accessoires: tout au plus peut on constater avec MURRAY (80), l'élévation des taux de fructose dans le sperme, semblant témoigner d'un dysfonctionnement des vésicules séminales.

3) LES TROUBLES SEXUELS (29)

a) Chez la femme

Le mécanisme de la frigidité des femmes hyperprolactinémiques pourrait être la diminution statistiquement significative de la dihydrotestostérone qu'une équipe a observée chez les femmes hyperprolactinémiques frigides comparée à celles qui ont une sexualité normale. La PRL pourrait aussi agir directement ou bien par l'intermédiaire d'une modification des neuromédiateurs.

b) Chez l'homme

Plusieurs mécanismes s'associent probablement pour induire l'impuissance:

- la diminution de la testostérone plasmatique:

en effet la testostéronémie moyenne est significativement plus basse dans le groupe des sujets hyperprolactinémiques impuissants que dans celui des sujets avec sexualité normale. D'autre part la réponse aux thérapeutiques renforce cette hypothèse.

- l'hyperprolactinémie elle-même:

on a montré à plusieurs reprises qu'il faut normaliser à la fois la testostérone et la PRL pour obtenir une amélioration maximum de la sexualité. Ceci pourrait passer d'une part par une diminution de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone et d'autre part par une inhibition des centres du comportement sexuel.

D – ANATOMOPATHOLOGIE

1) FREQUENCE

Plusieurs études d'autopsies, dont celle de BURROW (13), ont constaté l'existence de microadénomes hypophysaires dans 20 à 30% des cas, la plupart mesurant moins de 2 mm de diamètre. 40% d'entre eux sont des adénomes à PRL, ce qui représente une incidence de 10% parmi la population adulte. Cette incidence est identique dans les deux sexes.

2) ASPECT MACROSCOPIQUE

Le prolactinome est tantôt blanc "laiteux", tantôt rouge ou gris violacé, bien différent du lobe antérieur de l'hypophyse jaune orangé.

3) ASPECT EN MICROSCOPIE PHOTONIQUE (21)

L'adénome à PRL se compose de plages de cellules tumorales pratiquement dépourvues de stroma et parcourues par de fins sinusoides. Dans la majorité des cas les cellules sont agranulaires avec le tétrachrome de Herlant (aspect d'adénome chromophile). Dans quelques cas des cellules à granulations érythrocytaires sont retrouvées, orientant vers le diagnostic. C'est à l'heure actuelle la localisation immunocytochimique de la PRL qui permet d'affirmer le diagnostic.

Dans 30 à 50% des cas on retrouve une fibrose à distribution généralement péricapillaire mais pouvant infiltrer les plages cellulaires. Des microcalcifications sont présentes dans 20 à 25% des cas. Des dépôts d'amyloïde sont parfois retrouvés (2% des cas).

CHAPITRE II

SYMPTOMATOLOGIE

A – LE SYNDROME CLINIQUE

Nous nous baserons pour le décrire essentiellement sur l'étude de 200 femmes et 40 hommes porteurs d'adénomes à PRL traités par l'équipe de HARDY entre 1970 et 1980 (18) (19), sur la série de 37 hommes traités par HULTING entre 1977 et 1982 (90) et sur la série de 84 femmes et 16 hommes traités par l'équipe de la Mayo Clinic entre 1974 et 1979 (58).

1) CHEZ LA FEMME

- Age au moment du diagnostic

- 28 ans en moyenne.
- 27 ans pour les adénomes enclos (pas de différence entre les stades 0, I et II).
- 33 ans pour les adénomes invasifs.

- Statut marital et histoire obstétricale

- 70% des femmes sont mariées, 30% sont célibataires.
- 22,5% ont eu une ou plusieurs grossesses spontanées ce qui amène à 68% le taux de couples infertiles (4,5 fois le taux d'infertilité d'une population témoin comparable).

-Prise de contraceptifs oraux

Certains auteurs (18) (52) ont retrouvé (en contradiction avec d'autres (33)) la notion de prise d'oestro-progestatifs dans les antécédents de façon plus fréquente chez les femmes porteuses d'adénomes à PRL que dans une population témoin. Ces femmes ayant pris des OP auraient, au moment du diagnostic, une plus courte durée des signes cliniques, un taux de PRL plus bas et une selle turcique moins agrandie (33). Par ailleurs si l'OP a été pris à titre contraceptif le risque d'adénome est 1,3 fois celui d'une femme témoin tandis qu'il sera de 7,7 si le motif de prescription a été l'existence de troubles menstruels (52).

Ceci amène à conclure que la prise d'OP ne semble pas responsable dans la survenue d'adénomes à PRL. Simplement, d'une part l'hyperprolactinémie source de troubles menstruels peut amener à une telle prescription en l'absence d'investigations étiologiques, d'autre part des femmes prenant un OP sont mieux suivies sur le plan gynécologique et le diagnostic d'adénome sera porté plus tôt.

a) Le syndrome endocrinien

-Troubles du cycle

- aménorrhée primaire: 6% des cas, d'une durée moyenne de 8,6 ans.
- aménorrhée secondaire de plus de 6 mois: 75% des cas.

La durée moyenne est de:

- 3,7 ans aux stades 0 et I
- 5,6 ans II
- 8,8 ans III
- 20 ans IV

Cette aménorrhée est précédée dans:

- 53% des cas d'une spanioménorrhée primaire ou secondaire
- 23% des cas de l'interruption de contraceptifs oraux
- 24% des cas d'aucune dyst fonction menstruelle préalable
- aménorrhée du post-partum: 9,5%
- spanioménorrhée primaire: 3%
- spanioménorrhée secondaire: 2%
- cycles réguliers: 3,5%

-Galactorrhée

Elle est définie comme un écoulement mammaire ressemblant à du lait. Présente dans 91% des cas, elle est découverte dans 41% des cas par la patiente et dans 59% des cas lors d'un examen médical. Elle est de moins en moins fréquente au fur et à mesure que la tumeur grossit:

elle est présente dans 100% des cas au stade 0

95%	I
86%	II
71%	III
62%	IV

Rappelons que l'apparition d'une galactorrhée nécessite une imprégnation oestrogénique suffisante.

- Troubles sexuels

Diminution de la libido dans 63% (18) à 81% des cas (29).

-Stérilité

Elle existe chez 63% de ces femmes (primaire dans 83% des cas, secondaire dans 17% des cas).

-Hypopituitarisme

L'atteinte d'une lignée hypophysaire par compression adénomateuse peut être révélatrice dans un petit nombre de cas.

b) Le syndrome métabolique

-Obésité et métabolisme glucidique

L'obésité est un symptôme rarement cité (16). La fréquence de sa survenue chez la femme n'est pas appréciable. On décrit par contre plus fréquemment une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone avec une insulino-résistance et un hyperinsulinisme (121) (157) (158).

-Rétention hydro-sodée

Elle est rarement citée en tant que manifestation clinique (16). Il n'a, jusqu'à maintenant, jamais été prouvé que la PRL puisse favoriser une rétention hydro-sodée chez l'homme bien que l'on connaisse son rôle important dans la régulation de l'osmolarité chez les poissons.

c) Le syndrome tumoral

-Céphalées

Elles sont sans rapport avec le volume de l'adénome et constituent rarement le signe qui mènera au diagnostic chez la femme.

-Troubles visuels (140)

Leur survenue est liée à la compression des voies optiques par le tissu tumoral. Ceci se produira d'autant plus facilement que la hauteur de la citerne sous-arachnoïdienne séparant le diaphragme sellaire du chiasma sera faible et que l'adénome aura une expansion supra-sellaire.

Dans la majorité des cas il s'agit d'une sensation de vision trouble, voilée, s'installant insidieusement, souvent asymétrique, parfois unilatérale. Elle est due à la compression d'une partie du chiasma source d'amputation du champ visuel.

Il peut s'agir plus rarement d'une paralysie oculo-motrice par expansion latérale de l'adénome vers un sinus caverneux. Elle touche plus fréquemment le III^e que le IV^e ou le VI^e nerf crânien.

HARDY note parmi les 8% de femmes ayant une ESS des troubles visuels dans 62,5% des cas soit une incidence de 5% de troubles visuels dans toute la série. Toutes ont une anomalie du CV, 40% ont en plus une atrophie optique et 30% une paralysie oculo-motrice. LUNDBERG (2) note sur 6 adénomes invasifs 66% de troubles visuels: 75% ont une anomalie du CV et 25% une paralysie oculo-motrice.

-Brèche méningée

Les adénomes invasifs avec expansion inférieure dans le sinus sphénoïdal mettent en contact les espaces méningés et les sinus de la face, constituant une porte d'entrée microbienne. La méningite peut ainsi constituer un mode de révélation.

-Envahissement des structures cérébrales de voisinage

L'envahissement des lobes temporaux peut être source d'épilepsie tandis que l'expansion vers le lobe frontal peut se manifester par un syndrome frontal. On décrit dans des cas extrêmes d'adénomes géants invasifs des localisations beaucoup plus rares: tel ce patient dont l'adénome envahit les deux conduits auditifs internes et la charnière occipitale et se compliqua d'une fracture spontanée à ce niveau (142).

-Apoplexie hypophysaire

L'apoplexie est une complication qui révèle parfois la présence d'un adénome méconnu (64% des cas d'apoplexie). Pour la décrire nous nous baseront sur la revue de la littérature faite par CARDOSO (82).

Il s'agit d'un syndrome clinique associant céphalées brusques, altérations visuelles et / ou ophtalmoplégie. Causée par l'augmentation de volume d'un adénome hypophysaire, l'apoplexie est secondaire à l'infarcissement de la tumeur ou à une hémorragie au sein de celle-ci. Peu fréquente, de mécanisme mal élucidé, elle surviendrait dans 0,6 à 10,5% des cas d'adénomes hypophysaires. Elle touche un peu plus fréquemment les hommes (58%), en moyenne vers 47 ans. Différents facteurs tel un traumatisme brutal, la prise d'anticoagulants, une ponction lombaire, une encéphalographie, une angiographie, l'acido-cétose diabétique, la prise d'oestrogènes ou de bromocriptine, la radiothérapie ont été mis en cause sans que l'on puisse toujours affirmer leur responsabilité. En fait, on ne retrouve la plupart du temps aucun facteur prédisposant.

Le tableau clinique évolue en quelques heures (moins de 48 heures) et sa sévérité est souvent proportionnelle au volume de l'adénome. Il se compose, dans des proportions variables, de signes d'irritation méningée, de compression péri-sellaire et d'hypopituitarisme. Les céphalées sont en général le premier symptôme et le plus sévère. S'y ajoutent souvent des signes d'irritation méningée par extravasation sanguine sous-arachnoïdienne. Les signes de compression sont différents selon la direction de l'expansion adénomateuse: vers le haut atteinte des voies optiques, du diencéphale et du mésencéphale pouvant être source de troubles visuels, de dysrégulation des fonctions vitales et de troubles de la conscience; latéralement expansion vers les sinus caverneux avec possibilité d'ophtalmoplégie, d'atteinte trigémينية, de stase veineuse et de compression carotidienne; expansion vers le bas asymptomatique ou source d'épistaxis. S'ajoute parfois à ce tableau un hypopituitarisme d'installation rapide essentiel à identifier s'il s'agit d'un hypocorticisme ou d'un diabète insipide.

Spontanément l'apoplexie est souvent fatale, cependant des cas de guérison avec récupération clinique ont été rapportés.

Ce mode de révélation est si particulier que nous mentionnerons ici les principes de son traitement. Il convient tout d'abord de substituer en corticoïdes et de surveiller l'apparition éventuelle d'un diabète insipide. Le traitement chirurgical systématique est la plupart du temps prôné. L'intervention en urgence est impérative en cas de troubles visuels sévères, de troubles du comportement ou de détérioration progressive de l'état clinique. A moins que l'opération ne soit différée les résultats de la décompression sont très satisfaisants. L'importance de la récupération visuelle dépend plus de la rapidité de la décompression que de l'importance du déficit initial, avec cependant la réserve que la vision récupère moins bien que la motilité oculaire.

d) mode de découverte

Chez la femme c'est en règle générale le syndrome endocrinien qui amène à consulter: troubles du cycle, galactorrhée et stérilité. Lorsque ces signes cliniques sont négligés la révélation peut être faite par le syndrome tumoral

2) CHEZ L'HOMME

-Age au moment du diagnostic

Il est en moyenne de 37,2 + 12,8 ans pour HARDY (19), de 45 ans pour RANDALL (58).

a) Le syndrome endocrinien

-Troubles sexuels

On les retrouve dans 78 à 82,5% des cas (2) (19) (29) (90), qu'il s'agisse d'une diminution de la libido ou d'une impuissance érectile (totale dans 80% des cas (29)). Très rarement ont été décrits des troubles isolés de l'éjaculation (29). Ces signes constituent longtemps le seul symptôme qui pourrait inciter les patients à consulter.

- Gynécomastie

Elle est présente dans 16 à 22,5% des cas (19) (29) (90).

- Galactorrhée

Elle est présente dans 5,4 à 15% des cas (19) (29) (90)

- Hypogonadisme

Noté dans 10% des cas par HARDY (19) sur une série d'adénomes de toutes tailles, il peut s'agir chez l'adolescent d'un impubérisme. La diminution de la pilosité est retrouvée dans 40% des cas (29).

- Stérilité

Elle est certaine chez 12,5% des patients de HARDY.

-Hypopituitarisme

On note 17,5 à 20% d'hypocorticismes et 12,5 à 30% d'hypothyroïdies (2) (29) (90).

b) Le syndrome métabolique

Une seule étude rapporte la fréquence de la prise de poids: HULTING (90), sur 37 cas, retrouve la notion de prise de plus de 4 kgs pendant la première année d'apparition des signes cliniques dans 35% des cas.

c) Le syndrome tumoral

-Céphalées

Elles sont présentes dans 43 à 45% des cas (19) (90).

-Troubles visuels

Ils sont notés dans 22,5 à 43% des cas (19) (90); 60% des cas d'une série d'adénomes tous invasifs (2).

-Autres éléments

Les autres éléments du syndrome tumoral sont les mêmes que ceux décrits chez la femme. Leur fréquence n'est pas chiffrée exépté l'épilepsie qui est retrouvée dans 8% des cas par HULTING (90).

d) Les signes cliniques accessoires

Il a été noté 16% de dépressions, 13,5% de troubles de la mémoire avec difficultés de concentration et 13,5% d'asthénies. Il est probable que certains cas sont à mettre sur le compte d'un hypopituitarisme.

e) Mode de découverte

Chez l'homme les premiers signes à apparaitre sont par ordre de fréquence décroissante: les troubles sexuels, les céphalées, les troubles visuels, les signes d'hypothyroïdie, l'épilepsie et la galactorrhée. Par contre les premiers signes amenant les patients à consulter sont tout d'abord les troubles visuels,

puis les céphalées, les troubles sexuels et les signes d'hypothyroïdie, l'épilepsie, les signes d'insuffisance corticotrope, la diminution de la pilosité faciale et enfin la dépression (90).

Il arrive que des adénomes, même invasifs, soient découverts fortuitement sur des radios du crâne faites à l'occasion de traumatismes (2).

Les troubles sexuels, bien qu'étant souvent les premiers signes, ne motivent une consultation que dans 28% des cas. Ce sont généralement les céphalées ou les troubles visuels qui amènent à consulter. Le temps écoulé entre l'apparition du premier signe et la consultation varie de 5 mois à 35 ans dans la série de HULTING (plus de 4 ans dans 50% des cas). A noter qu'il n'a pas été retrouvé de corrélation entre la durée des symptômes et le volume de l'adénome (90) ni entre l'âge des patients et le taux de PRL (19).

B – LE SYNDROME BIOLOGIQUE

1) CARACTERISATION DE L'HYPERPROLACTINEMIE ADENOMATEUSE

a) Prolactinémie

Le taux plasmatique de la PRL dosée le matin à jeun est supérieur à la normale. En général l'adénome se différencie de l'hyperprolactinémie idiopathique par un taux de PRL plus élevé sans qu'aucune valeur limite n'ait pu être fixée et ce d'autant que l'amélioration des moyens d'investigation neuroradiologiques permet, d'année en année, de visualiser des adénomes de plus en plus petits, associés à de faibles hyperprolactinémies. On retiendra (étude de HARDY sur 200 femmes (18)) une corrélation entre le stade radiologique et le taux de PRL :

stade 0: taux moyen de PRL =	96 ng/ml
stade I:	161 ng/ml
stade II:	827 ng/ml
stade III:	282 ng/ml
stade IV:	2737 ng/ml

Cependant on décrit des macroadénomes enclos avec PRL < 100 ng/ml (24% des cas chez HARDY) et des microadénomes avec PRL > 500 ng/ml (4% des cas).

Rappelons que certains volumineux adénomes non sécrétants s'accompagnent d'une hyperprolactinémie modérée, vraisemblablement par compression de la tige pituitaire. L'association adénome hypophysaire visualisable et hyperprolactinémie ne correspond ainsi pas toujours à un adénome à PRL (126). Le simple dosage de la PRL est donc insuffisant pour poser le diagnostic de prolactinome en cas de valeurs modérées. Le seuil de 300 ng/ml semble cependant le taux au delà duquel le diagnostic peut être affirmé (30) (158).

b) cycle nycthémeral de la prolactine

Les adénomes entraînent une abolition de ce cycle avec disparition du pic nocturne de PRL.

c) tests dynamiques

Le plus classique et le plus fréquemment réalisé est le test à la TRH. Les autres sont moins couramment utilisés par les auteurs ayant publié des séries de prolactinomes et seront moins détaillés ici.

-test à la TRH sur PRL:

On connaît bien l'existence de récepteurs à la TRH sur les cellules lactotropes à l'état physiologique et sur les cellules des adénomes à PRL, bien que leur rôle soit encore mal élucidé. Chez le sujet normal l'administration de TRH par voie IV entraîne une augmentation de la PRL visible sur les dosages réalisés toutes les 30' pendant 2 heures. Les doses de TRH utilisées sont variables (200 µg (130), 250µg, 400µg, 500µg (83) (120)). Les critères d'une réponse normale sont, malgré ces différences de doses, quasiment toujours un doublement de la PRL de base sur un des dosages (83) (120) (130).

Classiquement l'adénome à PRL est associé à une mauvaise réponse de la PRL au TRH tandis qu'une hyperprolactinémie secondaire est source de réponse exagérée et l'hyperprolactinémie fonctionnelle source de réponse positive. Avec DE GENNES (32) et BUVAT (30) nous diront que:

-en cas de réponse positive il ne s'agit pas (30) ou que très rarement (32) d'un adénome à PRL.

-en cas de réponse négative il existe une forte suspicion (32) ou peut être même une certitude (77) de prolactinome.

-test à la Dompéridone:

La Dompéridone, agent bloquant des récepteurs dopaminergiques, administrée per os (40 mg) produit une élévation de la PRL. La réponse est positive si la PRL double sa valeur de base (130) sur un des dosages réalisés toutes les 15' ou 30' pendant 2 ou 3 heures. La réponse est généralement négative en cas de prolactinome (158).

-test à la Normifensine:

Après administration per os de cet agoniste dopaminergique indirect, le test est positif si on note sur au moins 2 valeurs une diminution de 30% du taux de PRL de base (130).

-hypoglycémie insulinique:

Après injection IV d'insuline ordinaire 0,15 ui/kg et obtention d'une glycémie <0,45 g/l la PRL doit doubler sa valeur de base (83). L'augmentation du taux de base n'a pas dépassé 30% chez 95% des hommes traités par HARDY (19).

-test à la Chlorpromazine:

Injection IV de 12,5 mg de chlorpromazine. La réponse est normale lorsque l'on obtient le doublement du taux de base de la PRL (120).

2) EVALUATION DU RETENTISSEMENT DE L'ADENOME SUR LES FONCTIONS HYPOPHYSAIRES

a) La fonction gonadique

-Chez la femme:

- LH: taux de base variable, diversement apprécié par les auteurs: diminué (157); normal dans 93% des cas, diminué dans 2% et augmenté dans 4% (18).
- FSH: taux de base normal dans 95% des cas, diminué dans 4% et augmenté dans 1% (18).
- Test à la LHRH: l'hyperprolactinémie entraîne généralement une réponse normale ou exagérée en LH (parfois réduite en cas d'hypo-oestrogénie) et normale en FSH (157) (158). Un test à la LHRH négatif doit faire suspecter une insuffisance gonadotrope organique.
- Oestradiol: taux de base en moyenne de $28,8 \pm 2,4$ pg/ml (soit à la limite inférieure de la normale).
- Progestérone: il existe une insuffisance lutéale: taux plasmatique de progestérone = $1,2 \pm 0,2$ ng/ml en moyenne (18).

-Chez l'homme:

- LH et FSH: les taux de base sont normaux dans 60 à 86% des cas, abaissés dans 14 à 40% des cas (2) (90) (157).
- Test à la LHRH: ses résultats sont diversement interprétés. La réponse serait normale (soit une élévation de FSH > 100% et de LH > 200%) lorsque seule l'hyperprolactinémie est responsable de l'hypogonadisme et négative en cas de lésion des cellules gonadotropes par l'adénome (157). HARDY note cependant 82% de réponses émoussées en FSH et 78,5% de réponses émoussées en LH. LUNDBERG constate parmi 5 adénomes invasifs un test à la LHRH anormal dans 40% des cas (2).
- Testostérone: elle est basse ou à la limite inférieure de la normale. Elle n'est nettement abaissée que dans 50%, 59% ou 71,5% des cas selon les auteurs (90) (101) (157). Parmi 5 adénomes invasifs LUNDBERG la trouve basse dans tous les cas. Certains hommes ont une fonction sexuelle normale malgré des taux de testostérone bas (90). On ne retrouve pas de corrélation entre taux de PRL et de testostérone (80) (90).
- Spermogramme: il peut être normal ou altéré (157). Peu d'auteurs l'ont étudié. MURRAY l'a fait chez 5 de ses 10 patients (80). Il note chez tous:
 - une oligospermie (1 à 19 millions/ml)
 - une asthénospermie (10 à 40% de formes mobiles)
 - une téatospermie
 - une élévation des taux de fructose

b) Les autres fonctions hypophysaires

Ces fonctions peuvent être atteintes par compression de l'hypophyse saine par l'adénome ou bien par déconnexion hypothalamo-hypophysaire due à une lésion de la tige pituitaire.

-Fonction thyroïdienne:

Elle est généralement évaluée par le dosage des hormones libres, T3I et T4I, de TSH et le test à la TRH sur TSH. HARDY rapporte une insuffisance thyroïdienne dans 2% des cas féminins et 12,5% des cas masculins. Une incidence de 20% est rapportée chez l'homme par HULTING (90).

-Fonction corticotrope:

Son évaluation est faite de façon très diverse par les différentes équipes, les tests dynamiques pouvant être le test à la Métopirone, le test au Synacthène (67) ou l'hypoglycémie insulinaire. HARDY rapporte une insuffisance corticotrope dans 2% des cas féminins et 17,5% des cas masculins. Une incidence de 20% est rapportée chez l'homme par HULTING (90).

-Fonction somatotrope:

Elle est évaluée en général par un test à la TRH sur GH ou par hypoglycémie insulinaire. Ce dernier test a permis à HARDY de noter 13% de déficit de la réserve hypophysaire en GH chez les femmes et 32% chez les hommes. En cas de déficit d'une autre lignée hypophysaire l'atteinte de la fonction somatotrope est quasi constante.

C – LA MISE EN EVIDENCE MORPHOLOGIQUE

1) RADIOGRAPHIES DE LA SELLE TURCQUE

La radiographie est le premier élément d'appréciation morphologique de l'adénome. Il peut s'agir de clichés standard du crâne (face et profil strict) ou bien de coupes tomographiques. Il paraît curieux qu'une lésion petite et molle puisse entraîner la déformation d'une structure osseuse. Mais comme l'explique HARDY (24): "comme la chute répétée d'une goutte d'eau creuse le roc la bille tumorale pulsatile fait son lit dans le plancher sellaire".

VEZINA a proposé dès 1973 la classification suivante permettant d'établir une standardisation des cas (17):

stade 0: selle turcque normale. Elle mesure environ 11 mm x 9 mm, l'angle tuberculaire est obtus, la corticale est uniformément régulière, le plancher sans dénivellation significative.

stade I: la selle est de dimension normale, son plancher est intact mais montre des altérations discrètes: amincissement de la corticale, voussure ou concavité latéralisée, produisant un double contour en incidence latérale du cliché simple.

stade II: la selle est agrandie de façon symétrique ou quelquefois globalement, mais la tomographie montre l'intégrité de ses parois osseuses.

stade III: la selle est plus ou moins agrandie mais il y a érosion ou destruction localisée du plancher sellaire suggérant une transgression tumorale en deçà de la dure-mère et de la corticale du plancher pour faire saillie dans la lumière du sinus sphénoïdal ou dans le basi-sphénoïde.

stade IV: la selle est globalement agrandie, toutes les parois sont détruites et effacées, produisant l'image caractéristique de "selle fantôme". Dans la plupart des cas la tumeur occupe toute la lumière du sinus sphénoïdal et peut envahir le basi-sphénoïde, le clivus ou les sinus caverneux.

Les stades II, III et IV sont divisés en 2 catégories ESS+ et ESS- selon qu'il existe ou non une expansion supra-sellaire. Ces expansions sont de type A, B ou C selon qu'elles débordent de 10, 20 ou 30 mm au dessus des clinoides. WILSON a ajouté en 1979 2 stades supplémentaires: D pour les volumineuses tumeurs intracrâniennes aberrantes dans le lobe frontal ou le lobe temporal et E pour les expansions latérales dans un sinus caverneux. L'analyse fine des radios standard et surtout des tomographies a été très utile jusqu'à ces dernières années, avant l'arrivée de scanners performants, pour détecter des adénomes de petite taille.

VEZINA a étudié la corrélation entre le stade radiologique et le diamètre tumoral mesuré lors de l'exérèse.

-Des adénomes de 2 à 5 mm de diamètre sont associés a des stades:

0 dans 15% des cas

I dans 82% des cas

II ou III dans 3% des cas (association avec un hématome ou une arachnoïdocèle)

-Adénomes de 6 à 10 mm:

stade 0: 1%

stade I: 99%

-Adénomes de 11 à 15 mm:

stade II: 100%

-Adénomes de plus de 16 mm:

stades II, III ou IV: 100%

2) TOMODENSITOMETRIE

a) Technique classique (37)

Son avantage par rapport aux radiographies standard est la visualisation du contenu de l'hypophyse en plus de son contenant. La technique s'est perfectionnée au cours des années: avec les appareils de première génération seul le diagnostic d'expansion supra-sellaire était possible. Au fur et à mesure des progrès technologiques les petits adénomes sont de mieux en mieux identifiables, sous réserve de respecter les impératifs techniques:

-coupes fines (1 à 3 mm) frontales et horizontales

-injection systématique de produit de contraste IV

L'hypophyse normale apparaît spontanément isodense ou discrètement hypodense par rapport au tissu cérébral. Elle s'opacifie de façon intense et homogène après l'injection de produit de contraste. L'existence d'un adénome intra-sellaire est diagnostiquée sur la confrontation de signes directs et indirects:

-signes indirects:

- osseux: -inclinaison du plancher sellaire
- amincissement localisé de la corticale
- augmentation du volume de l'hypophyse (hauteur > 7mm chez la femme, > 5mm chez l'homme)
- bombement du diaphragme sellaire
- déviation de la tige pituitaire

-signes directs:

- l'adénome est le plus souvent hypodense par rapport à l'hypophyse après injection de produit de contraste
 - rarement hyperdense ou isodense
- Signalons ici la difficulté d'un tel diagnostic, particulièrement quand la tumeur est isodense. En cas de macroadénome le TDM permet d'apprécier une éventuelle expansion supra-sellaire ainsi que l'envahissement des structures adjacentes.

b) Angioscanographie (146)

Technique récente, elle consiste en la prise de coupes séquentielles rapides immédiatement après l'administration du produit de contraste sous la forme d'un bolus intraveineux. Il s'agit d'une véritable étude dynamique du produit de contraste permettant de différencier les parenchymes des structures vasculaires. Ainsi l'angioscanner permet de mieux répondre aux trois objectifs principaux de l'exploration tomодensitométrique:

- affirmer l'existence d'une tumeur hypophysaire dès le stade de microadénome. En effet certains adénomes isodenses au TDM conventionnel peuvent être visualisés par angioscanner.
- éliminer une affection extra-hypophysaire de voisinage. Le repérage d'un trajet aberrant de la carotide interne ou bien d'un anévrisme carotidien juxta-sellaire est particulièrement important pour le chirurgien de même qu'une bonne appréciation des étirements ou compressions de la carotide intra ou supra-caverneuse. Dans ce dernier cas l'angioscanner est plus performant que l'artériographie.
- apprécier au mieux le caractère expansif de l'adénome, en particulier vers les sinus caverneux, zone qui ne peut être étudiée avec finesse par la tomодensitométrie conventionnelle.

3) ENCEPHALOGRAPHIE GAZEUSE

Cette technique permettant de visualiser les espaces sous-arachnoïdiens et les ventricules permet essentiellement d'apprécier l'existence d'une expansion supra-sellaire et son importance. Elle n'est plus réalisée depuis l'utilisation courante de la tomodensitométrie.

4) ARTERIOGRAPHIE CAROTIDIENNE

Réalisée par voie artérielle ou veineuse en pré-chirurgical elle permet de visualiser les rapports vasculaires de l'adénome ainsi que les éventuelles malformations (voir angioscanner).

5) RESONNANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

Technique récente, elle peut permettre de visualiser des adénomes qui n'auraient pas été vus à l'examen tomodensitométrique.

6) EXAMENS OPHTALMOLOGIQUES

Ils comprennent: - le champ visuel

- la mesure de l'acuité visuelle
- le fond d'oeil

a) Le champ visuel

Son atteinte dépend de la zone comprimée. La compression du corps du chiasma est source de quadranopsie temporale supérieure s'étendant progressivement jusqu'à donner une hémianopsie bitemporale. La compression de l'angle antérieur du chiasma et des nerfs optiques (cas de chiasma en arrière de l'hypophyse ou d'expansion tumorale antérieure ou supérieure) est source de déficits bitemporaux supérieurs, temporaux périphériques ou de scotomes centraux ou temporaux. La compression de l'angle postérieur du chiasma ou des bandelettes optiques est source de scotomes bitemporaux homonymes.

L'atteinte du chiasma sera d'autant plus facile que la hauteur de la citerne basale sous-arachnoïdienne le séparant du diaphragme sellaire sera faible.

b) L'acuité visuelle

Elle peut aller de l'acuité visuelle parfaite à la cécité totale.

c) Le fond d'oeil

On recherchera une pâleur papillaire. Ce signe classique de compression des nerfs optiques ou du chiasma est cependant noté bien moins souvent que les anomalies du CV.

CHAPITRE III

LE TRAITEMENT

A – LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

La chirurgie est le plus ancien traitement des adénomes hypophysaires. Il était le seul moyen de traiter les prolactinomes avant la mise au point de la Bromocriptine.

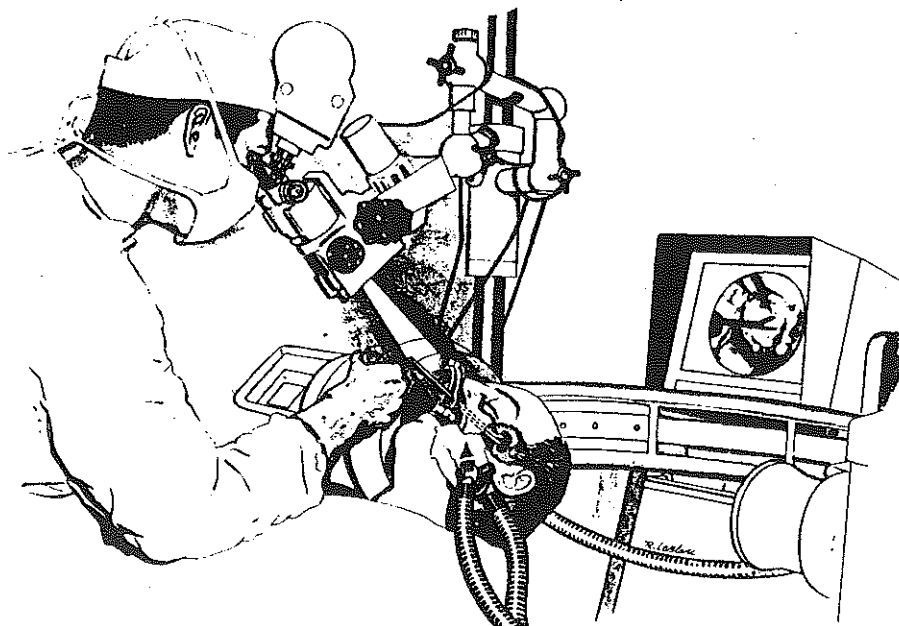
La technique chirurgicale a évolué au cours des années, franchissant un grand pas quand en 1958 GUIOT propose l'exérèse des adénomes hypophysaires par voie trans-naso-sphénoïdale (voie décrite pour la première fois par CUSHING en 1914).

1) LA TECHNIQUE CHIRURGICALE

On tente actuellement de réaliser une exérèse sélective et totale de l'adénome, c'est à dire une exérèse complète tout en préservant le tissu hypophysaire sain.

a) La voie trans-naso-sphénoïdale (1)

L'intervention est pratiquée sur un malade en position semi assise, tête inclinée vers l'arrière à 45°. La tête est placée contre un amplificateur de brillance dont le rayon central traverse la selle turcique. Le chirurgien peut ainsi visualiser la selle sur un écran placé face à lui. L'intervention débute par une incision horizontale dans le sillon gingivo-labial supérieur, d'une fosse canine à l'autre. Les parties molles de la gencive sont soulevées jusqu'à la réflexion des muqueuses nasales permettant de découvrir l'orifice nasal osseux de chaque côté. On résèque l'épine nasale antérieure, on émousse le rebord du maxillaire supérieur et on dissèque la muqueuse nasale avant de l'écarter et de la soulever pour introduire l'écarteur. Après résection du tiers inférieur de la cloison cartilagineuse et du vomer, ouverture du plancher sphénoïdal, on accède au plancher de la selle turcique. Le microscope chirurgical est alors mis en place. L'ouverture du plancher sellaie permet d'accéder à l'hypophyse. Cet abord est en général unilatéral du côté de l'adénome.



Dans le cas d'un microadénome la tumeur peut apparaître en surface de la glande (63% des cas dans la série de 298 femmes traitées par HARDY), être alors circonscrite au moyen d'un microénucléateur et enlevée à la pince à biopsie, ou bien ne pas apparaître, nécessitant une incision verticale dans l'aileron avec dissection en profondeur jusqu'à apercevoir le tissu adénomateux gris violacé typique. HARDY indique de réviser soigneusement la cavité de l'adénome en l'examinant au microscope à fort grossissement et d'aspirer d'éventuels résidus adénomateux ainsi qu'un liseré d'hypophyse normale jaunâtre. Des curettes angulées sont souvent nécessaires pour explorer toute la cavité, en particulier la partie antérieure, obscure. On aperçoit parfois après exérèse d'un microadénome la marge de l'hypophyse normale qui peut être constituée d'une fine membrane pellucide ayant l'aspect d'une capsule. Il peut s'agir de tissu adénomateux ou d'hypophyse normale difficile à différencier à l'œil nu. HARDY conseille de peler puis retirer cette "pseudo-capsule".

Bien sûr cette classique façon d'aborder un microadénome se verra quelque peu modifiée si l'on est en présence d'une selle agrandie ou détruite ou bien d'un macroadénome avec expansion extra-sellaire.



Dans le cas où en per-opératoire une fissure de l'arachnoïde entraînant un écoulement de liquide céphalo-rachidien se produirait, il est indiqué de procéder immédiatement à une duroplastie par l'application sous le diaphragme sellaire d'un morceau de fascia lata maintenu par un bouchon de muscle.

La selle turcique est fermée au moyen d'un greffon de cartilage taillé dans la cloison nasale. Une poudre d'antibiotiques est laissée dans le sinus sphénoïdal. La fermeture est accomplie par le rapprochement des muqueuses nasales tamponnées avec des mèches vaselinées introduites dans chaque narine.

b) La voie haute

Elle conserve quelques indications: expansion supra-sellaire avec isthme étroit, non pneumatisation du sinus sphénoïdal, expansion extra sellaie décentrée par rapport à l'axe opératoire de la voie TNS.

c) Constatations per-opératoires

Nous énoncerons ici quelques constatations de l'équipe de HARDY (20), sur leur série de 298 femmes et 55 hommes (adénomes de toutes tailles).

association avec une arachnoïdocèle:	2%
adénome gris violacé	86,7%
adénome blanc laiteux	6,7%
adénome jaune foncé, verdâtre	4%
tumeur molle, aisément détachable	80%
tumeur fibreuse	femmes: 3%, hommes: 22%
association avec un kyste de liquide jaune citrin:	femmes: 10%, hommes: 22%
kyste hématique de sang noirâtre fluide	16%
nécrose tumorale	3,7%

2) LE SUCCES THERAPEUTIQUE - DEFINITION

En post-opératoire immédiat (moins de 2 mois) la plupart des auteurs considèrent comme guéri un patient dont la prolactinémie de base s'est strictement normalisée. La plupart du temps le syndrome endocrinien clinique initialement observé disparaît (92% de retour des menstruations parmi les patientes avec une PRL normale (8)). Certaines équipes exigent également ce critère clinique pour parler de guérison.

Cependant on note aussi des guérisons "incomplètes": il n'est pas rare de voir réapparaître des menstruations avec des taux de PRL entre 30 et 45 ng/ml. Des grossesses survenant dans ces conditions témoignent d'un retour de l'ovulation. BARROW (150) définit par "contrôle incomplet de la maladie" l'association d'une PRL stable entre 20 et 150 ng/ml et d'un examen tomodynamométrique normal en dehors de tout traitement médical. Ceci peut correspondre à une lésion de la tige pituitaire, soit par lésion tumorale soit par lésion per opératoire.

3) LES RESULTATS

Ne seront mentionnés ici que les résultats constatés en post-opératoire immédiat, en dehors de tout traitement complémentaire.

a) Résultats biologiques à court terme dans les deux sexes

-Prolactinémie:

Précisons tout d'abord que nous n'avons pas voulu tenir compte des études publiées avant 1980, les taux de succès étant moins élevés, sans doute par moindre expérience des équipes à cette époque. En compilant les résultats de 13 études effectuées par différentes équipes entre 1981 et 1988 sur plus de 1300 cas d'adénomes de toutes tailles et dans les 2 sexes (tableau n°1) nous observons que les taux de stricte normalisation de la PRL en post-opératoire immédiat (1 à 8 semaines) sont:

-en fonction de la taille de l'adénome:

microadénomes:	75,5%
macroadénomes (stades II, III et IV):	37,2%
adénomes stade III:	27 à 57%
adénomes stade IV:	0 à 12%

-en fonction du taux de PRL pré-opératoire:

PRL < 100 ng/ml:	85 à 88%	(22)(58)(87)
PRL < 200 ng/ml:	61 à 83%	(8)(22)(87)
PRL < 200 ng/ml:	16 à 31%	(22)(87)
PRL > 500 ng/ml:	14%	(22)
PRL > 700 ng/ml:	0%	(23)

-Tests dynamiques sur la PRL:

La plupart des équipes ont noté des réponses très variables de la PRL au TRH en post-opératoire chez les patients dont la PRL s'est normalisée. La réponse est toujours positive selon certains (130), souvent positive selon d'autres (22)(134) et souvent altérée selon d'autres encore (43)(83)(87)(100)(120).

Il est intéressant de noter que RODMAN (83) observe parmi les patients dont la PRL restera normale à long terme 55% de réponses normales de la PRL au TRH à 6 à 8 semaines post-opératoires et 82% à 57 mois en moyenne. Cette amélioration des tests dynamiques laisse à penser que leurs anomalies observées en post-opératoire immédiat seraient une conséquence et non une cause de l'adénome.

- Les gonadotrophines:

STEVENAERT (121 bis) a bien montré la restauration de la pulsativité de la LH 8 jours après exérèse d'un microadénome chez 8 femmes dont le taux de PRL s'était normalisé en post-opératoire. La

TABLEAU n° 1 PROLACTINEMIE POST-OPERATOIRE APRES EXERESE TRANS-NASO-SPHENOIDALE

Auteur - Année	Nombre de cas	Délai post op. du dosage de PRL	% de normalisation de la PRL selon la taille, le stade et la PRL pré-op. (en ng/ml)						PRL pré-op.								
			Toutes tailles	Micro < 10 mm	Macro > 10 mm	0	I	II		III	IV						
AUBOURG 1980 (8)	23 m. 90 F: 67 M.	3 jours		57 %	39 %												PRL < 200 : 61 % PRL > 200 : 16 %
HARDY 1981 (22)	134 m. 200 F: 66 M.	0 à 30 jours	66 %	78,5 %	38 %	79 %	78 %	43 %	57 %	12 %							PRL < 100 : 88 % PRL < 200 : 83 % PRL < 500 : 77 % PRL > 500 : 14 %
HARDY 1981 (23)	10 m. 40 H: 30 M.	8 à 10 jours	37,5 %	100 %	27 %	-	100 %	27 %	-	0 %							PRL < 700 : 75 % PRL > 700 : 0 %
SERRI 1983 (61)	28 m. 44 F: 16 M.	7 à 30 jours		85 %	31 %												
RANDALL 1983 (58)	84 F 16 H	5 à 6 jours		72 %	33 % 19 %	-	72 %	50 % 43 %	25 % 0 %								PRL < 100 : 88 % PRL > 100 : 50 %
RODMAN 1984 (83)	42 m. 65 F: 23 M.	6 à 8 semaines		88 %	37 %												
SCANLON 1985 (100)	29 F + 6 H 13 m. 20 M	6 semaines		76 %	80 %												Résultat optimal pour adénomes de 5 à 19 mm de diamètre : 94 % de PRL normale
CHARPENTIER 1985 (87)	347 H et F	?	49 %	62 %	?	-	62 %	53 %	27 %	0 %							PRL < 100 : 85 % PRL < 200 : 72 % PRL > 200 : 31 %

TABLEAU n° 1 (suite)

Auteur - Année	Nombre de cas	Délai post op. de dosage de PRL	% de normalisation de la PRL selon la taille, le stade et la PRL pré-op. (en ng/ml)													
			Toutes tailles	Micro < 10 mm	Macro > 10 mm	0	I	II	III	IV	PRL pré-op.					
THOMSON 1985 (102)	61 m. 69 F : 8 M.	1 mois		75 %	37,5 %											
SAITOH 1986 (116)	82 F + 16 H 50 m. 48 M	2 à 3 semaines		74 %	19 %		74 %	33 %							0 %	
SCHLECHTE 1986 (120)	30 m. 68 F : 38 M.	6 semaines	54 %	66 %	46 %											
BEVAN 1987 (127)	48 F + 19 H	?	51 %	72 %	40 %	Résultat optimal pour adénomes de 10 à 19 mm de diamètre : 73 % de PRL normale										
BARROW 1988 (150)	53 F + 16 H avec PRL pré op. > 200	?	G = guérison : PRL < 20 C = contrôle incomplet de la maladie : 20 < PRL < 150													
																PRL 200 à 500 G = 31 % C = 37 % PRL 500 à 1 000 G+C = 30 % PRL > 1000 G+C = 14 %

F = Femmes
H = Hommes
m. = microadénomes
M. = macroadénomes

plupart des patientes n'avaient qu'un à deux pics de LH sur 6 heures avant l'intervention et 3 à 5 après celle-ci, malgré des taux de base moyens de LH et d'oestradiol inchangés.

Quant aux déficits gonadotropes organiques consécutifs à la chirurgie, bien que l'on sache qu'ils existent, nous n'avons pas trouvé d'auteur chiffrant leur fréquence. Il est vrai que la disparité des taux de LH et FSH en pré opératoire et de leur réponse à la LHRH rend difficile une telle approche.

-Les fonctions hypophysaires:

L'amélioration post-opératoire de fonctions hypophysaires déficientes avant l'intervention n'est, à notre connaissance, clairement mentionnée par aucune équipe. HULTING (90) dit ne pas en avoir observé chez ses 11 patients.

Quant aux déficits hypophysaires secondaires à l'intervention, leur incidence est rapportée par de nombreux auteurs (tableau n°2). Ces chiffres ne sont pas tous comparables car ils peuvent concerner des séries d'adénomes de taille variable. Par ailleurs l'affirmation d'un déficit n'est pas toujours faite sur des critères identiques. On retiendra que les secteurs thyroïdote et corticotrope sont exceptionnellement atteints après intervention sur microadénome alors qu'ils le sont dans 0 à 6% des cas après excision d'un macroadénome. Le secteur gonadotrope semble pouvoir être atteint quelle que soit la taille de l'adénome. Le secteur somatotrope est le plus fréquemment touché en cas de micro comme de macroadénome: 12,5% des cas en moyenne, ceci ne portant fort heureusement pas à conséquence chez l'adulte.

La post-hypophyse peut aussi être atteinte: on note une incidence moyenne de 2,3% de diabètes insipides permanents et de 7% de diabètes insipides transitoires (durant quelques heures à quelques mois).

b) Evolution post-opératoire des troubles visuels dans les deux sexes

Les 3 séries mentionnant les résultats de la chirurgie sur les troubles visuels, quoique regroupant peu de cas, sont concordantes (tableau n°3). On note une récupération partielle ou totale du champ visuel dans 77 à 80% des cas. HARDY (23) rapporte 60% de récupération d'atrophies optiques tandis que RANDALL (58) note 100% de récupération de paralysies oculo-motrices.

c) Résultats cliniques à court terme chez la femme

- Microadénomes:

Les cycles:

On observe chez les patientes ayant des troubles du cycle un retour de menstruations régulières, en moyenne (1 à 6 mois) (22), dans 65%, 68%, 72% et 82,5% des cas selon les séries (8)(22)(102)(116). Il arrive que des cycles réguliers ne réapparaissent qu'au bout de 6 à 12 mois malgré une PRL normale

TABLEAU n° 2

INCIDENCE DES DEFICITS HYPOPHYSAIRES SECONDAIRES A L'EXERESE CHIRURGICALE D'ADENOMES A PROLACTINE

Auteur - Année	Secteurs hypophysaires déficients secondairement à l'intervention						Diabète insipide permanent	Diabète insipide transitoire
	Thyréotrope	Corticotrope	Somatotrope	Gonadotrope	Diabète insipide permanent	Diabète insipide transitoire		
HARDY 1981 (22) 134 m. 66 M.	0 %	0,5 %	10 %	3,5 %	3,5 %	3 % 1 à 6 mois		
HARDY 1981 (23) 10 m. 30 M.	5 %	5 %	12,5 %	2,5 %	5 %	0 %		
RANDALL 1983 (58) 54 m. 46 M.	0 %	0 %	?	?	0 %	9 % quelques j.-> quelques sem.		
SCANLON 1985 (100) 13 m. 20 M.	5,7 % (M. slt)	5,7 % (M. slt)	5,7 % (M. slt)	5,7 % (M. slt)	0 %	11,5 %		
CHARPENTIER 1985 (87) 347 m. + M.	0 %	0 %	0 %	0 %	Quelques	0 %		
THOMSON 1985 (102) 61 m. 8 M.	1,5 %	3 % Transitoires	16 %	?	?	10 %		
SCHLECHTE 1986 (120) 30 m. 24 M.	0 % patente 0 % latente	0 %	31 %	?	?	?		
BEVAN 1987 (127)	"peu fréquents"						3 %	15 % souvent 12 à 36 hs

TABÉAU n° 3 ÉVOLUTION POST-OPÉRATOIRE DES TROUBLES VISUELS DUS AUX ADÉNOMES A PRL

Auteur - Année	Nbre de cas d'adénomes avec troubles visuels	Type de troubles visuels			% récupération en fonction du stade de l'adénome				% de récupération en fonction du type de trouble visuel		
		Anomalie du CV	Atrophie optique	Paralysie oculomotrice	II	III	IV	CV	At. op.	Par. o.m	
HARDY 1981 (23)	9 H	100 % (9/9)	55 % (5/9)	0 %					78 %	60 %	-
HARDY 1981 (22)	10 F	100 % (10/10)	40 % (4/10)	30 % 2/10 : III 1/10 : VI					?	?	?
RANDALL 1983 (58)	3 F et 8 H	82 % (9/11)	?	27 % (3/11)	100 %	100 %	71 %		77 %	-	100 %
CANDRINA 1987 (129)	6 F et 7 H	77 % (10/13)	?	31 % (4/13)					80 %	-	?

NB : On entend par "récupération" une amélioration complète ou partielle.

en post-opératoire immédiat (8). Il existe une excellente corrélation entre les taux de PRL et le retour des menstruations (92% dans (8)).

La galactorrhée:

La guérison de ce signe clinique est rarement mentionnée. On retrouve le chiffre de 80% (102).

Les troubles sexuels:

Leur devenir en post-opératoire ne semble pas avoir été étudié.

La fertilité:

On note la survenue d'une ou plusieurs grossesses chez 82% des femmes qui étaient stériles et désiraient un enfant (102) et chez 35% (22) à 64% (116) de toutes les femmes opérées d'un microadénome, y compris celles ne désirant pas de grossesse. Il n'est pas rare de voir des fécondations sans menstruation préalable (19% des grossesses de la série de HARDY (22)).

Ce thème de la fertilité post chirurgicale sera traité plus en détail dans le chapitre IV.

Les troubles métaboliques:

Leur évolution post chirurgicale n'est pas connue.

- Macroadénomes:

Les cycles:

SAITOH (116) rapporte sur 21 cas de macroadénomes non invasifs 24% de retour de cycles normaux en dehors de tout traitement médical. Dans aucun des 11 macroadénomes invasifs on n'a assisté au retour de menstruations. Ceci est assez bien corrélé avec les taux de normalisation de la PRL.

La fertilité:

Dans la même étude on note 14% de grossesses après intervention pour macroadénome non invasif et 0% pour macroadénome invasif.

Autres signes cliniques:

A notre connaissance aucune étude ne rapporte les taux de récupération de la galactorrhée, des troubles sexuels et des troubles métaboliques après chirurgie d'un macroadénome.

d) Résultats cliniques à court terme chez l'homme

Les troubles sexuels:

HARDY note, sur 8 microadénomes, 100% de récupération des fonctions sexuelles (corrélée avec 100% de normalisation de la PRL), sur 26 adénomes enclot stade II 23% de récupération (corrélée avec 27% de normalisation de la PRL) et sur 6 adénomes stade IV 0% de récupération (corrélée avec 0% de normalisation de la PRL).

La fertilité:

Le retour de la fertilité masculine en post opératoire est exceptionnellement mentionné. HARDY rapporte le cas de 2 hommes ayant eu un enfant après l'intervention (sur 5 hommes posant de façon certaine un problème d'infécondité). DEROME rapporte le cas de 3 hommes (sur 6) ayant une PRL post opératoire normale et suivis à long terme (87). Nous ne connaissons pas la taille de leurs adénomes.

La gynécomastie et la galactorrhée:

L'évolution de ces signes cliniques n'est pas rapportée.

4) FACTEURS PREDICTIFS DU SUCCES CHIRURGICAL A COURT TERME

Ce point a été étudié avec une attention particulière par l'équipe de DEROME (87).

a) La taille de l'adénome

Nous avons vu que le succès thérapeutique est d'autant plus grand que l'adénome est plus petit (75,5% de normalisation de la PRL dans les microadénomes, 37,2% dans les macroadénomes). Ce facteur prédictif de succès est reconnu par toutes les équipes.

b) Le taux de PRL préopératoire

Ce facteur est également unanimement reconnu. Rappelons que si la

PRL < 100 ng/ml . . .	le taux de succès est de . . .	85 à 88%
PRL entre 200 et 500 ng/ml		48 à 68%
PRL entre 500 et 1000 ng/ml		21 à 36%
PRL > 1000 ng/ml		6 à 22%

c) La durée des signes cliniques préopératoires

3 auteurs rapportent ce facteur prédictif. Sur 347 patients l'équipe de DEROME note que cette durée est plus courte ($4,5 \pm 0,3$ ans) chez les patients répondant à la chirurgie que chez les autres ($7,6 \pm 0,7$ ans), toutes tailles d'adénomes confondues.

d) La prise antérieure d'oestro-progestatifs

Ce facteur est noté dans 3 études. DEROME retrouve la notion de prise d'OP dans les antécédents de 56% des patientes dont les adénomes répondent bien à la chirurgie et dans seulement 43% des autres. Il est très vraisemblable que cela soit dû, comme pour la corrélation entre la survenue d'un adénome et la prise d'OP, à un diagnostic plus précoce chez ces femmes.

e) La nécrose de l'adénome

Quelquesoit le volume tumoral sa constatation est corrélée avec un meilleur résultat (59% contre 43) (87). Ce facteur n'a été étudié que dans cette série.

f) Autres facteurs

Le test à la TRH/PRL, l'envahissement de la dure-mère, et les anomalies nucléaires à l'histologie (étudiés une seule fois) ne semblent pas avoir de valeur pronostique (87).

5) RECURRENCES POST CHIRURGICALES

Après l'engouement pour le traitement chirurgical motivé par les bons résultats à court terme, tout spécialement dans les microadénomes, l'enthousiasme s'est modéré avec les années devant la survenue de récurrences à plus ou moins long terme. 10 études publiées entre 1981 et 1987 nous permettrons de faire le point sur ce sujet (tableau n°4). Elles intéressent plus de 330 patients dont le taux de PRL était normal en post opératoire immédiat.

a) La récurrence biologique

Sont considérés comme récurrents les patients dont le taux de PRL devient à plusieurs reprises supérieur à la normale avec ou sans reprise des signes cliniques initiaux et / ou réapparition d'une image tumorale.

Il est difficile de donner un taux de récurrence très précis étant donné la disparité de la longueur du suivi dans toutes ces études. Néanmoins, toutes tailles d'adénomes confondues, avec un recul de 1 à 10 ans (souvent > 4 ans) on peut avancer un taux moyen de récurrence d'environ 25%. Les taux publiés vont de 0 à 50% en cas de microadénome et de 0 à 91% en cas de macroadénome.

D'une part, on note des séries très "pessimistes" comme celle de SERRI publiée en 1983 (microadénomes 50%, macroadénomes 90%). Cette étude fût source de polémique et il semble bien qu'il ne faille pas redouter d'aussi fréquentes récurrences: la non exérèse de la capsule de l'adénome

TABLEAU n° 4 LES RECIDIVES DE L'HYPERPROLACTINEMIE APRES NORMALISATION DE LA PRL EN POST OPERA-TOIRE IMMEDIAT

Auteur - Année	Nbre de cas d'adénomes avec PRL post op. normale	Durée moyenne du suivi	Taux de récidence de l'hyper PRL			Délai de survvenue de la récidence				
			Tous stades	Micro adénome	Macro adénome	< 1 an	1 à 3 ans	3 à 5 ans	> 5 ans	
TUCKER 1981 cité dans (87)	28	1 à 8 ans	21 %							
HARDY 1981 (22)	62 F	23 F : 1 à 3 ans 25 F : 3 à 5 ans 14 F : > 5 ans	22,5 % (14/62)			36 %	36 %	21 %	7 %	
SERRI 1983 (61)	29 F	6,2 ± 1,5 ans		50 % (12/24)	80 % (4/5)	m. : en moyenne 4 ans M. : en moyenne 2,5 ans				
RODMAN 1984 (83)	34 F	m. : 4,2 ans M. : 3,4 ans	17,5 %	17 % (5/29)	20 % (1/5)	80 %	20 %	0 %	-	
LAWS 1984 cité dans (102)	?	5,5 ans	24 %							
SCANLON 1985 (100)	33 H et F	14 : < 2 ans 19 : 2 à 5 ans		0 %	0 %					
CHARPENTIER 1985 (87)	70 H et F	4,5 ans	17 %			En moyenne 1,5 ± 0,4 ans (de 6 mois à 4,5 ans)				

TABLEAU n° 4 (suite)

Auteur - Année	Nbre de cas d'adénomes avec PRL post op. normale	Durée moyenne du suivi	Taux de récurrence de l'hyper PRL			Délai de survenue de la récurrence			
			Tous stades	Micro adénome	Macro adénome	< 1 an	1 à 3 ans	3 à 5 ans	> 5 ans
THOMSON 1985 (102)	22 F	> 5 ans	9 %			66 %	33 %	0 %	0 %
PARL 1986 (115)	24 F	5,2 ans	42,5 %	31 % (4/13)	91 % (10/11)	m. : tous entre 3 et 6 mois M. : 25,8 ± 6 mois en moyenne			
SCHLECHTE 1986 (120)	31 F	5 ans	39 %	40 %	36 %	58 %	42 %	0 %	-

au cours de l'intervention et le mode de recrutement des différents cas ont vraisemblablement constitué des biais importants.

D'autre part, des séries sont particulièrement "optimistes" comme celle de SCANLON en 1985 (microadénomes 0%, macroadénomes 0%). La faible durée du suivi, la technique chirurgicale (voie trans-éthmoïdale avec hypophysectomie partielle) et une définition moins stricte de la récurrence semblent expliquer ces résultats.

Il paraît raisonnable d'estimer la probabilité de récurrence des microadénomes à 20% à 40%, celle des macroadénomes à 20% minimum, à 5 ans. Le risque de récurrence paraît décroître avec le temps. Il semble être de 36 à 80% la première année, de 20 à 42% entre 1 et 3 ans, de 0 à 21% entre 3 et 5 ans et de 0 à 7% à plus de 5 ans.

b) La récurrence tumorale

4 études (61)(115)(120)(126) ont recherché l'éventuelle réapparition de l'image tumorale au moment de la récurrence. Sa fréquence, estimée à 0% par SERRI (61) et SCHLECHTE (120) au moment même de la réascension du taux de PRL, serait pour PARL (115) de 25% en cas de microadénomes et 100% en cas de macroadénomes avec dans la majorité des cas un délai de 6 mois entre l'élévation de la PRL et la réapparition de l'image tumorale. JACKSON (136) cite un cas de récurrence biologique et radiologique simultanée. On peut donc penser qu'en l'absence de traitement immédiat de la récurrence biologique, une image tumorale réapparaîtra dans un grand nombre de cas à plus ou moins long terme.

c) La récurrence clinique

Elle est rarement précisée. SCHLECHTE (120) note, sur 12 cas, seulement 4 récurrences cliniques (3 aménorrhées, 1 galactorrhée) au moment où la PRL débute sa réascension tandis que SAITOH (116) ne note aucune récurrence clinique chez 46 femmes suivies de 1 à 10 ans (il ne précise pas si elles ont eu une récurrence biologique ou non).

d) Mécanisme des récurrences

Avec RODMAN (83) et PARL (115) nous émettrons les hypothèses suivantes:

- reprise du processus tumoral à partir d'un fragment laissé en place. Une tumeur mal délimitée ne déterminant pas un plan de clivage net peut favoriser une exérèse incomplète.
- invasion par l'adénome de tissu hypophysaire adjacent (difficile à voir à l'histologie en raison de la fragmentation du tissu par la curette ou par l'aspiration).
- présence d'un ou plusieurs autres adénomes adjacents non vus. Des études systématiques d'hypophyses réalisées au cours d'autopsies ont montré dans 7 à 25% des cas d'adénomes l'existence d'au moins un autre foyer adénomateux. Les résultats des études immunohistochimiques sur de tels foyers sont cependant souvent différents de ceux du foyer initial.

- hyperplasie des cellules lactotropes autour de l'adénome. Les résultats des études histologiques sont contradictoires et ne permettent pas de conclure.

- enfin la possibilité très discutée d'une anomalie de la régulation hypophysaire qui serait source de nouveaux adénomes. Comme nous l'avons vu l'amélioration post opératoire des tests dynamiques sur la PRL ne plaide pas en faveur de cette hypothèse.

6) FACTEURS PREDICTIFS DU SUCCES CHIRURGICAL A LONG TERME

a) Le taux de PRL en post opératoire immédiat

6 études nous permettent de considérer ce facteur comme prédictif de récurrence (22)(61)(83)(87)(120)(134). L'une d'elle (134) a été faite chez des patients traités par bromocriptine avant la chirurgie. Nous la retiendrons car ses résultats sont concordants avec les autres.

Auteurs - Année	TAUX MOYEN DE LA PRL EN POST-OPERATOIRE (ng/ml)		P
	Récurrents	Non récurrents	
HARDY 1981 (22)	9 (2 à 16)	?	?
SERRI 1983 (61)	11,7 ± 1,5	6,4 ± 1,1	p < 0,05
RODMAN 1984 (83)	12,6 ± 1,4	5,7 ± 0,6	p < 0,01
CHARPENTIER 1985 (87)	16,1 ± 2,5	8,5 ± 0,8	p < 0,001
SCHLECHTE 1986 (120)	13 ± 8	7 ± 7	Non significatif
HUBBARD 1987 (134)	15,3	4,9	?

Le taux de PRL post opératoire des patients allant récidiver est donc généralement significativement plus élevé que celui des patients guéris. Plusieurs auteurs ont proposé un taux limite au delà duquel la probabilité de récurrence est très élevée: 6 ng/ml (120), 9 ng/ml (61) et 10 ng/ml (83). En fait, comme le rappelle CHARPENTIER (87), il existe un important chevauchement entre les 2 zones de PRL post opératoire dans les 2 groupes et l'on ne peut prédire, à coup sûr, une récurrence à l'échelle individuelle sur un taux de PRL.

b) Le test TRH/PRL en post opératoire

Sa valeur prédictive est diversement appréciée selon les auteurs:

RODMAN (83): TRH/PRL 6 à 8 semaines post opératoires:

si positif: 7% de récurrences (1/14)

si négatif: 33% de récurrences (4/12)

SCHLECHTE (120): "la majorité des patients ayant un TRH/PRL normal en post opératoire le conservent 5 ans plus tard".

HUBBARD (134): TRH/PRL 3 mois post opératoires:

si positif: 0% de récurrences (0/6)

si négatif: 66% de récurrences (2/3)

CHARPENTIER (87): TRH/PRL en post opératoire:

récurrents: élévation de PRL de $38 \pm 16\%$

non récurrents: élévation de la PRL de $206 \pm 45\%$

Cette différence est significative.

La normalisation du test TRH/PRL en post opératoire paraît donc un facteur pronostique favorable.

7) COMPLICATIONS DE LA CHIRURGIE

L'incidence de la mortalité opératoire est diversement appréciée selon les auteurs et surtout selon la taille des adénomes. Les publications les plus anciennes, comme celle de LUNDBERG (2) en 1977 indiquent une incidence de 5 à 10% parmi les macroadénomes géants invasifs. Plus récemment, sur des séries comprenant micro et macroadénomes, des équipes ne signalent aucune mortalité (20)(58)(87)(100)(102)(116)(127). MOLITCH, lui, indique un chiffre de 0,45% (95).

Les complications sont variées. En étudiant les 7 séries citées ci-dessus on dénombre:

-0 à 17% de rhinorrhées transitoires

-0 à 2% de chacune des complications suivantes: rhinorrhée nécessitant une intervention, méningite, hémiparésie transitoire, paralysie oculo-motrice, sinusite frontale, pneumatocèle, oedème cérébral, infection de l'incision buccale, problème de septum nasal, problème vasculaire à la racine d'une dent, hématome aggravant des troubles visuels, traumatisme carotidien.

LANDOLT (35) rappelle que la survenue d'une rhinorrhée semble plus fréquente en cas de microadénome. Dans les macroadénomes la pression oblitère les poches sous-arachnoïdiennes

passant dans la selle turcique à travers le diaphragme sellaire et diminue ainsi le risque de survenue d'un écoulement de LCR. Lorsqu'elle ne s'amende pas au bout de quelques mois, cette rhinorrhée fait courir un risque septique par entrée de germes oro-pharyngés dans les espaces méningés à travers la brèche. Il est alors nécessaire d'intervenir chirurgicalement, soit par duroplastie (technique décrite plus haut), soit par mise en place d'une dérivation lombo péritonéale qui, en diminuant la pression du L.C.R. favorisera la cicatrisation de la brèche méningée.

8) AVANTAGES ET INCONVENIENTS DU TRAITEMENT CHIRURGICAL

Nous résumerons ici les principales caractéristiques du traitement chirurgical.

a) Amélioration de la symptomatologie initiale

-Microadénomes:

Très bon taux de succès à court terme:

- sur la normalisation de la PRL: 75,5%
- sur la symptomatologie chez la femme:
 - retour des cycles: 65 à 82%
 - fertilité: 82 à 91% de grossesses chez les femmes désirant un enfant
 - galactorrhée: disparition dans 80% des cas
- sur la symptomatologie chez l'homme:
 - amélioration des troubles sexuels proportionnelle à la normalisation de la PRL

...mais à long terme vraisemblablement 20 à 40% de récurrences de l'hyperprolactinémie, soit 45 à 60% de guérisons définitives.

-Macroadénomes:

Taux de succès moyennement satisfaisant à court terme:

- normalisation de la PRL: 37,2% pour les stades II, III et IV
 - 27 à 57% pour les stades III
 - 0 à 12% pour les stades IV

-sur la symptomatologie clinique chez la femme:

- retour des cycles: 24%
- fertilité: taux difficile à cerner

-sur la symptomatologie clinique chez l'homme:

-amélioration des troubles sexuels dans 0 à 25% des cas, corrélée avec la normalisation de la PRL

-sur le syndrome tumoral:

-77 à 80% de récupération du CV

-bonne récupération des paralysies oculomotrices

... et à long terme au moins 20% de récurrences soit un maximum de 30% de guérisons définitives, stades II, III et IV confondus.

b) Complications possibles

-déficit somatotrope dans 12,5% des cas (toutes tailles d'adénomes confondus).

-déficits corticotrope ou thyrotrope exceptionnels en cas de microadénome, survenant dans 0 à 6% des cas de macroadénome.

-diabète insipide permanent: 23% des cas.

-diabète insipide transitoire: 7% des cas.

-complications diverses (rhinorrhée, méningite, problème vasculaire...) dans un petit nombre de cas.

B - LE TRAITEMENT MEDICAL

Le traitement médical consiste en l'administration, dans l'immense majorité des cas, de Bromocriptine. Depuis 1975, date à laquelle elle fut disponible en pratique courante, elle fut utilisée tant pour les micro que pour les macroadénomes, tout d'abord en traitement de première intention ou en complément d'une exérèse, plus récemment en préparation à la chirurgie.

Nous disposons à l'heure actuelle d'un recul d'une quinzaine d'années nous permettant de juger de l'efficacité de ce traitement à long terme.

Après une revue des thérapeutiques hypoprolactinémiantes actuelles nous feront le point sur les résultats du traitement médical.

1) LES HYPOPROLACTINEMIANTS

Seules deux classes sont utilisées: les agonistes dopaminergiques et les antagonistes sérotoninergiques.

a) Les agonistes dopaminergiques

Leur mécanisme d'action repose sur le fait que la dopamine est le plus important et le plus puissant inhibiteur de la PRL. Ce sont des dérivés de l'ergot de seigle possédant en commun la structure de l'ergoline. Trois sous-groupes ont une activité hypoprolactinémiante en thérapeutique:

- les dérivés de l'acide lysergique:
 - bromocriptine
 - metergoline
- les dérivés clavine
 - pergolide
- les dérivés amino-ergoline
 - cabergoline
 - lisuride

En 1972, pour la première fois, on rapporte une stabilisation du volume d'adénomes hypophysaires chez le rat traité par un de ces dérivés (46). Nous détaillerons ici essentiellement les caractéristiques de la bromocriptine (brom.), commercialisée sous le nom de Parlodel* et utilisable en pratique courante depuis 1975.

La bromocriptine (31) (110)

Sa puissante activité dopamino-mimétique s'exprime au niveau du système dopaminergique tubéro-infundibulaire et des récepteurs hypophysaires à la dopamine. En restaurant ou en accentuant le

tonus dopaminergique la brom. abaisse la PRL, que l'origine de l'hyperprolactinémie soit tumorale ou fonctionnelle.

Administrée par voie orale, 40 à 90% de la dose sont absorbés par le tractus gastro intestinal avec un pic plasmatique survenant 3 à 4 heures après la prise. La diminution de la PRL est ainsi précoce, en quelques heures, et importante (plus de la moitié du taux de base).

Mode d'action:

Elle possède une haute affinité pour les récepteurs dopaminergiques membranaires de la cellule lactotrope. Elle diminue la synthèse et la sécrétion de la PRL en réduisant le taux de transcription du gène de la PRL par l'intermédiaire de l'AMP cyclique; elle induit également une dégradation de la PRL dans les cellules lactotropes. Par ailleurs la brom. agit au niveau des neurones dopaminergiques tubéro-infundibulaires en abaissant le turn-over de la dopamine, ce qui élève son taux dans le système porte. Il semble également que la brom. se comporte comme un antagoniste dopaminergique au niveau des récepteurs pré-synaptiques hypothalamiques. Il en résulterait une diminution de la recaptation de la dopamine et une augmentation de son taux au niveau de la synapse. On comprend ainsi son effet hypoprolactinémiant.

Effet sur le volume tumoral et l'aspect histologique de l'adénome:

Depuis que la brom. est utilisée en pratique courante on a mis en évidence un effet anti tumoral très net puisque l'on voit dans les études les plus récentes une diminution plus ou moins marquée du volume des macroadénomes dans 100% des cas (cf infra).

L'observation en microscopie optique et électronique des adénomes traités par brom. montre:

- une diminution de la taille des cellules lactotropes (effet cytostatique) (66)(79) par importante réduction du volume cytoplasmique et réduction un peu moins marquée du volume nucléaire. Cet effet est précoce.

- une diminution du nombre de cellules (effet cytolytique). Ce point est plus contesté. Cependant MORITETSU (79) a observé la présence de cellules lysées et de cellules nécrotiques au sein de zones acellulaires. Ces zones sont d'autant plus étendues que la réduction tumorale est grande. D'où l'hypothèse (79) d'un effet à la fois cytostatique et cytolytique de la brom. qui s'exercerait dans des proportions variables expliquant que certains adénomes régressent beaucoup en volume, d'autres moins.

- l'existence d'une fibrose est également observée. Mentionnons tout d'abord qu'une fibrose, essentiellement périvasculaire, existe dans tous les adénomes, plus importante en cas d'adénome invasif. Il est maintenant bien clair que le taux de fibrose est plus important après traitement par brom.(75)(108). A titre d'exemple: ESIRI (108) note que le tissu fibreux compose 4 à 19% des tumeurs non traitées et 13 à 77% des tumeurs traitées. Le degré de fibrose est d'autant plus grand que le traitement a été long, ceci étant nettement significatif après 3 mois de brom. (108). Cette

corrélation avec la durée du traitement a été notée par une équipe jugeant l'exérèse plus difficile après 6 semaines de brom.(127). A l'inverse certains chirurgiens ne voient aucune difficulté supplémentaire (134) et d'autres y voient une plus grande facilité (65).

Nous reviendrons plus loin sur les conséquences de la fibrose lorsqu'un geste chirurgical est envisagé.

Mode de prescription:

La brom. est administrée per os à la dose moyenne de 1 cp à 2,5 mg matin et soir. On conseille l'augmentation progressive des doses en début de traitement afin de diminuer la fréquence et l'importance des effets secondaires. La plupart des hyperprolactinémies sont équilibrées avec 5 mg par jour, 15% nécessitent plus de 10 mg. Dans certains cas des doses atteignant 60 mg (24 cps / jour) sont nécessaires.

Tolérance:

On note dans au minimum un quart des cas des effets secondaires en début de traitement. Il s'agit surtout, aux doses habituelles (<10 mg/jour), de nausées, rarement de vomissements, de sensations vertigineuses ou de fatigue, d'hypotension orthostatique, de céphalées ou de sensation de nez bouché. A des doses supérieures on peut observer des phénomènes d'hallucinations, d'acrosyndrômes, d'érythromélgies ou de troubles sphinctériens (110).

Ces effets secondaires sont le plus souvent transitoires, durant quelques jours à quelques semaines, cédant avec la poursuite du traitement. On voit leur fréquence et leur intensité diminuer si la brom. est administrée au cours d'un repas et à dose progressivement croissante (augmentation de 1/2 cp en 1/2 cp). Ils peuvent cependant conduire à une interruption du traitement. Une équipe a tenté d'administrer conjointement de la Dompéridone dans le but d'améliorer la tolérance de la brom. (119). Malheureusement cette thérapeutique, bien que très efficace, a augmenté les taux de PRL. Elle n'est donc pas à conseiller.

Contre-indications:

La brom. est contre-indiquée en cas d'ulcère récent (augmentation transitoire de la sécrétion acide de l'estomac (31)) et de phénomène de Raynaud (possibilité d'aggravation des troubles circulatoires).

Résistance à la bromocriptine:

On parle de résistance au traitement lorsque la PRL n'est pas normalisée avec une posologie de brom. de 10 à 15 mg/jour. Au dessus de cette posologie la diminution de la PRL est en relation avec l'élévation de la dose (110). Le mécanisme de ces résistances n'est pas connu. Ni le taux initial de PRL ni le volume de l'adénome ne permettent de prédire leur survenue.

Les nouvelles formes de bromocriptine:

-La bromocriptine L.A. et L.A.R.:

Cette bromocriptine longue action contient des microsphères de brom. injectables par voie IM profonde, libérant leur contenu pendant 6 à 8 semaines après une injection unique. Les taux plasmatiques thérapeutiques de brom. sont atteints dans les 4 premières heures. Une réduction importante de la sécrétion de PRL est notée 3 heures après l'injection, se maintenant pendant environ 6 semaines après une injection unique de 50 mg. Le métabolisme des acides aminés dans l'adénome hypophysaire diminue de 40% dans les 2 à 5 heures et de 70 à 77% dans les 7 à 9 jours.

La forme L.A. a été mise au point pour débiter des traitements, le relai étant pris par la forme orale classique. La forme L.A.R. est administrée une fois par mois en traitement au long cours.

Il ressort, à l'heure actuelle, des essais thérapeutiques effectués par différentes équipes (104)(128)(133)(149)(154)(155) entre 1984 et 1988 que:

- on obtient une diminution des taux de PRL dans quasiment tous les cas (37 cas sur 39) et une normalisation dans 70% des microadénomes et 40 à 60% des macroadénomes.

- le taux le plus bas de la PRL est atteint en 12 heures en cas de microadénome et 7 jours en cas de macroadénome.

- on obtient une diminution de la masse tumorale des macroadénomes dans 50 à 100% des cas (les séries sont encore trop faibles pour bien cerner ce taux).

- les effets secondaires sont les mêmes qu'avec la forme orale, mais survenant moins fréquemment et avec une durée semble t'il moins longue (n'excédant souvent pas 24 heures).

- chez les patients présentant une intolérance à la forme orale la forme L.A. est bien tolérée. Lors de la reprise de la brom. orale en relai l'intolérance ne réapparaît que dans quelques cas.

- le relai par la forme orale chez les patients prenant ce traitement pour la première fois est parfois marqué par des effets secondaires mineurs et transitoires.

- la récupération des troubles visuels et des fonctions hypophysaires déficientes apparaît au moins aussi fréquente qu'avec la forme orale.

-La bromocriptine à libération prolongée per-os:

Elle a été récemment mise au point avec pour objectif de remplacer les deux prises quotidiennes par une prise unique et de diminuer la fréquence et l'intensité des effets secondaires.

Les études effectuées jusqu'à maintenant (153) montrent une efficacité identique à celle de la forme orale classique et une meilleure tolérance. Des patients présentant une intolérance à la forme classique ont pu tolérer ce traitement dans 50% des cas.

Les autres agonistes dopaminergiques

La Metergoline (59)(76)(110):

Elle est dépourvue d'activité dopaminergique centrale. Son action pourrait s'exercer par le biais d'un effet dopaminergique direct sur les cellules lactotropes ou par une inhibition du tonus sérotoninergique. Son efficacité paraît comparable à celle de la brom. Sa tolérance est meilleure et elle semble très intéressante dans les cas d'intolérance à la brom.

Le Pergolide (41)(53)(110):

Il se distingue par son grand pouvoir inhibiteur de la PRL et par son action prolongée permettant une prise orale par jour. Son activité et sa tolérance sont comparables à celles de la brom. En cas de résistance à la brom, on observe de façon inconstante une sensibilité au Pergolide (50)(103).

La Cabergoline:

Un des plus récents agonistes dopaminergiques, elle est essentiellement douée de la plus longue durée d'action permettant une prise unique hebdomadaire (109)(141).

Le Lisuride (110):

Son activité est comparable à celle de la brom.

Le Terguride:

Son efficacité est comparable à celle de la brom. Sa tolérance est meilleure (107)(111).

La Dihydroergocriptine (131):

Là encore l'efficacité est comparable à celle de la brom, mais la tolérance semble excellente. Des patients intolérants à la brom, ont été traités sans problème par dihydroergocriptine (Vasobral*).

Actuellement en France, n'est disponible que la bromocriptine sous sa forme orale classique.

b) Les antagonistes sérotoninergiques

En dehors de la Metergoline qui a, nous l'avons vu, une telle action, ont été utilisés la Methysergine (Désernil*) et la dihydroergotamine. La Ciproheptadine (Périactine*) n'est pratiquement pas active du fait de ses effets antidopaminergiques.

2) RESULTATS DU TRAITEMENT MEDICAL EN PREMIERE INTENTION

a) Résultats biologiques et morphologiques dans les deux sexes

Ceci est rapporté dans le tableau n° 5. Ces résultats sont ceux d'études portant le plus souvent sur des macroadénomes. Le traitement fut en général de la brom. à dose variable prescrite au long cours.

La prolactinémie:

On observe une diminution significative des taux de PRL dans 98 à 100% des cas. Seuls DEL POZO (46) et LIUZZI(94) rapportent 3 cas où la prolactinémie n'a pas été affectée par le traitement. La normalisation est obtenue dans une moyenne de 75% des cas. Il n'est pas possible de moduler ce taux en fonction du volume tumoral, la plupart des études ne différenciant pas micro et macroadénomes. KUHN (92) note que le délai nécessaire à la normalisation de la PRL et la dose de brom. nécessaire sont significativement corrélés au volume initial de l'adénome.

Le volume tumoral:

Son évolution n'a été étudiée, à notre connaissance, que sur des séries de macroadénomes, pour la plupart avec expansion extra-sellaire. Entre 1981 et 1985 tous les auteurs s'accordaient à observer une réduction du volume tumoral dans 60 à 75% des cas (15)(39)(44)(86)(92)(94)(101)(110). Entre 1985 et 1987 la plupart des auteurs mentionnent un taux proche de 100% des cas (96)(122)(123)(132). Il est vraisemblable que l'utilisation de scanners de plus haute définition ait permis de visualiser des réductions de volume tumoral qui n'étaient pas appréciables quelques années plus tôt avec les anciens appareils. Plusieurs auteurs s'accordent à reconnaître la grande sensibilité des expansions extra-sellaires au traitement médical (cf tableau n° 5, (39)(101)(122)). Si l'on tente d'affiner l'appréciation de la réduction du volume tumoral à l'aide de 3 études récentes (96)(123)(132), on remarque la prédominance des fortes régressions (> 50%). Elles concernent 40 à 100% des cas.

Le délai d'apparition de la réduction tumorale varie selon les cas. Il est en moyenne inférieur à 6 semaines dans au moins les deux tiers des cas. La diminution de volume peut demander dans les autres cas plusieurs mois. Un délai de 3 ans a parfois été décrit (94).

Si l'on poursuit le traitement sans aucune interruption on n'observe, dans l'immense majorité des cas, aucune ré-expansion tumorale. Il faut cependant signaler 2 observations (42)(45) de macroadénomes dont le volume avait régressé sous brom., la PRL s'étant normalisée dans un cas et étant restée un peu élevée dans l'autre. Après plusieurs mois de traitement il a été observé une nette croissance tumorale avec augmentation concomitante de la PRL dans un cas et stabilité dans l'autre.

TABLEAU n° 5 EVOLUTION DE LA PROLACTINEMIE ET DU VOLUME TUMORAL DES ADENOMES SOUS AGONISTES DOPAMINERGSIQUES

Auteur - Année	Nbre de cas et volume tumoral	Modalités de traitement	Evolution de la PRL	Evolution du volume tumoral des macroadénomes	Délai d'apparition de la diminution de volume
CHIODINI 1981 (15)	29 M.	Brom. ou Lisuride dose variable	↘ 100 %	↘ 62 % des cas	27% visible dès le 1er mois 73 % visible plus tard avec de fortes doses
ARCHER 1982 (26)	17 m.	Brom. 5 mg/j	N 94 %	-	
WASS 1982 (39)	16 M. inv.	Brom. 15 à 60 mg/j	?	↘ 69 % des cas Disparition complète de l'EES dans 39 % des cas	?
CORENBLUM 1983 (44)	16 M.			↘ 69 % des cas	?
DELPOZO 1983 (46)	87 incl. 28 inv.	Brom. 12 mg/j en moyenne	↘ 98 % N 73%	?	
WARFIELD 1984 (86)	6 M. inv.	Brom. 10 à 20 mg/j	↘ 100 % N 50 %	↘ 66 % des cas	?
FOSSATI 1984 (110)	83 m. et M.	Brom. 5 mg/j	N 75 % si m. N 80 % si M.	↘ 59 % cas de macroadénomes 55% régression totale 45 % régression env. 50%	?

M. = macroadénome N = normalisée incl. = enclos
m. = microadénome inv. = invasif

TABLEAU n° 5 (suite)

Auteur - Année	Nbre de cas et volume tumoral	Modalités de traitement	Evolution de la PRL	Evolution du volume tumoral des macroadénomes	Délai d'apparition de la diminution de volume
KUHN 1985 (92)	31 m. et 11 M.	Brom. 2,5 à 20 mg/j	N 83 %	↘ 73 % des cas de macroadénomes	?
SCHERRER 1985 (101)	10 M.	Brom. 10 à 20 mg/j	N 70 %	↘ 70% des cas efficacité prédominante sur les E.S.S ↘ 100 % des cas	Entre 1 et 3 mois dans 4 cas sur 7
MOLITCH 1985 (96)	37 M. inv.	Brom. 7,5 à 20 mg/j	↘ 100 % N 66%	46 % ↘ volume > 50 % 18 % ↘ volume env. 50 % 36 % ↘ volume 10 à 25 %	70 % des cas : en 6 semaines 30% des cas : entre 6 mois et 1 an
LIUZZI 1985 (94)	38 M.	Brom. 5 à 20 mg/j ou lisuride	↘ 97,4 % N 79%	↘ 76 % des cas	Dans 89 % des cas : dès le 3ème mois Dans 11 % des cas : de 8 mois à 3 ans
HULTING 1985 (90)	5 m. et 21 M.	Brom.	↘ 100 % N 92 %	↘ 80% des cas	?
SIECK 1986 (122)	24 M. inv.	Brom. 15,6 mg/j en moyenne	↘ 100 % N 62,5 %	↘ 96 % des cas avec disparition de l'E.E.S dans 75 %	Souvent détectable à 6 semaines
VAN VERLAAT 1986 (123)	12 M. inv.	Brom. 10 à 20 mg/j	↘ 100 % N 83%	↘ 100 % des cas 92 % ↘ volume > 75 % 8 % ↘ volume 50 à 75 %	Détectable à 6 semaines dans 66 % des cas
FAHLBUSCH 1987 (132)	25 M.	Divers ago. dopa. 2 à 6,5 semaines avant chirurgie	↘ 100 % N 16 %	↘ 100 % des cas 40 % ↘ volume > 50 % 48 % ↘ volume 25 à 50 % 12 % ↘ volume < 25 %	Toujours détectable en 2 à 3 semaines

Relations prolactinémie / volume tumoral:

Toutes les équipes ont noté des discordances entre l'évolution de la prolactinémie et celle du volume tumoral aussi bien dans le sens d'une diminution de volume avec PRL stable que d'une diminution de PRL avec volume stable (15)(94)(96)(101)(110)(157).

A titre d'exemple: MOLITCH note:

-diminution du volume et PRL stable10% des cas

-diminution de la PRL et volume stable.13% des cas

La surveillance doit donc être double: dosages fréquents de PRL et contrôles réguliers du scanner.

Evolution de l'aspect de l'adénome au scanner:

Lors du traitement de macroadénomes par la brom. on note l'apparition d'un aspect de selle turcique vide dans 55 à 65% des cas (101)(122)(123). L'aspect du tissu tumoral peut devenir plus dense ou moins dense (110).

Dans le cas où le volume tumoral est inchangé plusieurs auteurs remarquent l'apparition d'un aspect hétérogène ou hypodense, voire kystique, évoquant la possibilité d'une nécrose tumorale.

Les troubles visuels:

Selon les 12 premières études rapportées dans le tableau n° 6 on constate, en moyenne, une récupération partielle ou totale des anomalies du champ visuel dans 85% des cas. Remarquons que plus les études portent sur un grand nombre de cas plus ce taux est bas (15)(90)(129). Les résultats des petites séries paraissent ainsi un peu trop "optimistes". Quatre auteurs notent une récupération plus souvent totale que partielle(39)(97)(101)(122). Un seul note le résultat inverse (94).

Les baisses de l'acuité visuelle sont en général satellites des amputations campimétriques. Leur taux de récupération partielle ou totale est corrélé à celui du champ visuel comme le constatent 4 auteurs (90)(97)(101)(123). La plupart du temps les patients constatent une amélioration subjective de leurs troubles visuels en quelques jours seulement et une amélioration du champ visuel confirmée par l'examen ophtalmologique en 2 semaines à 6 mois.

Les fonctions hypophysaires:

Remarquons tout d'abord que la post hypophyse n'est jamais concernée.

-Détérioration:

Une seule étude rapporte des cas de déficits ante hypophysaires survenant sous agonistes dopaminergiques: WASS (39) mentionne la survenue d'un déficit en LH chez un des 4 patients porteurs de macroadénomes invasifs traités par brom. et d'un déficit en ACTH chez un des 11 patients du même groupe, non déficitaires lors du bilan initial.

TABEAU n° 6 EVOLUTION DES TROUBLES VISUELS AU COURS DU TRAITEMENT PAR AGONISTE DOPAMINERGIQUE (DOSE VARIABLE)

Auteur - Année	Nombre de cas par type de trouble visuel			% d'amélioration des troubles visuels		Délai
	Atteinte du champ visuel	Paralysie oculo-motrice	Atteinte du champ visuel	Paralysie oculo-motrice		
CHIODINI 1981 (15)	13		62 % amélioré ou normalisé			Au plus tôt : 2 jours
WASS 1982 (39)	9	2	55 % normalisé 22 % amélioré		100 % normalisé	?
CORENBLUM 1983 (44)	3		100 % amélioré ou normalisé			3 à 6 mois
DEL POZO 1983 (46)	44		59 % amélioré ou normalisé			?
WARFIELD 1984 (86)	5		80 % amélioré ou normalisé			?
SCHERRER 1985 (101)	7		57 % normalisé 43 % amélioré			8 jours à 3 mois pour le CV 8 jours à 1 mois pour l'AV
MOLITCH 1985 (96)	10		90 % amélioré ou normalisé			15 jours à 6 mois

TABLEAU n° 6 (suite)

Auteur - Année	Nombre de cas par type de trouble visuel			% d'amélioration des troubles visuels		Délai
	Atteinte du champ visuel	Paralysie oculo-motrice	Atteinte du champ visuel	Paralysie oculo-motrice		
LIUZZI 1985 (94)	6		17 % normalisé 83 % amélioré			La plupart améliorés en 15 jours et guéris en 1 mois
HULTING 1985 (90)	15	2	86 % amélioré ou normalisé		0 %	?
MOSTER 1985 (97)	10	2	60 % normalisé 30 % amélioré		100 %	Amélioration subjective de l'AV en quelques jours
VAN VERLAAT 1986 (123)	6	2	100 % amélioré ou normalisé		100 %	Amélioration des paralysies oculomotrices dès la 1ère semaine
SIECK 1986 (122)	6		50 % normalisé 33 % amélioré			Début : 3 jours à 4 semaines
FAHLBUSH 1987 (132)	6		30 % amélioré ou normalisé			NB : 2 à 6,5 semaines de traitement seulement

TABLEAU n° 7

EVOLUTION DES FONCTIONS HYPOPHYSAIRES DEFICITAIRES SOUS AGONISTES DOPAMINERGiques AU LONG COURS (DOSES VARIABLES)

Auteur - Année	Pourcentage d'amélioration partielle ou totale des fonctions hypophysaires par secteur déficitaire					
	GH	LH	FSH	ACTH	TSH	
4 études publiées entre 1979 et 1983 revues par WARFIELD (86)	23 % (3/13)	?	?	66 % (6/9)	30 % (2/6)	
WASS 1982 (39)	18 % (3/16)	42 % (5/12)	?	40 % (2/5)	30 % (1/3)	
WARFIELD 1984 (86)	33 % (2/6)	0 %	0 %	100 % (1/1)	100 % (2/2)	
SCHERRER 1985 (101)	> 50 %	66 % (2/3)	66 % (2/3)	66 % (2/3)	0 % (0/2)	
MOLITCH 1985 (96)	60 % (3/5)	80 % (4/5)	100 % (5/5)	37,5 % (3/8)	-	
VAN VERLAAT 1986 (123)	?	-	-	66 % (2/3)	100 % (6/6)	

Les autres séries mentionnant l'évolution des fonctions hypophysaires ne rapportent aucun cas de détérioration (44)(86)(96)(101)(123) (tableau n° 7).

-Amélioration:

Lorsque des macroadénomes avec déficit d'une ou plusieurs lignées anté hypophysaires sont traités au long cours par agonistes dopaminergiques on observe une amélioration partielle ou totale de ces fonctions déficitaires dans un nombre non négligeable de cas. En additionnant les cas de 9 publications rapportées dans le tableau n° 7 on peut évaluer approximativement l'incidence de l'amélioration de la fonction

-somatotrope à 27%

-gonadotrope à 60%

-corticotrope à 55%

-thyrotrope à 58%

Le risque de rhinorrhée:

La survenue d'une rhinorrhée après mise en route d'un traitement par brom., que ce soit en première intention ou après chirurgie, n'est pas rare. Nous en avons dénombré une dizaine de cas dans la littérature (27)(35)(91)(97)(101)(122)(123), surtout sur macroadénome. Cette complication peut survenir de quelques jours à quelques mois après le début du traitement. L'arrêt de la brom voit généralement la rhinorrhée disparaître en quelques jours; la reprise du traitement la voit réapparaître. S'amendant quelquefois spontanément, elle nécessite souvent une intervention de duroplastie.

b) Résultats cliniques chez la femme

Les cycles:

Si l'on se réfère à 8 études mentionnant ce paramètre (tableau n° 8) on constate qu'en cas de microadénome on observe le retour de menstruations dans 90 à 98% des cas. Dans le cas de macroadénomes invasifs ce taux n'est que d'environ 60% en moyenne (30 à 93%).

L'intervalle entre le début du traitement et la première menstruation est rarement précisé. On sait qu'il peut être très court (2 semaines) (31). ARCHER (26) cite une moyenne de 3 mois et note sur 17 cas de microadénomes une corrélation entre la durée de cet intervalle et celle de l'aménorrhée initiale.

L'ovulation est restaurée dans un plus petit nombre de cas: 50% (110), 66% (selon une compilation citée par BUVAT (31)), 80 à 90% en cas de microadénomes (110). Elle peut être tardive dans les formes les plus anciennes, très hypo-oestrogéniques, malgré la normalisation de la PRL. L'adjonction d'un stimulant non spécifique de l'ovulation tel le citrate de Clomifène peut aider à sa restauration (31).

TABLEAU n° 8

EVOLUTION DES CYCLES ET DE LA GALACTORRHEE SOUS TRAITEMENT MEDICAL

Auteur - Année	Nbre de cas et volume tumoral	% cycles normaux sous traitement chez les femmes initialement aménorrhéiques	Evolution de la galactorrhée
ARCHER 1982 (26)	17 m.	94 %	↘ ou ↗ 94 %
CORENBLUM 1983 (44)	10 stade 0 49 m. 16 M.	stade 0 : 90 % m. : 98 % M. : 69 %	?
DEL POZO 1983 (46)	71 enclos et invasifs	61,5 %	↕ 94 %
FOSSATI 1984 (110)	Revue de la littérature m. et M.	80 à 90 % (50 % ovulatoires) si m. 80 à 90 % d'ovulations	↘ ou ↗ 100% (25 % galactorrhée provoquée persistante)
SCHERRER 1985 (101)	3 M. inv.	30 %	?
MOLITCH 1985 (96)	16 M. inv.	93 %	↕ 80 % intermittente 20 %
VAN VERLAAT 1986 (123)	6 M. inv.	66 %	100 %
SIECK 1986 (122)	12 M. inv.	50 %	?

La galactorrhée:

Elle disparaît totalement dans 75 à 100% des cas et diminue, devenant seulement provoquée ou intermittente, dans les autres cas.

Les troubles sexuels:

Seuls 2 auteurs mentionnent leur évolution: FOSSATI (110) dit qu'ils sont "améliorés" et MOLITCH (96) note un retour de la libido chez 4 femmes sur les 7 chez qui elle était altérée.

Fertilité:

Le taux de grossesses chez les femmes porteuses d'un microadénome ou d'un résidu tumoral et désireuses d'avoir un enfant est compris entre 66 et 83% (51)(117)(143). Nous n'avons pas connaissance d'une estimation concernant les macroadénomes.

Troubles métaboliques:

Leur évolution ne semble pas avoir été étudiée.

c) Résultats cliniques chez l'homme

Les études s'y rapportant sont exposées dans le tableau n° 9.

Troubles sexuels:

Les troubles de la puissance érectile sont "améliorés" dans 50 à 100% des cas selon les auteurs. Ils sont normalisés dans 50% des cas dans plusieurs séries. La libido a une évolution parallèle.

Gynécomastie et galactorrhée:

Aucun auteur ne mentionne l'évolution de la gynécomastie. Un seul, MOLITCH (96), note 100% d'arrêt de la galactorrhée chez 4 de ses patients présentant initialement ce symptôme.

d) Evolution de la fonction gonadotrope chez l'hommeTestostéronémie:

Elle s'élève dans 80 à 100% des cas, ne se normalisant que dans 30 à 66% des cas. HULTING (90) note de façon intéressante qu'elle se normalise chez tous les hommes qui avaient au départ une testostérone basse avec des taux de gonadotrophines normaux en base alors qu'elle ne se normalise que chez 30% de ceux qui associaient testostéronémie basse et gonadotrophines variables. MOLITCH (96) remarque chez ses patients que le pic de testostérone est atteint en 6 à 12 mois et

Auteur - Année	Nbre de cas volume tumoral	Puissance sexuelle	Libido	Galactorrhée	Testostéronémie
DEL POZO 1983 (46)	44 encl. et inv.	↗ 100 %	↗ 80 %	?	?
FOSSATI 1984 (110)	Revue de littérature m. et M.	N 50 %	N 50 %	?	?
WARFIELD 1984 (86)	6 M. inv.	?	?	?	↗ 100 %
MURRAY 1984 (80)	1 m. et 8 M.	?	?	?	Proche de N : 78 % → 22 %
SCHERRER 1985 (101)	7 M. inv.	N 50 %	N 50 %	?	?
MOTLICH 1985 (96)	11 M. inv.	↗ 50 %	N 70% ↗ 10 % → 20 %	100 % (4/4)	N 36 % ↗ 46 % → 18 %
HULTING 1985 (90)	5 m. + 32 M.	?	?	?	N chez 30 % de ceux avec testo basse N chez 100 % de ceux avec testo basse sans déficit initial en LH et FSH
VAN VERLAAT 1986 (123)	6 M. inv.	?	↗ 100 %	?	N 66 %
SIECK 1986 (122)	12 M. inv.	N 50 %	?	?	?

N = Normale ↗ = augmentée → = stable

MURRAY note une augmentation significative de la testostérone à 3 mois et une quasi normalisation à 6 mois dans la plupart des cas.

Evolution comparée des troubles sexuels et des taux de PRL et de testostérone:

BUVAT (31) fait une mise au point sur ce sujet. Il note que la plupart des patients restent impuissants si la testostéronémie reste basse, même si la PRL s'est normalisée. On peut toutefois voir une amélioration partielle de la sexualité sous brom. dès que la PRL a atteint un niveau normal et avant que la testostérone ne soit normalisée.

La seule remontée du taux de testostérone peut cependant être insuffisante pour apporter une amélioration clinique: des sujets hyperprolactinémiques peuvent voir leurs troubles sexuels persister bien que la testostéronémie soit normalisée par des injections d'androgènes. Il est possible que ceci soit dû au fait que l'hyperprolactinémie diminuerait la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (observé expérimentalement). Par ailleurs l'hyperprolactinémie pourrait aussi inhiber les centres du comportement sexuel sans que les androgènes soient impliqués.

Nous retiendrons donc, comme l'indique BUVAT, qu'il faut normaliser à la fois la testostérone et la PRL pour obtenir une amélioration maximum de la sexualité.

Evolution des gonadotrophines:

Des dosages de LH faits dans 4 cas par MURRAY laissent penser que les augmentations de testostérone visibles au 3^e mois de traitement ont été précédées par des élévations des taux de LH au 2^e mois.

Fertilité:

MURRAY a pu suivre 4 patients pendant plusieurs mois et étudier l'évolution de leur spermogramme. Les taux de fructose se sont normalisés tandis qu'il a été observé une petite amélioration du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes ainsi que du taux de formes anormales. Dans un cas le spermogramme est devenu normal après un an de traitement, dans un autre cas après 13 mois.

Quant aux paternités après traitement par brom. il en est décrit quelques cas, dont l'observation suivante:

-amélioration d'une oligospermie, normalisation de la libido et de la testostérone chez un homme dont l'hyperprolactinémie résiduelle post chirurgicale fut traitée médicalement. Une grossesse débuta après 6 mois de traitement. (85)

e) Cas particulier des enfants et adolescents

Le tableau clinique peut se distinguer de celui de l'adulte par un impubérisme. Les modalités thérapeutiques et leurs résultats sont comparables à ceux de l'adulte. Il ne semble pas exister de

danger particulier à administrer de la brom. à des adolescents quoiqu'un recul plus long serait nécessaire pour l'affirmer (106).

3) FACTEURS PREDICTIFS DU SUCCES THERAPEUTIQUE

Aucun paramètre n'a été mis en évidence comme étant prédictif soit d'une normalisation de la PRL, soit d'une diminution du volume tumoral sous bromocriptine (96).

4) EVOLUTION A L'ARRET DU TRAITEMENT

Lorsque l'on interrompt l'administration de bromocriptine après un délai plus ou moins long on observe rarement une normalisation durable du taux de PRL: elle survient dans 11,3% des cas si l'on compile les résultats exposés dans le tableau n° 10 rassemblant micro et macroadénomes. Il ne faut pas oublier qu'il existe un petit pourcentage de guérisons spontanées qui pourrait atteindre 11% selon certains (WEISS (63)) parmi des microadénomes avec faible hyperprolactinémie (cf infra). La brom. n'est donc peut être pas responsable à elle seule de ces guérisons.

La réascension de la PRL survient selon KUHN (92) en moyenne $6,4 \pm 3$ mois après l'arrêt de la brom. FOSSATI (110) note que cette réascension est d'autant plus importante que la durée du traitement préalable a été courte: la PRL remonte à 100% de son taux initial après moins d'un an de traitement et seulement à 16% chez les hommes et 31% chez les femmes après plus de 4 années sous brom.

Quant à la récurrence tumorale, CORENBLUM et KUHN n'en notent aucune dans leurs séries comprenant essentiellement des adénomes de petite taille. Par contre MOLITCH la note dans 75% des cas de macroadénomes invasifs.

Ainsi la poursuite à très long terme, voire sans doute indéfinie, du traitement est-elle nécessaire dans la grande majorité des cas. Il est utile de faire de temps en temps des fenêtres thérapeutiques pour dépister ces guérisons.

5) LE TRAITEMENT MEDICAL APRES CHIRURGIE INCOMPLETE

Cette association thérapeutique peut s'envisager de deux façons:

-exérèse chirurgicale la plus complète possible (précédée ou non d'un traitement médical) avec persistance d'une hyperprolactinémie résiduelle obligeant à prescrire de la brom. en seconde intention.

-exérèse chirurgicale de première intention, volontairement limitée dans le but de réduire le risque de complications (cas de macroadénomes invasifs). Secondairement administration de brom. à titre de complément thérapeutique. Dans ce cas les doses de brom. nécessaires sont souvent élevées, en moyenne comparables à celles utilisées en première intention (101).

Le taux de la normalisation de la PRL sous brom. en post chirurgical est très satisfaisant:

-90% des cas selon SCHERRER (101)

TABLEAU N° 10 EVOLUTION DE LA PROLACTINEMIE APRES INTERRUPTION DU TRAITEMENT MEDICAL

Auteur - Année	Nbre de cas volume tumoral	Durée du traitement	% PRL restées normales à long terme	Délai maximum de surveillance des PRL normales	% de récurrences tumORAles	Taux de PRL (en % de PRL initiale) lors de la récurrence
ARCHER 1982 (26)	15 F : m.	2 ans	6,7 % (1/15)	7 mois	?	?
ZARATE 1983 (64)	4 m. 14 F : 10 M.	2 ans	m : 50 % (2/4) M. : 40 % (4/10)	2 ans	0 %	?
CORENBLUM 1983 (39)	49 m. 75 F 16 M.	12 mois	0 %	?	0 %	?
DEL POZO 1983 (46)	71 F et 44 H 87 encl. et 28 inv.	Variable	"Faible"	Variable	?	↘ Significative
FOSSATI 1984 (110)	?	< 1 an	?			100 %
		1 à 2 ans	?			60 % : m. = 77,7 % M. = 48,8 %
		> 2 ans	?			50%
		> 4 ans	?			16 % chez les H - 31 % chez les F
JOHNSTON 1984 (73)	83 H et F : m. et M.	2 à 4 ans	4,8 % (3/63)	2 à 5 ans	?	?
KUH N 1985 (92)	7 F et 8 H m. + M.	3,7 ans en moyenne	6,7 % (1/15)	1 an	7 %	< 100 % dans tous les cas
	12 : m. et M. encl.	19,6 ± 4 mois	0 %		0 %	100 %

TABLEAU n° 10 (suite)

Auteur - Année	Nbre de cas volume tumoral	Durée du traitement	% PRL restées normales à long terme	Délai maximum de surveillance des PRL normales	% de récidives tumorales	Taux de PRL (en % de PRL initiale) lors de la récidive
MOLITCH 1985 (96)	4 M. inv.	1 an	?		75 % (3/4)	
LIUZZI 1985 (94)	7 M.	2 ans	14 % (1/7)	21 mois	?	
WANG 1987 (148)	19 m.	2 ans mini.	16 % (3/19)	1 à 4 ans	0 %	?

NB : dans tous les cas, la PRL était normalisée sous traitement

-100% des cas selon CANDRINA (129)

On obtient donc, semble t'il, de meilleurs résultats que si l'on traite les macroadénomes uniquement médicalement, quoique les résultats à très long terme de ces 2 modes de traitement ne soient pas bien connus.

6) LE TRAITEMENT MEDICAL EN TANT QUE PREPARATION A LA CHIRURGIE

a) Difficultés éventuelles du geste chirurgical

Comme nous l'avons vu l'installation d'une fibrose, d'autant plus importante que le traitement préalable par brom. a été long, peut poser quelques problèmes lors de l'adénomectomie bien que ceci soit diversement apprécié par les équipes chirurgicales. Nous retiendrons avec FOSSATI (110) qu'après quelques mois de traitement médical l'apparition d'une fibrose péritumorale modérée peut faciliter l'exérèse tandis qu'à plus long terme une fibrose plus importante risquerait de rendre l'exérèse sélective plus difficile.

b) Microadénomes

LANDOLT a publié en 1982 (34) une étude qui fut la source de nombreuses discussions: il rapportait un taux de normalisation de la PRL en post opératoire significativement plus bas lorsque les microadénomes avaient été préalablement traités par brom. avant leur exérèse. Il notait également une diminution du taux de succès en fonction de la durée du traitement. A la suite de cette publication plusieurs auteurs ont fait une étude rétrospective de leurs séries (49)(71)(77)(134) et n'ont pas trouvé de différence significative des taux de succès selon qu'un traitement avait ou non été administré avant l'exérèse.

Traitement préalable	PATIENTS AVEC TAUX DE PRL NORMAL EN POST-OP.				
	LANDOLT 1982 (34)	FAGLIA 1983 (49)	FAHLBUSCH 1984 (71)	HARDY 1984 (77)	HUBBARD 1987 (134)
NON	81% (13/16)	69% (20/29)	70% (19/27)	Taux ? pas de différence significative	72%
OUI	33 % (8/24)	65 % (13/20)	62 % (30/48)		68%
≤ 1 an	44% (8/18)				
> 1 an	0% (0/6)				

Il est possible que la discordance de ces résultats soit due au fait que dans la série de LANDOLT le traitement médical a été interrompu dans les jours précédant l'intervention alors que dans au moins 2 des autres séries (49)(71) cette interruption a été de plusieurs mois. HUBBARD (134) n'a cependant pas trouvé de différence significative dans sa série de 31 microadénomes pour lesquels la brom. avait été stoppée avant l'exérèse chez certains, continuée chez d'autres. Par ailleurs FAGLIA (49) constate que la durée du traitement ne semble pas influencer. FAHLBUSCH notant cependant une petite différence de succès dans le sous-groupe des microadénomes avec PRL initiale > 200 ng/ml (58% de PRL normale si pas de traitement, 33% si traitement) conseille l'attitude suivante:

-si l'on envisage l'exérèse d'un microadénome avec PRL > 200 ng/ml il faut éviter d'administrer préalablement un traitement médical.

-si l'on décide d'opérer un patient porteur d'un microadénome déjà traité médicalement il est bon de respecter un délai de quelques mois après l'interruption du traitement.

Cette conduite reste discutée et nous retiendrons que des études complémentaires seront utiles pour clarifier la question.

c) Macroadénomes

L'obtention d'une diminution du volume tumoral des macroadénomes sous brom. a conduit à proposer depuis quelques années un traitement médical de quelques mois visant à faciliter le geste chirurgical. A cela, deux buts:

-diminuer le risque de complications per opératoires lié au caractère souvent invasif de l'adénome.

-augmenter le taux de normalisation de la PRL en post opératoire.

Sur le premier point il n'existe pas à notre connaissance d'étude comparative permettant de juger si ce but est ou non atteint.

Sur le second point les études donnent des résultats discordants:

Auteurs - Année	Type d'adénome	% DE NORMALISATION DE LA PRL EN POST-OPERATOIRE	
		Brom. préalable	Sans traitement
FOSSATI 1984 (110)	Macro	61 % (11/18)	0% (0/19)
BEVAN 1984 (127)	Macro	14 % (1/7)	Etude non comparative
FAHLBUSCH 1987 (132)	Macro	76 % (19/25)	Etude non comparative
HUBBARD 1987 (134)	Stade IV	17%	17%
Rappel du taux moyen de PRL normalisées après exérèse de macroadénome			37,2%

Les 2 plus grandes séries portant sur des macroadénomes semblent justifier les espoirs mis dans le traitement médical avant chirurgie: 61 et 76% de PRL normalisées contre 37,2% en moyenne dans la littérature parmi les adénomes traités chirurgicalement en première intention.

Devant ces résultats encourageants, mais en n'oubliant pas la possibilité d'une plus grande difficulté d'exérèse si le traitement médical est long, FOSSATI (110) propose de toujours débiter le traitement d'un macroadénome par la brom. Lorsque la PRL se normalise sous traitement plusieurs éventualités sont possibles après un contrôle scannographique 3 à 6 mois plus tard:

- l'adénome a totalement régressé: la traitement médical peut être poursuivi à long terme.
- l'adénome a diminué de volume sans disparaître (éventualité la plus fréquente): intervention chirurgicale ou brom. au long cours (sachant que la décision de poursuivre ce traitement peut altérer le succès d'une éventuelle chirurgie décidée plus tard).
- l'adénome est inchangé: il peut s'agir d'une résistance au traitement; d'un adénome mixte... : indication chirurgicale.

C'est en fait la durée maximum du traitement médical avant la décision opératoire qui fait l'objet de discussions: de 6 semaines (127) à 1 an (110)...

7) AVANTAGES ET INCONVENIENTS DU TRAITEMENT MEDICAL

Nous résumerons ici les principales caractéristiques du traitement médical, lorsqu'il est choisi en première intention:

- diminution de la PRL dans 98 à 100% des cas avec normalisation dans 75% des cas.
- diminution du volume tumoral dans près de 100% des cas de macroadénome avec une réduction tumorale le plus souvent visible dès la 6^e semaine de traitement.
- pas de risque "d'échappement" au traitement.
- sur le plan clinique:
 - chez la femme normalisation des cycles dans 90 à 98% des cas s'il s'agit d'un microadénome, 60% des cas s'il s'agit d'un macroadénome. Disparition de la galactorrhée dans 75 à 100% des cas.
 - chez l'homme amélioration de la fonction gonadotrope et des troubles sexuels dans 50 à 100% des cas et parfois possibilité de paternité.
- sur le syndrome tumoral:
 - récupération visuelle dans 85% des cas (CV).
 - récupération des paralysies oculomotrices dans la majorité des cas.
 - amélioration de fonctions hypophysaires déficientes (secteur corticotrope, somatotrope ou thyrotrope) dans 30 à 60% des cas.

Cependant:

-cette thérapeutique est inutilisable en cas de résistance au traitement ou d'intolérance médicamenteuse

-le traitement doit être poursuivi à vie chez la grande majorité des patients (sans doute plus de 90% des cas).

C – LA RADIOTHERAPIE

Cette thérapeutique a été utilisée avant l'ère de la bromocriptine lorsqu'il existait une contre-indication chirurgicale et maintenant encore en complément de la chirurgie des macroadénomes, lorsqu'il persiste un résidu tumoral.

En marge de ces indications on a vu plusieurs auteurs traiter les prolactinomes par radiothérapie seule en première intention, essentiellement entre 1970 et 1980. 57 cas sont rapportés dans la littérature. Il s'agit aussi bien de macroadénomes (sans ESS, ni signes tumoraux cliniques que de microadénomes. La durée du suivi est très variable. L'évaluation des fonctions hypophysaires, le retour de cycles ovulatoires et les complications du traitement sont inconstamment relatés. Seules ces séries permettent de juger des effets propres à la radiothérapie elle-même. Elles nous serviront donc de base à l'évaluation de cette thérapeutique.

1) METHODES DE TRAITEMENT

Après la radiothérapie conventionnelle, c'est la radiothérapie au Cobalt qui fut principalement utilisée. Il fut, la plupart du temps, délivré 4500 Rads en 20 à 25 séances sur 4 à 5 semaines (72)(112)(139).

Citons pour mémoire l'implantation stéréotaxique d'Yttrium radioactif, méthode peu utilisée dont nous connaissons mal les effets et que nous ne traiterons pas ici.

2) LES RESULTATS

Nous rapportons ici les résultats confondus du traitement des micro et macroadénomes. Il s'agit, la plupart du temps de cas féminins.

a) Résultats biologiques et morphologiques dans les deux sexes

Prolactinémie:

L'appréciation de ce paramètre dépend essentiellement de la durée du suivi.

		Normalisation de la PRL	Diminution de la PRL
littérature 1877-80	suivi < 5 ans	2% (1/47)	91% (43/47)
GROSSMAN 1984 (72)	suivi =1 à 11 ans	30% (8/27)	96% (26/27)
MEHTA 1987 (139)	suivi =8 à 15 ans	62,5% (5/8)	75% (6/8)
JOHNSTON 1986 (112)	suivi = 14 ans	50% (1/2)	100% (2/2)

La diminution de la PRL survient dans un délai très variable: 6 mois à 9 ans pour obtenir une diminution de 50% (139).

Volume tumoral:

De par l'ancienneté des séries l'évaluation du volume tumoral avant traitement puis au cours du suivi est peu précise. En fait, hormis un cas où l'on rapporte une disparition tumorale visualisée par scanner (112), on peut simplement noter qu'aucune croissance tumorale n'a été rapportée sous radiothérapie seule à long terme (109)(112).

Fonctions hypophysaires:

La récupération de fonctions hypophysaires déficiente n'est jamais mentionnée.

L'apparition de déficits hypophysaires au fur et à mesure que les années passent est par contre chose commune:

MEHTA rapporte sur 8 cas suivis 8 à 15 ans (139):

1 hypopituitarisme apparu après 13 ans

GROSSMAN rapporte sur 27 cas suivis en moyenne 4 ans (72):

79% de déficits en GH (24% au départ)

1 hypothyroïdie

3 déficits en LHRH (jamais avant 5 ans)

aucun déficit en ACTH

JOHNSTON rapporte sur 5 cas (112):

1 déficit en GH et ACTH apparu après 13 ans

1 panhypopituitarisme apparu après 14 ans

3 déficits "divers"

Le déficit en hormone de croissance est donc le plus fréquent mais ne porte pas à conséquence chez l'adulte. Les autres lignées hypophysaires sont souvent touchées, essentiellement au cours de la 2^e décennie qui suit la radiothérapie.

b) Résultats cliniques chez la femme

Les cycles:

Sur 10 cas analysables (112)(139) on retrouve après un suivi de 10 à 15 ans 5 cas (50%) avec cycles ovulatoires obtenus en 6 mois à 5 ans au moment où la PRL redescend entre 23 et 55 ng/ml. Dans 2 cas la PRL est normalisée mais un déficit gonadotrope explique l'absence de retour des menstruations.

La galactorrhée:

Les 2 séries où ce symptôme est étudié (112)(139) mentionnent la disparition de la galactorrhée dans 100% des cas en 6 mois à 4 ans (139).

La fécondité:

Ce point n'a été étudié dans aucune série de patientes traitées par radiothérapie seule. En revanche il est noté 76% de grossesses chez des femmes stériles porteuses de micro ou macroadénomes traitées d'emblée par une association bromocriptine plus radiothérapie (72). Ce taux de grossesses, au moins égal à celui obtenu sous bromocriptine seule, nous fait simplement remarquer que la radiothérapie n'a pas entravé, dans les mois qui l'on suivie, la réalisation d'une grossesse.

Le déroulement de grossesses induites par la bromocriptine:

Aucune croissance tumorale n'est signalée dans une série de 27 cas (72) incluant micro et macroadénomes (proportion non précisée). Ces femmes traitées par radiothérapie n'ont reçu de la bromocriptine que pour l'induction de leur grossesse. La radiothérapie pourrait donc éviter de voir se développer des complications tumorales en cours de grossesse.

c) Résultats cliniques chez l'homme

Aucun élément sur l'évolution clinique des quelques patients traités par radiothérapie seule n'est rapporté, à notre connaissance dans la littérature.

3) COMPLICATIONS**a) Complications mineures**

MEHTA (139) ne rapporte que quelques complications classiques de la radiothérapie: nausées et chutes de cheveux transitoires aux sites d'irradiation.

b) Complications majeures

N'ont été décrits, dans toute la littérature, après des irradiations de la région hypothalamo hypophysaire pour d'autres pathologies (139), que:

-14 possibles sarcomes induits (dose > 5000 Rads)

-1,6% de complications ophtalmologiques (dose > 5000 Rads)

-7 cas de radionécroses cérébrales survenant à long terme et pouvant conduire au décès ou à un état grabataire (dose ?)

Aucune complication neurologique ne semble avoir été décrite pour des doses quotidiennes < 200 Rads (7).

Parmi les séries précédemment citées (72)(112)(139) rapportant des irradiations d'adénomes à PRL avec des doses totales < 4500 Rads, aucune complication sévère, cérébrale ou ophtalmologique, n'est survenue.

4) INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Il faut tout d'abord émettre une réserve: faute de recul suffisant on ne connaît pas encore les éventuelles complications à très long terme (plusieurs dizaines d'années) de l'irradiation hypothalamo hypophysaire. Ceci est à prendre en compte dans la décision de traiter un sujet jeune.

Les principales caractéristiques du traitement radiothérapique sont:

- un taux de normalisation de la PRL à long terme très satisfaisant: 50 à 60%, toutes tailles d'adénomes confondues, contre 25 à 50% pour la chirurgie et seulement 10% après arrêt d'un traitement par agonistes dopaminergiques.
- une action antitumorale non chiffrée (au minimum une stabilisation du volume de l'adénome).
- un délai d'action variable, en moyenne de plusieurs années, toujours trop long en cas de signes compressifs, de désir de grossesse immédiat ou d'hypopituitarisme.
- des complications graves exceptionnelles, voisines de 0% pour des doses < 5000 Rads.
- un taux d'hypopituitarisme sans doute supérieur à 50% après un délai de 15 ans.
- la diminution du risque de croissance tumorale pendant une grossesse induite par bromocriptine.
- le coût le plus faible comparé à la chirurgie ou au traitement médical au long cours.

Ces faits ont amené certains auteurs à proposer la radiothérapie:

- en première intention ((139) publication de 1987) dans:
 - les macroadénomes (succès supérieur à la chirurgie)
 - les microadénomes (traitement radical avec très faible morbidité et coût raisonnable)
- ...avec possibilité d'adjoindre un agoniste dopaminergique en attendant les effets de l'irradiation.
- en complément de la chirurgie, devant un reliquat adénomateux (31), surtout s'il existe une résistance aux agonistes dopaminergiques. Ceci est, en pratique, la principale indication actuelle de la radiothérapie en "concurrence" avec le traitement médical
- ...en gardant à l'esprit que la possibilité de voir apparaître une insuffisance gonadotrope au bout de quelques années doit faire sursoir à la radiothérapie chez une femme jeune ne désirant pas une grossesse dans l'immédiat.

D – L'ABSTENTION THERAPEUTIQUE

Quelques auteurs, arguant que les signes cliniques d'un macroadénome ne sont pas très gênants en l'absence de désir de grossesse, et qu'un traitement peut représenter une contrainte, ont voulu étudier l'évolution spontanée de cas adénomes. WEISS (63) a suivi pendant 5 à 6 années 27 femmes porteuses d'un microadénome. 6 d'entre elles ont vu le volume tumoral diminuer, dont 3 avec normalisation des cycles et de la PRL et 3 avec cycles irréguliers et PRL diminuée. Ces 6 femmes avaient au départ une PRL < 150 ng/ml. Dans 3 cas le volume a augmenté au cours des 3 premières années, faisant porter l'indication d'exérèse chirurgicale. Dans tous les autres cas volume et PRL sont restés stables. SISAM (145) a suivi par TDM 38 patients sur 4 ans en moyenne. Il n'a noté aucune variation du volume de ces microadénomes tandis que la PRL diminuait dans 50% des cas, restait stable dans 13% des cas et augmentait dans 36% des cas dont 2 fois de façon importante. Une amélioration de la symptomatologie clinique a été notée chez 24% des patients.

Il n'est pas possible, à partir de ces petites séries de tirer des conclusions bien précises. Tout au plus peut-on dire qu'un petit nombre de ces microadénomes (11% pour WEISS) vont disparaître spontanément avec normalisation de la PRL tandis que d'autres se développeront et nécessiteront un traitement. La plupart restent stables dans un délai de 5 ans.

Des arguments de toute autre nature sont à prendre en compte dans la décision de traiter ou de s'abstenir: d'une part celui de l'ostéoporose que risquent ces femmes souvent hypooestrogéniques. Une étude (11) a montré que des femmes hyperprolactinémiques, même très jeunes, ont une densité osseuse diminuée proportionnellement à leur carence oestrogénique. D'autre part ces femmes peuvent souffrir de troubles sexuels directement liés à l'hyperprolactinémie.

E – LA DECISION THERAPEUTIQUE

Comme nous l'avons vu les différents traitements présentent chacun des avantages et des inconvénients à mettre en balance en fonction des particularités de chaque patient. Nous ne détaillerons pas ici les cas où il existe un désir de grossesse, l'attitude à adopter en cas d'infertilité étant abordée au chapitre IV.

Les attitudes thérapeutiques énoncées ci-dessous sont issues de publications postérieures à 1984 (excepté les choix thérapeutiques énoncés par HARDY en 1981 (24)).

1) MICROADENOMES

a) Stade 0

Tous les auteurs s'accordent à les traiter médicalement, le diagnostic d'adénome n'étant pas absolument certain, et ce, y compris l'équipe de HARDY qui intervenait chirurgicalement dans ce cas avant la mise au point de la brom. (24)(28)(125)(144)(147).

b) Stade I

Trois attitudes restent discutées:

-l'abstention thérapeutique:

Le potentiel évolutif des microadénomes est vraisemblablement très faible et plaide en faveur de cette attitude. Cependant les risques d'insuffisance lutéale, d'ostéoporose et de troubles de la sexualité sont maintenant bien établis, incitant peu à prendre cette option chez une femme jeune (105)(110). Certains choisissent un compromis: surveillance pendant au moins une année dans le but de dépister des guérisons spontanées puis traitement médical (116).

-le traitement chirurgical:

Plusieurs équipes de chirurgiens ayant une grande expérience du microadénome à PRL y sont farouchement attachés arguant des très bons résultats à court terme, des bons résultats à long terme et de la faible incidence des complications (24)(102)(144). D'autres pensent que le choix entre traitement médical et chirurgical doit tenir compte de l'expérience de l'équipe qui va intervenir (147).

-le traitement médical:

Ses "défenseurs" sont de plus en plus nombreux (110)(114)(125) arguant de la normalisation quasi constante de la PRL, de la préservation des fonctions hypophysaires tout en connaissant la nécessité de poursuivre indéfiniment le traitement dans la majorité des cas.

Quelques auteurs conseillent de pratiquer après quelques années de traitement ininterrompu, puis chaque année, une fenêtre thérapeutique de 1 mois. Quelques guérisons seront ainsi diagnostiquées. Toute réascension, même minimale, de la PRL impose la reprise du traitement (110).

Il faudra garder à l'esprit que selon certains auteurs, une décision chirurgicale prise ultérieurement pourra se solder plus fréquemment par un échec, surtout si la PRL initiale était > 200 ng/ml.

Il est courant d'exercer une surveillance bi-annuelle par scanner. Ainsi sur toute une vie, le risque d'irradiation ne serait pas négligeable. Certains jugent cependant ces contrôles inutiles si la PRL est normale, du fait du faible pouvoir évolutif de ces tumeurs (110).

c) Cas particuliers

-patients âgés: on peut se contenter de surveiller (110) ou opter pour un traitement médical.

-adolescents: traitement par brom. (110).

-impossibilité de traiter par brom. au long cours: que ce soit par résistance à la brom. ou par négligence du patient avec prise médicamenteuse très irrégulière, le recours à la chirurgie devient indispensable.

-intolérance absolue au traitement: d'autres agonistes dopaminergiques méritent en théorie d'être tentés. Malheureusement ceux-ci n'étant pas disponibles actuellement, il faut recourir à la chirurgie.

2) MACROADENOMES

Il est des cas où l'attitude thérapeutique fait l'objet d'un large consensus:

a) Expansion supra-sellaire

Leur existence doit faire opter pour un traitement médical de première intention (110)(147). En cas de troubles visuels il s'agit d'une urgence médicale (101)(122). Un seul auteur préfère la solution chirurgicale (138).

b) Expansions caverneuses ou postérieures

Ces expansions sont trop difficiles à cureter chirurgicalement sans risque. Le traitement médical est indispensable (147), le plus souvent en tant que préparation à la chirurgie (28)(62)(81).

c) Expansion vers le sinus sphénoïdal

C'est ici le cas inverse: le traitement médical est rarement efficace tandis que le geste chirurgical est aisé, d'où la nécessité d'une intervention, qui suivra éventuellement une préparation médicale courte (101)(147).

d) Tumeurs kystiques - adénomes nécrosés

Le geste chirurgical est nécessaire (81)(147), parfois après un traitement médical court (101).

e) Macroadénomes avec faible hyperprolactinémie

Il faut toujours en faire l'exérèse afin de s'assurer de sa nature (adénome à PRL? adénome non sécrétant?)

f) Patients âgés

Le traitement reste souvent médical, visant à juguler les signes neuro-ophtalmologiques (110).

g) Adolescents

Il est préférable de choisir un traitement médical prolongé afin de respecter au maximum l'hypophyse saine restante. L'âge adulte atteint, une chirurgie peut être envisagée (103)(110).

Dans certains cas l'attitude thérapeutique reste très discutée:

Pour les adénomes enclos ou invasifs (hors de ces cas particuliers), le traitement médical de première intention est largement prôné (96)(101)(123)(129)(132)(142)(144)(150). Seul HARDY (24) préfère la chirurgie en cas de macroadénome enclos.

C'est sur la conduite à adopter après quelques mois de traitement que les avis divergent:

La plupart pensent qu'un geste chirurgical est souvent nécessaire

... mais dans quel cas?

-sûrement si l'adénome n'a que partiellement régressé, même si la PRL s'est normalisée et a fortiori si le volume reste inchangé (96)(101)(110)(122)(129)(132)(142)(150).

-pas toujours si l'adénome a totalement régressé et que la PRL s'est normalisée (110).

... et au bout de combien de temps?

Rappelons ici que selon les auteurs c'est après un traitement de 6 semaines pour certains, jusqu'à un an pour d'autres, que le geste chirurgical devient plus difficile et moins efficace. La discussion reste ouverte...

... et s'il persiste un résidu tumoral après chirurgie?

Deux alternatives sont alors possibles: bromocriptine au long cours ou bien radiothérapie + bromocriptine pendant quelques années en attendant l'efficacité de l'irradiation.

Certains prônent le traitement médical à long terme, en particulier LIUZZI (94) qui a pu maintenir une PRL normale et une stabilité du résidu tumoral avec de très petites doses de bromocriptine chez beaucoup de ses patients

CHAPITRE IV

ADENOME A PROLACTINE ET GROSSESSE

La survenue d'une ou plusieurs grossesses est maintenant chose courante chez ces femmes auparavant stériles. Nous ferons le point sur la fertilité de ces femmes après qu'elles aient reçu différents traitements et nous étudierons le déroulement de ces grossesses.

A - LA FERTILITE

1) ADENOME NON TRAITE PREALABLEMENT

La fertilité des femmes porteuses de prolactinome est difficilement appréciable puisque des femmes ne se sachant pas porteuses d'adénomes et débutant une grossesse spontanément ne peuvent être "recensées". Ce biais mis à part, on se référera aux deux études faisant autorité en la matière, celle de MAGYAR et MARSHALL (3) et celle de GEMZELL et WANG (4) publiées en 1978 et 1979. Parmi des femmes porteuses de prolactinomes de toutes tailles et ayant eu au moins une grossesse, ces auteurs notent respectivement la survenue d'une ovulation spontanée suivie d'une grossesse dans 9% (8/91) et 4,8% (7/147) des cas. Nous n'avons pas de précisions sur le taux de PRL de ces femmes ni sur le délai nécessaire à la concrétisation de leur désir de grossesse.

2) ADENOME PREALABLEMENT TRAITE PAR LA CHIRURGIE

Après exérèse chirurgicale d'un microadénome on note une fertilité spontanée de 82 à 91% (5)(57)(102)(117). Il s'agit en grande majorité de femmes ayant vu leur taux de PRL se normaliser en post opératoire. 11% des grossesses après chirurgie surviennent malgré des taux de PRL un peu élevés (57).

En cas de macroadénome stade II SAITOH (116) cite un taux de grossesses de 14% parmi 21 femmes désirant ou non une grossesse et SAMAAAN (117) constate 53% de grossesses parmi les 26 femmes de sa série et 88% de grossesses parmi les 16 femmes désirant un enfant. Lorsqu'il s'agit d'un adénome invasif ce taux est de 0% s'expliquant par le petit nombre de PRL normalisées et la possibilité d'insuffisance gonadotropes post chirurgicales.

Le délai entre l'acte chirurgical et la conception est diversement apprécié: 6 semaines dans 68% des cas (57) à 6 mois en moyenne (51). La fécondation peut en fait se produire parfois avant le retour des règles (3,8% des grossesses) et jusqu'à quelquefois 3 ans après la chirurgie (57).

3) ADENOME PREALABLEMENT TRAITE PAR RADIOTHERAPIE

On sait qu'il se peut qu'un déficit gonadotrope survienne après plusieurs années. On ne peut approcher la fertilité de ces femmes que par l'étude de GEMZELL et WANG (4) qui cite un taux de

grossesses après ovulation spontanée chez 34,3% des femmes qui ont été enceintes après chirurgie ou radiothérapie ou association des deux traitements.

4) ADENOME TRAITÉ PAR BROMOCRIPTINE

La fertilité des femmes traitées par brom. pour microadénome est estimée, selon les auteurs, à 66, 82 ou 83% (51)(117)(143). Nous n'avons trouvé mentionné dans la littérature aucun chiffre concernant les macroadénomes.

Le délai de survenue de la conception est variable, souvent court : $3,6 \pm 1$ mois(151), en moyenne 6 mois (143), 8 à 56 semaines (14).

Lorsque la brom. est administrée dans le cadre d'une hyperprolactinémie résiduelle post opératoire le taux de grossesses est équivalent : 86% selon HAMMOND (51).

5) INDUCTEURS DE L'OVULATION SUR PROLACTINOME NON TRAITÉ

Ont été principalement utilisés, avant l'ère de la brom. les antioestrogènes et l'association HMG-HCG avec des résultats difficilement appréciables au vu des données de la littérature. Notons simplement que GEMZELL et WANG rapportent après HMG- HCG 18 grossesses sur microadénome et 16 sur macroadénome. Leur inconvénient fut bien sûr le risque d'hyperstimulation et de grossesses multiples.

Quant aux antioestrogènes (tamoxifène et citrate de clomifène), ils inhibent la réponse spécifique de la PRL aux oestrogènes par compétition au niveau des récepteurs oestrogéniques. Ils diminuent expérimentalement la synthèse de PRL chez le rat. Chez la femme, administré seul, ce traitement a permis d'obtenir quelques grossesses (4). Administré conjointement à la brom. en cas d'efficacité insuffisante de celle-ci il peut permettre de normaliser les taux de PRL et rétablir des cycles ovulatoires. Trois grossesses ainsi induites sont rapportées (113).

B – LES COMPLICATIONS

Avec l'arrivée de la brom. il a été possible d'induire de nombreuses grossesses chez des femmes auparavant stériles. Sachant que, d'une part, l'hypophyse normale augmente de volume pendant la grossesse en même temps que se développe sa vascularisation et que, d'autre part, les oestrogènes placentaires agissant directement sur l'hypophyse et réduisant le taux de dopamine hypothalamique conduisent à une multiplication des cellules lactotropes, on s'attendait à la possibilité de complications liées à l'augmentation du volume de l'adénome.

De nombreuses équipes ont alors opté pour un traitement radical préalable (chirurgie ou radiothérapie). Ces dernières années le traitement médical pendant toute la durée de la grossesse fut ajouté à l'éventail des possibilités thérapeutiques.

Nous exposerons les avantages et inconvénients de chaque alternative.

1) INOCUITE DE LA BROMOCRIPTINE

Une grande étude multicentrique (137) fut menée sur 2587 grossesses survenues chez 2437 femmes ayant pris de la brom. jusqu'à, en moyenne, 21 jours après la conception et sur 988 enfants suivis à long terme. Dès ses premiers résultats publiés en 1980 (9) celle-ci conclue :

-la brom. passe la barrière placentaire et se retrouve à des concentrations proportionnelles à la dose dans la sang foetal et dans le liquide amniotique.

-l'incidence des avortements spontanés et des grossesses multiples n'est pas augmentée.

-chez les enfants on ne note pas d'augmentation du taux de malformations ni d'anomalies du développement post-natal.

2) GROSSESSE INDUITE SUR ADENOME NON TRAITE

Il s'agit de patientes n'ayant pas reçu de traitement radical, la grossesse étant le plus souvent induite par bromocriptine.

a) Microadénomes

L'étude de référence demeure celle de GEMZELL et WANG publiée en 1979 (4) qui note 5,5% de complications sur 91 grossesses. Il s'agit soit de céphalées isolées soit de céphalées associées à des troubles visuels, soit plus rarement de diabète insipides. Les études effectuées par la suite (51)(69)(95)(117)(143)(151) retrouvent une incidence de complications de 0 à 5% se soldant dans la plupart des cas par de simples céphalées ou anomalies asymptomatiques du CV. C'est dans les séries les plus récentes que l'on trouve le moins de complications, ceci étant sans doute corrélé à la plus grande proportion d'adénomes de très petite taille.

b) Macroadénomes

GEMZELL et WANG notent 12,5% de complications ayant nécessité un geste thérapeutique pendant la grossesse et un total de 37,5% de complications plus ou moins sévères. MAGYAR et MARSHALL (3) rapportent 23% de céphalées et 25% de troubles visuels au cours de 91 grossesses sur adénomes de tailles variées (nombreux macroadénomes). Une étude réalisée un peu plus tard en 1982 (27bis) sur des macroadénomes dont on avait pris soin d'affirmer l'absence d'ESS est bien plus optimiste puisqu'elle ne compte que 5% de complications sévères nécessitant un geste rapide. En 1985 MOLITCH (95) constate 15% de croissance tumorale symptomatique et 9% asymptomatique. quelque soit la taille de l'adénome ces complications peuvent survenir à tout moment de la grossesse, du 1^o au 3^o trimestre. Les céphalées précèdent souvent les troubles visuels, de 4 semaines en moyenne (30).

3) GROSSESSE APRES EXERESE DE L'ADENOME

Nous avons relevé 5 études mentionnant le déroulement de grossesses sur microadénomes, après chirurgie seule ou après chirurgie et induction par brom.(3)(4)(51)(117)(118). L'incidence des complications est fortement réduite mais reste comprise entre 0 et 5%, toutes tailles d'adénomes confondues.

4) GROSSESSE APRES RADIOTHERAPIE

Les trois grandes séries rapportant des cas de grossesse après radiothérapie sont concordantes : aucune complication tumorale n'est survenue en cours de grossesse chez ces 175 femmes (GROSSMAN (72), THORNER (7) et BESSER cité dans (51)). Cependant LAMBERTS (6) expose 2 cas d'expansion tumorale, 2 ans et 4 mois après radiothérapie.

5) GROSSESSE SOUS BROMOCRIPTINE EN CONTINU

Dès la fin de la décade 1970-1980 des équipes ont traité par brom. durant toute leur grossesse des femmes porteuses de macroadénomes arguant des complications possibles du traitement radical préalable et de l'inocuité de la brom. administrée en début de grossesse. Leurs constatations sont rapportées dans le tableau n°11. On remarque la survenue de troubles mineurs dans 6% des cas seulement, troubles toujours rapidement résolutifs à l'augmentation des doses de brom.

Ces femmes ont poursuivi leur grossesse jusqu'à terme et ont donné naissance à des enfants normaux (14)(70)(137). La brom. ne semble donc pas avoir d'effet tératogène. Plusieurs équipes ont mis en évidence une diminution de la PRL foetale (sang du cordon) (70)(95). Il existe un désaccord sur le taux de PRL du liquide amniotique qui serait bas selon certains (95), normal selon d'autres (70). On ne connaît pas la fonction de cette PRL produite par les cellules déciduales et encore moins les conséquences de sa déficience. Il avait été émis l'hypothèse que l'hypoprolactinémie foetale pourrait être source d'une diminution de la synthèse des stéroïdes surrénaliens et. par là même d'une hypotrophie du cortex surrénalien. DEL POZO (10) a infirmé cette hypothèse.

6) TRAITEMENT DES COMPLICATIONS

La survenue de céphalées isolées ne nécessite habituellement pas de traitement. Par contre les troubles visuels requèrent une plus grande vigilance. Il peut s'agir d'anomalies campimétriques asymptomatiques décelées à l'examen du CV. Les équipes choisissent alors généralement entre une surveillance plus rapprochée ou une reprise de la brom. Lorsqu'il s'agit de troubles visuels symptomatiques (atteinte du CV ou paralysie oculomotrice) on a recours à la chirurgie ou à la brom. selon les époques et les habitudes des équipes. La chirurgie pratiquée pendant la grossesse n'a pas entravé le déroulement de celle-ci (4)(118). Plus rarement on a utilisé la radiothérapie pendant la gestation.

TABLEAU n° 11 EVOLUTION DES GROSSESSES SOUS BROMOCRIPTINE EN CONTINU

Auteur - Année	Nbre de cas - volume tumoral	Traitement	Evolution clinique
CANALES 1981 (14)	4 M.	Brom. en continu	Aucune complication
KONOPKA 1980 (12) et 1983 (54)	8 M. stades II ou III dont 3 ESS +	Brom. en continu	1 cas de petite hémianopsie découverte au CV (sur M. ESS +). Disparition à l'augmentation de la dose
RUIZ VELASCO 1984 (84)	21 cas (volume ?)	Brom. en continu	1 cas de troubles visuels, résolutifs à l'augmentation de la dose
DE WIT 1984 (70)	13 grossesses sur 10 M. ESS -	Brom. en induction, interrompue, puis reprise aux 2ème et 3ème trimestres	1 cas d'apoplexie partielle à 7 semaines de grossesse, à l'arrêt de la Brom. guérison spontanée

Si la complication survient en fin de grossesse à une période où le foetus est viable on a souvent tendance à simplement surveiller jusqu'à l'accouchement ou bien à déclencher le travail. Les signes disparaissent alors dans les jours qui suivent l'accouchement (48)(88). L'emploi de corticoïdes a parfois été utile.

A l'heure actuelle c'est de toute évidence la brom. qui est la thérapeutique de choix. Son efficacité semble constante. Elle est très rapide puisque l'on constate une normalisation des anomalies du CV en 48 heures (25)(54) à 3 semaines (68)(99).

C – EVOLUTION DE L'ADENOME

1) PENDANT LA GROSSESSE

a) Prolactinémie

Grossesse induite sur adénome non traité ou sur résidu tumoral:

L'évolution des taux de PRL est extrêmement variable d'une femme à l'autre (60). Quelques auteurs ont tenté de définir des profils évolutifs "types". TOFFLE (156) différencie 2 groupes: la moitié de ses patientes a vu le taux de PRL augmenter régulièrement tandis que l'autre moitié a vu une augmentation régulière jusqu'à 10 semaines puis une diminution progressive. ANDERSEN (40) note lui un groupe où la PRL s'élève régulièrement et un autre où elle stagne. Il émet l'hypothèse que le second profil pourrait avoir une valeur pronostique sur l'évolution dans le post partum: en effet, dans ce groupe les taux de PRL sont devenus significativement plus bas qu'avant toute thérapeutique.

Grossesse sous bromocriptine en continu:

Les taux de PRL sont alors inférieurs ou égaux à ceux notés au cours d'une grossesse normale (14)(70)(84). RUIZ-VELASCO (84) constate un taux moyen de 92 ng/ml alors qu'il est en moyenne de 339 ng/ml lors de grossesses dont seule l'induction a été faite par la brom.

b) Volume tumoral

Une étude de TOFFLE (156) publiée en 1988 a permis de faire la lumière sur l'évolution du volume tumoral en cours de grossesse à l'aide de moyens neuroradiologiques récents et performants dont ne disposaient pas les auteurs de publications antérieures. Chez 7 femmes porteuses de microadénomes et dont la grossesse avait seulement été induite par brom. le diamètre tumoral mesuré dans le postpartum était toujours augmenté, mais jamais de plus de 2,5 mm. Chez 3 femmes ayant subi une chirurgie ou une radiothérapie avant la grossesse les résidus tumoraux n'ont pas changé de volume. Ainsi en cas de grossesse sur adénome non traité, un microadénome de plus de 8 mm de diamètre

peut poser un risque potentiel de devenir un macroadénome tandis qu'un microadénome de moins de 8 mm de diamètre ne poserait qu'un risque très minime.

Plusieurs cas d'apoplexie ont été décrits dont 2 par SCHERRER (118), 1 par MAGYAR et MARSHALL (3), 1 par LINQUETTE (36). RAMOS CARDOSO dans sa revue de la littérature sur les apoplexies (82) ne note pas qu'elles soient plus fréquentes pendant la grossesse. Il cite néanmoins l'exposition aux oestrogènes comme un possible facteur prédisposant par l'hyperémie hypophysaire qu'elle entraîne.

2) DANS LE POST-PARTUM

a) Prolactinémie

Grossesses induites:

Si l'on compile les résultats de 6 études (36)(60)(69)(117)(118)(151) portant sur 332 femmes enceintes, ayant pour la grande majorité d'entre elles un microadénome, on rapporte 19 cas (soit 5,7%) de normalisation stricte du taux de PRL dans le post-partum. Lorsqu'un scanner a été fait il retrouve soit une image d'hypophyse normale soit une plage de nécrose (151). Le mécanisme de la "guérison" de ces adénomes pendant la grossesse n'est pas encore clairement élucidé (143) : hypotrophie de l'adénome ou nécrose? Le mécanisme le plus probable semble être un phénomène de nécrose secondaire aux modifications vasculaires et à l'augmentation de taille que subit l'hypophyse au cours de l'inflation oestrogénique de la grossesse.

En dehors de ces cas particuliers les taux de PRL sont en général inférieurs ou égaux à ce qu'ils étaient avant toute thérapeutique par brom. (40)(60)(84)(89)(151), exceptionnellement supérieurs (38)(60)(84). Deux auteurs dégagent un groupe de femmes dont la PRL baisse nettement dans le post-partum: les primipares (BRICAIRE (51)) et celles dont la PRL est restée stable pendant la grossesse (ANDERSEN (40)).

Grossesses spontanées post chirurgicales:

C'est l'étude de SAMAN (117) portant sur 88 cas de microadénomes et macroadénomes opérés qui nous donne des informations. L'auteur note une ré-expansion tumorale parmi 17% des microadénomes (3 sur 5 ayant déjà avant la grossesse une PRL un peu élevée qui n'avait pas empêché l'ovulation) et parmi 29% des macroadénomes. Le chiffre moyen de 21% est comparé aux 24% de récidives adénomateuses d'un groupe de femmes comparables n'ayant pas eu d'enfant.

La grossesse ne semble donc pas favoriser les récurrences post chirurgicales.

b) Volume tumoral

Deux auteurs ont pratiqué un scanner dans le post-partum de femmes porteuses de microadénomes.

BRICAIRE (151) note, sur 18 grossesses, 2 aspects de nécrose tumorale (correspondant à 2 PRL normales) et 16 aspects inchangés.

OMODEI (143) note, sur 38 grossesses, 51% de diamètre tumoral constant, 22% de diminution du volume et 27% de disparition de l'image tumorale. Cette évolution est identique à celle de femmes sous brom. n'ayant aucune grossesse.

c) Cas particulier des grossesses multiples

DAYA (69) présente 9 femmes ayant eu au moins 2 grossesses induites par brom. Il ne constate aucune guérison totale mais 4 "rémissions" partielles définies par des cycles réguliers ovulatoires, une absence de galactorrhée une disparition de l'adénome (dont la constitution de 2 selles turciques vides) mais une PRL toujours un peu élevée. Rappelons que BRICAIRE (151) note que les diminutions de PRL dans le post-partum ne sont significatives qu'après la première grossesse.

Les cas de grossesses multiples sont trop peu nombreux pour que l'on puisse penser à une évolution différente des cas de grossesse unique.

D – SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE

1) PENDANT LA GROSSESSE

Bien que l'on ait observé qu'une augmentation soudaine et ample de la PRL pouvait précéder l'apparition de complications (70) en aucun cas la stabilité du taux de PRL ne doit rassurer. La plupart des auteurs pensent qu'il est de ce fait inutile de doser régulièrement la PRL (48)(84)(95)(151).

Il convient essentiellement de conseiller à la femme de consulter rapidement en cas de céphalées, troubles visuels ou polyuro-polydypsie (48).

Il est généralement conseillé de contrôler le CV mensuellement en cas de macroadénome, une fois par trimestre en cas de microadénome (95)(151). L'équipe de DIETEMANN (47) a suggéré l'adjonction d'un contrôle par scanner au 5^o ou 6^o mois ce qui, moyennant certaines précautions, serait sans risque pour le foetus.

2) DANS LE POST-PARTUM

Il est nécessaire de pratiquer un bilan dans le post-partum, après avoir interrompu la brom. pendant au moins 1 mois : dosage de PRL, test à la TRH/PRL, radio de selle turcique, CV, scanner. Ainsi seront détectés les cas de normalisation de la PRL et les cas de modification de l'adénome (69)(84)(95)(151).

E - L'ALLAITEMENT

Peut-on ou non permettre à ces femmes d'allaiter leur enfant? La réponse reste controversée...

L'allaitement représentant une stimulation des cellules lactotropes il ne semble pas très logique de le permettre. Cependant aucune équipe n'a jamais noté la moindre expansion tumorale pendant cette période (14)(36)(43)(48)(51)(70)(84)(95)(135)(151)(156). C'est pourquoi la plupart des équipes anglo-saxonnes permettent l'allaitement quand il s'agit d'un microadénome ou d'un macroadénome enclos sauf lorsque la patiente a présenté une poussée tumorale en cours de grossesse. Il faut savoir que si la femme a bénéficié d'une chirurgie ou d'une radiothérapie avant la grossesse il est possible que la montée laiteuse soit insuffisante (84)(135)(156). Notons également qu'il n'est pas rare de voir une lactation satisfaisante malgré un traitement par brom. administré aux doses habituelles (2 cps / jour).

Nous émettons cependant avec BUVAT (31) la réserve suivante : on sait que si environ 5% des femmes hyperprolactinémiques avant leur grossesse deviennent spontanément normoprolactinémiques et réglées régulièrement, le pourcentage de "guérisons" de ce type dépasserait 50% chez les femmes dont on a bloqué précocement et pendant 3 ou 4 semaines la lactation (MORNEX 1980).

Donc : même si l'allaitement ne pose pas de problème tumoral, sa suppression par brom. pourrait favoriser la disparition définitive de l'hyperprolactinémie et il serait dommage de négliger cette occasion.

F - DISCUSSION DES OPTIONS THERAPEUTIQUES

A la fin de la décade 1970-1980 l'attitude de référence était la chirurgie ou la radiothérapie en traitement radical de l'adénome avant l'induction d'une grossesse, et ce surtout s'il s'agissait d'un macroadénome (4)(5).

A l'heure actuelle,

- en cas de microadénome:

La grande majorité des auteurs considère plus raisonnable de choisir une induction de la grossesse par brom. que l'on va interrompre au bout de quelques semaines. Cela évite les risques chirurgicaux et n'implique que peu de risques de poussée tumorale à condition d'une surveillance régulière (4) (14) (36) (48) (51) (70) (84) (95) (118) (138) (151). Certains n'excluent pas l'alternative chirurgicale (51).

et n'implique que peu de risques de poussée tumorale à condition d'une surveillance régulière (4) (14) (36) (48) (51) (70) (84) (95) (118) (138) (151). Certains n'excluent pas l'alternative chirurgicale (51).

- en cas de macroadénome:

- en l'absence d'expansion supra-sellaire:

Les plus audacieux préconisent l'induction par brom. avec surveillance rapprochée, évitant ainsi les risques d'hypopituitarisme post chirurgical, mais s'exposant à une poussée tumorale (36)(70)(95)(114). Ceci peut se faire après avoir réduit le volume tumoral par administration de brom. pendant quelques mois avant la grossesse (114).

De plus en plus nombreux sont ceux qui recommandent de poursuivre la brom. tout au long de la grossesse à une posologie maintenant la PRL à un taux normal ou légèrement augmenté (14)(54)(84). Les doutes qui persistent sur l'inocuité de ce traitement à très long terme rendent cependant certains réticents (95)(118).

Les plus prudents préconisent d'opérer d'abord puis de traiter l'hyperprolactinémie résiduelle par brom. (51).

-en cas d'expansion supra-sellaire ou d'adénome invasif:

Beaucoup préfèrent opter pour une chirurgie préalable après avoir éventuellement réduit médicalement le volume de l'adénome (36)(95)(114).

DEUXIEME

PARTIE

NOTRE ETUDE

INTRODUCTION

Après avoir rapporté 46 observations d'adénomes à prolactine (31 cas féminins et 15 cas masculins) nous analyserons:

- les caractéristiques cliniques et biologiques notées au moment du diagnostic
- les modalités thérapeutiques et leurs résultats
- plusieurs thèmes qui ont retenu notre attention:
 - la fonction gonadique chez l'homme
 - la fonction gonadique et les grossesses chez la femme
 - les adénomes avec prise de poids
 - les apoplexies
 - la découverte de substance amyloïde au sein d'un adénome
 - le suivi à long terme

MODALITES DE REALISATION DE L'ETUDE

Notre but fut de collecter tous les cas d'adénomes à prolactine suivis, à un moment quelconque de leur évolution, par les services de Médecine Interne A (Pr Liozon), Médecine Interne B (Pr Laubie) et Neurochirurgie (Pr Ravon) du C.H.U. de Limoges depuis une dizaine d'années, sous réserve de l'observation d'une évolution sous traitement au moins égale à 6 mois et en excluant les adénomes mixtes PRL/GH.

Tous les prolactinomes opérés depuis 1976 dans le service de Neurochirurgie furent facilement rassemblés, sans exception.

Les cas traités uniquement médicalement furent collectés à l'aide des fichiers des services de Médecine Interne, d'une thèse rassemblant des dossiers antérieurs à 1983 (161) et des listes de dosages de PRL effectués dans le service de Médecine Nucléaire. Il est probable que quelques cas nous auront échappé en raison de lacunes dans ces listes et fichiers.

Le diagnostic d'adénome à prolactine fut affirmé selon les critères suivants:

-diagnostic certain: visualisation directe de l'adénome au scanner ou à l'intervention (stades I à IV): 40 cas.

-diagnostic hautement probable (stade 0): taux de PRL élevé, tests dynamiques (TRH/PRL et / ou test à la Dompéridone) non réactifs sans visualisation directe de la tumeur et sans cause évidente d'hyperprolactinémie secondaire: 6 cas.

A cela une seule exception, l'observation n° 10. où les critères d'adénome stade 0 pourraient être discutés: PRL au C.H.U.=58 ng/ml, test au TRH réactif, scanner (1980-qualité médiocre) normal, mais 2 taux de PRL > 200 ng/ml lors des premières investigations hors C.H.U. Le diagnostic, bien que probable, ne saurait être affirmé sans risque d'erreur.

Nous nous sommes efforcés de connaître l'évolution à long terme de ces adénomes. Ainsi avons nous contacté les médecins traitants et les endocrinologues hors C.H.U. qui ont suivi ou suivent encore les patients perdus de vue par les services hospitaliers. Les renseignements collectés furent parfois détaillés, parfois succincts. Dans quelques cas il nous fut impossible de connaître cette évolution.

LES OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

MAN ... Paulette, 34 ans, consulte, en Septembre 1976, en Neuro Chirurgie pour aménorrhée depuis 6 ans, céphalées occipito-frontales, troubles visuels et galactorrhée bilatérale.

ATCDS : Pas de grossesse.

HDLM : La chronologie d'apparition des signes cliniques n'est pas connue.

EXAMEN CLINIQUE :

- . Galactorrhée bilatérale
- . Pas de signes évoquant un déficit hypophysaire

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 156 ng/ml - Cycle de PRL aboli
- . Fonctions gonadotrope, corticotrope, thyrotrope et somatotrope normales

Morphologiques :

- . Radio de ST : double fond de la loge sellaire
- . CV : normal
- . Encéphalocisternographie gazeuse : adénome hypophysaire intra-sellaire sans développement sus-sellaire.

<p>=> Adénome à prolactine enclos chez une femme de 34 ans avec désir de grossesse. -> Décision chirurgicale</p>
--

TRAITEMENT :

- . Exérèse par voie TNS le 05/11/1976 (Pr. RAVON) d'un adénome très nécrotique de consistance visqueuse, du volume d'un noyau de cerise. L'exérèse semble complète.
- . Suites opératoires simples.

HISTOLOGIE : Adénome hypophysaire à cellules acidophiles.

EVOLUTION :

- . Examen clinique post opératoire non connu
- . PRL = 182 ng/ml (1 mois post-opératoire)
- . Fonctions corticotrope, gonadotrope, somatotrope et thyrotrope normales

=> Hyperprolactinémie persistant en post opératoire
-> Décision de traitement médical complémentaire

- . Traitement par Brom. -> 3 cps/jour, débuté fin 1976
- . Début d'une grossesse en Avril 1978

GROSSESSE : (suivie par gynécologue + neurochirurgien hors CHU)

- . Arrêt de la Brom. à 8 S.A., le taux de PRL étant normal à cette date
- . Surveillance par radios de ST tous les trois mois
- . Grossesse de déroulement normal
- . Absence de signe tumoral
- . Naissance à terme d'un enfant normal
- . Reprise de Brom. 2 cps/jour immédiatement

EVOLUTION APRES GROSSESSE :

- 1979 . Récidive de l'aménorrhée avec galactorrhée bilatérale et céphalées frontales
- . Taux de PRL ?
 - . Tomos de ST : agrandissement de la selle
 - . Brom. 4 cps/jour permettant un retour des cycles, une franche diminution de la galactorrhée et une normalisation de la prolactinémie
- 1980 . Cycles réguliers
- . PRL : 21 ng/ml sous Brom. 4 cps/jour
 - . TDM (01/80) : récidive intra-sellaire stricte occupant la presque totalité de la loge sellaire avec légère extention vers la gauche
 - . CV : légère amputation des quarts supéro-externes
 - . Absence de déficit hypophysaire

=> Trois ans après la première intervention, un an après une grossesse induite par Brom. et de déroulement normal, récidive adénomateuse intra-sellaire visualisée au scanner
-> Décision de ré-intervention

2ème INTERVENTION :

Par voie TNS le 06/02/1980 (Pr. RAVON) : la selle est quasi vide, occupée par un tissu nécrotique sans récidive adénomateuse évidente.

EVOLUTION : (prise en charge en Médecine Interne CHU CLERMONT FERRAND)

Début 1980 : sous Brom. 3 cps/jour

- . Cycles réguliers
- . Galactorrhée provoquée
- . Rhinorrhée depuis la 2ème intervention
- . PRL = 716 μ U/ml (légèrement augmentée)

- . TRH/PRL : 716 --> ... 2848 μ U/ml
- . Pas de déficit hypophysaire

--> décision de poursuivre la Brom. 4 cps/jour qui va permettre une normalisation de la prolactinémie.

1981 --> 1989 : suivie régulièrement par le même médecin

- . Examen clinique normal sous Brom. 4 cps/jours
- . La rhinorrhée semble avoir été transitoire
- . Une tentative de diminution à 2 cps/jour a vu une remontée immédiate de la prolactinémie et a imposé un retour aux doses initiales
- . Contrôles TDM : pas d'évolutivité locale

=> Hyperprolactinémie post-opératoire parfaitement contrôlée par le traitement médical, depuis 10 ans.

OBSERVATION N° 2

LAS ... Nicole, 28 ans, consulte en Neuro Chirurgie, en 1977 pour adénome à prolactine.

HDLM: A 23 ans, avortement spontané du 1er trimestre puis stérilité avec cycles réguliers anovulatoires - Echec du clomifène + HMG.

- . Prise de 20 kg en 5 ans
- . A 27 ans, découverte d'une galactorrhée provoquée avec PRL élevée

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- . PRL = ?
- . Radios ST : excavation de la selle
- . CV : discrète encoche temporale droite

=> Adénome à PRL chez une jeune femme désirant une grossesse.
Exérèse impossible par non pneumatisation du sinus sphénoïdal.
-> Traitement médical

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE :

Pendant 3 ans (1977-1982) : sous Brom. 2 cps/j

- . Cycles ovulatoires
- . Absence de galactorrhée
- . Poids stable
- . PRL = ?

1980 . Grossesse induite par Brom. de déroulement normal - Enfant normal

**1982 . 2ème grossesse induite par Brom. de déroulement normal - Enfant normal
Ligature tubaire**

1983 à 1985 : sous Brom. 3 cps/j

- . Cycles réguliers
- . Absence de galactorrhée
- . Perte de 24 kg depuis 1980
- . TDM : image en faveur d'un adénome

1985 . PRL normale sous Brom.

- . Radios ST : micro déformation du plancher, à gauche
- . TDM : hypodensité arrondie intra-sellaire gauche
- . CV : exclusion bilatérale de la tache de Mariotte
- . Essai d'interruption du traitement --> PRL = 48,7 ng/ml

=> Après 2 grossesses induites par Brom. , de déroulement normal, persistance d'un microadénome avec hyper PRL
-> Poursuite de la Brom.

1986 . CV : aggravation avec exclusion de la tache aveugle à droite et amputation à gauche

--> suspicion de compression des nerfs optiques

. TDM : normal

--> patiente jamais revue par la suite

OBSERVATION N° 3

PER ... Chantal, 24 ans, consulte, en Médecine Interne, en 1978 pour aménorrhée et galactorrhée.

HDLM :

- . Apparition à 22 ans sous oestroprogestatifs d'une galactorrhée motivant l'arrêt de la pilule. Suit une aménorrhée pendant 18 mois
- . Prise de 10 kg en 10 ans

EXAMEN CLINIQUE :

- . 58 kgs - 1,57 m
- . Aménorrhée
- . Galactorrhée bilatérale
- . Absence de céphalées et troubles visuels

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 175 ng/ml
- . TRH/PRL : -> ... 200 ng/ml
- . Autres lignées hypophysaires normales

Morphologiques :

- . Radio de ST : agrandissement de la loge sellaie avec érosion du plancher à droite
- . CV : normal

=> Adénome à prolactine révélé par une aménorrhée avec galactorrhée chez une jeune femme désirant une grossesse
-> Décision chirurgicale

INTERVENTION : le 07/03/1979 (Pr. RAVON)

- . Exérèse par voie TNS d'un microadénome visqueux
- . Suites opératoires simples

EVOLUTION :

A 1 mois :

- . Hyperprolactinémie persistante (PRL = 35 ng/ml) nécessitant la prescription de Brom. 3 cps/j
- . Patiente non revue dans le service depuis lors

1979 à 1989 : (cf - médecin traitant)

- . Une grossesse normale en 1980

- . Brom. de 1980 à 1984
- . Deuxième grossesse normale en 1984
- . Brom. 2 cps/j de 1984 à 1987
- . 1987 : consulte un endocrinologue. Sous Brom. 2 cps/j, les cycles sont réguliers, il n'existe ni galactorrhée, ni trouble visuel - PRL = 1,5 ng/ml - Les autres lignées hypophysaires sont normales

Conseil de :

- . Diminuer ou arrêter la Brom.
- . Réaliser TDM et CV (apparemment non fait)
- . 1987 à 1989 : sous Brom. 1cp/j, cycles réguliers. La patiente ne veut pas arrêter le traitement qui la rassure

=> Recul post-opératoire de 10 ans. Hyperprolactinémie résiduelle nécessitant un traitement par Brom.

- . 2 grossesses induites par Brom., de déroulement normal
- . Actuellement on ne peut affirmer la réalité de l'hyperprolactinémie résiduelle

OBSERVATION N° 4

ROU ... Catherine, 20 ans, consulte, en Médecine Interne, en Janvier 1978, pour aménorrhée secondaire depuis 2 ans.

HDLM: . Ménarches à 13 ans
 . Aménorrhée secondaire brusque à 18 ans, étiquetée psychogène, traitée par citrate de Clomifène, progestatif et psychothérapie pendant 1 an. Quelques épisodes de règles

EXAMEN CLINIQUE :

- . 1,68 m, 60 kg. Prise de poids récente non chiffrée
- . Galactorrhée provoquée unilatérale
- . Quelques céphalées depuis 3 à 4 mois
- . Aménorrhée

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 360 ng/ml - TRH/PRL : 360 -> ... 330 ng/ml
- . Secteurs corticotrope, somatotrope et thyrotrope normaux

Morphologiques :

- . Radio de ST : doute sur asymétrie du plancher sellaire à gauche

=> Adénome à prolactine stade I, découvert devant une aménorrhée brutale chez une jeune fille
 -> Décision de traitement médical en attendant une intervention chirurgicale de principe

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE : sous Brom. 2 cps/j

- . Diminution des céphalées
- . Persistance d'une galactorrhée
- . PRL = 44,5 ng/ml

=> Décision chirurgicale devant l'effet incomplet de la Brom. 2 cps/j.

BILAN PRE-OPERATOIRE :

- . Artériographie : pas de signe évoquant une ESS

INTERVENTION : le 19/09/1978

- . Exérèse par voie TNS d'un adénome de la taille d'un noyau de cerise
- . Suites opératoires simples.

HISTOLOGIE : adénome à prolactine

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :

A 1 mois :

- . Diminution des céphalées et de la galactorrhée
- . Aménorrhée
- . PRL = 100 ng/ml

=> Traitement médical devant l'hyper PRL résiduelle.

A 4 mois :

- . PRL = 10,5 ng/ml
- . Patiente perdue de vue à partir de cette date. On sait seulement qu'à priori elle ne prend plus de Brom. et qu'elle a eu 2 grossesses (circonstances ?)

OBSERVATION N° 5

GAU ... Suzanne, 23 ans, consulte, en Médecine Interne, en décembre 1978, pour aménorrhée et galactorrhée.

- HDLM:**
- . Ménarches à 11 ans
 - . Cycles toujours irréguliers de 28 à 40 jours
 - . Contraception oestro-progestative pendant 5 ans
 - . A l'arrêt des O.P en février 1978, apparition d'une aménorrhée, avec galactorrhée 2 mois plus tard
 - . Prescription d'un nouvel O.P en octobre 1978

EXAMEN CLINIQUE:

- . 1,57 m -52 kg (+ 5 kg récemment)
- . Galactorrhée, aménorrhée

EXAMENS COMPLEMENTAIRES:

Biologiques:

- . PRL = 147 ng/ml - TRH/PRL : -> ... > 200 ng/ml
- . Secteurs thyroïdienne et corticotrope normaux

Morphologiques:

- . Radio de ST : "minimes déformations" de la ST
- . FO et CV normaux
- . TDM (08/79 pour raisons pratiques) : adénome hypophysaire enclos sans ESS - Taille ?

=> Adénome à PRL enclos révélé par un syndrome aménorrhée - galactorrhée à l'arrêt des O.P

-> Traitement médical

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE:

- . Traitement débuté en janvier 1979 (3 cps/j) : reprise des cycles réguliers dès le 1er mois avec arrêt de la galactorrhée. Thérapeutique bien supportée

A 6 mois :

- . PRL = 8,8 ng/ml

A 10 mois :

- . Asthénie, lipothymie, sensation de visage crispé

=> Décision chirurgicale pour mauvaise tolérance au traitement médical

INTERVENTION : le 17/10/1979 (Pr RAVON)

- . Exérèse par voie TNS d'un adénome en partie nécrotique, gris violacé, très mou, du volume d'un petit noyau de cerise

HISTOLOGIE : prolactinome

SUITES OPERATOIRES : polyuro-polydypsie (3 l/j) transitoire (entre 1 et 3 mois)

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :

A 9 jours :

- . PRL = 29,3 ng/ml - TRH/PRL : 29,3 -> ... 48,8 ng/ml
- . Secteurs gonadotrope et corticotrope normaux
- . Secteur thyroïdienne : possible atteinte latente

A 4 mois :

- . Polyménorrhée (sous stérilet)
- . Anovulation
- . Galactorrhée bilatérale provoquée
- . PRL = ?

Patiente perdue de vue depuis cette date.

OBSERVATION N° 6

PHI ... Claudine, 22 ans, consulte en Médecine Interne, en 1978, pour aménorrhée et galactorrhée post partum.

HDLM: Grossesse normale en 1977 ; allaitement pendant 10 mois. Au sevrage aménorrhée et galactorrhée.

EXAMEN CLINIQUE :

- . Galactorrhée bilatérale
- . Pas d'autre signe de dysfonctionnement endocrinien

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- . PRL élevée
- . TDM : légère érosion du dos de la selle avec discrète inclinaison du plancher vers la droite. Vraisemblable microadénome mais sans prise de contraste après injection IV

=> Probable microadénome chez une jeune femme sans désir de grossesse.
-> Brom. 2 cps/j

EVOLUTION :

1979 à 1985 :

- . Sous traitement : cycles réguliers, absence de galactorrhée, PRL = 8,1 ng/ml, contrôles de CV et radios de ST normaux

1985 : Tentative d'arrêt de la Brom.

- . Reprise de l'aménorrhée avec galactorrhée
- . PRL = 40 ng/ml
- . TDM : normal
- > reprise de la Brom. 2 cps/j

1985 à 1987 : Examen normal - PRL normale

Novembre 1987 : Désir de grossesse -> arrêt de Brom. pour bilan :

- . Cycles normaux
- . Récidive de la galactorrhée
- . PRL = 32,3 ng/ml - TRH/PRL : -> ... 35 ng/ml
- . Secteurs gonadotrope, corticotrope et thyrotrope normaux
- . Radio de ST et CV normaux
- . Angioscanner : normal

=> Persistance après 9 ans de traitement médical d'un probable microadénome à prolactine - Désir de grossesse - Poursuite du traitement médical.

Evolution 1987 -> 1989 non connue

OBSERVATION N° 7

DUP ... Annie, 26 ans, consulte un endocrinologue en 1979 pour stérilité.

HDLM: . Spanioménorrhée depuis 1972, puis aménorrhée depuis 1978
 . Galactorrhée bilatérale depuis 1976

EXAMEN CLINIQUE :

- . Aménorrhée - galactorrhée
- . Pas de signe d'hypopituitarisme
- . Pas de céphalées, ni troubles visuels

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 68 ng/ml - TRH/PRL : -> 105 ng/ml
- . Secteurs gonadotrope et thyroïdienne normaux

Morphologiques :

- . Radio de ST : discrète érosion du plancher sellaïre à gauche, dans sa partie antérieure
- . TDM : il paraît exister un microadénome développé dans l'aileron antéro-latéral gauche avec peut-être participation kystique
- . FO et CV normaux

=> Microadénome à prolactine révélé par un syndrome aménorrhée - galactorrhée, chez une femme de 26 ans désirant une grossesse.

TRAITEMENT :

- . Un traitement par Brom. est prescrit dans un premier temps
- . Efficacité ?
- . Puis décision chirurgicale

INTERVENTION : le 06/03/1980 (Pr. RAVON)

- . Exérèse par voie TNS d'une petite néoformation grisâtre et violacée, très charnue et d'aspect multilobé, de la taille d'un noyau de cerise. L'exérèse est assez délicate car la consistance est ferme.

HISTOLOGIE :

- . Adénome hypophysaire partiellement remanié par des travées fibreuses. Prolactinome

EVOLUTION POST OPERATOIRE IMMEDIATE :

- . Diabète insipide transitoire (début 24 heures après l'intervention - durée 36 heures)

EVOLUTION A LONG TERME :

1980 à 1987 :

- . Informations fragmentaires (médecin traitant)
- . Persistance d'une petite hyperprolactinémie post-opératoire, amenant à la prescription de Brom.
- . Traitement mal toléré, interrompu par la patiente

=> Grossesse normale en 1984 (induite par Brom. ?)

1988 : Sans traitement - cycles irréguliers avec parallèlement une hyperandrogénie évoluant depuis plusieurs années.

- . Petite hyperprolactinémie
- . Pas de désir de grossesse
- . La patiente refuse tout suivi, hormis quelques dosages de prolactine. Aucun scanner depuis l'intervention - Refus de traitement.

=> Efficacité vraisemblablement satisfaisante quoique incomplète de l'intervention chirurgicale.

Recul de 9 ans sans récurrence. Petite hyperprolactinémie résiduelle non traitée.

OBSERVATION N° 8

VEY ... Huguette, 27 ans, consulte, en Médecine Interne, en juillet 1979 pour aménorrhée et galactorrhée du post-partum.

- HDLM:**
- . Puberté normale puis rapidement aménorrhée
 - . Prescription d'oestro-progestatifs
 - . 1976 : désir de grossesse. Diagnostic de syndrome de Stein-Leventhal sur coelioscopie
 - . 1976-1977 : grossesse induite par HMG - HCG, céphalées et syndrome polyuro-polydypsique pendant la grossesse. Forte montée laiteuse. Pas de retour de couches
 - . Depuis 10 mois, aménorrhée et galactorrhée provoquée

EXAMEN CLINIQUE :

- . Galactorrhée provoquée bilatérale
- . Absence de céphalées et troubles visuels

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 260 ng/ml - TRH/PRL négatif
- . Secteurs corticotrope et thyroïdienne normaux

Morphologiques :

- . Radio de ST : agrandissement de la selle en position médiane et latérale droite avec raréfaction osseuse du versant antérieur des clinoides postérieure et antérieure droites.
- . TDM : adénome enclos paramédian droit. Erosion de la loge sellaire droite prédominant sur la partie antérieure, le dorsum sellae et le plancher.

<p>=> Adénome enclos stade II chez une jeune femme désirant une grossesse. -> Décision chirurgicale</p>

INTERVENTION : le 20/02/1980 (Pr RAVON)

- . Exérèse par voie TNS d'un assez volumineux adénome kystique à parois nécrotiques

HISTOLOGIE : Prolactinome

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :

- . Discrète polyuro-polydypsie transitoire

A 2 mois :

- . Persistance de l'aménorrhée et de la galactorrhée
- . PRL = 140 ng/ml
- . Secteurs thyroïdienne et corticotrope normaux

=> Hyperprolactinémie post-opératoire
-> Traitement médical

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE :**A 6 mois : Brom. 2 puis 3 cps/jour**

- . Nausées en début de traitement puis bonne tolérance
- . Régression de la galactorrhée
- . Retour de cycles ovulatoires en 3 mois
- . PRL normale
- . CV normal
- . Radios de ST : petite diminution du volume de la selle avec densification des parois osseuses

A 7 mois ; Grossesse

- . Arrêt de la Brom. à 8 S.A
- . Avortement spontané à 10 S.A avec réapparition de la galactorrhée et PRL = 185 ng/ml

=> Avortement spontané à 10 S.A, 2 semaines après l'interruption de la Brom.
-> Reprise du traitement

2ème année : Brom. 2 cps/jour

- . Cycles réguliers ovulatoires sans galactorrhée
- . PRL < 3 ng/ml
- . TDM : zone kystique paramédiane droite avec expansion latérale sans le sinus caverneux droit ne semblant pas correspondre à une récurrence

3ème année : Grossesse

- . Evolution sans problème sous Brom. à dose dégressive (-> 1,5 cp/j), la PRL restant normale
- . Pas de céphalées ni troubles visuels
- . CV tous les 2 mois : normaux
- . Accouchement à terme - enfant normal
- . Post-partum :
 - . poursuite de la Brom. même dose
 - . pas d'allaitement
 - . petite galactorrhée provoquée
 - . retour de couches normal
 - . PRL normale

=> Grossesse normale sous Brom. en continu
=> Persistance de l'hyper PRL dans le post partum

4ème à 9ème année :

- . Cycles réguliers
- . PRL normale sous Brom. 2 cps/j
- . Tentative d'arrêt du traitement en 1984 -> PRL = 74 ng/ml -> reprise de la Brom.
- . Contrôles TDM (1983 et 1987) : petite zone kystique à droite stable

10ème année :

- . PRL basse à 1,8 ng/ml sous Brom. 2 cps/j avec mastodynies (insuffisance lutéale ?)
- > Brom. 1 cp/j

=> Hyper PRL persistante 10 ans après chirurgie. Une grossesse normale. Nécessité de poursuivre le traitement médical.

OBSERVATION N° 9

MAR ... Marie Christine, 27 ans, consulte en Médecine Interne, en octobre 1979 pour aménorrhée et galactorrhée depuis 6 mois.

- HDLM:**
- . Puberté normale
 - . Aménorrhée durant 9 mois en 1976-1977
 - . Reprise des cycles sous oestro-progestatifs
 - . Aménorrhée depuis mai 1979, avec galactorrhée spontanée bilatérale
 - . Prise de 10 kg en 6 mois
 - . Céphalées frontales
 - . Troubles visuels récents

EXAMEN CLINIQUE:

- . 84 kg - 1,67 m
- . Abondante galactorrhée bilatérale

EXAMENS COMPLEMENTAIRES:

Biologiques:

- . PRL = 360 ng/ml - TRH/PRL : -> ... 380 ng/ml
- . Secteurs corticotrope, thyroïdienne et somatotrope normaux

Morphologiques:

- . Radios de ST : élargissement de la selle avec amincissement du plancher
- . CV : normal
- . TDM : adénome enclos

=> Adénome enclos chez une jeune femme désirant une grossesse.
-> Décision chirurgicale

INTERVENTION : février 1980 (Pr. RAVON)

- . Exérèse par voie TNS d'un adénome partiellement nécrosé, de la taille d'un noyau de cerise

EVOLUTION POST-OPERATOIRE:

- . Suites opératoires simples
- . Aménorrhée et galactorrhée persistantes
- . Secteur corticotrope normal
- . PRL = 204 ng/ml

=> Hyper PRL post opératoire.
-> Traitement par Brom.

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE :**A 6 mois : 2 puis 3 cps/j**

- . Cycles réguliers anovulatoires
- . Persistance d'une galactorrhée provoquée
- . PRL = 42 ng/ml
- . TDM : absence d'image tumorale

A 10 mois : 4 cps/j

- . Grossesse extra-utérine
- . Interruption de la Brom. pendant 1 mois

A 13 mois : 4 cps/j

- . Galactorrhée spontanée
- . CV : quadranopsie supérieure gauche, nettement améliorée 1 mois plus tard
- . TDM normal
- > Brom. 5 cps/j

=> Hypothèse d'une aggravation transitoire d'un résidu adénomateux dans les suites d'une GEU avec interruption de la Brom.

2ème année :

- . Cycles réguliers ovulatoires
- . PRL = 24 ng/ml

3ème année :

- . Grossesse débutée sous Brom. 5,5 cps/j
- . Maintien de la Brom. 4 cps/j en continu
- . Absence de céphalées et troubles visuels
- . CV : normaux
- . Naissance à terme d'un enfant normal
- . Pas d'allaitement
- . Retour de couches sous Brom. 5 cps/j
- . PRL : 20,4 ng/ml dans le post-partum

=> Grossesse de déroulement normal sous Brom. en continu

4ème à 9ème année :

- . Cycles réguliers
- . Persistance d'une galactorrhée provoquée bilatérale
- . PRL entre 16 et 40 ng/ml sous Brom. 5 à 6 cps/j
- . CV normaux
- . TDM : pas de récurrence visible

=> 9 ans après l'exérèse, persistance d'une hyper PRL. Nécessité d'un traitement par Brom. 5 à 6 cps/j

OBSERVATION N° 10

WOJ ... Monique, 28 ans, consulte en 1980 son gynécologue pour cycles irréguliers avec désir de grossesse.

- HDLM :**
- . Spanioménorrhée depuis 5 mois avec courbes dysovulatoires
 - . Désir de grossesse depuis 6 mois
 - . Prise de 8 kg en 6 mois
 - . Traitement par Citrate de Clomifène : inefficace
 - . Mai 1981 : 1er dosage de PRL : > 232 ng/ml
 - > la patiente est adressée en Médecine Interne

EXAMEN CLINIQUE : juillet 1981

- . 67 kg - 1,70 m
- . Absence de galactorrhée
- . Absence de céphalées et troubles visuels

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 58,7 ng/ml - TRH/PRL : 70 -> .. > 232 ng/ml -> 90 ng/ml
- . Secteurs corticotrope et thyrotrope normaux

Morphologiques :

- . Radios de ST : légère diminution d'épaisseur du plancher sellaire dans sa partie postérieure
- . CV : normal
- . Absence de processus tumoral visualisé

<p>=> Probable microadénome chez une jeune femme désirant une grossesse. -> Traitement médical</p>
--

- . Début d'une grossesse, avec ovulation le 15/09/1981 (Brom. 1,5 cp/j depuis le 11/09)
- . Patiente suivie depuis lors par un endocrinologue hors CHU

PREMIERE GROSSESSE :

- . Décision de poursuivre la grossesse sous Brom. en continu avec adaptation des doses aux taux de prolactine
- . PRL = 501 ng/ml à 4 mois de grossesse sous 2 cps/j, passage à 3 cps/j
- . Puis maintien des taux de PRL dans les normes de la grossesse jusqu'à l'accouchement
- . Absence de signes tumoraux
- . CV et radios de ST normaux à 6 mois
- . Naissance d'un enfant normal
- . Poursuite de la Brom. dans le post-partum

POST-PARTUM :

- . Retour de couches en juillet 1982 sous Brom.
- . Cycle ovulatoire en août avec début d'une deuxième grossesse sous Brom.

=> Première grossesse sous Brom. - Déroulement normal

DEUXIEME GROSSESSE :

- . Aucun signe tumoral
- . Contrôle mensuel de la PRL -> adaptation des doses de Brom. qui vont décroître de 3 à 1/2 cp/j, puis arrêt du traitement à 7 mois
- . 3 contrôles CV normaux
- . Naissance d'un enfant normal

POST-PARTUM :

- . Montée laiteuse interrompue par Brom. 2 cps/j pendant 15 jours, puis arrêt du traitement
- . Retour de couches 25 jours après l'accouchement

EVOLUTION :

- . Contrôle de PRL (sans traitement)
 - . 5 ng/ml 15 jours après l'arrêt de la Brom.
 - . 12,2 ng/ml à 6 semaines
 - . 5,9 ng/ml à 3 mois 1/2
- . Avec des cycles bien réguliers sous progestatifs puis stérilet, absence de galactorrhée pendant 18 mois

=> Disparition spontanée de l'hyperprolactinémie pendant ou dans les suites immédiates d'une deuxième grossesse : guérison d'un probable microadénome

TROISIEME GROSSESSE :

- . Débutée spontanément en janvier 1985, 5 mois après l'ablation du stérilet
- . Contrôles mensuels de la PRL : taux normaux pour l'âge de la grossesse
- . Aucun signe tumoral
- . CV normal
- . Naissance en octobre 1985 d'un enfant normal

POST-PARTUM :

- . Montée laiteuse interrompue par Brom. 2 cps/j penant 15 jours

=> Troisième grossesse survenue spontanée et de déroulement normal

EVOLUTION :**1986 à 1989 :**

- . Cycles réguliers
- . Absence de galactorrhée
- . PRL normale

OBSERVATION N° 11

FAU... Marie Thérèse, 30 ans, est adressée en Médecine Interne en 1981, pour une suspicion d'adénome à prolactine devant une aménorrhée, une galactorrhée avec hyperprolactinémie.

HDLM:

Janvier 1981 :

- . Aménorrhée à l'automne 1980 après ablation d'un DIU pour désir de grossesse
- . Galactorrhée bilatérale, vomissement importants
- . Découverte d'une hyperprolactinémie
- . Adénome à prolactine et pathologie vésiculaire sont évoqués. Une cholecystographie orale montre des lithiases vésiculaires. Radio de ST : asymétrie à droite sur pontage du sinus sphénoïdal
- . Secondairement : mise en évidence d'une grossesse évolutive de 2 mois 1/2. Décision d'ITG pour médicaments et irradiation possiblement tératogènes. Cholecystectomie dans le même temps.

EXAMEN CLINIQUE : mai 1981

- . Retour de couches normal en février, puis aménorrhée
- . Galactorrhée facile multipore

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- . PRL = 75 ng/ml - TRH/PRL : -> 77 ng/ml
- . Fonction thyroïdienne normale
- . TDM normal

=> Microadénome à prolactine probable, non visualisé au scanner. Traitement par Brom. 2 cps/j en vue d'une grossesse

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT :

A 10 mois :

- . Cycles réguliers - Galactorrhée bilatérale
- . Plateau thermique court
- . PRL = 26,1 ng/ml
- > Brom. 3 cps/j

A 18 mois :

=> Début d'une grossesse - Interruption de la Brom. Evolution normale -Naissance d'un enfant normal

1983 :

- . Lactation interrompue par la Brom. 8 cps/j, puis récursive de l'aménorrhée et de la galactorrhée. Reprise de la Brom. 2 cps/j

Janvier 1984 : post-partum

- . Sous Brom. 2 cps/j : aménorrhée, galactorrhée provoquée bilatérale
- . PRL = 47,6 ng/ml
- . TDM = normal
- > Brom. 3 cps/j

Mars 1985 :

- . La patiente a interrompu son traitement (motif ?)
- . Aménorrhée - galactorrhée
- . PRL = 85,5 ng/ml - TRH/PRL non réactif
- . Fonction thyroïdienne normale
- . Angioscanner normal
- > Reprise de la Brom. jusqu'à 4 cps/j

Février 1987 :

- . La patiente a interrompu d'elle-même son traitement depuis 18 mois
- . Aménorrhée, galactorrhée avec PRL = 75,7 ng/ml
- . TDM = doute sur l'existence d'un microadénome
- > Reprise de la Brom. jusqu'à 6 cps/j

1987:

- . Sous Brom. 6 cps/j, cycles réguliers, mais hyperprolactinémie persistante.
- . Le traitement est mal toléré

1988 :

- . Interruption du traitement. Récursive de l'aménorrhée et de la galactorrhée

=> Probable microadénome à prolactine évoluant depuis 7 ans jamais visualisé radiologiquement chez une femme de 37 ans, sans désir de grossesse.

=> Résistance de l'hyperprolactinémie à de fortes doses de Brom. mal tolérées par la patiente.

=> Discussion entre chirurgie et surveillance régulière.

-> Décision de : surveillance sans traitement - Progestatif en fin de cycle

OBSERVATION N° 12

DUM... Chantal, 30 ans, consulte en Médecine Interne, en mars 1982 pour aménorrhée - galactorrhée évoluant depuis 18 mois.

- HDLM:**
- . Ménarches à 14 ans. Cycles réguliers
 - . Grossesse sans difficulté en 1972 - Montée de lait modérée - Allaitement artificiel
 - . Contraception oestroprogestative de 1972 à 1981. Mise en place d'un stérilet
 - Aménorrhée et galactorrhée apparue à l'arrêt des OP
 - . PRL = 62,4 ng/ml
 - . Radio ST : normale
 - > Traitement par Brom. 2 cps/j pendant 8 mois ne normalisant pas la prolactinémie (72 puis 62 ng/ml)

EXAMEN CLINIQUE : mars 1982 - sans traitement

- . Aménorrhée
- . Galactorrhée bilatérale provoquée
- . Quelques céphalées variables
- . Pas de désir de grossesse
- . Prise de 10 kg en 9 ans

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 102 ng/ml - Cycle aboli
- . Test à la Domperidone négatif (96 -> 115 ng/ml)
- . Secteurs thyroïdienne et corticotrope normaux

Morphologiques :

- . CV : normal
- . TDM : normal

<p>=> Probable microadénome non visualisé par TDM, source de syndrome aménorrhée galactorrhée post-pilule chez une femme sans désir de grossesse. -> Traitement médical</p>

EVOLUTION :

Juin 1982 à mars 1983 :

- . Retour rapide de cycles réguliers
- . Persistance d'une discrète galactorrhée provoquée
- . Contrôles CV et radios ST normaux
- . PRL jamais normalisée (37 à 57 ng/ml) amenant à augmenter progressivement les doses de Brom. Jusqu'à 4,5 cps/j
- > Patiente n'ayant plus jamais consulté depuis 1983

1983 à 1989 :

- . Patiente suivie par un neurochirurgien hors CHU et son médecin traitant
- . Sous Brom. 3 cps/j en continu
- . Cycles réguliers
- . Dernier contrôle de PRL en février 1989, normal à 9,8 ng/ml
- . Pas de grossesse
- . Les scanners de contrôle seraient normaux

=> Probable microadénome jamais visualisé, traité médicalement depuis 7 ans -
Disparition de la symptomatologie clinique initiale et normalisation de la prolactinémie.

OBSERVATION N° 13

PRE... Monique, 44 ans, est adressée en Médecine Interne en mai 1982, pour aménorrhée et galactorrhée.

- HDLM:**
- . Aménorrhée et galactorrhée bilatérale depuis 6 mois
 - . Prise de 11 kg en 10 mois
 - . Baisse de la libido
 - . Découverte d'une hyper PRL à 82 ng/ml
 - . La PRL reste élevée, malgré un traitement par Brom.

- ATCDS:**
- . Cycles auparavant réguliers
 - . Stérilité tubaire par tuberculose

EXAMEN CLINIQUE:

- . Aménorrhée - galactorrhée
- . Absence de céphalées ou troubles visuels

EXAMENS COMPLEMENTAIRES:

Biologiques:

- . PRL = 175 ng/ml - Cycle aboli - TRH/PRL : négatif
- . Secteurs thyroïdienne, corticotrope et somatotrope normaux

Morphologiques:

- . Radios de ST : normales
- . TDM : normal
- . CV : hémianopsie bitemporale prédominant au quadrant supérieur

<p>=> Probable adénome avec ESS chez une femme de 44 ans -> Décision de traitement médical</p>
--

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE:

A 5 mois : Brom. 2 cps/j

- . Cycles réguliers
- . Galactorrhée uniquement provoquée
- . Amélioration progressive du CV sur les contrôles mensuels
- . Hyper PRL persistante
- . TDM (appareil plus performant) : microadénome latéral
- > Brom. 2,5 puis 3,5 cps/j

A 8 mois :

- . Problèmes psychiatriques imposant un traitement par anti-dépresseurs tri-cycliques et benzodiazépines

A 1 an : Brom. 5 cps/j

- . Cycles irréguliers
- . Galactorrhée provoquée
- . PRL : 60 ng/ml
- . CV : hémianopsie bitemporale dans le quadrant supérieur
- . TDM : microadénome sans ESS

=> Devant l'absence de normalisation de la PRL due au moins en partie aux anti-dépresseurs sur microadénome avec altération paradoxale du CV.
-> Décision chirurgicale

INTERVENTION : le 19/08/1983 (hôpital FOCH)

- . Exérèse par voie TNS d'un microadénome de 4 à 5 mm de diamètre à la partie latérobasale gauche de la selle (1 mois après arrêt de la Brom.)

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :

A 1 mois :

- . Diabète insipide partiel -> traitement par Clofibrate
- . Absence de galactorrhée
- . PRL = 3 ng/ml - TRH/PRL négatif
- . Secteurs thyroïdote et corticotrope normaux
- . CV : persistance d'une petite encoche temporale droite

A 3 mois :

- . Cycles réguliers
- . CV et TDM normaux

A 1 an : septembre 1984

- . Cycles réguliers
- . Diabète insipide stabilisé sous traitement
- . PRL = 3,9 ng/ml

1985 à 1989 : Patiente suivie par son médecin traitant

- . Cycles réguliers
- . Pas de syndrome polyuro-polydypsique malgré l'arrêt du Clofibrate
- . TDM normal en 1988
- . PRL normale (17 ng/ml en avril 1989)

=> Guérison post chirurgicale d'un microadénome (6 ans de recul)

OBSERVATION N° 14

BAR... Dominique, 22 ans, consulte en Médecine Interne, en juillet 1982 pour aménorrhée - galactorrhée.

- HDLM :**
- . Ménarches à 14 ans, suivie d'une spanioménorrhée
 - . Contraception oestro-progestative pendant un an : apparition d'une galactorrhée à l'arrêt des O.P en juillet 1981
 - . Aménorrhée depuis février 1982
 - . Désir de grossesse depuis un an

EXAMEN CLINIQUE :

- . Aménorrhée - galactorrhée
- . Céphalées occipitales et frontales

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 55,9 ng/ml - TRH/PRL : 53 -> ... 92 ng/ml
- . Dompéridone/PRL = 57 -> ... 94,5 ng/ml
- . Secteurs thyroïdienne et corticotrope normaux

Morphologiques :

- . Radios de ST : normales
- . TDM : microadénome postérieur gauche
- . CV : normal

=> Microadénome chez une jeune femme désirant une grossesse.
-> Traitement médical

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE :

A 2 mois : Brom. 2 cps/j

- . Cycles réguliers ovulatoires
- . Discrète galactorrhée provoquée
- . PRL < 3 ng/ml

PREMIERE GROSSESSE :

1er trimestre : sous Brom.

- . Quelques céphalées
- . CV normal
- . PRL normale
- . 1ère consultation à 3 mois de grossesse
- > Décision d'interrompre la Brom.

2ème et 3ème trimestres :

- . Régression des céphalées
- . CV normaux
- . PRL = 42 puis 20 ng/ml
- . Naissance à terme d'un enfant normal

Post-partum :

- . Pas d'allaitement (Brom. 2 cps/j)
- . Arrêt de la Brom. -> aménorrhée et galactorrhée avec PRL = 40 ng/ml

=> Hyperprolactinémie persistant après une grossesse de déroulement normal
-> Brom.

EVOLUTION APRES LA PREMIERE GROSSESSE : 1982 - 1983**A 6 mois : sous Brom.**

- . Cycles réguliers
- . TDM : microadénome de 3 mm de diamètre ayant nettement diminué de volume
- . PRL = 3,8 ng/ml

DEUXIEME GROSSESSE 1984 - 1985 :

- . Survenue sur stérilet
- . Arrêt de la Brom. au troisième mois
- . Déroulement normal sans céphalées
- . Pas d'allaitement
- . Retour de couches sous Brom.

EVOLUTION APRES LA DEUXIEME GROSSESSE :

- . Arrêt de la Brom. 2 mois après l'accouchement

A 8 mois :

- . Aménorrhée sous micro-progestatifs
- . Galactorrhée provoquée
- . Courbe de température ovulatoire
- . CV normal
- . TDM : microadénome gauche de volume stable
- . PRL = 17 ng/ml - TRH/PRL : 20 -> ... 34,7 ng/ml
- > Patiente suivie depuis lors par son médecin traitant

A 1 an :

- . Arrêt des micro-progestatifs
- . Cycles réguliers sous stérilet

A 18 mois : octobre 1986

- . Aménorrhée
- . Discrète galactorrhée
- . PRL non dosée
- . Reprise de la Brom. 1 cp/j

TROISIEME GROSSESSE 1986 - 1987 :

- . Arrêt de la Brom.
- . Pas de contrôle du CV
- . Naissance d'un enfant normal
- . Retour de couches spontané

EVOLUTION APRES LA TROISIEME GROSSESSE 1987 - 1989

- . Cycles réguliers sans traitement
- . Discrète galactorrhée épisodique
- . TDM : persistance de l'image de microadénome
- . PRL non dosée
- . Prise épisodique de Brom. que la patiente finit par arrêter pour mauvaise tolérance

=> Amélioration de l'hyper PRL après une deuxième grossesse. Disparition des signes cliniques d'hyper PRL après une 3ème grossesse. Bilan de guérison non fait.

OBSERVATION N° 15

BRO... Denise, 44 ans, consulte, en 1982 en Médecine Interne, pour adénome à prolactine traité médicalement depuis 4 ans.

- HDLM:**
- . Apparition brutale en 1968 à 30 ans, d'une aménorrhée qui dure 10 ans sans exploration
 - . Découverte en 1978 d'un taux de PRL élevé, d'une augmentation du volume de la selle turcique. Le TDM montre un adénome hypophysaire intra-sellaire, à droite
 - . Traitement par Brom. 2 cps/j entre 1978 et 1982 rétablissant des cycles réguliers

EXAMEN CLINIQUE :

- . Cycles réguliers sous Brom.
- . Absence de galactorrhée.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES : 1982

- . Radios de ST : important amincissement cortical de la cuvette sellaire
- . TDM : augmentation du volume de l'adénome hypophysaire

=> Adénome intra-sellaire évoluant vraisemblablement depuis 14 ans, 10 ans sans traitement, 4 ans sous Brom. - Augmentation du volume sous Brom.
-> Décision chirurgicale

INTERVENTION :

- . Exérèse par voie TNS (le 13/12/1982) Pr. DEROME (Hôpital FOCH) sélective et totale d'un adénome intra-sellaire de 10 à 12 mm de diamètre

HISTOLOGIE : Prolactinome

SUITES OPERATOIRES :

En post opératoire immédiat :

- . Apparition d'une rhinorrhée 1 semaine après l'intervention, rapidement régressive
- . PRL = 17 ng/ml

A 6 semaines :

- . Cycle normal, ovulatoire
- . PRL = 137 ng/ml - TRH/PRL : -> ... 199 ng/ml
- . Hormonémies thyroïdiennes, test au LHRH et test à la Métopirone sont normaux

A 2 mois 1/2 :

- . Cycles réguliers
- . Discrète galactorrhée bilatérale
- . PRL = 164 ng/ml

=> En post opératoire retour de cycles réguliers contrastant avec une élévation de la prolactinémie
-> Brom. 1,5 cp /j

EVOLUTION :

- . Normalisation de la prolactinémie après 4 mois de Brom.
- > Tentative d'interruption de traitement au bout de 7 mois

Janvier 1984 : 5 mois sans traitement

- . Cycles réguliers ovulatoires
- . Discrète galactorrhée bilatérale provoquée
- . PRL = 118 ng/ml
- . CV : normal
- . Radios de ST stables

Avril 1984 à septembre 1985 : sous Brom.

- . Cycles réguliers
- . Absence de galactorrhée, prolactinémie normale
- . Contrôle scanner (1984) : arachnoïdocèle médiane et latérale droite. Pas de récurrence
- . Tentative d'interruption de la Brom. en septembre 1985

Janvier 1986 : sans traitement

- . Cycles réguliers
- . Discrète galactorrhée
- . PRL = 113 ng/ml
- > Reprise du traitement

Décembre 1986 :

- . Contrôle TDM : arachnoïdocèle inchangée, le reste du parenchyme hypophysaire est normal
- > Nouvelle tentative d'arrêt de la Brom. se soldant par une réascension de la prolactinémie
- > Reprise du traitement

1987 et 1988 : sous Brom.

- . Cycles réguliers ovulatoires avec PRL normale

=> Hyperprolactinémie post-opératoire, arachnoïdocèle sans récurrence adénomateuse. 3 tentatives d'arrêt de Brom.

-> Etat stable sous traitement 6 ans 1/2 après l'intervention

OBSERVATION N° 16

ALO... Michèle, 36 ans, consulte, en Médecine Interne, en novembre 1983, pour une aménorrhée avec galactorrhée.

- HDLM:**
- . Survenue au décours d'une troisième grossesse en 1982 d'une aménorrhée (absence de retour de couches après 2 mois d'allaitement) avec galactorrhée
 - . PRL = 65 ng/ml
 - . Prescription de Brom. par le médecin traitant
 - > Un épisode de règles en juillet 1983
 - . Découverte en septembre 1983 d'anomalies de la ST amenant à consulter

EXAMEN CLINIQUE :

- . Aménorrhée
- . Galactorrhée provoquée bilatérale

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL élevée
- . TRH/PRL : négatif

Morphologiques :

- . Radio de ST : agrandissement modéré de la ST avec amincissement postéro inférieur du plancher
- . FO et CV normaux
- . TDM : vaste hypodensité intra-sellaire avec bombement du diaphragme sellaire et refoulement de la tige pituitaire vers la gauche. Elargissement de la loge sellaire à droite sans érosion. Adénome partiellement nécrosé.

=> Adénome à PRL stade II révélé dans le post-partum chez une femme de 36 ans, sans désir de grossesse.

-> Décision de traitement médical

EVOLUTION :

A 1 mois : sous Brom. 2 cps/j

- . Diminution de la galactorrhée

Pendant 2 ans : sous Brom. 3 cps/j (suivie par un endocrinologue hors CHU)

- . Cycles réguliers
- . PRL normale
- . Amélioration du TDM (normal en janvier 1986)

=> Disparition de l'image tumorale sous Brom.

- . Interruption du traitement par la patiente sans raison apparente (Brom. bien tolérée), pendant presque 3 ans. Cycles présents pendant ce temps. PRL non dosée.

Début 1989 :

- . Récidive de l'aménorrhée depuis 3 mois
- . PRL = 69 ng/ml
- . TDM : récurrence du microadénome médian (4 mm de diamètre)
- > Reprise de Brom. 2 cps/j
- . PRL = 1 ng/ml après un mois de traitement

=> Récidive clinique et radiologique de l'adénome après 3 ans d'interruption du traitement

-> Nécessité de reprendre la Bromocriptine

OBSERVATION N° 17

MAR... Annie, 22 ans, est adressée, en Médecine Interne, en janvier 1984 par son gynécologue pour hyperprolactinémie mal contrôlée par le traitement médical.

- HDLM:**
- . Puberté normale - Cycles réguliers
 - . 1977 : après une appendicectomie, survenue d'une aménorrhée, étiquetée psychogène. Pas de galactorrhée.
 - . Prise de poids de 2 kg par an
 - . 1ère consultation endocrinologique (hors CHU) en 1981 :
 - . PRL = 62,9 ng/ml
 - . ST : augmentée de volume avec amincissement des parois
 - . CV : encoche bitemporale
 - . Début d'un traitement par Brom. en mars 1982, 2 cps/j, bien supporté
 - . Règles en décembre 82, janvier 83 puis tous les 4-mois seulement
 - . PRL normalisée à 8,70 ng/ml en mai 1983

EXAMEN CLINIQUE :

- . 88 kg - 1,67 m
- . Aménorrhée
- . Galactorrhée provoquée bilatérale
- . Pas de céphalées

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 28,8 ng/ml sous Brom. 2 cps/j
238 ng/ml avec THR non réactif (-> ... 257) après arrêt de la Brom.
- . Secteurs thyroïdote, somatotrope et corticotrope normaux

Morphologiques :

- . Radios de ST : selle très agrandie avec dorsum sellae aminci et plancher sellaire oblique en bas et à droite
- . CV : normal
- . TDM : Macroadénome occupant la totalité de la selle turcique, avec petite ESS (bombement du diaphragme sellaire dans la citerne opto-chiasmatique).

=> Adénome stade II ESS+ chez une jeune femme sans désir de grossesse.
 Persistance d'une spanioménorrhée sous Brom., malgré une PRL normale.
 -> Décision chirurgicale

INTERVENTION : le 21/05/1984 (Dr. VISOT - Hôpital FOCH)

- . Exérèse par voie TNS d'un adénome contenant un hématorne liquide de 3 cm³. Le reste de la tumeur est fluide et nécrotique

HISTOLOGIE : Prolactinome avec larges plaques de nécrose hémorragique et quelques calcosphérites.

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :

A 1 mois :

- . Retour des règles
- . Absence de galactorrhée
- . PRL = 6,6 ng/ml - TRH/PRL : -> ... 12,7 ng/ml
- . Axes thyroïdienne et corticotrope normaux

A 1 an :

- . Poids stable à 88 kg
- . Spanioménorrhée persistante (règles tous les 3 mois - anovulation)
- . Galactorrhée unilatérale provoquée intermittente
- . PRL = 9,5 ng/ml
- . CV normal
- . Secteurs thyroïdienne et corticotrope normaux
- > Patiente non revue au CHU depuis cette date

1985 à 1989 : (cf. médecin traitant)

- . Spanioménorrhée (suivie par un gynécologue - problème ovarien ?)
- . Absence de galactorrhée
- . PRL normale
- . Pas de désir de grossesse

=> Guérison après exérèse chirurgicale. Recul de 5 ans. Absence de récurrence.

OBSERVATION N° 18

MER... Bénédicte, 24 ans, consulte en Médecine Interne, en mars 1984 pour céphalées, spanioménorrhée et hyperpilosité.

- HDLM:**
- . Ménarches à 13 ans
 - . Cycles irréguliers (33 à 40 jours)
 - . Céphalées depuis 3 mois

EXAMEN CLINIQUE:

- . Absence de galactorrhée
- . Hyperpilosité (menton)

EXAMENS COMPLEMENTAIRES:

Biologiques:

- . PRL = 5,5 ng/ml - TRH/PRL : 47,5 -> ... 77 ng/ml
- . Secteur thyroéoptrope normal

Morphologiques:

- . Radio de ST : normale
- . CV : normal
- . TDM : microadénome de 3 mm de diamètre occupant le quart antérieur et inférieur de la loge hypophysaire

<p>=> Microadénome chez une jeune femme sans désir de grossesse. -> Traitement médical</p>
--

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE:

A 6 mois : Brom. 2 cps/j

- . Cycles réguliers
- . Diminution de la fréquence des céphalées
- . Absence de galactorrhée
- . PRL = 5,7 ng/ml

A 2 ans : Brom. 1,5 cp/j

- . Examen clinique inchangé
- . PRL normale
- > Tentative d'interruption de la Brom.

6 mois plus tard :

- . Cycles toujours réguliers
- . PRL = 63,4 ng/ml - TRH/PRL : 63,4 -> 170 ng/ml

- . TDM : microadénome de 3,5 mm de diamètre

=> Traitement médical efficace. Tentative d'interruption au bout de 2 ans : récurrence de l'hyper PRL au même taux
-> Reprise de la Brom.

3ème et 4ème années : sous Brom. 1 cp/j

- . Examen clinique inchangé
- . PRL normale

5ème année :

- . La patiente interrompt d'elle même le traitement
- . PRL = 49 ng/ml
- . Prise d'un traitement homéopathique "anti-prolactinique"
- . PRL = 56 ng/ml
- . Examen clinique non connu
- > Prescription de Dihydroergotamine 3 cps/j

Après 7 mois de DHE (novembre 1989) :

- . PRL = 19 ng/ml

OBSERVATION N° 19

CLA... Monique, 38 ans, consulte, en Médecine Interne, en avril 1984 pour hyperprolactinémie évoluant depuis 4 ans.

- HDLM :**
- . Ménarches à 14 ans - Cycles réguliers
 - . Irrégularités menstruelles à partir de 21 ans (1967)
 - . 1971 : consulte pour stérilité
 - . 1973 : grossesse gemellaire sous Clomid - Cycles réguliers dans le post-partum
 - . 1980 : spanioménorrhée faisant découvrir en 1983 une hyperprolactinémie à 46,4 ng/ml. Radio de ST normale. Traitement par Brom. 2 cps/j, mal toléré, arrêté au bout de 6 semaines
 - . Persistance d'une prolactine à 70,3 ng/ml début 1984

EXAMEN CLINIQUE : avril 1984

- . Cycles tous les 4 - 5 mois
- . Galactorrhée bilatérale provoquée
- . Absence de céphalées et troubles visuels

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 53,3 ng/ml - TRH/PRL : -> ... 56,4 ng/ml
- . Secteur corticotrope normal

Morphologiques :

- . CV : normal
- . TDM : probable petit microadénome isodense paramédian gauche se traduisant par une hypertrophie de l'aileron hypophysaire gauche avec soulèvement du diaphragme sellaire et discrète déviation de la tige pituitaire vers la droite

=> Très probable microadénome à prolactine évoluant depuis 4 ans chez une femme de 38 ans sans désir de grossesse.
-> Traitement médical

EVOLUTION :

A 4 mois : octobre 1984

- . Brom. mal tolérée (nausées, vertiges), à 2 cps/j. La patiente ne prend qu'un comprimé par jour
- . Cycles réguliers
- . Galactorrhée très minime
- . PRL = 7,8 ng/ml -> poursuite du traitement

A 10 mois : mai 1985

- . Cycles réguliers, ovulatoires, avec plateau thermique court
 - . Absence de galactorrhée
 - . PRL = 11,5 ng/ml
 - . CV normal
- > Patiente non revue dans le service

1985 à 1989 : (cf. médecin traitant qui la suit)

- . Traitement par Brom. interrompu pour mauvaise tolérance
- . Cycles réguliers
- . Taux de PRL normaux
- . Pas de contrôle TDM
- . Pas de grossesse

=> Sous Brom. 1 cp/j, hyperprolactinémie jugulée. Arrêt du traitement pour mauvaise tolérance. Recul de 5 ans. Il semble exister une guérison totale de l'adénome (cycles réguliers et PRL normale). Cependant bilan. complet non fait.

OBSERVATION N° 20

TRO... Gisèle, 63 ans, présente en août 1984 au cours d'une hospitalisation en rhumatologie une crise comitiale, faisant découvrir une tumeur supra-sellaire.

- ATCDS :**
- . Polyarthrite rhumatoïde
 - . Diabète non insulino dépendant
 - . Obsésité
 - . Maladie de système (lupus ou sclérodermie)
 - . Hypertension artérielle
 - . Hypothyroïdie périphérique fruste depuis 1982

HDLM : Crise comitiale généralisée

EXAMEN CLINIQUE : Non précisé

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . Radio de ST : très important agrandissement de la loge sellaie avec effondrement du plancher et destruction du dorsum sellae
- . TDM : volumineuse tumeur calcifiée supra-sellaire
- . Artériographie cérébrale : refoulement vers l'arrière des deux cérébrales antérieures

Morphologiques :

- . PRL = 2188 ng/ml
- . Déficit gonadotrope
- . Lignée thyroïdienne normale (sous traitement substitutif)
- . Secteurs somatotrope et corticotrope normaux

=> Volumineuse tumeur sellaie et supra-sellaire calcifiée révélée par une crise comitiale chez une femme de 63 ans. Avant les résultats du bilan endocrinien, un méningiome ou un craniopharyngiome sont suspectés.

-> Décision chirurgicale

INTERVENTION :

- . Le 20/08/84 exérèse par voie TNS (Dr. VIDAL) d'un processus de 3 cm de diamètre : ablation de toute la partie supra-sellaire, la partie intra-sellaire étant très peu curetée en raison de l'âge de la patiente.

HISTOLOGIE : Adénome à prolactine

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :

- . Etat de mal épileptique résistant aux traitements classiques et coma stade II
- . Pneumopathie bilatérale et insuffisance cardiaque
- . Décès un mois après l'intervention par fibrillation ventriculaire

=> Macroadénome à prolactine avec large expansion supra-sellaire. Décès post-opératoire consécutivement à un état de mal épileptique et une décompensation cardiaque sur terrain à risque.

OBSERVATION N° 21

BAR... Marcelle, 32 ans, consulte, en Médecine Interne, en janvier 1985, pour surcharge pondérale.

- ATCDS :**
- . ATCDS familiaux mal précisés
 - . HTA
 - . Deux grossesses. Pas de désir de nouvelle grossesse
 - . Surcharge pondérale ancienne

EXAMEN CLINIQUE :

- . 85 kg - 1,56 m
- . Cycles irréguliers (33 à 43 jours)
- . Galactorrhée provoquée
- . Céphalées bitemporales
- . Impression de vue trouble
- . Polydypsie

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 46,9 ng/ml - TRH/PRL : non réactif
- . Secteurs thyroïdienne, corticotrope et somatotrope normaux

Morphologiques :

- . Radios de ST : augmentation modérée du volume de la selle avec amincissement des parois
- . CV normal
- . TDM : hypertrophie hypophysaire évoquant, après injection, un adénome hyperdense. Pas d'ESS.

Par ailleurs :

- . Hypercalcémie à 3,25 mmol/l - Hypercalciurie
- . Hypophosphorémie
- . PTH élevée
- > Hyperparathyroïdie primitive
- . Absence de phéochromocytome et de tumeur pancréatique

=> Adénome stade II associé à une hyperparathyroïdie chez une femme ne désirant par de grossesse.

- > Traitement médical de l'hyper PRL
- > Intervention sur les parathyroïdes

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE :

- . Exérèse de 3 adénomes parathyroïdiens

1ère année : Brom. 2 cps/j

- . Cycles régularisés
- . Petite galactorrhée provoquée persistante
- . PRL = 18 ng/ml

2ème et 3ème années : (cf. médecin traitant)

- . Patiente très indisciplinée, semblant prendre son traitement, mais n'acceptant que quelques dosages de PRL
- . PRL normal fin 1988 sous Brom. 2 cps/j

4ème année :

- . Grossesse non désirée -> IVG
- . Pas de signes tumoraux
- . Reprise de la Brom.

OBSERVATION N° 22

GUY... Josette, 29 ans, consulte, en Médecine Interne, en mars 1985, pour cycles irréguliers, syndrome prémenstruel et galactorrhée.

HDLM: . Galactorrhée bilatérale provoquée et troubles des règles évoluant depuis quelques mois

ATCDS: . Vascularite d'étiologie non retrouvée, évoluant, depuis l'âge de 15 ans, avec syndrome de Raynaud
 . Deux grossesses normales avec aggravation concomitante de la vascularite
 . Ligature tubaire à l'âge de 26 ans

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 54,4 ng/ml avec abolition du cycle
- . TRH/PRL : 71 -> 81,5 ng/ml
- . Fonctions thyroïdienne et gonadotrope normales

Morphologiques :

- . FO et CV normaux
- . Radios de ST normales
- . TDM : image normal excepté un contenu sellaire un peu plus haut dans la moitié gauche que dans la moitié droite

=> Probable microadénome non visualisé au TDM. Surveillance simple étant donné la possibilité d'aggravation du syndrome de Raynaud par la Brom.

EVOLUTION :

A 3 ans : janvier 1988

- . Irrégularités menstruelles modérées
 - . Syndrome prémenstruel important
 - . Galactorrhée provoquée bilatérale
 - . Prise pondérale
 - . PRL = 70,1 ng/ml - TRH/PRL : -> ... 75,9 ng/ml
 - . Radio de ST : selle un peu plus ballonnée ?
 - . TDM : vraisemblable microadénome de très petite taille associé à une arachnoïdocèle
- > Abstention thérapeutique - Surveillance

A 4 ans : janvier 1989

- . Aménorrhée depuis 4 mois - Galactorrhée stable
- . PRL = 65 ng/ml

- > Proposition d'un essai prudent de Brom.
- > Refus de la patiente -> surveillance

OBSERVATION N° 23

VIG... Bernadette, 36 ans, consulte en Médecine Interne en juin 1985 pour aménorrhée et galactorrhée.

- HDLM:**
- . Après une troisième grossesse en 1978, retour de couches normal puis aménorrhée pendant un an
 - . Pendant cette période, début 1979, apparition d'une galactorrhée unilatérale et d'un ptosis gauche non régressif
 - . Prescription d'O.P pendant 4 ans. A leur arrêt en 1983, cycles réguliers et persistance de la galactorrhée
 - . Début 1985, bilatéralisation de la galactorrhée amenant à doser la PRL (env. 40 ng/ml)

EXAMEN CLINIQUE :

- . Surpoids depuis 1982
- . Galactorrhée bilatérale provoquée
- . Ptosis à gauche

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 38 ng/ml avec abolition du cycle de la PRL
- . Fonction thyroïdienne normale

Morphologiques :

- . CV normal
- . Radios de ST normales
- . TDM : microadénome hypophysaire

=> Microadénome hypophysaire ayant vraisemblablement subi une apoplexie à minima 6 ans plus tôt.

-> Décision de traitement médical

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE : Brom. 2 cps/j

A 18 mois :

- . Cycles réguliers
- . Absence de galactorrhée
- . PRL normal
- . CV normal
- . TDM : adénome incertain

A 2 ans :

- . Examen clinique identique

- . PRL : 5,95 ng/ml
- . TDM : déviation de la tige pituitaire sans signe direct d'adénome

A 3 ans 1/2 :

- . Reprise de l'aménorrhée et de la galactorrhée lors d'une tentative d'arrêt du traitement
- . Sous Brom. 2 cps/j, cycles réguliers et PRL = 20 ng/ml

=> Efficacité de la Bromocriptine - Récidive clinique lors d'une tentative d'interruption

-> Poursuite du traitement au long cours

OBSERVATION N° 24

LAC... Ginette, 39 ans, est hospitalisée en Neuro Chirurgie, en février 1986 pour hypertension intra-cranienne et troubles visuels d'apparition brutale.

HDLM: . Le 04/02/1986 : céphalées frontales violentes
 . Le 05/02/1986 : vomissements en jet avec diminution de l'acuité visuelle prédominant à droite

ATCDS: . Aménorrhée secondaire depuis 10 ans
 . Céphalées fréquentes depuis 5 ans

EXAMEN CLINIQUE :

- . Paralyse complète du III droit
- . Diminution d'acuité visuelle
- . Céphalées
- . Absence de galactorrhée

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 746 ng/ml
- . Possible déficit thyroïdienne
- . Possible déficit corticotrope
- . Insuffisance gonadotrope

Morphologiques :

- . Radio de ST : important ballonnement de la selle avec érosion presque complète du dorsum sellae
- . TDM : volumineux adénome avec prolongement supra-sellaire et envahissement du sinus sphénoïdal
- . Artériographie cérébrale : refoulement de la cérébrale antérieure et de l'origine des artères péricalleuses droite et gauche
- . FO normal
- . AV = 1/10e OD, 3/10e OG
- . CV irréalisable

=> Macroadénome invasif avec ESS révélé par une apoplexie hypophysaire chez une femme de 39 ans.

-> Intervention chirurgicale

INTERVENTION: le 10/02/1986 (Dr. MOREAU)

- . Exérèse complète et facile par voie TNS de la tumeur avec issue d'un liquide puriforme

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :

- . Disparition de la paralysie du III
- . Amélioration de l'AV : à gauche 6/10e, stable à droite
- . CV : à gauche élargissement de la tache de Mariotte, à droite réduction concentrique du CV avec encoche nasale inférieure
- . PRL = 1712 ng/ml (5 semaines post-op.)
- . Insuffisance thyroïdienne fruste
- . Insuffisance gonadotrope
- . Insuffisance corticotrope fruste
- . TDM : résidu tumoral hypophysaire s'étendant à la citerne optochiasmatique et aux deux loges caverneuses (confirmé par un angio-scanner)

=> Hyperprolactinémie persistante et résidu tumoral en post-opératoire
-> Traitement par Brom. et substitution thyroïdienne et surrénalienne

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE :

A 5 mois : 2 cps/j

- . Aménorrhée sans galactorrhée
- . Absence de céphalées, troubles visuels, rhinorrhée
- . PRL = 2,4 ng/ml
- . FO et CV normaux

A 9 mois :

- . Cycles réguliers
- . PRL normale
- . CV normal

A 1 an :

- . Angioscanner : persistance d'un résidu de 12 mm de hauteur essentiellement à la partie postérieure de la selle. Envahissement de la loge caverneuse droite et de la partie postérieure du sinus sphénoïdal. Absence d'ESS
- . FO et CV normaux
- . Disparition des déficits thyroïdienne, corticotrope et gonadotrope
- . PRL = 1 ng/ml

=> Après un an de traitement médical, disparition des expansions supra-sellaire et caverneuse gauche et de l'hypopituitarisme fruste.
-> Poursuite du traitement

A 2 ans :

- . Examen clinique et bilan biologique hypophysaire inchangés
- . AV : 9/10e OD - 10/10e OG
- . CV normal

- . PRL = 1,97 ng/ml
- . TDM : possible résidu adénomateux
- > Brom. 2 cps/j

A 3 ans 1/2 :

- . Cycles réguliers
- . Absence de galactorrhée
- . Bilan biologique : sous Brom. 2,5 cps/j
 - . PRL = 1,8 ng/ml - TRH/PRL : 1,8 ng/ml -> 8,3 ng/ml
 - . Secteurs thyroïdoptrope, corticotrope et gonadotrope normaux
 - . CV normal
 - . TDM : discrète diminution du processus résiduel de la partie postérieure droite de la selle

=> A 3 ans 1/2 maintien des bénéfices obtenus à 1 an de traitement médical.

OBSERVATION N° 25

PIN... Chantal, 33 ans, consulte, en Médecine Interne, en mars 1986, pour suspicion d'hyperaldostéronisme.

EXAMEN CLINIQUE :

- . Cycles réguliers
- . Petite galactorrhée provoquée à gauche

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- . PRL normale
- . Radios de ST normales

=> Galactorrhée provoquée de découverte fortuite sans hyperprolactinémie.
Contrôle de PRL conseillé.

EVOLUTION : octobre 1986

- . Minime galactorrhée bilatérale
- . Quelques céphalées épisodiques
- . Absence de troubles visuels
- . PRL = 33 ng/ml
- > Indication de bilan

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- . Secteurs thyroïdienne et corticotrope normaux
- . TDM : augmentation du volume de la glande avec bombement du diaphragme sellaire et hypodensité intra-sellaire de volume modéré. Absence de retentissement osseux
- > Microadénome hypophysaire

=> Diagnostic de microadénome à PRL chez une jeune femme sans désir immédiat de grossesse.

-> Décision de traitement médical

EVOLUTION :

A 2 mois : Brom. 1,5 cp/j

- . Arrêt de la galactorrhée
- . Traitement bien toléré en dehors d'une hypotension orthostatique modérée

A 7 mois :

- . Disparition de l'hypotension
- . Absence de galactorrhée
- . PRL = 1,5 ng/ml

A 10 mois :

- . Examen clinique normal
- . PRL = 0,80 ng/ml

A 3 ans : Brom. 1 cp/j

- . Quelques troubles du cycle
 - . Absence de galactorrhée
 - . PRL < 0,5 ng/ml
 - . TDM : "bonne évolution"
- > Diminution de la Brom. à 1/2 cp/j en raison des troubles du cycle

=> Normalisation de la PRL et stabilisation du volume tumoral après 3 ans de Brom. pour microadénome.

OBSERVATION N° 26

MAG... Marie Christine, 16 ans, est adressée en Neuro Chirurgie, en décembre 1986, pour adénome hypophysaire découvert devant une aménorrhée primaire.

HDLM: . Aménorrhée primaire à 16 ans
 . Le gynécologue consulté découvre un agrandissement de la selle turcique

EXAMEN CLINIQUE :

- . Impubérisme
- . Céphalées

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 363 ng/ml
- . Secteurs thyroïdoptrope et corticotrope normaux

Morphologiques :

- . Radios de ST : agrandissement de la ST avec double fond
- . TDM : volumineux processus expansif légèrement hétérogène avec expansion supra-sellaire
- . Artériographie : surélévation régulière de l'origine des deux artères cérébrales antérieures
- . FO et CV normaux

=> Macroadénome avec ESS source d'aménorrhée primaire chez une jeune fille de 16 ans.

-> Décision chirurgicale. Traitement préalable sous Brom. 4 cps/j pendant 6 semaines

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE :

A 6 semaines :

- . TDM : visualisation d'une volumineuse nécrose intra-tumorale et discrète diminution du volume de l'adénome
- > PRL : > 103 ng/ml

INTERVENTION : le 28/01/1987 (Pr. RAVON)

- . Exérèse par voie TNS d'un adénome de consistance liquide et de couleur brunâtre. On note la disparition du diaphragme sellaire
- > Suites opératoires simples

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :

- . PRL = 378 ng/ml - TRH/PRL : -> ... 554 ng/ml
- . Absence d'insuffisance hypophysaire

A 4 mois :

- . TDM : présence dans la partie moyenne et postérieure de la selle d'une hypophyse paraissant augmentée de volume à sa partie postérieure droite, discrètement hétérogène, faisant suspecter la possibilité d'un résidu tumoral. Absence d'ESS

=> Hyperprolactinémie persistante et résidu tumoral en post-opératoire.
-> Décision de traitement médical complémentaire

1ère année :

- . La Brom. est prise inconstamment
- . Aménorrhée persistante
- . PRL élevée

2ème et 3ème année : sous Brom. prise régulièrement

- . Développement d'une puberté harmonieuse avec cycles réguliers
- . PRL normale

=> Normalisation de la PRL et disparition du syndrome clinique initial sous Brom. en post-chirurgical

OBSERVATION N° 27

TAL... Christiane, 40 ans, est adressée, en Médecine Interne, en mai 1987 par son gynécologue pour découverte récente d'un microadénome à prolactine.

- HDLM :**
- . 2 grossesses sans problème en 1964 et 1965
 - . Cycles réguliers sous stérilet jusqu'en 1985
 - . Spanioménorrhée puis aménorrhée en 1986
 - . Juillet 1986 : apparition d'une galactorrhée avec PRL = 72 ng/ml peu réactive au TRH
 - . Tomodensitométrie en février 1987 : microadénome parasagittal droit de 8 mm de diamètre

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 62,5 ng/ml - TRH/PRL : 62,5 -> ... 82,5 ng/ml
- . Insuffisance thyroïdienne fruste
- . Possible insuffisance corticotrope fruste, cortisol limite inférieure, CLU bas, test au synacthène normal

Morphologiques :

- . Radios de ST : assymétrie des contours sans érosion
- . FO et CV : normaux

=> Microadénome à PRL avec insuffisance thyroïdienne et corticotrope frustes chez une femme de 40 ans sans désir de grossesse
-> Décision de traitement médical

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE :

A 3 mois : Brom. 2 cps/j

- . Cycles réguliers
- . Pas de galactorrhée
- . Pas de signe clinique d'insuffisance hypophysaire
- . PRL = 39,7 ng/ml
- . Hormonémies thyroïdiennes normales sous Levothyroxine
- . Test à la métopirone normal -> arrêt de l'H.C
- > Brom. 3 cps/j

A 9 mois :

- . Examen clinique inchangé
- . Patiente anxieuse du fait de la surveillance nécessaire
- . Prise de benzodiazépines
- . PRL = 20,4 ng/ml (sous Brom. 2 cps/j)
- . Insuffisance thyroïdienne équilibrée

- . TDM : augmentation de 2 mm du volume de l'adénome
- . FO et CV normaux

A 2 ans :

- . Examen clinique inchangé
- . FO et CV normaux

=> Proposition de chirurgie devant l'âge de la patiente, son absence de désir de grossesse, l'anxiété engendrée par la surveillance régulière et la maîtrise imparfaite du volume tumoral.

- . Refus de la patiente
- > Poursuite de la Brom.

OBSERVATION N° 28

LAU... Marie Odile, 24 ans, consulte en Médecine Interne en octobre 1987 pour galactorrhée.

- HDLM :**
- . Apparition depuis 1 mois d'une galactorrhée bilatérale sous contraception oestroprogestative débutée 3 mois plus tôt
 - . Impression de diminution d'acuité visuelle

EXAMEN CLINIQUE :

- . Galactorrhée bilatérale
- . Cycles réguliers
- . Poids stable
- . Quelques céphalées temporales pulsatiles

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 70 ng/ml - TRH/PRL : 70 -> ... 97 ng/ml
- . Hormonémies thyroïdienne et GH normales

Morphologiques :

- . Radio de ST : selle de volume normal avec parois un peu amincies
- . FO et CV normaux
- . TDM : processus expansif intra-sellaire à prédominance latérale droite avec érosion osseuse

<p>=> Microadénome à PRL découvert sous O.P -> Arrêt des O.P et surveillance</p>
--

EVOLUTION SPONTANEE :

A 1 mois :

- . Aménorrhée, galactorrhée à droite
- . PRL = 40 ng/ml
- . Cortisolémie basse répondant bien au synacthène

A 4 mois :

- . Cycles normaux sous progestatifs
- . Galactorrhée provoquée
- . PRL = 35,3 ng/ml
- . Secteur corticotrope normal

=> Traitement médical

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT :

A 3 mois : Brom. 2 cps/j

- . Absence de galactorrhée et de céphalées
- . PRL < 6,5 ng/ml

A 10 mois :

- . Examen clinique inchangé
 - . CV normal
 - . PRL = 2 ng/ml
 - . Hormonémies thyroïdiennes et cortisol normaux
 - . TDM : persistance d'un microadénome à droite semblant avoir diminué de volume
- > Poursuite de Brom. 1,5 cp/j

=> Possible diminution de volume après 10 mois de traitement médical

OBSERVATION N° 29

BOU... Martine, 34 ans, est hospitalisée, en Médecine Interne, en janvier 1988. Découverte fortuite d'une galactorrhée.

ATCDS: . Syndrome de Hallgren . :

- . Rétinite pigmentaire
- . Atrophie cérébelleuse
- . Carcinoïde appendiculaire
- . Aménorrhée primaire périphérique, traitée par O.P depuis 1983
- . Tuberculose pulmonaire et rénale

EXAMEN CLINIQUE :

- . Phlébite surale apparue sous O.P chez une fumeuse
- . Découverte à cette occasion d'une galactorrhée bilatérale

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- . PRL = 54,7 ng/ml - TRH/PRL : 65,8 -> ... 328 ng/ml
- . CV : rétrécissement bilatéral vraisemblablement en rapport avec la rétinite
- . TDM : adénome intra-hypophysaire sans érosion du plancher sellaire, ESS commençant à comprimer le chiasma

=> Adénome stade II ESS+ chez une jeune femme sous O.P ayant de lourds antécédents

-> Traitement médical et arrêt des O.P

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE :

A 1 mois : Brom. 1,5 cp/j

- . PRL = 1,58 ng/ml
- . TDM : adénome stable si ce n'est peut-être une discrète érosion du plancher dans sa portion antérieure droite

A 8 mois :

- . Absence de galactorrhée
- . PRL = 0,68 ng/ml
- . CV : aggravation du rétrécissement concentrique (rétinite ? adénome ?)
- . TDM : stable

A 1 an :

- . Examens clinique et biologique identiques

=> Stabilité du volume d'un adénome stade II ESS+ avec régression de l'hyper PRL après un an de Brom.

OBSERVATION N° 30

VAR... Nathalie, 23 ans, consulte en septembre 1988, pour aménorrhée secondaire évoluant depuis 12 ans environ.

- HDLM:**
- . Ménarches à l'âge de 11 ans
 - . Survenue rapide d'une aménorrhée avec examen gynécologique normal, hyperprolactinémie à 80 ng/ml, radios de ST normales
 - . Prescription de Brom. à plusieurs reprises, permettant un retour des cycles. Aménorrhée à chaque interruption du traitement
 - . Pas de bilan depuis 1986 (PRL alors = 103 ng/ml)

EXAMEN CLINIQUE :

- . Obésité diffuse (prise de 20 kg depuis l'âge de 14 ans)
- . Aménorrhée
- . Absence de galactorrhée
- . Céphalées fronto-occipitales récentes
- . Absence de troubles visuels

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 112 ng/ml - TRH/PRL : 112 -> ... 123 ng/ml
- . Insuffisance gonadotrope
- . Axes thyroïdienne et corticotrope normaux

Morphologiques :

- . Radio de ST : normale
- . CV : normal
- . TDM : normal

<p>=> Vraisemblable microadénome à prolactine évoluant depuis environ 12 ans chez une jeune fille</p>
--

<p>-> Décision de traitement médical</p>

TRAITEMENT : Brom. 2 cps/j, débuté en octobre 1988

EVOLUTION : Traitement bien supporté

Novembre 1988 :

- . Cycles réguliers dès le premier mois
- . Absence de galactorrhée, de céphalées
- . PRL = 0,97 ng/ml

Avril 1989 :

- . Cycles irréguliers

- . PRL = 1,9 ng/ml
- . IRM : hypersignal en T2 dans la partie droite de l'hypophyse faisant évoquer un adénome latéralisé à droite

=> Confirmation du microadénome par IRM

OBSERVATION N° 31

LAM... Marie Françoise, 30 ans, consulte en Médecine Interne, en novembre 1988 pour microadénome à prolactine.

- HDLM:**
- . Prise d'oestroprogestatifs depuis 10 ans
 - . Survenue d'une galactorrhée avec aménorrhée sous O.P depuis 18 mois
 - . Le CV est alors normal
 - . Le TDM (juillet 1987) montre un microadénome de 6 mm de diamètre latéralisé à gauche
 - . PRL = 46 ng/ml en octobre 1987
 - > Traitement par Brom. 2 cps/j
 - . A 7 mois de traitement, PRL = 56 ng/ml et TDM stable
 - . Interruption de la Brom. par la patiente après un an de traitement pour intolérance (nausées)

EXAMEN CLINIQUE :

- . Patiente sans traitement depuis 3 mois
- . Cycles réguliers
- . Galactorrhée bilatérale
- . Céphalées à type de migraines pulsatiles
- . Désir de grossesse

EXAMENS COMPLEMENTAIRES : novembre 1988

- . PRL = 55 ng/ml
- . Fonctions thyroïdienne et corticotrope normales
- . Radios de ST : inclinaison du plancher sellaïre droite à gauche avec amincissement cortical et dédoublement

=> Microadénome à prolactine chez une jeune femme désirant une grossesse.
 Volume stable et hyperprolactinémie non contrôlée sous Brom. 2 cps/j. pendant 1 an. Intolérance au traitement.
 -> Brom. L.P per os

EVOLUTION :

- . Aménorrhée de 2 mois avant la mise en route du traitement
- . Retour de cycles réguliers et disparition de la galactorrhée après 2 mois de traitement, malgré une PRL toujours à 45 ng/ml.
- . Pas d'effet secondaire

OBSERVATION N° I

BET... Vincent, 45 ans, est hospitalisé en Neuro Chirurgie en octobre 1976, devant la survenue brutale d'une paralysie du III droit.

HDLM: Apparition brutale d'un ptosis droit dans un contexte de poussée hypertensive avec vomissements, vertiges et céphalées.

ATCDS : HTA traitée

EXAMEN CLINIQUE :

- . Paralysie complète du III extrinsèque à droite
- . Asthénie, inappétence, diminution de la libido et ralentissement psychique et intellectuel depuis un an

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 800 ng/ml
- . Insuffisance thyroïdienne
- . Testostérone = 222 pg/ml
- . Suspicion d'insuffisance corticotrope

Morphologiques :

- . Radios de ST : aggrandissement sellaïre avec érosion des clinoides postérieures
- . CV : hémianopsie bitemporale
- . Scintigraphie cérébrale : hyperfixation supra-sellaïre prédominant à droite
- . Artériographie cérébrale : soulèvement de la cérébrale antérieure
- . Encéphalocisternographie gazeuse : adénome hypophysaire à expansion principalement intra-sellaïre

=> Macroadénome à PRL avec expansion supra-sellaïre et panhypopituitarisme révélé, chez un homme de 45 ans, par un tableau clinique évoquant une apoplexie hypophysaire. Décision chirurgicale.

INTERVENTION :

- . Exérèse par voie TNS, le 19/10/1976 (Pr. RAVON) d'un adénome extrêmement nécrotique mêlé de sang noir, confirmant l'hémorragie intra-tumorale

HISTOLOGIE:

- . Réalisation difficile sur de petits fragments
- . Cellules claires et acidophiles

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :**Novembre 1976 :**

- . Régression incomplète de la paralysie du III et de l'hémianopsie
- . PRL > 200 ng/ml
- . Persistance des anomalies pré-opératoires du bilan hyophysaire

=> Hyperprolactinémie post-opératoire motivant un traitement par Brom. avec radiothérapie.

-> Substitutions thyroïdienne et surrénalienne

1976 à 1978 :

- . Suivi par son médecin traitant
- . Traitement par Brom. (dose ?)
- . Taux de PRL

Novembre 1978 :

- . Patient revu pour AVC sur HTA : inondation ventriculaire avec lourdes séquelles
- . Bilan adénome :
 - . PRL = 0,5 ng/ml (traitement ?)
 - . Hormonémies thyroïdiennes normales
 - . Insuffisance corticotrope mal équilibrée
 - . Artériographie cérébrale : pas de signe de récidence adénomateuse évidente

=> 2 ans après l'intervention et la radiothérapie, possible guérison (?). Arrêt de la Brom.

- . Patient décédé de séquelles neurologiques d'AVC quelques mois plus tard

OBSERVATION N° II

EST... Bernard, 33 ans, est adressé en Neuro Chirurgie en novembre 1976 pour tumeur hypophysaire découverte devant des troubles visuels.

- HDLM :**
- . Céphalées depuis plusieurs années, plus fréquentes depuis 1 an
 - . Troubles visuels depuis 1 an motivant une consultation auprès d'un Ophthalmologiste en octobre 1976
 - . Découverte d'une hémianopsie bitemporale avec atrophie optique bilatérale

EXAMEN CLINIQUE :

- . Cécité droite
- . Hypoesthésie faciale supérieure droite
- . Obésité gynoïde
- . Faible pilosité
- . Frilosité (depuis 1 an)
- . Ralentissement psychique
- . Asthénie musculaire
- . Pouls = 56/mm

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 3100 ng/ml
- . FSH et LH normales
- . Testostérone = 240 pg/ml
- . Secteurs thyroïdienne, somatotrope et corticotrope normaux

Morphologiques :

- . AV < 1/20e à droite, 3/10e à gauche
- . CV : hémianopsie temporale gauche
- . Atrophie optique bilatérale
- . Radio de ST : énorme ST avec amincissement du plancher sellaire et du dorsum sellae
- . Artériographie : refoulement considérable du polygone de Willis

=> Macroadénome géant invasif avec volumineuse expansion supra-sellaire et caroténoïde droite
-> Décision d'exérèse par voie haute

INTERVENTION : le 12/11/76 (Pr. DANY)

- . La capsule de la tumeur fait saillie entre les deux nerfs optiques. Evacuation d'un kyste de 10 cc. Capsule adhérente aux deux artères cérébrales antérieures. Hémorragie par rupture probable d'une branche de

l'artère cérébrale antérieure droite. Installation très rapide d'un oedème du lobe frontal.

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :

- . Etat comateux, diabète insipide, septicémie et méningite entraînant le décès
- . Absès du foyer opératoire avec empyème de la base du cerveau à l'autopsie

OBSERVATION N° III

MUR... Christian, 39 ans, consulte en Médecine Interne en mars 1977 pour impuissance.

HDLM :

- . Impuissance intermittente établie assez rapidement depuis 3 à 4 mois
- . Absence de gynécomastie, de céphalées et troubles visuels

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 2350 ng/ml
- . Testostérone = 1982 pg/ml
- . Déficit gonadotrope

Morphologiques :

- . Radios de ST : augmentation du volume global de la selle avec ostéose ra-réfiante des clinoides postérieures
- . CV et FO normaux
- . Refus du TDM par le patient

=> Macroadénome à prolactine diagnostiqué, à 39 ans, devant une impuissance, une hyperprolactinémie majeure et des anomalies de la selle turcique. Absence de signes tumoraux. Patient réticent à la chirurgie

-> Traitement médical

EVOLUTION :

- . Refus psychologique de la Brom. dans un premier temps
- . Mise sous Brom. en hospitalisation sous perfusion d'antiémétiques
- > Brom. 4 cps/j à partir de septembre 1977

A 1 mois 1/2 de traitement :

- . Impuissance permanente
- . PRL toujours > 200 ng/ml
- . Radios de ST : érosion du dorsum et de plancher sellaire à gauche
- > Proposition d'intervention, refusée par le patient. Consultation de différentes médecines "parallèles"

NOUVEAU BILAN EN JUIN 1978 : sans traitement

Biologique :

- . PRL = 4500 ng/ml - TRH/PRL : -> ... 5400 ng/ml
- . Déficit gonadotrope
- . Secteurs somatotrope, thyrotrope et corticotrope normaux

Morphologique :

- . TDM : adénome hypophysaire avec petite expansion supra-sellaire. Hypodensité intra-sellaire faisant suspecter la présence d'une cavité kystique intra-adénomateuse

=> Expansion supra-sellaire, hyperprolactinémie persistant malgré le traitement médical. Traitement mal suivi.

-> Chirurgie accepté par le patient 18 mois après le diagnostic

BILAN PRE-OPERATOIRE :

- . Artériographie : anévrisme postérieur au niveau du siphon carotidien gauche

INTERVENTION : le 06/09/1978 (Pr. RAVON)

- . Exérèse par voie TNS : issue d'un tissu semi-liquide correspondant à la plus grande partie de l'adénome. Exérèse paraissant complète et sélective du reste de l'adénome (partie plus charnue). Suites opératoires simples.

HISTOLOGIE : adénome à prolactine**EVOLUTION POST-OPERATOIRE :****A 1 mois :**

- . Impuissance intermittente
- . PRL = 4080 ng/ml
- > Reprise de la Brom.

A 4 mois :

- . PRL toujours élevée

A un an : sous Brom. (prise vraisemblablement irrégulièrement)

- . TDM : volumineuse récidence (ou persistance ?) d'un adénome envahissant le sinus sphénoïdal et s'étendant au niveau des citernes supra-sellaires
- . Persistance de l'intégrité des secteurs somatotrope et corticotrope

=> Récidive tumorale supra-sellaire et vers le sinus sphénoïdal un an après l'intervention. Persistance d'une hyperprolactinémie majeure. Ceci sous Brom. (prise + ou - régulièrement ?)

-> Adressé au Pr. GUYOT Hôpital FOCH pour intervention + radiothérapie

- . Le patient a alors été perdu de vue. La radiothérapie aurait été réfutée (?)

OBSERVATION N° IV

GRO... Alain, 22 ans, est adressé, en Neuro Chirurgie, en mars 1980 pour troubles visuels.

HDLM:

- . Céphalées depuis 7 mois
- . Baisse de l'acuité visuelle à gauche détectée lors d'un examen militaire
- . Quadrantopsie bilatérale au CV

EXAMEN CLINIQUE :

- . 83 kg - 1,75 m
- . Caractères sexuels secondaires normaux
- . Absence de gynécomastie
- . Absence d'activité sexuelle

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 4600 ng/ml - THR/PRL : -> ... 3705 ng/ml
- . Déficit gonadotrope
- . Insuffisance thyroïdienne fruste
- . Secteur corticotrope incomplètement exploré
- . Secteur somatotrope

Morphologiques :

- . Radios de ST : volumineux agrandissement sellaïre avec érosion de la clinnoïde antérieure gauche
- . TDM : volumineux adénome hypophysaire à prédominance gauche avec importante expansion supra-sellaïre
- . Artériographie cérébrale : surélévation des 2 artères cérébrales antérieures, plus nette à gauche et compression du siphon carotidien gauche

=> Macroadénome avec ESS révélé par des troubles visuels chez un homme de 22 ans.

-> Décision chirurgicale.

INTERVENTION : le 27/03/1980

- . Exérèse par voie TNS d'un adénome partiellement nécrotique. Curetage de l'ESS. L'exérèse semble complète.

HISTOLOGIE : adénome à prolactine

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :

A 2 mois :

- . Suites opératoires simples
- . Amélioration du CV
- . Récupération de l'AV à 10/10e ODG

=> Décision de radiothérapie motivée par la taille de l'adénome.

Biologie

- . PRL ?
- . Testostérone = 2690 pg/ml
- . Hypothyroïdie fruste
- . Insuffisance corticotrope fruste
- > Traitement substitutif thyroïdien

A 3 mois :

- . Réalisation de la radiothérapie
- . Puis patient perdu de vue pendant 3 ans

1983 : consulte un endocrinologue

- . PRL = 228 ng/ml
- . TDM : lésion tumorale résiduelle intra-sellaire

=> Décision de traitement médical devant un résidu persistant 3 ans après la chirurgie et la radiothérapie.

1984 :

- . Après un an de Brom. disparition du résidu au TDM

1984 à 1989 :

- . Examen clinique stable et normalisation des paramètres biologiques anté-hypophysaires sous :
 - . Brom. 2,5 cps/j
 - . HC 30 mg/j
 - . Androgènes 1 inj./mois

OBSERVATION N° V

REY... Eric, 24 ans, consulte en Médecine Interne en septembre 1981, pour exploration d'un panhypopituitarisme.

- HDLM :**
- . Apparition d'une importante galactorrhée bilatérale à l'âge de 14 ans
 - . Retard pubertaire
 - . Asthénie croissante avec hypersomnie
 - . Diplopie depuis 1980

EXAMEN CLINIQUE :

- . Développement staturo-pondéral normal
- . Amaigrissement récent (3 kg)
- . Faible pilosité
- . Hypotrophie des testicules et de la verge
- . Absence de gynécomastie et de galactorrhée
- . Asthénie majeure, physique et intellectuelle
- . Téguments clairs - frilosité - constipation
- . Céphalées occipitales pulsatiles

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 4750 ng/ml - THR/PRL : non réactif
- . Déficits gonadotrope et corticotrope
- . Secteurs somatotrope et thyroïdienne normaux

Morphologiques :

- . Radios de ST : agrandissement très important du volume de la selle dont le plancher est effondré
- . La lame quadrilatère n'est réduite qu'à une très fine lamelle osseuse et une partie de la tumeur a érodé le corps du sphénoïde
- . TDM : volumineux adénome avec ESS de 4 cm de hauteur
- . La tumeur arrive presque au trou de Monro, elle écarte les 2 sinus caverneux et la terminaison des 2 carotides
- . OPH : CV : hémianopsie temporale gauche
AV normale

=> Adénome invasif avec ESS chez un jeune homme de 24 ans présentant un retard pubertaire. Déficit corticotrope.
-> Décision chirurgicale

INTERVENTION : le 16/10/1981 (Pr. GUIOT - Hôpital FOCH)

- . Exérèse TNS aussi complète que possible
- . Suites opératoires simples

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :**A 1 mois :**

- . PRL = 483 ng/ml
- . Déficit corticotrope persistant (-> traitement substitutif)
- . Autres secteurs hypophysaires inchangés
- . CV : amélioration
- . Disparition de la diplopie
- . TDM : petit résidu tumoral

=> Hyperprolactinémie post-opératoire : traitement médical complémentaire

Sous Brom. 4 cps/j

1ère année : 1982

- . Discrète augmentation de la pilosité
- . Apparition de quelques érections
- . Libido basse
- . PRL normale
- . Poursuite de l'amélioration du CV
- . Radios de ST : recalcification de la paroi sellaie

2ème année : 1983

- . Poursuite de la pubérisation
- . Testostérone en augmentation (400 -> 1070 pg/ml)
- . TDM stable
- . PRL normale

3ème et 4ème années : 1984-1985

- . Puberté accomplie de façon quasi complète
- . Activité sexuelle normale
- . CV stable
- . PRL normale
- . Testostérone toujours basse
- > Adjonction d'androgènes per-cutanés
- . Diminution progressive de la Brom. -> 1,5 cp/j

5ème et 6ème années : 1986-1987

- . Examen clinique et PRL stable

7ème année : 1988

- . Hypoandrisme persistant
- . Testostérone = 1900 pg/ml
- . Grossesse chez sa compagne
- . PRL normale (9,98 ng/ml)
- . CV stable
- TDM : selle turcique vide post-opératoire sans recidive visible

=> Maîtrise de l'hyperprolactinémie et absence de récurrence tumorale après 7 ans de Brom. - Pubérisation et paternité sous traitement.

OBSERVATION N° VI

BON. Jean, 44 ans, est adressé, en Neuro Chirurgie en juillet 1981 pour adénome hypophysaire révélé par des troubles visuels.

- HDLM :**
- . 1979 : céphalées sus orbitaires, accompagnées d'un flou visuel de l'oeil gauche
 - . Une radiographie montrant une disparition quasi complète de la selle est négligée
 - . Mai 1981 : diminution de l'acuité visuelle à gauche motivant une consultation en ophtalmologie. Altération du CV

EXAMEN CLINIQUE :

- . Céphalées rétro-orbitaires et fronto-temporales gauches
- . Absence de troubles sexuels
- . Absence de gynécomastie

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL non dosée
- . Gonadotrophines basses
- . Secteurs corticotrope et thyrotrope partiellement explorés : pas d'insuffisance évidente

Morphologiques :

- . OPH : AV = 1/10e OG (10/10e fin 1980)
AV = 10/10e OD
- . CV : scotome central et rétrécissement du CV gauche. CV droit normal
- . FO : normal
- . TDM : volumineux adénome hypophysaire avec érosion du plancher sellaïre et extension supra-clinoïdienne
- . Artériographie : minime surélévation d'une artère cérébrale antérieure
- . Encéphalographie gazeuse : ESS modérée

=> Macroadénome invasif avec ESS révélé par des troubles visuels chez un homme de 44 ans.

-> Décision chirurgicale

INTERVENTION : le 29/07/1981 (Pr. RAVON)

- . Exérèse (par voie TNS) par curetage et aspiration d'une néoformation en grande partie nécrotique, très molle, présentant en son sein une hémorragie intra-tumorale faite de sang noir ancien. Quelques fragments sont de consistance plus ferme. L'exérèse semble complète hormis une partie de la coque de l'adénome.

HISTOLOGIE : faible réactivité avec les immuns sérums anti-ACTH, LPH et PRL.

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :**A 1 mois :****Clinique**

- . Absence de troubles sexuels
- . Absence de signes d'hypercorticisme
- . Asthénie importante

Biologique

- . PRL = 984 ng/ml - TRH/PRL -> ... 1098 ng/ml
- . Déficit gonadotrope (testostérone = 1799 pg/ml)
- . Suspicion de déficit thyroïdienne
- . Secteur corticotrope normal éliminant toute suspicion de maladie de Cushing

Morphologique

- . CV amélioré : ne persiste qu'un petit rétrécissement à gauche

A 3 mois : PRL = 301 ng/ml

=> Devant le volume de l'adénome et le caractère possiblement incomplet de l'exérèse
 -> Décision de radiothérapie complémentaire (novembre 1981).

EVOLUTION POST-RADIOTHERAPIE :**A 1 mois :**

- . Asthénie
- . Prise de 4 kg
- . PRL élevée

A 4 mois :

- . Asthénie persistance
- . Impuissance récente
- . PRL = 526 ng/ml - TRH/PRL : 526 -> ... 613 ng/ml
- . Testostérone = 2000 pg/ml
- . Secteur thyroïdienne inchangé

=> Hypogonadisme aggravé depuis la radiothérapie (expression clinique)
 -> Décision de traitement médical (mars 1982)

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE :

1ère année : 1982

- . Traitement par intermittence en raison de nausées
- . Amélioration sexuelle lors des prises de Brom.
- . Administration d'androgènes IM (Testo 1000 pg/ml) en septembre 1982
- . Apparition d'une insuffisance thyroïdienne (juin 1982)
- > Substitution

2ème année : 1983 - Brom. 2 cps/j

- . Normalisation des fonctions sexuelles malgré une testostérone = 1730 pg/ml
- . Augmentation de la substitution thyroïdienne
- . Secteur corticotrope normal
- . PRL = 156 ng/ml, se normalisant sous Brom. 3 cps/j
- . CV : élargissement de la tache de Mariotte OG
- . TDM : doute sur un reliquat tumoral

3ème année : 1984 - Brom. 3 cps/j

- . PRL < 3,3 ng/ml
- . Testostérone = 4993 pg/ml
- . FO stable
- . TDM : simple reliquat de très faible volume à la partie postérieure de la selle. Absence d'expansion supra-sellaire

4ème année : 1985

- . Etat clinique et biologique stable

5ème année : 1986

- . Etat clinique et biologique stable
- . Secteur corticotrope contrôlé : normal
- . CV : exclusion de la tache de Mariotte OG et encoche nasale inférieure gauche

6ème année : 1987 - Brom. 2 cps/j

- . CV : nette diminution de l'encoche
- . PRL = 131 ng/ml - TRH/PRL = 131 -> 168 ng/ml

1988 et 1989 :

- . Le patient ne veut plus revenir en hospitalisation ni faire doser la PRL. Il prend toujours de la Brom. et la substitution gonadique et thyroïdienne. L'examen clinique est inchangé.

=> Après chirurgie + radiothérapie + Brom. avec un recul de 8 ans

- . Normalisation de la PRL
- . Insuffisances gonadique et thyroïdienne aggravées par la radiothérapie
- . Stabilité du reliquat tumoral, a priori

OBSERVATION N° VII

BOU.. Roland, 48 ans, est adressé en septembre 1984 par son médecin traitant pour suspicion d'insuffisance hypophysaire.

HDLM: . Apparition depuis 1 mois d'une asthénie vespérale avec pâleur, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et malaises post-prandiaux tardifs. Un taux de cortisol sanguin est abaissé.

ATCDS: . Installation insidieuse depuis plusieurs années de frilosité, ralentissement intellectuel et moteur, cheveux secs et cassants, fébricule et diminution de l'acuité visuelle à gauche. Troubles sexuels.

EXAMEN CLINIQUE:

- . Pâleur, frilosité, asthénie, cheveux fins et secs, infiltration des téguments, bradycardie à 50 mn et constipation, évoquant une insuffisance thyroïdienne
- . Absence de céphalées et de gynécomastie

EXAMENS COMPLEMENTAIRES : octobre 1984 Limoges

Biologiques :

- . PRL = 1420 ng/ml
- . Hormones thyroïdiennes normales
- . Testostéronémie basse
- . Cortisolémie basse avec test au synacthène normal
- . Secteur somatotrope normal

Morphologiques :

- . Radios de ST : très importante ballonnisation avec plancher fortement concave vers le bas et dorsum sellae aminci
- . FO : papilles pâles
- . CV : exclusion bilatérale de la tache de Mariotte
- . TDM : agrandissement de la loge sellaie avec amincissement harmonieux du plancher. Processus tumoral de 2 cm de hauteur et plus de 2 cm transversal comblant partiellement la citerne opto-chiasmatique dans sa partie gauche sans extension évidente vers les sinus caverneux

COMPLEMENT DE BILAN : Hôpital FOCH Paris

Mise en évidence d'une :

- . Insuffisance thyroéotrope
- . Insuffisance corticotrope fruste (cortisol peu réactif sous hypoglycémie insulinique)

Confirmation de :

- . Normalité du secteur somatotrope

- . Insuffisance gonadotrope
- . Hyperprolactinémie majeure ne répondant pas au TRH

=> Macroadénome à PRL révélé par une insuffisance ante-hypophysaire globale, avec expansion supra-sellaire chez un homme de 48 ans.
-> Décision chirurgicale

INTERVENTION : décembre 1984 (Dr. VISOT - Hôpital FOCH Paris)

- . Exérèse semblant totale d'un volumineux adénome typique, mou et granuleux
- . Suites opératoires simples

HISTOLOGIE : adénome à prolactine

EN POST-OPERATOIRE IMMEDIAT :

- . PRL = 47,3 ng/ml
- . Traitement par : Hydrocortisone - Lévothyroxine

EVOLUTION :

A 1 mois post-opératoire :

- . Asthénie - pâleur - bradycardie
- . Amélioration des phanères et de la thermorégulation
- . Absence de céphalées et rhinorrhée
- . PRL = 192 ng/ml - TRH/PRL non réactif
- . CV : en amélioration
- . Secteur gonadotrope sub normal
- . Insuffisance corticotrope fruste persistante
- . Insuffisance thyroïdienne
- > Traitement complémentaire par Brom. 2 cps/j (plutôt que radiothérapie sur avis du Dr. VISOT)
- . Lévothyroxine
- . Arrêt de l'hydrocortisone

=> Hyperprolactinémie persistante après chirurgie, nécessité d'un traitement complémentaire par Brom.

2 au 7ème mois post-opératoire :

Cliniquement :

- . Disparition progressive des signes d'insuffisance thyroïdienne
- . Amélioration des fonctions sexuelles

Examens complémentaires :

- . Amélioration du CV
 - . Hyper PRL persistante à 280 ng/ml sous Brom. 2 cps/j
 - . Hormonémies thyroïdiennes basses
- > Augmentation des doses de Lévothyroxine, Brom. 2 puis 3 cps/j

Au 11ème mois post-opératoire :

Cliniquement :

- . Ne persiste qu'une asthénie musculaire aux efforts importants

Examens complémentaires :

- . T3l et T4l normales
 - . Test à la métopirone normal
 - . PRL = 17,7 ng/ml
- > Brom. 2,5 cps/j

Le patient n'est pas revu depuis lors dans le service. Il est suivi par son médecin traitant. L'examen clinique est normal.

Un scanner aurait été "stable" il y a quelques années.

Récemment : PRL = 21 ng/ml sous Brom. 3 cps/j

=>Recul de 5 ans après l'intervention :

- . Etat clinique satisfaisant
- . Hyperprolactinémie résiduelle bien maîtrisée par le traitement médical

OBSERVATION N° VIII

DEG.. Christophe, 15 ans, consulte en Médecine Interne, en novembre 1984, pour prise de poids avec vergetures.

HDLM: . Prise de 10 kg en un an

EXAMEN CLINIQUE :

- . 74 kg - 1,70 m
- . Vergetures sans autre signe d'hypercorticisme
- . Morphologie androïde - Organes génitaux externes et caractères sexuels secondaires normaux
- . Absence de gynécomastie et de galactorrhée

EXAMENS COMPLEMENTAIRES : février 1985

Biologiques :

- . Axe surrénalien normal
- . PRL = 82 ng/ml - TRH/PRL : négatif
- . Secteur thyroïdote normal
- . Testostérone = 2124 pg/ml

Morphologiques :

- . Radios de ST : très légère inclinaison du plancher sellaïre vers la droite sans déminéralisation avec très minime double fond sur le cliché de profil
- . FO et CV normaux
- . TDM : doute sur une discrète zone d'hypodensité à droite

=> Probable microadénome chez un jeune homme de 15 ans.
-> Traitement par Brom. 2 cps/j

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT : Brom. bien tolérée

A 6 semaines :

- . PRL = 102 ng/ml

A 7 mois :

- . PRL = 15 ng/ml
- . Le poids est stable

A 1 an :

- . PRL = 33,7 ng/ml
- . Radio ST : normale

- . TDM : bombement du diaphragme sellaire sans microadénome franc
- > Brom. 2,5 cps/j

A 18 mois :

- . PRL = 29,2 ng/ml
- > Brom. 3 puis 3,5 cps/j

A 2 ans :

- . PRL = 17,9 ng/ml - TRH/PRL : négatif
- . CV : normal
- . Secteurs gonadotrope, thyroïdienne et corticotrope normaux
- . TDM : normal

A 3 ans :

- . Perte de 16 kg (régime alimentaire)
- . Examen clinique normal
- . PRL = 32 ng/ml
- . CV : normal
- > Brom. 4 cps/j

OBSERVATION N° IX

MAT. Gérard, 37 ans, consulte en Médecine Interne en janvier 1986, pour galactorrhée avec hyperprolactinémie.

HDLM :

- . Depuis 7 mois : galactorrhée gauche spontanée.
- . Radio de ST : normale
- . PRL augmentée à 135 ng/ml

ATCDS :

- . Diabète non insul. dépendant depuis 5 ans
- . Surcharge pondérale ancienne

EXAMEN CLINIQUE :

- . 94 kg - 1,70 m
- . Petite gynécomastie gauche
- . Galactorrhée provoquée unipore à gauche
- . Céphalées frontales fréquentes

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 211 ng/ml - TRH/PRL : -> ... 321 ng/ml
- . Déficit gonadotrope (testostérone = 1343 pg/ml)
- . Secteurs thyroïdienne, somatotrope et corticotrope normaux

Morphologiques :

- . FO et CV normaux
- . TDM : normal

=> Hyperprolactinémie non réactive au TRH découverte par une galactorrhée chez un homme de 37 ans. Probable microadénome non visualisé au TDM.
-> Brom. 2 cps/j

EVOLUTION :

Mars à mai 1986 : Brom. bien tolérée

- . Disparition de la gynécomastie et de la galactorrhée
- . Le patient interrompt le traitement -> retour de la symptomatologie

Septembre 1986 à mai 1989 : Brom. 2 cps/j

- . Absence de gynécomastie et galactorrhée
- . PRL = 13,8 ng/ml
- . Testostérone normalisée à 3632 pg/ml
- . TDM de contrôle en 1988 : normal

Mai et juin 1989 :

- . Interruption de la Brom. pendant un mois et bilan :
- . PRL = 84 ng/ml
- . Testostérone = 1537 pg/ml

Mis sous Brom. Retard per-os bien supportée avec normalisation de la prolactinémie.

=> Probable microadénome à PRL traité médicalement depuis 3 ans avec succès sur l'hyperprolactinémie, la symptomatologie clinique et le déficit gonadotrope biologique.

OBSERVATION N° X

ALL.. Marc, 43 ans, suivi depuis 20 ans pour insuffisance hypophysaire, consulte son endocrinologue en 1986 pour céphalées frontales.

- ATCDS :**
- . Insuffisance hypophysaire connue depuis 1966 (environ) et traitée par extraits thyroïdiens et androgènes IM
 - . 1972 : notion de forte hyperprolactinémie avec augmentation du volume de la selle turcique
 - . 1977 : déminéralisation des clinoides - Essai de Brom. -> échec

EXAMEN CLINIQUE : 1986

- . Non connu (sauf gynécomastie)

EXAMENS COMPLEMENTAIRES : 1986

Biologiques :

- . PRL = 530 ng/ml - TRH/PRL : -> ... 666 ng/ml
- . Déficit gonadotrope (testostérone = 536 pg/ml)
- . Déficit thyroïdienne (ancien)
- . Suspicion de déficit corticotrope fruste
- . Secteur somatotrope normal

Morphologiques :

- . Radios de ST : net agrandissement du volume sellaire avec érosion du dos et du plancher
- . CV : exclusion bilatérale de la tache de Mariotte
- . TDM : processus adénomateux invasif vers le sinus sphénoïdal et la loge caverneuse gauche avec arachnoïdocèle intra-sellaire centrale

=> Macroadénome invasif chez un homme de 43 ans.
-> Décision de traitement médical avant chirurgie.

EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE : 4 cps/j

- . Non connue - Traitement pendant 2 mois

INTERVENTION : le 12/01/1987 (Pr. RAVON)

- . Exérèse par voie TNS d'une néoformation ferme, grisâtre. Curetage de l'expansion vers le sinus caverneux
- . Abondante hémorragie à ce moment (carotide intra-caverneuse)
- . Hémostase facile
- . Curetage incomplet de l'adénome

HISTOLOGIE : adénome à prolactine

SUITES OPERATOIRES :

- . Rhinorrhée améliorée par PL itératives

A 10 jours :

- . Epistaxis abondant, état comateux nécessitant une intubation
- . TDM : hémorragie dans le sinus caverneux gauche, la région optochiasmatique et les vallées sylviennes
- > Ligature de la carotide interne gauche au niveau cervical

EVOLUTION :

1987 :

- . Récupération des fonctions supérieures et d'un déficit hémicorporel droit incomplet
- . Rhinorrhée persistante nécessitant un drainage lombo puis ventriculo péritonéal
- . Radiothérapie (07/87)
- . Mise sous Brom. 3 cps/j -> PRL = 35 ng/ml rapidement
- . Substitution thyroïdienne, surrénalienne et gonadique
- . Diabète insipide partiel corrigé par Clofibrate 2 cps/j
- . CV : inchangé
- . TDM : persistance d'un petit résidu adénomateux au niveau du sinus caverneux gauche

=> En post-opératoire :

- . Rhinorrhée permanente
- . Hémorragie cérébrale d'origine carotidienne
- . Persistance des insuffisances gonadique et thyroïdienne
- . Apparition d'une insuffisance corticotrope et d'un diabète insipide permanent
- > Décision de radiothérapie + Brom.

1988 et 1989 :

- . PRL normalisée (< 1 ng/ml)
- . Equilibration des fonctions hypophysaires déficientes
- . TDM stable

OBSERVATION N° XI

PER. Jean François, 28 ans, est adressé en juin 1986 dans le service de Neuro Chirurgie pour un volumineux adénome hypophysaire révélé par une compression chiasmatique.

- HDLM:**
- . Apparition brutale en quelques jours, en avril 1986, d'une hémianopsie temporale gauche importante suivie quelques semaines plus tard d'une hémianopsie temporale droite plus discrète avec céphalées frontales intenses
 - . L'ophtalmologiste consulté fait pratiquer un scanner qui révèle un volumineux adénome hypophysaire intra et supra-sellaire de 43 mm de hauteur avec compression des sinus caverneux. Erosion du plancher sellaire sans effraction visible. Discrète compression de la portion antérieure du 3ème ventricule sans retentissement sur la taille des ventricules

EXAMEN CLINIQUE :

- . Légère asthénie
- . Céphalées frontales peu intenses
- . Phosphènes fugaces
- . Pas de signes d'hypopituitarisme

EXAMENS COMPLEMENTAIRES : juin 1986

Biologiques :

- . PRL = 1280 ng/ml
- . Insuffisance gonadotrope
- . Insuffisance corticotrope
- . Insuffisance thyrotrope fruste

Morphologiques :

- . Tomographies de ST : très importantes déformations avec destruction de la selle
- . CV : hémianopsie bitemporale prédominant à gauche
- . Angiographie carotidienne : normale

=> Macroadénome à prolactine révélé par un syndrome chiasmatique brutal évoquant une apoplexie hypophysaire.

-> Décision chirurgicale après bilan endocrinien rapide.

INTERVENTION : le 09/06/86 (Pr. RAVON)

- . Exérèse par voie TNS : issue d'une volumineuse collection de sang noir sous pression témoin de l'apoplexie suspectée. Exérèse du tissu adénomateux entourant la cavité laissée par l'hématome. Curetage 3 à 4 cm au dessus du diaphragme sellaire. L'exérèse paraît complète excepté quelques morceaux de capsule laissés volontairement

HISTOLOGIE : Adénome hypophysaire non sécrétant**SUITES OPERATOIRES :****A 5 jours :**

- . Méningite traitée par antibiothérapie

A 15 jours :

- . Apparition d'un coma stade II
- . Net résidu tumoral avec dilatation ventriculaire au scanner
- . Insuffisance surrénale sub aiguë et insuffisance thyroïdienne
- > Réanimation endocrinologique : Hydrocortisone, Lévothyroxine

A 26 jours :

- . Saignement méningé diffus et léger degré d'hydrocéphalie

A 6 semaines :

- . Importante dilatation ventriculaire avec hypodensités parenchymateuses prédominant à gauche

=> Hémorragie méningée, hydrocéphalie et accident vasculaire cérébral responsables en post-opératoire d'un coma stade II avec déficit de l'hémicorps droit.
-> Dérivation ventriculo péritonéale.

- . Amélioration clinique après pose de la dérivation
- . Sur le plan endocrinien : équilibre satisfaisant sous HC et Lévothyroxine

EVOLUTION :**Mai 1987 : 1 an post-op.**

- . Bonne régression du déficit moteur
- . Fonctions supérieures satisfaisantes
- . Strabisme externe de l'oeil gauche - Prise de poids
- . PRL : > 493 ng/ml
- . Insuffisance gonadotrope (testo = 658 pg/ml)
- . Insuffisance thyrotrope malgré la substitution
- . OPH : . atrophie optique à gauche -> cécité
. hémianopsie latérale homonyme droite
- . TDM : volumineux résidu tumoral intra-sellaire avec dilatation du ventricule latéral gauche par atrophie séquellaire

=> Important résidu tumoral 1 an après l'exérèse chirurgicale.
-> Décision de radiothérapie complémentaire
=> Insuffisances corticotrope, thyrotrope et gonadotrope persistantes.

Novembre 1987 : 5 mois après radiothérapie

- . Examen clinique stable
- . Equilibre satisfaisant des secteurs thyroïdien et surrénalien
- . TDM : stable

Juin 1989 : 2 ans après radiothérapie

- . Examen clinique, champ visuel et scanner stables
- . Substitution endocrinienne correcte

=> Surveillance avec le même traitement. Discussion de Brom. en raison du résidu tumoral.

OBSERVATION N° XII

PEN. Alain, 37 ans, est adressé en Neuro Chirurgie, en avril 1987, pour adénome hypophysaire découvert dans le cadre d'une stérilité.

HDLM:

- . Couple suivi pour stérilité à Clermont-Ferrand
- . Découverte d'une oligo-asthéo-téatospermie avec hyperprolactinémie majeure

EXAMEN CLINIQUE :

- . 99 kg - 1,80 m
- . Diminution de la libido sans trouble sexuel
- . Pas de gynécomastie, ni galactorrhée

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL > 1000 ng/ml non stimuable par le TRH
- . Secteurs somatotrope, thyrotrope, corticotrope et gonadotrope normaux

Morphologiques :

- . Radios de ST : selle élargie
- . TDM : volumineux adénome très envahissant à droite
- . RMN : processus de 30 mm de diamètre homogène occupant l'espace intra-sellaire droit, supra-sellaire, sans rapport avec le chiasma optique semble-t-il, se développant en avant vers les cellules éthmoïdales et en bas vers le sinus sphénoïdal
- . CV : normal

=> Macroadénome invasif découvert à l'occasion d'un bilan de stérilité. Intervention refusée devant le volume tumoral.

-> Brom. 2 cps/j à partir de juin 1987.

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT MEDICAL :

A 3 mois :

- . Brom. bien tolérée
- . PRL = 107 ng/ml
- . TDM : volume tumoral en régression sensible avec vraisemblablement nécrose intra-tumorale

A 6 mois :

- . Rhinorrhée le matin pendant 3 jours, se tarissant spontanément
- . TDM : accentuation de la diminution du volume tumoral avec augmentation de la nécrose intra-tumorale
- . PRL = 78,5 ng/ml

A 9 mois :

- . Libido normale
- . Fonctions sexuelles normales
- . PRL = 60,3 ng/ml - TRH/PRL -> 82,5 ng/ml
- . Secteurs thyroïdienne, somatotrope, corticotrope et gonadotrope normaux
- . TDM : accentuation de la nécrose tumorale avec disparition quasi complète de l'adénome
- > Poursuite de la Brom. 3 cps/j

A 1 an :

- . Examen clinique inchangé
- . PRL toujours un peu élevée
- . Bilan hormonal anté-hypophysaire normal
- . TDM : il n'est pas mis en évidence de prise de contraste anormale intra ou supra-sellaire
- > Brom. 3,5 puis 4 cps/j

A 15 mois :

- . PRL normalisée
- > Brom. 5 cps/j

A 21 mois :

- . Examen clinique normal
- . Quelques petits épisodes de rhinorrhée la matin au réveil
- . Le TDM confirme la fonte tumorale
- . PRL normale à 6,2 ng/ml
- . Testostérone normale et FSH un peu élevée
- . Spermogramme : oligospermie persistante. FIV envisagée
- . CV normal

=> Sous Brom. : Normalisation de la PRL et disparition tumorale au TDM
 -> RMN prévue en 1990 pour confirmation.

OBSERVATION N° XIII

BOU... Robert, 35 ans, est adressé, en Neuro Chirurgie, en septembre 1987 pour adénome hypophysaire découvert devant des céphalées.

HDLM: . Céphalées frontales et pulsatiles, tenaces, depuis 3 semaines, sans troubles visuels, avec hyperthermie à 38°5 et réaction méningée lymphocytaire faisant évoquer une éthmoïdite. Amélioration de la symptomatologie sous antibiothérapie. Découverte d'un volumineux adénome hypophysaire sur le TDM

EXAMEN CLINIQUE :

- . Asthénie depuis 3 mois
- . Quelques céphalées persistantes
- . Impuissance

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL > 996 ng/ml
- . Secteurs thyroïdote, corticotrope et gonadotrope normaux

Morphologiques :

- . FO et CV normaux
- . TDM : volumineux adénome invasif, ayant très largement dépassé les limites de la selle turcique aussi bien en avant qu'au niveau supra-sellaire
- . Artériographie cérébrale, refoulement de l'artère cérébrale antérieure droite

=> Macroadénome invasif découvert par une méningite lymphocytaire chez un homme de 35 ans.

-> Décision chirurgicale

INTERVENTION : le 28/09/87

- . Exérèse par voie TNS de parenchyme tumoral visqueux. On note que le plancher sellaire a totalement disparu et que l'adénome a envahi la totalité du sinus sphénoïdal. Absence de prolongement supra-sellaire. L'exérèse est subtotale au niveau des 2 sinus caverneux envahis

HISTOLOGIE : adénome à prolactine

SUITES OPERATOIRES :

- . Syndrome polyuro-polydypsique modéré sans modification ionique, régressif en 72 heures
- . TDM à J+4 : persistance d'un résidu intra-sellaire

=> Résidu intra-sellaire en post-opératoire.
-> Décision de radiothérapie

EVOLUTION POST-RADIOTHERAPIE :

- . Rhinorrhée bilatérale en anteflexion de la tête
- . Asthénie - Absence de céphalées
- . TDM : persistance d'une expansion tumorale dans la portion antérieure du sinus sphénoïdal et vers le sinus caverneux droit
- . PRL > 500 ng/ml
- . Pas d'insuffisance hypophysaire

=> Persistance d'une hyperprolactinémie avec résidu tumoral.
-> Décision de traitement médical.

EVOLUTION : Brom. 4 cps/j débuté en janvier 1988

Janvier 1988 : 4 mois post-opératoire

- . Persistance de la rhinorrhée
- . TDM : arachnoïdocèle intra-sellaire
- . PRL = 85 ng/ml

=> Dérivation lombo-péritonéale

A 6 mois :

- . Très discrète rhinorrhée positionnelle
- . Amélioration des fonctions sexuelles

A 1 an :

- . Asthénie
 - . Fatigabilité à l'effort
 - . Quelques céphalées peu intenses
 - . Rhinorrhée lors d'efforts en anteflexion
 - . PRL = 2,3 ng/ml - TRH/PRL : 2,3 -> ... 29 ng/ml
 - . Secteurs somatotrope, corticotrope, thyrotrope et gonadotrope normaux
 - . TDM : déviation de la tige pituitaire vers la gauche persistance de parenchyme hypophysaire prenant le contraste
 - . CV normal
- > Brom. 5 puis 6 cps/j

A 2 ans :

- . Asthénie
- . Céphalées avec sinusite maxillaire
- . Bilan biologique sous Brom. 4 cps/j

- . PRL = 13 ng/ml
- . Cycle de PRL aboli
- . Insuffisance thyroïdienne
- . Insuffisance gonadique
- . Secteur corticotrope normal
- . TDM : pas de résidu adénomateux

2 ans après chirurgie et radiothérapie + Brom.

=> PRL normalisée

Absence de résidu tumoral visible

Apparition récente d'insuffisances thyroïdienne et gonadotrope

Substitution thyroïdienne.

OBSERVATION N° XIV

ROC... Jean, 38 ans, est adressé à un Endocrinologue, fin 1988 pour asthénie physique et sexuelle, pâleur et prise de poids.

HDLM: Depuis 3 ans sont notés :

- . Asthénie matinale avec dépression
- . Prise de poids (10 kg en 10 ans)
- . Mains boudinées et raides
- . Pâleur post prandiale
- . Constipation
- . Asthénie sexuelle

EXAMEN CLINIQUE :

- . Pâleur, cheveux fins et secs
- . Absence de gynécomastie, de céphalées
- . Diminution de la pilosité

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 2617 ng/ml - TRH/PRL : -> 2875 ng/ml
- . Insuffisance gonadotrope (Testostérone = 282 pg/ml)
- . Insuffisance corticotrope (cortisolémie basse et test au synacthène négatif)
- . Possible déficit thyroïdienne
- . Secteur somatotrope normal

Morphologiques :

- . Radio de ST : augmentation du volume de la selle avec érosion du plancher
- . TDM : gros adénome intra-sellaire avec bombement de l'orifice supérieur de la selle. Pas d'expansion supra-sellaire ni latérale. Hauteur tumorale = 33 mm
- . CV normal

=> Macroadénome à prolactine avec insuffisance gonadotrope et corticotrope chez un homme de 38 ans, sans signes tumoraux.

-> Décision d'intervention chirurgicale après préparation par la Brom.

TRAITEMENT : débuté en janvier 1989

- . Brom. 2 puis 3 puis 4 cps/j et Hydrocortisone

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT MEDICAL :

A 6 semaines :

- . Régression de l'asthénie, de la constipation
- . Prise de poids de 3 kg
- . Bradycardie persistante
- . PRL = 314 ng/ml - T4l : normale
- > Brom. 4 cps/j + HC

A 4 mois :

- . Amélioration clinique
- . PRL = 481 ng/ml (sous Brom. 6 cps/j)
- . Testostéronémie toujours basse (1359 pg/ml)
- . Secteur thyroïdote normal
- . CV : normal
- . TDM : diminution du volume de l'adénome dont la hauteur n'est plus que de 18 mm. Parenchyme hyperdense. Le bord supérieur de l'hypophyse est maintenant légèrement concave vers le haut

=> Régression du volume tumoral sous traitement médical à fortes doses, pendant 4 mois. Persistance d'une hyperprolactinémie. Chirurgie dans un second temps.

INTERVENTION : le 04/07/1989 (Dr. VIDAL)

- . Exérèse par voie TNS d'un adénome partiellement nécrosé
- . Suites opératoires simples

HISTOLOGIE : adénome à prolactine avec amylose massive

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :

A 1 mois :

- . Poids stable
- . Légère asthénie
- . Petite reprise de la pilosité
- . PRL = 600 ng/ml
- . Testostérone = 1243 pg/ml
- . Amélioration du déficit corticotrope (cortisolémie basse, mais bien réactive sous synacthène)
- . Secteur thyroïdote normal

=> En post-opératoire :

- . Persistance d'une hyper PRL majeure
- . Amélioration du déficit corticotrope
- > Reprise de la Brom. 3 cps/j

OBSERVATION N° XV

ISS... Jean Marie, 65 ans, consulte en décembre 1988, en Médecine Interne, pour impuissance existant depuis 4 ans.

HDLM: Impuissance d'apparition brutale en 1984

ATCDS: HTA - Glaucome - Asthme

EXAMEN CLINIQUE :

- . 86 kg - 1,76 m
- . Prise de poids non chiffrée depuis quelques années
- . Gynécomastie bilatérale modérée sans galactorrhée
- . Impuissance
- . Absence de céphalées et troubles visuels
- . Asthénie modérée

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologiques :

- . PRL = 1890 ng/ml - Cycle aboli - TRH/PRL : 1696 -> 1763 ng/ml
- . Déficit gonadotrope (Testostérone libre = 9,6 pg/ml)
- . Fonctions thyroïdienne, somatotrope et corticotrope normales

Morphologiques :

- . Radios de ST : selle ballonnée avec érosion des clinoides
- . FO et CV normaux
- . TDM : volumineux adénome envahissant le sinus sphénoïdal

=> Macroadénome à prolactine à expansion vers le sinus sphénoïdal chez un homme de 65 ans.

Absence de signes tumoraux cliniques

-> Exérèse chirurgicale après préparation médicale.

TRAITEMENT : Brom. 4 cps/j - Hydrocortisone à titre préventif

A 6 semaines :

- . Brom. bien supportée 4 cps/j
- . Amaigrissement de 3 kg
- . Discrète amélioration de la fonction sexuelle
- . PRL normalisée à 1,5 ng/ml
- . Testostérone libre = 11 pg/ml (limite inférieure)
- > Poursuite du traitement

A 3 mois 1/2 :

- . Récupération sexuelle imparfaite
- . PRL basse à 0,11 ng/ml
- . Testostérone libre = 14 pg/ml
- . TDM : pas de diminution du volume tumoral

=> A 3 mois 1/2 de traitement médical à forte dose : normalisation de la prolactinémie et récupération partielle de la fonction sexuelle parallèlement à l'amélioration de la fonction gonadotrope biologique.
La stabilité du volume tumoral fait poser l'indication d'une exérèse chirurgicale.

INTERVENTION : le 05/07/1989 (Pr. RAVON)

- . Exérèse par voie TNS d'un adénome charnu et violacé ayant envahi la moitié du sinus sphénoïdal, entraînant avec lui des fragments osseux du plancher sellaire. L'exérèse paraît complète
- . Suites opératoires simples
- . Traitement par Brom. et HC poursuivi jusqu'au bilan post-opératoire

HISTOLOGIE : adénome hypophysaire. Immunohistochimie négative

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :

A 2 mois : bilan après arrêt de la Bromocriptine

- . PRL = 60 ng/ml - Cycle de PRL aboli - TRH/PRL non réactif
- . Secteurs corticotrope et thyrotrope normaux
- . Testostérone totale = 4595 pg/ml
- . Testostérone libre = 6,5 pg/ml
- . LHRH : déficit de la réserve en LH
- . TDM normal
- . FO et CV normal

=> Hyperprolactinémie résiduelle modérée après exérèse chirurgicale. Reprise de la Bromocriptine 2 cps/j.

CHAPITRE I

CARACTERISTIQUES CLINIQUES

ET

BIOLOGIQUES

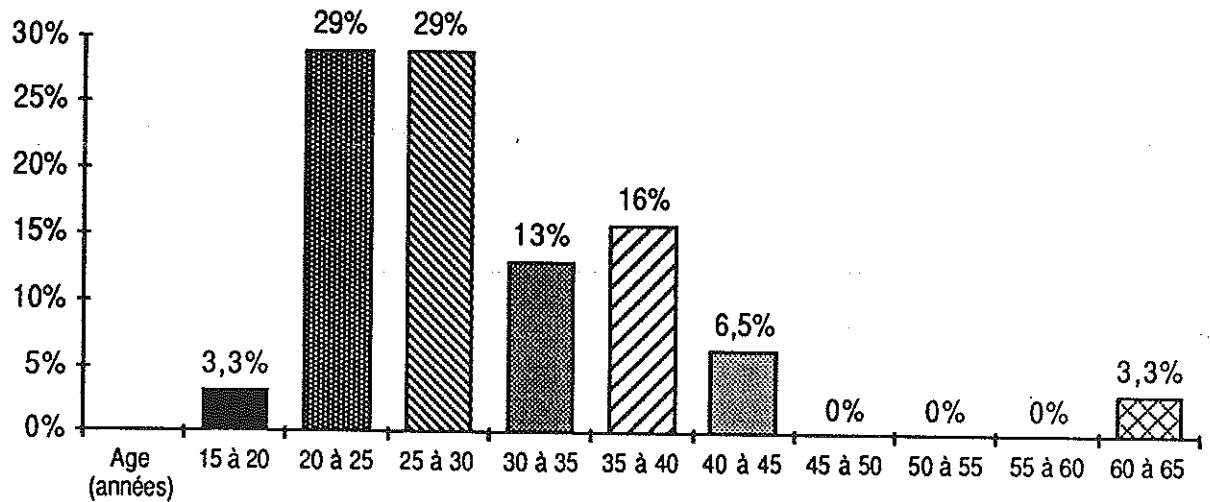
AU MOMENT

DU DIAGNOSTIC

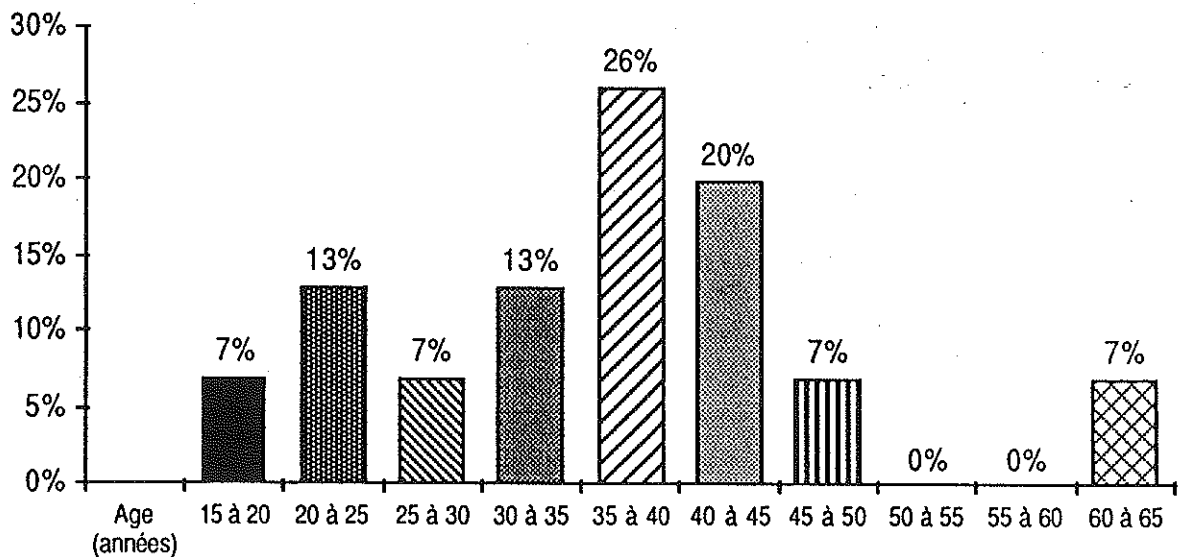
Les principales caractéristiques cliniques et biologiques des patients des 2 sexes sont rapportées dans les tableaux n° 12 et 13.

A - AGE ET SEXE

Chez la femme la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 30 ans. L'incidence par tranche d'âge se répartit de la façon suivante:



Chez l'homme la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 37 ans. L'incidence par tranche d'âge se répartit de la façon suivante:



C'est donc dans la tranche des 20 à 30 ans que le diagnostic a été le plus souvent fait chez les femmes, et dans celle des 35 à 45 ans chez les hommes.

TABLEAU N° 12 - PRESENTATION CLINIQUE DES ADENOMES A PROLACTINE CHEZ LES FEMMES

OBSERVATION N°	Année de la prise en charge	Age	Taux de PRL (ng/ml)	Stade	Aménorrhée	Spanioménorrhée	Galactorrhée	Sterilité	Céphalées	Troubles visuels cliniques	Hypopituitarisme clinique	Obésité ou prise de poids récente	Durée des signes cliniques (mois)
1	1976	34	156	I	+		+	+	⊕	⊕	-	?	72
2	1977	28	?	I	-	-	+	⊕	-	-	-	+	60
3	1978	24	175	II	⊕		⊕	-	-	-	-	?	20
4	1978	20	360	I	⊕		+	-	+	-	-	+	24
5	1978	23	147	I	⊕		⊕	-	-	-	-	+	132
6	1978	22	?	0	⊕		⊕	-	-	-	-	?	3
7	1979	26	68	I	+		+	-	-	-	-	?	84
8	1979	27	260	II	⊕		⊕	+	-	-	-	-	144
9	1979	27	360	II	⊕		⊕	-	+	+	-	+	30
10	1980	28	58	0		⊕	-	⊕	-	-	-	+	15
11	1981	30	75	0	⊕		⊕	-	-	-	-	?	3
12	1982	30	62	0	⊕		⊕	-	±	-	-	-	18
13	1982	44	175	I	⊕		⊕	-	-	-	-	+	2
14	1982	22	56	I	⊕		⊕	+	+	-	-	-	84
15	1982	44	?	II	⊕		?	-	-	-	-	?	120
16	1983	36	65	II	⊕		⊕	-	-	-	-	?	2

⊕ : signe clinique ayant motivé la consultation initiale

TABLEAU N° 12 (suite) - PRESENTATION CLINIQUE DES ADENOMES A PROLACTINE CHEZ LES FEMMES

OBSERVATION N°	Année de la prise en charge	Age	Taux de PRL (ng/ml)	Stade	Aménorrhée	Spanioménorrhée	Galactorrhée	Stérilité	Céphalées	Troubles visuels cliniques	Hypopituitarisme clinique	Obésité ou prise de poids récente	Durée des signes cliniques (mois)
17	1984	22	238	II ESS+	⊕		+	-	-	-	-	+	48
18	1984	24	55	I		⊕	-	-	⊕	-	-	?	120
19	1984	38	53	I		⊕	+	⊕	-	-	-	?	156
20	1984	63	2188	IV ESS+			?		?	?	-	+	?
21	1985	32	47	II		+	+	-	+	+	-	⊕	?
22	1985	29	54	I		⊕	⊕	-	-	-	-	+	4
23	1985	36	38	I	⊕		⊕	-	-	-	-	+	72
24	1986	39	746	III ESS+	+		-	-	⊕	⊕	-	?	120
25	1986	33	33	I	-	-	+	-	±	-	-	?	0
26	1986	16	363	III ESS+	⊕		-	-	+	-	-	?	> 24
27	1987	40	72	I	⊕		⊕	-	-	-	-	?	6
28	1987	24	70	I	-	-	⊕	-	+	±	-	-	1
29	1988	34	55	II ESS+			⊕		?		-	-	3
30	1988	23	112	I	⊕		-	-	+	-	-	+	6
31	1988	30	46	I	⊕		⊕	+	+	-	-	?	2

TABLEAU N° 13 - PRESENTATION CLINIQUE DES ADENOMES A PROLACTINE CHEZ LES HOMMES

OBSERVATION N°	Année de la prise en charge	Age	Taux de PRL (ng/ml)	Stade	Troubles sexuels	Gynécomastie	Galactorrhée	Céphalées	Troubles visuels cliniques	Hypopituitarisme clinique	Obésité ou prise de poids récente	Hypogonadisme	Stérilité	Durée des signes cliniques (mois)
I	1976	45	800	III ESS+	+	?	?	+	+	+	?	-	-	12
II	1976	33	3100	IV ESS+	?	?	?	+	+	+	+	+	-	48
III	1977	39	2350	II ESS+	+	-	-	-	-	-	?	-	-	4
IV	1980	22	4600	II ESS+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	7
V	1981	24	4750	IV ESS+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	120
VI	1981	44	?	IV ESS+	-	-	-	+	+	-	?	-	-	24
VII	1984	48	1420	II ESS+	+	-	-	-	+	+	?	-	-	36
VIII	1984	15	82	0		-	-	-	-	-	+	-	-	12
IX	1986	37	211	0	?	+	+	+	-	-	+	-	-	7
X	1986	43	530	III E	+	+	?	+	?	+	?	-	-	240
XI	1986	28	1280	III ESS+	?	-	-	+	+	-	?	-	-	2
XII	1987	37	>1000	IV ESS+	+	-	-	?	-	-	+	-	+	24
XIII	1987	35	>99.6	IV E	+	?	?	+	-	-	?	-	-	1
XIV	1988	38	2617	III	+	-	-	-	-	+	+	+	-	36
XV	1988	65	1890	IV	+	+	-	-	-	-	+	-	-	48

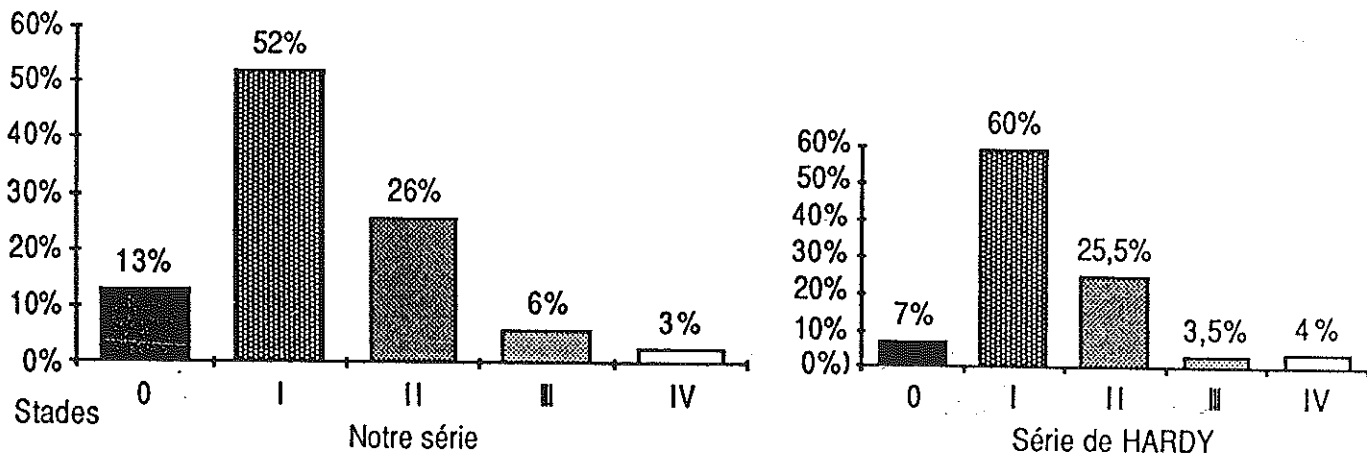
B - STADE TUMORAL

La classification de VEZINA repose sur l'analyse des clichés simples ou des tomographies de la selle turcique. Actuellement le scanner nous apporte des précisions plus directes sur l'adénome.

Le stade attribué à chacune de nos observations se base essentiellement sur les clichés simples de la selle turcique mais aussi sur le scanner et, quand cela est possible, sur les constatations chirurgicales. Ce dernier critère ne fut pas le plus facile à interpréter : beaucoup d'adénomes sont mentionnés comme étant de la taille d'un noyau de cerise...or un tel noyau mesure environ 10 mm, frontière entre microadénome et macroadénome enclos.

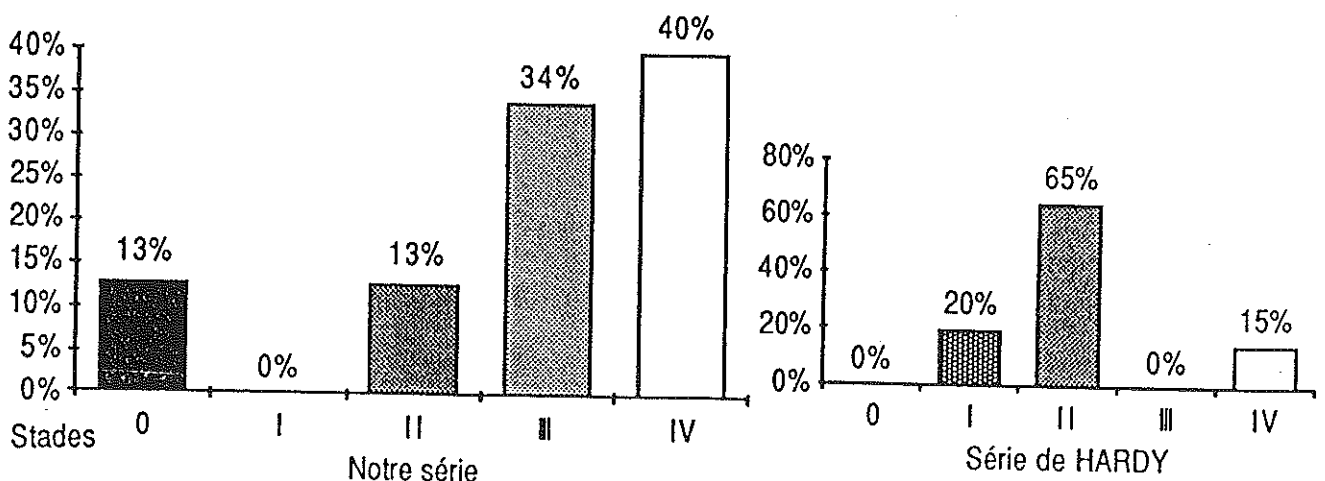
La répartition des stades tumoraux au sein de notre série de patients (comparée à celle de la série de HARDY) est la suivante:

Chez les femmes:



On note parmi les 8 stades II : 2 ESS+
2 stades III : 2 ESS+
le stade IV : 1 ESS+

Chez les hommes:



On note parmi les 2 stades II : 2 ESS+

5 stades III : 3 ESS+, 1E

6 stades IV : 3 ESS+, 1ESS+ E, 1E

La répartition des stades tumoraux est donc chez les femmes peu différente de celle notée par HARDY alors que chez les hommes on remarque une proportion beaucoup plus forte de stades III et IV. Les Limousins semblent consulter bien plus tard que les Canadiens...

C – DUREE DE L'EVOLUTION CLINIQUE

Afin d'estimer ce paramètre qui nous aidera à mieux analyser les résultats thérapeutiques, nous avons considéré le laps de temps séparant la date d'apparition du premier signe clinique de la date du diagnostic (en tant que moment de la découverte de l'hyperprolactinémie).

Parmi les signes cliniques la prise de poids n'a pas été prise en compte excepté dans le cas de l'observation n° VIII où elle constituait le seul élément clinique.

Dans un cas (obs n°8) nous avons considéré que l'aménorrhée attribuée à un syndrome de Stein-Leventhal était en réalité liée à l'hyperprolactinémie de par la possibilité de survenue de dystrophie ovarienne polykystique secondaire à une hyperprolactinémie (160) et de par le fait que la grossesse induite par HMG-HCG a été marquée par un syndrome tumoral.

Chez les femmes l'estimation de la durée d'évolution clinique a parfois été approximative, à quelques mois près, faute de renseignements très précis. Dans 2 cas le délai n'a pu être estimé. Chez les hommes cette évaluation est encore plus sujette à caution étant donné le peu de renseignements que nous possédons sur les troubles sexuels et leur date d'apparition. Ces chiffres sont donc probablement sous-estimés.

Cette durée d'évolution clinique fut:

- chez les femmes:

-47 mois (4 ans) tous stades confondus

-10 mois au stade 0

-51,5 mois au stade I (44% de 0 à 6 mois, 56% de 24 à 156 mois)

-52,5 mois au stade II

-72 mois au stade III

-non estimable au stade IV

- chez les hommes: 41,4 mois (3 ans 1/2) tous stades confondus
 - 9,5 mois au stade 0
 - 20 mois au stade II
 - 59,5 mois au stade III
 - 44 mois au stade IV

D – LE SYNDROME ENDOCRINIEN

1) CHEZ LA FEMME

a) Troubles du cycle

Une femme était ménopausée, une autre avait une aménorrhée primaire d'origine périphérique. Parmi les 29 autres femmes on note:

- une aménorrhée secondaire dans 55% des cas (16/29)
 - précédée de l'arrêt des OP dans 25% des cas (4/16)
 - de durée moyenne de :
 - 1,5 années aux stades 0 et 1
 - 2,9 années au stade II
 - 10 années au stade III (1 seul cas)
- une aménorrhée primaire dans 3,4% des cas (1/29)
- une aménorrhée du post-partum dans 13,8% des cas (4/29)
- une spanioménorrhée dans 17% des cas (5/29)
- des cycles réguliers dans 10% des cas (3/29)

On remarque qu'en comparaison avec la série de HARDY (observations entre 1970 et 1980) les diagnostics sont ici plus précoces: ils ont été faits, d'une part, plus fréquemment au stade de spanioménorrhée ou de cycles réguliers et, d'autre part devant des aménorrhées de plus courte durée. Il faut y voir là le reflet d'une meilleure connaissance de la symptomatologie de l'hyperprolactinémie au cours de la décade 1980-1990.

b) Galactorrhée

Elle est présente dans 86% des cas documentés (24/28)

- 75% des cas au stade 0
- 87,5% des cas au stade I
- 100% des cas au stade II

c) Stérilité

Elle existe en tant que désir de grossesse non satisfait chez 27,5% des femmes, motivant la consultation dans la moitié des cas.

d) Troubles sexuels

Ils sont exceptionnellement documentés. Il faut rappeler que la notion de troubles sexuels chez les femmes est récente.

e) Hypopituitarisme clinique

Aucune femme ne présentait de signe clinique évocateur d'hypopituitarisme.

2) CHEZ L'HOMME

a) Troubles sexuels

Si l'on exclue un patient en période pubertaire les troubles sexuels sont rapportés dans 10 cas, soit 71,5% des cas de cette série. Il est probable que ce chiffre soit sous-estimé étant donné que nous n'avons aucune précision sur ce point dans 3 cas (dont un homme avec hypopituitarisme clinique). Nous rejoignons ainsi sans doute les 78 à 82,5% de la littérature.

Il s'agissait d'impuissance totale ou intermittente (3 cas), de diminution de la libido (2 cas), d'absence d'activité sexuelle chez des hommes de 22 et 24 ans (2 cas), ou de troubles sexuels mal explicités (2 cas).

b) Gynécomastie et galactorrhée

Une gynécomastie n'a été notée de façon certaine que dans 3 cas (20%), corroborant les données de la littérature (16 à 22%).

Une galactorrhée a été constatée chez 2 patients (13,3% des cas) corroborant également les données de la littérature (5,4 à 15%).

c) Hypogonadisme

Il est noté 3 fois (20% des cas) dont un impubérisme chez un homme de 24 ans.

d) Stérilité

Elle n'est certaine ici que dans un seul cas, ayant motivé la consultation (6,6%).

e) Hypopituitarisme

Il était cliniquement manifeste au moment du diagnostic chez 6 patients (40% des cas), chiffre élevé comparé aux 12 à 30% de la littérature.

E – LE SYNDROME METABOLIQUE

1) SURCHARGE PONDERALE

Il existe une surcharge pondérale ou une prise de poids récente chez 14 femmes et 7 hommes, soit 45% des femmes et 46,7% des hommes. Ces chiffres sont possiblement sous-estimés, le poids n'ayant pas toujours été noté dans les observations. Ce thème sera abordé plus en détail dans le chapitre III.

2) TROUBLES DU METABOLISME GLUCIDIQUE

On remarquera que seuls 2 patients avaient un diabète insulino-dépendant connu. Le métabolisme glucidique n'a pas été étudié chez les autres.

3) RETENTION HYDRO-SODEE

Elle n'a été observée cliniquement chez aucun des 46 patients de notre série.

F – LE SYNDROME TUMORAL

1) CEPHALEES

Elles sont rapportées par 42% des femmes (13/31) et 60% des hommes (9/15). Il s'agit d'un symptôme souvent récent. Elles n'ont motivé une consultation menant au diagnostic de prolactinome que dans 36% des cas (8/22). Parmi ces 8 consultations il s'agissait 4 fois de céphalées aiguës (3 apoplexies et 1 ethmoïdite).

2) TROUBLES VISUELS

a) Chez les femmes

Troubles visuels subjectifs:

Ils sont rapportés dans 5 observations. 4 fois le CV s'est révélé normal et le scanner n'a pas montré d'expansion supra-sellaire. Nous n'avons malheureusement pas connaissance de l'acuité visuelle de ces patientes. Le 5^e cas était celui d'une apoplexie sur adénoïde stade II ESS+.

Atteintes objectives du CV:

4 patientes avaient une altération du CV imputable à l'adénome. Parmi elles une seule a perçu des troubles visuels (apoplexie). Dans les 3 autres cas les altérations du CV étaient modérées (quadransopie, encoche temporale) ce qui explique sans doute l'absence de troubles subjectifs.

Une 5^e patiente avait probablement une altération du CV et des troubles visuels mais le contexte de révélation de l'adénome (crise comitiale) a rejeté au second plan cette partie du problème.

Remarquons ici le cas d'une femme de 44 ans (obs n° 13) porteuse d'un microadénome de 4 à 5 mm de diamètre (constatations opératoires). Elle présentait une quadransopie bitemporale notée à 2 reprises en pré-opératoire. Il ne persistait plus qu'une discrète encoche temporale droite après l'exérèse. Ceci laisse à penser que c'était bien ce microadénome de taille modeste (et bien sûr sans expansion supra-sellaire) qui était responsable des anomalies du CV. Il est probable qu'il s'agissait d'une particularité anatomique : la faible hauteur de la citerne sous-arachnoïdienne basale. Un simple bombement du diaphragme sellaire aurait pu ainsi entraîner une compression chiasmatique.

Paralysies oculomotrices:

Seuls 2 cas sont rapportés, tous 2 liés à une apoplexie hypophysaire (obs n° 23 et 24) atteignant le III^e nerf crânien.

b) Chez les hommesTroubles visuels subjectifs:

Ils sont rapportés 6 fois. Chaque fois le CV s'est révélé anormal et il existait une ESS au scanner.

Atteintes objectives du CV:

8 fois le CV était altéré: hémianopsies, quadransopies ou exclusions bilatérales de la tache de Mariotte. Il s'agissait 7 fois d'adénomes avec ESS.

Remarquons que 2 adénomes avec ESS étaient associés à un CV normal.

Paralysies oculomotrices:

Notées dans 2 cas (obs n° I et V), il s'agissait dans un cas d'une compression des sinus caverneux par une énorme tumeur et dans l'autre cas d'une apoplexie hypophysaire.

3) APOPLEXIES

Nous en avons observé 4 cas. Ce thème sera étudié de manière détaillée au chapitre III.

4) AUTRES ELEMENTS

Nous rapportons:

-un cas d'hypoesthésie faciale supérieure droite en rapport avec un envahissement du sinus caverneux (atteinte de la première branche du nerf trijumeau).

-un cas de brèche méningée source d'ethmoïdite.

-un cas de crise comitiale généralisée sur volumineux adénome invasif sans que nous ayons de précision sur l'existence d'une éventuelle expansion temporale.

G – MODE DE DECOUVERTE

1) CHEZ LA FEMME

Par ordre de fréquence décroissante, les tableaux cliniques ayant mené au diagnostic d'adénome à prolactine ont été:

-troubles de cycle avec galactorrhée:	45% des cas (14/31)
-aménorrhée isolée:	16% (5/31)
-stérilité avec ou sans troubles du cycle:	13% (4/31)
-galactorrhée isolée:	6,5% (2/31)
-céphalées avec troubles visuels:	6,5% (2/31)
-céphalées avec spanioménorrhée:	3,2% (1/31)
-obésité:	3,2% (1/31)
-épilepsie:	3,2% (1/31)
-découverte fortuite d'une galactorrhée provoquée:	3,2% (1/31)

Il s'agit donc d'un tableau lié à l'hyperprolactinémie dans 83,8% des cas, un tableau métabolique dans 3,2% des cas et un tableau tumoral dans 13% des cas.

2) CHEZ L'HOMME

Les circonstances de découverte des adénomes ont été:

-troubles visuels avec céphalées:	33% des cas (5/15)
-hypopituitarisme:	20% (3/15)
-céphalées:	13% (2/15)
-troubles sexuels:	13% (2/15)
-stérilité:	6,6% (1/15)
-prise de poids:	6,6% (1/15)
-galactorrhée:	6,6% (1/15)

Soit un tableau lié à l'hyperprolactinémie dans 26% des cas, un tableau métabolique dans 7% des cas et un tableau lié au volume tumoral (y compris l'hypopituitarisme) dans 67% des cas.

On remarquera que parmi les 10 hommes présentant des troubles sexuels, seuls 2 ont consulté pour ce motif.

On retrouve là les constatations de HARDY (19): c'est chez l'homme le syndrome tumoral qui amène à consulter malgré la fréquence de l'existence antérieure de troubles sexuels.

H - LE SYNDROME BIOLOGIQUE

1) TAUX DE PROLACTINE

Le taux de base de la PRL varie de 33 à 2188 ng/ml chez les femmes, avec une moyenne de 221 ng/ml. Il varie de 82 à 4750 ng/ml chez les hommes, avec une moyenne de 1830 ng/ml.

2) TEST A LA TRH/PRL

Ce test a été réalisé lors du bilan initial de 29 patients (soit 63% des cas) par injection de 200µg de TRH. Il fut négatif 27 fois et positif 2 fois.

Les 2 cas de test positif correspondent à un adénome stade II ESS+ et à un adénome stade 0 (adénome non confirmé radiologiquement).

CHAPITRE II

LES TRAITEMENTS – RESULTATS

A – LES CHOIX THERAPEUTIQUES

1) EN PREMIERE INTENTION

a) adénomes stade 0

Tous furent traités médicalement.

b) adénomes stade I

- 5 femmes désiraient une grossesse
 - 1 fut opérée (1976)
 - 4 furent traitées médicalement (1977 à 1988)
- 11 femmes ne désiraient pas de grossesse
 - 1 fut opérée après préparation médicale courte (1978)
 - 9 furent traitées médicalement (1978 à 1988)
 - 1 bénéficia d'une simple surveillance pour contre-indication à la bromocriptine (1985)

c) adénomes stade II

- 3 femmes désiraient une grossesse (adénomes ESS -)
 - toutes furent opérées (1978-79)
- 5 femmes ne désiraient pas de grossesse (2 adénomes ESS +, 3 ESS -)
 - toutes furent traitées médicalement (1982 à 1988)
- 2 hommes (adénomes ESS +)
 - ils furent opérés, l'un d'entre eux avait reçu un traitement médical pendant quelques mois, ayant refusé l'intervention dans un premier temps (1977 et 1984)

d) adénomes stade III

- 2 femmes (une adolescente et un adénome révélé par apoplexie), ayant toutes deux une ESS, furent opérées (1986)
- 2 hommes avec adénomes ESS+ ayant présenté une apoplexie furent opérés (1976 et 1986)
- 1 homme avec adénome ESS+ fut opéré en 1980
- 2 hommes avec adénomes stades III et III E furent opérés après préparation médicale de 2 et 4 mois (1986 et 1989)

e) adénomes stade IV

-il s'agissait de 7 adénomes, la plupart IV ESS+ ou IV E chez 6 hommes et une femme.

-5 furent opérés (1976 à 1987)

-1 fut opéré après préparation médicale de 3 mois et demi

-1 fut traité médicalement

2) EN SECONDE INTENTION

Le traitement médical n'a pu être poursuivi au long cours chez 5 patientes pour:

-résistance à la bromocriptine (obs n° 11)

-intolérance médicamenteuse (obs n° 5)

-hyperprolactinémie persistante (probablement due à la prise concomitante de neuroleptiques) (obs n° 13)

-augmentation du volume d'un adénome stade II (sous réserve de la fiabilité des mesures faites avec les appareils TDM de 1978 et 1982), au minimum absence de régression de l'adénome (obs n° 15)

-persistance d'une spanioménorrhée malgré une PRL normale (obs n° 17)

Dans le premier cas une simple surveillance fut décidée.

Dans les 4 derniers cas une exérèse chirurgicale fut pratiquée. A noter que la spanioménorrhée a persisté chez la 4^e patiente malgré la normalisation de la PRL après l'intervention. Il s'agissait très vraisemblablement de troubles du cycle d'autre origine.

Le traitement chirurgical fut complété:

-9 fois par bromocriptine seule

-4 fois par bromocriptine et radiothérapie

-1 fois par radiothérapie

Il s'agissait de macroadénomes dans la plupart des cas.

B – LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

13 femmes et 12 hommes ont été traités chirurgicalement en première ou deuxième intention. Il s'agissait de 5 adénomes stade I, 7 adénomes stade II (dont 3 ESS+), 7 adénomes stade III (dont 5 ESS+ et 1 stade III E), 6 adénomes stade IV (dont 3 ESS+, 1 ESS+ E, 1 stade IV E).

20 interventions ont été pratiquées dans le service de Neurochirurgie du CHU de Limoges (19 voies TNS, 1 voie haute). 5 interventions ont été pratiquées dans le service de Neurochirurgie de l'hôpital Foch à Paris (voie TNS).

1) RESULTATS

L'évaluation post-opératoire des patients est rapportée dans le tableau n° 14.

a) Sur l'hyperprolactinémie et le syndrome clinique

On observe 2 cas de guérison clinique et biologique chez deux femmes ayant un adénome stade I (obs n° 13) et stade II ESS+ (obs n° 17). Les taux de PRL étaient en post opératoire de 3 et 6,6 ng/ml. Des cycles réguliers ovulatoires sont réapparus rapidement, en même temps que cessait la galactorrhée. Dans un cas le scanner pratiqué était normal, dans l'autre cas aucun contrôle n'a été fait. Avec un recul de 5 et 6 ans il n'a pas été observé de récurrence de l'hyperprolactinémie. Nous noterons que les taux de PRL étaient en post opératoire < à 9-10 ng/ml, valeur "seuil" qui a été citée comme prédictive de non récurrence.

On observe 5 cas pouvant correspondre à un "contrôle incomplet de la maladie":

Rappelons que BARROW définit sous ce terme des cas où la PRL reste stable entre 20 et 100 (parfois 150) ng/ml avec un scanner normal, en dehors de tout traitement médical. Il s'agirait de lésions de la tige pituitaire par la tumeur elle-même lorsqu'elle était en place ou par une lésion post-opératoire.

-dans un cas (adénome stade I, obs n° 7) la PRL était un peu augmentée en post opératoire immédiat (chiffre exact ?) et la patiente a vu réapparaître des cycles (quoiqu'irréguliers). Au cours des 9 années qui ont suivi, cette patiente n'a pas pris de bromocriptine (sauf peut être pour induire une grossesse ?). Sa PRL est restée un peu élevée (chiffre?) mais stable et ses cycles irréguliers. Aucun scanner n'a été pratiqué depuis l'intervention.

-dans un cas (adénome stade I, obs n°5) la PRL dosée au 9^e jour post-opératoire s'élevait à 29,3 ng/ml. Les 4 mois qui ont suivi ont été marqués par une reprise de cycles irréguliers (polyménorrhée sous stérilet); la PRL ne fut pas redosée et la patiente fut perdue de vue (départ à l'étranger). Pas de contrôle scanner au cours de ces 4 mois.

-dans un cas (adénome stade IV avec expansion vers le sinus sphénoïdal, obs n° XV) la PRL dosée 2 mois après l'intervention s'élevait à 60 ng/ml et le scanner était normal. Ceci se situant à la fin de l'année 1989 nous ne disposons pas d'un recul suffisant pour juger de la stabilité du taux de PRL.

-dans un cas (adénome stade I, obs n°4) la PRL dosée un mois après l'intervention s'élevait à 100 ng/ml. Un traitement par brom. fut immédiatement administré et la patiente fut perdue de vue 3

TABLEAU N° 14 - ADENOMES A PROLACTINE - EVALUATION POST-OPERATOIRE

OBSERVATION N°	Stade	Traitement préalable	PRL post-opératoire
MICROADENOMES			
1	I	-	HyperPRL résiduelle
4	I	Brom. 2 cps/j - 7 mois chir. dès l'arrêt de la Brom.	HyperPRL résiduelle ^{modérée} (100 ng/ml)
5	I	Brom. 3 cps/j - 10 mois chir. dès l'arrêt de la Brom.	PRL sub normale (29,3 ng/ml)
7	I	Brom. quelques mois chir. dès l'arrêt de la Brom.	PRL sub normale (chiffre ?)
13	I	Brom. 2 à 5 cps/j - 1 an chir. 1 mois après l'arrêt de la Brom.	PRL normale
MACROADENOMES			
3	II	-	PRL sub normale (35 ng/ml)
8	II	-	HyperPRL résiduelle
9	II	-	HyperPRL résiduelle
15	II	Brom. 2 cps/j - 4 ans date d'arrêt de la Brom. ?	HyperPRL résiduelle
17	II ESS+	Brom. 2 cps/j - 22 mois chir. 2 mois après de la Brom.	PRL normale
III	II ESS+	Prise intermittente de Brom.	HyperPRL résiduelle
VII	II ESS+	-	HyperPRL résiduelle
XIV	III	Brom. 4 à 6 cps/j - 4 mois chir. dès l'arrêt de la Brom.	HyperPRL résiduelle
24	III ESS+	-	HyperPRL résiduelle
26	III ESS+	Brom. 4 cps/j - 6 semaines chir. dès l'arrêt de la Brom.	HyperPRL résiduelle
I	III ESS+	-	HyperPRL résiduelle
IV	III ESS+	-	HyperPRL résiduelle
XI	III ESS+	-	HyperPRL résiduelle
X	III E	Brom. 4 cps/j - 2 mois Date d'arrêt de la Brom. ?	HyperPRL résiduelle
XV	IV	Brom. 4 cps/j - 3 mois chir. dès l'arrêt de la Brom.	PRL peu élevée (60 ng/ml)
20	IV ESS+	-	Décès
V	IV ESS+	-	HyperPRL résiduelle
VI	IV ESS+	-	HyperPRL résiduelle
XIII	IV E	-	HyperPRL résiduelle
II	IV ESS+, E	-	Décès

mois plus tard. On sait seulement qu'a priori elle ne prend plus de brom. Nous n'avons pas la notion qu'un scanner de contrôle ait été pratiqué.

-dans un cas (adénome stade II, obs n°3) la PRL dosée un mois après l'intervention s'élevait à 35 ng/ml. Au cours des 10 ans qui ont suivi aucun contrôle scanner n'a été pratiqué. La patiente a pris 1 à 2 cps de brom. par jour, ne voulant pas arrêter ce traitement qui la rassure. On peut se demander si la prise de brom. est réellement nécessaire.

Dans tous les autres cas il persistait en post opératoire à la fois une hyperprolactinémie > 150 ng/ml et le syndrome clinique initial. Un traitement complémentaire fut toujours nécessaire.

On dénombre donc:

- parmi les 5 microadénomes opérés:	20% de guérison totale
	60% de possible "guérison incomplète"
- parmi les 20 macroadénomes opérés:	5% de guérison totale
	10% de possible "guérison incomplète"

Rappelons que le nombre d'observation de cette série est trop restreint pour que nous puissions analyser ces résultats et en tirer des conclusions statistiquement significatives.

Nous énoncerons ici quelques constatations qui permettront de mieux cerner les caractéristiques propres à cette série d'adénomes opérés:

- les microadénomes:

-la durée moyenne d'évolution des signes cliniques avant l'intervention chez les 4 patientes non totalement guéries est de 80 mois (6,7 ans) donc beaucoup plus longue que celle de la moyenne des microadénomes. En revanche cette durée n'était que de 21 mois chez la patiente guérie. Rappelons que plusieurs auteurs dont HARDY ont noté une moins bonne réponse à la chirurgie dans ces cas d'adénomes évoluant depuis longtemps.

-les taux initiaux de PRL se répartissaient comme suit:

PRL < 100 ng/ml:	1 cas
PRL entre 100 et 200 ng/ml:	3 cas
PRL entre 200 et 500 ng/ml:	1 cas

-l'administration de bromocriptine avant l'intervention, et ce pendant 7 à 10 mois chez 3 des 4 patientes non guéries, peut avoir entravé le succès thérapeutique.

- les macroadénomes:

-la large prépondérance d'adénomes invasifs (65% des macroadénomes) confère à cette série un caractère particulièrement rebelle à la thérapeutique.

-les taux initiaux de PRL se répartissaient comme suit:

PRL entre 100 et 200 ng/ml:	5% des cas
PRL entre 200 et 500 ng/ml:	20% des cas
PRL entre 500 et 1000 ng/ml:	5% des cas
PRL > 1000 ng/ml:	40% des cas

on observait donc des taux de PRL souvent très élevés.

b) Sur les troubles visuels

-Le champ visuel:

Une récupération partielle ou totale du CV fut notée dans 4 cas sur 4, déjà visible sur le contrôle du CV fait un mois après l'intervention.

Dans le cas particulier des 3 apoplexies une récupération fut notée 2 fois. Dans le 3^e cas (obs n° XI) les complications post opératoires expliquent vraisemblablement la non récupération.

Ces taux de succès sont sensiblement supérieurs à ceux de la littérature.

-L'acuité visuelle:

Son évolution n'est documentée que dans 2 cas (obs n° 24 et IV). La récupération fut totale.

-Les paralysies oculomotrices:

3 patients présentant une paralysie oculomotrice furent opérés (obs n° 24, I et V). Il s'agissait de 2 apoplexies hypophysaires et d'un envahissement d'un sinus caverneux. L'amélioration fut 2 fois complète, 1 fois partielle.

c) Sur les fonctions hypophysaires

Parmi les 8 patients ayant, en pré opératoire, une insuffisance thyroïdienne ou corticotrope (fruste ou patente) on a observé l'amélioration d'une insuffisance corticotrope patente dans 1 cas: obs n° XIV, cortisol bas et test au synacthène négatif en pré opératoire, cortisol bas et test au synacthène positif en post opératoire.

Aucun déficit n'est apparu consécutivement à une intervention.

2) COMPLICATIONS

Il fut noté:

-4 complications importantes:

- 1 décès, d'une part par oedème cérébral suite à une lésion artérielle per-opératoire (lésion d'une artère cérébrale antérieure adhérente à la capsule d'un adénome stade IV ESS+), d'autre part par abcès du foyer opératoire (obs n° II).
- 1 décès par état de mal épileptique et décompensation cardiaque sur terrain à risque. Il s'agissait d'un adénome stade IV ESS+ s'étant révélé par une crise comitiale (obs n° 20).
- 1 lésion de la carotide intra-caverneuse lors du curetage de l'expansion caverneuse d'un adénome stade III E (obs n° X).
- 1 accident vasculaire cérébral post opératoire (obs n° XI).

-10 complications mineures:

- 6 diabètes insipides dont 2 transitoires et 1 permanent nécessitant un traitement par Clofibrate au long cours.
- 3 rhinorrhées dont 2 transitoires et 1 nécessitant un drainage lombo-péritonéal.
- 1 méningite.

Le taux de complications doit être rapporté au nombre élevé de macroadénomes invasifs, en particulier avec expansion vers les sinus caverneux.

C – LE TRAITEMENT MEDICAL

43 des 46 patients ont été traités par bromocriptine à un moment quelconque de l'évolution de leur adénome. L'évolution de ces prolactinomes est rapportée dans les tableaux n° 15 et 16.

1) MODE DE TRAITEMENT

a) Différents agonistes dopaminergiques

La bromocriptine per os fut employée dans l'immense majorité des cas. 2 fois (obs n° 31 et IX) ce traitement fut relayé par bromocriptine LP per os dans le cadre d'une étude sur l'efficacité et la tolérance de cette molécule.

TABLEAU N° 15 - EVOLUTION DES PROLACTINOMES SOUS TRAITEMENT MEDICAL

OBS. N°	Indication	Durée du traitement	Doses max. (cps/l)	Tolérance	EVOLUTION CLINIQUE		PRL minim. sous Brom.	Evolution du volume tumoral
					Cycles	Galactorrhée		
1	HyperPRL post-chirurg. (Stade I)	9 ans	4	Bonne	Normalisés	↗	N	Résidu "stable"
2	Stade I	8 ans	3	Bonne	Normalisés	↕	?	Disparition de l'adénome
3	HyperPRL post-chirurg. (Stade I I)	10 ans	3	Bonne	Normalisés	↕	N	?
4	Stade I	6 mois	2	Bonne	?	↗	44,5	?
5	Stade I	10 mois	?	Intol.	Normalisés	↕	N	?
6	Stade 0	9 ans	2	Bonne	Normalisés	↕	N	?
7	Stade I	10 mois	?	?	?	?	?	?
8	HyperPRL post-chirurg. (Stade I I)	9 ans	2	Intol.	Normalisés	↕	N	Zone kystique stable
9	HyperPRL post-chirurg. (Stade I I)	9 ans	6	Bonne	Normalisés	↗	N	Absence de récidence
10	Stade 0	2 ans	3	Bonne	Normalisés	-	N	Scanner demeuré normal
11	Stade 0	7 ans irrég.	6-8	Intol.	Normalisés	?	47	Scanner demeuré normal
12	Stade 0	7 ans	3	Bonne	Normalisés	↗	N	Scanner demeuré normal
13	Stade I	1 an	3,5	Bonne	Normalisés	↗	60	Volume stable
14	Stade I	5 ans	2	Intol.	Normalisés	↗	N	Diminution de volume

TABLEAU N° 15 (suite) - EVOLUTION DES PROLACTINOMES SOUS TRAITEMENT MEDICAL

OBS. N°	Indication	Durée du traitement	Doses max. (cps/j)	Tolérance	EVOLUTION CLINIQUE		PRL minim. sous Brom.	Evolution du volume tumoral
					Cycles	Galactorrhée		
15	HyperPRL post-chirurg. (Stade I I)	6 ans	2	Bonne	Normalisés	↕	N	Arachnoïdocèle post-chirurg. stable
16	Stade I I	2 ans	3	Bonne	Normalisés	?	N	Disparition de l'adénome
17	Stade I I ESS+	2 ans	2	Bonne	Spanioménorrhée	↘	N	?
18	Stade I	4 ans	2	?	Normalisés	.	N	Volume stable
19	Stade I	1 an	2	Intol.	Normalisés	↕	N	?
21	Stade II	5 ans	2	Bonne	Normalisés	↘	N	?
23	Stade I	4 ans	2	Bonne	Normaux	↕	N	Volume paraissant diminué
24	HyperPRL post-chirurg. (Stade III ESS+)	3 ans	2	Bonne	Normalisés	.	N	Volume - Disparition ESS et expansion cavernreuse gauche
25	Stade I	3 ans	1,5	± Bonne	Normaux	↕	N	Volume stable ou diminué ?
26	Stade III ESS+ pré-chirurg.	6 sem.	4	?	?	.	> 103	Nécrose massive - Discrète diminution de volume
	HyperPRL post-chirurg.	3 ans	?	?	Normalisés	.	N	?
27	Stade I	2 ans	3	Bonne	Normalisés	.	20,4	↘ de volume ? (+ 2 mm de diamètre ?)
28	Stade I	10 mois	2	Bonne	Normaux	↕	N	Possible ↘ de volume
29	Stade I I ESS+	1 an	1,5	Bonne	.	↕	N	Volume stable
30	Stade I	6 mois	2	Bonne	Normalisés	.	N	?
31	Stade I	2 mois	2	Intol.	Normalisés	↕	45	.

TABLEAU N° 16 - EVOLUTION DES PROLACTINOMES SOUS TRAITEMENT MEDICAL

OBSERVATION N°	Indication	Durée du traitement	Doses max. (cps/j)	Tolérance	PRL minim. sous Brom.	Evolution du volume tumoral
I	HyperPRL post-chir. et rad. (Stade III ESS+)	2 ans	?	?	N	?
II	Pré-chir. et post-chir. (Stade II ESS+)	pris inconstam.	4	Intolérance + refus	?	Récidive adénomateuse
IV	HyperPRL post-chir. et rad. (Stade III ESS+)	6 ans	2,5	?	N	Disparition du résidu
V	HyperPRL post-chir. (Stade IV ESS+)	7 ans	3	Bonne	N	Disparition du résidu + selle vide post-op.
VI	HyperPRL post-chir. et rad. (Stade IV ESS+)	7 ans	2	Intolérance	N	Résidu stable ou ↘ ?
VII	HyperPRL post-chir. (Stade II ESS+)	5 ans	3	Bonne	N	Résidu stable
VIII	Stade 0	3 ans	4	Bonne	N	Scanner demeuré normal
IX	Stade 0	3 ans	2	Bonne	N	Scanner demeuré normal
X	Préparation chir. (Stade III E)	2 mois	4	?	?	?
		2 ans	3	?	N	Résidu stable (sinus caverneux)
XII	Stade IV ESS+ HyperPRL post-chir. et rad. (Stade IV E)	2 ans	5	Bonne	N	Nécrose progressive puis disparition de l'adénome
		2 ans	6	Bonne	N	Disparition des expansions caverneuse et sphénoïdale
XIV	Préparation chir. (Stade III)	4 mois	6	Bonne	314	Hauteur tumorale 33 -> 18 mm
		-	3	Bonne	-	-
XV	HyperPRL post. chir. Préparation chir. (Stade IV)	3,5 mois	4	Bonne	N	Volume stable
		-	2	Bonne	-	-

b) Doses

En traitement au long cours la dose administrée fut en général de 1,5 à 3 cps/jour, parfois 4 cps. Dans 4 cas une dose de 5 à 8 cps fut nécessaire à la normalisation de la PRL (2 hyperprolactinémies résiduelles post chirurgicales stades II et IV E, 2 traitements médicaux de première intention sur des adénomes stades 0 et IV).

4 fois la brom. fut administrée en traitement court, préparatoire à la chirurgie à la dose de 4 à 6 cps/jour.

c) Tolérance

Dans 18,5% des cas (8/43) on observa des effets secondaires type nausées, vertiges, hypotension orthostatique, voire sensation de visage crispé (1 cas). Ces manifestations survinrent la plupart du temps en début de traitement et furent résolutes en quelques semaines ou quelques mois. Elles survinrent parfois lors de l'augmentation des doses (obs n°11). 3 fois ces phénomènes d'intolérance incitèrent les patients à interrompre le traitement (obs n° 14, 19 et 31). Dans un 4° cas le rejet du traitement fut en partie imputable aux nausées, mais fut en fait principalement dû au refus du patient (obs n° III).

Les 2 patients traités par brom. LP per os ont parfaitement bien supporté ce traitement, y compris la patiente qui supportait mal la brom. simple (obs n°31).

2) INDICATIONS

- préparation à un geste chirurgical sur macroadénome invasif (stades III, III ESS+, III E et IV): 4 cas
- adénome stade 0: 6 cas
- adénome stade I: 15 cas
 - dont: -11 sans désir de grossesse
 - 4 avec désir de grossesse
- adénome stade II sans désir de grossesse: 4 cas
- adénome stade II après refus de chirurgie: 1 cas
- adénome stade IV: 1 cas
- hyperprolactinémie résiduelle post chirurgicale: 17 cas

3) RESULTATS

a) Sur la prolactinémie

36 cas furent documentés (dosage de la PRL chez des patients prenant régulièrement leur traitement depuis au moins 3 mois). La PRL fut normalisée dans 91,5% des cas. Dans 8,5% des cas (3 observations) le taux de PRL s'est abaissé sans toutefois se normaliser :

-PRL passant de 360 à 44,5 ng/ml après 6 mois de traitement (2 cps/jour). La dose n'a pas été augmentée devant cet effet partiel.

-PRL passant de 175 à 60 ng/ml après un an de traitement (3,5 cps/jour). Prise concomittante de benzodiazépines.

- PRL passant de 2317 à 314 ng/ml après 4 mois de traitement d'un macroadénome invasif (6 cps/jour).

Au total on a donc constaté une excellente efficacité de la brom. sur l'hyperprolactinémie.

b) Sur le volume tumoral

30 cas furent documentés.

-Dans 11 cas d'administration de brom. sur hyperprolactinémie résiduelle post opératoire nous pouvons observer l'évolution volumétrique du résidu tumoral :

- 7 fois l'aspect tomодensitométrique est stable, que le résidu soit ou non nettement visualisé

-4 fois ce résidu a vu son volume diminuer aux dépens des expansions extra sellaires :

-disparition progressive en 2 ans d'une expansion vers le sinus sphénoïdal et le sinus caverneux droit (obs n°13)

-disparition d'un résidu intrasellaire en 1 an (obs n°4)

-disparition d'un résidu intrasellaire en ? années (obs n°5)

-disparition d'une ESS et d'une expansion vers le sinus caverneux gauche en 1 an

(obs n° 24)

-Parmi les 5 cas d'adénomes stade 0 documentés, le scanner est toujours resté normal.

-Parmi les 9 cas d'adénomes stade I documentés :

-4 fois le volume est resté identique

-4 fois le volume a diminué de façon plus ou moins certaine (image à la limite de la visibilité; scanners réalisés en des lieux différents)

-1 fois le volume a augmenté passant de 8 à 10 mm de diamètre après 9 mois de traitement, malgré un taux de PRL à la limite supérieure de la normale.

-à cela s'ajoute un 10° cas documenté de façon imprécise (obs n° 15) : un adénome intrasellaire traité hors CHU pendant 4 ans (1978 à 1982) aurait augmenté de volume pendant ce laps de temps. Il mesurait 10 à 12 mm au moment de son exérèse fin 1982.

-1 cas d'adénome stade II fut documenté : disparition de l'image tumorale après 2 ans de traitement...puis réapparition d'une image de 4 mm de diamètre après une interruption thérapeutique de 3 ans (obs n° 16).

-3 cas de préparation à la chirurgie furent documentés:

-1 adénome stade III traité pendant 4 mois (6 cps/jour max.) vit une nette diminution de son volume tumoral, sa hauteur passant de 33 à 18 mm (obs n° XIV).

-1 adénome stade IV traité pendant 3 mois 1/2 (4 cps/jour max.) vit son volume tumoral rester stable, et ce malgré un taux de PRL normalisé (obs n° XV).

-1 adénome stade III ESS+ fut traité 6 semaines (4 cps/jour max.). On observa la survenue d'une volumineuse nécrose avec discrète diminution du volume tumoral (obs n°26).

-1 adénome stade IV ESS+ fut traité médicalement (obs n° XII) : nécrose tumorale croissante détectée après 3 mois de traitement et se poursuivant pendant 1 an. Disparition de toute image tumorale après la première année de traitement.

c) Corrélation PRL / volume tumoral

En règle générale lorsque la PRL diminue le volume tumoral reste stable ou régresse. Dans un seul des 29 cas documentés une discordance fut observée : dans l'observation n° 27 nous assistons à une croissance tumorale (adénome passant de 8 à 10 mm de diamètre) tandis que le taux de PRL est à la limite supérieure de la normale; A noter la prise concomitante de benzodiazépines qui pourrait interférer?

d) Sur le syndrome endocrinien

-Chez les femmes:

-Les cycles se sont normalisés chez 100% des 22 femmes ayant des troubles du cycle imputables à l'hyperprolactinémie. L'administration de brom. a également permis la pubérisation d'une jeune fille. A noter que dans 2 cas nous ne connaissons pas quelle fut l'évolution des troubles du cycle. Dans l'observation n° 17 la persistance de la spanioménorrhée a vraisemblablement une autre origine que l'hyperprolactinémie.

-La galactorrhée a totalement disparu dans 62% des cas. Elle a diminué, restant seulement provoquée ou intermittente, dans les autres cas.

-La fertilité: toutes les femmes traitées par brom. en 1° ou 2° intention et qui avaient manifesté un désir de grossesse au moment du diagnostic ont eu un ou plusieurs enfants (si l'on excepte l'observation n°31 pour laquelle nous n'avons pas un recul suffisant).

-Chez les hommes:

-Gynécomastie et galactorrhée: 3 patients présentaient initialement une gynécomastie. L'un d'entre eux avait également une galactorrhée. L'évolution n'est connue que chez ce dernier patient (obs n°

IX) : disparition des 2 symptômes après 3 mois de brom. L'interruption du traitement vit leur récurrence. La reprise de la brom. permet de les voir de nouveau disparaître.

-Hypogonadisme clinique: 2 patients présentant initialement un tel tableau furent traités médicalement:

-obs n° V: retard pubertaire chez un jeune homme de 24 ans. L'administration de brom. sur hyperprolactinémie résiduelle post opératoire a permis d'obtenir une pubérisation quasi complète en 3 à 4 ans.

-obs n° XIV: faible pilosité chez un homme de 38 ans. Début d'une reprise de la pilosité après 4 mois de traitement médical malgré une PRL toujours élevée (314 ng/ml) et une testostéronémie toujours basse (1243 pg/ml).

e) Sur les troubles visuels

4 patients présentant des anomalies du CV ont été traités médicalement. Nous n'en connaissons clairement l'évolution que dans 3 cas:

-normalisation du CV sur adénome stade II ESS+ (délai?)(obs n° 17).

-stabilité d'une hémianopsie bitemporale après un an de traitement ((PRL toujours élevée; prise de benzodiazépines).

f) Sur les fonctions hypophysaires

9 patients traités par brom. présentaient initialement un déficit thyroïdienne et / ou corticotrope.

On note 2 cas d'amélioration:

-obs n° 24: disparition après 1 an de brom. d'une insuffisance thyroïdienne et corticotrope fruste:

-mars 1986: cortisol normal, sous Métopirone 17 OH stéroïdes x 2,5

TSH=0,07µU/ml (N), T4I=12,6 pg/ml (N), T3I= 2,71 pg/ml (N)

-mars 1987: cortisol normal, sous Métopirone 17 OH stéroïdes x 4

TSH=1,1µU/ml (N), T4I=14,2 pg/ml (N), T3I=6,5 pg/ml (N)

-obs n° XIV : disparition en 4 mois d'une insuffisance thyroïdienne fruste: T4I passant de 4,9 à 9,1 pg/ml, la TSH étant toujours normale et bien réactive au TRH.

Dans les 7 autres cas les déficits ont persisté.

4) COMPLICATIONS

Dans un cas (obs n° XII) on a observé une rhinorrhée intermittente, le matin au réveil, 2 ans après le début du traitement médical d'un adénome stade IV ESS+, la tumeur ayant à ce moment disparu après une nécrose progressive. Ceci survint au cours de l'année 1989 et nous n'en connaissons pas l'évolution.

5) EVOLUTION A L'ARRÊT DU TRAITEMENT

Une interruption de l'administration de Bromocriptine, après plusieurs mois ou années de traitement a parfois été tentée:

-par le médecin chez 6 patients (obs n° 2, 6, 8, 15, 18 et IX) avec essai d'une simple diminution de dose dans un 7° cas (obs n° 1).

-par les patients eux-mêmes dans 3 cas (obs n° 11, 16 et 19), pour mauvaise tolérance la plupart du temps.

Ces interruptions ont été effectuées, en moyenne, 3,8 années après le début du traitement, parfois après une ou plusieurs grossesses. L'évolution de la PRL est rapportée dans les tableaux n° 22 et 23.

-Dans 7 cas sur 10 l'arrêt du traitement a vu la réascension de la PRL à des taux identiques à ceux observés avant la mise en route de la thérapeutique (taux de PRL au moment du diagnostic ou taux post-opératoires).

-Dans 2 cas la PRL est redevenue élevée, avec toutefois des taux nettement abaissés:

-obs n° 8: adénome stade II opéré. PRL post opératoire=140 ng/ml. Arrêt de la brom. après 4 ans de traitement ininterrompu: réascension de la PRL à 74 ng/ml. Pas de nouvelle tentative d'interruption au cours des 5 années suivantes.

-obs n° IX: adénome stade 0 avec PRL=211 ng/ml. Interruption de la brom. pendant 1 mois après 3,5 années de traitement: réascension de la PRL à 85 ng/ml. Reprise du traitement.

-Dans 1 cas la PRL se serait normalisée:

-obs n° 19: adénome stade I avec PRL=53 ng/ml. Après 18 mois (ou plus?) la patiente interrompt son traitement pour mauvaise tolérance. Elle ne consulte plus au C.H.U. Le taux de PRL se serait normalisé tandis que des cycles réguliers réapparaissaient chez cette patiente auparavant spanioménorrhéique. Aucun contrôle scanner n'a été effectué. L'état clinique et la PRL seraient stables depuis environ 4 ans.

Le taux de normalisation de la PRL après interruption du traitement médical s'élèverait donc à 10% dans notre série, ce qui correspond aux chiffres notés dans la littérature.

6) TRAITEMENTS MOINS CONVENTIONNELS

Une patiente de 29 ans (obs n° 18), porteuse depuis 1984 d'un microadénome de 3 mm de diamètre associé à une faible hyperprolactinémie (55 ng/ml), interrompt son traitement en 1988 (intolérance?). Elle prend pendant quelques mois un traitement homéopathique qui ne modifie pas la PRL. La prescription de Dihydroergotamine* 3 cps/jour en mai 1989 permet une normalisation de la PRL qui est notée à 19 ng/ml en novembre 1989. On remarque donc l'efficacité de cet antagoniste sérotoninergique.

D – LA RADIOTHERAPIE

6 patients furent traités par radiothérapie.

1) INDICATIONS

Chaque fois il s'agissait de maîtriser une hyperprolactinémie résiduelle post opératoire sur macroadénome invasif avec expansion extra sellaire:

-3 adénomes stade III ESS+ (obs n° I, IV et XI)

-1..... III E (obs n° X)

-1..... IV ESS+ (obs n° IV)

-1..... IV E (obs n° XII)

Tous ces patients sauf un (obs n° XI) ont reçu un traitement par brom. au long cours dans les années qui ont suivi l'irradiation.

2) MODE DE TRAITEMENT

Nous n'avons pas de précision sur les modalités de la radiothérapie, excepté dans le cas de l'observation n° VI où nous savons que le patient a reçu une dose totale de 5500 Rads.

3) RESULTATS

Leur interprétation doit prendre en compte la durée du suivi de ces patients: 2 ans pour 3 d'entre eux, 3 ans pour un autre et 9 ans pour les 2 derniers (on pourra se reporter au tableau n° 23 du chapitre III, paragraphe "suivi à long terme").

a) Sur la PRL

-2 patients sont restés immédiatement après la radiothérapie sans autre traitement complémentaire:

-obs n° IV: on ne connaît pas le taux de PRL au moment de l'irradiation et ce patient ne fut pas suivi médicalement pendant 3 années. Nous savons seulement que la PRL s'élevait à 228 ng/ml après ce laps de temps.

-obs n° XI: le taux de PRL n'a pas été contrôlé au cours des 3 années.

-5 patients ont été traités par brom. pendant plusieurs années après la radiothérapie: on ne peut juger de l'évolution de leur taux de PRL puisqu'à aucun moment une interruption de la brom. n'a été tentée. On remarquera simplement qu'il ne semble pas avoir été possible de réduire les doses de brom., et ce tout particulièrement chez les 2 patients qui ont été suivis 9 ans.

D – LA RADIOTHERAPIE

6 patients furent traités par radiothérapie.

1) INDICATIONS

Chaque fois il s'agissait de maîtriser une hyperprolactinémie résiduelle post opératoire sur macroadénome invasif avec expansion extra sellaire:

-3 adénomes stade III ESS+ (obs n° I, IV et XI)

-1 III E (obs n° X)

-1 IV ESS+ (obs n° IV)

-1 IV E (obs n° XII)

Tous ces patients sauf un (obs n° XI) ont reçu un traitement par brom. au long cours dans les années qui ont suivi l'irradiation.

2) MODE DE TRAITEMENT

Nous n'avons pas de précision sur les modalités de la radiothérapie, excepté dans le cas de l'observation n° VI où nous savons que le patient a reçu une dose totale de 5500 Rads.

3) RESULTATS

Leur interprétation doit prendre en compte la durée du suivi de ces patients: 2 ans pour 3 d'entre eux, 3 ans pour un autre et 9 ans pour les 2 derniers (on pourra se reporter au tableau n° 23 du chapitre III, paragraphe "suivi à long terme").

a) Sur la PRL

-2 patients sont restés immédiatement après la radiothérapie sans autre traitement complémentaire:

-obs n° IV: on ne connaît pas le taux de PRL au moment de l'irradiation et ce patient ne fut pas suivi médicalement pendant 3 années. Nous savons seulement que la PRL s'élevait à 228 ng/ml après ce laps de temps.

-obs n° XI: le taux de PRL n'a pas été contrôlé au cours des 3 années.

-5 patients ont été traités par brom. pendant plusieurs années après la radiothérapie: on ne peut juger de l'évolution de leur taux de PRL puisqu'à aucun moment une interruption de la brom. n'a été tentée. On remarquera simplement qu'il ne semble pas avoir été possible de réduire les doses de brom., et ce tout particulièrement chez les 2 patients qui ont été suivis 9 ans.

b) Sur le volume tumoral

On ne peut juger de son évolution que chez les 2 patients restés 3 ans sans autre traitement:

-obs n° IV: pas de contrôle scanner au moment de la radiothérapie

3 ans plus tard: résidu intra sellaire

-obs n° XI: stabilité du résidu tumoral

On note donc chez ce dernier patient l'efficacité de la radiothérapie à empêcher la croissance tumorale en l'absence d'autre traitement.

c) Sur les fonctions hypophysaires

-Obs n°	Durée de la surveillance	Evolution des fonctions hypophysaires
I	2 ans	insuffisances thyroïdienne et corticotrope préexistantes non réévaluées
IV	9 ans	insuffisances thyroïdienne et corticotrope frustes non réévaluées
VI	9 ans	<u>fonction gonadotrope</u> : une insuffisance gonadotrope fruste préexistante devient cliniquement manifeste et la Testo. baisse de 2000 à 1000 pg/ml pendant la première année post radiothérapie. <u>fonction thyroïdienne</u> : une insuffisance fruste (horms libres limite inf., TSH norm.) se confirme (horms lib. basses, TSH norm.) en 7 mois.
X	2 ans	insuffisances gonadotrope, thyroïdienne et corticotrope préexistantes non réévaluées.
XI	3 ans	insuffisances gonadotrope, thyroïdienne et corticotrope préexistantes non réévaluées.

XIII	2 ans	<u>fonction gonadique</u> : déficit apparu 2 ans après la radioth.(Testo.:5420 → 2837 pg/ml). <u>fonction thyroïdienne</u> : <u>-éval. préalable</u> : TRH/TSH et horms libres norm. -à 1 an: TRH/TSH peu réactif et horms libres norm. -à 2 ans: TSH norm.(3μU/ml) et T4l basse(5,6pg/ml)
------	-------	--

On remarque donc des cas de dégradation modérée des secteurs thyroïdienne et gonadotrope, chaque fois au cours des 2 premières années qui suivirent l'irradiation, ce qui est rapide si l'on compare aux données de la littérature (plus souvent dans la 2^e décennie).

4) COMPLICATIONS

On remarquera l'apparition d'une rhinorrhée un mois après l'irradiation dans l'obs n° XIII. Il s'agissait d'un adénome stade IV E avec expansion sphénoïdale qui avait été opéré un mois avant la radiothérapie.

Aucune autre complication n'a été notée à l'heure actuelle.

5) CONCLUSION

Ces observations confirment les données de la littérature quant à l'effet sur le volume tumoral et les fonctions hypophysaires. Il sera intéressant de tenter de diminuer progressivement les doses de brom. au cours des années à venir afin de détecter une baisse puis, nous pouvons l'espérer, une normalisation des taux de PRL.

E – LA SURVEILLANCE

Ce choix fut fait chez 2 patientes. Il s'agissait chaque fois d'un choix de seconde intention.

-Obs n° 11:

Cette patiente âgée de 30 ans au moment du diagnostic d'adénome stade 0 présenta une résistance à la brom. : tout d'abord nécessité de prendre 8 cps/ jour de brom. pour interrompre une lactation dans les suites d'une grossesse, puis, pendant 6 ans, persistance d'une hyperprolactinémie (chiffre exact?) avec cycles toutefois réguliers malgré des doses de brom. allant jusqu'à 6 cps/jour. l'inefficacité

partielle de la thérapeutique et l'intolérance se manifestant pour des doses élevées ont fait choisir l'option de la surveillance simple avec administration de progestatifs en fin de cycle dans le but de lutter contre l'insuffisance lutéale. Cette décision étant récente, aucun contrôle scanner n'a été fait à ce jour.

-Obs n° 22:

Cette patiente âgée de 29 ans au moment où fut porté le diagnostic de microadénome de petite taille ne put être traitée médicalement en raison de l'existence d'un syndrome de Raynaud. L'option chirurgicale ne fut pas retenue du fait d'une vascularite. Après 4 ans de surveillance l'adénome reste stable, à la limite de la visibilité, et le taux de PRL n'a pas augmenté, se maintenant entre 65 et 70 ng/ml.

CHAPITRE III

ANALYSE PAR THEMES

A - LA FONCTION GONADIQUE CHEZ L'HOMME

Les données concernant ce thème sont rapportées dans le tableau n° 17.

1) BILAN INITIAL

Rappelons que parmi les 15 hommes de notre série 10 avaient des troubles sexuels allant de la simple baisse de la libido à une impuissance totale.

La testostéronémie a été dosée lors du bilan pré thérapeutique chez 12 des 15 patients. Elle était basse chez 9 d'entre eux:

- effondrée (222 à 536 pg/ml) dans 5 cas | soit 66% des cas
- basse (1300 à 2000 pg/ml) dans 3 cas | (50 à 71% dans la littér.)
- à la limite inférieure de la normale (Testo totale=2591 pg/ml mais Testo libre=9,6 pg/ml) dans 1 cas.

La LH et la FSH furent dosées 14 fois :

-La LH était basse ou peu réactive au TRH 9 fois, soit dans 64% des cas (78,5% dans la littérature).

-La FSH était basse ou peu réactive au LHRH 10 fois, soit dans 71,5% des cas (82% dans la littérature).

Corrélation clinico-biologique: parmi les 9 patients chez qui l'existence de troubles sexuels était certaine, seuls 2 d'entre eux avaient des taux de testostérone, LH et FSH normaux. L'un rapportait une impuissance, l'autre une diminution isolée de la libido.

2) EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

a) Chirurgie

Evolution biologique:

Dans 6 cas seulement (obs n° V, VII, XI, XIII, XIV, XV) nous pouvons analyser l'évolution de la fonction gonadique biologique avant et après exérèse de l'adénome.

Evolution de la testostérone:

- normalisation 16% (1/6)
- augmentation (mais taux toujours bas) . . 33% (2/6)
- taux resté normal. 16% (1/6)
- taux resté bas et stable 33% (2/6)

TABLEAU N° 17 - EVOLUTION DE LA FONCTION GONADIQUE CHEZ L'HOMME

OBSERVATION N°	BILAN PRE-THERAPEUTIQUE					BILAN POST OPERATOIRE					EVOLUTION SOUS BROM. EN POST OPERATOIRE					
	Trs sex.	Testo pg/ml	LH mU/ml	/LHRH mU/ml	FSH mU/ml	/LHRH mU/ml	Trs sex.	Testo pg/ml	LH mU/ml	/LHRH mU/ml	FSH mU/ml	/LHRH mU/ml	Trs sex.	Testo	LH	FSH
I	+	222	-	-	-	-	?	-	5,6	-	3,9	-	?	-	-	-
II	?	240	N	-	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
III	+	1982	2	4	1,2	-	+	-	3	5,7	plat	-	?	-	-	-
IV	+	-	5,3	7,3	1,9	3,2	?	2690	-	-	-	-	?	?	?	?
V	+	356	0,8	2,6	<1	0,7	+	<400	0,8	1,2	0,1	2,7	N	459 -> 1964	-	-
VI	-	-	2,4	-	<1	-	-	-> 2000	2,2	4,2	?	?	N	1000 -> 4993	3->5,4	2,5->3,6
VII	+	↗	1,4	5,9	2,1	4,2	?	2283	4,7	-	3,8	-	A	2283 -> 3377	-	-
VIII		2124	N	N	N	N		////	////	////	////	////		N	N	N
IX	?	1343	<3		<3			////	////	////	////	////	?	1343 -> 3632	-	-
X	+	536	<3,35	<3,35	<3,25	<3,25	?	-	-	-	-	-	?	↗	-	-
XI	?		<4,03		<3		?	473 -> 658	<3,5	5,11	<2,77	<2,77	?	////	////	////
XII	+	N	N	N	N	N		////	////	////	////	////	N	N	N	11
XIII	+	N	N	N	N	N	?	2305 -> 5793	N	N	N	N	A	5420	-	-
XIV	+	282	<0,5	1,3	1,3	3	?	1243	↗	↗	-	-	?	1359	<0,5	1
XV	+	291 lib: 9,6	0	3,4	1,9	2,8	?	4595 lib: 6,5	↗	↗	N	N	A	-> 3314 lib: 14	-	-

- : non dosé
 // : sans objet
 * : sous Brom. + androgènes IM ou per cutanés
 Trs sex. : A : amélioration
 N : normalisation

c) Androgènes

Les auteurs ayant traité des adénomes à PRL chez l'homme ne mentionnent pas, à notre connaissance, dans leurs publications l'attitude qu'ils adoptent en cas d'insuffisance gonadotrope persistant malgré une normalisation de la PRL. Dans ce cas particulier où il pourrait s'agir d'une insuffisance gonadotrope organique, il semble logique d'administrer des androgènes. Cependant on ne s'empêche d'évoquer la possibilité de croissance d'un résidu tumoral sous l'effet d'oestrogènes provenant de l'aromatation des androgènes administrés.

Deux auteurs évoquent indirectement dans leurs publications des cas où ils administrent des androgènes:

-l'équipe de HARDY (23) mentionne le cas d'un homme ayant reçu une androgénothérapie en raison d'un panhypopituitarisme dans les suites d'une exérèse ayant permis une normalisation de la PRL.

-BUVAT (29) mentionne que même en cas d'hyperprolactinémie persistante, des injections de testostérone peuvent améliorer l'impuissance.

Dans notre série 4 patients ont reçu une hormonothérapie de substitution (testostérone IM 3 fois, percutanée 1 fois):

-obs n° IV:

Adénome stade III ESS+ opéré. Radiothérapie complémentaire. Après 3 années sans suivi: résidu intra sellaire, hyperprolactinémie persistante à 228 ng/ml et déficit gonadotrope.

Administration de testostérone IM: nous ne connaissons pas l'évolution de la fonction gonadique, la PRL reste normale sous brom. et le résidu disparaît après un an de brom.

-obs n° V:

Adénome stade IV ESS+ traité exclusivement par brom. Après 2 ans de traitement la PRL est normalisée mais la testostéronémie reste basse (1100 ng/ml). L'activité sexuelle est normale mais il persiste un hypoandrisme après que la pubérisation se soit faite sous brom.

Administration d'androgènes per-cutanés qui vont permettre une élévation de la testostéronémie à 1900 pg/ml. 5 ans plus tard l'hypoandrisme persiste. Il n'y a pas eu de récurrence tumorale au scanner et la PRL reste normale sous brom.

-obs n° VI:

Adénome stade IV ESS+ opéré. Radiothérapie complémentaire. Insuffisance gonadotrope aggravée par la radiothérapie (testo=1000 pg/ml dans un contexte d'intolérance à la brom. faisant interrompre transitoirement le traitement). La PRL reste élevée.

Administration de testostérone IM 1 an après chirurgie et radiothérapie. Correction du déficit gonadique (activité sexuelle normale et testo=5000 pg/ml). Résidu tumoral stable sous brom. (contrôles scanner pendant 2 ans). Absence de récurrence clinique et biologique de l'hyperprolactinémie (recul de 8 ans).

-obs n°X:

Adénome stade III E. Insuffisance gonadotrope ancienne, traitée depuis 20 ans par testo IM. Il ne semble pas que ce traitement administré sur une longue période ait fait croître rapidement la tumeur puisqu'elle resta ignorée tout ce temps.

Après exérèse et radiothérapie le traitement substitutif fut poursuivi. Avec un recul de 2 ans la PRL reste stable sous brom. et le petit résidu du sinus caverneux gauche n'a pas augmenté de volume.

Au vu de ces 4 observations il ne semble pas que l'administration d'une androgénothérapie amenant la testostéronémie circulante à des taux physiologiques empêche la maîtrise du volume tumoral.

3) LA FERTILITE

Dans un seul cas (obs n° XII, adénome stade IV ESS+) la notion de stérilité était connue. Elle fut le motif de la consultation initiale. Ce patient présentait quelques troubles de la libido. Ses taux de testostérone, LH et FSH étaient normaux. Le spermogramme montrait une oligo-asthénospermie. La normalisation du taux de PRL par brom. n'a pas permis une correction satisfaisante du spermogramme puisqu'il persistait après 2 ans de traitement une oligospermie. Cependant, il est possible que cette stérilité soit également liée à une insuffisance gonadique périphérique (FSH élevée sur un dosage).

Dans un second cas (obs n° V) le traitement chirurgical et médical d'un adénome stade IV ESS+ source de retard pubertaire a permis une paternité après développement pubertaire.

4) CONCLUSION

La chirurgie comme le traitement médical ont permis la récupération de fonctions gonadiques déficientes tandis que la radiothérapie fut pourvoyeuse de déficits gonadotropes. Nous rapportons une observation de paternité qui s'ajoute au quelques cas décrits dans la littérature.

B - LA FONCTION GONADIQUE ET LES GROSSESSES CHEZ LA FEMME

1) HISTOIRE OBSTETRICALE

35% (11/31) de ces femmes ont eu, avant le diagnostic de prolactinome, une ou plusieurs grossesses (dont 1 avortement spontané et 1 ITG).

-Chez 9 femmes la grossesse débuta spontanément.

-Chez une femme (obs n° 19) il s'agit d'une grossesse gémellaire induite par Citrate de Clomifène devant une spanioménorrhée avec stérilité. Les cycles devinrent réguliers après cette grossesse. 7 ans plus tard la récurrence de la spanioménorrhée fit découvrir une hyperprolactinémie. On ne saurait dire si l'hyperprolactinémie existait déjà ou non au moment de cette grossesse.

-Chez une femme (obs n° 8) une grossesse fut induite par HMG-HCG sur syndrome de Stein-Leventhal diagnostiqué par coelioscopie. La survenue de céphalées avec syndrome polyuropolydypsiqne pendant la grossesse précédant une forte montée laiteuse sans retour de couches laisse penser que cette grossesse fut induite sur adénome méconnu.

2) EVALUATION BIOLOGIQUE DE LA FONCTION GONADIQUE

a) Bilan initial

Nous avons tenté d'évaluer la fonction gonadique des femmes de notre série avant toute thérapeutique.

Si l'on excepte le cas de la patiente atteinte d'insuffisance gonadique périphérique dans le cadre d'un syndrome de Hallgren (obs n°29) on peut étudier les taux de LH et de FSH notés lors du bilan préthérapeutique de 17 patientes (tableau n° 18). Dans quelques cas nous ne connaissons pas les valeurs exactes mais leur interprétation notée dans les dossiers.

La plupart des patientes étaient en aménorrhée. Nous avons considéré comme anormal des taux hors des normes admises en phase folliculaire, soit pour la LH 1 à 7 mU/ml et pour la FSH 3 à 10 mU/ml.

LH de base normale dans 82,3% des cas (14/17)

 basse dans 11,8% des cas (2/17)

 élevée dans 5,9% des cas (1/17)

FSH de base normale dans 53% des cas (9/17)

 basse dans 47% des cas (8/17)

LH sous LHRH: taux x 3 à 5 dans 37,5% des cas (3/8)

 taux x 10 à 24 dans 50% des cas (4/8)

 réactivité faible dans 12,5% des cas (1/8)

TABLEAU N° 18 - EVOLUTION DE LA FONCTION GONADIQUE CHEZ LA FEMME

OBSERVATION N°	BILAN PRE-THERAPEUTIQUE					BILAN POST OPERATOIRE					EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE				
	PRL ng/ml	LH mU/ml	/LHRH mU/ml	FSH mU/ml	/LHRH mU/ml	PRL ng/ml	LH mU/ml	/LHRH mU/ml	FSH mU/ml	/LHRH mU/ml	PRL ng/ml	LH mU/ml	/LHRH mU/ml	FSH mU/ml	/LHRH mU/ml
1	156	N	-	N	-	182	5,8	18,3	7,6	28	21	2,7	15,5	1,5	4,2
3	175	N	N	N	N	35	-	-	-	-	N	-	-	-	-
4	360	1,2	5,7	1,6	3,6	100	-	-	-	-	N	-	-	-	-
5	147	0,5	12	1	4,8	29,3	0,9	9,4	1,7	5	N	-	-	-	-
7	68	2,4	25,7	2,1	10	?	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	260	N	-	N	-	140	↗	↗	↗	↗	-	-	-	-	-
9	360	-	↗	-	↗	204	-	-	-	-	N	-	-	-	-
10	58	30,8	110	6,2	20						N	-	-	-	-
11	85	N	↗	N	-						N	-	-	-	-
13	175	2,4	37,8	2,5	13,7	N	-	-	-	-	60	-	-	-	-
14	56	6,3	-	2,2	-						N	-	-	-	-
15	?	-	-	-	-	137	N	N	N	N	N	-	-	-	-
17	63	N	N	N	N	6,6	N	N	N	N					

TABLEAU N° 18 (suite) - EVOLUTION DE LA FONCTION GONADIQUE CHEZ LA FEMME

OBSERVATION N°	BILAN PRE-THERAPEUTIQUE					BILAN POST OPERATOIRE					EVOLUTION SOUS BROMOCRIPTINE				
	PRL ng/ml	LH mU/ml	/LHRH mU/ml	FSH mU/ml	/LHRH mU/ml	PRL ng/ml	LH mU/ml	/LHRH mU/ml	FSH mU/ml	/LHRH mU/ml	PRL ng/ml	LH mU/ml	/LHRH mU/ml	FSH mU/ml	/LHRH mU/ml
22	70	7,6	-	4,9	-										
24	746	< 3	-	< 3	-	1712	N	N	N	N	N				
26	363	< 3	-	4,7	-		-	-	-	N	-	-	-	-	-
28	70	N	-	N	-					N	-	-	-	-	-
29	55	50,2	-	103	-					N					
30	112	< 0,9	-	2,7	-					N					
31	55	2,2		2,3						45					

FSH sous LHRH: taux $\times 2$ à 5,5 dans 87,5% des cas (7/8)

réactivité faible dans 12,5% des cas (1/8)

Si l'on compare ces résultats à ceux de la littérature (cf 1^o partie) on constate que :

- les taux de LH sont de même ordre
- les taux de FSH sont plus souvent abaissés
- la réactivité de LH et de FSH au LHRH est de même ordre.

b) Evolution sous traitement

En post-opératoire:

Dans 5 cas seulement un bilan a été fait à la fois en pré et en post-opératoire.

Dans les 2 cas où LH et FSH étaient normales, elles le sont restées. Dans un cas LH et FSH étaient basses, elles le sont restées. Dans un cas LH était normale et FSH basse, les taux se sont normalisés.

Dans un cas des taux de LH et FSH normaux auraient diminué.

Sous bromocriptine:

Nous ne pouvons évaluer l'évolution de la fonction gonadique sous traitement médical, des dosages de gonadotrophines n'ayant quasiment jamais été effectués.

3) LES CYCLES

Rappelons que toutes les patientes ayant adhéré à leur traitement, que ce soit la chirurgie ou la bromocriptine, ont vu leurs cycles se normaliser, excepté une patiente demeurée spanioménorrhéique malgré une PRL normale (insuffisance ovarienne périphérique?).

4) FERTILITE

11 femmes ont désiré débiter une grossesse après le diagnostic d'adénome à prolactine. Pour l'une d'entre elles (obs n°31) le recul thérapeutique (2 mois) est trop court pour que nous puissions l'inclure dans cette étude. parmi les 10 autres femmes toutes ont pu mener à bien une ou plusieurs grossesses que ce soit à l'aide d'un traitement médical de première intention ou bien après administration de brom. pour hyperprolactinémie résiduelle post opératoire. Ce taux de succès, 100%, est tout à fait satisfaisant puisqu'il n'est que de 66 à 86% dans la littérature.

Nous avons observé:

- 2 femmes ayant mené 3 grossesses à terme
- 3 femmes ayant mené 2 grossesses à terme
- 5 femmes ayant mené 1 grossesse à terme

...soit 17 enfants nés.

- 1 grossesse extra utérine
- 1 avortement spontané à 10 S.A.
- 1 IVG

5) DEROULEMENT DES GROSSESSES

Nous retiendrons dans cette étude les 20 cas énoncés ci-dessus et celui, mentionné plus haut, de la grossesse induite par HMG-HCG sur adénome méconnu, soit un total de 21 grossesses dont les observations sont rapportées dans le tableau n° 19.

a) Induction

- par bromocriptine: 16 fois (76% des cas)
- par HMG-HCG: 1 fois (4,5% des cas)
- spontanément: 1 fois (4,5% des cas)
- circonstances non connues: 3 fois (14% des cas)

Le délai de survenue de ces grossesses n'est pas connu.

b) Traitement pendant la grossesse

4 fois un traitement par brom. fut administré tout au long de la grossesse, sur adénome stade 0 ou résidu opératoire. Dans 1 cas la survenue d'un avortement spontané 3 ans plus tôt, dans les suites immédiates de l'arrêt de la brom., a incité à poursuivre cette thérapeutique pour raisons psychologiques. Dans les 3 autres cas il s'agit d'un choix délibéré du praticien.

c) Surveillance

Parmi les 18 grossesses menées à terme, seulement 8 ont bénéficié d'un suivi endocrinologique, 2 en C.H.U. et 6 hors C.H.U. Dans ces 8 cas, au minimum 2 à 3 contrôles du CV et de la PRL ont été effectués.

Dans les 10 autres cas les grossesses ont été suivies hors C.H.U. par les médecins traitants conjointement avec un gynécologue ou un neurochirurgien. Nous n'avons que peu d'informations sur le mode de surveillance exercé alors.

d) Déroulement

Nos informations sur le déroulement de ces grossesses étant parfois fragmentaires, il se peut que la survenue de signes tumoraux mineurs tel que des céphalées ne nous ait pas été rapportée.

-Grossesses sur microadénome stade 0:

Il s'agit de 4 grossesses chez 2 patientes. Gardons à l'esprit que le diagnostic d'adénome, quoique fort probable, n'est pas formel, tout particulièrement en ce qui concerne l'observation n° 10.

Dans tous les cas la grossesse s'est déroulée sans problème. Dans un cas (obs n°10) nous avons assisté à la disparition de l'hyperprolactinémie pendant ou dans les suites immédiates de la 2^e grossesse.

TABLEAU N° 19 - DEROULEMENT DES GROSSESSES SUR ADENOME A PRL

OBSERVATION N°	Stade	Année	Traitement inducteur	Traitement en cours de grossesse	Déroulement de la grossesse		Post-partum
					clinique	biologique	
1	Stade I opéré	1978	Brom.	-	RAS	?	TDM : résidu stable HyperPRL persistante
2	Stade I	1980	Brom.	-	RAS	?	TDM : microadénome persistant HyperPRL persistante
		1892	Brom.	-	RAS	?	
3	Stade II opéré	1980	Brom.	?	RAS	?	HyperPRL persistante
		1984	Brom.	?	RAS	?	
4	Stade I opéré	≈ 1980	?	?	?	?	?
		≈ 1982	?	?	?	?	
7	Stade I opéré	1984	?	?	RAS	?	HyperPRL persistante
8	Stade II méconnu	1976	HMG-HCG	-	céphalées polyuro-polydypsie	?	Forte montée laiteuse Hyperprolactinémie
9	Stade II opéré	1980	Brom.	↑ Brom. à 8 S.A. Brom.	RAS	HyperPRL persistante (taux stable)	HyperPRL persistante
		1983	Brom.	-	G.EU	-	
		1984	Brom.	Brom.	RAS	?	Quadrantopie supérieure gauche transitoire après un mois d'↑ de Brom. HyperPRL persistante

TABLEAU N° 19 (suite) - DEROULEMENT DES GROSSESSES SUR ADENOME A PRL

OBSERVATION N°	Stade	Année	Traitement inducteur	Traitement en cours de grossesse	Déroulement de la grossesse		Post-partum
					clinique	biologique	
10	Stade 0	1981	Brom. (4 j)	Brom.	RAS	PRL normale pour une grossesse	HyperPRL persistante
		1982	Brom.	Brom. -> 7ème mois	RAS	↘ progressive de la PRL qui se nor- malise au 7e mois	
		1985	Aucun	-	RAS	PRL normale pour une grossesse	
11	Stade 0	1983	Brom.	-	RAS	?	HyperPRL persistante (taux stable)
14	Stade I	1982	Brom.	-	Céphalées au 1e trim. (sous Brom.) puis ↓	PRL = 20 à 40 ng/ml	HyperPRL persistante (taux stable) TDM à 6 mois : nette diminution du volume de l'adénome
		1984	Brom.	-	RAS	?	
		1986	Brom.	-	RAS	?	
21	Stade II	1988	Brom.	-	IVG	-	?

Ceci a permis la survenue spontanée d'une 3^e grossesse, puis de cycles réguliers depuis maintenant 3 ans.

-Grossesses sur microadénome stade I:

Il s'agit de 5 grossesses s'étant déroulées de façon normale chez 2 patientes.

Dans un cas le microadénome et l'hyperprolactinémie ont persisté dans le post-partum. Dans l'autre cas nous avons assisté à une guérison partielle en plusieurs étapes: régression du volume de l'adénome avec hyperprolactinémie persistante après la 1^o grossesse, PRL normale et cycles réguliers transitoirement après la 2^o grossesse, cycles réguliers après la 3^o grossesse, de façon durable (3 ans à ce jour). Il est regrettable qu'aucun dosage de PRL ne soit venu étayer cette rémission.

-Grossesses sur macroadénomes:

Il s'agit de 2 grossesses sur adénome stade II.

Dans le 1^o cas l'induction par HMG-HCG sur adénome méconnu a vu l'apparition de céphalées et d'un syndrome polyuro-polydypsique qui furent spontanément résolutifs dans le post-partum.

Dans le 2^o cas la grossesse a été interrompue par IVG.

-Grossesses sur adénomes opérés:

Il s'agit de 4 grossesses sur adénome stade I opéré et de 6 grossesses sur adénome stade II opéré. Il y eut une GEU et un avortement spontané du premier trimestre.

Parmi ces 10 grossesses, une seule se compliqua: survenue d'une quadranopsie supérieure gauche transitoire dans les suites d'une GEU sur adénome stade II sans ESS opéré 10 mois plus tôt. La brom. avait été interrompue pendant 1 mois à l'occasion de la GEU. La reprise du traitement permit la disparition rapide des anomalies du CV.

Dans aucun des 9 autres cas l'hyperprolactinémie n'a disparu après la grossesse.

e) Allaitement

Il fut interrompu par administration de brom. dans tous les cas documentés. Une dose de 2 à 3 cps/jour a suffi dans presque tous les cas. A cela une exception (obs n° 11): la nécessité d'administrer 8 cps/jour à une femme qui présenta par la suite une résistance à la brom.

f) Enfants

Toutes les grossesses ont été menées à terme avec naissance d'enfants normaux.

g) Conclusion

Nous ne pouvons tirer, sur un aussi petit nombre de cas de conclusions statistiques comparables aux grandes séries. Tout au plus remarquerons nous qu'il a été observé:

-parmi les microadénomes:

- aucune complication
- 50% de rémission partielle ou totale

-parmi les macroadénomes:

- 50% de complications
- aucune rémission

-parmi les adénomes opérés:

- 10% de complications
- aucune rémission

Nous noterons que les 2 cas de "guérison" du post-partum sont survenus après une 2^e et une 3^e grossesse alors que BRICAIRE (151) ne note des diminutions significatives de la PRL qu'après la première grossesse.

C – ADENOMES AVEC PRISE DE POIDS

Rappelons qu'une obésité ou une prise de poids récente fût notée chez 45% des femmes et 46,7% des hommes de notre série. Au sein de ce groupe seuls 11 patients (sur 21) ont une véritable obésité (poids > à 120% du poids théorique calculé selon la formule de Lorentz), les autres ayant simplement vu leur poids augmenter de façon importante et récente. Il y a donc 24% d'obèses dans notre série alors que l'incidence de l'obésité dans la population française ne serait que d'environ 10%.

Les prises pondérales récentes sont de degré variable suivant la plupart du temps l'un des deux profils suivants:

- prise de 2 à 4 kgs par ans sur plusieurs années
- ou - prise d'une dizaine de kgs en quelques mois

(cf tableaux n° 20 et n° 21).

Cette facette de la symptomatologie clinique de l'adénome à PRL n'étant que très rarement mentionnée dans la littérature nous avons voulu nous y arrêter et tenter de mieux la cerner. Nous essayerons de dégager quelques conséquences pratiques.

Nous garderons cependant toujours à l'esprit que cette étude est rétrospective et que par manque d'éléments dans certaines observations nous ne pourrions tirer des conclusions étayées par des études statistiques.

1) LA PRISE DE POIDS EST ELLE LIEE A UN PROFIL D'ADENOME PARTICULIER ?

Pour tenter de répondre à cette question nous avons étudié les éventuelles corrélations avec les caractéristiques cliniques et biologiques notées chez les patients au moment du diagnostic.

a) L'âge

Il est en moyenne chez les femmes ayant pris du poids de 30,6 ans contre 30 ans pour l'ensemble de la série. Chez les hommes il est de 35,5 ans contre 37 ans.

b) Le stade tumoral

La distribution des stades tumoraux du groupe de patients avec prise de poids est au sein de chaque sexe comparable à celle de l'ensemble des patients (cf figures n°1 et n°2).

c) Le taux de PRL

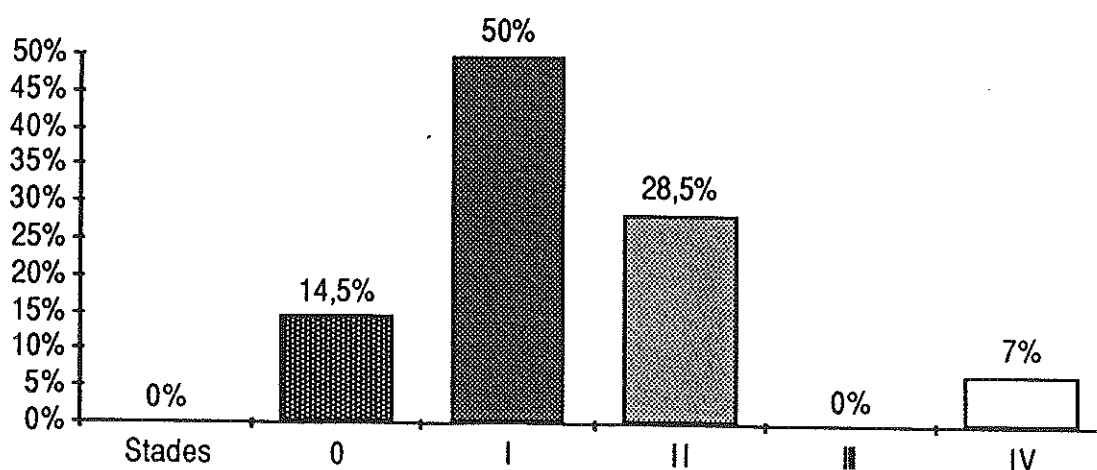
Il est en moyenne de 286 ng/ml chez les femmes qui ont pris du poids (contre 221 ng/ml chez l'ensemble des femmes) et de 1928 ng/ml chez les hommes qui ont pris du poids (contre 1830 ng/ml chez l'ensemble des hommes).

PROLACTINOMES AVEC PRISE DE POIDS CHEZ LA FEMME

TABLEAU N° 20 - CONSTATATIONS CLINIQUES

OBSERVATION N°	AGE	STADE TUMORAL	P / T	EVOLUTION
2	28	I	?	+ 20 kg en 5 ans
3	24	II	58 kg/1,57 m	+ 10 kg en 2 ans
4	20	I	60 kg/1,68 m	+ ? kg en 18 mois
5	23	I	52 kg/1,57 m	+ 5 kg "rapidement"
9	27	II	84 kg/1,67 m	+ 10 kg en 6 mois
10	28	0	68,5 kg/1,70 m	+ 8 kg en 18 mois
12	30	0	58 kg/1,63 m	+ 10 kg en 9 ans
13	44	I	69,5 kg/1,66 m	+ 11 kg en 10 mois
17	22	II ESS+	88 kg/1,67 m	+ 2 kg/an depuis 7 ans
20	63	IV ESS+	"Obésité"	
21	32	II	85 kg/1,56 m	
22	29	I	"surcharge pondérale"	
23	36	I	51 kg/1,55 m	"prise pondérale depuis 3 ans"
30	23	I	?	+ 20 kg en 9 ans

FIGURE N° 1 - REPARTITION DES STADES TUMORAUX

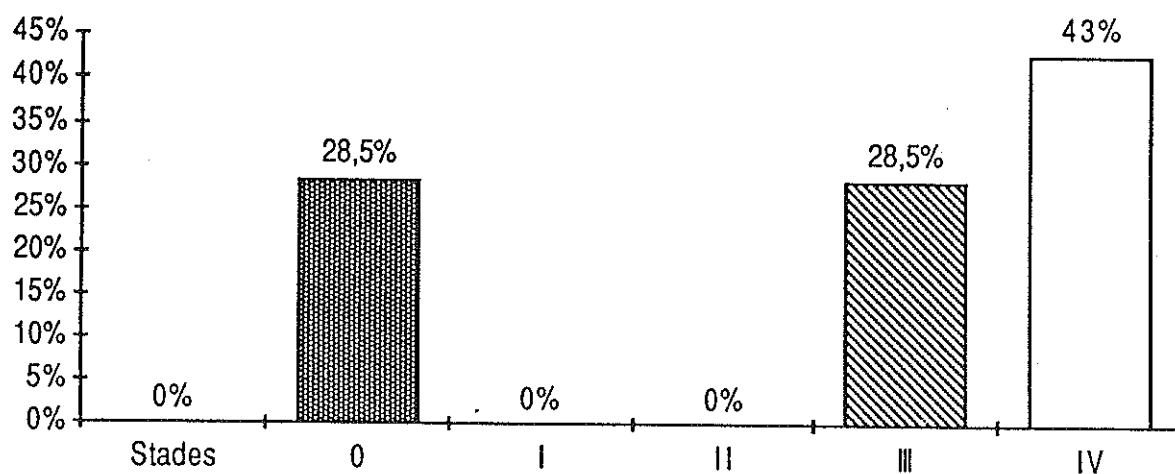


PROLACTINOMES AVEC PRISE DE POIDS CHEZ L'HOMME

TABLEAU N° 21 - CONSTATATIONS CLINIQUES

OBSERVATION N°	AGE	STADE TUMORAL	P/T	EVOLUTION
II	33	IV ESS+ E	"Obésité"	
IV	22	III ESS+	83 kg/1,75 m	
VIII	15	0	74 kg/1,70 m	+ 10 kg en 1 an
IX	37	0	94 kg/1,70 m	
XI	37	IV ESS+	99 kg/1,80 m	
XIV	38	III		+ 10 kg en 10 ans
XV	65	IV	86 kg/1,76 m	Prise de poids récente

FIGURE N° 2 - REPARTITION DES STADES TUMORAUX



d) La durée d'évolution clinique

Elle est en moyenne de:

- 30,8 mois chez les femmes ayant pris du poids
- 47 mois chez l'ensemble des femmes
- 26 mois chez les hommes ayant pris du poids
- 41,4 mois chez l'ensemble des hommes

e) La fréquence des différents signes cliniques

Elle est rapportée dans les 2 tableaux suivants:

	Aménorrhée	Spanioménorrhée	Galactorrhée	Stérilité	Céphalées	Troubles visuels
Femmes avec prise de poids	63,4%	14,2%	85,7%	7%	43%	14,3%
Ensemble des femmes	72%	17%	86%	27,5%	42%	16%

	Troubles sexuels	Gynécomastie	Galactorrhée	Céphalées	Troubles visuels	Hypopituitarisme
Hommes avec prise de poids	57%	28,5%	14%	42,8%	28,5%	28,5%
Ensemble des hommes	71,5%	20%	13,3%	60%	46,6%	40%

En conclusion: - il ne semble pas exister d'âge, de stade tumoral ou de taux de PRL prédisposant au développement d'une prise de poids chez un patient porteur de prolactinome.

- il ne paraît pas non plus évident qu'il y ait une corrélation avec l'existence d'un quelconque signe clinique chez les femmes.

- en revanche, chez les hommes, un profil d'adénome à symptomatologie plus fruste semble se dégager: moins de troubles sexuels, de céphalées, de troubles visuels et d'hypopituitarisme.

- quant à la durée d'évolution clinique, elle est en moyenne nettement inférieure dans le groupe avec prise de poids, et cela dans les 2 sexes. Il faut émettre la réserve que, d'une part, ce chiffre est chez les femmes probablement sous estimé par manque de renseignements sur 2 patientes ayant des adénomes stades II et IV et que, d'autre part, l'estimation de cette durée a été très approximative chez les hommes. Nous émettrons néanmoins l'hypothèse qu'une prise de poids surviendrait préférentiellement chez des patients dont l'adénome aurait un pouvoir évolutif particulièrement élevé. Il est bien évident que seule une étude prospective pourrait faire la lumière sur ce sujet.

2) LA PRISE DE POIDS APPARAÎT-ELLE DANS UN CONTEXTE ÉVOCATEUR D'HYPERPROLACTINÉMIE OU DE MANIÈRE ISOLÉE ?

Parmi les 21 patients ayant pris du poids on peut établir chez 11 d'entre eux la chronologie d'apparition des signes cliniques. À noter que ceci fut difficile chez la plupart des hommes en raison du manque d'information sur leurs éventuels troubles sexuels ou la date d'apparition de ceux-ci.

- prise de poids isolée:

C'est seulement dans 27% des cas (3/11) que le tableau clinique fut au départ une prise de poids isolée, toujours rapide, d'une dizaine de kgs en 10 à 18 mois. Sont survenus ensuite, dans le premier cas, une spanioménorrhée avec stérilité un an plus tard, dans le deuxième cas, une aménorrhée avec galactorrhée 4 mois plus tard. Quant au troisième cas, le diagnostic de prolactinome a été fait devant le surpoids isolé et le traitement par brom. fut débuté avant l'apparition des signes cliniques classiques d'hyperprolactinémie.

Il s'agissait dans 2 cas d'un adénome stade 0 et dans un cas d'un adénome stade I.

- prise de poids survenant dans un contexte évocateur:

Ceci se produisit dans 73% des cas.

- dans 27% des cas le début de la prise de poids a coïncidé avec l'apparition d'autres signes cliniques.
- dans 46% des cas cette prise de poids débutait dans un contexte évocateur d'hyperprolactinémie (aménorrhée, spanioménorrhée, galactorrhée, stérilité...) installé depuis quelques mois ou années mais n'ayant pas toujours motivé une consultation.

3) FAUT-IL DOSER LA PROLACTINE DEVANT TOUTE PRISE DE POIDS OU OBESITÉ ?

Les constatations énoncées au paragraphe précédent nous ferons proposer les attitudes suivantes:

- rechercher, devant toute obésité ou prise de poids récente, par un interrogatoire et un examen clinique soigneux, des signes évocateurs d'hyperprolactinémie. Ceux-ci pourront être frustes tels des troubles sexuels, une spanioménorrhée ou une galactorrhée provoquée.

- doser la PRL de base devant un tableau de prise de poids rapide (plusieurs kgs en quelques mois), récente et isolée. Ainsi seront découverts de façon précoce quelques adénomes à PRL.

4) EVOLUTION DE LA SURCHARGE PONDERALE AU COURS DU TRAITEMENT DE L'HYPERPROLACTINEMIE

On ne connaît l'évolution de la surcharge pondérale que chez 6 patients, et ce de façon très incomplète:

-Sous traitement médical au long cours:

- obs. n° VIII: à 7 mois poids stable (PRL normale)
à 3 ans perte de 16 kgs (PRL normale; régime alimentaire)
- obs. n° 2: à 3 ans poids stable (PRL normale)
puis perte de 24 kgs en 5 ans (PRL normale)

-Sous traitement médical de courte durée:

- obs. n° XIV: à 6 semaines prise de 3 kgs (PRL toujours élevée; prise d'hydrocortisone)
- obs. n° XV: à 6 semaines perte de 3 kgs (PRL normale, prise d'hydrocortisone)

Sous traitement chirurgical:

- obs. n° 17: à 1 an poids stable (PRL normale)

Sans traitement:

- obs. n° 22: à 3 ans prise de poids (PRL = 70 ng/ml)

Tout au plus pouvons nous dire qu'il ne semble pas que la normalisation de la prolactinémie s'accompagne d'un amaigrissement rapide.

5) EN CONCLUSION

La prise de poids, retentissement métabolique de l'hyperprolactinémie (157), est venue enrichir la sémiologie classique de l'adénome à PRL (16). Son profil évolutif, spontané et sous traitement, et les mécanismes qui président à son apparition méritent d'être étudiés de manière plus approfondie.

D – LES APOPLEXIES HYPOPHYSAIRES

Nous en rapportons 4 cas.

1) LES OBSERVATIONS

Observation n° 24:

Il s'agit d'une femme de 39 ans chez qui la survenue de céphalées violentes, vomissements, diminution unilatérale de l'acuité visuelle et paralysie complète du III a révélé un macroadénome stade III avec ESS. Une aménorrhée secondaire existant depuis 10 ans avait été négligée. L'intervention rapide a permis la récupération de l'oculomotricité tandis qu'une altération partielle de l'acuité visuelle et du CV persistait. Cette évolution corrobore les données de la littérature: meilleure récupération de l'oculomotricité que de l'acuité visuelle.

Observation n° 23:

Il s'agit d'une femme de 30 ans qui a vu apparaître dans un contexte d'aménorrhée du post partum et de galactorrhée récente un ptosis unilatéral. Nous ne savons pas s'il y eut simultanément des céphalées. Ce n'est que 6 ans plus tard que la découverte d'une faible hyperprolactinémie à 40 ng/ml orienta vers un adénome à PRL et fit porter, a posteriori, le diagnostic de vraisemblable apoplexie hypophysaire a minima. Il s'agissait, au moment de sa découverte, d'un adénome stade I. L'évolution fut donc spontanée, avec persistance du ptosis. Certains auteurs voulant s'en tenir à une définition très stricte et clinique de l'apoplexie récuseraient ce diagnostic devant le doute sur l'existence de céphalées initiales.

Observation n° I:

Il s'agit d'un homme de 45 ans chez qui est survenu un ptosis unilatéral brutal avec vomissements, vertiges et céphalées. Un adénome stade III ESS+ fut découvert à cette occasion. Le geste chirurgical a apporté une amélioration partielle de la paralysie oculomotrice et du CV.

Observation n° XI:

Il s'agit d'un homme de 28 ans qui a vu apparaître en 2 temps, à quelques semaines d'intervalle, des troubles visuels de l'oeil gauche puis de l'oeil droit avec céphalées. Un adénome stade III ESS+ fut découvert. Le geste chirurgical n'a pas apporté de récupération.

2) ANALYSE

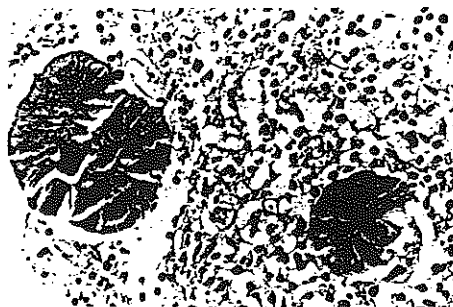
Le chiffre de 8,7% d'apoplexies rapportées dans notre série cadre bien avec les taux rapportés dans la littérature (0,6 à 10,5%). Il ne semble pas exister ici de facteur déclenchant encore qu'une analyse minutieuse des circonstances n'ait pu être faite a posteriori. 3 fois une chirurgie de décompression a été pratiquée en urgence permettant, la plupart du temps, une récupération partielle ou totale de la vision.

E – DECOUVERTE DE SUBSTANCE AMYLOÏDE AU SEIN D'UN ADENOME

Dans l'observation n° XV la présence d'importantes plages de substance amyloïde au sein de la tumeur fut notée par les anatomopathologistes. Le cas est suffisamment rare pour mériter que nous nous y arrêtions.

Le premier cas a été décrit par BARR et LAMPERT en 1972. Depuis, quelques publications sont venues signaler d'autres observations, essentiellement chez des hommes. La plupart des auteurs s'accordent sur le caractère exceptionnel de l'amylose au sein des prolactinomes (56)(98). ROBERT note une fréquence de 2% (21), KOVACS de 5% (55).

A l'examen anatomopathologique on constate la présence de corps éosinophiles de taille variable entourés de cellules aplaties (56). La réactivité de ces dépôts extracellulaires au rouge Congo et leur biréfréngence les caractérise comme substance amyloïde fibrillaire. Certains auteurs ont remarqué la présence de fibrilles intracellulaires au sein des cellules tumorales. D'autres contestent ce fait.



La discussion reste ouverte entre 2 hypothèses majeures: la sécrétion de substance amyloïde par les cellules lactotropes ou par des cellules histiocytaires (56). ROBERT pense que l'on peut imaginer la synthèse par l'adénome de protéines anormales ou de pré-hormones pouvant donner naissance à l'amyloïde de façon directe ou indirecte par l'acquisition de propriétés antigéniques favorisant l'élaboration locale d'immunoglobulines (21)

Quoiqu'il en soit, il s'agit toujours d'une amylose uniquement localisée au sein de la tumeur hypophysaire et il n'a pas été dégagé à l'heure actuelle de particularité évolutive propre à ces adénomes.

F – EVOLUTION A LONG TERME

Que sont devenus, après quelques années, ces patients porteurs de prolactinome? Ont-ils vu, quelles que soient les options thérapeutiques choisies, disparaître les symptômes qui ont motivé leur consultation initiale?

Pour répondre à ces questions nous avons étudié plus particulièrement les 35 patients de cette série suivis plus de 2 ans après le début d'un traitement bien observé. Parmi ces observations le délai moyen de surveillance est de 6,5 ans (7,3 ans pour les femmes, 5 ans pour les hommes), se répartissant comme suit:

- 2 à 5,5 ans : 48,5% (17/35)
- 6 à 8,5 ans : 20% (7/35)
- 9 à 10 ans : 25,5% (9/35)
- 11 à 13 ans : 6% (2/35)

Les traitements reçus et les taux de PRL enregistrés à la fin de la période de surveillance sont rapportés dans les tableaux n° 22 et 23.

1) LES PATIENTS SONT ILS DEFINITIVEMENT GUERIS?

Nous avons tenté de dresser un instantané de la prolactinémie des 35 patients à la fin de leur suivi, soit, pour la plupart d'entre eux, en 1989.

a) Parmi les 11 hommes

-10 sont sous bromocriptine, la plupart du temps après une chirurgie, et parfois après une radiothérapie (obs n° I, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIII). Leur prolactinémie est normale sous 1,5 à 5 cps de brom. par jour.

-le 11° patient fut traité par chirurgie et radiothérapie (obs n° XI). Nous ne connaissons pas sa prolactinémie.

b) Parmi les 24 femmes

-4 patientes (soit 16,6% des cas) ont une PRL normale en dehors de tout traitement:

-2 ont été guéries chirurgicalement (obs n° 13, adénome stade I et obs n° 17, adénome stade II ESS+)

-1 vit sa PRL se normaliser au cours d'une 2° grossesse (obs n° 10, adénome stade 0)

TABLEAU N° 22 - SUIVI A LONG TERME DE 24 FEMMES

OBS. N°	Stade	PRL Initiale (ng/ml)	MODALITES THERAPEUTIQUES														Tentatives d'↑ ou ↓ de la Brom.	PRL A LA FIN DU SUIVI
			1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989		
1	I	15,6	Op.		G.													1989 : PRL normale sous Brom. 4 cps/
2	I	?																1986 : PRL normale sous Brom. 3 cps/
3	II	175				Op.												1989 : PRL normale sous Brom. 1 cps/
6	0	?																1987 : PRL normale sous Brom. 2 cps/
7	I	68																1989 : PRL un peu élevée et cycles irréguliers Guérison chirurgicale incomplète
8	II	260				Op.												1989 : PRL normale sous Brom. 2 cps/
9	II	360				Op.												1989 : PRL entre 16 et 40 ng/ml Sous Brom. 5 à 6 cps/
10	0	58																1989 : PRL normale et cycles réguliers Guérison du post-partum
11	0	75																1989 : Hyperprolactinémie stable sans traitement (résistance à la Brom.)
12	0	62																1989 : PRL normale sous Brom. 3 cps/
13	I	175																1989 : PRL normale depuis 6 ans Guérison post-chirurgicale
14	I	56																1989 : PRL ? cycles réguliers sans traitement Guérison incomplète du post-partum
15	II	?																1989 : PRL normale sous Brom. 2 cps/
16	II	65																1989 : PRL normale sous Brom. 2 cps/
17	II ESS+	238																1989 : PRL normale Guérison post-chirurgicale
18	I	55																1989 : PRL normale sous DHE 3 cps/
19	I	53																1989 : PRL normale et cycles réguliers sans ttt Guérison spontanée ?

- : patiente non encore suivie ou perdue de vue

Op. : opération

↕ : tentative d'arrêt de la Brom.

■ : traitement par Brom.

G. : grossesse

TABLEAU N° 22 (suite) - SUIVI A LONG TERME DE 24 FEMMES

OBS. N°	Stade	PRL Initiale (ng/ml)	MODALITES THERAPEUTIQUES														Tentatives σ ↕ ou δ de la Brom.	PRL A LA FIN DU SUIVI
			1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989		
21	II	47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1989 : PRL normale sous Brom. 2 cps/j
22	I	54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1989 : PRL stable à 65 ng/ml sous simple surveillance
23	I	38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1989 : PRL normale sous Brom. 2 cps/j
24	III ESS+	746	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Op.	-	-	1989 : PRL normale sous Brom. 2 cps/j
25	I	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1989 : PRL normale sous Brom. 1 cps/j
26	III ESS+	363	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Op.	-	-	1989 : PRL normale sous Brom.
27	I	72	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1989 : PRL normale sous Brom. 2 cps/j

TABLEAU N° 23 - SUIVI A LONG TERME DE 11 HOMMES

OBS. N°	Stade PRL initiale (ng/ml)	MODALITES THERAPEUTIQUES											Tentatives d'ou dévde la Brom.	PRL A LA FIN DU SUIVI				
		1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986			1987	1988	1989	
I	III ESS+ 800	Op. R.		†	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1978 : PRL normale (sous ou sans Brom. ?)	
IV	III ESS+ 4600	-	-	-	Op. R.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1989 : PRL normale sous Brom.	
V	IV ESS+ 4750	-	-	-	-	Op.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1989 : PRL normale sous brom. 1,5 cps/	
VI	IV ESS+ ?	-	-	-	Op. R.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1989 : PRL normale sous Brom. 2 cps/	
VII	I ESS+ 1420	-	-	-	-	-	-	-	Op.	-	-	-	-	-	-	-	1989 : PRL normale sous Brom. 3 cps/	
VIII	0 82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1989 : PRL normale sous Brom. 3 cps/	
IX	0 211	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1988 : PRL normale sous brom. L.P	
X	III E 530	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Op. R.	-	-	-	1989 : PRL normale sous Brom.	
XI	III ESS+ 1280	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Op. R.	-	-	-	1989 : PRL ?	
XII	IV ESS+ > 1000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1989 : PRL normale sous Brom. 5 cps/	
XIII	IV E > 996	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Op. R.	-	-	-	1989 : PRL normale sous Brom. 4 cps/	

R. : radiothérapie
 : traitement par Brom.

-1 vit sa PRL se normaliser après avoir interrompu la brom. au bout d'environ 18 mois de traitement (obs n° 19, adénome stade I)

-2 patientes (soit 8,3% des cas) ne prennent aucun traitement et ont une PRL un peu élevée (le chiffre exact n'est pas connu), avec des cycles réguliers dans 1 cas, irréguliers dans l'autre, dans les suites d'une intervention chirurgicale pour l'une, d'une 3^e grossesse pour l'autre (obs n°7 et 14, adénomes stade I). On parlera ici de guérisons incomplètes.

-14 patientes (43% des cas) ont une PRL normale sous brom. administrée en première ou seconde intention (obs n° 1, 2, 3, 6, 8, 12, 15, 16, 21, 23, 24, 25, 26, 27).

-1 patiente a une PRL normale sous D.H.E. (obs n° 18, adénome stade I).

-2 patientes (soit 8,3% des cas) ont une PRL élevée mais stable sous surveillance simple (obs n°11, adénome stade 0 et obs n° 23, adénome stade I). Il s'agit d'un cas de contre-indication et d'un cas de résistance à la brom.

-1 patiente conserve une PRL entre 16 et 40 ng/ml aux différents contrôles malgré des doses élevées de brom. (obs n° 9, adénome stade II opéré). Ses cycles sont réguliers.

Rappelons que parmi les 10 cas dans lesquels une interruption du traitement médical a été tentée la PRL n'est restée normale qu'une seule fois (encore que nous n'en connaissions pas le taux exact).

2) LES FEMMES QUI LE DESIRAIENT ONT ELLES OBTENU UNE GROSSESSE ?

La réponse est oui dans tous les cas. Rappelons qu'il n'y eut aucun problème tumoral majeur en cours de grossesse lorsque celles-ci se sont déroulées après le diagnostic d'adénome.

3) LES HOMMES ONT ILS OBTENU UNE AMELIORATION DE LEUR FONCTION GONADIQUE ?

a) Troubles sexuels

Parmi les 11 hommes suivis à long terme ceci n'est documenté que chez 5 d'entre eux: on note 3 cas de normalisation et 2 cas d'amélioration des troubles sexuels.

b) Stérilité

Le seul patient ayant initialement consulté pour ce motif ne put concevoir malgré une PRL et une testostérone normalisées.

5) CES PATIENTS CONSERVENT ILS UN SUIVI ENDOCRINOLOGIQUE EN MILIEU SPECIALISE ?

24 patients (soit 68,5% des 35 patients suivis plus de 2 ans) sont actuellement suivis par un endocrinologue en C.H.U. ou hors C.H.U. Une patiente est suivie par un neurochirurgien hors C.H.U. Les 10 autres sont suivis exclusivement par leur médecin traitant après un suivi endocrinologique plus ou moins long.

BIBLIOGRAPHIE

1973

1 - HARDY J

Acromégalie-gigantisme. Traitement chirurgical par exérèse transsphénoïdale de l'adénome hypophysaire.
23^e congrès de la société de neurochirurgie de langue française. 2-9 juin 1973.
Neuro-chirurgie, tome 19, supplément 2, mai 1973.

1977

2 - LUNDBERG O

The invasive pituitary adenoma. A prolactin producing tumor.
Arch Neurol, vol 34, dec 1977, 742-749

1978

3 - MAGYAR D - MARSHALL J

Pituitary tumors and pregnancy
Am. J. Obstet. Gynecol. 132, 1978, 739-749

1979

4 - GEMZEL C - WANG C

Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma
Fert. Ster. vol 31, n°4, apr 1979, 363-372

5 - GRIFFITH RW

Pituitary tumours during pregnancy
Br. J. clin. Pharmac. 1979, 7, 393-396

6 - LAMBERTS S

The incidence of complications during pregnancy after treatment of hyperprolactinemia with bromocriptine in patients with radiologically evident pituitary tumors
Fert. Ster. vol 31, n°6, june 1979, 614-619

7 - THORNER M O

Pregnancy in patients presenting with hyperprolactinaemia
Br. Med. Journal, 1979, 2, 771-774

1980**8 - AUBOURG R**

Endocrine outcome after transsphenoidal adenectomy for prolactinoma: prolactin levels and tumor size as predicting factors

Surg. Neurol., vol 14, n°2, august 1980

9 - AUDIBERT A

Analyse de plus de 1000 grossesses induites par la bromocriptine et de leur devenir.

La bromocriptine. Mise au point pharmacologique et prospective clinique. Colloque de Paris, 14 mars 1980, *Rueil Sandoz 1981 p 117-123*

10 - DEL POZO E

Induced human gestational hypoprolactinemia: lack of action on foetal adrenal androgen synthesis.

J.C.E.M., 1980, vol 51, 936-938

11 - KLIBANSKY A

Decreased bone density in hyperprolactinemic women

New Eng. J. Med., dec 1980, vol 303, n° 26, 1511-1514

12 - KONOPKA P

Adénome à prolactine et grossesse: proposition d'une autre attitude thérapeutique

La bromocriptine. Mise au point pharmacologique et prospective clinique. Colloque de Paris, 14 mars 1980, *Rueil Sandoz 1981, p 151-154.*

1981**13 - BURROW G N**

Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series.

New Eng. J. Med., jan 1981, vol 30, 156-158.

14 - CANALES E S

Bromocriptine as prophylactic therapy in prolactinoma during pregnancy.

Fert. Ster., oct 1981, vol 36, n°4, 524-526.

15 - CHIODINI P

Size reduction of macroprolactinomas by bromocriptine or lisuride treatment.

J.C.E.M., 1981 oct, 53 (4): 737-43

16 - HARDY J

Adénomes à prolactine : aspect chirurgical. Introduction.

Neurochirurgie 1981, 27, suppl. 1 : 5-8

17 - VEZINA J L

Le prolactinome. Aspects radiologiques de la selle turcique.

Neurochirurgie 1981, 27, suppl. 1 : 19-28

18 - BEAUREGARD H

Le prolactinome chez la femme. Etude clinique et biologique, évaluation pré opératoire chez 200 femmes.

Neurochirurgie 1981, 27, suppl. 1 : 29-35

19 - SOMMA M

Le prolactinome chez l'homme. Evaluation pré opératoire de 40 patients.

Neurochirurgie 1981, 27, suppl. 1 : 37-39

20 - HARDY J

Le prolactinome. Aspects chirurgicaux.

Neurochirurgie 1981, 27, suppl. 1 : 41-60

21 - ROBERT F

Le prolactinome. Aspects pathologiques.

Neurochirurgie 1981, 27, suppl. 1 : 61-73

22 - BEAUREGARD H

Le prolactinome chez la femme. Résultat thérapeutique chez 200 femmes.

Neurochirurgie 1981, 27, suppl. 1 : 83-90

23 - SOMMA M

Le prolactinome chez l'homme. Résultat thérapeutique chez 40 hommes.

Neurochirurgie 1981, 27, suppl. 1 : 91-94

24 - HARDY J

Adénomes à prolactine. Aspect chirurgical. Discussion.

Neurochirurgie 1981, 27, suppl. 1 : 95-104

25 - ROHMER V - BRICAIRE H

Evolution tumorale des adénomes à prolactine au cours de la grossesse. Modalités thérapeutiques (2 observations)

Nouv. Presse Med., 1981, 10, 3783-86

1982

26 - ARCHER D F

Bromocriptine treatment of women with suspected pituitary prolactin-secreting microadenomas.

Am. J. Obstet. Gynecol., 1982, 143: 620-25

27 - BASKIN D S

CSF rhinorrhea after bromocriptine for prolactinoma.

New Eng. J. Med., 1982 jan : 178

27 bis - BERGH T

Bromocriptine-induced pregnancies in women with large prolactinomas.

Clinical Endocrinology, 1982, 17 : 625-631

28 - BRICAIRE H

Régression sous traitement médical pur des adénomes hypophysaires à prolactine.

Ann. Med. Interne, 1982, 133, n°1 : 58

29 - BUVAT J

Influence de l'hyperprolactinémie primaire sur le comportement sexuel humain.

Nouv. Presse Med. 1982, 11 : 3561-63

30 - BUVAT J

Prolactine, bromocriptine et fonction gonadique de la femme: données récentes. I. Physiologie de la prolactine, physiopathologie et diagnostic des hyperprolactinémies.

J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1982, 11: 341-353

31 - BUVAT J

Prolactine, bromocriptine et fonction gonadique de la femme: données récentes. II Traitement des hyperprolactinémies féminines et autres indications de la bromocriptine.

J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1982, 11 : 509-521

32 - DE GENNES J L

Progrès dans la détection hormonologique des adénomes à prolactine.

Ann. Med. Interne, 1982, 133, n°1: 12-16

33 - HULTING A L

Oral contraceptive steroids do not promote the development or growth of prolactinomas.

Contraception, 1983 jan, 27, n°1, 69-73

34 - LANDOLT A M

Bromocriptine: does it jeopardise the result of later surgery for prolactinomas?

Lancet, 1982 sept 18, 2(8299):657-8

35 - LANDOLT A M

Cerebrospinal fluid rhinorrhea: a complication of therapy for invasive prolactinomas.

Neurosurg., 1982, vol 11, n°3:395-401

36 - LINQUETTE M

Prolactinomes et stérilité féminine. Traitement médical ou traitement chirurgical.

Bull. Acad. Nat. Med., 1982, 166, n°: 637-642

37 - METZGER J

Détection radiologique des adénomes hypophysaires sécrétants.

Ann. Med. Interne, 1982, 133, n°1: 6-11

38 - RANDALL S

Pregnancies in women with hyperprolactinemia: obstetric and endocrinal management of 50 pregnancies in 37 women.

Br. J. Obstet. Gynecol., jan 1982, 89: 20-23

39 - WASS J A H

Bromocriptine in management of large pituitary tumors

Br. Med. J., 1982 jun, 284, (6333):1908-11

1983

40 - ANDERSEN A N

The possible prognostic value of serum prolactin increment during pregnancy in hyperprolactinemic patients.

Acta Endocrinologica 1983, 102: 1-5

41 - BLACKWELL R E

Comparison of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinemic syndromes : a multicenter study.
Fert. Ster., 1983 jun, vol 39, n°6

42 - BREIDAHL H D

Failure of bromocriptine to maintain reduction in size of a macroprolactinoma.
Br. Med. J., 1983 aug., vol 287 : 451-52

43 - CAMANNI F

Defective regulation of prolactin secretion after successful removal of prolactinomas.
J.C.E.M., 1983, 57 : 1270-76

44 - CORENBLUM B

Long term follow up of hyperprolactinemic women treated with bromocriptine.
Fert. Ster., 1983 nov, 40, n°5 : 596-99

45 - DALLABONZANA D

Reenlargement of macroprolactinomas during bromocriptine treatment : report of 2 cases.
J. Endocrinol. Invest., 1983, 6 : 47-50

46 - DEL POZO E

Response to bromocriptine therapy in 115 prolactinoma cases.
Prolactin and prolactinomas, Raven Press, New York, 1983

47 - DIETEMANN J L

CT follow up of microprolactinomas during bromocriptine-induced pregnancy.
Neuroradiology, 1983, 25 (3) : 133-8

48 - DIVERS W A

Prolactin-producing microadenomas in pregnancy.
Obstet. and Gynecol., 1983 oct, 62, n°4 : 425-29

49 - FAGLIA G

Influence of previous bromocriptine therapy on surgery for microprolactinoma.
Lancet, 1983 jan, 1 (8316) : 133-4

50 - FRANKS S

Effectiveness of pergolide mesylate in long term treatment of hyperprolactinemia.

Br. Med. J., 1983 apr, 286 (6372): 1177-9

51 - HAMMOND C B

The outcome of pregnancy in patients with treated and untreated prolactin secreting pituitary tumors.

Am. J. Obstet. Gynecol., 1983 sept, 147(2): 148-57

52 - KIRKWOOD K S

Oral contraceptive use and the occurrence of pituitary prolactinoma.

JAMA, 1983 apr, 249, n°16: 2204-7

53 - KLEINBERG D L

Pergolide for the treatment of pituitary tumors secreting prolactin or growth hormone.

New Eng. J. Med., 1983 sept, 309 (12): 704-9

54 - KONOPKA P

Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas.

Am. J. Obstet. Gynecol., 1983 aug 15, 146(8): 935-8

55 - KOVACS K

Tumors of the pituitary gland. Variants and associated lesions.

Tumors of the pituitary gland. p 110

56 - KURATSU J I

Prolactinoma of pituitary with associated amyloid like substances. Case report.

J. Neurosurg., 1983, 59: 1067-70

57 - LAWS E R

Pregnancy following transsphenoidal resection of prolactin-secreting pituitary tumors.

J. Neurosurg., 1983, 58: 685-8

58 - RANDALL R V

Transsphenoidal microsurgical treatment of prolactin-producing microadenomas. Results in 100 patients.

Mayo Clinic Proc., 1983, 58: 101-121

59 - REISS D

Regression d'un adénome à prolactine sous l'effet de la metergoline.

Rev. Franç. Endocrinol. Clin., 1983, 24, 6 : 533-5

60 - RJOSK H K

Hyperprolactinemia and pregnancy.

Prolactin and prolactinomas. Raven Press, New York, 1983.

61 - SERRI O

Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenectomy in women with prolactinoma.

New Eng. J. Med., 1983 aug 4, 309 [5] : 280-3

62 - STRAUCH G

Il devient possible de faire régresser médicalement des adénomes hypophysaires.

Sem. Hôp. Paris, 1983, 59, n°37-38 : 2640-41

63 - WEISS M H

Natural history of microprolactinomas : six-year follow-up.

Neurosurg., 1983, 12, n°2 : 180-3

64 - ZARATE A

Follow-up of patients with prolactinomas after discontinuation of long-term therapy with bromocriptine.

Acta Endocrinologica, 1983, 104 : 139-142

1984

65 - BARROW D L

Clinical and pathological effects of bromocriptine on prolactin-secreting and other pituitary tumors.

J. Neurosurg., 1984, 60 : 1-7

66 - BASSETI M

Bromocriptine treatment reduces the cell size in human macroprolactinomas : a morphometric study.

J.C.E.M., 1984, 58, n°2 : 268-273

67 - CHAIEB L - LUTON J P

Le test rapide à la 1-24 corticotrophine dans l'exploration de l'axe corticotrope. 71 observations.

La Presse Med., 1984, 13, n°36 : 2183-87

68 - CROSIGNANI P

Visual fields defects and reduced visual acuity during pregnancy in two patients with prolactinoma : rapid regression of symptoms under bromocriptine. Case reports.

Br. J. Obstet. Gynecol., 1984, 91 : 821-3

69 - DAYA S

The effect of multiparity on intrasellar prolactinomas.

Am. J. Obstet. Gynecol., 1984 mar, 148 [5]:512-5

70 - DE WIT W

Prophylactic bromocriptine treatment during pregnancy in women with macroprolactinomas : report of 13 pregnancies.

Br. J. Obstet. Gynecol., 1984 nov, 91 : 1059-69

71 - FAHLBUSCH R

Influence of preoperative bromocriptine therapy on success of surgery for microprolactinoma.

Lancet, 1984 sept 1,2 (8401):520

72 - GROSSMANN A

Treatment of prolactinomas with megavoltage radiotherapy.

Br. Med. J., 1984 apr, 288 : 1105-9

73 - JOHNSTON D G

Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas.

Lancet, 1984 jul 28, 2 (8396): 187-92

74 - KLIBANSKI A

Gonadotropin and prolactin pulsations in hyperprolactinemic women before and during bromocriptine therapy.

J.C.E.M., 1984, 58 [6]:1141-7

75 - LANDOLT A M

Perivascular fibrosis in prolactinomas : is it increased with bromocriptine?

J.C.E.M., 1984, 58 [6]: 1179-83

76 - LORCY Y

Traitement des hyperprolactinémies par la Metergoline.

Rev. Franç. Endocrinol. clin., 1984, 25, 3 : 260-4

77 - MARCOVITZ S - HARDY J

Combined medical and surgical treatment of prolactin-producing pituitary tumors.

Semin. Reprod. Endocrinol., 1984, 2 : 73-81

78 - MARTIN M C

Prolactin-secreting adenomas in women. VII. Dopamine regulation of prolactin secretion.

J.C.E.M., 1984, 59 (3) : 485-90

79 - MORITETSU G

Necrotic changes in prolactinomas after long-term administration of bromocriptine.

J.C.E.M., 1984, 59 (3) : 463-70

80 - MURRAY F T

Return of gonadal function in men with prolactin-secreting pituitary tumors.

J.C.E.M., 1984, 59 (1) : 79-85

81 - PERRIN G

Adénomes hypophysaires géants invasifs avec hyperprolactinémie. Discussion d'une stratégie thérapeutique. A propos de 34 cas.

Lyon Médical, 1984, 251 (3) : 103-04

82 - RAMOS CARDOSO E

Pituitary apoplexy : a review.

Neurosurg., 1984, 14 (3) : 363-373

83 - RODMAN E F

Long-term follow-up of transsphenoidal selective adenectomy for prolactinomas.

JAMA, aug 17, 1984, 252, n°7 : 921-4

84 - RUIZ-VELASCO V

Pregnancy in hyperprolactinemic women.

Fert. Ster., jun 1984, 41, n°6 : 793-805

85 - SIEGEL A J

Paternity after bromocriptine therapy for hyperprolactinemia.

New Eng. J. Med., 1984 sept 27, 311 (13): 859-60

86 - WARFIELD A

Bromocriptine treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas may restore pituitary function.

Ann. Intern. Med., 1984, 101 : 783-5

1985

87 - CHARPENTIER G - DEROME P

Surgical treatment of prolactinomas. Short and long-term results. Prognostic factors.

Hormone Res., 1985, 22 : 222-7

88 - FUJIMOTO M

Spontaneous reduction in size of prolactin-producing adenoma after delivery.

J. Neurosurg., 1985, 63 : 973-74

89 - HANCOCK K W

Long-term suppression of prolactin concentrations after bromocriptine induced regression of pituitary prolactinomas.

Br. Med. J., 1985, jan 12, 290 (6462) : 117-8

90 - HULTING a I

Prolactinomas in men : clinical characteristics and the effect of bromocriptine treatment.

Acta Med. Scand., 1985, 217 : 101-9

91 - KOK J G

Cerebrospinal fluid rhinorrhea during treatment with bromocriptine for prolactinoma.

Neurology, 1985, 35 : 1193-95

92 - KUHN J M

Traitement médical des adénomes hypophysaires à prolactine. Influence de la taille de l'adénome.

La Presse Médicale, 2 mars 1985, 14, n°9 : 525-28

93 - LINQUETTE M

Evolution des prolactinomes pendant et après traitement médical.

Bull. Acad. Nat. Med., 1985, 169, n°8 : 1145-9

94 - LIUZZI A

Low doses of dopamin agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas.

New Eng. J. Med., 1985 sept 12, 313 (11): 656-9

95 - MOLITCH M E

Pregnancy and the hyperprolactinemic women.

New Eng. J. Med., 1985 may, 312, n°21 : 1364-70

96 - MOLITCH M E

Bromocriptine as primary therapy for prolactin secreting macroadenomas : results of a prospective multicenter study.

J.C.E.M., 1985, 60, n°4 : 698-705

97 - MOSTER M L

Visual function in prolactinoma patients treated with bromocriptine.

Ophthalmology, 1985, 92 : 1332-1341

98 - PAETAU A

Prolactinoma of the pituitary containing amyloid.

Acta endocrinol., 1985, 109 : 176-80

99 - SAUNDERS N J

Prolactinoma during pregnancy causing compression symptoms responding to bromocriptine therapy.

Postgraduate Med. J., 1985, 61 : 829-30

100 - SCANLON M F

Management of selected patients with hyperprolactinemia by partial hypophysectomy.

Br. Med. J., 1985, 291 : 1547-49

101 - SCHERRER H

Resultat du traitement par bromocriptine des adénomes à prolactine géants ou expansifs. A propos de 20 observations.

Ann. Med. Interne, 1985, 136, n°6, 459-66

102 - THOMSON J A

Treatment of presumed prolactinoma by transsphenoidal operation : early and late results.

Br. Med. J., 1985, 291 : 1550-53

1986**103 - AHMED S R**

Discordant responses of prolactinoma to two different dopamine agonists.

*Clinical Endocrinol., 1986, 24: 421-26***104 - BENKER G**

Parenteral bromocriptine in the treatment of hormonally active pituitary tumors.

*Clinical Endocrinol., 1986, 24: 505-513***105 - DOLLAR J R - BLACKWELL R E**

Diagnosis and management of prolactinomas.

*Canc. Metast. Rev., 1986, 5: 125-38***106 - BLACKWELL R E**

Long-term medical therapy and follow-up of pediatric- adolescent patients with prolactin-secreting macroadenomas.

*Fert. Ster., 1986, 45, n°5: 713-716***107 - DALLABONZANA D**

Chronic treatment of pathological hyperprolactinemia and acromegaly with the new ergot derivate Terguride.

*J.C.E.M., 1986, 63, n°4: 1002-1007***108 - ESIRI M M**

Effect of bromocriptine treatment on the fibrous tissue content of prolactin secreting and non-functioning macroadenomas of the pituitary gland.

*J.C.E.M., 1986, 63, n°2: 383-388***109 - FERRARI C**

Long-lasting prolactin-lowering effect of Cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients.

*J.C.E.M., 1986, 63, n°4: 941-45***110 - FOSSATI P**

Traitement médical des prolactinomes.

Horm. Reprod. Metab., 1986, 3, n°2: 60-75

111 - GRÄF K J

Rapid regression of macroprolactinomas by the new dopamine partial agonist Terguride.

Acta Endocrinol., 1986, 111 : 460-66

112 - JOHNSTON D G

The long-term effects of megavoltage radiotherapy as sole or combined therapy for large prolactinomas : studies with high definition computerized tomography.

Clin. Endocrinol., 1986, 24 : 675-85

113 - KOISUMI K

Pregnancy after combined treatment with bromocriptine and tamoxifen in two patients with pituitary adenomas.

Fert. Ster., 1986, 46, n°2 : 312-314

114 - LIN TAN S

Management of prolactinomas.

Br. Journal, 1986

115 - PARL F F

Late recurrence of surgically removed prolactinomas.

Cancer, 1986, 57 : 2422-26

116 - SAITOH Y

Treatment of prolactinoma based on the results of transsphenoidal operations.

Surg. Neurol., 1986, 26 : 338-44

117 - SAMAAAN N A

Pregnancy after treatment in patients with prolactinoma : operation versus bromocriptine.

Am. J. Obstet. Gynecol., 1986, 155, n°6 : 1300-05

118 - SCHERRER H

Grossesse et hyperprolactinémie. Révision des modalités thérapeutiques à propos d'une série de 35 patientes.

Ann. Med. Interne, 1986, 137, n°8 : 621-626

119 - SCHERRER H

Association de la Dompéridone à la Bromocriptine dans le traitement des prolactinomes.

La Presse Med., 1986, 15, n°20: 934

120 - SCHLECHTE J A

Long-term follow-up of women with surgically treated prolactin-secreting pituitary tumors.

J.C.E.M., 1986, 62, n°6: 1296-1301

121 - SERRI O

Decreased sensitivity to insulin in women with microprolactinomas.

Fert. Ster., 1986, 45, n°4: 572-74

121bis - STEVENAERT A

Early normalization of luteinizing hormone pulsatility after successful transsphenoidal surgery in women with microprolactinomas.

J.C.E.M., 1986, 62, n°5: 1044-47

122 - SIECK J O

Extrasellar prolactinomas: successful management of 24 patients using bromocriptine.

Hormone Res., 1986, 23: 167-176

123 - VAN'T VERLAAT J W

Bromocriptine treatment of prolactin secreting macroadenomas: a radiological, ophthalmological and endocrinological study.

Acta Endocrinol., 1986, 112: 487-93

1987

124 - ADASHI E Y

Prolactin as an inhibitor of granulosa cell luteinization: implications for hyperprolactinemia-associated luteal phase dysfunction.

Fert. Ster., 1987, 48, n°1: 131-139

125 - ARCHER D F

Current concepts and treatment of hyperprolactinemia.

Obstet. Gynecol. Clin. North America, 1987, 14, n°4: 979-98

126 - BEVAN J S

Misinterpretation of prolactin levels leading to management errors in patients with sellar enlargement.

The Am. J. Med., 1987, 82 : 29-32

127 - BEVAN J S

Factors in the outcome of transsphenoidal surgery for prolactinoma and non-functioning pituitary tumour including pre-operative bromocriptine therapy.

Clin. Endocrinol., 1987, 26 : 541-556

128 - BRONSTEIN M D

Short-term management of macroprolactinomas with a new injectable form of bromocriptine.

Surg. Neurol., 1987, 28 : 31-7

129 - CANDRINA R

Results of combined surgical and medical therapy in patients with prolactin-secreting pituitary macroadenomas.

Neurosurg., 1987, 21, n°6 : 894-97

130 - DE LEO V

Prolactin secretion after surgery or bromocriptine treatment of prolactinoma.

Obstel. and Gynecol., 1987, 69, n°1 : 99-102

131 - FAGLIA G

Dihydroergocriptine in management of microprolactinomas.

J.C.E.M., 1987, 65, n°4 : 779-84

132 - FAHLBUSCH R

Short-term preoperative treatment of macroprolactinomas by dopamine agonists.

J. Neurosurg., 1987, 67 : 997-15

133 - HALPERIN I

Treatment of pituitary macroadenomas secreting PRL, HGH or ACTH with long-acting bromocriptine.

J. Endocrinol. Invest., 1987, 10 : 277-82

134 - HUBBARD J L

Prolactin-secreting adenomas: the preoperative response to bromocriptine treatment and surgical outcome.

J. Neurosurg., 1987, 67: 816-21

135 - IKEGAMI H

Relationship between the methods of treatment for prolactinomas and the puerperal lactation.

Fert. Ster., 1987, 47, n°5: 867-69

136 - JACKSON R D

Sequential prolactin evaluation of a "cured" patient with recurrence of prolactinoma.

The Am. J. Med., 1987, 82: 343-46

137 - KRUPP P

L'innocuité du Parlodel® au cours de la grossesse.

Klin. Wochenschr., 1987, 65: 823-27

138 - LAWTON N F

Prolactinomas: medical or surgical treatment?

Quarterly J. of Med., 1987, New series 64, n°243: 557-64

139 - MEHTA A E

Primary radiotherapy of prolactinomas.

The Am. J. Med., 1987, 83: 49-58

140 - MELEN O

Neuro-ophthalmologic features of pituitary tumors.

Endocrinology and metabolism clinics, 1987, 16, n°3: 585-603

141 - BENEDETTO G

Dose-related prolactin inhibitory effect of the new long-acting dopamine receptor agonist Cabergoline in normal cycling, puerperal, and hyperprolactinemic women.

J.C.E.M., 1987, 65, n°3: 541-45

142 - MURPHY F Y

Giant invasive prolactinomas.

The Am. J. Med., 1987, 83: 995-1002

143 - OMODEI U

Pituitary microprolactinoma, bromocriptine, and pregnancy : follow-up of 74 cases.

Curr. Therap. Res., 1987, 42, n°1 : 63-68

144 - PEILLON F

Les hyperprolactinémies organiques et fonctionnelles : stratégies diagnostiques et thérapeutiques actuelles.

Rev. Franç. Endocrinol. Clin., 1987, 28, 4-5 : 259-62

145 - SISAM D A

The natural history of untreated microprolactinomas.

Fert. Ster., 1987, 48, n°1 : 67-71

146 - TABARIN A

Intérêts de l'angioscanographie dans l'exploration morphologique des adénomes hypophysaires.

Ann. d'endocrinol., 1987, 48 : 460-64

147 - TURPIN G

Quand faut-il opérer un adénome à prolactine?

Ann. Med. Interne, 1987, 138, n°2 : 83-85

148 - WANG C

Long-term treatment of hyperprolactinemia with bromocriptine: effect of drug withdrawal.

Clin. Endocrinol., 1987, 27 : 363-71

149 - ZARATE A

Long-acting bromocriptine for the acute treatment of large macroprolactinomas.

J. Endocrinol. Invest., 1987, 10 : 233-36

1988

150 - BARROW D L

Management of prolactinomas associated with very high serum prolactin levels.

J. Neurosurg., 1988, 68, 554-58

151 - BRICAIRE C

La grossesse: une modalité de guérison des adénomes à prolactine? Dix-huit observations.

La Presse Med., 1988, 17, n°40 : 2117-19

152 - SANDOZ Laboratoires

Documentation Parlodel injectable (Plo-Lar).

International Congress on prolactin, Kyoto, 1988; 1st European Congress of endocrinology, Copenhagen, 1987.

153 - SANDOZ Laboratoires

Documentation Parlodel Retard par voie orale (Plo-8ro)

Gynec. Endoc 2, suppl 2, 1988.

154 - SCETTINI G

Effectiveness of a single injectable dose of bromocriptine long acting in the treatment of macroprolactinomas.

J. Endocrinol. Invest, 1988, 11 : 47-51

155 - VAN'T VERLAAT J W

Primary treatment of macroprolactinomas with Parlodel LAR.

Acta Endocrinol, 1988, 119 : 51-55

156 - TOFFLE R C

Pregnancy-induced changes in prolactinomas as assessed with computed tomography.

J. of Reprod. Med., 1988, 33, n°10 : 821-826

DIVERS

157 - FOSSATI P - BUYAT J - DEWAILLY D

Les hyperprolactinémies.

Encycl. Med. Chir., Glandes-Nutrition, 10018 L10, 9-1984, 16 p.

158 - MAUVAIS-JARVIS P

Médecine de la reproduction. Gynécologie endocrinienne.

2° édition. 1986. Flammarion. Médecine:sciences.

159 - MAUVAIS-JARVIS P

Médecine de la reproduction masculine.

1984. Flammarion. Médecine:sciences.

160 - SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE GYNÉCOLOGIE

Dystrophies ovariennes.

XXXIV^e Assises Françaises de Gynécologie. 1989.

161 - TOUREILLE M

L'adénome à prolactine. A propos de 20 observations.

Thèse de Médecine. 1983.

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE

Introduction	5
Historique	6
CHAPITRE I : GENERALITES	7
A - Anatomie de l'hypophyse	8
1) La loge sellaire	8
2) Structures supra sellaires	8
3) Structures latéro sellaires	9
B - Physiologie de la prolactine	9
1) Les cellules lactotropes	9
2) Biochimie	9
3) Récepteurs et actions cellulaires	9
4) Régulation de la sécrétion et de la libération	10
a) Les facteurs directs inhibiteurs	10
b) Les facteurs directs stimulateurs	10
c) Les facteurs modulateurs	10
5) Activités biologiques	10
a) Prolactine et fonction de reproduction	11
-chez la femme	11
-chez l'homme	11
b) Prolactine et sexualité	11
c) Effets métaboliques	12
6) La prolactine au cours de la grossesse et de l'allaitement	12
C - Physiopathologie	12
1) Constitution de l'adénome	12
2) L'insuffisance gonadique	13
a) Chez la femme	13
b) Chez l'homme	14
3) Les troubles sexuels	14

a) Chez la femme	14
b) Chez l'homme	14
D - Anatomopathologie	15
1) Fréquence	15
2) Aspect macroscopique	15
3) Aspect en microscopie photonique	15
CHAPITRE II : SYMPTOMATOLOGIE	16
A - Le syndrome clinique	17
1) Chez la femme	17
-âge au moment du diagnostic	17
-statut marital et histoire obstétricale	17
-prise de contraceptifs oraux	17
a) Le syndrome endocrinien	18
-troubles du cycle	18
-galactorrhée	18
-troubles sexuels	18
-stérilité	18
-hypopituitarisme	19
-obésité et métabolisme glucidique	19
-rétention hydro-sodée	19
c) Le syndrome tumoral	19
-céphalées	19
-troubles visuels	19
-brèche méningée	20
-envahissement des structures cérébrales de voisinage	20
-apoplexie hypophysaire	20
d) Mode de découverte	21
2) Chez l'homme	21
-âge au moment du diagnostic	21
a) Le syndrome endocrinien	21
-troubles sexuels	21
-gynécomastie	21
-galactorrhée	21
-hypogonadisme	22
-stérilité	22
-hypopituitarisme	22

b) Le syndrome métabolique	22
c) Le syndrome tumoral	22
-céphalées	22
-troubles visuels	22
-autres éléments	22
d) Les signes cliniques accessoires	22
e) Mode de découverte	22
B - Le syndrome biologique	23
1) Caractérisation de l'hyperprolactinémie adénomateuse	23
a) Prolactinémie	23
b) Cycle nyctéméral de la prolactine	24
c) Tests dynamiques	24
2) Evaluation du retentissement de l'adénome sur les fonctions hypophysaires	25
a) La fonction gonadique	25
-chez la femme	25
-chez l'homme	25
b) Les autres fonctions hypophysaires	26
C - La mise en évidence morphologique	26
1) Radiographies de la selle turcique	26
2) Tomodensitométrie	27
a) Technique classique	27
b) Angioscanographie	28
3) Encéphalographie gazeuse	29
4) Artériographie carotidienne	29
5) Résonance magnétique nucléaire	29
6) Examens ophtalmologiques	29
a) Le champ visuel	29
b) L'acuité visuelle	29
c) Le fond d'oeil	29

CHAPITRE III : LE TRAITEMENT 30

A - Le traitement chirurgical	31
1) La technique chirurgicale	31
a) La voie trans-naso-sphénoïdale	31
b) La voie haute	33
c) Constatations per-opératoires	33
2) Le succès thérapeutique-définition	33

3) Les résultats	33
a) Résultats biologiques à court terme dans les deux sexes	34
- prolactinémie	34
- tests dynamiques sur la prolactine	34
- les gonadotrophines	34
- les fonctions hypophysaires	37
b) Evolution post-opératoire des troubles visuels dans les deux sexes	37
c) Résultats cliniques à court terme chez la femme	37
- microadénomes	37
- les cycles	37
- la galactorrhée	40
- les troubles sexuels	40
- la fertilité	40
- les troubles métaboliques	40
- macroadénomes	40
- les cycles	40
- la fertilité	40
- autres signes cliniques	40
d) Résultats cliniques à court terme chez l'homme	41
- les troubles sexuels	41
- la fertilité	41
- la gynécomastie et la galactorrhée	41
4) Facteurs prédictifs du succès chirurgical à court terme	41
a) La taille de l'adénome	41
b) Le taux de prolactine pré opératoire	41
c) La durée des signes cliniques pré opératoires	42
d) La prise antérieure d'oestro-progestatifs	42
e) La nécrose de l'adénome	42
f) Autres facteurs	42
5) Récurrences post chirurgicales	42
a) La récurrence biologique	42
b) La récurrence tumorale	45
c) La récurrence clinique	45
d) Mécanisme des récurrences	45
6) Facteurs prédictifs du succès chirurgical à long terme	46
a) Le taux de PRL en post opératoire immédiat	46

b) Le test TRH/PRL en post opératoire	47
7) Complications de la chirurgie	47
8) Avantages et inconvénients du traitement chirurgical	48
a) Amélioration de la symptomatologie initiale	48
b) Complications possibles	49
B - Le traitement médical	50
1) Les hypoprolactinémisants	50
a) Les agonistes dopaminergiques	50
-la Bromocriptine	50
-mode d'action	51
-effet sur le volume tumoral et l'aspect histologique de l'adénome	51
-mode de prescription	52
-tolérance	52
-contre-indications	52
-résistance à la Bromocriptine	52
-les nouvelles formes de Bromocriptine	53
-les autres agonistes dopaminergiques	54
b) Les antagonistes sérotoninergiques	54
2) Résultats du traitement médical en première intention	55
a) Résultats biologiques et morphologiques dans les deux sexes	55
-la prolactinémie	55
-le volume tumoral	55
-relations prolactinémie/volume tumoral	58
-évolution de l'aspect de l'adénome au scanner	58
-les troubles visuels	58
-les fonctions hypophysaires	58
-le risque de rhinorrhée	62
b) Résultats cliniques chez la femme	62
-les cycles	62
-la galactorrhée	64
-les troubles sexuels	64
-la fertilité	64
-les troubles métaboliques	64
c) Résultats cliniques chez l'homme	64
-troubles sexuels	64
-gynécomastie et galactorrhée	64

d) Evolution de la fonction gonadotrope chez l'homme	64
-testostéronémie	64
-évolution comparée des troubles sexuels et des taux de PRL et de testostérone	66
-évolution des gonadotrophines	66
-fertilité	66
e) Cas particulier des enfants et adolescents	66
3) Facteurs prédictifs du succès thérapeutique	67
4) Evolution à l'arrêt du traitement	67
5) Le traitement médical après chirurgie incomplète	67
6) Le traitement médical en tant que préparation à la chirurgie	70
a) Difficultés éventuelles du geste chirurgical	70
b) Microadénomes	70
c) Macroadénomes	71
7) Avantages et inconvénients du traitement médical	72
C - La radiothérapie	74
1) Méthodes de traitement	74
2) Les résultats	74
a) Résultats biologiques et morphologiques dans les deux sexes	74
-prolactinémie	74
-volume tumoral	75
-fonctions hypophysaires	75
b) Résultats cliniques chez la femme	75
-les cycles	75
-la galactorrhée	76
-la fertilité	76
-le déroulement des grossesses induites par la Bromocriptine	76
c) Résultats cliniques chez l'homme	76
3) Complications	76
a) Complications mineures	76
b) Complications majeures	76
4) Indications thérapeutiques	77
D - L'abstention thérapeutique	78
E - La décision thérapeutique	79
1) Microadénomes	79
a) Stade 0	79
b) Stade I	79

c) Cas particuliers	80
2) Macroadénomes	80
a) Expansion supra sellaie	80
b) Expansion caverneuse ou postérieure	80
c) Expansion vers le sinus sphénoïdal	80
d) Tumeurs kystiques-Adénomes nécrosés	80
e) Macroadénomes avec faible hyperprolactinémie	81
f) Patients âgés	81
g) Adolescents	81
CHAPITRE IV : ADENOMES A PROLACTINE ET GROSSESSE	82
A - La fertilité	83
1) Adénomes non traités préalablement	83
2) Adénomes préalablement traités par la chirurgie	83
3) Adénomes préalablement traités par radiothérapie	83
4) Adénomes traités par Bromocriptine	84
5) Inducteurs de l'ovulation sur prolactinomes non traités	84
B - Les complications	84
1) Inocuité de la Bromocriptine	85
2) Grossesse induites sur adénome non traité	85
a) Microadénomes	85
b) Macroadénomes	85
3) Grossesse après exérèse de l'adénome	86
4) Grossesse après radiothérapie	86
5) Grossesse sous Bromocriptine en continu	86
6) Traitement des complications	86
C - Evolution de l'adénome	88
1) Pendant la grossesse	88
a) Prolactinémie	88
b) Volume tumoral	88
2) Dans le post partum	89
a) Prolactinémie	89
b) Volume tumoral	89
c) Cas particulier des grossesses multiples	90
D - Surveillance de la grossesse	90
1) Pendant la grossesse	90
2) Dans le post-partum	90

E - L'allaitement	91
F - Discussion des options thérapeutiques	91

DEUXIEME PARTIE
NOTRE ETUDE

Introduction	94
Modalités de réalisation de l'étude	95
Les observations	96
CHAPITRE I : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC	199
A - Age et sexe	200
B - Stade tumoral	204
C - Durée de l'évolution clinique	205
D - Le syndrome endocrinien	206
1) Chez la femme	206
a) Troubles du cycle	206
b) Galactorrhée	206
c) Stérilité	207
d) Troubles sexuels	207
e) Hypopituitarisme clinique	207
2) Chez l'homme	207
a) Troubles sexuels	207
b) Gynécomastie et galactorrhée	207
c) Hypogonadisme	207
d) Stérilité	207
e) Hypopituitarisme	208
E - Le syndrome métabolique	208
1) Surcharge pondérale	208
2) Troubles du métabolisme glucidique	208
3) Rétention hydro-sodée	208
F - Le syndrome tumoral	208
1) Céphalées	208
2) Troubles visuels	208
a) Chez les femmes	208

b) Chez les hommes	209
3) Apoplexies	209
4) Autres éléments	209
G - Mode de découverte	210
1) Chez la femme	210
2) Chez l'homme	210
H - Le syndrome biologique	211
1) Taux de prolactine	211
2) Test à la TRH sur PRL	211
CHAPITRE II : LES TRAITEMENTS - RESULTATS	212
A - Les choix thérapeutiques	213
1) En première intention	213
a) Adénomes stade 0	213
b) Adénomes stade I	213
c) Adénome stade II	213
d) Adénome stade III	213
e) Adénome stade IV	214
2) En seconde intention	214
B - Le traitement chirurgical	214
1) Résultats	215
a) Sur l'hyperprolactinémie et le syndrome clinique	215
b) Sur les troubles visuels	218
c) Sur les fonctions hypophysaires	218
2) Complications	219
C - Le traitement médical	219
1) Mode de traitement	219
a) Différents agonistes dopaminergiques	219
b) Doses	223
c) Tolérance	223
2) Indications	224
3) Résultats	224
a) Sur la prolactinémie	224
b) Sur le volume tumoral	225
c) Corrélation prolactinémie / volume tumoral	226
d) Sur le syndrome endocrinien	226
e) Sur les troubles visuels	227

f) Sur les fonctions hypophysaires	227
4) Complications	227
5) Evolution à l'arrêt du traitement	228
6) Traitements moins conventionnels	228
D - La radiothérapie	229
1) Indications	229
2) Mode de traitement	229
3) Résultats	229
a) Sur la prolactine	229
b) Sur la volume tumoral	230
c) Sur les fonctions hypophysaires	230
4) Complications	231
5) Conclusion	231
E - La surveillance	231
CHAPITRE III : ANALYSE PAR THEMES	233
A - La fonction gonadique chez l'homme	234
1) Bilan initial	234
2) Evolution sous traitement	234
a) Chirurgie	234
b) Bromocriptine	236
c) Androgènes	237
3) La fertilité	238
4) Conclusion	238
B - La fonction gonadique et les grossesses chez la femme	239
1) Histoire obstétricale	239
2) Evaluation biologique de la fonction gonadique	239
a) Bilan initial	239
b) Evolution sous traitement	242
3) Les cycles	242
4) Fertilité	242
5) Déroulement des grossesses	243
a) Induction	243
b) Traitement pendant la grossesse	243
c) Surveillance	243
d) Déroulement	243
-grossesses sur microadénome stade 0	243

-grossesses sur microadénome stade I	246
-grossesses sur macroadénome	246
-grossesses sur adénomes opérés	246
e) Allaitement	246
f) Enfants	246
g) Conclusion	247
C - Adénomes avec prise de poids	248
1) La prise de poids est elle liée à un profil d'adénome particulier?	248
a) L'âge	248
b) Le stade tumoral	248
c) Le taux de prolactine	248
d) La durée d'évolution clinique	251
e) La fréquence des différents signes cliniques	251
2) La prise de poids apparait-elle dans un contexte évocateur d'hyperprolactinémie ou de manière isolée?	252
3) Faut il doser la prolactine devant toute prise de poids ou obésité?	252
4) Evolution de la surcharge pondérale au cours du traitement de l'hyperprolactinémie	253
5) En conclusion	253
D - Les apoplexies hypophysaires	254
1) Les observations	254
2) Analyse	255
E - Découverte de substance amyloïde au sein d'un adénome	256
F - Evolution à long terme	257
1) Les patients sont ils définitivement guéris?	257
2) Les femmes qui le désiraient ont elles obtenu une grossesse?	261
3) Les hommes ont ils obtenu une amélioration de leur fonction gonadique?	261
a) Troubles sexuels	261
b) Stérilité	262
5) Ces patients conservent ils un suivi endocrinologique en milieu spécialisé?	262
Bibliographie	262

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 23

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

L'adénome à prolactine est une tumeur ante-hypophysaire dont la présentation clinique et radiologique et les modalités thérapeutiques ont évolué depuis quelques années.

Le diagnostic est plus fréquemment porté dès l'apparition des premiers signes cliniques, en particulier stérilité, troubles sexuels et métaboliques, et ce dans les deux sexes.

Des tumeurs de très faible volume sont visualisées grâce aux nouveaux moyens d'investigation neurologiques.

Le recul acquis depuis l'instauration des premiers traitements permet de mieux juger de leur efficacité à long terme.

Notre étude est rétrospective portant sur 31 cas féminins et 15 cas masculins suivis à Limoges entre 1976 et 1989. Nous étudions tout particulièrement :

- le syndrome clinique initial.
- les résultats thérapeutiques à court et à long terme.
- la fonction gonadique dans les deux sexes.
- le déroulement des grossesses.
- les adénomes avec prise de poids.
- les apoplexies hypophysaires.

Mots-clefs - Adénome à prolactine
- Bromocriptine
- Chirurgie
- Prolactine