

Les adénomes à prolactine à Yaoundé : étude analytique de 36 cas consécutifs suivis dans le service de médecine interne de l'Hôpital de Yaoundé de 1990 à 1996.

C. Nouedoui (1), E. Moukouri (2), A. G. Juimo (3), S. Djoumessi (4),
F. Dong A Zok (5), L. Dongmo (6) & W. F. T. Muna (7)

(1) Endocrinologue, Hôpital général, BP 5408, Yaoundé, Cameroun. Email: cnouedo@Uninet.cm

(2) Ophtalmologue, C.H.U. Yaoundé, Cameroun.

(3) Radiologue, Hôpital général, Yaoundé, Cameroun.

(4) Biologiste des hôpitaux, C.H.U. Yaoundé, Cameroun.

(5) Laboratoire de radio immunologie, Hôpital général, Yaoundé, Cameroun.

(6) Neurologue, Hôpital général, Yaoundé, Cameroun.

(7) Chef de service médecine interne, Hôpital général, Yaoundé, Cameroun.

Manuscrit n° 2089. "Clinique". Reçu le 22 juillet 1999. Accepté le 15 mars 2000.

Summary: Pituitary prolactinomas in Yaoundé: analysis of 36 consecutive cases
in the internal medicine unit of the Yaoundé reference hospital.

We analysed the epidemiological, clinical, biological, morphological and therapeutic characteristics of 36 cases of pituitary prolactinomas in Yaoundé, Cameroon.

Diagnosis was made on the basis of neuro-ophtalmological, gynaecological and sexual symptoms associated with quantity determinations of prolactinemia, total testosterone and blood oestrogen, folliculo stimulating hormone and luteining hormone. Expected levels of prolactinemia are above 150 µg/l. Cerebral tomodesitometry and, where possible, magnetic resonance imaging were used. Among the 24 patients on whom a tomodesitometry was performed, 4 male patients presented macroprolactinomas; the remaining 20 patients - mostly female - had microprolactinomas. Macro prolactinomas were found in male patients only, leading to an acute ophtalmological emergency for 2 of them who were operated in Paris-France. All the patients were put on bromocriptine; this molecule has antisecretory and antiproliferative properties, which are very useful in Africa, since surgery is very expensive. Cases of resistance to the molecule exist and new dopaminergic agonists are not yet being used in Cameroon.

Résumé :

Il s'agit de l'analyse de 36 cas de malades présentant des adénomes à prolactine, suivis consécutivement dans le service de médecine de l'hôpital de Yaoundé.

Le diagnostic est basé sur la présence de signes neuro-ophtalmologiques, gynécologiques et sexuels, associés au dosage de la prolactinémie, de la testostéronémie totale, de l'oestrogène (des hormones) folliculine et lutéotropine hypophysaires; puis de la radio de la selle turcique, de la tomodesitométrie (24 patients) et, si possible, de l'image par résonance magnétique (2 patients). Quatre malades masculins présentent des macroprolactinomes, 20 malades, essentiellement des femmes, ont des microprolactinomes. Parmi les 4 hommes, 2 ont bénéficié de l'exérèse par voie transphénoïdale, à Paris. Tous les autres sont sous bromocriptine avec bonne évolution fonctionnelle des signes neuro-ophtalmologiques; quelques malades n'ont pas de réponse satisfaisante, probablement par résistance à la bromocriptine; un certain nombre ont été perdus de vue.

Le but de l'étude est de relever les problèmes posés par cette pathologie au Cameroun qui sont essentiellement d'ordre matériel; les bilans biologiques et morphologiques coûtent cher, la couverture sociale est inexistante. L'indication chirurgicale, quand elle est posée, oblige à une évacuation sanitaire à l'étranger. Cependant les propriétés antisécrétoires et antiprolifératives de la bromocriptine offrent à cette molécule une alternative très utile au Cameroun, même en cas d'indication chirurgicale.

**prolactinoma
tomodesitometry
ophtalmological and sexual sign
bromocriptine
transphenoidal way
hospital
Cameroun
Sub-Saharan Africa**

**prolactinome
tomodesitométrie
signe neuro-ophtalmologique
aménorrhée-galactorrhée
bromocriptine
chirurgie transphénoïdale
hôpital
Cameroun
Afrique intertropicale**

Introduction

Les adénomes à prolactine sont des tumeurs bénignes développées aux dépens des cellules lactotropes du lobe antérieur de l'hypophyse (13). On distingue les microadénomes de diamètre inférieur à 10mm et les macroadénomes de diamètre supérieur à 10 mm (14). Chez la femme, la symptomatologie fonctionnelle est plus précoce, gynéco-obstétricale et

conduit au diagnostic précoce au stade de microadénome; cette symptomatologie est plus tardive chez l'homme, souvent révélée au stade de macroadénome (8).

En Afrique noire au sud du Sahara, les problèmes posés par cette pathologie adénomateuse hypophysaire sont complexes; ils sont dus à la précarité de structures d'explorations biologiques et morphologiques et à la rareté de structures pour la chirurgie spécialisée.

Nous nous proposons de faire l'analyse des aspects cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques de 36 cas de malades présentant un adénome à prolactine, suivis de 1990 à 1996 dans le service de médecine de l'hôpital de Yaoundé. Le but de notre étude est de déterminer les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques et de relever le problème posé par les prolactinomes au Cameroun.

Patients et méthodes

Patients

Pour inclure les malades dans l'étude, nous avons retenu les critères suivants :

- signes d'atteinte sexuelle : baisse de la libido, impuissance sexuelle, aménorrhée, galactorrhée, oligospermionnée, stérilité ;
- troubles neuro-ophtalmologiques : altération du champ visuel, céphalées, anomalies de l'acuité visuelle.

Il a été fait un bilan hormonal incluant le dosage de la prolactinémie, de l'hormone folliculotrope (F. S. H.), de l'hormone lutéotrope (L. H.), de la testostérone totale chez l'homme, des œstrogènes chez la femme.

Le bilan radiologique comportant la radiographie de la selle turcique, la tomographie et l'image par résonance magnétique nucléaire hypophysaire a été réalisé quand il était matériellement possible.

Méthodes

Examen ophtalmologique

Il a été fait systématiquement, à la recherche d'un syndrome campimétrique réalisant une hémianopsie bitemporale, ou cécité d'un côté, hémianopsie temporale de l'autre côté ou hémianopsie latérale homonyme.

Cet examen a aussi recherché :

- la baisse de l'acuité visuelle ;
- la recherche de l'atrophie optique avec pupille pâle à bord net ;
- l'œdème papillaire.

Examen hormonal

Le dosage de la prolactine a été fait sur un prélèvement de sang effectué le matin entre 10 et 11 heures, après 30 minutes d'installation du cathéter, afin d'éliminer l'effet du stress dans l'élévation de la prolactine. Le dosage a été effectué par méthodes immuno-radiométriques.

Une prolactinémie supérieure à 30 µg/l a été considérée comme anormalement élevée ; si elle était supérieure ou égale à 150 µg/l, il s'agissait probablement d'un adénome à prolactine.

Les dosages de la testostérone et de l'œstradiol sanguins ont été faits par méthodes radio-immunologiques. La valeur normale de la testostérone totale est de 13 – 35 mol/l ; celle de l'œstradiol de 12 – 35 g/l.

Les hormones folliculotrope (F.S.H) et lutéotrope (LH) ont été dosées par méthode immuno-radiométrique. Les valeurs normales de FSH sont de 1 à 8 UI/l, celles de la LH sont de 1 à 10 UI/l.

Examens radiologiques

La radiographie de la selle turcique était destinée à la recherche d'images évocatrices d'adénome hypophysaire : augmentation de la taille de la selle turcique, ballonnisation, amincissement de la selle turcique, destruction de cette selle ou aspect de double fond.

La tomographie sans et avec injection de produit de contraste recherchait une anomalie focalisée intra-hypophysaire à type de défaut de la prise du produit de contraste, le bombement focalisé du diaphragme sellaire ; ces signes déterminent le microadénome avec un diamètre inférieur à 10 mm. Le macroadénome est caractérisé par une prise du produit de contraste radiologique avec hyperdensité ; le diamètre est supérieur à 10 mm. On recherche les signes d'extension du macroadénome, soit vers le haut, c'est-à-dire vers le diaphragme sellaire ou suprasellaire avec compression chiasmatique, une expansion vers la citerne optochiasmatique ou refoulant le plancher vers le 3ème ventricule ; une expansion vers le bas avec envahissement du sinus sphénoïdal.

L'image par résonance magnétique nucléaire, quand elle est possible, nécessite une injection de gadolinium : le microadénome apparaît iso-intense par rapport au reste de l'hypophyse et au reste du parenchyme cérébral ; après injection, le microadénome apparaît hypo-intense par rapport au reste du parenchyme hypophysaire. Le macroadénome est caractérisé par l'hypersignal en T1 avant injection et par la prise de contraste après injection. On recherche le caractère hétérogène du macroadénome et l'extension supra-sellaire ou chiasmatique.

En conclusion, les malades ayant un adénome à prolactine sont ceux qui ont une hyperprolactinémie supérieure à 150 µg/l avec images tomographiques ou à résonance magnétique nucléaire de micro ou macroadénome.

Le traitement

Le traitement médical par la bromocriptine est initié selon les modalités suivantes :

1^e jour bromocriptine : 1,25 mg,

2^e jour : 2,5 mg le matin,

du 3^e au 5^e jour : 5 mg en 2 prises,

à partir du 6^e jour : 7,5 mg en trois prises.

Le traitement est interrompu s'il y a une grossesse.

En cas d'adénome volumineux avec expansion sellaire et compression chiasmatique, le traitement à la bromocriptine est entrepris selon les mêmes modalités, la chirurgie de décompression chiasmatique est conseillée.

En cas de décision chirurgicale, le diagnostic formel du prolactinome est fait par analyses immunocytochimiques au microscope photonique qui met en évidence une positivité à l'immunomarquage de cellules lactotropes dans une proportion supérieure à 2/3.

Résultats

De 1990 à 1996, 36 cas d'adénome à prolactine ont été suivis dans le service de médecine interne de l'Hôpital de Yaoundé. Il s'agit de 11 hommes, soit 31 % et 25 femmes, soit 69 %, l'âge moyen est de 23,4 ans avec des extrêmes allant de 21 à 54 ans. La majorité des cas se situe entre 35 et 40 ans.

Symptomatologie fonctionnelle

Les signes ophtalmologiques concernent 7 femmes sur 25, soit 28 % ; par contre, 8 hommes sur 11 ont des signes ophtalmologiques, soit 72 %.

L'aménorrhée-galactorrhée concerne 52 % des femmes.

La galactorrhée isolée est présente chez 21 % des femmes.

Les céphalées sont présentes chez 76 % des malades.

La baisse de la libido est observée chez 75 % des hommes.

Les données radiologiques

Sur 36 malades ayant des signes cliniques et biologiques d'hyperprolactinémie, 24 malades ont subi une tomodensitométrie hypophysaire, soit 66 %; chez 2 malades, l'image par résonance magnétique nucléaire a été réalisée en France.

Dans 22 % des cas, il s'agissait de macroadénome ou de macroprolactinome avec nette prédominance masculine, 78 % sont des microadénomes.

Douze malades, soit 33 %, n'ont pu bénéficier d'une tomodensitométrie hypophysaire, cependant l'aspect radiologique de la selle turcique très agrandie, ballonnée, avec parois sellaires amincies, est révélateur d'une pathologie adénomateuse hypophysaire évoluée, associée à une prolactinémie supérieure à 150 µg/l.

Évolution et traitement

Deux malades ayant un macro-prolactinome avec expansion suprasellaire ont été évacués vers le centre Foch de Paris. Ils ont bénéficié d'une exploration morphologique complète (TDM, IRM) suivie de l'exérèse de l'adénome par voie transphénoïdale.

L'examen immunocytochimique avec immunomarquage est en faveur d'un adénome à prolactine.

En postopératoire, ces deux patients ont été placés sous bromocriptine.

Tous les autres malades sont sous bromocriptine.

Les données hormonales

La prolactinémie est constamment élevée, la valeur moyenne est de 320 µg/l, les extrêmes allant de 216 à 2 100 µg/l.

La testostérone totale est constamment basse chez l'homme, la valeur moyenne est de 4 mol/l, les extrêmes étant de 3 à 7 mol/l.

La F. S. H. est normale dans 21 cas, soit 58 %, basse dans 15 cas, soit 42 %.

La L. H. est normale dans 6 cas, soit 17%, basse dans 30 cas, soit 83 %.

L'œstradiol est normale dans 15 cas, soit 42 %, basse dans 21 cas, soit 58 %.

Discussion

Les adénomes hypophysaires représentent plus de 15 % des tumeurs intracrâniennes dans la série de WALKER et coll. (21); parmi ces adénomes hypophysaires, les prolactinomes représentent plus de 20 % (20); une étude préliminaire au Cameroun révèle que les prolactinomes constituent plus de 40% d'une série d'adénomes hypophysaires dans un service de médecine interne. (17).

Dans le travail que nous présentons, la prédominance féminine est nette, 69 %, à un âge relativement jeune, en période de forte activité gynéco-obstétricale, comme dans la série de MIYAI et coll. (15).

Chez la femme, la symptomatologie obstétricale, aménorrhée, galactorrhée et stérilité, est plus précoce et motive la consultation médicale et le diagnostic précoces (19). Les signes ophtalmologiques sont moins fréquents et plus discrets chez la femme comme dans la série chirurgicale de TERADA et coll. (19). La place de l'imprégnation des œstrogènes est fortement suspectée dans la genèse et la prédominance du prolactinome chez la femme (5). Certains auteurs pensent qu'il n'y a pas de preuve réelle de l'œstrogéno-dépendance des prolactinomes (7). Le problème d'hormono-dépendance des prolactinomes demeure toujours d'actualité puisque GOOREN et coll. ont

décrit chez un homme transsexuel, ayant reçu de fortes doses d'œstrogènes durant six mois, l'apparition d'une hyperprolactinémie, probablement par adénome à prolactine (11).

Par rapport à la femme, le prolactinome est moins fréquent chez l'homme, 31 % dans notre travail; il est découvert à un âge supérieur à celui de la femme comme dans les études de BEREIN et coll. (1) et de DUPUY et coll (9).

Chez l'homme, les signes ophtalmologiques sont plus fréquents que chez la femme, réalisant à l'extrême une urgence neuro-ophtalmologique, comme dans nos deux cas opérés en urgence pour décompression chiasmatique (1,9).

La baisse de la libido et l'impuissance sont fréquemment retrouvées dans le sexe masculin, comme dans le travail de BUVAT et coll. (2).

Le macroadénome est plus fréquent chez l'homme dans notre travail, cela pourrait s'expliquer par le retard de diagnostic (18); dans cette hypothèse, les micro et macroadénome sont deux stades évolutifs d'un même processus de tumorigénèse (18). Cependant, selon GIMENEZ ROGUEPLO et coll., il n'y a pas passage obligatoire du microadénome au macroadénome quelle que soit la durée de l'évolution (10). COOK et coll. (4), MURPHY et coll. (16) pensent que la prépondérance de macroprolactinomes chez l'homme serait due à une fréquence plus élevée d'adénomes à croissance rapide qu'à un retard de diagnostic.

L'adénome à prolactine, dans notre travail, réalise dans une proportion importante un état d'hypogonadisme d'origine centrale; cela associe la baisse des gonadostimulines, F. S. H. et L. H., et la baisse de la testostérone chez l'homme (3).

Cet hypogonadisme d'origine centrale serait dû à l'abolition de la sécrétion pulsatile de la lutéotropin releasing hormone hypothalamique, sécrétion qui devient continue, entraînant l'inhibition des gonadostimulines hypophysaires, F. S. H. et L. H. (3).

Dans notre contexte, le traitement de toutes les formes de prolactinomes, micro et macroprolactinome, est essentiellement médical par la bromocriptine à dose progressive. L'amélioration de la symptomatologie ophtalmologique observée chez nos patients de sexe masculin est probablement due à la propriété antiproliférative de la bromocriptine, comme l'ont évoqué CUNNAH et coll. (6); l'amélioration de l'aménorrhée chez la femme est due à l'effet antisécrétoire de prolactine, au rétablissement de la pulsatilité de la lutéotropin releasing hormone hypothalamique, pulsatilité abolie par l'hyperprolactinémie (8).

La radiographie de la selle turcique, si elle peut montrer des signes en rapport avec l'adénome hypophysaire évolué, connaît des limites dans l'appréciation de la taille et de l'expansion de l'adénome (6); c'est la seule appréciation morphologique disponible partout au Cameroun (17). Ces propriétés antisécrétoires et antiprolifératives de la bromocriptine rendent cette molécule d'un grand appoint dans notre contexte (6).

L'indication opératoire, quand elle est posée, est toujours précédée du traitement médical par la bromocriptine. Cependant, des cas de résistance à cette molécule ont été signalés dans la littérature, avoisinant 27 % (12); ce fait nécessiterait l'utilisation de nouveaux agonistes dopaminergiques non encore disponibles en Afrique noire, la cabergoline et le CV205-502, d'efficacité et de tolérance meilleure (12). Tous ces agonistes dopaminergiques, du fait de leurs propriétés antisécrétoires et antiprolifératives, sont une alternative intéressante en Afrique noire, principalement au Cameroun où les structures pour une chirurgie transphénoïdale spécialisée sont rares et où le coût de cette chirurgie reste au-dessus des possibilités matérielles de la plupart des malades.

Conclusion

L'adénome à prolactine est fréquent au Cameroun; l'examen biologique hormonal, notamment la prolactinémie, permet d'évoquer le diagnostic. Le seul examen morphologique disponible partout est la radiographie de la selle turcique qui connaît des limites dans l'appréciation de la taille et de l'extension de l'adénome. La tomodensitométrie est au-dessus des possibilités matérielles des malades et, par rapport à l'image par résonance magnétique non disponible dans notre milieu, connaît des limites réelles dans l'exploration des adénomes hypophysaires.

L'arme thérapeutique dont nous disposons est la bromocriptine qui possède une propriété antisécrétoire de prolactine et antiproliférative du prolactinome; cependant, des cas de résistance à cette molécule existent et ouvrent la voie à l'utilisation des nouveaux agonistes dopaminergiques d'efficacité et de tolérance meilleure, non encore disponibles au Cameroun.

Références bibliographiques

1. BEREIN M, SHIMON I & HADANI M - Prolactinoma in 53 men: Clinical Characteristics and modes of treatment (male prolactinoma) *J Endocrinol Invest*, 1999, **18**, 436-441.
2. BUVAT J, BUVAT-HERBAUT M, LEMAIRE A, ROCADOT A & FOS-SATI JP - La prolactinémie dans 845 cas de dysfonctions sexuelles masculines cliniquement idiopathiques. *Nouv Presse Med*, 1982, **11**, 3543-3546.
3. CARTER JN, TYSON JE, TOLIS G, VAN VLIETS, FAIMAN C & FRIESEN HG - Prolactin secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med*, 1978, **299**, 847-852.
4. COOK RI, UTTLEY D, WILKINS PR, ARCHER DJ & BELL B - Prolactinomas in men masquerading as invasive skull base tumours. *Br J Neuro Surg*, 1994, **8**, 51-55.
5. COULAM CB, ANNEGERS JF, ABBOUD CF, LAWS ER & KURLAND LT - Pituitary adenoma and oral contraceptives: a case-control study. *Fertil Steril*, 1979, **31**, 25-28.
6. CUNNAH D & BESSER M - Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol*, 1991, **34**, 231-235.
7. DELGRANDE E, TOURNIAIRE J, MATTER D, DONCKIER J, PERRIN G & TROUILLAS J - Le prolactinome chez l'homme. *Rev Franc Endocrinol Clin*, 1996, **37**, 307-317.
8. DEWAILLY D, CORTET-RUDELLI C, LEMAIRE C & GILLOT-LONGELIN C - Hyperprolactinémies. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris) Endocrinologie-Nutrition, 10-023c-10, Gynécologie, 147-A-10, 1997, 14p.
9. DUPUY M, DEROME PJ, PEILLON J, JEDYNAK CP, VISOT A *et al.* - L'adénome à prolactine chez l'homme. Etude pré et post opératoire de quatre vingt cas. *Sem Hôp (Paris)*, 1984, **60**, 2943-2954.
10. GIMENEZ-ROQUEPLO AP, DUPUY M, DELALANDE O, VISOT A, JEYDYNAK CP *et al.* - Le microadénome à prolactine chez l'homme. *Ann Méd Interne*, 1992, **143**, 94-97.
11. GOOREN LJG, ASSIES J, ASSCHEMAN H, DE SIEGTE R & VAN KESSEL H - Estrogen-Induced prolactinoma in a man. *J Clin Endo - crinol Metab*, 1988, **66**, 444-446.
12. HAFIDI A, SAFI S, GHARBI MH, MONZIL CED, BENNANI & KADIRI A - Prolactinomes: résultats thérapeutiques de nouveaux agonistes dopaminergiques. *Rev Franc Endocrinol clin*, 1997, **38**, 15-25.
13. KOVACS K - Prolactin-Producing Tumors of the Human Pituitary: Morphological Features. In: *Prolactin, basic and clinical correlates*. Padova: Liviana Press, 1985, 683-692.
14. LINQUETTE M, MAZZUCA M, FOSSATI P & CHRISTIAENS JL - Essai de classification morphofonctionnelle des adénomes hypophysaires. *Rev Franc Endocrinol*, 1985, **26**, 89-98.
15. MIYAI K, ICHIHARA K, KONDO K & MORIS - Asymptomatic hyperprolactinemia and prolactinoma in the general population-Mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol*, 1986, **25**, 549-554.
16. MURPHY FT, VESELY DL, JORDAN RM, FLANIGAN S, KOHLER PO & GIANT - Invasive prolactinomas. *Am J Med*, 1987, **83**, 995-1002.
17. NOUEDOUI C, MOUKOURIE E, JUIMO AG, DONGMO L, DONG A ZOK F & MUNA WFT - Les adénomes hypophysaires à Yaoundé 1994. *Ann Endocrinol(Paris)*, 1995, **56**, 69.
18. SPARDK RF, WIELS CA, O'REILLY G, RANSIE BJ & BERGLAND R - Hyperprolactinemia in males with and without pituitary macroadénomas. *Lancet*, 1982, **II**, 129-132.
19. TERADA T, KOVACS K, STEFANEANU L & HORVATH E - Incidence, pathology and recurrence of pituitary adenomas: Study of 647 Unselected surgical cases. *Endocrine pathol*, 1995, **6**, 301-310.
20. TROUILLAS J & GIROD C - Adénomes hypophysaires : Histologie et Cytologie. Edition technique. *Encycl Méd Chir (Paris, France)*. Endocrinologie-Nutrition, 1994, 10-023-A-10, 14 pages
21. WALKER AE, ROBIN M & WEINFELD FD - Epidemiology of brain tumors: the national surgery of intracranial neoplasms. *Neuro - logic*, 1985, **35**, 219-226.