

PRISE EN CHARGE DU PROLACTINOME

par **Silvia VANDEVA, Laurent VROONEN, Pamela-Nicoleta APETRII, Adrian DALY, Sabina ZACHARIEVA** et **Albert BECKERS** (Liège, Belgique)

Récemment, la prévalence des tumeurs hypophysaires a été réévaluée à la hausse, soit 1/1 064 cas. Parmi ces adénomes, les prolactinomes constituent la majorité. Ils peuvent survenir soit de manière sporadique, soit dans un contexte familial. Ils rentrent alors le plus souvent dans le cadre d'une Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1) ou dans le cadre d'adénomes hypophysaires familiaux isolés (FIPA). Ces cas familiaux sont caractérisés par une plus grande agressivité et une moins bonne réponse au traitement. La prise en charge thérapeutique des adénomes à prolactine fait intervenir en première intention les agonistes dopaminergiques, représentés principalement par la cabergoline et, dans une moindre mesure, par la quinagolide. Dans la plupart des cas, ce traitement assure une normalisation rapide des paramètres biologiques et radiologiques. Ils peuvent également être utilisés en cas de grossesse ou chez les adolescents. Certaines situations particulières (résistance au traitement médical, compression du chiasma optique par un adénome de grande taille, adénome géant) doivent faire envisager un traitement chirurgical complémentaire. La radiothérapie n'est considérée qu'en cas d'échec des autres méthodes thérapeutiques ou en cas de tumeur maligne.

Mots-clé : prolactinomes, prévalence, agonistes dopaminergiques et résistance, FIPA, NEM 1.

INTRODUCTION

Les données épidémiologiques concernant la prévalence des adénomes hypophysaires sont longtemps restées discordantes. Les données issues de registres carcinologiques font penser que ces tumeurs sont rares, particulièrement en comparaison d'autres tumeurs solides comme le cancer du sein, du poumon ou du côlon. À l'inverse, les séries autopsiques ou radiologiques retrouvent une prévalence beaucoup plus élevée. Ainsi, leur prévalence varie entre 1,5 à 27 % dans les séries autopsiques avec une moyenne de 11,3 % contre 3,7 à 20 % dans les séries radiologiques (1, 2). Dans une grande méta-analyse, Ezzat et collaborateurs rapportent 16,7 % d'incidentalomes hypophysaires (3). Par contre, jusque très récemment les adénomes cliniquement évidents étaient considérés comme rares, de l'ordre de 1/3 500 cas à 1/5 000. Il y a eu, une étude menée dans la province de Liège, en Belgique, a démontré une prévalence des adénomes hypophysaires cliniquement actifs de l'ordre de 1/1 000 personnes, soit 3 à 5 fois supérieure à toutes les autres estimations (4). Cette haute prévalence fut confirmée (1/1 386 cas) dans une étude multicentrique rassemblant les données de 13 centres européens et explorant une population de 800 000 habitants (5).

Parmi les adénomes hypophysaires, les prolactinomes représentent la majorité, soit environ 50 % à 60 %. Ils apparaissent le plus souvent entre 20 et 50 ans, affectant alors préférentiellement la femme avec un sexe ratio de 10/1 (6). Le sexe ratio s'atténue par la suite pour atteindre la parité au-delà de 50 ans. S'ils surviennent le plus souvent de façon sporadique, ils peuvent être associés à une atteinte familiale dans environ 5 à 10 % des cas.

MISE AU POINT DIAGNOSTIQUE

L'hyperprolactinémie est une des anomalies les plus fréquemment retrouvées en consultation d'Endocrinologie classique. La prolactine, protéine de 199 acides aminés, est produite par l'antéhypophyse. Elle présente 40 % d'homologie avec l'hormone de croissance. Sa sécrétion est principalement inhibée par la dopamine d'origine hypothalamique et, dans une moindre mesure, stimulée par la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*). Ainsi le contrôle dominant d'origine hypothalamique est négatif. Si un excès de prolactine est souvent la conséquence d'une production inappropriée par un processus tumoral hypophysaire, d'autres étiologies sont également retrouvées. Ainsi, tout processus susceptible d'interférer avec l'inhibition dopaminergique pourra entraîner une hyperprolactinémie biologique (tableau 1).

Tableau 1. – Causes d'hyperprolactinémie.

ADÉNOMES à prolactine (parfois mixtes : GH, TSH, sous-unité α, LH, ACTH)
INTERFÉRENCE AVEC LA DOPAMINE - neuroleptiques - compression de la tige pituitaire (craniopharyngiome) - rupture de la tige pituitaire post traumatique - selle turcique vide - pathologie infiltrative
AUTRE - myxœdème - cirrhose - insuffisance rénale chronique

Les symptômes les plus fréquemment associés à l'hyperprolactinémie sont l'hypogonadisme chez l'homme et la galactorrhée, généralement associée à une aménorrhée, chez la femme. Un syndrome tumoral peut, dans le cas de tumeur de grande taille, faire partie du tableau clinique. Ce syndrome comprend céphalées, troubles du champ visuel (hémianopsie bitemporale par compression du chiasma optique) et, dans certains cas, troubles oculomoteurs par invasion des sinus caverneux.

Au niveau biologique, les taux sériques de PRL sont souvent proportionnels à la masse tumorale. Ainsi, une hyperprolactinémie supérieure à 150 $\mu\text{g/l}$ est en faveur d'une tumeur hypophysaire (7). Cependant, les dosages sériques ne suffisent pas à poser le diagnostic. En effet, plusieurs interférences sont possibles (médicament, effet crochet, macroprolactine) nécessitant une confirmation des taux pathologiques afin d'éviter des explorations coûteuses et un traitement qui peut, dans certains cas de figure, s'avérer inefficace, voire contre-indiqué.

Dès lors, l'arrêt des médicaments pouvant interférer avec le dosage de PRL est de rigueur quant il est possible. Pour certains médicaments comme les neuroleptiques, il faut prévoir jusqu'à trois semaines d'arrêt. L'absence de réponse suite à une stimulation par la TRH est un argument en faveur d'une hyperPRL d'origine adénomateuse. La présence concomitante d'une hyper PRL avec une tumeur hypophysaire est également suggestive d'une origine adénomateuse. En cas d'hyperprolactinémie avérée, la recherche systématique d'une macroprolactine doit être réalisée. Sa prévalence n'est pas rare (8, 9). Elle est la conséquence de l'association d'anticorps avec des monomères de PRL, aboutissant à un large complexe moléculaire dont l'activité biologique est réduite ou nulle. À l'inverse, une discordance entre la masse tumorale et des taux paradoxalement peu élevés de PRL doit laisser suspecter soit une hyperprolactinémie de déconnexion par compression de la tige pituitaire, soit la présence d'un « effet crochet ». Ce dernier

est retrouvé en cas de taux extrêmement élevés de PRL, aboutissant à une saturation complète des anticorps utilisés dans le kit de dosage et montrant donc paradoxalement une valeur faussement basse de PRL.

Afin de compléter l'exploration de l'hyperprolactinémie, la réalisation d'un examen par résonance magnétique hypophysaire permet d'objectiver la présence, le plus souvent, d'une masse. La RMN présente une plus haute sensibilité que le scanner pour la détection des microadénomes et une meilleure précision anatomique et spatiale pour les grosses lésions.

TRAITEMENTS

Le traitement des adénomes à prolactine, autrefois chirurgical, est devenu quasi exclusivement médical, suite à l'avènement de la bromocriptine puis au développement d'autres drogues plus amènes, telle la cabergoline. Ces traitements sont très efficaces et ramènent à la normale le taux de prolactine dans la plupart des cas.

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Les agonistes dopaminergiques représentent le traitement de première ligne pour la plupart des patients souffrant d'une hyperprolactinémie (10). Les agonistes dopaminergiques peuvent être dérivés de l'ergot (bromocriptine, cabergoline, pergolide) ou non (quinagolide). Leur mécanisme d'action se base sur une affinité plus ou moins grande de la molécule avec les récepteurs D2 à la dopamine. Ils entraînent, outre un contrôle du taux de prolactine, une diminution du volume tumoral par réduction du volume cellulaire, fibrose vasculaire péritumorale et nécrose partielle des cellules à prolactine. Ceci justifie dans tous les cas, et plus particulièrement en cas de macroadénome, la majoration progressive des doses afin d'éviter une nécrose hypophysaire (apoplexie) pouvant être délétère et parfois entamer le pronostic vital du patient.

La bromocriptine fut le premier agoniste dopaminergique introduit sur le marché. Elle normalise les taux de prolactine sérique, la fonction gonadique et réduit la masse tumorale dans 80-90 % des microadénomes et dans 70 % des macroprolactinomes (11).

La cabergoline a supplanté actuellement la bromocriptine comme traitement de première intention. Cet autre dérivé de l'ergot de seigle, sélectif des récepteurs D2 présente, outre l'avantage d'une plus longue demi-vie, une affinité plus importante pour les récepteurs D2 et des effets secondaires moindres (12, 13). Ainsi, la compliance médicamenteuse et l'efficacité du traitement s'en sont retrouvées améliorées tant chez l'homme (14, 15, 16) que chez la femme (16, 17). De plus, un grand nombre de cas résistants au traitement par bromocriptine peuvent répondre au traitement par cabergoline (17, 18).

La quinagolide constitue un autre agoniste spécifique des récepteurs D2, et une alternative pour le traitement de l'hyperprolactinémie. Ce médicament, à l'inverse de la bromocriptine, de la cabergoline et du pergolide, n'est pas dérivé de l'ergot de seigle mais fait partie de la famille des sulfamidés. La première étude comparative réalisée entre la quinagolide et la cabergoline montre la même efficacité en termes de normalisation des taux sériques de PRL et des symptômes mais rapporte une meilleure tolérance clinique pour la cabergoline (19). D'autres études réalisées par la suite ont confirmé ces conclusions et ont rapporté une efficacité légèrement supérieure de la cabergoline sur la réduction de la masse tumorale (20).

Si le traitement médicamenteux s'avère efficace dans la majeure partie des cas, certains cas peuvent présenter une résistance à l'action des agonistes dopaminergiques. Cette résistance est définie par l'incapacité à normaliser les taux de prolactine (PRL) et à diminuer la taille de la tumeur de plus de 50 %. Considérant ces définitions, on retrouve, d'après la littérature, une résistance biologique chez 24 % des patients traités par bromocriptine contre 13 % pour le pergolide et 11 % pour la cabergoline. L'incapacité de réduire d'au moins 50 % de la taille de l'adénome est retrouvée pour un tiers des patients sous bromocriptine contre 15 % et 10 % respectivement pour le pergolide et la cabergoline (21). Selon notre expérience, une vraie résistance avec conséquences cliniques affecterait seulement 1 % à 2 % des patients (22). Ces cas résistants seront alors redevables de traitement complémentaire chirurgical et/ou par radiothérapie.

Les effets secondaires classiques des agonistes dopaminergiques comprennent nausées, hypotension orthostatiques et syndrome de Raynaud. Plus récemment, la mise en évidence d'une augmentation des valvulopathies cardiaques chez les patients parkinsoniens traités par de très hautes doses de cabergoline ou pergolide a posé la question de répercussions similaires pour le traitement du prolactinome même si dans cette condition les doses utilisées sont, en général, beaucoup plus basses. Une étude réalisée dans notre centre n'a pas retrouvé d'augmentation significative de régurgitation valvulaire chez les patients traités par agonistes dopaminergiques (23). Par la suite, d'autres études ont confirmé l'absence de corrélation entre ce traitement et une valvulopathie cardiaque associée (24, 25). Une seule étude retrouverait un taux de valvulopathie tricuspide plus élevé (26). Ces résultats restent à confirmer. Par mesure de précaution, nous conseillons cependant, avant tout traitement par agoniste dopaminergique, la réalisation d'une échographie cardiaque et un contrôle échographique ultérieur, un ou deux ans après l'instauration thérapeutique.

Évolution après arrêt du traitement médical

Actuellement, il n'existe pas de consensus quant à la possibilité d'arrêt éventuel du traitement médicamenteux sans encourir le risque d'une récurrence biologique ou tumorale. Les résultats concernant la rémission après arrêt de la bromocriptine sont extrêmement variables, s'étalant de 0 % jusque 44 % dans certaines séries. Si ces résultats sont décevants, la cabergoline semble permettre un taux de rémission à long terme plus important. L'étude la plus récente menée par Colao et collaborateurs, considérait l'arrêt du traitement par cabergoline en cas de rémission biologique et radiologique complète suite au traitement médicamenteux. Cette étude rapporte une récurrence de l'hyperprolactinémie, deux à cinq ans après l'arrêt du traitement, de 24 % chez les patients souffrant d'une hyperprolactinémie idiopathique contre 32,6 % pour les microadénomes et 43,3 % des macroadénomes. Il est important de souligner qu'aucun de ces patients n'a présenté de croissance tumorale (27). En pratique, l'arrêt de la cabergoline peut être conseillé deux ans après l'instauration du traitement, après disparition complète de la tumeur et avec normalisation de l'hyperprolactinémie. Si cette attitude est choisie, il faut vérifier régulièrement (par exemple tous les 3 mois au début, puis tous les 6 mois) l'évolution du taux de PRL.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement chirurgical est principalement réservé aux cas de résistance aux agonistes dopaminergiques, aux cas de menace pour les structures nerveuses adjacentes à la masse tumorale hypophysaire ou aux cas d'apoplexie hypophysaire.

En cas d'approche chirurgicale, la voie trans-sphénoïdale est la voie de choix, la voie transcrânienne étant utilisée en cas d'accès impossible par voie trans-sphénoïdale. En cas de tumeur géante, la résection complète s'avère souvent impossible. Un effet positif sur l'efficacité du traitement médicamenteux est cependant possible. Nous avons en effet étudié l'influence du geste chirurgical sur une dizaine de patients résistants à la cabergoline. Dans ces prolactinomes résistants, on observe que la réduction du volume tumoral par l'intervention chirurgicale permet d'obtenir de meilleurs taux de prolactine sous agonistes dopaminergiques avec des doses moindre de cabergoline (22).

Ces données confirment nos résultats positifs obtenus précédemment par l'ablation tumorale maximale (*debulking*) dans l'acromégalie (28).

Le traitement chirurgical du prolactinome peut également être discuté en cas de désir de grossesse. Dans ce cas en effet, le traitement par agoniste dopaminergique sera généralement interrompu par prudence.

L'efficacité du traitement chirurgical dépend principalement de l'expérience du neurochirurgien et de la taille de la tumeur. Des taux bas de PRL dans la période post-opératoire immédiate constituent un facteur de bon pronostic pour la rémission complète du patient. Les complications principales du geste opératoire comprennent un panhypopituitarisme ou une fuite de LCR en cas de macro-adénome. Le diabète insipide et la perte d'odorat sont souvent transitoires.

TRAITEMENT PAR RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie doit être considérée comme une stratégie thérapeutique adjuvante. En effet, le traitement médical par agonistes dopaminergiques associé, le cas échéant, au traitement chirurgical s'avère dans la plupart des cas effectif pour contrôler la maladie. Quelque soit le mode d'administration (radiothérapie conventionnelle ou stéréotaxique), ce traitement est donc réservé aux cas non contrôlés par les traitements médicaux et chirurgicaux. Les complications principales sont l'hypopituitarisme, l'émergence de tumeur intra-crânienne secondaire ou des atteintes des nerfs optiques (29, 30, 31).

SITUATIONS PARTICULIÈRES

Grossesse

Les estrogènes sont responsables d'une hyperplasie des cellules lactotropes. Ils stimulent également la synthèse de la prolactine. La grossesse constitue dès lors une période particulière pouvant potentiellement aggraver la croissance tumorale d'un adénome hypophysaire à PRL. Si un tiers environ des prolactinomes montre une croissance au cours de la grossesse, seulement 2,6 % des microprolactinomes subissent une majoration de volume susceptible d'entraîner des répercussions cliniques (21). En cas de grossesse dès lors, un suivi trimestriel des paramètres biologiques sera appliqué. En cas de doute sur la croissance tumorale (par majoration trop importante des taux de PRL ou par répercussions cliniques), un examen par résonance magnétique nucléaire, sans injection de produit de contraste, permettra d'évaluer l'importance de la masse tumorale. Enfin, si le traitement par agonistes dopaminergiques sera de préférence interrompu pendant la grossesse, un traitement par bromocriptine ou cabergoline peut être administré en cas de nécessité. D'après des études portant sur 6 000 femmes enceintes pour la bromocriptine (32) et 400 pour la cabergoline (21, 33), aucune répercussion significative n'a été constatée sur le fœtus pour ces deux médicaments.

Prolactinome chez l'enfant

Les tumeurs hypophysaires représentent 2,7 % des tumeurs supratentorielles chez l'enfant. Parmi ces tumeurs, les prolactinomes sont les plus fréquents. Il existe, comme chez l'adulte, un sexe ratio en faveur des femmes. La symptomatologie associée varie en fonction de l'âge du patient. Ainsi, en cas d'adénome avant la puberté, les symptômes sont dominés par les effets de masse possible de la tumeur (céphalées, troubles du champ visuel, retard de croissance). Durant la puberté, les femmes présentent un tableau fait de galactorrhée et d'hypogonadisme alors que chez l'homme, on retrouvera à l'avant plan un arrêt de la croissance et de la puberté et un syndrome tumoral, probablement dû à la plus grande prévalence des macro-adénomes chez les patients de sexe masculin.

Si le traitement des prolactinomes chez l'enfant ne varie pas de la prise en charge des adultes, une étiologie génétique doit dans tous les cas être recherchée.

Prolactinomes géants

Les adénomes géants mesurent plus de 4 cm de diamètre ou présentent une extension suprasellaire de plus de 2 cm (34, 35). La prise en charge de ce type de tumeur fait intervenir en premier lieu les agonistes dopaminergiques associés, si les répercussions de la masse tumorale le justifient, à un traitement chirurgical. La radiothérapie n'est réservée qu'aux cas ne répondant pas aux autres traitements.

Le traitement par agonistes dopaminergiques doit être instauré de manière progressive et ce, afin d'éviter une nécrose potentielle de la masse tumorale et une apoplexie hypophysaire.

Carcinomes hypophysaires

À ce jour, 140 cas de carcinomes hypophysaires sont décrits dans la littérature dont 47 cas de prolactinomes malins (36, 37). Le diagnostic de ce type de carcinome est généralement basé sur l'histoire clinique et la présence de métastases. L'analyse histologique de la tumeur ne permet pas une différenciation aisée entre carcinome et adénome à PRL. Le diagnostic de carcinome est suspecté lorsque le patient présente de multiples récurrences et une inefficacité progressive au traitement. Le pronostic des patients atteints est péjoratif avec 40 % de décès l'année qui suit le diagnostic, la chimiothérapie étant inefficace.

ÉTIOLOGIES

La plupart des adénomes à PRL surviennent de façon sporadique. Cependant, un contexte familial est de plus en plus souvent mis en évidence et pourrait concerner entre 5 et 10 % des cas. Les différents contextes familiaux comprennent les adénomes hypophysaires familiaux isolés (ou FIPA), la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (ou NEM 1), le complexe de Carney et le syndrome de McCune-Albright.

ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX ISOLÉS (FIPA)

Les Adénomes Hypophysaires Familiaux Isolés (FIPA) constituent une nouvelle entité clinique décrite récemment dans notre centre et qui concerne au moins 2 % des adénomes hypophysaires (38). Elle rassemble les cas familiaux de tumeurs hypophysaires de lignée identique ou différente (familles FIPA homogènes ou hétérogènes). Environ 40 % des tumeurs hypophysaires appartenant au FIPA sont des prolactinomes. Une mutation du gène AIP est retrouvée chez 15 % des patients (39, 40); ces patients présentent des tumeurs hypophysaires de plus grande taille, plus agressives et diagnosti-

quées tôt dans la vie, généralement avant 25 ans (41, 42). Une mutation du gène AIP doit être recherchée dans tous les cas familiaux ou chez les jeunes patients avec une grosse tumeur.

Actuellement, nous pratiquons une détection systématique chez tous les patients avec macro-adénome diagnostiqué avant 30 ans. (43)

NEM 1

Ce syndrome héréditaire est caractérisé par la présence de tumeurs des glandes parathyroïdes (95 % des cas), du pancréas endocrine (54 % des cas) et de l'antéhypophyse (42 % des cas), par une pénétrance très élevée et par l'atteinte équivalente des hommes et des femmes. Ce syndrome, qui se transmet sur le mode autosomique dominant, est dû à des mutations inactivant le gène suppresseur des tumeurs MEN1 (situé en 11q13) codant pour la ménine, protéine de 610 acides aminés (44). À ce jour, deux variants ont été décrits dans la littérature : le NEM1 Burin et le NEM1 Tasman, tous deux associant préférentiellement des prolactinomes comme tumeurs de l'antéhypophyse. Une étude menée en 2002 par Vergès et collaborateurs caractérisait les données de 324 patients présentant une NEM 1. Comparés aux adénomes sporadiques, les tumeurs hypophysaires associées au NEM 1 sont principalement des macroadénomes à PRL dont la réponse au traitement est moindre et dont l'agressivité est plus grande (45, 46).

COMPLEXE DE CARNEY

Le complexe de Carney est un autre syndrome transmis selon un mode autosomique dominant et caractérisé par une pigmentation tachetée de la peau, une suractivité endocrinienne et des myxomes. Dans environ 50 % des cas l'anomalie génétique touche le gène PRKARIA codant pour une sous-unité régulatrice de la protéine kinase A. Dans ce syndrome, l'atteinte hypophysaire est caractérisée par une tumeur à GH ou, occasionnellement, à une sécrétion mixte GH – PRL.

SYNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT

Le syndrome de McCune-Albright est caractérisé par la triade dysplasie fibreuse polyostotique, taches cutanées café-au-lait, et suractivité endocrinienne. L'hyperprolactinémie chez ces patients est associée à une hypersécrétion de l'hormone de croissance. À ce jour, 15 cas seulement ont été rapportés dans la littérature. La maladie est due à une mutation somatique du gène GNAS (codant une protéine régulatrice de l'AMPc, la protéine Gs α) survenant assez tôt au cours de l'embryogenèse et, dès lors, distribuée en mosaïque et pouvant affecter les gonades. Cette pathologie pourrait donc théoriquement être transmise mais, à ce jour, aucun cas familial n'a été décrit. On peut supposer qu'une mutation du gène de Gs α au niveau germlinal serait probablement létale.

CONCLUSION

Les prolactinomes constituent les adénomes hypophysaires les plus fréquents de l'adulte jeune.

Leur prise en charge est spécifique et leur traitement fait intervenir en première ligne les agonistes dopaminergiques, le traitement chirurgical étant réservé en cas de résistance ou d'effet de masse tumorale important. Ce traitement médicamenteux permet le contrôle de la maladie dans la majeure partie des cas avec des effets secondaires minimes. Notamment, les doses de cabergoline utilisées dans le traitement des adénomes à PRL

ne semblent pas produire les anomalies valvulaires que l'on observe dans le traitement de la maladie de Parkinson où les doses sont beaucoup plus élevées. Leur utilisation en cours de grossesse est sujette à certaines restrictions, même si les études sur la toxicité foétale sont rassurantes à ce jour. Si la plupart de ces tumeurs surviennent de manière sporadique, un contexte familial peut être retrouvé dans environ 5 % à 10 % des cas, nécessitant une recherche génétique complémentaire. Dans un contexte de NEM1 ou de FIPA (surtout avec mutation du gène AIP), les adénomes sont alors plus agressifs et se présentent plus tôt au cours de la vie. Les carcinomes hypophysaires à PRL sont rares et leur traitement est souvent palliatif, la chimiothérapie s'avérant inefficace. La résistance aux agonistes dopaminergiques, si elle n'est pas fréquente, doit faire évoquer ce diagnostic.

Enfin, la prise en charge des adénomes géants à PRL fait appel à un traitement médical de première intention, à majorer de façon prudente et progressive pour éviter l'apoplexie de ces adénomes volumineux. Quelques fois, des traitements complémentaires par chirurgie ou radiothérapie sont nécessaires.

**Service d'Endocrinologie, Université de Liège,
Domaine Universitaire du Sart-Tilman,
4000 Liège, Belgique.**

Adresse pour la correspondance : Professeur Albert Beckers M.D., Ph.D., adresse ci-dessus.
Tél. : +32-4-3668223 - **E-mail :** albert.beckers@chu.ulg.ac.be

MANAGEMENT OF PROLACTINOMA

by **Silvia VANDEVA, Laurent VROONEN, Pamela-Nicoleta APETRII, Adrian DALY, Sabina ZACHARIEVA** and **Albert BECKERS** (Liège, Belgium)

*Service d'Endocrinologie, Université de Liège,
Domaine Universitaire du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique*

ABSTRACT

Prevalence of pituitary tumors was recently shown to be several times higher than estimated – 1:1064, prolactinomas being the most frequent adenoma type. They could arise in a sporadic or familial setting, most frequently as a part of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and familial isolated pituitary adenomas (FIPA). The active identification of such cases is justified because of the more aggressive behavior of the adenomas and more intense therapeutical approach is necessary for such patients. The gold standard treatment of prolactinomas are the dopaminergic agonists (DA), nowadays exclusively represented by cabergoline and eventually quinagolide, bromocriptine having historical meaning. They assure rapid normalization on a clinical, biological and radiological level. DA are also readily used in women planning pregnancy, in children and adolescents. However, there are rare cases not responding to the medical therapy or emergency conditions which need surgery. Radiotherapy, marked with numerous side effects, is a choice after the failure of the previous therapeutical approaches and eventually for giant and malignant prolactinomas. Topics of increasing interest are drug resistance and drug safety.

Key words : prolactinoma, prevalence, dopamine agonists, dopaminergic resistance, FIPA, MEN 1.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Molitch M.E. et al.** : Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997, **26** : 725-740. – 2. **Davis R.E., W.E. Farrell, R.N. Clayton** : Pituitary tumours. *Reproduction* 2001, **121** : 363-371. – 3. **Ezzat S., S.L. Asa, W.T. Couldwell et al.** : The prevalence of pituitary adenomas : a systematic review. *Cancer* 2004, **101** : 613-619. – 4. **Daly A.F., M. Rixhon, C. Adam et al.** : High prevalence of pituitary adenomas : A cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 4769-4775. – 5. **Daly A.F., M. Cogne, M. Jaffrain-Rea et al.** : The epidemiology of pituitary tumors : Results of an International Collaborative Study. Abstract ENDO 2007 : 89th Annual Meeting of the Endocrine Society, Toronto, Canada. – 6. **Ciccarelli A., A.F. Daly, A. Beckers** : The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005, **8** : 3-6. – 7. **Casanueva F.F., M.E. Molitch, J.A. Schlechte et al.** : Guidelines of the pituitary society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, **65** : 265-273. – 8. **Gibney J., T.P. Smith, T.J. McKenna** : The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 3927-3932. – 9. **Leslie H., C.H. Courtney, P.M. Bell et al.** : Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 2743-2746. – 10. **Crosignani P.G., C. Ferrari** : Dopaminergic treatments for hyperprolactinemic disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1990, **4** : 441-455. – 11. **Colao A., A. Di Sarno, R. Pivonello et al.** : Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 2002, **11** : 787-800. – 12. **Ferrari C., C. Barbieri, R. Caldara et al.** : Long-lasting prolactin-lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, **63** : 941-945. – 13. **Webster J., G. Piscitelli, A. Polli et al.** : For the cabergoline comparative study group. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994, **331** : 904-909. – 14. **De Rosa M., A. Colao, A. Di Sarno et al.** : Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males : a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1998, **138** : 286-293. – 15. **Colao A., A. Di Sarno, M.L. Landi et al.** : Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82** : 3574-3579. – 16. **Biller B.M.K., M.E. Molitch, M.L. Vance et al.** : Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 2338-2343. – 17. **Colao A., A. Di Sarno, F. Sarnacchiaro et al.** : Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82** : 876-883. – 18. **Jones T.H., R.B. Fraser** : Cabergoline-treated hyperprolactinemia results in pregnancy in a bromocriptine-intolerant patient after seventeen years of infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1994, **101** : 349-350. – 19. **Giusti M., E. Porcella, A. Carraro et al.** : A cross-over study with the two novel dopaminergic drugs cabergoline and quinagolide in hyperprolactinemic patients. *J Endocrinol Invest* 1994, **17** : 51-57. – 20. **Di Sarno A., M.L. Landi, P. Marzullo et al.** : The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, **53** : 53-60. – 21. **Gillam M.P., E.M. Molitch, G. Lombardi et al.** : Advances in the treatment of the prolactinomas. *Endocrine Reviews* 2006, **27** : 485-534. – 22. **Vroonen L., G. Tamagno, L. Naves et al.** : Characterization of prolactinomas resistant to dopaminergic agonists. Abstract 18th Meeting of the Belgian Endocrine and Metabolic Societies, Bruxelles, 25 October 2008. – 23. **Lancellotti P., E. Livadariu, M. Markov et al.** : Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol* 2008, **159** : 1-5. – 24. **Pritchett A.M., J.F. Morrison, W. Edwards et al.** : Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 2002, **77** : 1280-1286. – 25. **Horvath J., R.D. Fross, G. Kleiner-Fisman et al.** : Severe multivalvular heart disease : a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord* 2004, **19** : 656-662. – 26. **Colao A., M. Galderisi, A. Di Sarno** : Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93** : 3777-3784. – 27. **Colao A., A. Di Sarno, P. Cappabianca** : Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003, **349** : 2023-2033. – 28. **Petrossians P., L. Borges, C. Espinoza et al.** : Gross total resection of debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol* 2005, **152** : 61-66. – 29. **Mitsumori M., D.C. Shrieve, E. Alexander 3rd et al.** : Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, **42** : 573-580. – 30. **Wan H., O. Chihiro, S. Yuan** : MASEP gamma knife radiosurgery for secretory pituitary adenomas : experience in 347 consecutive cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2009, **28** : 36. – 31. **Brada M., T.V. Ajithkumar, G. Minniti** : Radiosurgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004, **61** : 531-543. – 32. **Krupp P., C. Monka, K. Richter** : The safety aspects of infertility treatments. *Proc of the Second World Congress of Gynecology and Obstetrics, Rio de Janeiro, Brazil* : 1988, p. 9. – 33. **Molitch M.E.** : Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006, **35** : 99-116. – 34. **Corsello S.M., G. Ubertini, M. Altomare et al.** : Giant prolactinomas in men : efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003, **58** : 662-670. – 35. **Tamagno G., A.F. Daly, M. Deprez et al.** : Absence of hypogonadism in a male patient with a giant prolactinoma : A clinical paradox. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008, **69** : 47-52. – 36. **Petrossians P., G. Lamberigts, W.W. De Herder et al.** : Malignant prolactinoma discovered by D2 receptor imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **85** : 398-401. – 37. **Kars M., F. Roelfsema, J.A. Romijn et al.** : Malignant prolactinoma : case report and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2006, **155** :

523-534. – **38. Burlacu M.C., M. Tichomirova, A. Daly et al.** : Adénomes hypophysaires familiaux. *Presse Med* 2008, **38** : 112-116. – **39. Daly A.F., J.F. Vanbellighen, S.K. Khoo et al.** : Aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas : analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 1891-1896. – **40. Vierimaa O., M. Georgitsi, R. Lehtonen et al.** : Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 2006, **312** (5777) : 1228-1230. – **41. Daly A.F., M. Tichomirova, A. Beckers** : Genetic, molecular and clinical features of Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA). *Hormone Res* 2009, **71** (supl 2) : 116-122. – **42. Daly A.F., M.L. Jaffrain-Rea, A. Ciccarelli et al.** : clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 3316-3323. – **43. Tichomirova M.A., A.F. Daly, A. Barlier et al.** : High incidence of AIP mutations in sporadic Pituitary Adenomas in young patients with macroadenomas. The Endocrine Society's Annual Meeting 10-13 June 2009, Washington. – **44. Poncin J., R. Abs, B. Velkeniers et al.** : Mutation analysis of the MEN 1 gene in Belgian patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related diseases. *Hum Mut* 1999, **13** : 54-60. – **45. Verges B., F. Boureille, P. Goudet et al.** : Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1) : data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87** : 457-465. – **46. Beckers A., D. Betea, H. Valdes Socin et al.** : The treatment of sporadic versus MEN1 related pituitary adenomas. *J Intern Med* 2003, **253** : 599-605.

TRENTIÈMES

*JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES*

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 26 ET SAMEDI 27 NOVEMBRE 2010

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris