
ÉPILEPSIES GÉNÉRALISÉES ET ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES LACTOTROPES ET LACTO-SOMATOTROPES MASCULINS

L. AKKACHE, K. DAFEUR, H. ZELLAGUI, N. KALAFATE,
M. HADDAD, F. CHENTLI

Service d'Endocrinologie et de Maladies Métaboliques
CHU Bab El Oued, Alger, Algérie

RÉSUMÉ : L'épilepsie est une pathologie dont les étiologies sont nombreuses. Les adénomes hypophysaires en sont rarement la cause sauf s'ils sont géants, de plus de 4 cm de grand diamètre. A notre connaissance, en dehors de cas anecdotiques, il n'existe qu'une seule étude concernant la fréquence des épilepsies au cours des adénomes hypophysaires. Notre but est d'analyser la fréquence de l'épilepsie chez des hommes porteurs d'adénomes hypophysaires lactotropes purs et lacto-somatotropes. Dans un second temps nous analyserons les caractéristiques des crises ainsi que leurs circonstances d'apparition. Il s'agit d'une étude rétrospective ayant analysé 91 macro-adénomes hypophysaires masculins de plus de 1cm, dont 83 lactotropes et 8 lacto-somatotropes, à la recherche de crises d'épilepsie généralisées. Nous avons analysé les antécédents familiaux et personnels, les résultats de l'examen clinique, du bilan sanguin standard, ainsi que ceux de l'exploration hormonale et radiologique Tomodensitométrie et surtout en IRM cérébrale. Ainsi, entre 1992 et 2012 nous avons eu 9 cas d'épilepsie généralisée, soit un pourcentage de 9.8%. Parmi eux, 8 ont révélé la tumeur hypophysaire (7 prolactinomes et 1 adénome lacto somatotrope), et le dernier cas a présenté une crise convulsive après une radiothérapie hypophysaire reçue en 1992 pour un prolactinome, après échec du traitement chirurgical et résistance à la bromocriptine. L'âge moyen du groupe était de 32.66 ans [22-58], le taux moyen de prolactine était de 9220.44ng/ml et la hauteur tumorale moyenne était de 66mm [41- 110]. L'extension au lobe temporal était retrouvée dans 7 cas. Après traitement médical ayant permis la réduction du volume tumoral, il n'y a pas eu de récurrence des convulsions chez 8 sujets malgré l'arrêt des anticonvulsivants et un recul allant de 1 à 20ans. Pour le 9^e cas, le traitement anti épileptique a été maintenu par le neurochirurgien pour des raisons de sécurité, en raison d'une chirurgie frontale relativement récente. L'épilepsie est une situation grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle peut révéler les prolactinomes ainsi que les adénomes lacto-somatotropes, notamment ceux présentant une extension supra sellaire et/ou aux autres structures cérébrales. La radiothérapie peut aussi causer l'épilepsie, raison pour laquelle elle doit être si possible évitée avant la réduction du volume tumoral.

Mots clés : *Epilepsie, Prolactinomes, Adénomes somato-lactotropes masculins, Radiothérapie.*

ABSTRACT: Epilepsy is a heterogeneous condition with numerous etiologies. Pituitary tumors are rarely responsible for generalized convulsions except when they are very large or giant (≥ 4 cm). Apart from anecdotal cases, only one study concerning epilepsy frequency in male macroprolactinomas is available in Medline. Our aim was to analyze epilepsy frequency and conditions under which seizures appear and disappear in men harboring macroprolactinomas or somatolactotroph adenomas. We retrospectively analyzed 91 men with macro-adenomas (>1 cm) secreting prolactin (PRL) ($n = 83$) or both PRL and growth hormone (GH) ($n = 8$) to look for generalized seizures. We took in account familial and personal medical history, clinical examination, routine analyzes, hormonal and radiological assessment based on cerebral magnetic resonance imaging (MRI). Results: Between 1992 and 2012, we collected nine cases (9.8%): 8 were hospitalized for recent generalized seizures revealing a pituitary tumor; one had epilepsy after conventional radiotherapy given in 1992 because of neurosurgery failure and resistance to bromocriptine. Their median age was 32.66 years [22-58], median PRL was 9220.44ng/ml and median tumor height was 66mm [41-110]. The temporal lobe was invaded in 7 cases. After tumor reduction, epilepsy disappeared and never relapsed in 8 cases after a follow-up varying between 1 and 20 years. For the 9th case the neurosurgeon did not stop the medication because of a relatively recent frontal surgery. Epilepsy, a life-threatening condition, can be the first presentation in men with prolactinomas or somatolactotroph adenomas, especially those involving the suprasellar area, and the brain. Convulsions can also appear after radiotherapy. That one should be avoided, if possible, before tumor reduction by surgery or medical treatment.

Key words : *Epilepsy, Large prolactinomas, Somatolactotroph adenomas, Radiotherapy.*

INTRODUCTION

L'épilepsie est une pathologie relevant de diverses étiologies. Celles ci peuvent être génétiques, traumatiques, toxiques, infectieuses, métaboliques, vasculaires ou tumorales [1]. Parmi ces dernières, les tumeurs hypophysaires sont exceptionnellement responsables de convulsions sauf si elles sont géantes s'étendant à la région supra sellaie et aux structures cérébrales.

En dehors des cas anecdotiques rapportés dans la littérature [2, 3], un seul article a étudié la fréquence de l'épilepsie induite par les macro-prolactinomes masculins [4]. Notre but était d'analyser la prévalence de l'épilepsie généralisée et ses caractéristiques chez les patients porteurs de macro prolactinomes purs et d'adénomes lacto-somatotropes masculins.

SUJETS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étendant de 1992 à 2012, ayant analysé 91 patients porteurs soit d'un macro-prolactinome pur (n=83) soit d'un adénome lacto somatotrope (n= 8) afin de rechercher les symptômes de l'épilepsie généralisée. Après l'interrogatoire sur les antécédents personnels et familiaux, nous avons analysé les résultats de l'examen clinique, du bilan standard (notamment l'ionogramme sanguin, la glycémie, le bilan hépatique et rénal) ainsi que le bilan hormonal qui comprend les taux de prolactine (PRL), de l'hormone de croissance (GH), de l'insulin growth hormone (IGF1), du cortisol, l'ACTH, la testostérone, les gonadotrophines (FSH, LH), l'hormone

thyroïdienne (TSH) et la thyroxine libre ou FT4. L'exploration radiologique était basée sur une TDM cérébrale et surtout une image par résonance magnétique ou IRM. Après une nette réduction du volume tumoral, les patients ont été réexaminés sur le plan neurologique. L'arrêt des anticonvulsivants après avis en neurologie a été progressif avec un suivi variable allant de 1 à 20 ans.

RÉSULTATS

Dans cette étude, nous avons retrouvé 9 sujets ayant présenté des crises d'épilepsie généralisée soit 9.8%. Avant les convulsions tous avaient présenté des céphalées, une baisse progressive de l'acuité visuelle et une baisse de la libido. 8 cas nous ont été adressés pour macroadénome hypophysaire révélé par des crises convulsives après avoir éliminé toutes les autres causes d'épilepsie. Pour le 9^e cas, les convulsions sont apparues en post-radiothérapie. Cette dernière a été effectuée en 1992 après échec de la chirurgie et résistance aux agonistes dopaminergiques.

Parmi les 9 adénomes hypophysaires sécrétants, 8 étaient des prolactinomes purs et 1 était à sécrétion mixte lacto-somatotrope.

L'âge moyen était de 32.66 ans [22-58], tous les adénomes étaient géants (hauteur > 40mm), leur hauteur moyenne était de 63 mm [41-110] et leur taux moyen de prolactine était de 9220.44ng/ml.

Dans tous les cas la tumeur s'étendait à la région suprasellaie et/ou aux autres structures cérébrales. L'atteinte du lobe temporal (Fig. 1) était évidente dans 7 cas (77.8%)

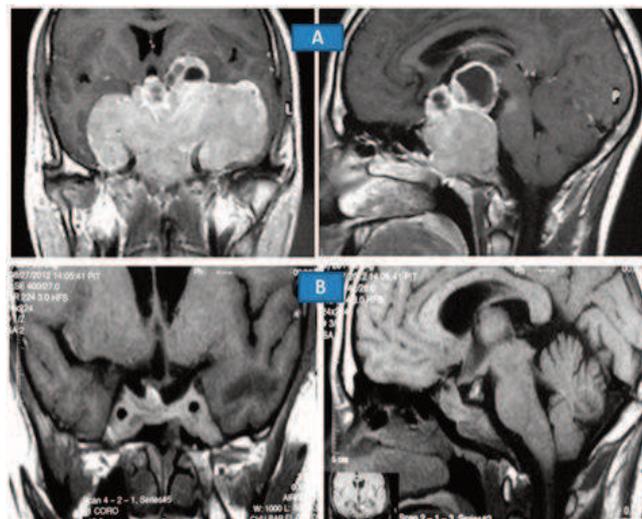


Fig. 1 : a : Exemple d'énorme tumeur multidirectionnelle avec envahissement du lobe frontal et des lobes temporaux sécrétant la prolactine et responsable d'épilepsie généralisée chez un sujet de 22 ans.
b : IRM après traitement médical montrant une réduction importante du volume chez le même sujet dont les épilepsies ont disparues même après arrêt des antiépileptiques.

EVOLUTION

Après une réduction significative du volume tumoral (Tab. 1) obtenue sous traitement par bromocriptine seule (n=6), bromocriptine et cabergoline (n=2), bromocriptine et somatuline (n=1), les crises convulsives ont disparus et les anti

convulsivants ont été arrêtés chez tous nos patients sauf dans un seul cas opéré par voie temporale pour lequel le neurologue a préféré maintenir les antiépileptique par mesure de sécurité vu le recul insuffisant. Pour les 8 autres, aucun épisode convulsif n'a été observé au cours d'un suivi allant de 1 à 20 ans.

PATIENTS	Natrémie (135- 145meq/l)	Calcémie (85- 110 mg/l)	Glycémie (0.7- 1.10g/l)	TDM et IRM	Mensurations Avant traitement	Mensurations au moment de la disparition des crises d'épilepsie
1 Prolactinome	139	96	0.76	OUI	68X50X50	45X54X27
2 Prolactinome	140	92.5	0.93	OUI	50.9X68.5X46	25X34X34
3 Prolactinome	143	90	1.05	OUI	110X60X78	60X55X48
4 Prolactinome	142	98	0.89	OUI	41X27X34	18X15X30
5 Prolactinome	139	94	0.84	OUI	65.6X97.1X62	31X55X30
6 Prolactinome	137	99	0.85	OUI	61X63X45	12X30X14
7 PRL-GH	140	107	0.89	OUI	80X100X70	23X47X37
8 Prolactinome	140.6	100	0.75	OUI	41X52X38	21X38X11
9 Prolactinome	138	89	0.76	OUI	50X55X62	18X28X25

Tableau n°1 Bilan métabolique, volume tumoral avant traitement et après disparition de l'épilepsie.

DISCUSSION

L'épilepsie est une pathologie relevant de multiples étiologies. Parmi ces dernières nous retrouvons les causes génétiques, métaboliques, vasculaires, infectieuses et tumorales [1]. L'épilepsie est une complication fréquente des lésions tumorales intracrâniennes surtout si elles sont volumineuses avec une symptomatologie variable suivant la localisation. Cependant, elles sont réputées rares en cas d'adénomes hypophysaires.

Pour Kawazaki et al, l'épilepsie secondaire aux adénomes hypophysaires est exceptionnelle et ne représenterait que 4% de toutes les épilepsies secondaires aux tumeurs intracrâniennes [5]. Les onvulsions secondaires aux tumeurs hypophysaires apparaissent lorsque les structures cérébrales sont envahies, créant ainsi un foyer épileptogène [3, 4]. Deepak et al avaient constaté que 6/29 patients porteurs de prolactinomes avec extension supra-sellaire

avaient présenté une épilepsie au moment du diagnostic soit 20%. La plupart d'entre eux étaient de sexe masculin et avaient présenté une épilepsie temporale avec des hallucinations visuelles, olfactives ou auditives ainsi qu'une sensation de «déjà-vu» ou de «non-vu» ou encore de déréalisation [2].

Dans notre étude, les crises d'épilepsie avaient été retrouvées chez 9 patients sur 91 (9.8%) présentant un macroadénome hypophysaire, sécrétant la prolactine ou la prolactine et l'hormone de croissance. Si on ne prend en compte que les adénomes dont la hauteur est supérieure ou égale à 4 cm (n=47), ce pourcentage s'élèverait à 19.1% : Pourcentage légèrement inférieur à celui de Deepak et al. [4]. Notre fréquence est sans doute sous-estimée du fait que nous n'avons pas pris en compte les épilepsies partielles et que nous n'avons pas réalisé un électroencéphalogramme systématique chez tous nos patients. En effet, les crises sont

probablement déclenchées lorsqu'il y a un effet de masse sur les structures cérébrales créant ainsi un foyer épileptogène puisque les épilepsies généralisées ne sont retrouvées qu'en cas d'adénome géant ou de métastases envahissant la partie suprasellaire [6]. Cependant des associations fortuites entre épilepsie et micro adénome ou iso adénome hypophysaire pourraient exister.

A notre connaissance, l'hyper prolactinémie et l'hyper somatotropisme ne peuvent pas induire des crises convulsives, cependant après une crise convulsive certaines hormones influencées par le stress telle que la PRL, la GH, le cortisol, la LH et la FSH peuvent être augmentées [7].

Il est aussi intéressant de noter que les convulsions peuvent apparaître en cas de réduction très rapide d'une énorme tumeur hypophysaire par un traitement médical [8] ou une radiothérapie. Il semblerait qu'une réduction trop rapide d'une telle tumeur entraînerait un déplacement intempestif de certaines structures cérébrales : phénomène responsable de convulsions.

La radiothérapie, qu'elle soit conventionnelle ou par gamma knife, est une autre cause d'épilepsie chez les patients présentant des prolactinomes géants ou tout autre tumeur hypophysaire [9]. La radiothérapie peut être responsable de radionécrose, de gliomes ou encore d'une sclérose temporale mimant un gliome [9]. Le risque d'inflammation et/ou d'hémorragie des tumeurs hypophysaires et des structures cérébrales est aussi augmenté par la radiothérapie comme cela a été rapporté par certains auteurs en cas de prolactinomes [9], d'adénomes non fonctionnels [9] ou d'adénomes lacto-somatotropes [9,10].

Exceptionnellement les crises convulsives peuvent révéler les adénomes hypophysaires comme chez nos 8 patients. Cette situation reflète un important retard au diagnostic ou une progression très rapide de la croissance tumorale comprimant les structures cérébrales. Dans notre série les convulsions ont été observées uniquement en cas de prolactinomes et d'adénomes lacto-somatotropes invasifs connus pour être les tumeurs hypophysaires les plus volumineuses.

Les adénomes somatotropes purs peuvent aussi être responsables de crises d'épilepsie chez les animaux [11] et les êtres humains [3,12]. Les autres type d'adénomes peuvent aussi de part leur volume entraîner des crises d'épilepsie, ce que nous n'avons pas observé

dans notre expérience tant pour les non fonctionnels, les gonadotropes que pour les exceptionnelles macros adénomes corticotropes.

Les épilepsies secondaires aux adénomes hypophysaires sont généralement résistantes aux anticonvulsivants [1] mais répondent bien au traitement réduisant le volume tumoral même si la réduction est partielle comme cela a été le cas chez nos patients et chez ceux de Deepak et al.

La résection tumorale totale et/ou le traitement par les agonistes dopaminergiques des prolactinomes purs ou des adénomes mixtes permettent d'éviter la récurrence des crises, ce qui conduit au contrôle voire à la disparition des crises épileptiques comme cela a été le cas chez nos 8 patients. Des résultats similaires ont été observés par Castero Cabezas et al [12] dans les adénomes somatotropes envahissant le lobe temporal.

CONCLUSION

L'épilepsie est une situation grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle peut révéler les prolactinomes ainsi que les adénomes hypophysaires lacto-somatotropes notamment les plus gros, c'est-à-dire ceux avec une extension supra sellaire importante. Les convulsions secondaires à une radiothérapie devraient devenir exceptionnelles de nos jours vue l'avènement de nouvelles techniques chirurgicales et l'existence de nouveaux médicaments à visée anti sécrétoire et tumoricide.

REFERENCES

- 1] BHALLA D, GODET B, DRUET-CABANAC M, PREUX PM. Etiologies of epilepsy: A comprehensive review. *Expert Rev Neurother* 2011;11:861-76.
- 2] AHMED SR, SHALET SM. Discordant responses of prolactinoma to two different dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;24:421-6.
- 3] ALIKASIFOGLU A, KANDEMIR N, AKALAN N, YORDAM N. Pituitary adenoma associated with gigantism and hyperprolactinemia. *Pediatr Neurosurg* 2001 ; 35 : 325-8.
- 4] DEEPAK D, DAOUSI C, JAVADPOUR M, MACFARLANE IA. Macroprolactinomas and epilepsy. *Clin Endo. (Oxf)* 2007; 66 : 503-7.

- 5] KAWASAKI M, HERNÁNDEZ-FUSTES OJ, MACHADO S, AGUIAR
Epilepsy and cerebral tumor.
Rev Neurol 1999;28:1047-9.
- 6] DELLA CASA S, CORSELLO SM,
SATTA MA, ROTA CA, PUTIGNANO
P, VANGELI V, ET AL. Intracranial
and spinal dissemination of an
ACTH secreting pituitary neoplasia.
Case report and review of the
literature. Ann Endocrinol (Paris)
1997 ; 58 : 503-9.
- 7] LUEF G. Hormonal alterations
following seizures. Epilepsy Behav
2010 ; 19 : 131-3.
- 8] DHANWAL DK, SHARMA AK. Brain
and optic chiasmal herniations into
sella after cabergoline therapy of
giant prolactinoma. Pituitary 2011 ;
14 : 384-7.
- 9] BHANSALI A, BANERJEE AK,
CHANDA A, SINGH P, SHARMA SC,
MATHURIYA SN, ET AL. Radiation-
induced brain disorders in patients
with pituitary tumours. Australas
Radiol 2004 ; 48 : 339-46.
- 10] SCHINDLER K, CHRIST ER,
MINDERMANN T, WIESER HG.
Transient MR changes and
symptomatic epilepsy following
gamma knife treatment of a residual
GH-secreting pituitary adenoma in
the cavernous sinus. Acta Neurochir
(Wien) 2006;148:903-8.
- 11] PETERSON ME, TAYLOR RS,
GRECO DS, NELSON RW,
RANDOLPH JF, FOODMAN MS, ET
AL. Acromegaly in 14 cats. J Vet
Intern Med 1990;4:192-201.
- 12] CASTRO CABEZAS M, ZELISSEN
PM, JANSEN GH, VAN GILS AP,
KOPPESCHAAR HP. Acromegaly:
Report of two patients with an
unusual presentation. Neth J Med
1999 ; 54 : 163-6.