

ASPECTS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DES ADÉNOMES HYPHYSAIRES "NON FONCTIONNELS" ET À PROLACTINE

A.E.M HADDAM, N. S. FÉDALA*, D. MESKINE

Service Endocrinologie Hopital de Bologhine, Alger

** Service Endocrinologie CHU Bab El Oued, Alger*

RESUME

Les adénomes hypophysaires représentent 10 % des tumeurs intracrâniennes. Ceux à prolactine sont les plus fréquents. Les adénomes dits non fonctionnels sont en fait dans la majorité des cas, à l'étude immunohistochimique, des adénomes gonadotropes. Le but de ce travail est d'évaluer les particularités clinico-biologiques et radiologiques de ces 2 types de macro adénomes, qui sont caractérisés par leur agressivité locorégionale ophtalmologique et hormonale déficitaire sur les autres axes.

Mots clés : *Prolactinome, Adénomes hypophysaires non fonctionnels, Adénomes hypophysaires gonadotropes, Insuffisance antéhypophysaire, Compression chiasmtique.*

INTRODUCTION

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes développées à partir de cellules antéhypophysaires, représentant 90 % des lésions de l'hypophyse et 10 % des tumeurs intracrâniennes. Les adénomes à prolactine (PRL) sont les plus fréquents et représentent 40 à 50 %. Les adénomes dits non fonctionnels sont définis comme étant sans manifestations d'hyperfonctionnement en rapport avec l'adénome.

La classification actuelle des adénomes hypophysaires repose sur l'évaluation immuno-histochimique de la pièce opératoire. Notre étude a, quant à elle, adopté une classification purement clinique fondée sur le type d'hypersécrétion : un adénome hypophysaire avec des taux de prolactine franchement tumoraux supérieurs à 400 ng/ml est considéré comme adénome à prolactine. Lorsqu'un adénome n'est responsable d'aucun syndrome d'hypersécrétion, on le considère comme un adénome non fonctionnel.

Le but du travail est d'évaluer les particularités cliniques, biologiques et radiologiques de chacun de ces deux types d'adénomes afin de faire ressortir une étude comparative.

SUJETS ET MÉTHODES

C'est une étude rétrospective portant sur 74 patients hospitalisés dans notre service sur une période de 16 ans allant de 1990 à 2006. Ont été exclus les adénomes de 10 mm ou moins, les adénomes corticotropes, somatotropes, gonadotropes et thyrotropes. Sur les 74 patients recensés, il y a eu 42 macro-adénomes à PRL et 32 macro adénomes considérés comme non fonctionnels sur des critères cliniques et biologiques ; les sous unités α et β n'ont cependant pas été dosées et aucune étude immuno-histochimique des pièces opératoires n'a été effectuée.

RÉSULTATS

Les macro-adénomes à prolactine : Sur les 42 macro-adénomes à prolactine, 23 sont des hommes et 19 des femmes ; l'âge moyen est de 37 ans avec des extrêmes allant de 18 à 66 ans. La taille moyenne de la tumeur est de 30 mm avec des extrêmes allant de 14 à 72 mm. (Tab.1).

Le motif de consultation chez les femmes est bien sûr constitué par des troubles de règles dans 90 % des cas et une galactorrhée dans 60 % des cas.

	Sex ratio	Age Moyen	Taille de la tumeur
Macro adénomes à PRL	23 H 19 F	37 ans (18-66 ans)	30 mm (14-72 mm)
Macro adénomes non fonctionnels	16 H 16 F	47,5 ans (30-68 ans)	28,5 mm (11-47 mm)

Tableau 1 : Sex ratio, âge moyen, taille de la tumeur

L'examen clinique retrouve des céphalées dans 60 % des cas, ne cédant pas ou que partiellement aux antalgiques habituels, ainsi qu'une altération de l'acuité visuelle et/ou du fond d'œil et/ou du champ visuel dans 70 % des cas (Tab. 2).

	Macro adénomes à PRL		Macro adénomes non fonctionnels	
	H	F	H	F
Céphalées	70%	60%	86%	80%
Trbles visuels	72%	70%	84%	82%
Trbles des règles	-	90%	-	50%
Galactorrhée	30%	60%	0%	26%
Gynécomastie	15%	-	20%	-
Impuissance	73%	-	58%	-

Tableau 2 : Retentissement clinique et ophtalmologique de l'adénome.

Chez les hommes le motif de consultation est fait de céphalées et/ou de troubles visuels dans plus de 70 % des cas. L'examen clinique retrouve une impuissance et une diminution de la libido dans 73 % des cas et dans 15 % des cas une gynécomastie (Tab. 2).

Enfin sur le plan hormonal les taux de prolactine sont supérieurs à 400 ng/ml dans plus de 90 % des cas et une insuffisance gonadotrope est présente dans 90 % des cas (Tab. 3).

	Macro adénomes à PRL	Macro adénomes non fonctionnels
Prolactine > 400 ng/ml	90 %	00 %
Prolactine < 400 ng/ml	10 %	60 %
Prolactine normale	00 %	40 %
Hypogonadisme	92%	74 %

Tableau 3 : niveau de prolactinémie et retentissement sur l'axe gonadotrope

Les macro-adénomes étiquetés comme non fonctionnels : Sur les 32 recensés, il y a eu 16 hommes et 16 femmes. L'âge moyen est plus avancé que celui des adénomes à prolactine, estimé à 47,5 ans, avec des extrêmes 30 à 68 ans. Les adénomes non fonctionnels sont moins volumineux que les adénomes à prolactine avec une taille moyenne de 28,5 mm et des extrêmes de 11 à 47 mm (Tab. 1).

Le motif de consultation chez les hommes comme les femmes est fait de céphalées typiques et/ou des anomalies du bilan ophtalmologique dans plus de 80 %. Des troubles des règles sont rapportés chez la moitié des femmes ainsi qu'une galactorrhée dans 25 % des cas et une impuissance et/ou diminution de la libido chez 58 % des hommes (Tab. 2).

Sur le plan biologique aucun patient n'a de taux de prolactine qui dépassaient 400 ng/ml et 60 % ont des taux qui vont de 30 ng/ml (de déconnexion) à 340 ng/ml (taux considérés comme tumoraux). Enfin la prolactine est normale dans 40 % des cas.

L'hypogonadisme est retrouvé moins fréquemment dans les adénomes non sécrétants, avec 74 %, que dans les adénomes à prolactine où il atteint 90 % (Tab. 3).

DISCUSSION

La prévalence des prolactinomes est d'environ 5 à 15 pour 10 000 adénomes, principalement des micro-adénomes.

Dans les adénomes à prolactine, la prédominance féminine est nette avec un taux de 80 %, alors que dans notre travail la prédominance est plutôt masculine du fait que nous n'avons étudié que les macroadénomes qui sont l'apanage de l'homme.

Les signes cliniques varient en fonction du sexe, de l'âge et de la taille de la tumeur.

Le motif de consultation chez les femmes est d'ordre gynécologique : aménorrhée secondaire, galactorrhée, stérilité et/ou une dysovulation. Dans notre étude, les troubles des règles sont un motif de consultation dans 90 % des cas et une galactorrhée dans 60 % des cas. Chez l'adolescente, une aménorrhée primaire, un impubérisme ou une puberté incomplète peuvent révéler l'hyperprolactinémie.

L'homme consulte moins volontiers pour des désordres endocriniens à type de

diminution de la libido, d'impuissance, de gynécomastie ou de galactorrhée ; le diagnostic est donc tardif, au stade de syndrome tumoral. Dans notre travail, le motif de consultation chez les hommes, est fait dans 70 % des cas de céphalées et/ou des troubles visuels.

En cas de macro adénome, la prolactinémie est franchement pathologique, avec des valeurs supérieures à 200 ng/ml. Le taux de prolactine est d'autant plus élevé que la tumeur est volumineuse. Dans notre travail, plus de 90 % des patients ont des taux de prolactine supérieure ou égale à 400 ng/ml.

En dehors du déficit gonadotrope, le déficit hormonal survient chez 36 % des patients et peut être corticotrope 13 %, thyrotrope 14 % et somatotrope 20 %. Ces pourcentages sont comparables à ceux de notre étude.

Les adénomes cliniquement non fonctionnels (ANF), sont définis par élimination. Ce sont des adénomes qui ne sont responsables ni d'acromégalie, ni d'un syndrome de Cushing, ni d'un syndrome d'aménorrhée-galactorrhée, ni d'hyperthyroïdie.

En immuno-histochimie, la majorité des ANF, sont en fait des adénomes sécrétants des gonadotrophines (sous unités α et/ou sous unités β et/ou FSH et/ou LH). Dans 10 % des cas l'immuno marquage est négatif et on parle alors d'adénome non sécrétant.

La présentation, la prise en charge et l'évolution de l'ensemble des ANF, y compris les adénomes gonadotropes silencieux, sont identiques.

La prévalence des ANF est de 70 à 200 par million d'habitants et l'incidence est de 3 à 5 nouveaux cas par million. Ils constituent 15 % des adénomes hypophysaires opérés. Le sex ratio est de 2/1. Notre étude a retrouvé un sex ratio de 1.

Presque 100 % des ANF sont des macro-adénomes, dans 2/3 des cas ils sont enclos et dans 1/3 des cas ils sont invasifs.

Le mode de découverte des ANF se fait le plus souvent à l'occasion d'un syndrome tumoral, fait de troubles visuels dans 26 % des cas, et de céphalées dans 17 % des cas. Une compression du chiasma optique fait découvrir la maladie dans 50 % des cas. Dans notre travail, le motif de consultation est représenté par des céphalées et/ou des anomalies ophtalmologiques dans plus de 80 % des cas ; cette

différence peut s'expliquer par le fait que tous nos adénomes sont invasifs alors que selon la littérature seulement un tiers le sont. Un hypogonadisme est un motif de consultation dans 30 % des cas et un panhypopituitarisme dans moins de 05 % des cas. Rarement des signes aigus d'apoplexie font découvrir l'adénome. Enfin l'adénome, surtout enclos, peut être découvert fortuitement.

Chez les femmes en activité sexuelle, l'aménorrhée ou la galactorrhée, les troubles du cycle sont un mode de découverte dans 10 % à 20 % des cas. Si on recherche un déficit hormonal, on en retrouve au moins un ; le déficit le plus fréquent est le déficit gonadotrope. Dans notre étude l'hypogonadisme est présent dans 74 % des cas.

L'hyperprolactinémie qui ne dépasse pas 150 ng/ml est retrouvée dans 50 % des cas. Dans notre travail 40 % des patients ont des taux de prolactine normaux alors que 60 % ont des taux qui varient entre 30 et 340 ng/ml.

La comparaison entre les macro adénomes à PRL et les macro adénomes NF a montré que malgré une taille moyenne plus importante des adénomes à PRL, les ANF sont beaucoup plus agressifs : le retentissement tumoral et surtout ophtalmologique y sont plus fréquents et plus graves. Ceci est difficile à expliquer car la pathogénie des adénomes hypophysaires et plus particulièrement des ANF est mal connue. Mais l'explication de cette différence d'agressivité est peut être d'ordre moléculaire. Les ANF sont considérés comme monoclonaux et le caractère multi clonale est exceptionnel. Le gène PTTG (pituuitary tumor transforming gene) qui régule le cycle cellulaire est surexprimé dans les adénomes hypophysaires non sécrétant. Les facteurs de croissance FGF (fibroblast Growth Factor), l'IGF-I (Insulin Growth Factor), les intraleukines (IL1, IL2 et IL6), les péptines hypothalamiques, l'activine et la follistatine n'ont pas de rôle prépondérant.

En utilisant l'expression d'antigène Ki-67 comme marqueur de mitose, on a retrouvé que le temps de déclenchement des adénomes hypophysaires est de 100 à 700 jours. Du fait de leur croissance lente, on peut penser que l'anomalie initiale commence tôt dans la vie.

En immuno histochimie, l'utilisation du marqueur Ki67 permet d'apprécier le potentiel d'agressivité de ces tumeurs NF, sachant que les

tumeurs agressives ont un index mitotique élevé. Une surexpression des récepteurs de l'EGF (Epidermal Growth Factor Receptor) a, par contre, été retrouvée dans les adénomes NF agressifs.

L'atteinte chiasmatique par un adénome hypophysaire dépend de la position anatomique du chiasma et de la direction du développement tumoral ; les tumeurs qui se développent vers le haut et l'arrière affectent la partie postérieure du chiasma pouvant générer ainsi une quadranopsie bitemporale inférieure ou une hémianopsie latérale homonyme. Le développement vers le haut à travers le diaphragme sellaire peut entraîner une quadranopsie bitemporale supérieure. Les tumeurs qui se développent en haut et en avant ont une traduction parti-culière en entraînant une hémianopsie binasale qui malgré son caractère bilatéral peut ne pas gêner le patient et passer inaperçu au champ visuel. Ceci démontre qu'il peut exister une discordance entre le volume de la tumeur et son retentissement.

CONCLUSION

Les prolactinomes sont les plus fréquents des adénomes hypophysaires sécrétants, et représentent 40 % d'entre eux.

Les adénomes non fonctionnels sont révélés le plus souvent par un syndrome tumoral intra crânien associé éventuellement à des signes d'hypopituitarisme. L'hypopituitarisme induit par les macro-adénomes est dû soit à une compression des vaisseaux porte de la tige pituitaire soit à l'hyperpression intra sellaire provoquée par le volume important des macro adénomes.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALEXANDER. J. M, B. M. BILLER, H. BIKKAI. Clinically nonfunctioning puituitary tumors are monoclonal in origin. *J. Clin Invest*, 1990 ; 86 : 336-340.
- [2] AMBROSI. B, G. FAGLIA. Epidemiology of pituitary tumors. In *Pituitary adenomas : new trends in basic and clinical research*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1991: 159-169.
- [3] ARAFAH. B. M. Reversible hypopituitarism in patients with large non functioning pituitary adenomas. *J. Clin Endocrinol Metab*, 1986 ; 62 : 1173-1179.
- [4] BEREZIN. M, I. SHIMON, HADANI. Prolactinoma in 53 men : clinical characteristics and modes of treatment (male prolactinoma). *J. Endocrinol Invest*, 1995 ; 18 : 436-441.
- [5] BIDART. J. M, E. BAUDIN, F. TROALEN, D. BELLET, M. SCHLUMBERGER. : Production eutopique et ectopique des sous unités α et β des hormones glycoprotéiques. *Ann Endo*, 1997 ; 58 : 125-128.
- [6] CHANSON. P : Adénomes hypophysaires gonadotropes. Intérêt physiopathologique, diagnostique et thérapeutique des analogues de la GnRH et des autres peptides hypothalamiques. *Rev Franç Endo. Clin* 36, 1995 : 193-201.
- [7] CHANSON. P. Adénomes hypophysaires gonadotropes. *Ann. Endo*, 2000 ; 61 : 258-268.
- [8] CHANSON. P, S. SALENAVE. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endo*. 2004, 29 : 241-275.
- [9] COMTOIS. R, H. BEAUREGARD, M. SOMMA. The clinical and endocrine outcome to transphenoidal microsurgery of non secreting puituitary adenomas. *Cancer* 1991, 68 : 860-866.
- [10] CANDILOROS. H, SAUDAX, J. L. GEORGE, LECLERE, HARTEMAN. : Adenome hypophysaire révélé par un syndrome de Traquair. *Ann. Endo*, 1992 ; 53 : 236-240.
- [11] EBERSOLD, QUAST, LAWS. : Long term results in transphenoidal removal of non- functioning pituitary adenomas. *J. Neurosurg* 1986, 64 : 713-719.
- [12] GREENMAN. Y, K. TORDJMAN, E. KISCH. : Relative sparing of anterior pituitary function in patients with growth hormone secreting macro adenomas : comapraison with non-functioning macro adenomas. *J. Clin Endo. Metab* 1995, 80 : 1577-1583.

- [13] GREENMAN. Y, S. MELMED.
Diagnosis and management of non functioning pituitary tumors.
Annu Rev Med 1996, 47 : 95-106.
- [14] GREENMAN. Y, G. OUAKININE, I. VESHCHEV, I. I. REIDER-GROSWASSER, Y. SEGEV, STERN. :
Postoperative surveillance of clinically non-functioning pituitary macro adenomas : markers of tumour quiescence and regrowth. Clin Endocrinol, 2003 ; 58 : 763-769.
- [15] HARRIS. P E, AFSHAR, COATES. :
The effects of transphenoidal surgery on endocrine function and visual fields in patients with functionless pituitary tumours. Q. J. Med, 1989 ; 71 : 417-427.
- [16] LAHLOU. N, E. LE NESTOUR, P. CHANSON. : Inhibin and follicle stimulating hormone levels in gonadotroph adenomas : evidence of a positive correlation with tumour volume in men. Clin Endo. 1993 ; 38 : 301-309.
- [17] LEES. P. D, J. D. PICKARD.
Hyperprolactinemia, intrasellar pituitary tissue pressure, and the pituitary stalk compression syndrome. J. Neurosurg, 1987 ; 67 : 192-196.
- [18] LERICHE, ASA, EZZAT. : Epidermal growth factor and its receptor (EGF-R) in human pituitary adenomas : EGF-R correlates with tumor aggressiveness. J. Clin. Endo. Metab., 1996 ; 81 : 656-662.
- [19] LISSET. C. A, S. M. SHALET.
Management of pituitary tumors : Strategy for investigation and follow-up. Horm Res 53, 65-70, 2000.
- [20] MARAZUELA. M, B. ASTIGARRAGA, A. VICENTE.
Recovery of visual and endocrine function following transphenoidal surgery of large non-functioning pituitary adenomas. J. Endocrinol Invest, 1994 ; 17 : 703-707, 1994.
- [21] MELMED. S. : Pathogenesis of pituitary tumors. Endo Metab Clin North America, 1999 ; 28 : 1-12, 1999.
- [22] MORANGE. I, D. FIGARELLA-BRANGER, G. GUNZ, T. BRUE, P. JAQUET.
Intérêt du dosage de la sous unite ? en pathologie hypophysaire. Ann. Endo. 1992, 53 ; 138-146.
- [23] MORANGE. I, I. PELLEGRINI, L. CACCAVELLI, T. BRUE, A. ENJALBERT, P. JAQUET.
Etiopathogénie des tumeurs hypophysaires. Ann endo. 1994 ; 55 : 25-32.