

Traitement des prolactinomes

KIMBERLY A. MAH-POY, MD

Les prolactinomes sont l'une des tumeurs hypophysaires à sécrétion hormonale les plus fréquentes. Ils sont la cause principale de l'hyperprolactinémie. Le tableau clinique des prolactinomes varie avec le sexe. Le traitement médical est le traitement de première ligne des microadénomes et des macroadénomes à prolactine. Pendant plus de 20 ans, on a utilisé la bromocriptine pour traiter les prolactinomes. Récemment, un nouvel agoniste de la dopamine, la cabergoline, s'est révélé plus efficace. Cependant, la chirurgie demeure une option dans certains cas. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons les données à l'appui de l'utilisation du traitement médical, du traitement chirurgical et de la radiothérapie pour les prolactinomes et faisons des recommandations en ce qui concerne la prise en charge clinique des patients.

Épidémiologie

Les prolactinomes représentent environ 30 à 40 % de tous les adénomes hypophysaires et dans 70 % des cas, ils surviennent chez les femmes¹. La plupart des prolactinomes sont sporadiques et sont susceptibles d'apparaître à la suite d'une mutation somatique spontanée entraînant la reproduction monoclonale d'une seule cellule. Les prolactinomes sont rarement associés à l'adénomatose polyendocrinienne de type 1².

Physiopathologie de la sécrétion de la prolactine

La prolactine est synthétisée dans les cellules lactotropes du lobe antérieur de l'hypophyse. À l'instar des autres hormones antéhypophysaires, sa sécrétion est épisodique. Le facteur d'inhibition de la prolactine prédominant est la dopamine. La dopamine, produite par les neurones tubéro-infundibulaires de l'hypothalamus, stimule toniquement les récepteurs D₂ de la dopamine³. Cela inhibe la production de l'adénylyl cyclase et réduit la production du phospho-inositol, ce qui entraîne l'inhibition de l'expression du gène de la prolactine et modifie la morphologie cellulaire. La libération de la prolactine est stimulée par le peptide intestinal vasoactif, l'hormone de libération de la thyrostimuline et le peptide libérant la prolactine. L'allaitement active les voies afférentes neuronales vers l'hypothalamus, ce qui augmente la libération de la prolactine.

Causes de l'hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie a diverses causes. On considère généralement que les taux de prolactine sont anormaux s'ils sont > 20 µg/L. Les causes physiologiques de l'hyperprolactinémie comprennent la grossesse et la stimulation des mamelons. Un stress physique et psychologique peut également augmenter la sécrétion de la prolactine. Cependant, les taux sont rarement > 40 µg/L. Les causes pathologiques de l'hyperprolactinémie sont indiquées dans le tableau 1⁴. Des taux de prolactine > 250 µg/L indiquent généralement la présence d'un macroadénome⁴. Si l'on n'identifie pas une cause spécifique de



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
PHILIP CONNELLY, PhD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PhD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PhD, MD
ROBERT PATTEN, MD
LETICIA RAO, PhD
WILLIAM SINGER, MD
ROBERT VOLPE, MD
VLAD VUKSAN, PhD
QINGHUA WANG, MD, PhD
TOM WOLEVER, MD, PhD
MINNA WOO, MD, PhD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael's, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

TABLEAU 1 : Causes pathologiques de l'hyperprolactinémie

Maladie hypophysaire	Médicaments
Prolactinomes	Phénothiazines
Acromégalie	Halopéridol
Syndrome de Cushing	Inhibiteurs de la monoamine-oxydase
Selle turcique vide	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine
Maladie hypothalamique	Méthylidopa
Néoplasmes	Métoclopramide
Inflammatoires (p. ex. sarcoïdose)	Vérapamil
Section de la tige hypothalamo-hypophysaire	Inhibiteur de la protéase
Compression de la tige hypothalamo-hypophysaire	Opioides
Neurogène	Comorbidités
Lésions de la paroi thoracique	Hypothyroïdisme
Lésions de la moelle épinière	Insuffisance rénale chronique
Idiopathique	Cirrhose
	Insuffisance surrénalienne

Adapté de Molitch ME : Prolactine. Dans : Melmed S, réd. *The Pituitary*. Cambridge, MA:Blackwell Science. 2^e édition 2002.

l'hyperprolactinémie après des investigations appropriées, on la qualifie d'idiopathique.

Caractéristiques cliniques des prolactinomes

La prolactine est connue pour inhiber la libération de la gonadostimuline (GnRH), probablement en modifiant la pulsativité de la GnRH³. Cela entraîne une suppression de la sécrétion des gonadotrophines, ce qui peut mener à un hypogonadisme. La prolactine peut également avoir des effets directs sur l'hypophyse et l'ovaire. Le tableau clinique d'un prolactinome varie avec le sexe. La plupart des femmes préménopausées présentent des microadénomes alors que les hommes présentent généralement des macroadénomes⁵. Les femmes préménopausées ont fréquemment des symptômes d'aménorrhée, d'oligoménorrhée ou d'infertilité⁵. Elles peuvent également souffrir de galactorrhée. Des données semblent indiquer que chez les femmes atteintes d'aménorrhée due à une hyperprolactinémie, la densité de l'os trabéculaire est plus faible que chez les femmes normales ou que chez les femmes atteintes d'hyperprolactinémie, mais ayant des menstruations normales⁷. Les hommes atteints de prolactinomes peuvent présenter une diminution de la libido, une dysfonction de l'érection, une infertilité ou rarement une galactorrhée⁶. Ils peuvent également présenter des symptômes dus à l'effet de masse de la tumeur (p. ex. céphalées, troubles visuels ou hypopituitarisme).

On pense que la différence de la taille de la tumeur entre l'homme et la femme, peut être liée à un retard dans

le diagnostic chez les hommes, mais il peut y avoir également des différences inhérentes dans la propension de ces tumeurs à se développer. Delgrange et coll. ont examiné rétrospectivement les différences dans les caractéristiques cliniques et pathologiques chez 45 hommes et 51 femmes atteints de prolactinomes⁸. Les taux de base de prolactine (2789 ± 573 ng/mL vs 292 ± 74 ng/mL, $p < 0,001$) et le diamètre de la tumeur (26 ± 2 mm vs 10 ± 1 mm, $p < 0,001$) étaient significativement plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Les hommes étaient plus susceptibles de présenter des macroadénomes (89 % vs 29 %, $p < 0,001$). La fréquence des tumeurs résistantes à la bromocriptine (30 % vs 5 %, $p < 0,01$) et des macroadénomes invasifs (52 % vs 27 %, $p < 0,001$) était également significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Chez les hommes atteints de macroadénomes, l'indice des cellules proliférantes était plus élevé comparativement aux femmes atteintes de macroadénomes, mais la valeur n'était pas statistiquement significative.

La macroprolactinémie

La prolactine circule sous différentes formes. La forme monomérique ayant un poids moléculaire de 23 000 kDa représente 85 % de la prolactine chez les sujets normaux. D'autres formes dans le sérum comprennent la forme dimérique ayant un poids moléculaire de 50 000 kDa et la forme polymérique ayant un poids moléculaire de 100 000 kDa. La forme polymérique de la prolactine est un complexe formé de prolactine et d'un anticorps IgG contre la prolactine. La macroprolactinémie, décrite pour la première fois il y a 25 ans, est un trouble dans lequel la plupart de la prolactine est sous la forme polymérique. En raison de son poids moléculaire élevé, la forme polymérique de la prolactine est confinée dans le compartiment vasculaire et n'a pas une activité biologique complète⁹.

De nombreuses patientes atteintes de macroprolactinémie ne présentent généralement pas les symptômes habituels d'aménorrhée, d'infertilité et de galactorrhée¹⁰. Cependant, il existe des rapports récents indiquant que la macroprolactinémie peut être associée aux symptômes typiques de l'hyperprolactinémie. Une étude prospective examinant les caractéristiques cliniques de 106 patientes atteintes de macroprolactinémie a démontré que 25 % des patientes atteintes de macroprolactinémie présentaient des troubles menstruels comparativement à 37 % de celles atteintes d'hyperprolactinémie, mais dont l'examen chromatographique était normal ($p = 0,03$)¹¹. On n'a pas déterminé clairement si ces résultats étaient liés à la macroprolactinémie ou étaient dus à un autre trouble en présence de macroprolactinémie concomitante.

Des adénomes hypophysaires étaient présents chez 6 % des patientes atteintes de macroprolactinémie et qui ont subi un examen d'imagerie, dont un tiers était des prolactinomes. Ces résultats s'opposaient aux résultats classiques d'un examen IRM normal chez les patientes atteintes de macroprolactinémie.

La détection de la macroprolactinémie dans les examens cliniques de routine est un problème important. La chromatographie par gel-filtration utilisée dans les études de recherche clinique est coûteuse et nécessite beaucoup de temps. D'autres méthodes telles que la précipitation de la macroprolactine à l'aide de polyéthylène glycol ont également été étudiées, mais cette méthode n'est ni spécifique ni quantitative. Il est difficile de mesurer la forme monomérique de la prolactine en présence de macroprolactinémie. Dans une étude récente, Smith et coll. ont examiné la détection de la prolactine dans du sérum contenant de la macroprolactine à l'aide de 9 différents immunodosages commerciaux¹². Les différences dans les taux de prolactine mesurés variaient d'un facteur de 2,3 à 7,8. Par conséquent, les immunodosages commerciaux présentent des degrés variables de réactivité à la macroprolactine. Actuellement, aucun dosage ne permet de détecter de façon fiable uniquement la prolactine monomérique en présence de macroprolactine.

Traitement des prolactinomes

Il existe deux principales raisons de traiter les prolactinomes :

- L'hypogonadisme ou d'autres symptômes d'hyperprolactinémie
- Les effets de la taille de la tumeur tels que les céphalées, les troubles visuels ou le panhypopituitarisme.

Dans la discussion suivante, nous examinons le rôle du traitement médical, du traitement chirurgical et de la radiothérapie dans les prolactinomes.

Traitement médical : les agonistes de la dopamine

La bromocriptine

Les agonistes de la dopamine sont le fondement du traitement des prolactinomes. La bromocriptine est un dérivé de l'ergot qui se lie aux récepteurs de la dopamine (D_1 et D_2), entraînant une diminution de la synthèse de la prolactine. Il existe des données qui indiquent que la bromocriptine diminue la synthèse de l'ARNm et de l'ADN de la prolactine, la multiplication cellulaire et la croissance tumorale¹³. Dans une revue de 13 études de petite envergure, le traitement avec la bromocriptine a entraîné une normoprolactinémie chez 82 % des femmes

atteintes d'hyperprolactinémie et le retour des menstruations chez 84 % d'entre elles¹⁴. Dans les macroadénomes lactotropes, le traitement avec la bromocriptine a entraîné une normoprolactinémie chez 71 % des patientes et une réduction de leur tumeur chez 76 % d'entre elles.

Après l'amorce du traitement, une réduction du taux de prolactine précède généralement une réduction de la taille de la tumeur. Le délai écoulé pour que la taille de la tumeur diminue est extrêmement variable. Les champs visuels peuvent s'améliorer après 24 à 72 heures. On peut noter des changements lors d'un examen ultérieur après 6 semaines ou même jusqu'à 6 mois à un an¹⁵. Cependant, on observe chez 5 à 15 % des patients une résistance à la bromocriptine, qui peut être due à la faible expression des récepteurs D_2 et au faible taux d'ARNm dans la tumeur¹.

Traitement à long terme avec des agonistes de la dopamine

Un désavantage des agonistes de la dopamine dans le traitement des prolactinomes est la nécessité potentielle d'un traitement à long terme. Cependant, on peut souvent réduire les doses à mesure que la tumeur diminue. Liuzzi et coll. ont suivi une cohorte de 38 patients atteints de macroprolactinomes¹⁷. Les doses de bromocriptine et de lisuride ont été réduites après 2 ans de traitement. Chez 55 % des patients, les doses ont été considérablement réduites et la normoprolactinémie s'est maintenue. Seul un patient a cessé complètement le traitement. Après un traitement à long terme avec la bromocriptine, l'arrêt du traitement est associé à des taux extrêmement variables de normoprolactinémie, allant de 6,6 % à 44 % selon l'étude. Une étude rétrospective récente a examiné les caractéristiques des patients dont la normoprolactinémie s'est maintenue après l'arrêt de la bromocriptine¹⁸. Une analyse multivariée a démontré que le sexe, l'âge, la taille de la tumeur, le taux sérique de prolactine avant le traitement, la dose initiale de bromocriptine et la durée du traitement ne permettaient pas de prédire la persistance de la normoprolactinémie.

La cabergoline

La cabergoline est un agoniste de la dopamine qui n'est pas un dérivé de l'ergot et qui a plus d'affinité pour les récepteurs D_2 que la bromocriptine. Les doses sont administrées une ou deux fois par semaine en raison de sa demi-vie prolongée. Il existe plusieurs études examinant

TABLEAU 2 : La cabergoline comparativement à la bromocriptine dans l'aménorrhée due à l'hyperprolactinémie

	Bromocriptine	Cabergoline	Valeur p
Un succès clinique	52 %	72 %	$P < 0,001$
Normalisation du taux de prolactine	58 %	83 %	$P < 0,05$
Événements indésirables	78 %	68 %	$P = 0,03$
Arrêt du traitement dû à une intolérance	12 %	3 %	$P < 0,001$

Adapté de Webster J, Piscitelli G, Pelli A et coll. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994;331:904-909.

l'utilisation de la cabergoline dans le traitement de l'hyperprolactinémie.

- Une étude multicentrique randomisée de 24 semaines a comparé la cabergoline avec la bromocriptine dans le traitement des femmes atteintes d'aménorrhée due à une hyperprolactinémie¹⁹. Le traitement était administré à double insu pendant les 8 premières semaines et selon une méthodologie ouverte pendant les 16 semaines suivantes. Quatre cent cinquante-neuf femmes ont été assignées au hasard à la cabergoline ou à la bromocriptine. Soixante pour cent des patientes présentaient un microprolactinome, 36 % présentaient une hyperprolactinémie idiopathique et 2 % présentaient une selle turcique vide. Un succès clinique, défini comme la présence d'au moins deux menstruations consécutives avec des signes biochimiques d'ovulation au moins à une occasion, a été observé chez 72 % des patientes dans le groupe recevant la cabergoline comparativement à 52 % des patientes recevant la bromocriptine ($p < 0,001$). Chez 83 % des patientes du groupe recevant la cabergoline comparativement à 52 % des patientes du groupe recevant la bromocriptine, on a noté une normalisation des taux de prolactine (Tableau 2). En ce qui concerne les effets indésirables, 68 % des patientes dans le groupe recevant la cabergoline ont signalé des effets indésirables comparativement à 78 % des patientes dans le groupe recevant la bromocriptine ($p = 0,03$). Les principaux effets indésirables étaient la nausée, les vomissements, la constipation, les céphalées, les étourdissements, les douleurs abdominales et la fatigue. Seulement 3 % des femmes ont arrêté le traitement en raison d'une intolérance dans le groupe recevant la cabergoline comparativement à 12 % dans le groupe recevant la bromocriptine ($P < 0,001$). Les auteurs ont conclu que la cabergoline est plus efficace pour normaliser les taux de prolactine et mieux tolérée que la

bromocriptine chez les femmes présentant une hyperprolactinémie.

- La cabergoline a également été étudiée dans le traitement des macroadénomes. Une revue rétrospective de 455 patients a révélé que le traitement avec la cabergoline a normalisé les taux sériques de prolactine chez 92 % des patientes présentant une hyperprolactinémie idiopathique ou un microprolactinome, et chez 77 % des patientes présentant des macroadénomes²⁰. Chez 67 % des patientes, on a observé une réduction des tumeurs.

- Colao et coll.²¹ ont examiné si un traitement préalable avec la bromocriptine ou le quinagolide modifiait la réponse au traitement avec la cabergoline. Dans cette étude prospective, on a suivi 110 patients présentant des macroprolactinomes traités avec la cabergoline. Les patients ont été divisés en 4 groupes sur la base de leur traitement préalable.

- les patients n'ayant pas reçu de traitement n'ont pas été exposés antérieurement aux agonistes de la dopamine;
- les patients ayant subi un traitement préalable avec la bromocriptine qui a été interrompu en raison d'effets indésirables modérés à graves;
- les patients au traitement dont le taux de prolactine ne s'était pas normalisé après le traitement avec la bromocriptine (15 mg/jour) ou le quinagolide (0,6 mg/jour) pendant 3 mois; et
- les patients ayant répondu au traitement chez qui la bromocriptine ou le quinagolide avaient produit une normoprolactinémie. Ces patients ont cessé de prendre leur médicament de 15 à 30 jours avant l'étude.

Des taux normaux de prolactine ont été atteints chez 80,7 % des patients n'ayant pas reçu de traitement, chez 94,7 % des patients ayant présenté une intolérance, chez 51,3 % des patients ayant résisté au traitement et chez 82,1 % des patients ayant répondu au traitement. On a observé une diminution importante de la tumeur (définie comme une réduction > 80 % du volume de la tumeur avant le traitement) chez un plus grand nombre de patients n'ayant jamais reçu de traitement (92,3 %) que de patients intolérants (42,1 %), de patients résistants (30,3 %) ou de patients ayant répondu au traitement (38,4 %). Cette étude indique que le traitement de première ligne des macroprolactinomes avec la cabergoline entraîne une réduction plus importante de la tumeur que lorsque les patients sont traités avec d'autres agonistes de la dopamine avant le traitement avec la cabergoline. Cependant, on n'a pas établi clairement si tous les groupes de traitement étaient similaires au début de l'étude en ce qui concerne les taux de prolactine et la taille de la tumeur.

- Comme nous l'avons indiqué antérieurement, de 5 à 15 % des patients peuvent présenter une résistance à la bromocriptine. Une étude prospective de petite envergure par Colao et coll. a examiné l'efficacité de la cabergoline chez des patients présentant des prolactinomes résistants à la bromocriptine ou au quinagolide²². La cabergoline a permis la normalisation des taux de pro-lactine chez 15 des 19 patients présentant des macro-prolactinomes et chez les 8 patients présentant des microprolactinomes chez qui l'administration antérieure de bromocriptine et de quinagolide avait été un échec.

- L'expérience avec la cabergoline est encore quelque peu limitée et la résistance à ce médicament est encore obscure. Une étude rétrospective récente de 207 patients a examiné la résistance à la cabergoline comparativement à la bromocriptine dans le traitement de l'hyperprolactinémie²³. Lorsque le taux de prolactine demeurait élevé, les doses de bromocriptine étaient augmentées progressivement à 15 à 20 mg/jour et les doses de cabergoline étaient augmentées à 5 à 7 mg/semaine. La cabergoline administrée pendant 24 mois a permis de normaliser les taux de prolactine et de réduire les tumeurs chez un plus grand nombre de patients atteints de macroprolactinomes (82,1 % vs 46,4 %) et de microprolactinomes (90 % vs 56,8 %) que la bromocriptine.

En résumé, on préfère la cabergoline à la bromocriptine, était donné qu'elle est plus efficace pour normaliser les taux de prolactine et pour réduire la taille des tumeurs. Elle est également apparemment plus efficace chez les patients n'ayant pas reçu antérieurement un traitement avec un agoniste de la dopamine comparativement aux patients ayant reçu un traitement préalable. Enfin, elle est mieux tolérée que la bromocriptine.

Le quinagolide

Le quinagolide est un agoniste de la dopamine qui n'est pas un dérivé de l'ergot et qui a une activité contre les récepteurs D₂ 35 fois plus élevée que la bromocriptine. Il nécessite une posologie unquotidienne. Dans une étude de petite envergure, le quinagolide a normalisé le taux de prolactine chez 82 % des patients présentant une hyperprolactinémie idiopathique, chez 73 % des patients présentant des microadénomes et chez 67 % des patients présentant des macroadénomes²⁴. Chez 55 % des patients présentant des microadénomes, la taille de la tumeur a diminué comparativement à 75 % des patients présentant des macroadénomes. Dans une étude ouverte croisée récente, le quinagolide a réduit le taux de prolactine de

74,3 %, alors que la cabergoline a réduit ce taux de 86 % ($p < 0,05$)²⁵.

Le pergolide

Le pergolide est un dérivé de l'ergot utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson. Actuellement, il n'est pas approuvé par la FDA pour le traitement de l'hyperprolactinémie. Il est 100 fois plus puissant que la bromocriptine et nécessite une posologie unquotidienne ou biquotidienne. Une étude a été publiée. Celle-ci examinait 22 patients atteints de macroprolactinomes traités avec le pergolide²⁶. Les taux de prolactine se sont normalisés chez 15 patients et approchaient de la normale chez 2 autres. Une réduction importante de la tumeur a été observée chez les 22 patients. Des études antérieures sur le pergolide administré dans des cas de microadénomes et de macroadénomes a démontré un taux élevé de normalisation du taux de prolactine^{27,28}.

Traitement chirurgical

On ne donne plus la préférence à la chirurgie transsphénoïdale pour le traitement initial des prolactinomes en raison du succès des agonistes de la dopamine. Les taux de succès globaux du traitement chirurgical ont été publiés dans une revue de 34 séries publiées²⁹. Les taux de traitement chirurgical curatif, défini comme une normoprolactinémie de 1 à 12 semaines après la chirurgie, étaient de 73,7 % pour les microadénomes et de 32,4 % pour les macroadénomes. La récurrence de l'hyperprolactinémie ou des microadénomes était de 21,0 % et de 19,8 % pour les macroadénomes, respectivement. Dans une série chirurgicale de 44 patients, les taux de récurrence étaient aussi élevés que 50 % pour les microadénomes et que 80 % pour les macroadénomes³⁰.

Une revue rétrospective récente de 120 patients a examiné les résultats initiaux et à long terme d'une chirurgie transsphénoïdale³¹. Les raisons de la chirurgie comprenaient la résistance aux agonistes de la dopamine, l'intolérance au médicament, la réponse partielle au traitement, l'incertitude du diagnostic, la préférence des patients et l'apoplexie de la tumeur. Le taux de prolactine s'est normalisé 5 jours après la chirurgie chez 78 % des patients atteints de microadénomes et chez 50,8 % des patients atteints de macroadénomes. On n'a noté aucune différence dans les résultats chirurgicaux chez les patients qui avaient été traités antérieurement avec un agoniste de la dopamine. Une analyse univariée a démontré qu'un taux élevé de prolactine avant l'intervention, une tumeur de grande taille, le sexe masculin, un plus jeune âge lors de

la chirurgie, l'invasion de la tumeur dans le sinus caverneux et l'infiltration durale étaient associés à des résultats chirurgicaux négatifs. D'autres séries chirurgicales ont démontré qu'une tumeur de petite taille et un faible taux initial de prolactine étaient associés à des résultats chirurgicaux satisfaisants^{32,33}. Dans une étude récente par Losa et coll., la récurrence de l'hyperprolactinémie a été documentée chez 16,9 % des patients ayant un taux de prolactine normal après l'intervention³¹. Toutes les récurrences ont eu lieu dans les trois ans suivant la chirurgie. Le sexe, l'âge, un traitement antérieur avec un agoniste de la dopamine et le taux de prolactine avant l'intervention n'étaient pas des indicateurs prédictifs d'un taux élevé de récurrence. Dans d'autres études, un taux élevé de prolactine après l'intervention a été associé à une récurrence³⁵.

On doit également tenir compte du fait que la chirurgie en elle-même comporte des risques inhérents. Les taux de mortalité et de morbidité majeure pour la chirurgie transsphénoïdale sont de 0,5 % et de 1,5 % respectivement³⁵.

Radiothérapie

On a obtenu des résultats plus satisfaisants avec le traitement médical et la chirurgie qu'avec la radiothérapie. Avec la radiothérapie seule, peu de patients parviennent à obtenir un taux de prolactine normal après un certain nombre d'années. Dans une série, lorsque la radiothérapie était utilisée en association avec la bromocriptine, 22 % des patients ont atteint un taux normal de prolactine après 4 ans en moyenne³⁶. Chez les patients atteints de prolactinomes qui ont été traités par une radiothérapie après l'intervention chirurgicale ou dans le cadre d'un traitement de sauvetage, seulement 25 % ont présenté un taux de prolactine normalisé après 10 ans³⁷. La radiochirurgie au scalpel gamma est une technique qui permet de limiter l'irradiation à la forme de la tumeur, et au champ environnant comparativement à la radiothérapie conventionnelle. L'expérience est très limitée dans le traitement des prolactinomes. Dans une revue rétrospective, 20 patients ont subi une radiochirurgie au scalpel gamma après l'échec d'une chirurgie et/ou du traitement médical pour un prolactinome³⁸. Chez cinq patients (25 %), le taux de prolactine s'est normalisé et chez 11 patients, il s'est normalisé après une dose réduite. Le traitement a été un échec chez 3 patients. Le principal effet indésirable de la radiothérapie est l'hypopituitarisme.

Grossesse

Pendant la grossesse, les œstrogènes stimulent la synthèse de l'ADN lactotrope et l'activité mitotique, ce

qui entraîne une hyperplasie lactotrope. La taille de l'hypophyse augmente au deuxième mois, et atteint un niveau maximum durant la première semaine du post-partum. Le taux de prolactine chez les femmes enceintes normales augmente progressivement pendant la grossesse et peut être jusqu'à dix fois plus élevé. Molitch a examiné les données d'un certain nombre de séries de cas et a signalé que le risque de symptômes importants (céphalées, symptômes visuels ou les deux) dû à l'agrandissement de la tumeur durant la grossesse était de 1,3 % pour les microadénomes³⁹. Chez les patientes atteintes de macroadénomes qui n'ont pas subi antérieurement de chirurgie ou d'irradiation, il est plus probable que l'on observe un agrandissement symptomatique de la tumeur que chez celles atteintes de microadénomes.

Traitement des prolactinomes durant la grossesse

L'utilisation de la bromocriptine s'est révélée sûre durant les 3 à 4 premières semaines de la grossesse. Des données portant sur plus de 6000 femmes démontrent que le traitement n'a pas entraîné une augmentation des avortements spontanés, des grossesses ectopiques, de maladie trophoblastique, de grossesses multiples ou de malformations congénitales⁴⁰. Cependant, la bromocriptine n'a pas été bien étudiée chez les femmes traitées pendant toute leur grossesse. Des rapports portant sur un peu plus de 100 femmes ont révélé que 2 des enfants présentaient des anomalies congénitales (un testicule non descendu et un pied bot)³⁹. L'expérience avec la cabergoline pendant la grossesse est limitée. Cependant, les données portant sur 255 femmes indiquent qu'elle n'augmente apparemment pas le risque d'accouchement avant terme, de grossesse ectopique, de grossesse multiple ou de malformations congénitales^{41,42}.

Recommandations générales

Microadénomes : Le traitement médical est le traitement de première ligne des microadénomes, de préférence avec la cabergoline, étant donné qu'elle est plus efficace pour réduire le taux de prolactine et la taille de la tumeur et est mieux tolérée que la bromocriptine. Chez les femmes postménopausées asymptomatiques, le traitement ne joue pas un rôle important. La chirurgie peut être une option chez les patientes atteintes de microadénomes s'ils présentent une intolérance ou une résistance au médicament ou qu'ils ne se conforment pas au traitement.

Macroadénomes : Le traitement médical est également le traitement de première ligne des macroadénomes. La cabergoline est également recommandée de préférence à la bromocriptine. La chirurgie est impérative chez les patients présentant une perte visuelle ou d'autres formes

de troubles neurologiques ne répondant pas au traitement médical dans les 48 heures. La chirurgie peut également être envisagée chez les patients présentant une intolérance ou une résistance au traitement ou ne se conformant pas au traitement. Cependant, le taux de guérison associée à la chirurgie dans les cas de macroadénomes est faible et un traitement avec un agoniste de la dopamine sera probablement nécessaire durant la période postopératoire.

Recommandations thérapeutiques pendant la grossesse

Microadénomes : Étant donné que les microadénomes sont associés à un faible risque d'agrandissement symptomatique de la tumeur durant la grossesse, les agonistes de la dopamine doivent être interrompus lorsque l'on constate la grossesse. Si la patiente devient symptomatique, on doit effectuer un examen formel du champ visuel et un examen IRM. On doit mesurer le taux de prolactine à des intervalles de 2 à 3 mois.

Macroadénomes : En ce qui concerne les macroadénomes, le risque d'agrandissement symptomatique de la tumeur est beaucoup plus élevé. Le traitement optimal n'a pas été clairement établi. En général, les agonistes de la dopamine doivent être interrompus lorsque l'on constate la grossesse. Les patientes doivent subir un examen du champ visuel et l'on doit surveiller leur taux de prolactine à des intervalles de 2 à 3 mois. Si l'on soupçonne l'agrandissement de la tumeur, un examen IRM et un examen du champ visuel doivent être effectués. Chez les patientes dont la tumeur s'est agrandie, on doit envisager un traitement avec la bromocriptine à la dose la plus faible possible associée à une réponse clinique. La cabergoline a été moins bien étudiée pendant la grossesse. La chirurgie transsphénoïdale est une option, mais toute chirurgie pendant la grossesse est associée à une augmentation de la perte fœtale.

Résumé

On recommande les agonistes de la dopamine comme traitement de première ligne des microprolactinomes et des macroprolactinomes. Il existe des données indiquant qu'il est préférable d'utiliser la cabergoline par rapport à la bromocriptine, car elle est plus efficace pour normaliser la sécrétion de prolactine et pour réduire la taille de la tumeur. La cabergoline a également une meilleure tolérabilité que la bromocriptine. Actuellement, la bromocriptine est le seul agoniste de la dopamine qui a été bien étudié pendant les premières

semaines de la grossesse. La chirurgie demeure une option pour les microprolactinomes et les macroprolactinomes chez les patients présentant une intolérance ou une résistance au médicament ou ne se conformant pas au traitement. La radiothérapie joue un rôle très limité.

Le Dr Kimberly A. Mah-Poy est un boursier chargé de cours en endocrinologie et métabolisme à l'Université de Toronto.

Références

1. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:359-364.
2. Prosser PR, Karam JH, Townsend JJ, Forsham PH. Prolactin-secreting pituitary adenomas in multiple endocrine adenomatosis, type I. *Ann Intern Med* 1979; 91:41-44.
3. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin inhibitor. *Endocr Rev* 2001;22:724-63.
4. Molitch ME. Prolactin. Dans : Melmed S. Réd. *The Pituitary*, 2^e éd. Cambridge, MA: Blackwell Science; 2002.
5. Carter JN, Tyson JE, Tolis G, et al. Prolactin-secreting tumours and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med* 1978;299:847-52.
6. Touraine P, Plu-Bureau G, Beji C, et al. Long-term follow-up of 246 hyperprolactinemic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:162-68.
7. Biller BMK, Baum HBA, Rosenthal DI, et al. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:692-97.
8. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, et al. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2102-07.
9. Hattori N, Inagaki C. Anti-prolactin autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: bioassay and clearance studies of PRL-immunoglobulin G complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;87:5410-15.
10. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Characterisation of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:258-64.
11. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, et al. Macroprolactinemia revisited: A study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:581-88.
12. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson, MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5410-15.
13. MacLeod RM, Lehmeyer JE. Suppression of pituitary tumour growth and function by ergot alkaloids. *Cancer Res* 1973;33: 849-55.
14. Vance ML, Evans WS, Thorner MO. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 1984;100:78-91.
15. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60: 698-05.
16. Caccavelli L, Feron F, Morange I, et al. Decreased expression of the two D2 dopamine receptor isoforms in bromocriptine-resistant prolactinomas. *Neuroendocrinology* 1995;60:314-22.
17. Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, et al. Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas. *N Engl J Med* 1985;313:656-59.

18. Passos VQ, Souza JJS, Musolino NRC, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3578-82.
19. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia amenorrhea. *N Engl J Med* 1994;331:904-09.
20. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518-22.
21. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naïve patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 100 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2247-52.
22. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:876-883.
23. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5256-61.
24. Schultz PN, Ginsberg L, McCutcheon IE, et al. Quinagolide in the management of prolactinoma. *Pituitary* 2000;3:239-49.
25. De Luis DA, Becerra, Lahera M, et al. A randomized cross-over study comparing cabergoline and quinagolide in the treatment of hyperprolactinemic patients. *J Endocrinol Invest* 2000;23:428-34.
26. Freda PU, Andreadis CI, Khandji AG, et al. Long-term treatment of prolactin-secreting macroadenomas with pergolide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:8-13.
27. Kleinberg DL, Boyd AE, Wardlaw S, et al. Pergolide for the treatment of pituitary tumors secreting prolactin or growth hormone. *N Engl J Med* 1983;309:704-09.
28. Franks S, Horrocks PM, Lynch SS, et al. Effectiveness of pergolide mesylate in long term treatment of hyperprolactinemia. *BMJ* 1983;286:1177-79.
29. Molitch ME: Prolactinomas. Dans : Melmed S, Réd. *The Pituitary*, 2^e éd. Cambridge, MA: Blackwell Science; 2002.
30. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 1983;309:280-283.
31. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, et al. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3180-86.
32. Tyrrell JB, Lanborm KR, Hannegan LT et al. Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery* 1999;44:251-63.
33. Nelson PB, Goodman M, Maroon JC, et al. Factors in predicting outcome from operation in patients with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1983;13:634-41.
34. Massoud F, Serri O, Hardy J, et al. Transsphenoidal adenectomy for microprolactinomas: 10 to 20 years of follow-up. *Surg Neurol* 1996;45:341-46.
35. Laws ER, Thapar K. Pituitary Surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:119-132.
36. Grossman A, Cohen BL, Charlesworth M. Treatment of prolactinomas with megavoltage radiotherapy. *BMJ* 1984;288:1105-09.
37. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, et al. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. *Radiation Oncol* 1996;41:45-53.
38. Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *J Neurosurg* 2000;93:14-18.
39. Molitch ME. Management of prolactinomas in pregnancy. *J Reprod Med* 1999;44:1121-26.
40. Krupp P, Monaka C. Bromocriptine in pregnancy: Safety aspects. *Klin Wochenschr* 1987;65(17):823-27.
41. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol* 1996;10:333-337.
42. Ricci E, Parazzini F, Motta T, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 2002;16:791-93.
43. Brodsky JB, Cohen EN, Brown BW Jr, et al. Surgery during pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:1165-67.

Réunions scientifiques à venir

30 mars au 2 avril 2003

52^e réunion scientifique annuelle de l'American College of Cardiology

Chicago, Illinois

Renseignements :

www.acc.org/2003ann_meeting/home/home.htm

Tél. : 800 253-4636 ou 301 897-2697

14 au 17 juin 2003

63^e réunion scientifique de l'American Diabetes Association

Nouvelle-Orléans, Louisiane

Renseignements :

Tél. : 703 549-1500 (poste 3553)

Courriel : meetings@diabetes.org

19 au 22 juin 2003

45^e réunion annuelle de l'Endocrine Society

Philadelphie, PA

Renseignements :

Tél. : 301 941-0200

Courriel : endostuff@endo-society.org

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Aventis Pharma